

Krebsinzidenz nach Herzkatheteruntersuchung bei Kindern im Alter unter acht Jahren zwischen 1999 und 2013 über einen Beobachtungszeitraum von sieben Jahren

Helen Scholtissek

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Peter Ewert
2. Prof. Dr. Agnes Görlach

Die Dissertation wurde am 27.07.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 05.06.2024 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
TABELLENVERZEICHNIS	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2 FACHLICHER HINTERGRUND	3
2.1 ANGEBORENE HERZFEHLER	3
2.1.1 BILDGEBUNG	3
2.1.1.1 Nicht-invasive Bildgebung	3
2.1.1.2 Invasive Bildgebung – Herzkatheteruntersuchung	4
2.1.1.2.1 Indikation und Kontraindikation	5
2.1.1.2.2 Durchführung	6
2.1.1.2.3 Risiken und Komplikationen	8
2.1.2 HERZOPERATION	9
2.2 STRAHLENBELASTUNG UND STRAHLENSCHUTZ	10
2.2.1 RECHTLICHE GRUNDLAGEN UND REGELUNGEN	10
2.2.2 STRAHLENBELASTUNG IM HK UND IM TÄGLICHEN LEBEN	11
2.2.3 STRAHLENSCHÄDEN	12
2.2.4 STRAHLENSCHUTZ	15
2.2.5 KREBSENTWICKLUNG BEI KINDERN DURCH IONISIERENDE STRAHLUNG	16
3 METHODEN	17
3.1 STUDIENDESIGN	17
3.2 PATIENTENKOLLEKTIV	17
3.3 KONTROLLGRUPPEN	18
3.4 DATENGEWINNUNG UND DATENAUFBEREITUNG	20
3.5 BERECHNUNG DER EFFEKTIVEN STRAHLENDOSEN – SEKUNDÄRE FRAGESTELLUNG	21
3.6 STATISTIK	22
4 ERGEBNISSE	24
4.1 EINGESCHLOSSENE PATIENTEN	24
4.2 TUMORINZIDENZ	24
4.2.1 FALLGRUPPE	24
4.2.2 TUMORENTWICKLUNG IM VERGLEICH ZUR NORMALBEVÖLKERUNG	25
4.3 STRAHLENBELASTUNG – SEKUNDÄRE FRAGESTELLUNG	27
4.3.1 FALLGRUPPE	27
4.3.2 KONTROLLGRUPPEN	28

4.3.3	EINGEBETTETE FALL-KONTROLLSTUDIE	28
4.3.3.1	Erste Herangehensweise	28
4.3.3.2	Zweite Herangehensweise	29
5	<u>DISKUSSION</u>	<u>31</u>
5.1	ZUSAMMENFASSUNG	31
5.2	METHODIK.....	33
5.2.1	PATIENTENKOLLEKTIV	33
5.2.2	FALLGRUPPE	33
5.2.3	KONTROLLGRUPPEN	34
5.2.4	BERECHNUNG DER EFFEKTIVEN STRAHLENDOSEN – SEKUNDÄRE FRAGESTELLUNG.....	35
5.2.5	STATISTIK	36
5.3	ERGEBNISSE	36
5.3.1	TUMORINZIDENZ	37
5.3.2	STRAHLENBELASTUNG – SEKUNDÄRE FRAGESTELLUNG.....	39
5.3.3	GENETISCHE VORERKRANKUNGEN	40
5.3.4	LIMITATIONEN DER STUDIE	42
5.3.5	AUSBlick	42
6	<u>FAZIT</u>	<u>44</u>
7	<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>45</u>
8	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>51</u>

Abkürzungsverzeichnis

- CHD: Kongenitale Herzfehler
HK: Herzkatheteruntersuchung
LDIR: low-dose ionizing radiation - niedrige Dosen an ionisierender Strahlung
CT: Computertomographie
MRT: Magnetresonanztomografie
HZV: Herzzeitvolumen
EKG: Elektrokardiografie
DKKR: Deutsches Kinderkrebsregister der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
DHM: Deutsches Herzzentrum in München an der Technischen Universität München
SIR: standardisierte Inzidenzrate
mSv: Millisievert
KF: Konversionsfaktoren
SIR: Standardisierte Inzidenzraten

In der folgenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit bei den Personenbezeichnungen Patient und Patientin, Kardiologe und Kardiologin, sowie Arzt und Ärztin das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind dabei aber immer alle Geschlechter.

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Altersabhängige Konversionsfaktoren für posterior-anterioren und lateralen Strahlengang.
Tabelle 2: Übersicht über die zwei Herangehensweisen zur Auswertung der sekundären Fragestellung.
Tabelle 3: Aufstellung über Informationen zu den zehn Fallpatienten mit: Geschlecht, Krebsentitäten, Alter bei der ersten HK, Alter bei Krebsdiagnose und zu eventuellen genetische Vorerkrankungen.

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Vergleich der kumulativen Krebsinzidenz bei 2765 Kindern, die vor ihrem achten Lebensjahr zwischen 1999 und 2013 mindestens eine HK hatten und der erwarteten Krebsinzidenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung, mit einem 95%-Konfidenzintervall.
Abbildung 2: Vergleich der kumulativen Krebsinzidenz bei 1692 Kindern, die vor ihrem ersten Lebensjahr zwischen 1999 und 2013 mindestens eine HK hatten und der erwarteten Krebsinzidenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung, mit einem 95%-Konfidenzintervall.
Abbildung 3: Vergleich der kumulativen effektiven Strahlenbelastungen in mSv zwischen der Fallgruppe und der Kontrollgruppe 1. Berücksichtigung aller HK unabhängig vom durchgeführten Zeitpunkt.
Abbildung 4: Vergleich der kumulativen effektiven Strahlenbelastungen in mSv zwischen den Kindern der Fallgruppe und Kontrollgruppe 1, die ihre erste HK im ersten Lebensjahr erhalten hat. Berücksichtigung aller HK unabhängig vom durchgeführten Zeitpunkt.
Abbildung 5: Vergleich der kumulativen effektiven Strahlenbelastungen in mSv zwischen der Fallgruppe und Kontrollgruppe 2. In der Fallgruppe wurden nur die relevanten effektiven Strahlendosen berücksichtigt.

Abbildung 6: Vergleich der kumulativen effektiven Strahlenbelastungen in mSv zwischen den Kindern der Fallgruppe und Kontrollgruppe 2, die ihre erste HK im ersten Lebensjahr erhalten haben. In der Fallgruppe wurden nur die relevanten effektiven Strahlendosen berücksichtigt.

1 Einleitung und Fragestellung

Kongenitale Herzfehler (Congenital Heart Disease, CHD) sind die häufigsten angeborenen Anomalien (EUROCAT, 2013 to 2019; Lindinger et al., 2010) und sind bei Kindern die Hauptdiagnose bei Krankenhausaufenthalten, die mit Sterblichkeit verbunden sind (Beauséjour Ladouceur et al., 2016). Umso erfreulicher ist es, dass es aufgrund von Fortschritten in der Technik und mehr Behandlungsmöglichkeiten (Journy et al., 2018) in den letzten 20 Jahren zu einer Abnahme der Kindersterblichkeit gekommen ist (Khairy et al., 2010).

Herzkatheteruntersuchungen (HK) haben in der heutigen Zeit nicht nur einen hohen diagnostischen Stellenwert bei CHD, sondern mittlerweile auch eine große therapeutische Bedeutung in der Kardiologie erlangt (Ait-Ali et al., 2010; Bacher et al., 2005; Lucas et al., 2006). Durch eine Senkung der Sterblichkeit führt die HK zu einem verlängerten Überleben bei Patienten mit CHD (Khairy et al., 2010). Neben der reinen Diagnostik können auch Interventionen zur Therapie unterschiedlicher Fehlbildungen durchgeführt werden. Damit stellt sie eine wichtige Alternative zu einer Herzoperation am offenen Herzen dar (Blum et al., 2021a). Es existiert ein weites Spektrum an Indikationen für die Durchführung einer HK, wie z.B. Lungenerkrankungen, pulmonale Hypertonie, Herzklappenerkrankungen oder Shuntvitien. Außerdem können während einer HK verschiedene Parameter beobachtet und gemessen werden, die für die Diagnostik und Therapie der CHD notwendig sind. (Blum et al., 2021b; Hamm et al., 2008; Schumacher et al., 2008; Winkhardt, 2017a, 2017b)

Deshalb ist es auch nicht verwunderlich, dass es einen Anstieg an diagnostischen und interventionellen Prozeduren mit Exposition gegenüber niedrigen Dosen an ionisierender Strahlung (LDIR) gibt (Beauséjour Ladouceur et al., 2016; van Buuren & Horstkotte, 2009). Der mit der Untersuchung einhergehenden ionisierenden Strahlung sind Kinder immer früher im Leben ausgesetzt (Beauséjour Ladouceur et al., 2016).

Insbesondere Patienten mit schweren CHD haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit LDIR zu durchlaufen (Beauséjour Ladouceur et al., 2016; Onnasch et al., 2007).

Drei Prozeduren, die in der Medizin mit ionisierender Strahlung zum Einsatz kommen, machen 95% der totalen effektiven Dosis aus: die diagnostische HK, die

interventionelle HK und die Computertomographie (CT) (Ait-Ali et al., 2010). Nur ca. 1,5% der Untersuchungen bei Patienten mit CHD sind HK, diese fallen aber mit 60% der totalen Strahlenbelastung ins Gewicht (Johnson et al., 2014).

Die Kombination aus CHD und folgender Exposition gegenüber ionisierender Strahlung ist so relevant, da eine Strahlenbelastung in jungen Lebensjahren zu einer lebenslänglichen Erhöhung des natürlichen altersspezifischen Krebsrisikos führen kann. Das Risiko für bösartige Erkrankungen ist umso höher, desto jünger die Patienten bei Strahlenexposition sind und desto höher die gesamte Strahlendosis ausfällt. (Preston et al., 2007 Jul; Preston et al., 2008)

Die primäre Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist: Haben Kinder mit CHD, die früh im Leben einer HK und der damit einhergehenden ionisierender Strahlung ausgesetzt waren, ein höheres Krebsrisiko als die deutsche Allgemeinbevölkerung? Dafür wird in dieser retrospektiven Analyse die Krebsinzidenz von 2765 Kindern mit einer CHD und Wohnort in Deutschland ermittelt, die vor ihrem achten Lebensjahr zwischen dem 01.01.1999 und 31.12.2013 im Deutschen Herzzentrum München, Klinik an der Technischen Universität München (DHM, Tertiärzentrum für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie) mindestens eine HK erhalten haben. Anschließend erfolgt ein Vergleich mit der erwarteten Krebsinzidenz der deutschen Allgemeinbevölkerung. Zu dieser Arbeit gibt es bereits eine Vorstudie vom DHM. Sie schließt einen Zeitraum von Anfang 1980 bis Ende 1998 ein, in welcher eine mehr als vier-fach erhöhte Krebsinzidenz bei Kindern festgestellt wurde, die in ihrem ersten Lebensjahr mindestens eine Herzkatheteruntersuchung erhalten haben (Stern et al., 2020). Mit dieser Arbeit wird die Fragestellung der Vorstudie für den aktuellen Zeitraum und für eine erweiterte Patientengruppe neu betrachtet.

Die sekundäre Fragestellung untersucht: Waren die Kinder, die eine Neoplasie entwickelt haben, während der durchgeführten HK auch einer höheren individuellen Strahlenbelastung ausgesetzt?

Zum besseren Verständnis wird zu Beginn dieser Arbeit auf den fachlichen Hintergrund eingegangen, der unseren beiden Fragestellungen zu Grunde liegt. Es

werden die Diagnostik und Therapie von CHD erläutert, anschließend wird auf die Strahlenbelastung sowie den Strahlenschutz eingegangen.

Die Forschungsarbeit wurde im August 2022 auf dem Kongress der European Society of Cardiology (ESC) in Barcelona als digitales Poster präsentiert.

An der Veröffentlichung der Forschungsdaten wird gerade gearbeitet.

2 Fachlicher Hintergrund

2.1 Angeborene Herzfehler

Angeborene Herzfehler betreffen ca. 1% aller Lebendgeburten und stellen zudem die häufigste Fehlbildung eines einzelnen Organs dar (single organ malformations). Der größte Anteil, ca. 60%, sind einfache Fehlbildungen wie Septumdefekte, dabei ist der Ventrikelseptumdefekt mit fast 50% der häufigste angeborene Herzfehler. Moderate Anomalien betreffen ca. 27%, und deutlich komplexere Anomalien betreffen nur ca. 12-15% der Fälle. (Blum et al., 2021c; Lindinger et al., 2010)

2.1.1 Bildgebung

Es gibt verschiedene nicht-invasive und invasive Bildgebungen zur Diagnostik, Beurteilung und Therapie angeborener Herzfehler. In der folgenden Erläuterung wird sich bei den nicht-invasiven Untersuchungsmethoden auf die Echokardiografie und die Magnetresonanztomografie (MRT) beschränkt. Bei den invasiven Verfahren wird aufgrund des Schwerpunktes dieser Doktorarbeit nur die HK näher erläutert.

2.1.1.1 Nicht-invasive Bildgebung

Bei der Echokardiografie wird die Anatomie und die Funktion des Herzens dargestellt. Diese Untersuchung wird mithilfe von Schallköpfen durchgeführt, welche Ultraschallwellen aussenden. Dadurch kann auf die schädliche ionisierende Strahlung verzichtet werden. Die Bildgebung kann sowohl transthorakal als auch bei erschwerten Schallbedingungen, nicht ausreichender Aussagekraft eines transthorakalen Schalls und zur besseren Darstellung des linken Ventrikels transösophageal durchgeführt werden. (Blum et al., 2021b) Die Planung einer HK kann durch eine vorausgehende Echokardiografie gezielt geplant werden und stellt daher eine häufige Voruntersuchung zur HK dar (Hamm et al., 2008).

Bei der Herz-MRT entsteht die Bildgebung durch ein externes Magnetfeld, Gradientenspulen und von extern applizierte Radiofrequenzen, welche eine präzise Darstellung des Herzens, der Gefäße und auch der gegebenenfalls vorliegenden Herzfehler ermöglicht. Auch bei dieser Bildgebung wird auf ionisierende Strahlung verzichtet. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Kreislaufvolumina gemessen werden können und daraus resultierend der Schweregrad eines Herzvitiums bestimmt werden kann. (Blum et al., 2021b)

Untersuchungen, wie die Echokardiografie und die MRT, aber auch die kardiovaskuläre CT Untersuchung (hier nicht behandelt), haben die Diagnostik von CHD wesentlich verbessert (Fox et al., 2003).

2.1.1.2 Invasive Bildgebung – Herzkatheteruntersuchung

Die HK hingegen ist ein invasives Verfahren, bei welchem durch eine Punktion von Arterien oder Venen ein Katheter zum Herzen geführt wird und diverse Parameter gemessen werden können. Durch die Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel und gleichzeitiger Durchleuchtung mit ionisierender Strahlung werden die Herzbinnenräume, die Gefäße sowie der Blutfluss dargestellt. Durch diese Untersuchung können Informationen gewonnen werden, die essenziell sind, um einen Herzfehler behandeln zu können. Zudem können während einer HK auch Interventionen, also eine Therapie, durchgeführt werden. (Blum et al., 2021b)

In Deutschland zeigt die HK eine zunehmende Relevanz im klinischen Alltag. Die Zahl der durchgeführten diagnostischen HK und auch der damit einhergehenden Interventionsquoten steigt stetig an. Während im Jahr 2000 594.898 diagnostische HK mit einer Interventionsquote von 30,31% durchgeführt wurden, waren es im Jahr 2007 bereits 830.658 diagnostische HK mit einer Interventionsquote von 35,96%. (van Buuren & Horstkotte, 2009)

Dadurch wird deutlich, wie wichtig das Verständnis über Chancen und Risiken dieser Untersuchung sind.

2.1.1.2.1 Indikation und Kontraindikation

Die Echokardiografie und die MRT konnten die Diagnostik von CHD in den letzten Jahren verbessern. Durch ihren Einsatz, beispielsweise zur Darstellung des rechten Ventrikels und großer Venen, können bereits viele Fragestellungen geklärt werden. Die HK ist vermehrt speziellen Fragestellungen, großen bzw. komplexen Fehlbildungen und angeborenen Herzfehlern vorbehalten. Wichtig ist, dass die HK immer einer strengen Indikationsstellung unterliegt, welche durch den durchführenden Kardiologen überprüft werden. Im Vorfeld der Untersuchung sollte eine sorgfältige Anamnese erhoben, eine klinische und echokardiografische Untersuchung erfolgen sowie eine Verdachtsdiagnose gestellt werden. (Fox et al., 2003; Hamm et al., 2008; Schumacher et al., 2008; Winkhardt, 2017b)

Einige Indikationen für die Durchführung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung sind z.B. Lungenerkrankungen und pulmonale Hypertonie, Shuntvitien und ein offener Ductus Botalli. Häufig wird die Rechtsherzkatheteruntersuchung mit einer HK des linken Herzens (Lävokardiografie) und einer Koronarangiografie verbunden. In der Lävokardiografie wird vor allem die linksventrikuläre Funktion bestimmt, welcher eine wesentliche prognostische Bedeutung zugeschrieben wird. Es besteht die Möglichkeit diverser hämodynamischer Messungen wie z.B. des systemischen Blutdrucks, des enddiastolischen Drucks des linken Ventrikels, des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks, der arteriellen, venösen und gemischt venösen Sauerstoffsättigung, der Shuntvolumina, sowie der Messung des Herzzeitvolumens (HZV) und des Herzindex (HZV im Verhältnis zur Körperoberfläche). (Hamm et al., 2008; Schumacher et al., 2008; Winkhardt, 2017a, 2017b)

Es bestehen einige relative Kontraindikationen für die Durchführung einer HK. Dazu zählen z.B. akute Infektionen oder akute pulmonale Erkrankungen. Je nach Quelle werden auch absolute Kontraindikationen beschrieben, wie z.B. eine extreme Zyanose oder eine schwere Herzinsuffizienz. Es sollte aber immer eine Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden, da selbst bei absoluten Kontraindikationen eine konservative Therapie und die Dringlichkeit einer Operation gegeneinander abgewogen werden müssen. (Bonzel & Hamm, 2009 ; Hamm et al., 2008; Schumacher et al., 2008)

2.1.1.2.2 Durchführung

Vor jeder HK sollte die Indikation durch einen Kardiologen oder eine Kardiologin überprüft und eine Anamnese, sowie eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden. Außerdem ist es obligat, dass vor der Untersuchung ein Aufklärungsgespräch stattfindet und eine Einverständniserklärung vorliegt. Je nach Indikation, Fragestellung und Vorerkrankungen des Patienten werden kardiologische Voruntersuchungen durchgeführt. Hierbei kommen beispielsweise die Elektrokardiografie, die Echokardiografie, die MRT, sowie Belastungsuntersuchungen zum Einsatz. (Hamm et al., 2008; Winkhardt, 2017b)

Es wird die Linksherzkatheteruntersuchung von der Rechtsherzkatheteruntersuchung unterschieden. In den beiden Untersuchungen können unterschiedliche Parameter für Diagnostik und Therapie beobachtet, erhoben und Interventionen durchgeführt werden. Vor Beginn der Untersuchung sollte ein suffizienter venöser Zugang gelegt, eine kontinuierliche EKG-Registrierung gewährleistet werden, sowie eine sterile Abdeckung und eine Hautdesinfektion erfolgen. Für eine HK wird nach lokaler Betäubung eine Arterie oder Vene punktiert, bei einem Linksherzkatheter beispielsweise die A. radialis oder die V. femoralis bei einem Rechtsherzkatheter. Anschließend kann der Katheter über einen Draht vorgeschoben und Zugang zum Herzen, den Herzhöhlen, sowie der Gefäße erlangt werden. Bei Bedarf kann die HK auch in Analgosedierung durchgeführt werden. Durch Punktion einer Vene, wie der V. femoralis, der V. basilica oder der V. cubitalis, werden antegrad der venöse Kreislauf, das rechte Herz und die Pulmonalgefäße erreicht. Über die Punktion einer Arterie, wie der A. femoralis, der A. radialis oder der A. brachialis wird retrograd Zugang zum arteriellen Kreislauf und dem linken Herzen erlangt. (Blum et al., 2021b; Hamm et al., 2008; Schumacher et al., 2008; Winkhardt, 2017a, 2017b)

Die Wahl des arteriellen Zugangs hängt von der Vorerfahrung des durchführenden Arztes, des Durchmessers der benötigten Katheter und auch der Konstitution des Patienten und somit den Zugangsmöglichkeiten zu den Gefäßen ab. Der femorale Zugang ist der einfachste und für große Katheterdiameter geeignet. Er birgt aber ein Risiko von schweren Nachblutungen und Gefäßkomplikationen von je 1%. Für den radialen Zugang ist viel Übung und Erfahrung notwendig, dieser birgt aber ein deutlich geringeres Nachblutungsrisiko und Risiko für vaskuläre Komplikationen. In ca. 3-10%

der Fälle kann es nach Punktion zu einem Verschluss der A. radialis kommen. Deshalb sollte vor der Punktion zur Kontrolle der Versorgung und Durchgängigkeit des Hohlhandbogens der Allen-Test durchgeführt werden. Da es sich bei der A. radialis nicht um ein Endstromgebiet handelt, ist der Verschluss meist asymptomatisch. Auf die A. brachialis wird zurückgegriffen, wenn ein Zugang über die A. femoralis nicht möglich ist und für den radialen Zugang zu wenig Erfahrung auf Seiten des Arztes vorhanden ist. Bei der A. brachialis handelt es sich im Gegensatz zur A. radialis um ein Endstromgebiet. Aufgrund dessen muss bei einem thrombotischen Verschluss der A. brachialis eine chirurgische Intervention mit Entfernung des Thrombus erfolgen, da sonst die Durchblutung distal des Verschlusses nicht mehr gewährleistet ist. (Hamm et al., 2008; Winkhardt, 2017b)

Für die Punktion der Gefäße wird meist die modifizierte Seldingertechnik genutzt. Dabei wird nach Punktion eine Schleuse in das Gefäß eingeführt, um einen atraumatischen Wechsel der benötigten Katheter zu gewährleisten. (Hamm et al., 2008)

Die flexiblen Sonden werden unter Röntgendurchleuchtung bis zu den großen Gefäßen vorgeschoben. Da die Sonden röntgendicht sind, kann ihre Position damit jederzeit kontrolliert werden. Wichtig ist hierbei, dass die Katheter immer vollständig mit Flüssigkeit gefüllt sind und keine Luft im Lumen mehr enthalten ist. Liegt der Katheter an der richtigen Position, kann röntgendichtes, wasserlösliches Kontrastmittel verabreicht werden, um die Gefäße und Herzhöhlen unter Durchleuchtung darzustellen. Es können beispielsweise die Lage, Größe und Form der Ventrikel dargestellt, aber auch Shunts sowie Fehleinmündungen und die Auswurfleistung sichtbar gemacht werden. Da das Kontrastmittel auch Nebenwirkungen und Allergien hervorrufen kann, sollte nur so viel wie nötig und so wenig wie möglich verwendet werden und vor Verabreichung die Schilddrüsen-, sowie die Nierenfunktion untersucht werden. (Hamm et al., 2008; Schumacher et al., 2008; Winkhardt, 2017b)

Nun können die Anatomie dargestellt, Fragestellungen geklärt, Parameter gemessen und gegebenenfalls Interventionen durchgeführt werden. Es ist relevant zu betonen, dass die HK mittlerweile nicht mehr eine rein diagnostische Untersuchung ist, sondern auch als Therapie einen hohen Stellenwert erreicht hat (Bacher et al., 2005) (Ait-Ali et

al., 2010) (Lucas et al., 2006). Für die Durchführung spezifischer Untersuchungen und Interventionen wird auf weitere Lehrbücher verwiesen. Einige Indikationen und Parameter, welche gemessen und untersucht werden können, finden sich oben im Kapitel *2.1.1.2.1 Indikationen und Kontraindikationen*.

Nach Beendigung der HK werden alle Katheter, Schleusen und Materialien entfernt, und es sollte eine anschließende Kompression des punktierten Gefäßes erfolgen. Bei Arterien ist eine längere Kompression notwendig als bei venösen Zugängen. Zudem sollte die Punktionsstelle auf Komplikationen untersucht werden und eine postinterventionelle Überwachung erfolgen. Wenn die A. femoralis als Zugang gewählt wurde, sollte eine Bettruhe von mehreren Stunden eingehalten werden, bei Punktion der A. radialis ist diese nicht notwendig. (Bonzel & Hamm, 2009 ; Hamm et al., 2008; Winkhardt, 2017b)

Wie bereits oben erwähnt, wird für die Durchleuchtung bei der HK ionisierende Strahlung eingesetzt, welche auch negative Auswirkungen auf den Körper haben kann. Diese wird im Kapitel *2.2 Strahlenbelastung und Strahlenschutz* untersucht.

Aufgrund dieser Konsequenz haben eine genaue Dokumentation der HK und die Qualitätssicherung einen hohen Stellenwert. Es kommen standardisierten Protokolle zum Einsatz (Linnet et al., 2009). Dokumentiert werden beispielsweise der Untersuchungsablauf, der gewählte Zugang, die einzelnen Untersuchungsschritte, benötigte Materialien, die Menge des verabreichten Kontrastmittels sowie auftretende Nebenwirkungen und Komplikationen (Hamm et al., 2008; Schumacher et al., 2008).

2.1.1.2.3 Risiken und Komplikationen

Die HK birgt neben den Chancen und Vorteilen, wie einem verlängerten Überleben durch Senkung der Mortalität der Grunderkrankung (Khairy et al., 2010), auch Risiken und Komplikationen.

Bei der HK kann es durch Punktion von Gefäßen und die Verwendung von Schleusen, Kathetern und anderem Fremdmaterial zu Gefäßverletzungen, Nachblutungen, koronarem Gefäßverschluss und Auslösung von Herzrhythmusstörungen bis hin zur Asystolie kommen. Seltene Komplikationen sind Thromboembolien und das

Versterben des Patienten. Bei Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel kann es zu intramuralen Kontrastmittelinjektionen kommen sowie eine allergische Reaktion hervorgerufen, die Schilddrüsenfunktion beeinflusst oder eine Nierenschädigung ausgelöst werden. (Blum et al., 2021b; Hamm et al., 2008; Schumacher et al., 2008)

Wie bereits beschrieben kann durch das Verwenden von standardisierten Protokollen, erhöhtem Bewusstsein für die Folgen von ionisierender Strahlung auf den menschlichen Organismus und dem Befolgen klarer Empfehlungen die Strahlenbelastung, welcher die Patienten während einer HK ausgesetzt sind, reduziert werden (Abalo et al., 2021; Linet et al., 2009). Dies ist wichtig, da eine erhöhte Strahlenexposition mit einem lebenslänglich erhöhten Risiko einhergeht, eine Tumorerkrankung zu entwickeln (Johnson et al., 2014; Journy et al., 2018; Preston et al., 2007 Jul). Vor allem die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung sehr früh im Leben, wie in der Kindheit oder dem Jugendalter, stellt ein erhöhtes Risiko für eine Krebsentwicklung im späteren Leben dar (Abalo et al., 2021; Ait-Ali et al., 2010; Gräfe & Hirsch, 2020; Journy et al., 2018; Preston et al., 2007 Jul; Preston et al., 2008). Zudem wird erneut erwähnt, dass nur dann eine HK durchgeführt werden soll, wenn diese für die weitere Diagnostik und Therapie der Patienten notwendig ist („rechtfertigende Indikation“), um auch hier unnötige Risiken und Nebenwirkungen sowie eine weitere Strahlenbelastung zu vermeiden (Gräfe & Hirsch, 2020; Linet et al., 2009).

Weitere Informationen zur Strahlenbelastung, Strahlenschutz und den Auswirkungen ionisierender Strahlung auf die Zelle finden sich im Kapitel 2.2 *Strahlenbelastung und Strahlenschutz*.

2.1.2 Herzoperation

In diesem Kapitel werden die Informationen zu Herzoperationen aus einem Buch von Blum et al. (Blum et al., 2021a) zusammengefasst.

Herzfehler können durch verschiedene Therapiemöglichkeiten versorgt werden. Eine Alternative zur Herzoperation ist die zuvor beschriebene interventionelle HK. Die Herzoperation hat weiterhin einen großen Stellenwert in der Therapie der CHD. Die Eröffnung des Thorax erfolgt meist durch eine Sternotomie, alternativ durch eine laterale Thorakotomie. Um ungestört am Herzen operieren zu können ist es notwendig,

die Patienten an eine Herz-Lungen-Maschine anzuschließen. Hierdurch entsteht eine extrakorporale Zirkulation, was bedeutet, dass die Pumpfunktion des Herzens und die Oxygenierungsfunktion sowie der Stoffaustausch der Lunge durch eine Maschine übernommen werden. Es stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung: Zum einen die anatomische Korrektur der Fehlbildung. Diese hat das Ziel, die natürliche Anatomie des Herzens wiederherzustellen.

Andererseits gibt es auch eine physiologische Korrektur, welche darauf abzielt, Herz und Lunge zu entlasten und damit eine Zyanose zu beseitigen. Primäres Ziel dieser Methode ist es, die Funktion zu optimieren.

Da nicht jedes Herzvitium direkt nach der Geburt oder nach der Diagnose endgültig behandelt werden kann, kommen vorbereitende Operationen und Interventionen zum Einsatz. Diese sind eine Zwischenlösung, bis eine optimale Korrektur des Herzfehlers möglich ist oder dienen als Vorbereitung auf einen folgenden Eingriff.

Es kann auch eine Kombination aus verschiedenen Behandlungstechniken durchgeführt werden, sogenannte Hybrid-Operationen.

Relevant zu wissen ist, dass die genannten Operationen auch gewisse Risiken bergen. Das Sterberisiko bei einer solchen Operation an Kindern liegt in Deutschland bei ca. 2,5%. Es schwankt je nach Komplexität des Eingriffs zwischen 0 und 15%. Zudem kann es zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen, Nachblutungen, Pumpversagen, Niereninsuffizienz, Multiorganversagen und Hirnschäden kommen. (Blum et al., 2021a)

2.2 Strahlenbelastung und Strahlenschutz

2.2.1 Rechtliche Grundlagen und Regelungen

Bei der Verwendung von ionisierender Strahlung existieren gesetzliche Regelungen, an welche sich Ärzte und das behandelnde Team halten müssen. Eine davon besagt, „dass ein Arzt nur dann eine bildgebende Diagnostik mittels ionisierender Strahlen anordnen darf, wenn er die Fachkunde per Kurssystem als praktische Sachkundezeit unter Anleitung eines fachkundigen Arztes erworben hat“ (Gräfe & Hirsch, 2020). Zudem besteht die Pflicht, dass vor einer Untersuchung mit ionisierender Strahlung

eine ‚rechtfertigende Indikation‘ für diese Diagnostik oder Therapie besteht, da eine nicht durchgeführte Untersuchung ein effektivstes Mittel zur Verminderung und Vermeidung der Strahlenbelastung ist (Gräfe & Hirsch, 2020; Hamm et al., 2008; Linet et al., 2009). Diese Regelungen finden sich in (*Strahlenschutzgesetz § 83*).

2.2.2 Strahlenbelastung im HK und im täglichen Leben

Die Strahlenbelastung, der ein Mensch im Laufe seines Lebens ausgesetzt ist, ist nicht ausschließlich auf den medizinischen Einsatz von ionisierender Strahlung zurückzuführen. Jeder Mensch ist in seinem Alltag einer Strahlenbelastung von ca. 3,9 Millisievert (mSv) pro Jahr ausgesetzt. Ca. 1,8mSv davon sind tatsächlich auf künstliche bzw. zivilisatorische Strahlung zurückzuführen, das heißt eine Strahlenbelastung durch medizinische und technische Geräte. Die Strahlenbelastung durch technische Geräte ist im Vergleich zur Strahlenbelastung durch den medizinischen Einsatz von ionisierender Strahlung aber vernachlässigbar gering. Die restlichen 2,1mSv entstehen durch die sogenannte natürliche Strahlung. Hiermit ist kosmische und terrestrische Strahlung gemeint sowie Strahlung aus der Nahrung und Radon, welches sich in Wohnungen und Gebäuden befinden kann. (Gräfe & Hirsch, 2020; Grunert, 2019)

In der Medizin gibt es mittlerweile eine Bandbreite an Untersuchungs- und Therapiemethoden, bei denen ionisierende Strahlung genutzt wird. Die mit ca. 80% am häufigsten durchgeführte Untersuchung ist das konventionelle Röntgen. Die Strahlenbelastung, welche durch die Röntgenaufnahmen entsteht, ist aber nur für einen geringen Teil der kollektiven effektiven Strahlendosis verantwortlich (ca. 0,4%-10%). Dahingegen wird eine CT nur in ca. 9% der Fälle eingesetzt, macht aber bereits 66% der effektiven Dosis aus. Mit 3% werden Angiografien und Interventionen noch seltener durchgeführt, machen aber einen Anteil von ca. 18% der effektiven Dosis aus. Es wird also deutlich, dass die Verfahren, welche seltener zum Einsatz kommen, den größeren Teil der Strahlenexposition und somit der Strahlenbelastung eines Patienten ausmachen. (Gräfe & Hirsch, 2020; Grunert, 2019)

Die drei Prozeduren mit Einsatz von ionisierender Strahlung, welche für 95% der totalen kollektiven effektiven Dosis verantwortlich sind, sind die diagnostische HK, die

interventionelle HK und die CT (Ait-Ali et al., 2010). Weit führend ist hierbei die CT (Grunert, 2019; Han BK. et al., 2013; Kulkarni et al., 2016).

Die effektive Dosis, welche durch eine diagnostische HK entsteht, liegt im Median bei 4,6mSv, die eines interventionellen HK bei 6mSv (Ait-Ali et al., 2010; Bacher et al., 2005). Wenn man die Mittelwerte der Strahlenbelastung durch eine umfassende diagnostische HK und einer interventionellen HK vergleicht, sieht man eine um ca. 37% signifikant höhere benötigte effektive Dosis in den interventionellen HK im Vergleich zu den diagnostischen HK (Onnasch et al., 2007). Die mediane kumulative effektive Dosis durch eine HK liegt je nach Quelle bei 2,7-16,5mSv (Ait-Ali et al., 2010; Harbron et al., 2015; Johnson et al., 2014; Jones et al., 2017). Es gibt aber eine weite Bandbreite und eine hohe Variabilität an Strahlenbelastung während der einzelnen HK, welche in verschiedenen Studien dokumentiert wurde (0,1-259mSv) (Harbron et al., 2015; Johnson et al., 2014; Jones et al., 2017; Journy et al., 2018).

Die Anzahl an durchgeführten Prozeduren mit LDIR in der Bevölkerung steigen stetig an. Hiervon betroffen sind vor allem Patienten mit schweren CHD, aufgrund der häufigen Notwendigkeit von Mehrfach-HK für Diagnostik und vor allem Interventionen. Zudem sinkt gleichzeitig das mediane Alter, in welchem die Patienten ihre erste LDIR-Prozedur durchlaufen. (Beauséjour Ladouceur et al., 2016; Lucas et al., 2006; Onnasch et al., 2007; van Buuren & Horstkotte, 2009)

Aus diesem Grund ist das Verständnis für potenzielle Strahlenschäden und den Strahlenschutz elementar.

2.2.3 Strahlenschäden

Ionisierende Strahlung hat schädliche Auswirkungen auf die Zelle. Man unterteilt diese Schäden in stochastische und deterministische Schäden.

Stochastische Schäden basieren auf einer Auftrittswahrscheinlichkeit und sind dosisabhängig, haben jedoch keinen Grenz- oder Schwellenwert, ab welchem Zellschäden verursacht werden. Die Hypothese dahinter ist die lineare Dosis-Wirkungs-Kurve, die aussagt, dass die Wahrscheinlichkeit, dass ein Schaden auftritt, umso höher ist, desto mehr Strahlung auf die Zelle und den Organismus einwirkt. Das

bedeutet aber auch, dass Zellschäden bereits ab sehr geringen Strahlendosen auftreten und den Zellzyklus beeinflussen können. Stochastischen Schäden wird deshalb ein prokarzinogener Effekt zugeschrieben, welcher nach einer gewissen Latenzzeit v.a. für die Krebsentstehung verantwortlich ist. (Burgio et al., 2018; Gräfe & Hirsch, 2020; Grunert, 2019; Preston et al., 2007 Jul)

Im Vergleich dazu entstehen deterministische Schäden durch sehr hohe Strahlendosen, die kurzzeitig auf proliferierende Zellen einwirken und als Folge zum direkten Zelltod führen (Burgio et al., 2018). Diese Schäden entstehen, wenn die Strahlendosis den Schwellenwert von ca. 500mSv übersteigt (Grunert, 2019). Da wir uns in der medizinischen Bildgebung und bei den HK im low- bis middle-dose Bereich befinden (Preston et al., 2007 Jul), spielen die deterministischen Schäden in der Bildgebung kaum eine Rolle (Gräfe & Hirsch, 2020).

Die biologischen Auswirkungen von Strahlung sind von mehreren Faktoren abhängig, beispielsweise von der Art und Energie der Strahlung, dem Gewebetyp auf welchen die Strahlung einwirkt, der Strahlendosis, dem Zellzyklus in welchem sich die Zelle befindet, dem Sauerstoffgehalt und dem vorhandenen DNA-Reparatursystem. Der Zellkern ist besonders sensibel, denn hier kommt es potenziell zu einem Schaden der DNA. Entsteht durch die Strahlung ein Einzelstrangbruch, kann dieser durch das zelleigene Reparatursystem ausgebessert werden, kommt es aber zu einem Doppelstrangbruch, ist die Reparatur nur teilweise oder fehlerhaft möglich. Längerfristig führt das zu Funktionsstörungen der Zelle, Mutationen und Zelltod. (Grunert, 2019)

Die Zelle reagiert während der Mitose am sensibelsten auf Strahlung. Daraus folgt auch, dass Gewebe mit einer hohen Proliferationsrate besonders anfällig für Strahlung ist. Ionisierende Strahlung kann auch durch indirekte Vorgänge zu Zellschäden führen. Der Körper eines Menschen besteht zu einem Großteil aus Wasser. Durch die Bestrahlung von Wasser mit ionisierender Strahlung kommt es durch Radiolyse zur Bildung von sehr reaktionsfähigen Radikalen (z.B. Wasserstoffradikale). Diese reagieren in Folge mit Proteinen und der DNA, was einen Zellschaden zu Folge haben kann. Außerdem führt der hohe Wassergehalt zu einer Absorption und Streuung der Strahlung. Da Kinder eine höhere Mitoserate und einen höheren Wassergehalt

aufweisen als Erwachsene, besteht ein höheres Risiko für DNA-Schäden und seine Folgen. (Gräfe & Hirsch, 2020; Grunert, 2019)

Demzufolge sind Kinder unter den gleichen Untersuchungsbedingungen einer höheren Strahlenbelastung ausgesetzt als Erwachsene (Gräfe & Hirsch, 2020; Linet et al., 2009). Weitere Ausführungen dazu gibt es im Kapitel 2.2.4 *Strahlenschutz*.

Neben den oben bereits angesprochenen Einzel- und Doppelstrangbrüchen der DNA finden auf Zellebene noch weitere Vorgänge als Reaktion auf ionisierende Strahlung statt.

Die DNA-Methylierung spielt eine wichtige Rolle bei der Geninduktion und der DNA-Reparatur (Kalinich et al., 1989). Ionisierende Strahlung kann einen Verlust, eine Verminderung oder eine Veränderung der DNA-Methylierung auslösen (Kalinich et al., 1989; Koturbash et al., 2007). Das führt in instabilen Zellen zu signifikanten genetischen und epigenetischen Veränderungen, und es gibt Hinweise darauf, dass auch in chromosomal stabilen Zellen langfristige Folgen der Bestrahlung bestehen bleiben (Baulch et al., 2014). Diese epigenetischen Veränderungen sind bereits 24 Stunden und bis zu 7 Monate nach Strahlenexposition nachweisbar (Koturbash et al., 2007). Interessant ist auch, dass nicht alle Zellen und Gewebearten gleich auf die Einwirkung von ionisierender Strahlung reagieren, sondern unterschiedliche Kompensationsmechanismen ablaufen, was bedeutet, dass auch die Veränderungen der DNA-Methylierung in unterschiedlichem Ausmaß stattfinden (Baulch et al., 2014; Tawa et al., 1998). Zudem wurden aber auch adaptive Reaktionen der Zellen auf LDIR dokumentiert (Huang et al., 2007).

Neben den Reaktionen der Zellen, welche direkt der Strahlung ausgesetzt waren (Bestrahlungszentrum), gibt es auch komplexe Gewebereaktionen und Auswirkungen auf benachbarte Zellen, welche keine direkte Strahlenbelastung erfahren haben. Diese komplexen Gewebereaktionen zeigen die Sekundäreffekte von Strahlung. Die benachbarten Zellen des Bestrahlungszentrums zeigen vermehrt mikronukleierte und apoptotische Zellen. Hingegen zeigten die Zellen, welche keine direkten, bestrahlten Nachbarzellen hatten, diese Veränderungen nicht. (Prise et al., 1998)

Es ist beschrieben, dass Zellen mit direkter Strahlenexposition ‚Faktoren‘ abgeben, welche die Zellen in unmittelbarer Nachbarschaft beeinflussen, was zu einem verringerten Überleben dieser, nicht direkt strahlenexponierten Nachbarzellen führt (Mothersill & Seymour, 1997).

Eine weitere postexpositionelle Reaktion ist eine vermehrte Makrophagenaktivität, welche bereits sechs Stunden nach Bestrahlung zu einer erhöhten Aktivität lysosomaler Enzyme und einer Neutrophileninfiltration führt. Zusammenfassend sind diese Prozesse Anzeichen für das Ablaufen eines Entzündungsprozesses. (Lorimore et al., 2001)

Diese Strahlenschäden sollen durch die Anwendung des Strahlenschutzes reduziert und vermieden werden.

2.2.4 Strahlenschutz

Im Strahlenschutz gibt es einen wesentlichen Grundsatz: ALARA, das heißt: ‚as low as reasonably achievable‘. Übersetzt bedeutet es, dass so wenig ionisierende Strahlung wie möglich zum Einsatz kommt, gleichzeitig aber eine ausreichende diagnostische Qualität gewährleistet sein soll. Dieser Grundsatz gilt sowohl für Kinder als auch für Erwachsene. Wie oben bereits beschrieben, wird das Patientenkollektiv, welches ionisierender Strahlung ausgesetzt ist, immer jünger. (Gräfe & Hirsch, 2020) Und auch wenn bei Erwachsenen ebenso auf Strahlenschutz geachtet werden muss, müssen bei Kindern zusätzliche Aspekte beachtet werden, da diese sensitiver auf ionisierende Strahlung reagieren (Linnet et al., 2009):

1. Die Strahlenempfindlichkeit der Zellen ist während der Mitose am höchsten (Grunert, 2019) und Kinder weisen eine höhere Mitoserate auf als Erwachsene (Gräfe & Hirsch, 2020).
2. Kinder haben nach Strahlenexposition mehr Lebensjahre vor sich und verlieren bei einer frühzeitigen Krebsentwicklung mit Todesfolge mehr Lebensjahre als Erwachsene (Gräfe & Hirsch, 2020).
3. Es gibt eine Latenzzeit zwischen Strahlenbelastung und Krebsentwicklung, somit haben Kinder eine höhere Wahrscheinlichkeit diese Latenzzeit zu überleben und die Entstehung eines Malignoms zu erleben (Gräfe & Hirsch, 2020).

4. Kinder reagieren sensibler auf Strahlung und sind deshalb gefährdeter einen Tumor zu entwickeln (Gräfe & Hirsch, 2020)
5. Der kindliche Körper hat einen höheren Wassergehalt als der eines Erwachsenen, dies führt zu einer verstärkten Absorption und Streuung der ionisierenden Strahlung (Gräfe & Hirsch, 2020). Außerdem kommt es wegen der kleineren Organe zu einer geringeren Abschwächung der Röntgenstrahlung (Linnet et al., 2009).

Die Strahlenbelastung während einer HK ist in den letzten Jahren und Jahrzehnten trotz zunehmender Komplexität der Eingriffe deutlich gesunken. Dies kann durch eine Verbesserung der Technik, neuerem Equipment, einem erhöhten Bewusstsein für Strahlenschutz und weiteren Punkten erklärt werden. (Abalo et al., 2021; Cevallos et al., 2017; Harbron et al., 2015)

2.2.5 Krebsentwicklung bei Kindern durch ionisierende Strahlung

Im Gesamtbild entwickeln Kinder und Jugendliche unter 20 Jahren deutlich seltener eine Krebserkrankung als Erwachsene über 20 Jahre. Krebserkrankungen, die in einem Alter von unter 20 Lebensjahren auftreten, machen nur ca. 1,1% aller Krebserkrankungen aus. Ca. 57% davon beschränken sich auf Leukämien, Lymphome, Tumore des Gehirns und des zentralen Nervensystems sowie Knochen- und Gelenktumore. In einem Alter zwischen dem 45. und 84. Lebensjahr entwickeln sich ca. 82,8% aller Krebserkrankungen. Hier zeigen sich in der Altersverteilung der Krebsinzidenzen zwischen 2001 und 2005 zum Großteil Tumore epithelialen Ursprungs: am häufigsten Tumore der Verdauungsorgane, gefolgt von Tumoren der Prostatae, des respiratorischen Systems und der Mammae. (Ries et al., 1975-2005) Auch in einer aktuelleren Veröffentlichung zeigen sich bei 0 bis 14-jährigen hauptsächlich Leukämien, Lymphomen, Tumoren des zentralen Nervensystems, Knochen- und Gelenktumore, Weichteil-Sarkome und weiterer pädiatrischer Tumore wie der Wilms-Tumor und das Neuroblastom. Im Alter von über 40 Lebensjahren dominieren weiterhin die urogenitalen und gastrointestinalen Tumore, Tumore der Mammae und des respiratorischen Systems. (Howlader N. et al., 1975-2018)

Desto früher Menschen in ihrem Leben ionisierender Strahlung ausgesetzt wurden, desto höher ist das Risiko im Laufe des Lebens an Krebs zu erkranken (Bacher et al.,

2005). Aufgrund dessen haben Säuglinge und Kinder ein höheres Lebenszeitrisiko nach der Exposition gegenüber ionisierender Strahlung eine Krebserkrankung zu entwickeln als Erwachsene (Ait-Ali et al., 2010; Gräfe & Hirsch, 2020; Journy et al., 2018; Preston et al., 2007 Jul). Das lässt sich auch dadurch erklären, dass Kinder deutlich sensitiver auf ionisierende Strahlung reagieren als Erwachsene (Linnet et al., 2009) (siehe auch Kapitel 2.2.3 *Strahlenschäden* und 2.2.4 *Strahlenschutz*). Es zeigt sich, dass Kinder nach früher Strahlenexposition ein 6,5% über den Ausgangswert erhöhtes Lebenszeitrisiko haben, eine Krebserkrankung zu entwickeln (Johnson et al., 2014). Dies ist besonders relevant, da das mediane Alter bei der ersten LDIR-Prozedur abnimmt, während die Anzahl der durchgeführten LDIR-Prozeduren zeitgleich ansteigt (Beauséjour Ladouceur et al., 2016).

In einigen Fällen zeigte sich auch, dass Kinder, die einer höheren kumulativen Strahlendosis ausgesetzt waren oder aufgrund eines komplexen Herzfehlers mehrere HK benötigten, als Folge auch ein höheres Krebsrisiko aufweisen (Gräfe & Hirsch, 2020; Onnasch et al., 2007; Preston et al., 2008; Spycher et al., 2015; Stern et al., 2020).

Einige Arbeiten haben zudem dokumentiert, dass weibliche Patientinnen ein höheres Lebenszeitrisiko für eine Krebsentwicklung nach Strahlenexposition aufweisen als männliche Patienten (Ait-Ali et al., 2010; Gräfe & Hirsch, 2020; Johnson et al., 2014; Preston et al., 2007 Jul). Es gibt aber auch Literatur, welche keinen Unterschied hinsichtlich des Lebenszeitrisikos zwischen männlichen und weiblichen Patienten feststellen konnte (Bacher et al., 2005).

3 Methoden

3.1 Studiendesign

Diese Studie ist eine retrospektive Single-Center-Beobachtungsstudie und wurde am DHM durchgeführt.

3.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv besteht aus 2765 Kindern, welche zwischen dem 01.01.1999 und dem 31.12.2013 und vor ihrem achten Lebensjahr mindestens eine HK am DHM

erhalten haben. 1692 Kinder benötigten den ersten HK in ihrem ersten Lebensjahr, die restlichen 1073 erhielten diesen zwischen ihrem ersten und achten Lebensjahr. Zudem mussten die eingeschlossenen Patienten ihren Wohnsitz in Deutschland haben. Das liegt daran, dass bei einer Krebsdiagnose nur Patienten mit dem Wohnsitz in Deutschland an das DKKR gemeldet werden und unsere vorliegenden Informationen zu Krebsdiagnose und erwarteter Krebsinzidenz aus dem Register des DKKR stammen. Wenn ein Patient eine Tumorerkrankung entwickelt und den Wohnsitz nicht in Deutschland hat, wird dies nicht erfasst und würde fälschlicherweise als Patient ohne Krebserkrankung in unsere Auswertung aufgenommen werden. Weitere Patientendaten, die retrospektiv erhoben wurden sind:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Todesdatum vor dem 15. bzw. 18. Lebensjahr (Einschluss der 15-17-jährigen Patienten beim DKKR erst ab 2009, siehe auch Kapitel 3.4 *Datengewinnung und Datenaufbereitung*)
- Alter bei HK
- Datum der HK
- Strahlenbelastung während der HK (Dosis-Flächenprodukt und kollektive effektive Strahlendosis) und
- genetische Vorerkrankungen (nur bei Patienten mit Entwicklung einer Krebserkrankung)

Die benötigten Daten zu Krebsinzidenz, Krebsentitäten der Fallpatienten und dem Datum der Krebsdiagnosen stammen aus einem verschlüsselten Abgleich der Patientendaten des DHM mit dem Deutschen Kinderkrebsregister der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz (DKKR) und einer anschließenden stochastischen Auswertung durch das DKKR.

Das Studienprotokoll wurde an die Ethikkommission der Technischen Universität München weitergeleitet, geprüft und genehmigt (Projektnummer 563/20 S-EB).

3.3 Kontrollgruppen

Primär wurde untersucht, ob es im Patientenkollektiv eine erhöhte Krebsinzidenz gibt. Hierzu wurde als Vergleichsgruppe die erwartete Inzidenz in der deutschen

Normalbevölkerung basierend auf den Personenjahren unseres Patientenkollektivs herangezogen (DKKR).

Für die Beantwortung der sekundären Fragestellung, ob Patienten, die eine Neoplasie entwickelt haben, auch einer höheren Strahlenbelastung ausgesetzt waren, wurde mit einer eingebetteten Fall-Kontrollstudie gearbeitet. Hierzu wurde eine randomisierte Kontrollgruppe zusammengestellt.

Im Verlauf der Forschungsarbeit ergaben sich für die Auswertung der sekundären Fragestellung zwei Herangehensweisen. Beide werden im Folgenden beschrieben und in der Arbeit als ‚erste Herangehensweise‘ und ‚zweite Herangehensweise‘ bezeichnet. Darauf basierend sind auch zwei Kontrollgruppen entstanden (Kontrollgruppe 1 und Kontrollgruppe 2), die in den folgenden Abschnitten zu unterscheiden sind.

Zur besseren Übersicht findet sich eine Tabelle 2 mit einer Aufstellung über Zusammenstellung und Strahlenbelastung im Kapitel 3.6 *Statistik*.

In der ersten Herangehensweise wurden 60 Patienten, die keinen Tumor entwickelt hatten, randomisiert aus unserem Patientenkollektiv der 2765 Kinder ausgewählt (im Folgenden ‚Kontrollgruppe 1‘ genannt). Das Verhältnis der Kontrollen zwischen erstem HK im ersten Lebensjahr und erstem HK zwischen dem ersten und achten Lebensjahr wurde an unsere Fallgruppe angepasst. Das heißt, 80% der Kontrollen (48 Patienten) hatte die ersten HK im ersten Lebensjahr und 20% der Kontrollen (12 Patienten) hatten die ersten HK zwischen dem ersten und achten Lebensjahr.

Nach Auswertung der Kontrollgruppe 1 ist aufgefallen, dass sechs der 60 eingeschlossenen Patienten bereits verstorben waren und aufgrund der Randomisierung nicht ausgeschlossen wurden.

Da diese Patienten nach dem Versterben nicht mehr unter dem Risiko stehen eine Krebserkrankungen zu entwickeln und auch keine HK mehr durchgeführt werden kann, wurden sie in der zweiten Herangehensweise aus dem Kontrollkollektiv ausgeschlossen. Anschließend wurden sie durch sechs andere, noch nicht

verstorbene, randomisiert ausgewählte Kontrollpatienten ersetzt, welche ebenfalls keinen Tumor entwickelt hatten (im Folgenden ‚Kontrollgruppe 2‘ genannt).

3.4 Datengewinnung und Datenaufbereitung

Alle Patientendaten - außer die Daten der Krebsinzidenz, der Krebsentitäten und der Diagnosedaten - wurden retrospektiv aus der klinischen Datenbank des DHM erhoben. Diese Daten wurden in verschiedenen Schritten sortiert und nach unseren Einschlusskriterien (siehe oben Kapitel 3.2 *Patientenkollektiv*) filtrierte.

Die Daten zu Krebsinzidenz, Krebsentitäten der Fallpatienten und dem Datum der Krebsdiagnosen gehen nach verschlüsseltem Abgleich und stochastischer Aufarbeitung aus dem Register des DKKR hervor. Für die statistische Auswertung stellte das DKKR außerdem die erwartete Krebsinzidenz in der deutschen Normalbevölkerung zur Verfügung.

Die Follow-up Periode startete mit der Durchführung der ersten HK eines jeden Patienten und endete frühestens nach einer Nachbeobachtungszeit von sieben Jahren. Das Ende des Follow-ups wurde festgesetzt auf:

- das Erreichen des 15. Geburtstages
- den Erhalt einer Krebsdiagnose
- das Versterben des Patienten oder
- das Überleben des 31.12.2020.

Das DKKR inkludierte 15- bis 17-jährige Patienten in ihrem Register erst ab dem Jahr 2009, deshalb konnte die Nachbeobachtungszeit über den 15. Geburtstag hinaus erst ab diesem Zeitpunkt berücksichtigt werden und endete dann mit einem Alter von 17 Jahren.

Aus dem Archiv des DHM konnten die Strahlenbelastungen der einzelnen HK der Patienten als Dosis-Flächen-Produkt in cGycm^2 für den posterioren-anterioren und den lateralen Strahlengang entnommen werden. Anschließend erfolgte die Umrechnung der Dosis-Flächen-Produkte (cGycm^2) in die effektiven Strahlendosen (mSv) (siehe unten). Bei Durchführung mehrerer HK wurden die kumulativen Dosen berechnet.

3.5 Berechnung der effektiven Strahlendosen – sekundäre Fragestellung

Für die Analyse der sekundären Fragestellung, ob eine erhöhte individuelle Strahlendosis mit einem erhöhten Risiko einer Krebsentstehung einhergeht, wird als Grundlage die effektive Strahlendosis in mSv herangezogen. Da die Aufzeichnungen der Strahlendosis im DHM als Dosis-Flächen-Produkt in cGy cm^2 erfolgt, musste eine Umrechnung der cGy cm^2 in mSv erfolgen.

Wie in dem Artikel von Karambatsakidou et al. (2009) übersichtlich dargestellt, haben bereits mehrere Arbeiten das Modell der Nutzung von Konversionsfaktoren (KF) zur Abschätzung der effektiven Strahlendosen verwendet (Axelsson et al., 1999; Rassow et al., 2000; Schmidt et al., 2000). Es handelt sich um eine Schätzung der effektiven Strahlendosen basierend auf dem dokumentierten Dosis-Flächen-Produkt einer HK und nicht um eine exakte Berechnung. Die effektive Strahlendosis ergibt sich durch Multiplikation der Dosis-Flächen-Produkte mit den KF. Im DHM werden der posterior-anteriore und der laterale Strahlengang für die HK separat aufgezeichnet, weshalb unterschiedliche KF zur Schätzung der effektiven Strahlendosis des posterior-anterioren (KF pa) und des lateralen (KF lat) Strahlengangs verwendet werden können (Tabelle 1). Anschließend werden die einzelnen effektiven Strahlendosen zu einer kumulativen effektiven Strahlendosis addiert.

Die KF, welche für diese Arbeit verwendet wurden (Tabelle 1), stammen aus Karambatsakidou et al. (Karambatsakidou et al., 2009).

Alter (Jahre)	0-0,50	0,51-2,50	2,52-7,50	7,51-12,50	12,51-18,00
KF pa	3,65	1,80	0,94	0,62	0,33
KF lat	3,74	1,97	0,98	0,66	0,34

Tabelle 1: Altersabhängige Konversionsfaktoren für posterior-anterioren und lateralen Strahlengang.

Für den Vergleich der Strahlenbelastung der Kontrollgruppe 1 mit der Strahlenbelastung der Fallgruppe in der ersten Herangehensweise wurden alle effektiven Strahlendosen und HK der Patienten berücksichtigt, welche einen Tumor entwickelt haben, unabhängig vom Zeitpunkt der durchgeführten HK.

In der zweiten Herangehensweise wurden für den Vergleich der Kontrollgruppe 2 mit der Fallgruppe die Strahlenbelastungen, welche in die Berechnungen einfließen,

angepasst. Vier Patienten, die einen Tumor entwickelt haben, benötigten nach der Krebsentstehung weitere HK. Da diese zusätzlichen HK und die daraus resultierende Strahlenbelastung nicht mehr zur Entwicklung der entstandenen Neoplasie beigetragen hat, wurde diese für die Vergleichsberechnung der effektiven Strahlendosen nicht mehr berücksichtigt. Die hier verwendeten kumulativen Strahlendosen nennen sich im Folgenden ‚relevante effektive Strahlendosen‘.

3.6 Statistik

Für die statistische Auswertung der primären Fragestellung erfolgte ein verschlüsselter Abgleich des Datensatzes aus dem DHM mit dem Register des DKKR. Hieraus gehen die kumulativen Krebsinzidenzen des exponierten Patientenkollektivs und der deutschen Normalbevölkerung nach Jahr, Alter und Geschlecht hervor. Die standardisierten Inzidenzraten (SIR) wurden anschließend anhand der Fallzahlen und der Personenjahre des katheterisierten Patientenkollektivs berechnet. Für die Angaben der SIR wurden ein zweiseitiges exaktes 95%-Konfidenzintervall und ein einseitiger p Wert für $SIR > 1$ gewählt. Zur besseren Veranschaulichung finden sich die kumulative Krebsinzidenz der exponierten Kinder und der deutschen Normalbevölkerung in der Grafik 1.

Bei dem Vorgehen, das für die Auswertung der sekundären Fragestellung gewählt wurde, handelt es sich um eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie. Die Datensätze zu den durchgeführten HK und den kumulativen effektiven Strahlendosen weisen eine schiefe Verteilung auf. Deshalb wurde bei der ersten Herangehensweise für den Vergleich zwischen der Fallgruppe und der Kontrollgruppe 1 ein Mann-Whitney U Test verwendet.

Die zweite Herangehensweise, dem Vergleich der Fallgruppe mit der Kontrollgruppe 2, berücksichtigt in der Fallgruppe lediglich die relevanten effektiven Strahlendosen, und zur Auswertung wurde eine multiple lineare Korrelation verwendet. Das gleiche gilt für den Vergleich der durchgeführten HK.

Zudem werden die Daten zur deskriptiven Statistik mit Median, Minimum und Maximum angegeben.

Zur besseren Übersicht findet sich eine Aufstellung der zwei Herangehensweisen, einschließlich der Zusammensetzung der Fall- und Kontrollgruppen und der verwendeten Strahlendosen für die Berechnungen finden sich in Tabelle 2.

	erste Herangehensweise		zweite Herangehensweise	
	Fallgruppe	Kontrollgruppe 1	Fallgruppe	Kontrollgruppe 2
Patientenanzahl	10	60	10	60
Zusammensetzung	Pat. mit Tumorentwicklung	randomisiert aus Patientenkollektiv (inkl. 6 verstorbene Pat.)	Pat. mit Tumorentwicklung	randomisiert aus Patientenkollektiv (Verstorbene Pat. ausgetauscht)
Berücksichtigte HK	alle (Median 2 HK)	alle (Median 1 HK)	nur relevante (Median 1 HK)	alle (Median 1 HK)
Berücksichtigte effektive Strahlendosen in mSv	alle (Median 14,59mSv)	alle (Median 9,97mSv)	nur relevante (Median 14,59mSv)	alle (Median 8,98mSv)
statistischer Test	Mann-Whitney U Test		multiple lineare Korrelation	

Tabelle 2: Übersicht über die zwei Herangehensweisen zur Auswertung der sekundären Fragestellung.

Zu übersichtlicheren Darstellung wurde im Vorherstehenden auf die Fall- und Kontrollgruppe als Gesamtheit eingegangen.

Aufgrund der höheren Strahlensensibilität (Gräfe & Hirsch, 2020; Preston et al., 2008) und des höheren zurechenbaren Lebenszeitriskos für eine Krebsentwicklung (Ait-Ali et al., 2010) bei Exposition gegenüber ionisierender Strahlung früh im Leben sowie zur Vergleichbarkeit der Daten mit der Vorstudie werden jeweils aus der Kontroll- und Fallgruppe die Patienten, die im ersten Lebensjahr die erste HK hatten, als Untergruppe ausgewählt und im Folgenden zusätzlich betrachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Eingeschlossene Patienten

Der erste Registerauszug des DHM beinhaltet 3206 Patienten, bei welchen mindestens eine HK zwischen Januar 1999 und Dezember 2013 durchgeführt wurde. 437 Patienten mussten ausgeschlossen werden, da diese ihren Wohnsitz nicht in Deutschland hatten (Erklärung dazu siehe Kapitel 3.2 *Patientenkollektiv*). Hieraus ergab sich ein Patientenkollektiv von 2769 Patienten. Vier weitere Patienten wurden zusätzlich vom DKKR ausgeschlossen, da bei einem Patienten das Alter nicht passend war und drei weitere aufgrund von Diskrepanz zwischen Durchführung der HK und der Registerbeobachtungsperiode. Final konnten 2765 Kinder (1389 männliche Patienten) und, nach Berücksichtigung der Sterbedaten unseres Patientenkollektivs, 34480,0 Personenjahre in unsere Berechnung und Auswertung eingeschlossen werden. 1692 Patienten erhielten die erste HK und damit die erste Strahlenexposition durch eine HK im ersten Lebensjahr. Das resultiert in einen Anteil von 21673,7 Personenjahren an den Personenjahren des gesamten Patientenkollektivs.

4.2 Tumorinzidenz

4.2.1 Fallgruppe

In unserem Patientenkollektiv von 2765 Patienten konnten nach dem Abgleich mit dem Register des DKKR 14 Neoplasien nachgewiesen werden. Vier davon wurden aus der Auswertung ausgeschlossen, ein Patient entwickelte zwei Neoplasien, weshalb die zweite Neoplasie von der Auswertung ausgeschlossen wurde. Drei weitere Kinder entwickelten bereits vor der ersten HK eine Neoplasie. Infolgedessen konnten zehn Patienten (fünf männliche, fünf weibliche Patienten) mit Krebsentwicklung nach einer HK als ‚Fälle‘ eingeschlossen werden. Zudem wurde durch ein Aktenstudium ermittelt, dass drei der zehn Fallpatienten relevante genetische Vorerkrankungen aufweisen (Tabelle 3). In Tabelle 3 findet sich eine Aufstellung zu:

- Geschlecht
- Krebsentitäten
- Alter bei der ersten HK
- Alter bei Krebsdiagnose und
- Gegebenenfalls vorliegenden genetischen Vorerkrankungen.

Es zeigt sich keine vorherrschende Tumorentität.

Patient	Geschlecht	Krebsentität (ICCC)	Alter bei 1. HK	Alter bei Diagnose in Jahren	Genetische Vorerkrankung
1	männlich	(Ia1) Precursor cell leukemia	5,2 Monate	3	-
2	männlich	(Ib) Acute myeloid Leukaemia	1,3 Monate	0	-
3	männlich	(IIa) Hodgkin Lymphoma	3,3 Monate	16	-
4	männlich	(IIb4) NHL, NOS	4 Tage	7	Mikrodeletion 4q34.1
5	männlich	(IIIa2) Choroid Plexus Tumor	4 Tage	7	Mikrodeletion 22q11
6	weiblich	(IIIb) Astrocytoma	13 Tage	6	-
7	weiblich	(VIa1) Nephroblastoma	6 Tage	2	-
8	weiblich	(VIa1) Nephroblastoma	3,5 Jahre	9	-
9	weiblich	(VIIa) Hepatoblastoma	24 Tage	1	Homozygote MTHFR-Mutation, freie Trisomie 7, Dysmorphie-syndrom
10	weiblich	(VIIIa) Osteosarcoma	5,2 Jahre	10	-

Tabelle 3: Aufstellung über Informationen zu den zehn Fallpatienten mit: Geschlecht, Krebsentitäten, Alter bei der ersten HK, Alter bei Krebsdiagnose und zu eventuellen genetische Vorerkrankungen.

4.2.2 Tumorentwicklung im Vergleich zur Normalbevölkerung

Zehn Patienten (fünf männliche, fünf weibliche Patienten) entwickelten eine Krebserkrankung nach mindestens einer durchgeführten HK vor dem achten Lebensjahr. Neun dieser Patienten entwickelten die Neoplasie bis zu einem Alter von zehn Jahren, ein Fall mit 16 Jahren.

Basierend auf den Personenjahren unserer Kohorte und der Tumorinzidenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung wurden in diesem Zeitraum nur 5,3 Fälle (SIR 1,88; 95%-KI 0,90 – 3,46; $p > 0,0449$) erwartet (Grafik 1). Acht dieser zehn Patienten erhielt die erste HK im ersten Lebensjahr, während in diesem Kollektiv nur 3,5 Fälle (SIR 2,26; 95%-KI 0,98 – 4,46; $p = 0,0282$) erwartet wurden (Grafik 2). Standardisierte Inzidenzraten (SIRs) beschreiben die Relation von einem beobachteten Ereignis im

Vergleich zu dem erwarteten Auftreten des Ereignisses. In dieser Forschungsarbeit stellen sie das Verhältnis der Krebsinzidenz in unserer Kohorte zu der erwarteten Krebsinzidenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung dar, welche uns vom DKKR zur Verfügung gestellt wurde. Die SIRs >1 sind mit einem $p < 0,05$ statistisch signifikant. Zusätzlich wurde vom DKKR eine Analyse nach Tumorart durchgeführt, für eine sinnhafte statistische Aussagekraft sind die Zahlen allerdings zu klein.

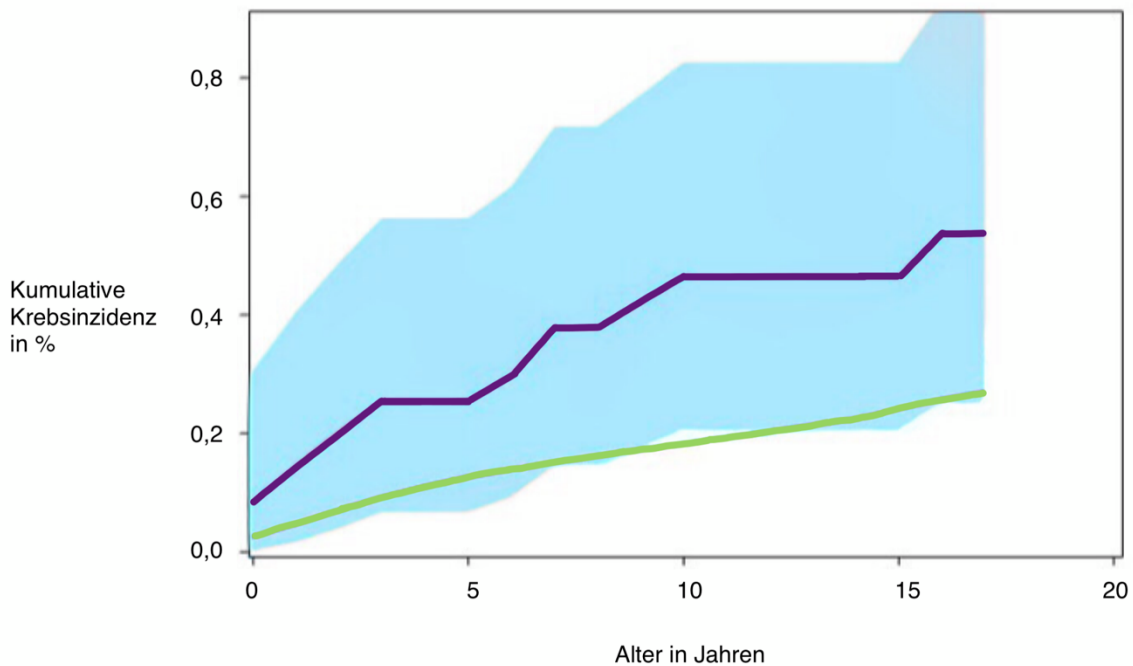


Abbildung 1: Vergleich der kumulative Krebsinzidenz bei 2765 Kindern, die vor ihrem achten Lebensjahr zwischen 1999 und 2013 mindestens eine HK hatten (lila Linie) und der erwarteten Krebsinzidenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung (grüne Linie, bereitgestellt vom DKKR), mit einem 95%-Konfidenzintervall (hellblauer Bereich).

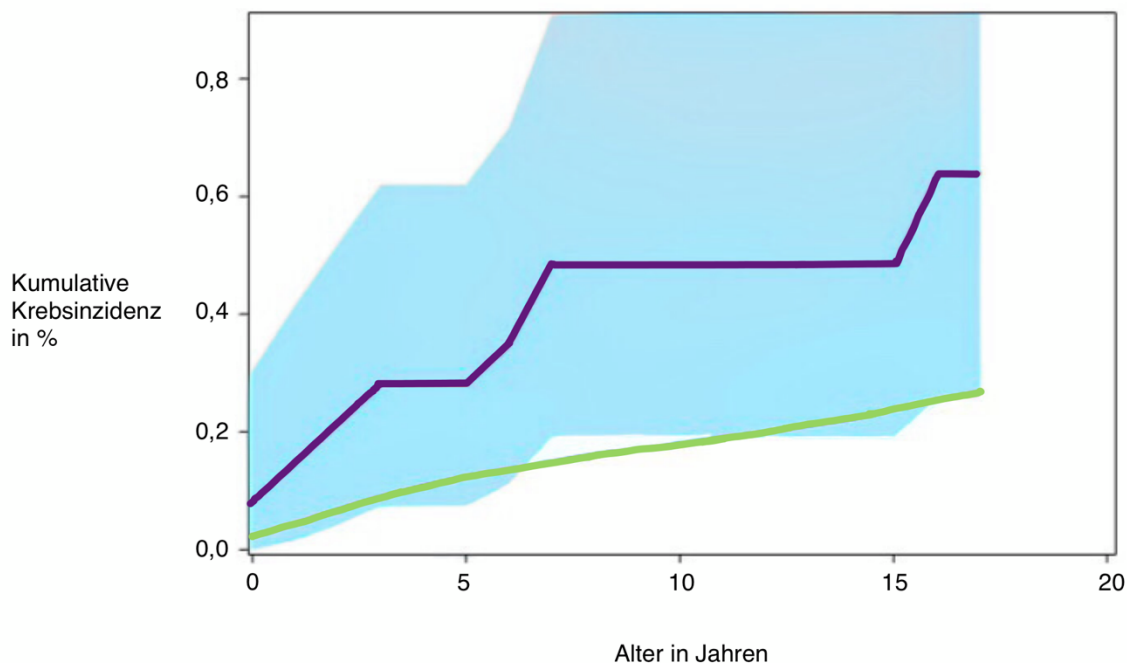


Abbildung 2: Vergleich der kumulative Krebsinzidenz bei 1692 Kindern, die vor ihrem ersten Lebensjahr zwischen 1999 und 2013 mindestens eine HK hatten (lila Linie) und der erwarteten Krebsinzidenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung (grüne Linie, bereitgestellt vom DKKR), mit einem 95%-Konfidenzintervall (hellblauer Bereich).

4.3 Strahlenbelastung – sekundäre Fragestellung

4.3.1 Fallgruppe

In der Fallgruppe von zehn Patienten, welche einen Tumor entwickelt haben, wurden im Median 2 HK (1 - 11HK) durchgeführt. Die mediane Strahlenbelastung aller HK beläuft sich auf 14,59mSv (2,4 – 94,28mSv). Bei Begrenzung auf die relevanten HK in der Fallgruppe wurde im Median nur ein HK (1 – 10 HK) durchgeführt, beim gleichen Wert der effektiven Strahlenbelastung von 14,59mSv (2,4 – 50,11mSv).

Bei Betrachtung der acht Patienten, welche im ersten Lebensjahr ihre erste HK erhalten haben, zeigten sich im Median 3 HK (1 - 11 HK) mit einer medianen kumulativen Strahlenbelastung von 20,25mSv (9,32 – 94,28mSv). Die relevanten HK und kumulative Strahlenbelastung in dieser Gruppe liegen im Median bei 1,5 HK (1 – 10 HK) und bei 17,17mSv (9,32 – 50,11mSv).

Für einen Patienten, der eine Krebserkrankung entwickelt hat, konnte keine exakte kumulative effektive Strahlendosis berechnet werden, da das Dosis-Flächen Produkt bei einer von drei HK nicht erfasst wurde.

4.3.2 Kontrollgruppen

In der Kontrollgruppe 1 wurde im Median eine HK (1 – 10 HK) durchgeführt. Die mediane Strahlenbelastung beträgt dabei 9,97mSv (0,7 – 171,45mSv). Wird auch hier nur der Anteil der Patienten betrachtet, welche im ersten Lebensjahr ihre erste HK hatte (80%, 48 Patienten), zeigte sich im Median 1 HK (1 - 10 HK), bei einer medianen Strahlenbelastung von 8,99mSv (0,7 – 171,45mSv).

Die Kontrollgruppe 2 zeigte im Median auch nur eine durchgeführte HK (1 - 10 HK), bei einer medianen Strahlenbelastung von 8,98mSv (0 – 126,61mSv). Bei den 48 Kontrollpatienten, die vor ihrem ersten Lebensjahr die erste HK erhielten, wurde im Median auch eine HK (1 - 10 HK) durchgeführt und die mediane Strahlenbelastung beträgt in diesem Fall 8mSv (0 – 126,61mSv).

Zusammenfassend zeigt sich, dass die mediane Strahlendosis in der Kontrollgruppe 2 um 0,99mSv geringer ausfällt als in der Kontrollgruppe 1. Für die Bewertung dieses Ergebnisses siehe Kapitel 5.3.2 *Strahlenbelastung – sekundäre Fragestellung*.

4.3.3 Eingebettete Fall-Kontrollstudie

4.3.3.1 Erste Herangehensweise

Die Untersuchung der ersten Herangehensweise erfolgte zwischen der Fallgruppe und der Kontrollgruppe 1 mit einem Mann-Whitney U Test. Bei der Fallgruppe wurden alle HK und daraus resultierenden Strahlendosen berücksichtigt, unabhängig vom Zeitpunkt der HK. In der Kontrollgruppe wurden sechs Patienten eingeschlossen, die im Laufe der Nachbeobachtungszeit verstorben sind. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der durchgeführten HK ($p > 0,05$) und der kumulativen Strahlendosen ($p > 0,05$) der beiden Gruppen (Grafik 3). Auch bei isolierter Betrachtung der Fall- und Kontrollgruppe, welche vor dem ersten Lebensjahr die erste HK erhalten hat, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Parametern (HK und Strahlenbelastung) (Grafik 4).

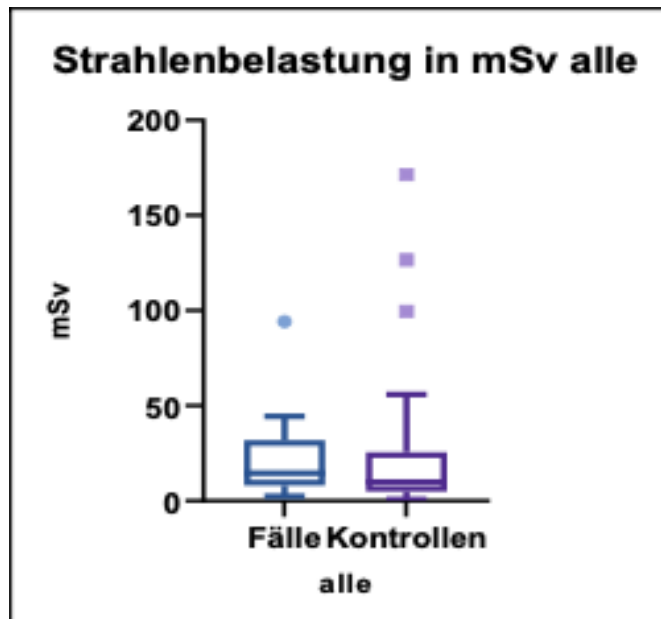


Abbildung 3: Vergleich der kumulativen effektiven Strahlenbelastungen in mSv zwischen der Fallgruppe und der Kontrollgruppe 1. Berücksichtigung aller HK unabhängig vom durchgeführten Zeitpunkt. Die Box beschreibt die mittleren 50% der untersuchten Werte, der Unterrand der Box das erste Quartil, der Oberrand der Box das dritte Quartil. Die Whisker beschreiben maximal den 1,5-fachen Interquartilsabstand, die Symbole außerhalb der Whisker stehen für die Ausreißer.

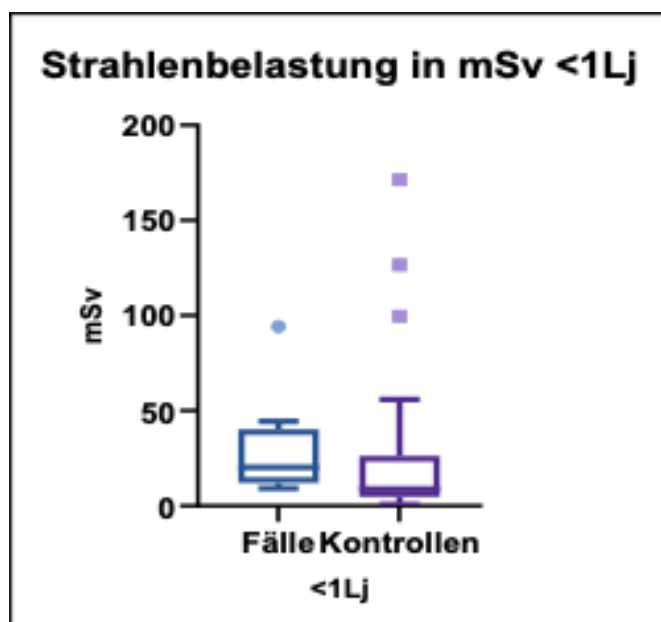


Abbildung 4: Vergleich der kumulativen effektiven Strahlenbelastungen in mSv zwischen den Kindern der Fallgruppe und Kontrollgruppe 1, die ihre erste HK im ersten Lebensjahr erhalten hat. Berücksichtigung aller HK unabhängig vom durchgeführten Zeitpunkt. Die Box beschreibt die mittleren 50% der untersuchten Werte, der Unterrand der Box das erste Quartil, der Oberrand der Box das dritte Quartil. Die Whisker beschreiben maximal den 1,5-fachen Interquartilsabstand, die Symbole außerhalb der Whisker stehen für die Ausreißer.

4.3.3.2 Zweite Herangehensweise

Bei der zweiten Herangehensweise wurde zum Vergleich zwischen der Fallgruppe und der Kontrollgruppe 2 mit einer multiplen linearen Korrelation gearbeitet. Bei der

Fallgruppe wurden hierbei nur die HK und kumulativen Strahlenbelastungen berücksichtigt, die bis zur Krebsdiagnose auf die Patienten eingewirkt haben. In der Kontrollgruppe wurden die sechs bereits verstorbenen Patienten durch nicht verstorbenen Patienten ersetzt. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Anzahl der HK und der kumulativen Strahlenbelastung, weder im Vergleich der gesamten Fall- und Kontrollgruppe (Grafik 5) noch zwischen den acht Fallpatienten und den 48 Kontrollpatienten, welche im ersten Lebensjahr die erste HK erhielten (Grafik 6).

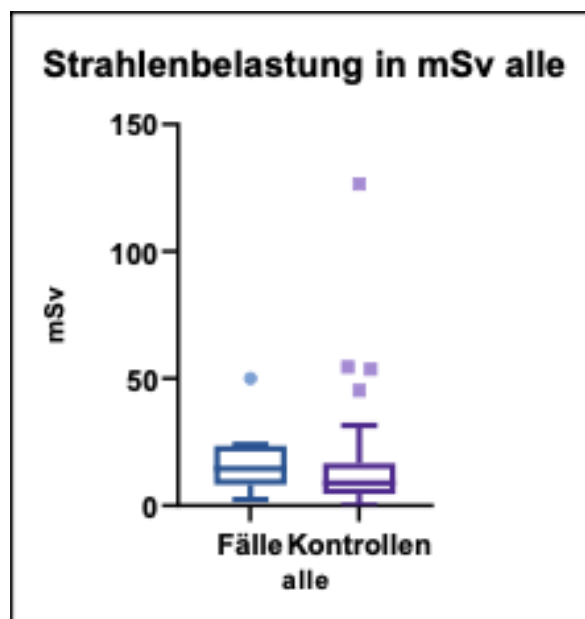


Abbildung 5: Vergleich der kumulativen effektiven Strahlenbelastungen in mSv zwischen der Fallgruppe und Kontrollgruppe 2. In der Fallgruppe wurden nur die relevanten effektiven Strahlendosen berücksichtigt. Die Box beschreibt die mittleren 50% der untersuchten Werte, der Unterrand der Box das erste Quartil, der Oberrand der Box das dritte Quartil. Die Whisker beschreiben maximal den 1,5-fachen Interquartilsabstand, die Symbole außerhalb der Whisker stehen für die Ausreißer.

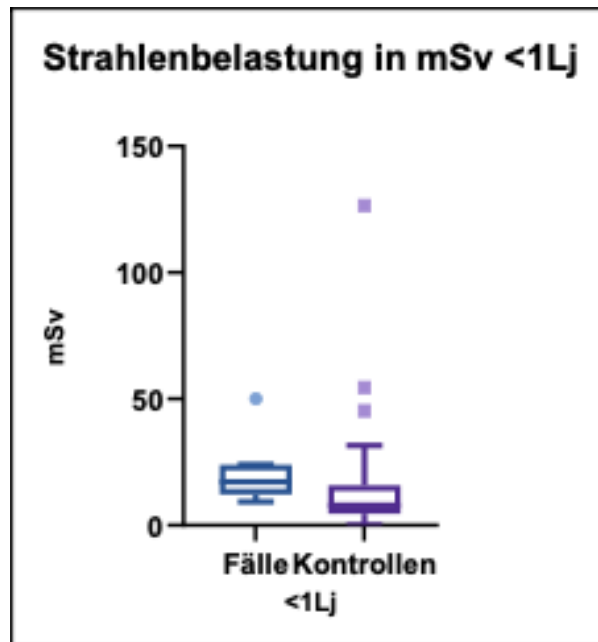


Abbildung 6: Vergleich der kumulativen effektiven Strahlenbelastungen in mSv zwischen den Kindern der Fallgruppe und Kontrollgruppe 2, die ihre erste HK im ersten Lebensjahr erhalten haben. In der Fallgruppe wurden nur die relevanten effektiven Strahlendosen berücksichtigt. Die Box beschreibt die mittleren 50% der untersuchten Werte, der Unterrand der Box das erste Quartil, der Oberrand der Box das dritte Quartil. Die Whisker beschreiben maximal den 1,5-fachen Interquartilsabstand, die Symbole außerhalb der Whisker stehen für die Ausreißer.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung

Die primäre Fragestellung dieser Arbeit ist, ob Kinder mit CHD, welche früh in ihrem Leben eine HK erhalten haben und demzufolge ionisierende Strahlung ausgesetzt waren, ein höheres Krebsrisiko aufweisen als die deutsche Allgemeinbevölkerung. Zu diesem Thema gibt es bereits eine Vorstudie aus dem DHM, welche untersucht hat, ob Patienten, die mindestens eine HK im ersten Lebensjahr zwischen 1980 und 1998 hatten, ein erhöhtes Krebsrisiko aufweisen. Als Ergebnis wurde eine 4,4-fach erhöhte Krebsinzidenz festgestellt (Stern et al., 2020). Diese Fragestellung ist so relevant, da eine Exposition gegenüber ionisierender Strahlung in den ersten Lebensjahren zu einem erhöhten Risiko für eine spätere Krebsentwicklung führen kann (Preston et al., 2007 Jul; Preston et al., 2008). Außerdem steigt die klinische Relevanz der HK durch eine Zunahme der diagnostischen aber vor allem interventionellen HK (van Buuren & Horstkotte, 2009) bei gleichzeitigem Sinken des medianen Alters bei der ersten LDIR (Beauséjour Ladouceur et al., 2016).

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit stammt aus der klinischen Datenbank des DHM und berücksichtigt alle Kinder, die zwischen Januar 1999 und Dezember 2013 mindestens eine HK vor ihrem achten Lebensjahr im DHM erhalten haben und unseren Einschlusskriterien entsprechen. Anschließend erfolgte durch das DKKR ein verschlüsselter Abgleich des Kollektivs mit dem hauseigenen Register sowie eine statistische Auswertung, um die Krebsinzidenzen unserer Patientengruppe und der deutschen Allgemeinbevölkerung zu berechnen.

Als Ergebnis zeigte sich eine um das 1,88-fach signifikant erhöhte Krebsinzidenz (10 Fälle) in unserem Patientenkollektiv von 2765 Kindern im Vergleich zur erwarteten Krebsinzidenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung (5,3 Fälle). Bei isolierter Betrachtung der Patienten, welche vor dem ersten Lebensjahr die erste HK erhalten haben, erhöht sich die Krebsinzidenz signifikant um das 2,26-fache in unserem Patientenkollektiv (8 Fälle) im Vergleich zur erwarteten Inzidenz der deutschen Allgemeinbevölkerung (3,5 Fälle).

Es fand sich dabei keine vorherrschende Tumorentität. Allerdings fällt auf, dass die zwei Nephroblastome und das Hepatoblastom zusammen 30% der Fälle ausmachen. Mit 57% stellen Leukämien, Lymphome, Tumore des Gehirns und des zentralen Nervensystems sowie von Knochen und Gelenken den Großteil der Krebsarten dar, welche in einem Alter unter 20 Jahren auftreten. Hingegen sind Neoplasien der Niere und der Leber in einem Alter <14 Jahren eher selten (zusammen ca. 6%). (Ries et al., 1975-2005)

Als sekundäre Fragestellung wurde untersucht, ob die Patienten, welche einen Tumor entwickelt haben, einer höheren Strahlenbelastung (gemessen in der kumulativen effektiven Strahlendosis in mSv) ausgesetzt waren als die Patienten in der Kontrollgruppe, welche keine Neoplasie entwickelt haben.

Auch wenn die mediane Anzahl der durchgeführten HK und die medianen kumulativen effektiven Strahlendosen in der Fallgruppe höher sind als in den Kontrollgruppen, konnte im Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Parametern beider Gruppen festgestellt werden. Auch bei isolierter Betrachtung der Patienten in der Fall- und Kontrollgruppe, welche in ihrem ersten Lebensjahr die erste

HK erhalten haben, ist kein signifikanter Unterschied der durchgeführten HK und der daraus resultierenden effektiven Strahlendosen zwischen den Gruppen festzustellen.

5.2 Methodik

Im Folgenden wird die Methodik dieser Arbeit diskutiert. Für eine bessere Übersicht wird dieses Kapitel in Unterpunkte unterteilt.

5.2.1 Patientenkollektiv

In dieser Studie konnte ein großes Patientenkollektiv von 2765 Kindern mit CHD eingeschlossen werden. Diese hohe Anzahl war nur möglich, weil es sich um eine retrospektive Analyse handelt, bei der auf die Daten der letzten 20 Jahre, die im DHM erhoben wurden, zurückgegriffen werden konnte.

Eine große Stärke dieser Arbeit ist, dass Informationen über die Sterbedaten der verstorbenen Patienten unseres Patientenkollektivs vorliegen. Dies ist sehr aussagekräftig, da die Daten penibel im Register des DHM eingepflegt wurden und bei fehlenden Daten auch auf die ambulant behandelnden Ärzte der Patienten zum Informationsaustausch zurückgegriffen wurde. Auf dieser Basis konnten die beobachteten Personenjahre genau bestimmt werden. Damit ließ sich der Zeitraum unter Risiko sowie die erwartete Anzahl an Krebsfällen reduzieren. Das Berücksichtigen der Sterbedaten ist in unserem Patientenkollektiv - Kinder mit CHD - so relevant, da die Hauptdiagnose bei Kindern, welche während eines Krankenhausaufenthaltes versterben, eine CHD ist und kardiovaskuläre Ursachen meist für das Versterben verantwortlich sind (Beauséjour Ladouceur et al., 2016).

5.2.2 Fallgruppe

Drei der 13 Tumorfälle wurden vor Auswertung der Daten ausgeschlossen, da ihre erste HK erst nach der Krebsentstehung stattgefunden hat. Diese Exposition gegenüber ionisierender Strahlung hat somit nicht zur Entstehung der primären Neoplasie beigetragen und ist deshalb nicht relevant für die Beantwortung unserer primären Fragestellung, ob die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung durch eine HK im Kindesalter zu einer erhöhten Krebsinzidenz führt. Allerdings werden durch diesen Ausschluss ca. 23% (drei von 13 Fällen) der Krebsfälle unseres gesamten Patientenkollektivs nicht berücksichtigt, was den Unterschied der Inzidenzen zwischen

Kindern mit CHD und der deutschen Normalbevölkerung noch stärker hervorheben würde.

Nach der Auswertung der Daten ist aufgefallen, dass ein Kind in die Berechnungen eingeschlossen wurde, welches vor 1999, und zwar 1997, die erste HK hatte. Dieser Fall wurde nicht zu Beginn ausgeschlossen, da die Patientin in der klinischen Datenbank des DHM doppelt angelegt war. In dem eingeschlossenen Akteneintrag fand die erste HK 1999 statt. Erst als sich diese Patientin als Fall identifizierte und die Strahlendosen aus dem Archiv beschafft wurden, zeigte sich, dass bereits 1997 die erste HK stattgefunden hatte. Die Patientin wurde trotzdem als Fall in unserer Auswertung belassen, da sie ab 1999 noch weitere HK erhalten hat. Für die Diskussion der Auswirkungen auf die Tumorzinzidenz siehe Kapitel 5.3.1 *Tumorzinzidenz*.

5.2.3 Kontrollgruppen

Die genaue Bestimmung der beobachteten Personenjahre (siehe 5.2.1 Patientenkollektiv) war für die Berechnung der erwarteten Krebsinzidenz der deutschen Allgemeinbevölkerung essenziell. Diese diente in unserer primären Fragestellung als Kontrollgruppe.

Bei der Zusammenstellung der Kontrollgruppen (Kontrollgruppe 1 und 2) für die Auswertung der sekundären Fragestellung, ob Fallpatienten einer höheren effektiven Strahlendosis ausgesetzt waren als die Kontrollen, wurde kein ideales Matching erzeugt. Das ideale Matching für unsere Kohorte wäre, zu jedem der 10 Fallpatienten je 6 Kontrollpatienten zu finden, die im gleichen Alter (gleicher Lebensjahr/ -monat/ -jahr) auch ihre erste HK erhalten haben. Stattdessen wurden die Kontrollgruppen an das relative Verhältnis der Fallpatienten angepasst, die vor dem ersten Lebensjahr die erste HK erhalten haben (8/10 Fallpatienten, 80%), und den Kindern, die sie zwischen ihrem ersten und achten Lebensjahr erhalten haben (2/10 Fallpatienten, 20%). Das heißt, die Fallgruppe und die Kontrollgruppe wurden in zwei Kohorten (Patienten die den ersten HK im ersten Lebensjahr und zwischen dem ersten und achten Lebensjahr erhalten haben) unterteilt, und aus diesen Kohorten wurden die Kontrollen anschließend randomisiert ausgewählt (48/60 Kontrollpatienten, 80%; 12/60 Kontrollpatienten, 20%). Diese Aufteilung wurde gewählt, da die Strahlensensitivität der Gewebe mit dem Alter abnimmt und vor allem im ersten Lebensjahr am höchsten

ist (Ait-Ali et al., 2010; Bacher et al., 2005; Journy et al., 2018; Preston et al., 2007 Jul; Preston et al., 2008). Kinder mit einer CHD tragen heutzutage weiterhin ein relevantes Risiko, aufgrund ihrer Erkrankung zu versterben (Beauséjour Ladouceur et al., 2016). Durch die randomisierte Zusammenstellung der Kontrollgruppe 1 wurden sechs Kontrollen eingeschlossen, die während der Nachbeobachtungszeit verstorben sind und damit nicht mehr unter dem Risiko stehen, eine Neoplasie zu entwickeln oder weitere HK zu benötigen.

Die Wahrscheinlichkeit für die Durchführung mehrerer LDIR steigt mit der Komplexität der CHD an, deshalb wird die Strahlenbelastung durch das frühzeitige Versterben der sechs Kontrollen ggf. unterschätzt (Beauséjour Ladouceur et al., 2016).

Um eine Kontrollgruppe zu generieren, die in der gesamten Nachbeobachtungszeit unter Risiko steht und bei Bedarf weitere HK erhalten konnte, wurden diese in der Kontrollgruppe 2 randomisiert gegen - zum Zeitpunkt des Risikos - noch lebende Kontrollen ausgetauscht.

5.2.4 Berechnung der effektiven Strahlendosen – sekundäre Fragestellung

Das Kollektiv der 2765 eingeschlossenen Patienten zeigt sich sehr heterogen. Es besteht aus Kindern mit unterschiedlichem Geschlecht, verschiedenen Altersgruppen, Gewicht und Körpergrößen sowie einigen weiteren individuellen Unterschieden. Um die effektiven Strahlendosen der einzelnen Patienten zu berechnen, wurde ein altersbasiertes Modell verwendet. Ein großer Vorteil dieses Modells ist es, dass die unterschiedlich stark ausgeprägte Strahlensensibilität verschiedener Altersgruppen berücksichtigt wird. In den Berechnungen werden allerdings keine Körpergrößen, das Gewicht oder das Geschlecht der Kinder berücksichtigt. Zudem sind die berechneten Dosen nur Schätzungen und keine exakt berechneten Organdosen. (Karambatsakidou et al., 2009)

Da dieses Modell eine Darstellung der Strahlenbelastungen in der anerkannten Einheit mSv ermöglicht und sowohl für die Fall- als auch für die Kontrollgruppe verwendet wird, war diese Methode ausreichend, um den Vergleich der effektiven Strahlenbelastung beider Gruppen zu veranschaulichen. Für die sekundäre Fragestellung ist es wichtig,

den relativen Vergleich der Gruppen zu ermitteln und nicht die exakten mSv zu errechnen.

5.2.5 Statistik

Die statistische Auswertung der primären Fragestellung für den Vergleich der Krebsinzidenzen zwischen unserem Patientenkollektiv und die erwartete Inzidenz der deutschen Allgemeinbevölkerung wurde basierend auf den Personenjahren unseres Patientenkollektivs durch das DKKR durchgeführt. Dadurch konnte die erwartete Krebsinzidenz in der deutschen Normalbevölkerung besser an unser Patientenkollektiv angepasst werden.

Bei der ersten Herangehensweise an die sekundäre Fragestellung wurde mit einem Mann-Whitney U Test gearbeitet. Diese beinhaltete die Strahlendosen aller HK unabhängig vom Zeitpunkt der Durchführung. Die Kontrollgruppe 1 schließt 10% (sechs der 60 Patienten) bereits verstorbene Patienten ein. Diese erhielten mindestens eine HK bis zu ihrem Versterben. Die effektive Strahlenbelastung kann dadurch aber unterschätzt werden, da diese Patienten keine Möglichkeit für weitere HK und damit einer zusätzlichen Strahlenexposition hatten. Des Weiteren standen sie nicht mehr unter dem Risiko, eine Neoplasie zu entwickeln.

Bei der zweiten Herangehensweise, der linearen multiplen Korrelation, wurden in der Fallgruppe nur die relevanten effektiven Strahlendosen berücksichtigt. Infolgedessen wurde bei vier der zehn Patienten mindestens eine HK und die resultierende effektive Strahlendosis aus der Auswertung ausgeschlossen. Diese Vorgehensweise ist sinnvoll, da eine Strahlenexposition nach Krebsentstehung nicht mehr zur Entwicklung der primären Neoplasie beigetragen hat. Zusätzlich wurden die sechs verstorbenen Patienten der Kontrollgruppe 1 ersetzt, um in der Kontrollgruppe 2 nur Patienten einzuschließen, die in der Nachbeobachtungszeit unter Risiko stehen, eine Krebserkrankungen zu entwickeln oder weitere HK zu erhalten.

5.3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Doktorarbeit diskutiert. Es wird dabei auf die Unterpunkte Tumorinzidenz, Strahlenbelastung und genetische Vorerkrankungen

eingegangen. Im Anschluss werden Limitationen dieser Arbeit beschrieben und ein kurzer Ausblick gegeben.

5.3.1 Tumorinzidenz

Für die 2765 Kinder unseres Patientenkollektivs, welche vor ihrem achten Lebensjahr mindestens einer HK ausgesetzt waren, konnte eine signifikant erhöhte Krebsinzidenz (1,88-fach) im Vergleich zur erwarteten Inzidenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung nachgewiesen werden. Eine um den Faktor vier erhöhte Krebsinzidenz konnte bereits in einer Vorstudie des DHM festgestellt werden, in welcher das Malignomrisiko bei Kindern untersucht wurde, die in ihrem ersten Lebensjahr mindestens eine HK erhalten haben (Stern et al., 2020). Gründe für die Halbierung der Krebsinzidenz könnten sein: neues Equipment, Verbesserung der Technik, Verringerung der Bildwiederholrate, erhöhtes Bewusstsein für Strahlenschutz, Rückmeldung über die Strahlenbelastung des Patienten während der HK, Änderung der Strahlungseinstellungen und verbesserte Protokolle (Abalo et al., 2021; Cevallos et al., 2017; Harbron et al., 2015).

Wie unter dem Punkt 5.2.2 erwähnt, wurden drei Tumorfälle vor der Auswertung ausgeschlossen, da diese bereits vor der ersten HK eine Neoplasie entwickelt haben. Bei dem alleinigen Vergleich zwischen den Krebsinzidenzen in der deutschen Allgemeinbevölkerung und Kindern mit CHD müssten diese drei Fälle (ca. 23%) berücksichtigt werden. Zwei Forschungen beschreiben ein erhöhtes Krebsrisiko bei Kindern mit CHD und auch einen Zusammenhang zwischen der Schwere der CHD und dem Tumortyp herstellen können. Zudem zeigen diese ein erhöhtes Risiko für Lymphome bei Patienten mit steigender Komplexität der CHD. (Collins et al., 2018; Kampitsi et al., 2022)

Einer der zehn Fälle unserer Fallgruppe hat erst mit 16 Jahren eine Krebserkrankung entwickelt, seine erste HK fand allerdings in einem Alter von drei Monaten statt. Die Entwicklung der Neoplasie erfolgte im Vergleich zu den restlichen Fallpatienten sehr spät. Es kann diskutiert werden, ob in diesem Fall die HK die Ursache dafür ist.

In unserer statistischen Aufarbeitung konnten weitere Faktoren für die Begünstigung einer Krebsentstehung nicht miteinbezogen werden, da diese Daten nicht vorliegen,

nicht vollständig vorliegen oder nicht zu eruieren sind. Hierunter fällt z.B. die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung durch andere medizinische Prozeduren wie ein CT oder individuelle genetische Risiken der einzelnen Kinder. Die Lebensstilfaktoren, welche die Krebsentwicklung im Laufe des Lebens beeinflussen, spielen in unserem Patientenkollektiv aufgrund des geringen Lebensalters vermutlich eine untergeordnete Rolle.

Wie bereits in Kapitel 5.2.2 *Fallgruppe* besprochen, wurde eine Fallpatientin aus gegebenen Gründen in unsere Auswertung eingeschlossen, die Ihre erste HK bereits vor 1999 und damit vor unserem Beobachtungszeitraum erhalten hat. Als Resultat davon und aufgrund der drei vorgenannten Diskussionspunkte gibt es den Hinweis, dass es sich bei der 1,88-fache Erhöhung der Krebsinzidenz im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung um einen Maximalwert der Malignomentwicklung bei Kindern mit CHD nach HK handeln kann.

Acht der zehn Fälle hatten ihre erste HK im ersten Lebensjahr. Dies stimmt mit unserer Vermutung überein und bestätigt die Ergebnisse anderer Arbeiten, dass die Strahlensensitivität bei Kindern umso höher ist, desto jünger diese sind, und der kindliche Körper v.a. im ersten Lebensjahr besonders sensibel auf ionisierende Strahlung reagiert (Ait-Ali et al., 2010; Bacher et al., 2005; Journy et al., 2018; Preston et al., 2007 Jul; Preston et al., 2008).

Die Geschlechterverteilung in der Fallgruppe liegt bei 50% männlichen und 50% weiblichen Patienten. Auch in dem Patientenkollektiv der 2765 eingeschlossenen Kinder war die Verteilung mit ca. 50% männlichen und weiblichen Patienten ausgeglichen. In der Arbeit von Bacher et al. wurde auch kein signifikanter Unterschied zwischen dem Tumorrisiko bei männlichen und weiblichen Patienten nach einer HK beobachtet (Bacher et al., 2005). Es finden sich aber auch Ergebnisse, welche ein höheres Tumorrisiko für weibliche im Gegensatz zu männlichen Patienten beschreiben (Ait-Ali et al., 2010; Gräfe & Hirsch, 2020; Johnson et al., 2014; Preston et al., 2007 Jul).

Bei Betrachtung der Tumorentitäten, welche sich bei den zehn Fallpatienten entwickelt haben, zeigt sich keine vorherrschende Entität. Es ist allerdings auffällig, dass zwei

der Fälle Nephroblastome und ein Fall ein Hepatoblastom entwickelt haben. Die Neoplasien, die bei Kindern und Jugendlichen vor dem 20. Lebensjahr auftreten, sind zum Großteil (57%) Leukämien, Lymphome, Tumore von Gehirn und zentralem Nervensystem sowie von Knochen und Gelenken. Neoplasien der Leber und Niere vor dem 14. Lebensjahr sind zusammen mit ca. 6% (davon sind Hepatoblastome ca. 1,5%, Nephroblastome ca. 4,3%) eher selten und stellen in unseren Ergebnissen fast ein Drittel der Krebsfälle dar (Ries et al., 1975-2005). Zudem zeigte eine Arbeit von Kampitsi et al. eine erhöhte Inzidenz an Hepatoblastomen bei Kindern mit einer CHD (Kampitsi et al., 2022).

5.3.2 Strahlenbelastung – sekundäre Fragestellung

Um herauszufinden, ob die Fallpatienten einer höheren Strahlenbelastung durch die HK ausgesetzt waren als die Kontrollpatienten, die keine Neoplasie entwickelt haben, wurden die kumulativen effektiven Strahlendosen in mSv berechnet. Die medianen Strahlendosen waren sowohl in der statistischen Auswertung der ersten als auch der zweiten Herangehensweise in der Fallgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse waren allerdings nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$). Das gleiche Ergebnis findet sich im Vergleich der Anzahl durchgeführter HK zwischen Fall- und Kontrollgruppe. Zwar handelt es sich in der Fallgruppe mit zehn Patienten um eine sehr kleine Anzahl, und man könnte spekulieren, dass eine größere Fallzahl ein signifikantes Ergebnis ergeben könnte. Allerdings zeigt sich in der grafischen Darstellung eine Verteilung der effektiven Strahlenbelastungen, die bei Einschluss einer größeren Patientengruppe vermutlich auch kein signifikantes Ergebnis zeigen würde. Zusammengefasst spricht dieses Ergebnis eher für ein stochastisches Ereignis und ist weniger auf einen direkten Zusammenhang mit der absolut applizierten Strahlendosis zurückzuführen.

Beachtenswert ist, dass in der Kontrollgruppe 2 im Median eine geringere kumulative effektive Strahlendosis beobachtet wurde als in der Kontrollgruppe 1. Durch den Ausschluss der sechs bereits verstorbenen Patienten in Kontrollgruppe 1 wurde erwartet, dass die Strahlenbelastung unterschätzt und nicht überschätzt wird, da die Kinder nach Versterben keiner weiteren HK ausgesetzt werden konnten. Auch wenn die Sterblichkeit bei Patienten mit CHD vor dem 20. Lebensjahr in den letzten zwei Jahrzehnten gesunken ist (Khairy et al., 2010), tragen diese weiterhin ein relevantes

Risiko, an ihrer Grunderkrankung zu versterben (Beauséjour Ladouceur et al., 2016). Dieses Risiko besteht vor allem im ersten Lebensjahr (Cabral et al., 2020; Torres-Cosme et al., 2016) und bei Kindern mit kritischen CHD (Oster et al., 2013). Gleichzeitig haben Kinder mit schweren CHD eine höhere Wahrscheinlichkeit, mehr Prozeduren mit LDIR ausgesetzt zu sein (Beauséjour Ladouceur et al., 2016). Das resultiert in einer höheren Anzahl der durchgeführten HK und einer zunehmenden kumulativen Exposition gegenüber ionisierender Strahlung (Abalo et al., 2021; Onnasch et al., 2007). Zusammenfassend lässt dies vermuten, dass die sechs bereits verstorbenen Kontrollen der Kontrollgruppe 1 schwerere CHD aufgewiesen haben als die ausgetauschten sechs Kontrollen aus der Kontrollgruppe 2 und deshalb trotz des geringeren Überlebens einer höheren kumulativen effektiven Strahlendosis ausgesetzt waren.

Durch die erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Kinder mit schweren CHD mehr Prozeduren mit LDIR ausgesetzt zu sein (Beauséjour Ladouceur et al., 2016) entsteht ein überhöhtes relatives Krebsrisiko (Abalo et al., 2021; Onnasch et al., 2007). Das ist dadurch zu erklären, dass ionisierende Strahlung multiple prokarzinogene Effekte auf die Zelle hat, wie z.B. Mutationen und Zelluntergang sowie genetische und epigenetische Veränderungen (Baulch et al., 2014; Burgio et al., 2018; Koturbash et al., 2007; Lorimore et al., 2001; Mothersill & Seymour, 1997; Prise et al., 1998). Einige Arbeiten unterstreichen diese prokarzinogenen Effekte, indem sie einen Zusammenhang zwischen einer höheren kumulativen Strahlenbelastung und einem steigenden Krebsrisiko beschreiben (Onnasch et al., 2007; Preston et al., 2008; Spycher et al., 2015). Es darf dabei nicht außer acht gelassen werden, dass auch adaptive Reaktionen der Zelle auf ionisierende Strahlung dokumentiert werden (Huang et al., 2007).

5.3.3 Genetische Vorerkrankungen

Chromosomale Veränderungen und Schäden an der DNA können prokarzinogene Effekte hervorrufen (Burgio et al., 2018). Für die Einordnung, ob bei den Fallpatienten genetische Vorerkrankungen vorliegen, welche das Risiko für eine Krebsentstehung erhöhen, wurde diese Information durch ein Aktenstudium eingeholt. Bei drei Fallpatienten fanden sich relevante genetische Vorerkrankungen, und zwar eine Mikrodeletion 4q34.1, eine Mikrodeletion 22q11, sowie eine Trisomie 7 mit einer

gleichzeitig vorliegenden homozygoten MTHFR-Mutation und einem Dysmorphiesyndrom.

Es wird beschrieben, dass eine Trisomie 7 häufig in Tumorzellen verschiedener Malignome gefunden wird (Johansson et al., 1993; Lindström et al., 1991), gleichzeitig aber auch viele andere zytogenetische Veränderungen in diesen Zellen vorliegen (Johansson et al., 1993). Es wird auch berichtet, dass es bei einem Tumorprogress und in Metastasen zu einem Anstieg von Trisomie 7 kommt (Bandyk et al., 1994). Allerdings gibt es auch Untersuchungen, die zeigen, dass Zellen mit Trisomie 7 auch in nicht neoplastischen Zellen und Geweben gefunden werden können (Hes et al., 2008; Johansson et al., 1993). In der Recherche zu dieser Arbeit konnten keine Quellen gefunden werden, die ein per se erhöhtes Malignomrisiko für Patienten mit Trisomie 7 darstellen.

In der Literatur fanden sich nur Informationen zur Mikrodeletion 22q11.2. Diese zeigt häufig einen typischen Phänotyp dieser genetischen Erkrankung. Es wird von Multisystem- und Immundefekten berichtet, welche durch die Mikrodeletion ausgelöst werden. (Kuo et al., 2018)

Die Arbeit von Lambert et al. beschreibt eine erhöhte Prävalenz von Malignomen bei betroffenen Patienten, ob diese schlussendlich durch die Deletion ausgelöst wird und welche Gene dafür verantwortlich sind, ist dabei nicht eindeutig klar (Lambert et al., 2018). Ein weiterer Case Report berichtet von bestimmten Eigenschaften der Patienten mit einer Mikrodeletion 22q11.2, welche als Folge mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergehen. Zum Beispiel führt eine Thymushypoplasie zu einem T-Zell-Defizit und damit zu einem erhöhten Risiko, sich mit potenziellen karzinogenen Viren, wie dem Epstein-Barr-Virus oder Humanen Papillomaviren, anzustecken. Zudem funktioniert nach der Entstehung einer Neoplasie die Tumorkontrolle des Immunsystems nur eingeschränkt. (Stevens et al., 2017)

Es wurden keine Hinweise gefunden, dass Patienten mit einer Mikrodeletion 4q34.1 ein erhöhtes Tumorrisiko ausweisen.

5.3.4 Limitationen der Studie

Auch wenn die Fallzahl von zehn Patienten mit Krebsentwicklung fast doppelt so hoch ausfällt, wie in der deutschen Allgemeinbevölkerung erwartet, hat diese geringe absolute Zahl Einfluss auf die statistische Aussagekraft. Dennoch zeigten unsere Ergebnisse einen signifikanten Unterschied der Krebsinzidenz unseres Patientenkollektivs im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung. Außerdem ist dies eine single-center Studie. Bei Einschluss mehrerer Zentren wäre die Zahl des Patientenkollektivs und ggf. der Fallpatienten größer gewesen, was die statistische Aussagekraft erhöht hätte.

Die Nachbeobachtungszeit wurde auf einen Zeitraum von mindestens sieben Jahren festgelegt. In der Vorstudie des DHM wurde ersichtlich, dass die meisten Neoplasien in den ersten sieben Jahren nach Exposition gegenüber ionisierender Strahlung entstehen (Stern et al., 2020). Wäre die Nachbeobachtungszeit auf einen längeren Mindestzeitraum festgelegt, würden gegebenenfalls mehr Fälle auftreten.

Das Patientenkollektiv besteht aus Kindern mit einer CHD. Wie bereits in *Kapitel 5.3.1 Tumorinzidenz* angesprochen, konnten zwei Forschungsarbeiten in dieser Kohorte ein erhöhtes Krebsrisiko feststellen. Es geht dabei nicht hervor, ob dieses Risiko unabhängig von der Exposition gegenüber ionisierender Strahlung durch die Diagnostik und Therapie der Kinder mit CHD zu erklären ist. (Collins et al., 2018; Kampitsi et al., 2022)

Aufgrund dessen wurde das beschriebene erhöhte Krebsrisiko bei Kindern mit CHD in der Auswertung nicht berücksichtigt.

In unserer Arbeit wurde nur die Strahlenbelastung ausgehend von HK betrachtet. Weitere Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, wie z.B. durch eine CT, wurden nicht berücksichtigt. Zudem wurden die effektiven Strahlendosen auf einem altersangepassten Modell geschätzt, weshalb Unterschiede in Gewicht und Körpergröße nicht vollständig berücksichtigt wurden.

5.3.5 Ausblick

Erfreulicherweise ergeben unsere Untersuchungen, dass sich das Krebsrisiko im Vergleich zur Vorstudie (Stern et al., 2020) halbiert. Erklärungen dafür sind, wie bereits

angesprochen, beispielsweise neues Equipment, Verbesserungen in der Technik, ein verstärktes Bewusstsein für Strahlenschutz, Verbesserungen der Protokolle und die Rückmeldung über die Strahlenbelastung während einer Untersuchung (Abalo et al., 2021; Cevallos et al., 2017; Harbron et al., 2015).

In dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Daten, die seit 1999 erhoben wurden. Auch wenn die Ergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt aktuell ausgewertet und publiziert wurden, handelt es sich um Daten die teilweise zwei Jahrzehnte zurückliegen. Wenn man diese Entwicklung von der Vorstudie zur aktuellen Studie weiterführen kann, lässt dies vermuten, dass die aktuellen Zahlen der Krebsentwicklung heute eher geringer ausfallen würden.

Eine der Ursachen für diese Reduktion könnte sein, dass es in den letzten Jahren und Jahrzehnten, trotz Zunahme der Prozedurkomplexität (Harbron et al., 2015), zu einem Rückgang der effektiven Strahlenbelastung von jungen Patienten während einer HK gekommen ist (Abalo et al., 2021; Cevallos et al., 2017). Zum Teil wird ein Rückgang der Strahlenbelastung um den Faktor zehn oder mehr beschrieben (Harbron et al., 2015). Das kann z.B. durch eine Verbesserung der Technik, einem verstärkten Bewusstsein für Strahlenschutz, neuem Equipment, einer Verbesserung der Protokolle und einigen weiteren Faktoren erklärt werden (Abalo et al., 2021; Cevallos et al., 2017; Harbron et al., 2015). Gleichzeitig kommt es aber zu einem Anstieg der durchgeführten Prozeduren (Beauséjour Ladouceur et al., 2016; Lucas et al., 2006; van Buuren & Horstkotte, 2009).

Damit ist zu hoffen, dass trotz Zunahme der durchgeführten HK die effektive Strahlenbelastung der Patienten während einer HK weiter abnimmt und dadurch die prokarzinogenen Effekte der ionisierenden Strahlung weniger zum Tragen kommen. Derzeit gibt es noch keine gleichwertige Alternative zu einer HK. Diese Ergebnisse sollten dazu motivieren, die effektiven Strahlendosen weiter zu senken und auch in Zukunft gewissenhaft mit der Indikation und Durchführung der HK umzugehen, damit eine gleichwertige Alternative vielleicht künftig nicht mehr benötigt wird.

6 Fazit

Auch wenn es im Vergleich zur Vorstudie (Stern et al., 2020) zu einer Halbierung des Krebsrisikos gekommen ist, besteht in den letzten zwei Jahrzehnten weiterhin ein fast zwei-fach erhöhtes Risiko für Kinder mit einer CHD nach einer HK an einem Malignom zu erkranken. Ionisierende Strahlung hat viele negative Effekte auf die Zelle und deren unmittelbare Umgebung (Burgio et al., 2018; Gräfe & Hirsch, 2020; Grunert, 2019; Koturbash et al., 2007; Lorimore et al., 2001; Mothersill & Seymour, 1997; Prise et al., 1998).

Aufgrund von Mangel an Alternativen und der hervorragenden diagnostischen und interventionellen Möglichkeiten sind HK weiterhin auch zukünftig eine wichtige Maßnahme zur Diagnostik und Therapie von Kindern mit CHD. Der Trend entwickelt sich zudem zur Durchführung einer HK in einem immer jüngeren Lebensalter (Beauséjour Ladouceur et al., 2016). Deshalb ist es wichtig, auch weiterhin auf Strahlenschutz und eine strenge Indikationsstellung zu achten, um dieses Patientenkollektiv, welches bereits ein basal erhöhtes Tumorrisiko hat (Collins et al., 2018; Kampitsi et al., 2022), so gut es geht vor zusätzlichen Risiken zu schützen.

7 Literaturverzeichnis

- Abalo, K. D., Malekzadeh-Milani, S., Hascoet, S., Dreuil, S., Feuillet, T., Cohen, S., Dauphin, C., Filippo, S. D., Douchin, S., Godart, F., Guerin, P., Helms, P., Karsenty, C., Lefort, B., Mauran, P., Ovaert, C., Piechaud, J. F., Thambo, J. B., Leuraud, K., . . . Rage, E. (2021). Exposure to low-dose ionising radiation from cardiac catheterisation and risk of cancer: the COCCINELLE study cohort profile. *BMJ Open*, *11*:e048576(8). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048576>
- Ait-Ali, L., Andreassi, M. G., Foffa, I., Spadoni, I., Vano, E., & Picano, E. (2010). Cumulative patient effective dose and acute radiation-induced chromosomal DNA damage in children with congenital heart disease. *Heart*, *96*, 269-274. <https://doi.org/doi:10.1136/hrt.2008.160309>
- Axelsson, B., Khalil, C., Lidegran, M., Schuwert, P., & Mortensson, W. (1999). Estimating the effective dose to children undergoing heart investigations - a phantom study. *Br J Radiol*, *72*(856), 378-383. <https://doi.org/10.1259/bjr.72.856.10474499>
- Bacher, K., Bogaert, E., Lapere, R., De Wolf, D., & Thierens, H. (2005). Patient-Specific Dose and Radiation Risk Estimation in Pediatric Cardiac Catheterization. *Circulation*, *111*, 83-89. <https://doi.org/doi:10.1161/01.cir.0000151098.52656.3a>
- Bandyk, M. G., Pisters, L. L., Von Eshenbach, A. C., Chung, L. W. K., Zhao, L., Liang, J. C., Troncoso, P., & Palmer, J. L. (1994). Trisomy 7: A potential cytogenetic marker of human prostate cancer progression. *Genes, Chromosomes and Cancer*, *9*(1), 19-27. <https://doi.org/10.1002/gcc.2870090105>
- Baulch, J. E., Aypar, U., Waters, K. M., Yang, A. J., & Morgan, W. F. (2014). Genetic and epigenetic changes in chromosomally stable and unstable progeny of irradiated cells. *PLoS One*, *9*(9), e107722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107722>
- Beauséjour Ladouceur, V., Lawler, P. R., Gurvitz, M., Pilote, L., Eisenberg, M. J., Ionescu-Iltu, R., Guo, L., & Marelli, A. J. (2016). Exposure to Low-Dose Ionizing Radiation From Cardiac Procedures in Patients With Congenital Heart Disease. *Circulation*, *133*, 12-20. <https://doi.org/doi:10.1161/circulationaha.115.019137>
- Blum, U., Meyer, H., Beerbaum, P., & Peuster, M. (2021a). Allgemeine Informationen zu Herzoperationen. In *Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern* (pp. 45-56). https://doi.org/10.1007/978-3-662-61289-7_6
- Blum, U., Meyer, H., Beerbaum, P., & Peuster, M. (2021b). Diagnostik bei Herzvitien. In *Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern* (pp. 25-35). https://doi.org/10.1007/978-3-662-61289-7_4
- Blum, U., Meyer, H., Beerbaum, P., & Peuster, M. (2021c). Herzvitien: Ursachen und Häufigkeit. In *Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern* (pp. 17-20). https://doi.org/10.1007/978-3-662-61289-7_2
- Bonzel, T., & Hamm, C. W. (2009). Untersuchungsverfahren. In *Leitfaden Herzkathater* (pp. 15-35). https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1007%2F978-3-7985-1881-0_3&token=WzlxMTQzOTMsljEwLjEwMDcvOTc4LTMTtNzk4NS0xODqxLUBfMyJd.0bSAmsqpxyhELoztuG6y5n-ttek

- Burgio, E., Piscitelli, P., & Migliore, L. (2018). Ionizing Radiation and Human Health: Reviewing Models of Exposure and Mechanisms of Cellular Damage. An Epigenetic Perspective. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(9), 1971. <https://doi.org/10.3390/ijerph15091971>
- Cabral, J. V. B., Guimarães, A. L. S., Sobral Filho, D. C., & Santos, A. C. O. D. (2020). Mortality due to congenital heart disease in Pernambuco from 1996 to 2016. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66(7), 931-936. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.7.931>
- Cevallos, P. C., Armstrong, A. K., Glatz, A. C., Goldstein, B. H., Gudausky, T. M., Leahy, R. A., Petit, C. J., Shahanavaz, S., Trucco, S. M., & Bergersen, L. J. (2017). Radiation dose benchmarks in pediatric cardiac catheterization: A prospective multi-center C3PO-QI study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 90, 269-280. <https://doi.org/doi:10.1002/ccd.26911>
- Collins, R. T., Von Behren, J., Yang, W., Carmichael, S. L., Reynolds, P., Fisher, P. G., & Shaw, G. M. (2018). Congenital heart disease complexity and childhood cancer risk. *Birth Defects Research*, 110(17), 1314-1321. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1390>
- EUROCAT. (2013 to 2019). *Access Prevalence Tables. Livebirth Prevalence, all Registries Combined*. Retrieved Accessed March 25, 2022. from https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en
- Fox, J. M., Bjornsen, K. D., Mahoney, L. T., Fagan, T. E., & Skorton, D. J. (2003). Congenital heart disease in adults: Catheterization laboratory considerations. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 58(2), 219-231. <https://doi.org/10.1002/ccd.10433>
- Gräfe, D., & Hirsch, F. W. (2020). Strahlenexposition, Strahlenschutz. In *Kinderchirurgie für Pädiater* (pp. 331-335). https://doi.org/10.1007/978-3-662-61405-1_14
- Grunert, J.-H. (2019). Strahlenbiologische Grundlagen einschließlich der Wirkung kleiner Dosen. In *Strahlenschutz für Röntgendiagnostik und Computertomografie* (pp. 53-66). https://doi.org/10.1007/978-3-662-59275-5_3
- Hamm, C. W., Albrecht, A., Bonzel, T., Kelm, M., Lange, H., Schachinger, V., Terres, W., & Voelker, W. (2008). Diagnostic heart catheterization. *Clin Res Cardiol*, 97(8), 475-512. <https://doi.org/10.1007/s00392-008-0686-1> (Diagnostische herzkatheteruntersuchung.)
- Han BK., Lesser AM., Vezmar M., Rosenthal K., Rutten-Ramos S., Lindberg J., Caye D., & JR., L. (2013). Cardiovascular imaging trends in congenital heart disease: a single center experience. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* 7(6), 361-366. <https://doi.org/doi:10.1016/j.jcct.2013.11.002>
- Harbron, R., Pearce, M., Salotti, J., McHugh, K., McLaren, C., Abernethy, L., Reed, S., O'Sullivan, J., & Chapple, C. (2015). Radiation doses from fluoroscopically guided cardiac catheterization procedures in children and young adults in the United Kingdom: a multicentre study. *Br J Radiol.*, 88(1048): 20140852. <https://doi.org/doi:10.1259/bjr.20140852>.
- Hes, O., Šíma, R., Němcová, J., Hora, M., Bulimbasic, S., Kazakov, D. V., Üрге, T., Reischig, T., Dvořák, M., & Michal, M. (2008). End-stage kidney disease: gains of chromosomes 7 and 17 and loss of Y chromosome in

- non-neoplastic tissue. *Virchows Archiv*, 453(4), 313-319.
<https://doi.org/10.1007/s00428-008-0661-2>
- Howlader N., Noone AM., Krapcho M., Miller D., Brest A, Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis DR., Chen HS., Feuer EJ., (eds)., C. K., & National Cancer Institute. Bethesda, M. (1975-2018). *SEER Cancer Statistics Review*. Retrieved Accessed July 2023 from
https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/
- Huang, L., Kim, P. M., Nickoloff, J. A., & Morgan, W. F. (2007). Targeted and nontargeted effects of low-dose ionizing radiation on delayed genomic instability in human cells. *Cancer Res*, 67(3), 1099-1104.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3697>
- Johansson, B., Heim, S., Mandahl, N., Mertens, F., & Mitelman, F. (1993). Trisomy 7 in nonneoplastic cells. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 6(4), 199-205. <https://doi.org/10.1002/gcc.2870060402>
- Johnson, J. N., Hornik, C. P., Li, J. S., Benjamin, D. K., Jr., Yoshizumi, T. T., Reiman, R. E., Frush, D. P., & Hill, K. D. (2014). Cumulative radiation exposure and cancer risk estimation in children with heart disease. *Circulation*, 130(2), 161-167.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005425>
- Jones, T. P., Brennan, P. C., & Ryan, E. (2017). Cumulative Effective and Individual Organ Dose Levels in Paediatric Patients Undergoing Multiple Catheterisations for Congenital Heart Disease. *Radiat Prot Dosimetry*, 176(3), 252-257. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncx003>
- Journy, N., Dreuil, S., Rage, E., De Zordo-Banliat, F., Bonnet, D., Hascoët, S., Malekzadeh-Milani, S., Petit, J., Laurier, D., Bernier, M.-O., & Baysson, H. (2018). Projected Future Cancer Risks in Children Treated With Fluoroscopy-Guided Cardiac Catheterization Procedures. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 11(11).
<https://doi.org/10.1161/circinterventions.118.006765>
- Kalinich, J. F., Catravas, G. N., & Snyder, S. L. (1989). The effect of γ radiation on DNA methylation. *Radiation research*, 117(2), 185-197.
- Kampitsi, C.-E., Mogensen, H., Feychting, M., & Tettamanti, G. (2022). The relationship between congenital heart disease and cancer in Swedish children: A population-based cohort study. *PLOS Medicine*, 19(2), e1003903. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003903>
- Karambatsakidou, A., Sahlgren, B., Hansson, B., Lidegran, M., & Fransson, A. (2009). Effective dose conversion factors in paediatric interventional cardiology. *Br J Radiol*, 82(981), 748-755.
<https://doi.org/10.1259/bjr/57217783>
- Khairy, P., Ionescu-Iltu, R., Mackie, A. S., Abrahamowicz, M., Pilote, L., & Marelli, A. J. (2010). Changing Mortality in Congenital Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 56, 1149-1157.
<https://doi.org/doi:10.1016/j.jacc.2010.03.085>
- Koturbash, I., Boyko, A., Rodriguez-Juarez, R., McDonald, R. J., Tryndyak, V. P., Kovalchuk, I., Pogribny, I. P., & Kovalchuk, O. (2007). Role of epigenetic effectors in maintenance of the long-term persistent bystander effect in spleen in vivo. *Carcinogenesis*, 28(8), 1831-1838.
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgm053>
- Kulkarni, A., Hsu, H. H., Ou, P., & Kutty, S. (2016). Computed Tomography in Congenital Heart Disease: Clinical Applications and Technical

- Considerations. *Echocardiography*, 33(4), 629-640.
<https://doi.org/10.1111/echo.13147>
- Kuo, C. Y., Signer, R., & Saitta, S. C. (2018). Immune and Genetic Features of the Chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome). *Current Allergy and Asthma Reports*, 18(12). <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0823-5>
- Lambert, M. P., Arulsevan, A., Schott, A., Markham, S. J., Crowley, T. B., Zackai, E. H., & McDonald-McGinn, D. M. (2018). The 22q11.2 deletion syndrome: Cancer predisposition, platelet abnormalities and cytopenias. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 176(10), 2121-2127.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38474>
- Lindinger, A., Schwedler, G., & Hense, H. W. (2010). Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr*, 222(5), 321-326. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1254155>
- Lindström, E., Salford, L. G., Heim, S., Mandahl, N., Strömblad, S., Brun, A., & Mitelman, F. (1991). Trisomy 7 and Sex Chromosome Loss Need Not Be Representative of Tumor Parenchyma Cells in Malignant Glioma. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 3(6), 474-479.
<https://doi.org/10.1002/gcc.2870030610>
- Linnet, M. S., Kim, K. P., & Rajaraman, P. (2009). Children's exposure to diagnostic medical radiation and cancer risk: epidemiologic and dosimetric considerations. *Pediatric Radiology*, 39(S1), 4-26.
<https://doi.org/10.1007/s00247-008-1026-3>
- Lorimore, S. A., Coates, P. J., Scobie, G. E., Milne, G., & Wright, E. G. (2001). Inflammatory-type responses after exposure to ionizing radiation in vivo: A mechanism for radiation-induced bystander effects? *Oncogene*, 20, 7085–7095.
- Lucas, F. L., Delorenzo, M. A., Siewers, A. E., & Wennberg, D. E. (2006). Temporal Trends in the Utilization of Diagnostic Testing and Treatments for Cardiovascular Disease in the United States, 1993–2001. *Circulation* 113, 374-379. <https://doi.org/doi:10.1161/circulationaha.105.560433>
- Mothersill, C., & Seymour, C. (1997). Medium from irradiated human epithelial cells but not human fibroblasts reduces the clonogenic survival of unirradiated cells. *Int J Radiat Biol*, 71(4), 421-427.
<https://doi.org/10.1080/095530097144030>
- Onnasch, D., Schroder, F., & Fischer, G. (2007). Diagnostic reference levels and effective dose in paediatric cardiac catheterization. *Brit J Radiol* 80, 177-185. <https://doi.org/https://doi.org/10.1259/bjr/19929794>
- Oster, M. E., Lee, K. A., Honein, M. A., Riehle-Colarusso, T., Shin, M., & Correa, A. (2013). Temporal Trends in Survival Among Infants With Critical Congenital Heart Defects. *Pediatrics*, 131(5), e1502-e1508.
<https://doi.org/10.1542/peds.2012-3435>
- Preston, D., Ron, E., Tokuoka, S., Funamoto, S., Nishi, N., Soda, M., Mabuchi, K., & Kodama, K. (2007 Jul). Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res.*, 168(1), 1-64. <https://doi.org/doi:10.1667/RR0763.1>. PMID: 17722996
- Preston, D. L., Cullings, H., Suyama, A., Funamoto, S., Nishi, N., Soda, M., Mabuchi, K., Kodama, K., Kasagi, F., & Shore, R. E. (2008). Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young

- children. *J Natl Cancer Inst*, 100(6), 428-436.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djn045>
- Prise, K. M., Belyakov, O. V., Folkard, M., & Michael, B. D. (1998). Studies of bystander effects in human fibroblasts using a charged particle microbeam. *Int J Radiat Biol*, 74(6), 793-798.
<https://doi.org/10.1080/095530098141087>
- Rassow, J., Schmaltz, A. A., Hentrich, F., & Streffer, C. (2000). Effective doses to patients from paediatric cardiac catheterization. *Br J Radiol*, 73(866), 172-183. <https://doi.org/10.1259/bjr.73.866.10884731>
- Ries, L., Melbert, D., Krapcho, M., & et al., N. C. I. B., MD: 2008. . (1975-2005). *SEER Cancer Statistics Review*. Retrieved Accessed March 27, 2022. from (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/)
- Schmidt, P. W., Dance, D. R., Skinner, C. L., Smith, I. A., & McNeill, J. G. (2000). Conversion factors for the estimation of effective dose in paediatric cardiac angiography. *Phys Med Biol*, 45(10), 3095-3107.
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/45/10/323>
- Schumacher, G., Hess, J., & Bühlmeier, K. (2008). Herzkatheteruntersuchung und Angiographie. In *Klinische Kinderkardiologie* (pp. 126-136).
<https://doi.org/10.1007/978-3-540-71901-4>
- Spycher, B. D., Lupatsch, J. E., Zwahlen, M., Rösli, M., Niggli, F., Grotzer, M. A., Rischewski, J., Egger, M., & Kuehni, C. E. (2015). Background Ionizing Radiation and the Risk of Childhood Cancer: A Census-Based Nationwide Cohort Study. *Environmental Health Perspectives*, 123(6), 622-628. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408548>
- Stern, Seidenbusch, Hapfelmeier, Meierhofer, Naumann, Schmid, Spix, & Ewert. (2020). Increased Cancer Incidence Following up to 15 Years after Cardiac Catheterization in Infants under One Year between 1980 and 1998—A Single Center Observational Study. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 315. <https://doi.org/10.3390/jcm9020315>
- Stevens, T., Van Der Werff Ten Bosch, J., De Rademaeker, M., Van Den Bogaert, A., & Van Den Akker, M. (2017). Risk of malignancy in 22q11.2 deletion syndrome. *Clinical Case Reports*, 5(4), 486-490.
<https://doi.org/10.1002/ccr3.880>
- Strahlenschutzgesetz § 83*. Retrieved on July 18 from <https://www.gesetze-im-internet.de/strlsgchg/BJNR196610017.html>
- Tawa, R., Kimura, Y., Komura, J., Miyamura, Y., Kurishita, A., Sasaki, M. S., Sakurai, H., & Ono, T. (1998). Effects of X-ray irradiation on genomic DNA methylation levels in mouse tissues. *J Radiat Res*, 39(4), 271-278.
<https://doi.org/10.1269/jrr.39.271>
- Torres-Cosme, J. L., Rolón-Porras, C., Aguinaga-Ríos, M., Acosta-Granado, P. M., Reyes-Muñoz, E., & Murguía-Peniche, T. (2016). Mortality from Congenital Heart Disease in Mexico: A Problem on the Rise. *PLoS One*, 11(3), e0150422. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150422>
- van Buuren, F., & Horstkotte, D. (2009). 24. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Der Kardiologe*, 3(6), 512-518. <https://doi.org/10.1007/s12181-009-0232-z>
- Winkhardt, M. (2017a). Anatomische, physiologische und pathophysiologische Grundlagen. In *Das Herzkatheterlabor* (pp. 9-62).
https://doi.org/10.1007/978-3-662-54585-0_2

Winkhardt, M. (2017b). Praktischer Teil mit Arbeitsanleitungen. In *Das Herzkatheterlabor* (pp. 63-99). https://doi.org/10.1007/978-3-662-54585-0_3

8 Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Heiko Stern und PD Dr. Dr. Christian Meierhofer für die freundliche und engagierte Betreuung bedanken.

Zudem danke ich meinen Eltern für ihre Unterstützung, ohne die das Absolvieren meines Studiums und die Durchführung der Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Dr. Albrecht Will für die Unterstützung und die Funktion als Mentor dieser Arbeit.

Zuletzt möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Peter Ewert bedanken, dass ich diese Arbeit an seiner Klinik schreiben konnte.