

Einfluss von Strahlentherapie auf implantierte Kardioverter-Defibrillatoren und Herzschrittmacher

Jakob Maximilian Warmbrunn

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

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Daniel-Frédéric Habermehl
2. Priv.-Doz. Dr. Marc Kottmaier

Die Dissertation wurde am 08.03.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 10.10.2024 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	8
1 Einleitung	9
1.1 Historisches	9
1.2 Epidemiologie	10
1.3 Strahlentherapie	10
1.3.1 Physikalische Grundlage	11
1.3.2 Bestrahlungsplanung	12
1.3.3 Bestrahlungstechniken	13
1.3.4 Indikationen	14
1.4 kardiale Device-Therapie	15
1.4.1 Technische Grundlagen	17
1.4.2 Indikationen	18
1.4.3 Kontrollparameter	19
1.5 Interaktion ionisierende Strahlung und CIEDs	21
1.6 Zielsetzung	22
2 Patienten und Methoden	25
2.1 Patientendaten	25
2.2 Strahlentherapiedaten	26
2.2.1 Basisdaten	26
2.2.2 Konturierung des implantierten Aggregats	26
2.2.3 Dosisberechnung anhand der Bestrahlungspläne	29
2.3 Aggregattherapiedaten	30
2.4 Statistische Auswertung	30
3 Ergebnisse	32
3.1 Patientencharakteristika	32
3.1.1 Geschlecht, Alter, BMI	32
3.1.2 Aktivitätsindex Karnofsky und Charlson Comorbidity Index	32
3.1.3 Komorbiditäten	33
3.2 Krankheitscharakteristika	34
3.2.1 Aggregatdaten	34
3.2.2 Onkologische Behandlungsdiagnosen	37
3.3 Therapiedaten	39
3.3.1 Therapieziel	40
3.3.2 Therapieplanung	40
3.3.3 Therapieverlauf	43
3.4 Auswertung	44
3.4.1 Dosimetrie	44
3.4.2 Aggregatkontrollen	48

3.5	Interaktion Strahlentherapie und implantiertes Aggregat	52
3.5.1	Einfluss der Strahlentherapie auf unerwünschte Ereignisse	52
3.5.2	Einfluss der Strahlentherapie auf die Aggregat-Kontrollparametern	54
3.5.3	Einfluss der Sondenbestrahlung auf die Aggregat-Kontrollparameter	58
3.6	Einzelfallbeschreibungen Ereignisse	59
4	Diskussion	61
4.1	Einordnung in das wissenschaftliche Umfeld	61
4.1.1	Standardisierte Handlungsempfehlung für heterogenes Patientengut	61
4.1.2	Kumulativdosis am Aggregat als Risikofaktor für unerwünschte Ereignisse	62
4.1.3	Bestrahlungsenergie als Hauptfaktor der Risikostratifizierung	63
4.1.4	Aussagekraft der Gerätekontrollen hinsichtlich Fehlfunktion	66
4.1.5	Lokale Myokarddosis und ihr Einfluss auf die Leitungseigenschaften	67
4.2	Limitationen der Studie	68
4.3	Fazit und Ausblick	68
5	Zusammenfassung	69
6	Literaturverzeichnis	71
7	Publikation	82
	Danksagung	83

Abkürzungsverzeichnis

2D/3D	zweidimensional/dreidimensional
AV	atrioventrikulär
BMI	Body Mass Index (Körpermasseindex)
CCI	Charlson Comorbidity Index
CIED	cardiac implantable electronic device (kardiales implantierbares elektronisches Gerät)
CMOS	complementary metal oxide semiconductor (komplementäre Metalloxid-Halbleiter)
CRT	cardiac resynchronization therapy (kardiale Resynchronisationstherapie)
CRT-P/D	cardiac resynchronization therapy with pacemaker/defibrillator (kardiale Resynchronisationstherapie mit Schrittmacher/Defibrillator)
CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume (klinisches Zielvolumen)
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESTRO	European Society for Therapeutic Radiology and Oncology
GTV	gross tumor volume (makroskopisches Tumolvolumen)
Gy	Gray
HRS	Heart Rhythm Society
HU	Hounsfield Units (Hounsfield-Einheiten)
ICD	implantable cardioverter defibrillator (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator)

IGRT	image guided radiotherapy (bildgesteuerte Strahlentherapie)
IMRT	Intensity-modulated radiotherapy (intensitätsmodulierte Strahlentherapie)
LV	left ventricle (linker Ventrikel)
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MeV/MV	Megaelektronenvolt
MRT	Magnetresonanztomographie
NIB	neutroneninduzierende Bestrahlung
OAR	organs at risk (Risikoorgane)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTFE	Polytetrafluorethylen
PTV	planning target volume (Planungszielvolumen)
RA	right atrium (rechter Vorhof)
RAM	random access memory (Direktzugriffsspeicher)
RT	radiotherapy (Strahlentherapie)
RV	right ventricle (rechter Ventrikel)
SBRT	stereotactic body radiotherapy (körperstereotaktische Bestrahlung)
SCD	sudden cardiac death (plötzlicher Herztod)
SEU	single event upset
SRT	stereotactic radiotherapy (stereotaktische Bestrahlung)
VMAT	volumetric modulated arc therapy (volumenmodulierte Strahlentherapie)
VT	ventrikuläre Tachykardie

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: DEGRO/DGK: Risikogruppen und klinisches Management.....	23
Tabelle 2: Patientencharakteristika.....	32
Tabelle 3: Aktivitätsindex Karnofsky und Charlson Comorbidity Index.....	33
Tabelle 4: Anzahl Medikamente und Nebendiagnosen	33
Tabelle 5: Polypharmazie	33
Tabelle 6: implantierte Aggregate	34
Tabelle 7: Indikation Schrittmacher-Implantation.....	35
Tabelle 8: Indikationen ICD - Implantation.....	35
Tabelle 9: Schrittmacherabhängigkeit.....	36
Tabelle 10: Hersteller.....	37
Tabelle 11: Behandlungsdiagnose.....	38
Tabelle 12: Primärtumor	39
Tabelle 13: Therapieziel.....	40
Tabelle 14: DEGRO Risikogruppe	41
Tabelle 15: Mittleres Risiko – Kriterium für Einteilung	41
Tabelle 16: Bestrahlungstechniken.....	41
Tabelle 17: Bestrahlte Regionen.....	42
Tabelle 18: Kumulativdosis PTV [Gy]	43
Tabelle 19: Dauer Bestrahlung [Tage].....	43
Tabelle 20: Häufigkeit der Aggregatkontrollen pro Bestrahlungstermin (Fraktion)	44
Tabelle 21: Kumulativdosis Aggregate [Gy].....	45
Tabelle 22: maximale Kumulativdosis Aggregat nach bestrahlter Region [Gy] 47	
Tabelle 23: kumulative maximale Dosis an den Sondeninsertionsstellen inkl. 5 mm Sicherheitssaum [Gy].....	48

Tabelle 24: absolute und prozentuale Differenz Aggregat-Kontrollparameter vor/nach Strahlentherapie des rechten Vorhofs.....	49
Tabelle 25: absolute und prozentuale Differenz Aggregat-Kontrollparameter vor/nach Strahlentherapie des rechten Ventrikels	49
Tabelle 26: Vorzeichentest auf Unterschiede der Kontrollparameter im Therapieverlauf (nicht parametrisch)	50
Tabelle 27: Grenzwertabweichung Kontrollparameter im Therapieverlauf	51
Tabelle 28: Aufgezeichnete Ereignisse im Beobachtungszeitraum	52
Tabelle 29: Einfluss von Risikofaktoren auf unerwünschte Ereignisse	53
Tabelle 30: Unterschiede der Aggregatparameter nach Kumulativdosis (≤ 2 Gy; 2-10 Gy; >10 Gy) mittels Kruskal-Wallis-Test.....	55
Tabelle 31: Spearman-Korrelation Aggregatparameter und maximale Kumulativdosis am Aggregat (Dmax)	56
Tabelle 32: Unterschiede der Aggregatparameter nach Bestrahlungsenergie (<10 MeV; ≥ 10 MeV)	57
Tabelle 33: Unterschiede der Aggregatparameter nach bestrahlter Region.....	57
Tabelle 34: Untersuchung der Daten auf Unterschiede ≤ 10 Gy und >10 Gy mittels Mann-Whitney-U Test (2 Gruppen)	58
Tabelle 35: Spearman-Korrelation Aggregatparameter zu korrespondierenden dosimetrischen Sondendaten des rechten Vorhofs	59
Tabelle 36: Spearman-Korrelation Aggregatparameter zu korrespondierenden dosimetrischen Sondendaten des rechten Ventrikels.....	59
Tabelle 37: Vergleich der Leitlinien internationaler Fachgesellschaften hinsichtlich des Umgangs mit CIED-Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: kardial implantierbare Devices	16
Abbildung 2: Kontouring des implantierten Geräts im Planungs-CT.....	27
Abbildung 3: Artefaktbildung im Planungs-CT	28
Abbildung 4: Dosis-Volumen-Histogramm	29
Abbildung 5: Zeitpunkt der Datenerhebung der Schrittmacherkontrollen	30
Abbildung 6: Alter der implantierten Aggregate in Monaten	36
Abbildung 7: retrospektiv ermittelbare kumulative Aggregatdosis (Anzahl, Prozent)	45
Abbildung 8: Aggregatdosis nach Fällen	46
Abbildung 9: maximale Kumulativdosis Aggregat nach bestrahlter Region.....	47
Abbildung 10: prozentuale Änderung der Aggregat-Kontrollparameter im Therapieverlauf (Boxplot).....	49
Abbildung 11: Mann-Withney-U Test bei unverbundenen Stichproben	54

1 Einleitung

1.1 Historisches

Als Wilhelm Röntgen am 30. September 1895 „eine neue Art von Strahlen“ beschrieb, vermutete sicherlich niemand, dass die therapeutische Nutzung dieser Strahlen einmal flächendeckend genutzt würde (Röntgen 1895, Lederman 1981). Deutlich später, nämlich im Jahr 1958, wurde in einer Aufsehen erregenden Operation durch Åke Senning und Rune Elmqvist der erste Herzschrittmacher bei einem 48-jährigen Patienten in Stockholm implantiert. Dieser erste implantierte Schrittmacher musste allerdings nach wenigen Stunden erneuert werden (Larsson, Elmqvist et al. 2003). Schnell stellten sich die bis dahin unzureichende Batterieleistung, Infektionen und häufige Kabelbrüche als größte Herausforderungen der neuen Therapie heraus (Ward, Henderson et al. 2013). Ende der siebziger Jahre folgte die Entwicklung der Zwei-Kammern-Schrittmacher, welche über transvenöse Sonden im rechten Vorhof und rechten Ventrikel stimulieren und die Eigenaktion des Herzens messen konnten. Mit der festen Etablierung der verschiedenen kardiologischen Aggregatimplantate im klinischen Alltag kamen neben den bereits erwähnten Problemen weitere Interaktionen durch extrakardiale Erkrankungen und deren Therapie hinzu. So auch im Bereich der Strahlentherapie: die elektromagnetische Interferenz zwischen der zur Strahlentherapie genutzten Betatron-Röhre und dem implantierten Schrittmacher wurde zum ersten Mal 1965 beschrieben und führte zu einer instabilen Pulsabgabe des Aggregats (Lichter, Borrie et al. 1965). Zehn Jahre darauf stellten Walz et al. fest, dass die Strahlentherapie bei Schrittmacherpatienten dennoch nicht kontraindiziert sei (Walz, Reder et al. 1975).

Der technologische Fortschritt führte zur Verwendung komplementärer Metalloxidhalbleiter (complementary metal oxide semiconductor, CMOS) in modernen implantierbaren Aggregaten wie dem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (implantable cardioverter defibrillator, ICD). Hiermit stieg jedoch die Anfälligkeit für hochenergetische therapeutische Bestrahlung und die Gefahr der Interaktion rückte zunehmend in den Fokus klinischer Betrachtung (Last 1998, Sundar, Symonds et al. 2005).

Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick über moderne Strahlen- und Schrittmacher- bzw. ICD-Therapie sowie mögliche Mechanismen der Interaktionen und deren Präventionsansätze betrachten. Dafür erfolgte die Analyse eines ausgewählten Patientenkollektivs am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München.

1.2 Epidemiologie

Jährlich werden in Deutschland über 75.000 Schrittmacher und knapp 30.000 ICDs neu implantiert (Markewitz, Behrens et al. 2019, Markewitz, Behrens et al. 2019). Etwa 90 % dieser Patienten sind älter als 60 Jahre. Pro Jahr erkranken in Deutschland über 200.000 Frauen und über 250.000 Männer neu an Krebs. Die absolute Anzahl der Neuerkrankungen hat sich seit den 1970er-Jahren verdoppelt (Barnes and Kraywinkel 2017). Schätzungen gehen davon aus, dass über 50 % aller an Krebs erkrankten Patienten einer Strahlentherapie bedürfen (Delaney, Jacob et al. 2005).

Bei einer stetig steigenden Lebenserwartung und der rasanten Weiterentwicklung von Diagnosemöglichkeiten, die eine frühe Tumorthherapie ermöglicht, ist anzunehmen, dass die Anzahl der Patienten, die einen Schrittmacher oder ICD implantiert haben und gleichzeitig bestrahlt werden müssen, weiter ansteigt (Doblhammer, Muth et al. 2008).

1.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist eine physikalische Art der Krebstherapie, bei der mithilfe ionisierender Strahlung Zellschäden verursacht werden. Diese Schäden können durch Schädigung der DNA die Zelle direkt abtöten oder zu einem andauernden Zellzyklusarrest führen. Ziel einer Bestrahlung ist die größtmögliche Zerstörung maligner Zellen unter bestmöglicher Schonung gesunden Gewebes (Tobias 1992).

1.3.1 Physikalische Grundlage

Unter Strahlung versteht man den Energie- und/oder Massentransport, der nicht an Medien gebunden ist. Erfolgt der Transport über Teilchen, so spricht man von korpuskularer Strahlung (z.B. Elektronen, Positronen, Neutronen).

Ein Energietransport über elektromagnetische Wellen wird als Photonenstrahlung bezeichnet (z.B. Radiowellen, Infrarot-, Licht-, Gamma- und Röntgenstrahlung) (Krieger 2012). Da in der vorliegenden Studie nur die therapeutische Bestrahlung mit Photonen untersucht wurde, soll diese im Folgenden etwas genauer betrachtet werden.

Die in der Therapie mit Linearbeschleunigern verwendete Photonenstrahlung ist eine hochenergetische Röntgenstrahlung. Wenn diese auf Materie trifft, dann kommt es zu Wechselwirkungsprozessen mit Atomkern und -hülle. Die Strahlung wird durch den Compton-Effekt und die Paarbildung geschwächt. Diese Wechselwirkungen haben eine Energieabsorption an das Gewebe zur Folge, welche therapeutisch genutzt wird. Diese Energie wird in Gray (Gy) angegeben, wobei 1 Gy einem Joule (J) absorbierter Energie pro einem Kilogramm Masse entspricht. Die Dosisrate therapeutischer Strahlentherapie liegt zwischen 0,1 Gy/h in der Brachytherapie bis hin zu mehreren Gy/Minute. In der perkutanen Bestrahlung mit Photonen liegt eine akute Strahlenexposition mit einer hohen Dosisrate von mehr als 12 Gy/h vor. (Hall and Brenner 1991, Dale 1996)

Die in der perkutanen Strahlentherapie eingesetzten Linearbeschleuniger beschleunigen mittels Mikrowellen Elektronen mit einer Energie von üblicherweise 6 bis 15 Megaelektronenvolt (MeV). Im Bestrahlungskopf werden die so beschleunigten Elektronen senkrecht auf das Bestrahlungsziel umgeleitet, treffen auf ein „Target“ (meist aus Wolfram) und werden dort abgebremst. Es entsteht eine elektromagnetische Bremsstrahlung (Photonenstrahlung), welche durch Ausgleichsfilter in Strahlrichtung homogenisiert wird. Die maximale Energie des Bremsstrahlenspektrums entspricht dabei der Beschleunigungsenergie, welche in Megaelektronenvolt (MeV) angegeben wird. Um dem spektralen Charakter der Strahlung gerecht zu werden, wird die applizierte Energie in MV angegeben.

Dabei ist bei höherer Bestrahlungsenergie durch den stärkeren Aufbaueffekt eine höhere Dosisapplikation tiefliegender Tumoren unter Schonung von Haut und umliegendem Gewebe möglich (Wannenmacher, Debus et al. 2007).

Bei hoher Bestrahlungsenergie (≥ 10 MV) kommt es im Kopf des Linearbeschleunigers zur Neutronenproduktion aufgrund der dort verbauten Materialien mit hoher Ordnungszahl (u.a. Blei) (Naseri and Mesbahi 2010). Diese neutroneninduzierende Bestrahlung (NIB) kann zu Schäden an elektronischen Geräten im Behandlungsraum führen (Wilkinson, Bounds et al. 2005).

1.3.2 Bestrahlungsplanung

Die Bestrahlungsplanung erfolgt anhand einer Schnittbilddiagnostik mittels Computertomographie (CT), welche gegebenenfalls um Informationen aus Magnetresonanztomographie (MRT) sowie funktioneller Bildgebung wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erweitert wird (Brock, Mutic et al. 2017, Fonti, Conson et al. 2019). Der radiologisch dargestellte Tumor wird als makroskopisches Tumolvolumen (gross tumor volume, GTV) definiert. Je nach Entität wird eine weitere mikroskopische Tumorausdehnung angenommen, welche dem klinischen Zielvolumen (clinical target volume, CTV) entspricht. Dieses Volumen wird um eine individuelle Marge zum geplanten Bestrahlungsvolumen (planning target volume, PTV) erweitert, welches die verschriebene Dosis erhalten soll. Hiermit soll externen (z.B. Patientenlagerung) und internen (z.B. Atemexkursion) Unsicherheiten begegnet werden. Weiterhin werden umliegende, zu schonende Organe und Strukturen als Risikoorgane (organs at risk, OAR) definiert (Unkelbach, Alber et al. 2018, Combs, Baumert et al. 2021, Noël, Le Fèvre et al. 2022).

Die Behandlung erfolgt im Rahmen der Strahlentherapie zumeist fraktioniert, das heißt, die Gesamtdosis von üblicherweise 20 – 70 Gy wird in Einzeldosen von zumeist 1,5 - 3 Gy am PTV appliziert. Diese Fraktionierung erfolgt in der Regel täglich über einen Zeitraum von mehreren Wochen. Gesunde Zellen verfügen, im Gegensatz zu Tumorgewebe, über gut funktionierende Reparaturmechanismen der sublethalen Strahlenschäden. Dieser Überlebensvorteil wird zur Schonung des gesunden Gewebes genutzt (Moulder and Seymour 2018).

1.3.3 Bestrahlungstechniken

Konventionelle Strahlentherapie (2D)

In der konventionellen Strahlentherapie erfolgt die Bestrahlung mithilfe einer begrenzten Anzahl von Bestrahlungsfeldern am 2D-Modell, welches anhand einer konventionellen Röntgen-Bildgebung erzeugt wird. Das Bestrahlungsziel stellt den Schnittpunkt der einzelnen Bestrahlungsfelder dar (Co, Mejia et al. 2016, Arul Ponni, Avinash et al. 2018).

3D-konformale Strahlentherapie

Die 3D-konformale Strahlentherapie nutzt die Schnittbildgebung aus Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), um das Bestrahlungsziel als 3D-Modell darzustellen. Hierbei wird die Abschwächung der Röntgenstrahlung durch das Gewebe in der CT ermittelt und in Hounsfield-Einheiten (Hounsfield-Units, HU) angegeben. Eine höhere HU geht mit höherer Abschwächung einher, definitionsgemäß erhält Luft -1000 HU und Wasser 0 HU. Diese Angaben werden zur Bestrahlungsplanung herangezogen (DenOtter and Schubert 2022).

Die Bestrahlung wird durch eine Blendevorrichtung (Multi-Leaf-Kollimatoren) geformt und erfolgt aus verschiedenen Richtungen zum Patienten mit einem Linearbeschleuniger. Eine genaue Lokalisation der zu schonende Organe und eine angepasste Therapieplanung ist möglich (Baskar, Lee et al. 2012)

Intensitäts-modulierte Strahlentherapie (IMRT), Tomotherapie

In der intensitätsmodulierten Strahlentherapie wird zusätzlich zur Kontur auch die Intensität der Bestrahlung innerhalb des Bestrahlungsfeldes moduliert. Dadurch kann eine homogene Dosisverteilung auch in komplexen Zielvolumina erfolgen und kritische Organe besser geschont werden. Die Bestrahlungsplanung erfolgt „invers“, indem zunächst Zielvolumen und umliegende Organe konturiert werden und die jeweilige verschriebene Strahlendosis an Zielvolumen sowie Höchstdosis an Risikoorganen definiert wird. Anhand dieser Informationen wird algorithmenbasiert versucht, bestimmte Ziele (Dosischarakteristika, OAR-Beschränkungen) durch Annäherungen und Feldmodulationen zu erfüllen (Hartford, Galvin et al. 2012).

Die helikale Tomotherapie appliziert die Strahlung mit Hilfe eines 360° senkrecht zur Patientenlängsachse rotierbaren Bestrahlungskopfes. Der Patient wird ähnlich der Computertomographie kontinuierlich „spiralförmig“ Schicht für Schicht bestrahlt. In der adaptiven Bestrahlung ermöglicht ein Abgleich mit einer integrierten CT-Bildgebung die genaue Anpassung an etwaige Lageänderung, Tumorgrößenveränderung oder veränderte Lagebeziehung innerer Organe (Welsh, Lock et al. 2006).

Bildgesteuerte Strahlentherapie (IGRT)

Um Lageänderungen des Patienten gerecht zu werden, ermöglicht die bildgesteuerte Strahlentherapie (Image Guided Radiotherapy = IGRT) eine Kalibrierung mittels niedrigdosierter CT-Bildgebung (Welsh, Lock et al. 2006).

Volumen-modulierte Strahlentherapie (volumetric modulated arc therapy – VMAT)

In der volumen-modulierten Strahlentherapie, auch RapidArc, erfolgt die Bestrahlung wie in der Tomotherapie senkrecht oder schräg (non-coplanar) aus 360° zum Patienten. Die Applikation erfolgt nicht schichtweise, sondern flächig in einer einzigen Rotation um den Patienten. Hierdurch gelingt eine deutlich weniger zeitintensive hochkonformale Strahlentherapie (Otto 2008).

Stereotaxie (stereotactic radiotherapy, SRT)

Die Stereotaxie beschreibt eine zielgenaue einzeitige Hochdosisbestrahlung kleinerer Ziele im Sinne der stereotaktischen Radiochirurgie. Zunächst für intrakranielle Tumoren entwickelt, findet die Technik auch Anwendung an Zielen außerhalb des Kopfes wie Lungen- oder Lebermetastasen (stereotactic body therapy, SBRT) (Høyer, Thor et al. 2011, Baskar, Lee et al. 2012).

1.3.4 Indikationen

Die Strahlentherapie kommt in kurativer sowie palliativer Situation, in Kombination mit Chemotherapie oder Operation sowie als alleinige definitive Therapie maligner Tumore zum Einsatz. Eine präoperative Strahlentherapie kann bei ausgewählten Indikationen ein Down-Staging ermöglichen, die lokale Tumorkontrolle erhöhen und wird etwa bei Rektum- und Ösophagus-Karzinom als neoadjuvante Therapie mit einer simultanen Chemotherapie angewendet

(Deng, Wang et al. 2017, Ludmir, Palta et al. 2017). Die Bestrahlung nach operativer Tumorresektion wird adjuvant oder additiv genannt. Die adjuvante Strahlentherapie senkt etwa nach brusterhaltender Therapie des Mamma-Karzinoms die Rezidivrate je nach Indikation bis um die Hälfte und die Mortalität um bis zu einem Sechstel (Darby, McGale et al. 2011).

In palliativer Intention erfolgt die Strahlentherapie vor allem zur Schmerzreduktion bei Knochenmetastasen, bei tumorbedingten neurologischen Symptomen oder Dyspnoe bei oberer Einflusstauung. (Arscott, Emmett et al. 2020).

1.4 kardiale Device-Therapie

Unter kardialer *Device-Therapie* (cardiac implantable electronic devices, CIEDs) versteht man allgemein die Therapie mit Herzschrittmachern (pacemaker, PM) sowie implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (implantable cardioverter-defibrillators, ICDs). CIEDs werden zur Therapie von Herzrhythmusstörungen sowie in der Behandlung der Herzinsuffizienz eingesetzt. Während Einkammer- oder Zweikammer-Schrittmacher bradykarde Herzrhythmusstörungen behandeln, sollen ICDs ventrikuläre Rhythmusstörungen durch eine elektrische Schockabgabe in einen normalen Rhythmus überführen und den plötzlichen Herztod verhindern (Brignole, Auricchio et al. 2013, Priori, Blomstrom-Lundqvist et al. 2015). Die kardiale Resynchronisationstherapie (cardiac resynchronization therapy, CRT) ermöglicht bei hochgradiger Herzinsuffizienz in Kombination mit einem Schenkelblock die zeitlich physiologischere Kontraktion der rechten und linken Herzkammer durch biventrikuläre Stimulation. Anwendung der CRT erfolgt entweder als Schrittmacher (CRT-P) oder in Kombination mit einem ICD (CRT-D) (Dickstein, Normand et al. 2018).

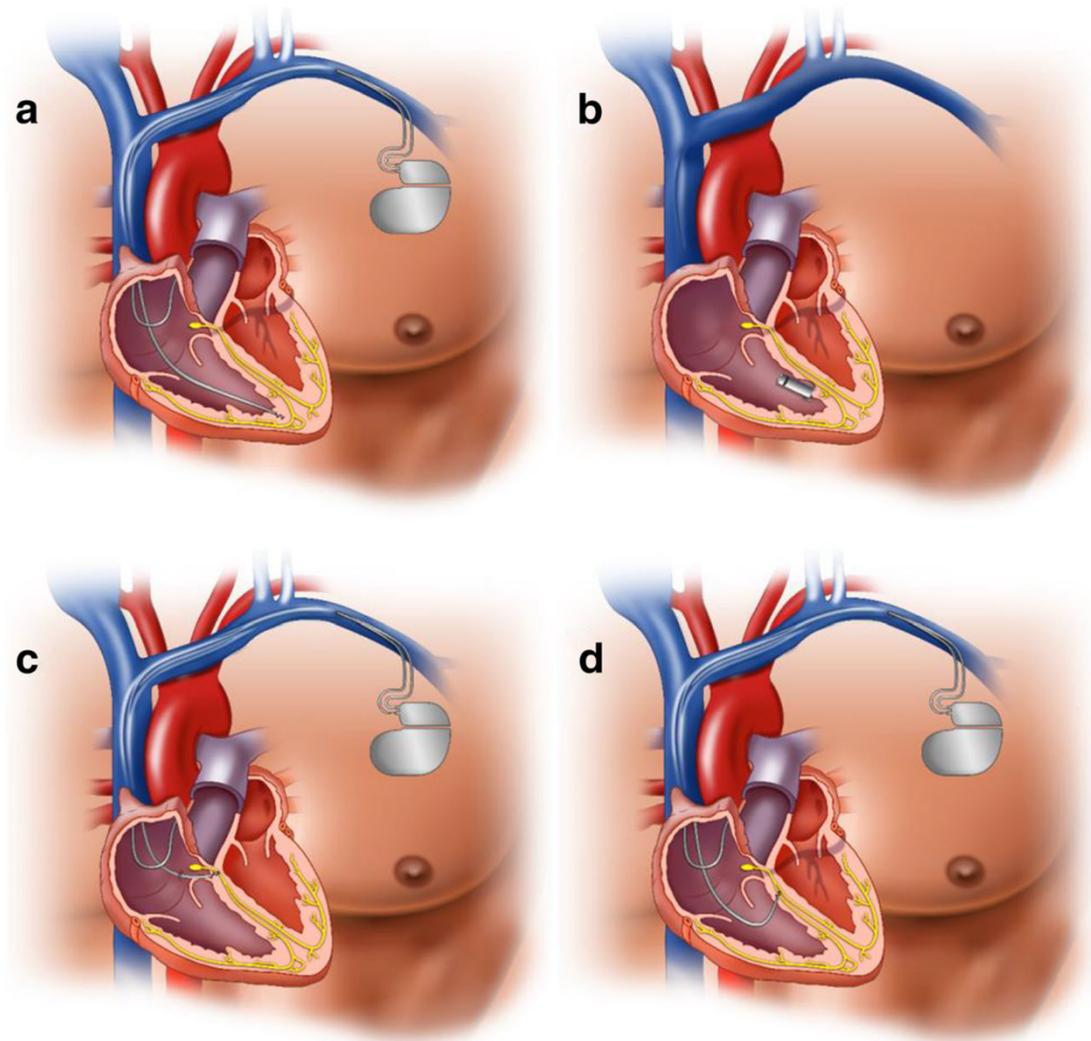
Neue kardiale Devices

Zu den neuen kardialen Devices zählt der *sondenlose Herzschrittmacher* (leadless pacemaker). Dieser kapselförmige Einkammer-Schrittmacher wird mittels Katheter über die V. femoralis im rechten Ventrikel verankert (Tjong and Reddy 2017).

Die *His-Bündel-Stimulation* über eine Schrittmachersonde soll als Alternative zur

biventrikulären CRT eine "physiologischere" Myokardkontraktion ermöglichen (Vinther, Risum et al. 2021) Bei Patienten mit Linksschenkelblock wird der Einsatz einer *Linksschenkelstimulation* (left bundle branch pacing, LBBP) getestet (Liu, Wang et al. 2021)

Abbildung 1: kardial implantierbare Devices



- a: Zwei-Kammer-Schrittmacher
- b: sondenloser Schrittmacher
- c: His-Bündel-Schrittmacher
- d: Linksschenkelstimulation

mit freundlicher Genehmigung (Khan, Kim et al. 2022)

1.4.1 Technische Grundlagen

CIEDs bestehen allgemein aus zwei Teilen: dem Aggregat und einer variablen Anzahl von Sonden. Das Aggregat liegt subkutan oder subpektoral im Bereich des linken oder rechten M. pectoralis. Die Sonden werden transvenös über die V. axillaris, V. subclavia oder V. cephalica mittels Schraube im Myokard oder Anker an einem Trabekel fixiert.

Je nach Anforderungen erfolgt die Implantation der Sonden im rechten Vorhof (right atrium, RA), im rechten Ventrikel (right ventricle, RV) oder zur linksventrikulären Stimulation (left ventricle, LV) im Sinus venosus. Epikardiale Sonden werden bei fehlendem venösem Zugang, angeborenen Herzfehlern und Sonden-Infektion verwendet (Lichtenstein, Bichell et al. 2010, Glikson, Nielsen et al. 2021).

Die Sonden werden über standardisierte Konnektoren mit dem Aggregat verbunden. Das Aggregat beinhaltet die Lithium-Ionen-Batterie sowie einen Mikrocomputer, welcher eingehende Signale der Sonden verarbeitet, ausgehende Impulse kontrolliert und besondere Ereignisse aufzeichnet (Morschhäuser and Fischer 2013). Ein enthaltener Mikrocomputer ist programmierbar und basiert seit den 1970er-Jahren auf sogenannten komplementären Metalloxidhalbleitern (complementary metal oxide semiconductor, CMOS). Der niedrige Energieverbrauch dieser Halbleiter ermöglicht eine Batterielaufzeit von über 10 Jahren, wird aber für die erhöhte Strahlenanfälligkeit moderner CIEDs verantwortlich gemacht (Marbach, Sontag et al. 1994, Kawamura, Ono et al. 2003, Sundar, Symonds et al. 2005).

CIEDs können über Sonden die Herzaktion wahrnehmen (sensing) und über elektrische Impulse eine Myokardkontraktion stimulieren. Um eine Depolarisation des Herzmuskels zu erreichen, muss der elektrische Impuls über einer bestimmten Reizschwelle (threshold) liegen. Diese Reizschwelle ist über die Stärke oder Amplitude (in Volt, V) und Dauer (in Millisekunden, ms) definiert (Károly and Kenneth 2020).

1.4.2 Indikationen

CIEDs zur Behandlung bradykarder Herzrhythmusstörungen

Ab einer Herzfrequenz von < 60 Schlägen/min spricht man von einer Bradykardie (Willich and Goette 2014). Ist eine persistierende Bradykardie symptomatisch oder kann im EKG ein höhergradiger atrioventrikulärer (AV-)Block festgestellt werden, so besteht die Indikation zur Schrittmacherimplantation (Brignole, Auricchio et al. 2013). Unspezifische Symptome können Abgeschlagenheit, Atemnot und Leistungsminderung sein (Honarbakhsh, Hunter et al. 2018). Intermittierende Bradykardien wie das Sick-Sinus-Syndrom oder das Bradykardie-Tachykardie-Syndrom äußern sich häufiger in Synkopen und Präsynkopen (Schlichting and Gosau 2018). Die Diagnosestellung erfolgt mittels Langzeit-EKG oder implantierbaren Eventrecordern (Moya, Sutton et al. 2009). Vor der Schrittmacherimplantation erfolgt der Ausschluss reversibler Ursachen wie Medikamentennebenwirkung, Elektrolytentgleisungen, Hypothyreose oder systemischer Infektionen wie z.B. Borreliose (Epstein, DiMarco et al. 2013).

Der Einkammer-Schrittmacher kommt bei bradykarder AV-Überleitung bei persistierendem Vorhofflimmern zum Einsatz. Die Stimulation erfolgt im rechten Ventrikel. Häufiger kommt ein Zweikammer-Schrittmacher mit Sonden-Implantation im rechten Vorhof und rechten Ventrikel zum Einsatz. So kann bei einem hochgradigem AV-Block die Vorhoferregung wahrgenommen und eine synchronisierte Ventrikelkontraktion stimuliert werden. Weitere Indikationen beinhalten das Sick Sinus Syndrom und den Sinusarrest als Störungen der Erregungsbildung im rechten Vorhof (Steffen, Osborn et al. 2019).

CIEDs zur Behandlung tachykarder Herzrhythmusstörungen

Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren können ventrikuläre Tachykardien bzw. Kammerflimmern mittels anti-tachykarder Stimulation oder elektrischer Schockabgabe terminieren. Die ICD-Implantation erfolgt prophylaktisch zur Verhinderung des plötzlichen Herztods (sudden cardiac death, SCD). Ursachen des plötzlichen Herztodes sind im jungen Alter unter anderem Ionenkanalerkrankungen, Kardiomyopathien und Myokarditiden, während im höheren Alter chronisch degenerative Herzerkrankungen die größere Rolle spielen (Tester and Ackerman 2007, Eckart, Shry et al. 2011). Man unterscheidet zwischen der primärprophylaktischen ICD-Implantation bei Hochrisikopatienten

für einen SCD und sekundärprophylaktischer Implantation nach einem stattgehabten Ereignis wie Kammerflimmern oder anhaltender ventrikulärer Tachykardie (VT) (Seidl, Strauss et al. 2010, Al-Khatib, Stevenson et al. 2018). Der *subkutane* ICD wird extrathorakal implantiert und dient der Schockabgabe ohne Möglichkeit der (anti-tachykarden) Stimulation. Dieses System kommt unter anderem bei systemischer Infektion oder schwieriger Herzanatomie (z.B. bei angeborenen/korrigierten Herzfehlern) zum Einsatz (Kamp and Al-Khatib 2019).

Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

Um die Kontraktion des Herzmuskels bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz zu synchronisieren, rückte um die Jahrtausendwende die zusätzliche Stimulation der linken Herzkammer in den Fokus (Leclercq, Cazeau et al. 2000, Abraham, Fisher et al. 2002). Dafür wird eine linksventrikuläre Sonde durch den Sinus coronarius in einer linkslateralen Myokardvene zur Herzspitze vorgeschoben und dort verankert (Ypenburg, van Bommel et al. 2008). Höchster Empfehlungsgrad für eine CRT-Implantation besteht bei einer hochgradig reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von unter 35% in Kombination mit einem Linksschenkelblock (Dauer des QRS-Komplexes im EKG von über 150 ms) (Brignole, Auricchio et al. 2013). In der Literatur wird diese Art der Therapie mit CRT-P (Pacing) oder Drei-Kammer-Schrittmacher beschrieben. Verfügt das CRT-Aggregat zusätzlich über die Möglichkeit der Defibrillation, spricht man von einem CRT-D (Defibrillation) (Colquitt, Mendes et al. 2014).

1.4.3 Kontrollparameter

Diagnostikdaten

Im Rahmen telemetrischer Schrittmacher/ICD-Kontrollen werden Parameter wie Batteriestatus, Sondenfunktion, programmierte Parameter und Diagnostikdaten erhoben (Lemke, Nowak et al. 2005).

Moderne CIEDs verfügen über die Möglichkeit, auffällige Herzrhythmusereignisse aufzuzeichnen und die Funktion von Aggregat und Sonden zu analysieren und diese Daten zu speichern (Pollak, Simmons et al. 2003). Entsprechend der ausgelesenen Daten werden Stimulationsdaten angepasst und die adäquate Schockabgabe eines ICDs überprüft (Fröhlig, Carlsson et al. 2013).

Weiterhin ist es dadurch möglich, Software und Hardware-Fehlfunktionen

nachzuvollziehen (Scher 2004). Je nach Schwere der Fehlfunktion erfolgt zum Beispiel bei Sondenschäden oder drohender Batterieerschöpfung eine Tonabgabe des implantierten Aggregats (Burri and Senouf 2009). Eine Kompromittierung der Softwareintegrität lässt sich bei der telemetrischen Kontrolle als Fehlermeldung oder Vorhandensein eines „Back-up“-Modus nachvollziehen. Ein Auftreten von unerwünschten Softwareereignissen wurde in der Vergangenheit häufig im Rahmen elektromagnetischer Interferenz durch MRT-Bildgebung beschrieben (Higgins, Sheldon et al. 2015).

Sondendaten

Zur Überprüfung der Aggregat- und Sondenfunktion werden Wahrnehmung (sensing), Reizschwelle und Sondenimpedanz erhoben.

Im Sensing-Test wird die Wahrnehmung atrialer und ventrikulärer intrinsischer Signale gemessen und die Spannung der niedrigsten noch wahrnehmbaren Myokarddepolarisation in Millivolt (mV) angegeben. Ein adäquates Sensing ist Voraussetzung, um den Eigenrhythmus oder Arrhythmien zu erkennen.

Im Reizschwellentest wird die Energie eines Schrittmacherimpulses so weit abgesenkt, bis gerade noch eine Depolarisation des Myokards möglich ist. Diese Energie wird in Volt (V) angegeben. Ist die Reizschwelle erhöht, muss der Schrittmacher mehr Energie aufwenden, um eine Stimulation/Depolarisation zu generieren (Kraus, Buckingham et al. 1997).

Sondenimpedanz beschreibt den Widerstand von Sonde und Aggregat und wird in Ohm angegeben. Die Impedanz wird unter anderem durch Übergangswiderstand von Sonde auf Gewebe und Gewebewiderstand beeinflusst. Eine niedrige Sondenimpedanz kann ein Hinweis auf Isolationsdefekt sein, eine hohe Impedanz auf einen Sondenbruch. (Nazarian, Hansford et al. 2011, Morschhäuser and Fischer 2013)

Variabilität

Die drei Parameter Wahrnehmung (Sensing), Reizschwelle und Sondenimpedanz unterliegen einer Variabilität zwischen den einzelnen Kontrollen. Wird diese Variabilität überschritten, so kann dies Hinweis auf eine Schädigung der Sonde sein. Vorbeschrieben sind folgende Grenzwerte der einzelnen Parameter:

- Wahrnehmung (Sensing) 40% Änderung (Callans, Hook et al. 1993)
- Reizschwelle 50% Änderung (Danilovic and Ohm 1999)
- Sondenimpedanz 30% Änderung (Sharif, Wyse et al. 1998)

1.5 Interaktion ionisierende Strahlung und CIEDs

Physikalische Mechanismen

Schäden durch ionisierende Strahlung entstehen an den Halbleitern (CMOS) hauptsächlich durch das Erzeugen von Defektelektronen. Es kommt zu Spannungsverschiebungen, sodass der Leiter nicht mehr ausgeschaltet werden kann, auch wenn keine Spannung angelegt wird (Claeys and Simoen 2004). So ist die Zunahme der Schäden in Zusammenhang mit der *Kumulativedosis* weithin beschrieben (Miften, Mihailidis et al. 2019).

Schäden an der Speichereinheit des Gerätes (random access memory, RAM) entstehen bei hoher linearer Bestrahlungsenergie (Photonen > 10 MV) als sogenannte *single event upsets (SEU)*. Dies ist ein Effekt, der mit der Neutroneninduktion am Bestrahlungsgerät in Verbindung gebracht wird (Gelblum and Amols 2009).

Ähnlich wie bei der CT-Bildgebung ist anzunehmen, dass hohe Dosisraten zu einer vorübergehenden Fehlfunktion in den Schaltkreisen implantierter Geräte führen können. Dabei kann es dazu kommen, dass das Gerät die periodische Röntgenstrahlung mit dem elektrischen Signal des Herzens verwechselt. (McCollough, Zhang et al. 2007) Die Effekte der Dosisrate sind schwer von den beiden oben genannten Effekten zu trennen, entsprechende Studien fehlen (Hudson, Coulshed et al. 2010).

Klinisch kann diese Interaktion zum Neustart (reset) des Geräts mit teilweisem oder vollständigem Verlust der programmierten Parameter führen. Eine Sensing-Fehlfunktion kann eine inadäquate Impuls- oder Schockabgabe zur Folge haben. In in-vitro-Studien kam es auch zum vollständigen Funktionsverlust (Zaremba, Jakobsen et al. 2014, Zecchin, Morea et al. 2016).

Physikalische Schäden an Schrittmacher- und ICD-Sonden durch MRT-Bildgebung wurden in der Vergangenheit intensiv untersucht. Hier scheint eine Erhitzung des Sondenmaterials die Hauptrolle für Sondenschäden zu spielen (Russo, Costa et al. 2017). Entsprechende Untersuchungen zum Einfluss der Strahlentherapie auf Sonden und das Gewebe, in das sie inserieren, fehlen.

Herznahe Bestrahlungen haben langfristig häufig eine Myokardfibrosierung zur Folge (Liu, Ouyang et al. 2017). Diese strukturellen Veränderungen des Myokards haben einen herabgesetzten Gewebewiderstand zur Folge (Amoros-Figueras, Jorge et al. 2016). Dies könnte sich in einem Abfall der Sondenimpedanz sowie Anhebung der Reizschwelle niederschlagen.

1.6 Zielsetzung

Das klinische Management von CIED-Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten, rückte Anfang der Jahrtausendwende aufgrund mehrerer Publikationen bzw. Case Reports zu einzelnen Ereignissen in den Fokus klinischer Untersuchungen. Diese wurden in-vivo und in-vitro durchgeführt. Einen Überblick über die unterschiedlichen Empfehlungen der Studien sowie Herstellerempfehlungen gibt im Jahr 2015 die von der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) herausgebrachte Leitlinie: „*DEGRO/DGK guideline for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices*“ (Gauter-Fleckenstein, Israel et al. 2015). Diese gibt detaillierte klinische Vorgaben und gruppiert Patienten in Risikogruppen ein (s. Tabelle). Diese Einteilung berücksichtigt die Schrittmacherabhängigkeit bei persistierenden Bradykardien, das Vorhandensein vorangegangener adäquater Schockabgaben bei ICDs sowie die zu erwartende kumulative Dosis am implantierten Aggregat. Je nach Risikogruppe wird ein zunehmendes periprozedurales Monitoring der

Patienten während und nach der Bestrahlung empfohlen. Die Ultima Ratio stellt die Explantation des CIEDs mit Relokation auf die gegenüberliegende Seite dar.

Tabelle 1: DEGRO/DGK: Risikogruppen und klinisches Management

Niedriges Risiko <i>Aggregatdosis <2 Gy ohne Schrittmacherabhängigkeit oder Z.n. Kammerflimmern</i>	Mittleres Risiko <i>Aggregatdosis 2-10 Gy ohne Schrittmacherabhängigkeit oder Z.n. Kammerflimmern</i> <i>Aggregatdosis <2 Gy mit Schrittmacherabhängigkeit oder Z.n. Kammerflimmern</i>	Hohes Risiko <i>Aggregatdosis >10 Gy</i> <i>Aggregatdosis >2 Gy mit Schrittmacherabhängigkeit oder Z.n. Kammerflimmern</i>
Notfallprotokoll	Aggregatkontrolle vor und nach jeder Bestrahlung	Chirurgische Verlegung des CIEDs (z.B. zur Gegenseite) oder Neuplanung
Kooperation zwischen Kardiologie und Strahlentherapie	Schrittmacher im asynchronen Modus (VOO, AOO, DOO)	Wenn Reduktion der Aggregatdosis nicht möglich, individuelle Überprüfung der Strahlentherapieindikation
Im Umgang mit CIEDs qualifiziertes Personal	Kontinuierliches EKG und SpO ₂ -Monitoring	Kardiologe oder Anästhesist anwesend
	Externer Defibrillator und externer Schrittmacher vorhanden, EKG, Blutdruckmessung, SpO ₂ , Programmiergerät	Aggregatkontrolle unmittelbar nach der Bestrahlung
	In Reanimations-Maßnahmen geschultes Personal anwesend	Vermeidung von Transporten von ICD-Patienten mit deaktivierter ATA in die kardiologische Abteilung

AOO asynchrone atriale Stimulation, ATA antitachyarrhythmische Therapie, DOO asynchrone atriale und ventrikuläre Stimulation, SpO₂ Pulsoxymetrie, VOO asynchrone ventrikuläre Stimulation

DEGRO/DGK (Gauter-Fleckenstein, Israel et al. 2015)

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Überprüfung der aktuellen deutschen Leitlinie hinsichtlich der Praktikabilität im klinischen Alltag, der tatsächlichen Ereignisrate in einem Patientenkollektiv sowie die Identifikation und Evaluation von Risikofaktoren außerhalb von Aggregatabhängigkeit und Gesamtdosis. Primäre Fragestellung ist, ob die tatsächliche Ereignisrate in der jeweils veranschlagten Risikogruppe ein daraus resultierendes Monitoring und personalintensive Überwachung rechtfertigt. Weiterhin wurde untersucht, wie Risikopatienten sicher identifiziert werden können. In einem interdisziplinären Ansatz wurden detaillierte Daten der telemetrischen Aggregatkontrollen mit

Behandlungsparametern der Strahlentherapie in Bezug gesetzt, um mögliche unmittelbare Prädiktoren für einen komplizierten Therapieverlauf zu ermitteln.

Weiterhin wurden erstmalig außerhalb eines Fallberichts detaillierte Daten zu den Schrittmacher- und ICD-Sonden und ihren **Insertionsstellen** erhoben und diese Daten auf ihren Vorhersagewert oder möglichen Einfluss auf eine Aggregatfehlfunktion untersucht.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientendaten

Für die vorliegende Arbeit wurden Daten von 54 Patienten erhoben, die zwischen 2001 und 2016 Patienten der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar waren und gleichzeitig Schrittmacher- oder ICD-Kontrollen in Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Klinikums rechts der Isar erhielten. Die Patienten wurden mittels Suchanfrage an die hausinterne Schrittmacher- und ICD-Kontrolldatenbank (FileMaker für Windows) ermittelt. Dafür wurden die Anamneseberichte der Aggregatkontrollen auf die Termini „Strahlentherapie, Bestrahlung, RT, RTx“ durchsucht. Danach wurde ermittelt, ob diese Patienten zum gleichen Zeitpunkt auch im Haus bestrahlt wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten, welche eine Neuimplantation eines Schrittmachers oder ICDs im Bestrahlungsverlauf erhalten hatten. Weiterhin wurden Therapieabbrüche ausgeschlossen, sofern nicht bereits die Hälfte der geplanten Bestrahlungstherapie durchgeführt worden war. Nicht ausgeschlossen wurden Patienten, deren Dokumentation hinsichtlich der Schrittmacherkontrollen nicht vollständig war, um einen Überblick über das Patientenkollektiv zu erhalten und die ohnehin geringe Fallzahl nicht weiter zu verkleinern. Die FileMaker-Suchanfrage ergab 95 Fälle mit insgesamt 218 Aggregatkontrollen. Davon hatten 58 (61%) Fälle tatsächlich eine Strahlentherapie erhalten. Ausgeschlossen wurden 4 Bestrahlungszyklen (4,2%): 2 Re-Bestrahlungen, um Kumulationseffekte auszuschließen, ein Therapieabbruch bei Verschlechterung des klinischen Zustandes der Patientin und eine Patientin, die im Rahmen ihrer kardiologischen Grunderkrankung einen kardiogenen Schock erlitt, reanimiert werden musste und danach einen neuen Schrittmacher erhielt. Es gingen 54 (56,8%) Patienten in die Analyse ein. Aus den physisch und digital archivierten Akten wurden Patientenmerkmale und Behandlungsverläufe erarbeitet. Dazu wurden die Anamnesebögen ausgewertet und entsprechend folgende Parameter aufgenommen:

- Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index (BMI)
- Karnofsky und Charlson Comorbidity Index
- Komorbiditäten
- Primärtumor, Metastasierung

Der Karnofsky-Index wurde – sofern nicht bei Aufnahme erhoben – aus den Pflege- und Verlaufsprotokollen bestimmt. Der Charlson Comorbidity Index konnte aus den verschlüsselten Nebendiagnosen hergeleitet werden. Den standardisierten Berichten der Aggregatkontrollen konnten zusätzlich zu den therapiespezifischen Daten (s.u.) folgende Angaben zu den implantierten Aggregaten entnommen werden:

- CIED-Implantationsdatum
- CIED-Hersteller
- Indikation zur Implantation eines CIED

2.2 Strahlentherapiedaten

2.2.1 Basisdaten

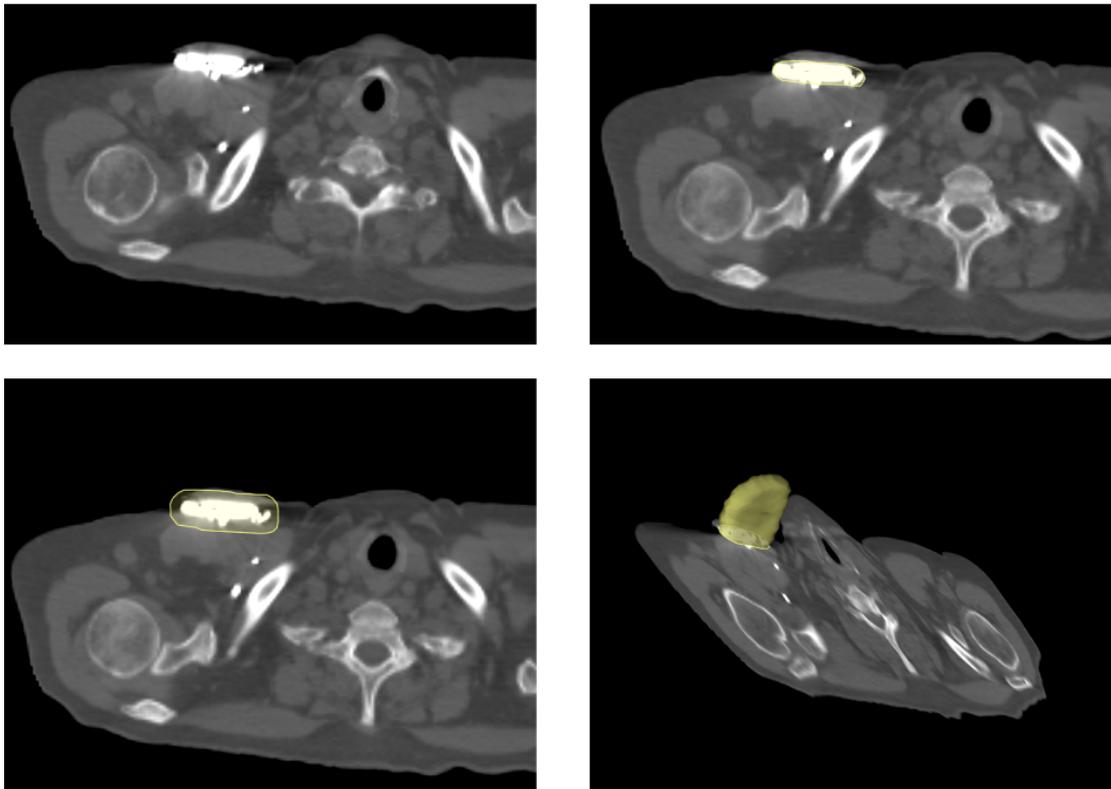
Um die unterschiedlichen Strahlentherapiekonzepte und -indikationen angemessen zu vergleichen, wurden anhand der standardisierten Planungsbögen folgende Strahlentherapiecharakteristika erhoben:

- Dauer und Zeitpunkt der Bestrahlung
- Strahlendosis auf primäres Bestrahlungsziel
- Bestrahlte Region
- Anzahl der Fraktionen, Einzeldosis der Fraktionen
- Bestrahlungsenergie
- Planungstechnik
- Bestrahlungsindikation
- Dosis am Aggregat

2.2.2 Konturierung des implantierten Aggregats

Im Rahmen der Bestrahlungsplanung wird zunächst ein CT in der Position angefertigt, in der der Patient bestrahlt wird. Dieses Planungs-CT wird in das Planungsprogramm Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, Californien, USA) überspielt, in dem nun die einzelnen Strukturen von Interesse eingezeichnet werden. Dafür wird die gewünschte Struktur (unter anderem der Tumor und naheliegende Organe) auf der CT-Bildgebung Schicht für Schicht umkreist (konturiert).

Abbildung 2: Kontouring des implantierten Geräts im Planungs-CT

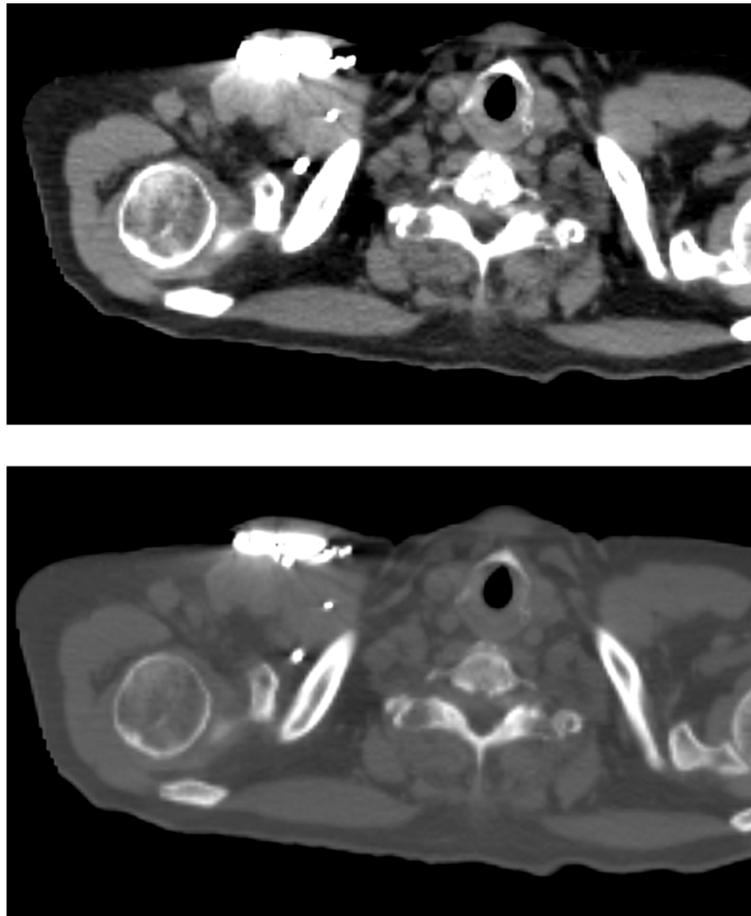


im Planungs-CT wird die Struktur zunächst Schicht für Schicht konturiert, ein Sicherheitsaum generiert (unten links) und aus den einzelnen Schichten ein 3D-Modell generiert (unten rechts).

Im Rahmen der weiteren Bestrahlungsplanung wird nun berechnet, wie die gewünschte Dosis den Tumor unter minimaler Strahlenbelastung der umliegenden risikobehafteten Strukturen erreicht.

In der vorliegenden Arbeit wurden in diese Pläne nachträglich die implantierten Aggregate sowie die Sondeninsertionsstellen konturiert. Die Genauigkeit dieser Konturierung hängt einerseits vom Untersucher und andererseits von der Qualität des CTs und den Artefakten ab. Da die implantierten Aggregate aus röntgendichtem Material bestehen, erschwerte eine starke Artefaktbildung (s. Abb.) die Konturierung. Dem wurde durch ein Konturieren im sogenannten „Knochenfenster“ (Fensterzentrum 300 HU, Breite 2000 HU) sowie das Ausmessen des Aggregates/der Sonde im Röntgenthorax und ein Vergleich mit den Abmessungen in der CT begegnet. Eine Qualitätskontrolle erfolgte stichprobenartig durch Abgleich mit den Herstellervolumina sowie Evaluation durch erfahrene Strahlentherapeuten.

Abbildung 3: Artefaktbildung im Planungs-CT



Die starke Artefaktbildung erschwerte die regelrechte Darstellung des Aggregats (oben). Durch Optimierung des Kontrastes mittels Fensterung wird

Die konturierten Strukturen von Interesse waren in der vorliegenden Arbeit:

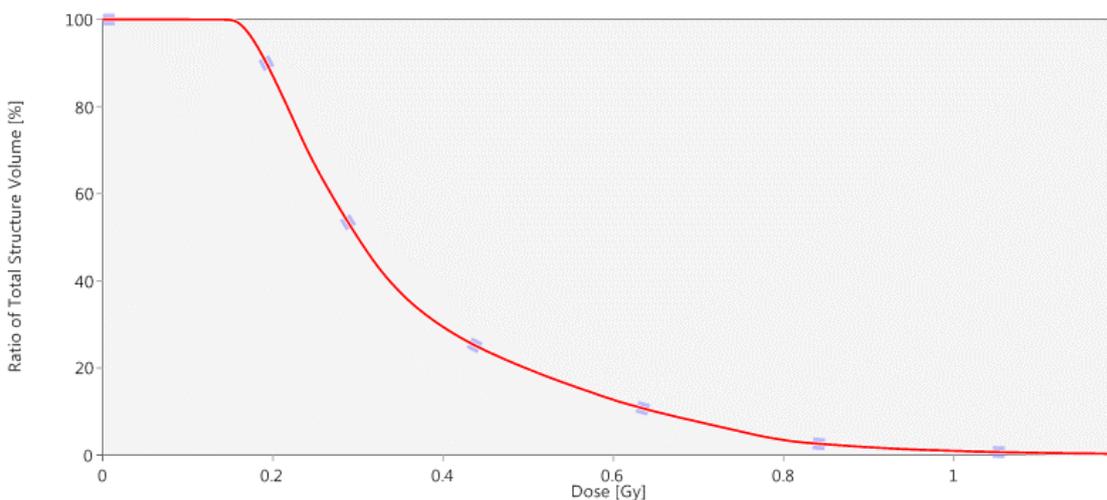
- **Aggregatkörper:** vollständiges, pectoral implantiertes Aggregat
- **Sondeninsertionsstellen:** Sondenspitze mit Gewinde, welche im Arbeitsmyokard verankert ist
 - **Lokalisation:** Vorhof, rechter Ventrikel, linker Ventrikel

2.2.3 Dosisberechnung anhand der Bestrahlungspläne

Nach der Konturierung der Aggregate und Sondeninsertionsstellen wurde um die Struktur ein 0,5 cm breiter Sicherheitssaum generiert und auf dieser Basis die dosimetrischen Berechnungen durchgeführt. Damit wurden die Atemexkursion des Thorax sowie etwaige Lageunsicherheiten berücksichtigt.

Das Programm kann nun für jede zuvor eingezeichnete Struktur ein sog. Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) berechnen. Aus diesem lässt sich ablesen, wieviel Prozent des Volumens welche Strahlendosis erhalten hat.

Abbildung 4: Dosis-Volumen-Histogramm



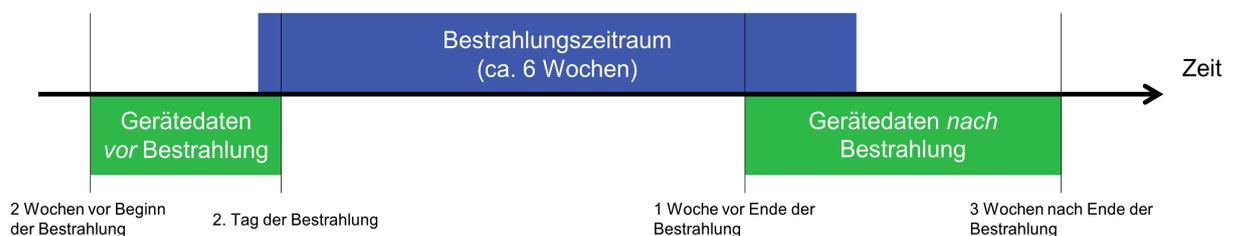
So kann veranschaulicht werden, dass je nach Lage der Struktur zur Bestrahlungsquelle unterschiedliche Dosen erreicht werden. Zur Vergleichbarkeit und schnellen Einschätzung werden die dosimetrischen Daten mit folgenden Parametern zusammenfassend beschrieben:

- **Minimale Dosis** (D_{\min}): minimale Strahlendosis in Gray, welche die Struktur innerhalb des Volumens erreicht
- **Maximale Dosis** (D_{\max}): maximale Strahlendosis in Gray, welche die Struktur innerhalb des Volumens erreicht
- **Mittlere Dosis** (D_{mean}): die durchschnittliche Strahlendosis auf das Volumen der Struktur bezogen
- **Mediane Dosis** (D_{median}): die mediane Strahlendosis auf das gesamte Volumen der Struktur bezogen

2.3 Aggregattherapiedaten

Zur Auswertung der Aggregatdaten wurde ein Zeitpunkt bis zu 2 Wochen vor oder direkt zu Beginn (nach der 1. Fraktion) der Strahlentherapie sowie ein Zeitpunkt zu Ende (letzte Bestrahlungswoche) oder kurz nach Strahlentherapie gewählt.

Abbildung 5: Zeitpunkt der Datenerhebung der Schrittmacherkontrollen



Im Hinblick auf mögliche unmittelbare Effekte der Strahlentherapie auf die Aggregatintegrität wurden die Werte folgender Parameter im Verlauf der Therapie untersucht:

- Reizschwelle
- Impedanz
- Wahrnehmung (Sensing)
- Aufgezeichnete Ereignisse

2.4 Statistische Auswertung

Für die Datenaggregation wurde Microsoft Excel 2016 für Windows verwendet. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Statistics 24 für Microsoft Windows (IBM, Armonk, New York, USA).

Die Patientenmerkmale wurden auf Verteilung und Häufigkeiten untersucht. Dabei wurden Mittelwerte metrischer Items wie Alter und Body mass index (BMI), die Mediane ordinaler Items wie Karnofsky Index und CCI und die Häufigkeit nominaler Items wie Risikogruppen, Schrittmacherabhängigkeit, Bestrahlungsenergien, ermittelt.

Zur Überprüfung der Daten auf Normalverteilung kamen der Kolmogorov-Smirnov-Test und Shapiro-Wilk-Test zum Einsatz. Diesen liegt zugrunde, dass die Nullhypothese eine Normalverteilung ist. Kann diese signifikant verworfen werden, muss davon ausgegangen werden, dass keine Normalverteilung vorliegt.

In der vorliegenden Arbeit waren die Daten nach oben genannten Kriterien nicht normalverteilt. Um Unterschiede zwischen Gruppen festzustellen, wurden nicht-parametrische Tests wie der Mann-Whitney-U und der Kruskal-Wallis Test verwendet. Diese vergleichen im Gegensatz zum t-Test keine Mittelwerte, sondern bilden innerhalb der Gruppen Ränge und vergleichen, ob zwischen diesen Rängen Unterschiede bestehen. Die Nullhypothese besagt, dass kein Unterschied zwischen zwei Gruppen besteht. Kann diese abgelehnt werden, so kann von einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ausgegangen werden.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Geschlecht, Alter, BMI

Von den 54 untersuchten Patienten waren 15 (26,8%) weiblich und 39 (72,2%) männlich. Das Alter bei Bestrahlungsbeginn lag zwischen 51 und 89 Jahren mit einem medianen Alter von 74 Jahren. Der mediane BMI betrug 25 (von 18,7 bis 35 reichend).

Tabelle 2: Patientencharakteristika

Geschlecht

	Häufigkeit	Prozent
männlich	39	72,2
weiblich	15	27,8

Alter und BMI

		Alter	BMI
N	Gültig	54	48
	Fehlend	0	6
Mittelwert		74,0	25,2
Median		74,0	25,1
Standardabweichung		8,21	3,63
Minimum		51	18,7
Maximum		89	35,0

3.1.2 Aktivitätsindex Karnofsky und Charlson Comorbidity Index

Der Karnofsky-Index der Patienten lag zwischen 50% und 100% mit einem medianen Wert von 80%. 64,3% der Patienten hatten einen Wert von $\geq 80\%$ und waren somit wenig beeinträchtigt. Der mediane CCI-Wert betrug 4 und reichte von 2 bis 10.

Tabelle 3: Aktivitätsindex Karnofsky und Charlson Comorbidity Index

	Karnofsky	Charlson
N	54	54
Median	80	4
Minimum	50	2
Maximum	100	10

3.1.3 Komorbiditäten

Die mittlere Anzahl der verschriebenen Medikamente betrug 7,23. Insgesamt nahmen mehr als 2/3 der Patienten regelmäßig mehr als 5 Medikamente ein, 31,5% sogar über 10 Medikamente. Ab 5 Medikamenten liegt im Allgemeinen eine Polypharmazie vor, welche ein erhöhtes Risiko für Arzneimittelinteraktionen birgt (Masnoon, Shakib et al. 2017).

Die mittlere Anzahl der Nebendiagnosen betrug 4,5. Es befand sich kein Patient ohne codierte Nebendiagnose im Patientenkollektiv. Die höchste Anzahl an Nebendiagnosen betrug 10.

Tabelle 4: Anzahl Medikamente und Nebendiagnosen

		Medikamente	Nebendiagnosen
N	Gültig	52	54
	Fehlend	2	0
Mittelwert		7,2	4,6
Minimum		0	1
Maximum		18	10

Tabelle 5: Polypharmazie

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	<5	15	27,8	28,8
	≥5	20	37,0	38,5
	≥10	17	31,5	32,7
	Gesamt	52	96,3	100,0
Fehlend	System	2	3,7	
Gesamt		54	100,0	

3.2 Krankheitscharakteristika

3.2.1 Aggregatdaten

3.2.1.1 implantierte Aggregate

Von allen untersuchten Patienten wurden über 80% mit einem 2-Kammern-Schrittmacher bzw. einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) behandelt. 9 (16,7%) Patienten war ein Defibrillator (ICD), einem Patienten eine Kombination aus ICD und CRT (CRT-D) implantiert worden.

Tabelle 6: implantierte Aggregate

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Schrittmacher	43	79,6	79,6
ICD	9	16,7	96,3
CRT	1	1,9	98,1
CRT-D	1	1,9	100,0
Gesamt	54	100,0	

3.2.1.2 Implantationsindikation

Die Indikation für die entsprechende Therapie wurde für Schrittmacher und Defibrillatoren getrennt betrachtet. Dabei wurde das CRT-Aggregat zu den Schrittmachern gezählt und das Kombinationsaggregat aus CRT und ICD zu den Defibrillatoren.

Die Indikation zur Schrittmacher-Implantation war am häufigsten durch ein Sick-Sinus-Syndrom (34,1%), ein Vorhofflimmern (31,8%) oder einen zumeist höhergradigen AV-Block (22,7%) gegeben. Seltener Indikationen waren in jeweils 2 Fällen (4,5%) rezidivierende kardiale Synkopen und ein hypersensitiver Karotissinus sowie im Fall der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) ein bifaszikulärer Schenkelblock (2,3%).

Tabelle 7: Indikation Schrittmacher-Implantation

		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	AV-Block I°-III°	10	22,7	22,7
	Vorhofflimmern	14	31,8	54,5
	Sick-Sinus-Syndrom	15	34,1	88,6
	kardiale Synkopen	2	4,5	93,2
	hypersensitiver Karotissinus	2	4,5	97,7
	Schenkelblock	1	2,3	100,0
	Gesamt	44	100,0	

Die Indikationen für die Implantation eines Defibrillators beschränkten sich in dem untersuchten Patientenkollektiv auf Primär- und Sekundprävention. Bei 7 von 10 der untersuchten Patienten (70%) erfolgte die Implantation zur Primärprävention, zumeist bei koronarer Herzkrankheit (KHK).

Tabelle 8: Indikationen ICD - Implantation

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Primärprävention	6	60,0
	Sekundärprävention	3	30,0
	Primärprävention und CRT	1	10,0
Gesamt		10	100,00

Von den untersuchten Patienten hatte ein Drittel der Patienten eine Eigenfrequenz von unter 30 pro Minute und war somit schrittmacherabhängig. Die Schrittmacherabhängigkeit ist maßgeblicher Faktor für die Einteilung in die DEGRO-Risikogruppe und entscheidend bei der Empfehlung der Aggregatkontrollfrequenz.

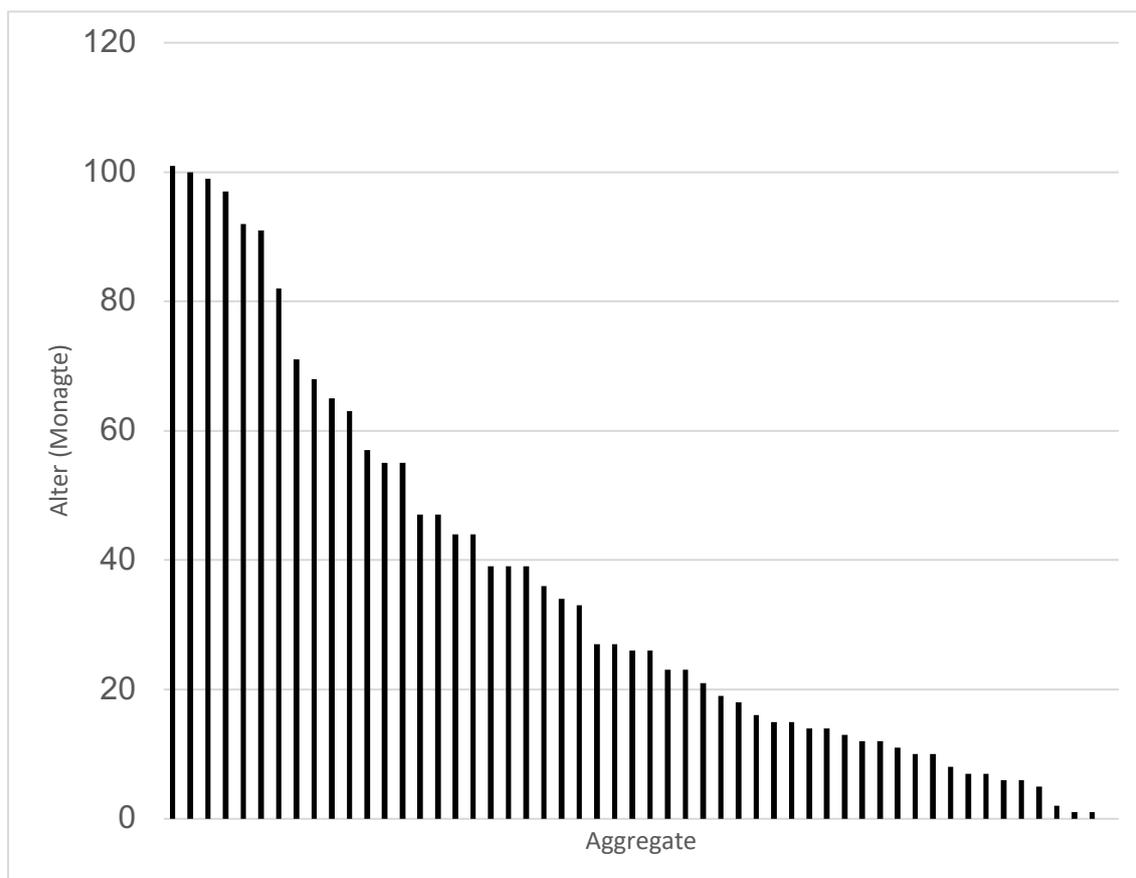
Tabelle 9: Schrittmacherabhängigkeit

	Häufigkeit	Prozent
Gültig nicht schrittmacherabhängig	36	66,7
schrittmacherabhängig	18	33,3
Gesamt	54	100,0

3.2.1.3 Alter und Hersteller des implantierten Aggregats

Das durchschnittliche Alter des implantierten Aggregats betrug zu Therapiebeginn 3 Jahre (36 Monate). Das neueste Aggregat wurde erst 2 Wochen vor Bestrahlung implantiert, während das älteste bereits seit mehr als 8 Jahren implantiert war.

Abbildung 6: Alter der implantierten Aggregate in Monaten



Der führende Hersteller der Aggregate in der vorliegenden Studie war Medtronic (Medtronic plc, Dublin, Irland) als Hersteller von 28 (51,8 %) der implantierten Aggregate. Am zweithäufigsten waren Aggregate von Biotronik (BIOTRONIK SE & Co. KG, Berlin, Deutschland) implantiert (29,6%). Seltenerer Hersteller waren St. Jude Medical (St. Jude Medical, Inc., Little Canada, Minnesota, USA) mit 13%, und CPI (CPI International, Inc., Palo Alto, Kalifornien, USA) mit 5,6%.

Tabelle 10: Hersteller

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Medtronic	28	51,8
	Biotronik	16	29,6
	St. Jude Medical	7	13,0
	CPI	3	5,6
	Gesamt	54	100,0

3.2.2 Onkologische Behandlungsdiagnosen

Alle untersuchten Patienten litten an einer Tumorerkrankung. Behandelt wurden sowohl der Primärtumor selbst als auch Metastasen und Rezidive. Innerhalb des Patientenkollektivs zeigte sich ein heterogenes Bild an Primärtumoren.

3.2.2.1 Behandlungsdiagnose

Die Mehrheit der Patienten (77,8%) stellte sich zur Bestrahlung der Primärtumorregion vor. Bei 9 Patienten (16,7%) wurden Metastasen und bei 2 Patienten (3,7%) ein Rezidiv bestrahlt. Bei einem Patienten (1,9%) wurde eine sekundäre Gynäkomastie unter Hormontherapie bei Prostatakarzinom bestrahlt (unter *Sonstige*).

Tabelle 11: Behandlungsdiagnose

Häufigkeit		Prozent
Primärtumor	42	77,8
Metastasen	9	16,7
Rezidiv	2	3,7
Sonstige	1	1,9
Gesamt	54	100,0

3.2.2.2 Primärtumor

Die Einteilung der Primärtumorregionen richtet sich nach dem deutschen Krebsregister und der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD), genauer dem ICD-10-System. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie, fasst das Krebsregister bösartige Neubildungen im Rektum und Kolon unter Dickdarm im Allgemeinen zusammen. 3 (5,6%) der untersuchten Patienten litten unter einem Karzinom am gastroösophagealen Übergang. Diese wurden entsprechend der Lage entweder Ösophagus oder Magen zugeordnet. Bei jeweils 18,5% aller untersuchten Patienten, war die primäre Tumorerkrankung eine bösartige Neubildung der Brustdrüse oder der Prostata. Die dritthäufigste (13%) Primärtumorerkrankung war das Lungenkarzinom.

Tabelle 12: Primärtumor

	Häufigkeit	Prozent
Brustdrüse	10	18,5
Lunge	7	13,0
Mundhöhle und Rachen	8	14,8
Mesotheliom (Pleura)	2	3,7
Ösophagus	3	5,6
Prostata	10	18,5
Rektum	5	9,3
Kolon	1	1,9
Multiples Myelom	1	1,9
Schilddrüse	1	1,9
Nervensystem (Spinaliom)	1	1,9
Malignes Melanom	1	1,9
Kehlkopf	1	1,9
Magen	1	1,9
nicht-melanotischer Hautkrebs	2	3,7
Gesamt	54	100,0

3.3 Therapiedaten

Analog zum heterogenen Bild der Primärtumoren erhielten die untersuchten Patienten deutlich unterschiedliche Therapien hinsichtlich der Therapiezielsetzung, der Therapieplanung und des Therapieverlaufs. Im Folgenden wird versucht, einen Überblick über die unterschiedlichen Behandlungsansätze zu geben.

3.3.1 Therapieziel

Mehr als zwei Drittel der Patienten (77,8%) stellten sich zur kurativen Behandlung ihrer Tumorerkrankung vor. Insbesondere die Therapie der häufigsten Primärtumoren in dieser Studie – das Mamma- und das Prostatakarzinom – verfolgte eine kurative Zielsetzung.

Tabelle 13: Therapieziel

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	kurativ	42	77,8
	palliativ	12	22,2
	Gesamt	54	100,0

3.3.2 Therapieplanung

Die Therapieplanung umfasste die Planung der Gesamtdosis am primären Bestrahlungsziel (Primary Target Volume, PTV) unter Berücksichtigung und Schonung der Nachbarorgane sowie in diesem Fall des implantierten Aggregats.

3.3.2.1 DEGRO Risikogruppen

Retrospektiv wurde die DEGRO Risikogruppe zu Therapiebeginn ermittelt. Dabei war die Schrittmacherabhängigkeit durch eine Eigenfrequenz unter 30 pro Minute definiert. Die erwartete Dosis am Aggregat ergab sich aus der maximalen Dosis (Dmax) an den konturierten Aggregaten in der Bestrahlungsplanung. In der vorliegenden Studie konnten 59,3% der Gruppe mit einem niedrigen Risiko für ein Ereignis zugeteilt werden (keine Schrittmacherabhängigkeit, Dosis <2 Gy). 29,3% der Patienten fielen in die mittlere Risikogruppe (Schrittmacherabhängigkeit und <2 Gy bzw. 2-10 Gy). Dies geschah vor allem auf Grund der Schrittmacherabhängigkeit (81,2%) und weniger auf Grund der Dosis am Gerät (18,8%).

Insgesamt 6 der 54 Patienten (11,1%) wurden retrospektiv der Hochrisikogruppe zugeordnet (Schrittmacherabhängigkeit und >2Gy bzw. >10 Gy).

Tabelle 14: DEGRO Risikogruppe

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Low Risk	32	59,3
	Intermediate Risk	16	29,6
	High Risk	6	11,1
	Gesamt	54	100,0

Tabelle 15: Mittleres Risiko – Kriterium für Einteilung

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Schrittmacher- abhängigkeit	13	81,2
	Kumulativedosis >2 Gy	3	18,8
	Gesamt	16	100,0

3.3.2.2 Bestrahlungstechniken

Am häufigsten kamen zur Bestrahlung die 3D-konformale- (33,3%) sowie die VMAT- (27,8%) Technik zum Einsatz. 11,1% der Patienten wurden mit (tangentialen) Gegenfeldern bestrahlt, welche vor allem bei Bestrahlungen der Brustdrüse Anwendung finden.

Tabelle 16: Bestrahlungstechniken

	Häufigkeit	Prozent
3D	18	33,3
VMAT	15	27,8
Gegenfelder	6	11,1
Tomotherapie	6	11,1
Stereotaxie	4	7,4
Stehfeld	3	5,6
Kombination IMRT und RapidArc	2	3,7
Gesamt	54	100,0

3.3.2.3 Anatomische Lokalisationen

Im untersuchten Kollektiv wurden die meisten Patienten (31%) an Thorax (zumeist Lunge und Brustdrüse) sowie am zweihäufigsten (24%) am Becken (Prostata und Rektum) bestrahlt. Insgesamt 22% der Patienten wurden in der Kopfreion bestrahlt, 13% am Hals. Der gastroösophageale Übergang konnte weder Thorax noch Abdomen zugeordnet werden und wurde als eigene Region betrachtet. Hier wurden 3 Patienten (6%) bestrahlt. Am Abdomen wurden nur 2 (4%) der Patienten bestrahlt.

Tabelle 17: Bestrahlte Regionen

	Häufigkeit	Prozent
Kopf	12	22,2
Hals	7	13,0
Thorax	17	31,5
gastroösophagealer Übergang	3	5,6
Abdomen	2	3,7
Becken	13	24,1
Gesamt	54	100,0

3.3.2.4 Gesamtdosis am primären Zielvolumen

Die Kumulativdosis am primären Zielvolumen (Primary Target Volume, PTV) gibt einen Überblick über die Intensität der betrachteten Strahlentherapien und hilft bei der Einordnung der dosimetrischen Daten der Aggregate. Die mittlere Kumulativdosis am PTV betrug 53 Gy und reichte von 21 Gy bis 76,5 Gy

Tabelle 18: Kumulativdosis PTV [Gy]

N	54
Mittelwert	53,02
Median	58,30
Std.-Abweichung	15,69
Minimum	21,00
Maximum	76,50

3.3.3 Therapieverlauf

3.3.3.1 Dauer der Bestrahlung

Die Bestrahlungsdauer betrug im Mittel 35,2 Tage. Sie reichte von 4 Tagen bei kurzer Bestrahlung mit hohen Dosen bis zu einer konventionell fraktionierten Bestrahlung mit einer Dauer von 67 Tagen. Der Median betrug 42,5 Tage.

Tabelle 19: Dauer Bestrahlung [Tage]

N	54
Mittelwert	35,2
Median	42,5
Standardabweichung	17,9
Minimum	4
Maximum	67

3.3.3.2 Fraktionierung

Die mediane Anzahl an Fraktionen, mit denen die betrachteten Patienten behandelt wurde, betrug 28 und reichte von 3 bis 41. Die mediane Anzahl an Aggregatkontrollen durch die Kardiologen betrug 3 und reichte von 1 bis 22. Im Median erfolgte nach jeder 5. Bestrahlungsfraction eine Kontrolle des Aggregates (0,2 Kontrollen pro Fraktion).

Tabelle 20: Häufigkeit der Aggregatkontrollen pro Bestrahlungstermin (Fraktion)

	Anzahl Fraktionen (n)	Aggregat- Kontrollen (n)	Kontrollen/ Fraktion (n)
N	54	54	54
Mittelwert	23,7	4,8	0,26
Median	28,0	3,0	0,20
Standardabweichung	10,92	4,74	0,25
Minimum	3	1	0,03
Maximum	41	22	1,20

3.4 Auswertung

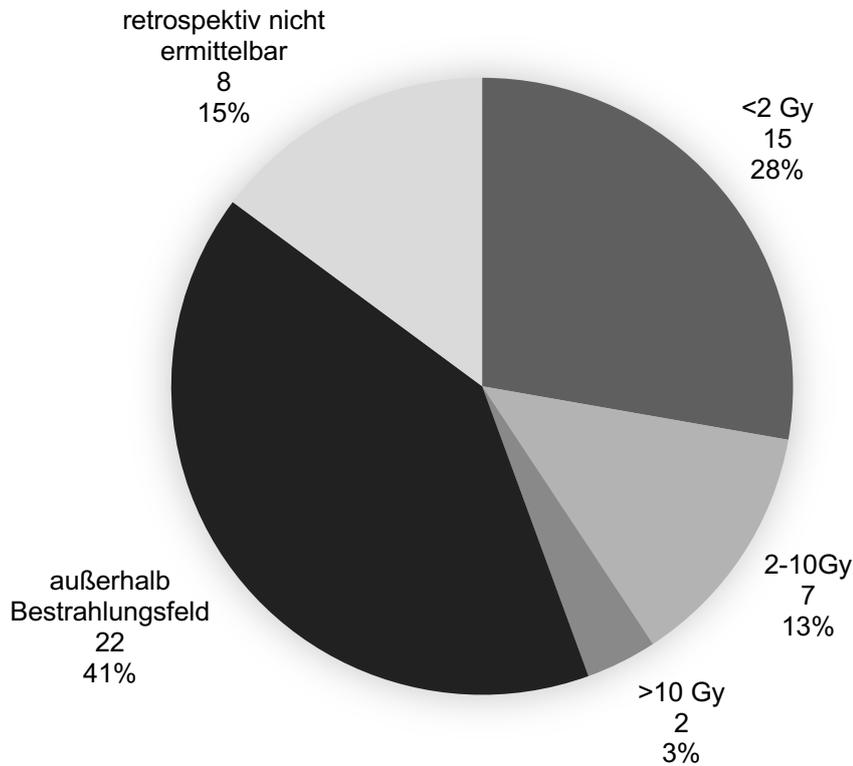
3.4.1 Dosimetrie

Die Auswertung der dosimetrischen Daten dient einerseits der Einteilung der Patienten in DEGRO-Risikogruppen und soll außerdem Auskunft über einen möglichen Zusammenhang zwischen Bestrahlungsdosis und Aggregat-Fehlfunktion geben.

3.4.1.1 Aggregat

Von den 54 betrachteten Patienten konnten bei 24 (44,4%) retrospektiv die wahrscheinliche Dosis am Aggregat mittels Computersimulation ermittelt werden. Bei 22 (40,74%) Patienten lag das Gerät außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Bei 8 (14,8%) Patienten konnte die Dosis retrospektiv nicht ermittelt werden. Je nach Lage des Aggregats zum PTV und der technischen Möglichkeit, das Aggregat zu schonen, ergaben sich deutliche Unterschiede in der Kumulativdosis am Aggregat.

Abbildung 7: retrospektiv ermittelbare kumulative Aggregatdosis (Anzahl, Prozent)



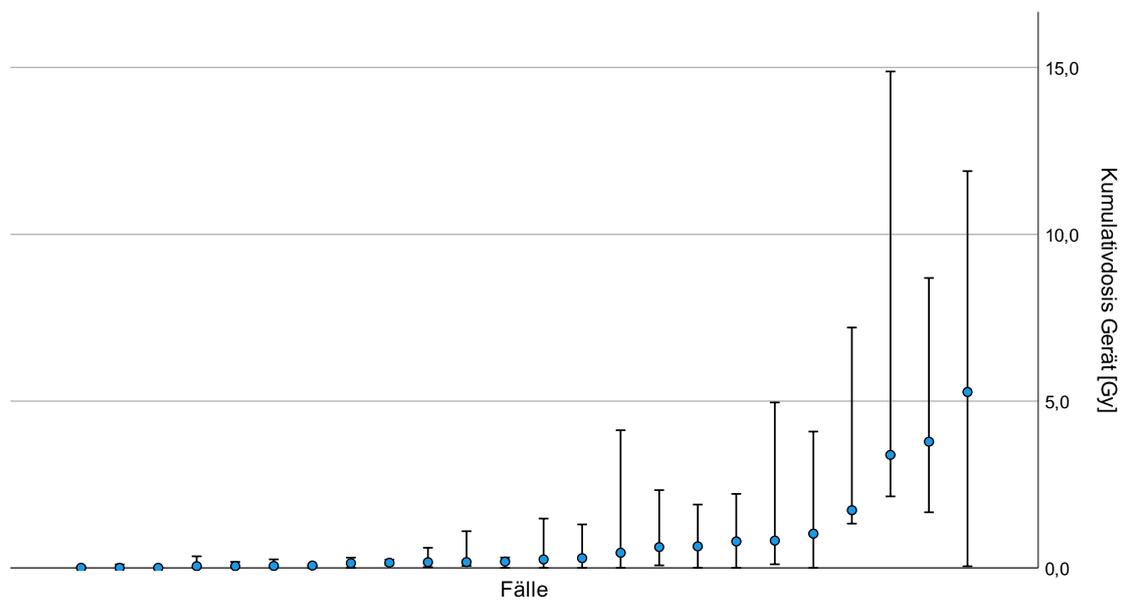
Die mittlere Dosis, über das Volumen des Schrittmachers gemessen, betrug im vorliegenden Kollektiv durchschnittlich 0,95 Gy (Median 0,32 Gy). Sie reichte von kaum messbar (0,003 Gy) bis 5,35 Gy.

Zur retrospektiven Einteilung in die DEGRO-Risikogruppe wurde die maximale Dosis, die das Gerät an einer beliebigen Stelle am Aggregat erhalten hatte, betrachtet. Damit wurde einem erhöhten Sicherheitsaspekt bei dieser Frage Rechnung getragen. Der Mittelwert der maximalen Dosis betrug 2,86 Gy (Median 1,3 Gy). Die höchste maximale Dosis betrug 14,88 Gy.

Tabelle 21: Kumulativdosis Aggregate [Gy]

	N	Mittelwert	Median	Min	Max	SD
mittlere Dosis	24	0,95	0,27	0,003	5,354	1,46
mediane Dosis	24	0,84	0,22	0,002	5,274	1,37
minimale Dosis	24	0,23	0,00	0,000	2,145	0,59
maximale Dosis	24	2,86	1,20	0,021	14,879	4,02

Abbildung 8: Aggregatdosis nach Fällen



Um den Zusammenhang zwischen räumlicher Nähe zum PTV und kumulativer Dosis am Aggregat darzustellen, wurde die maximale Kumulativdosis am Aggregat je nach bestrahlter Region errechnet. Erwartungsgemäß war die Dosis bei Bestrahlungen am Thorax mit durchschnittlich 4,94 Gy am höchsten (Median 1,82 Gy, Spannweite 0,18 - 14,88 Gy). In absteigender Reihenfolge betrug die maximale Kumulativdosis des Aggregats bei Bestrahlung des Halses, Kopfes und ösophagogastralen Übergangs niedrigere Werte (respektive 3,32 Gy, 1,39 Gy und 0,84 Gy). Bei den Bestrahlungen im Bereich von Becken und Extremitäten konnte keine Kumulativdosis am Gerät ermittelt werden. Dies liegt vor allem an der räumlichen Entfernung, wodurch das Aggregat nicht in die Bestrahlungsplanung (Planungs-CT) mit einbezogen wurde.

Abbildung 9: maximale Kumulativdosis Aggregat nach bestrahlter Region

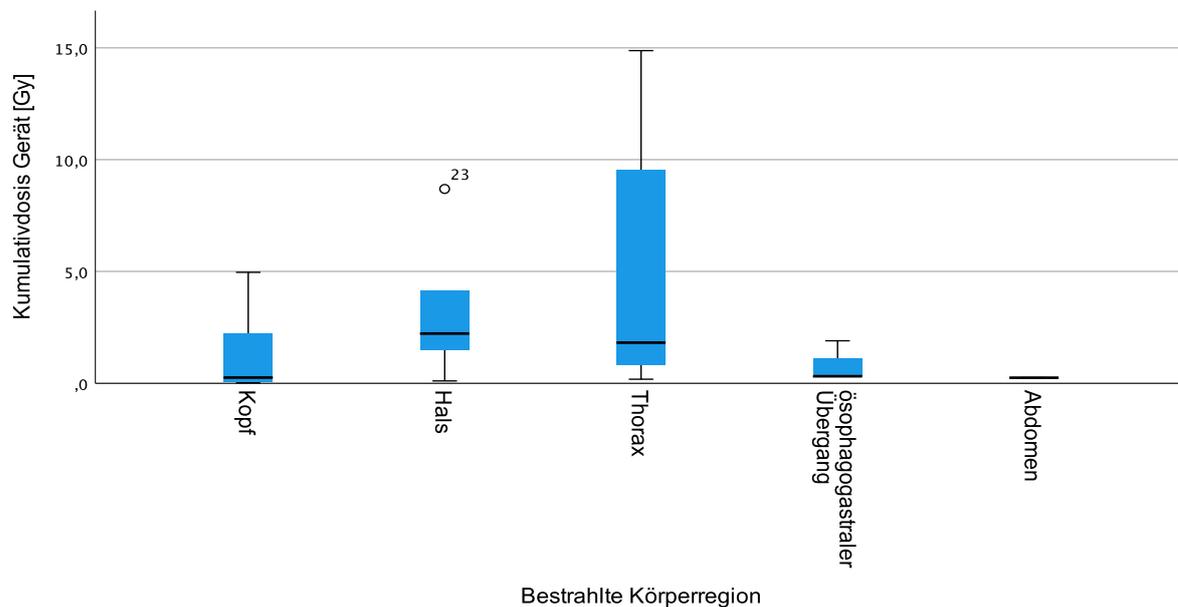


Tabelle 22: maximale Kumulativdosis Aggregat nach bestrahlter Region [Gy]

Bestrahlte Körperregion	N	Mittelwert	Median	Min	Max	SD
Kopf	7	1,39	0,26	0,02	4,96	2,16
Hals	5	3,32	2,22	0,10	8,69	3,33
Thorax	8	4,94	1,82	0,18	14,88	5,71
ösophagogastraler Übergang	3	0,84	0,31	0,31	1,90	0,92
Abdomen	1	0,25*	0,25*	0,25*	0,25*	.
Insgesamt	24	2,86	1,20	0,02	14,88	4,02

*=bei N=1 keine Darstellung der Verteilung möglich

3.4.1.2 Sondeninsertionsstellen

Zusätzlich zu der Kumulativdosis an den Aggregaten wurde die maximale kumulative Dosis an den Sondeninsertionsstellen inklusive eines Sicherheitssaumes von 5 mm bestimmt. Dabei konnten die entsprechenden Daten bei 12 Patienten für die Insertionsstelle im rechten Vorhof, bei 12 für den rechten Ventrikel und bei 3 für den linken Ventrikel (bzw. Sinus venosus) errechnet werden.

Im rechten Vorhof betrug die durchschnittliche maximale Dosis der Sondeninsertionsstelle bei 13,25 Gy, im Minimum nicht messbar, im Maximum bis 46 Gy. Für die Insertionsstelle im rechten Ventrikel lag die durchschnittliche mittlere Dosis bei 11,95 Gy (0,004 – 42,660 Gy) und im linken Ventrikel bei 19,1 Gy (0,117 – 50.663 Gy).

Tabelle 23: kumulative maximale Dosis an den Sondeninsertionsstellen inkl. 5 mm Sicherheitssaum [Gy]

	N (%)	Mittelwert	Median	Min	Max	SD
rechter Vorhof	12 (22,2)	13,25	7,27	0,000	46,021	15,01
rechter Ventrikel	13 (24,1)	11,95	0,83	0,004	42,660	16,46
linker Ventrikel	3 (5,6)	19,10	6,52	0,117	50,663	27,52

3.4.2 Aggregatkontrollen

Die Häufigkeit der Kontrollen der Schrittmacher- und ICD-Aggregate war im betrachteten Kollektiv sehr variabel (s. 3.3.3.3.).

3.4.2.1 Kontrollparameter im zeitlichen Verlauf

Als Parameter von besonderem Interesse galten in der vorliegenden Studie diese, welche Rückschlüsse auf mögliche Fehlfunktion oder Verschlechterung der Schrittmacherfunktion zulassen. Betrachtet wurde die absolute und prozentuale Veränderung von Reizschwelle, Impedanz und Wahrnehmung im Vergleich von Beginn zu Ende der Bestrahlung.

Wie in Abbildung 10 zu sehen, lässt der Vergleich der Parameter über den betrachteten Zeitraum keine Aussage über eine signifikante Änderung zu. Die größte prozentuale Varianz ergab sich in der Wahrnehmung des rechten Vorhofs und der Wahrnehmung der Sonde im rechten Ventrikel.

Abbildung 10: prozentuale Änderung der Aggregat-Kontrollparameter im Therapieverlauf (Boxplot)

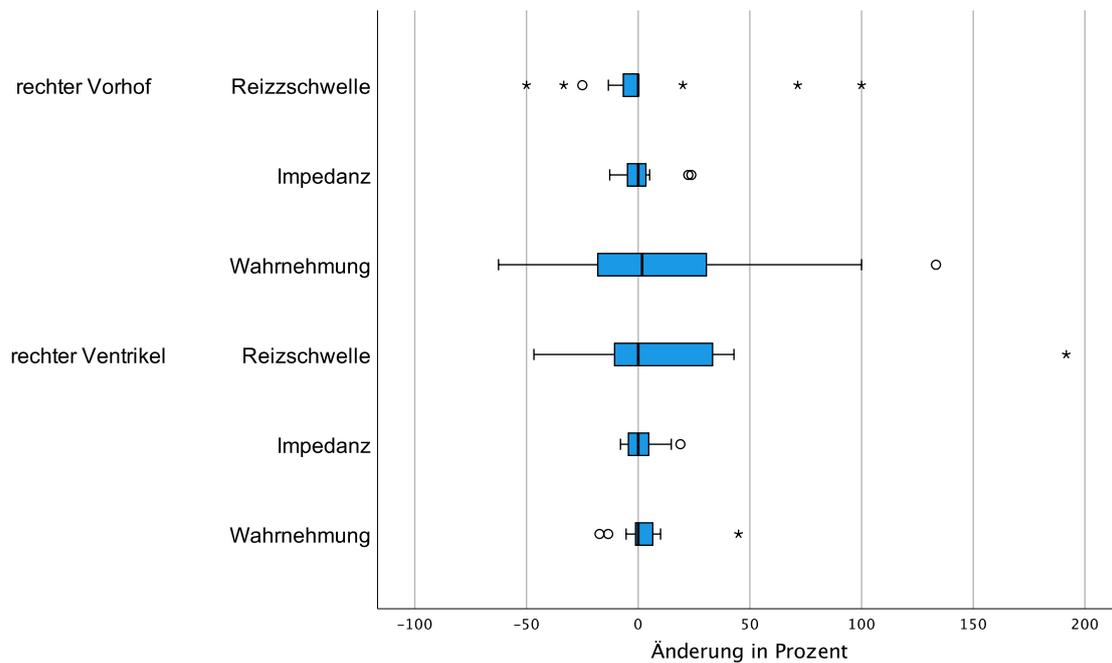


Tabelle 24: absolute und prozentuale Differenz Aggregat-Kontrollparameter vor/nach Strahlentherapie des rechten Vorhofs

Rechter Vorhof	N	Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
Reizschwelle [V]	22	0,032	0,000	0,257	-0,500	0,600
Reizschwelle [%]	22	7,455	0,000	38,708	-55,6	100,0
Impedanz [W]	21	8,714	0,000	45,904	-79	136
Impedanz [%]	21	1,907	0,000	9,072	-12,8	23,8
Wahrnehmung [mV]	25	0,186	0,000	1,124	-3,00	2,80
Wahrnehmung [%]	25	30,174	0,000	81,420	-62,5	311,1

Tabelle 25: absolute und prozentuale Differenz Aggregat-Kontrollparameter vor/nach Strahlentherapie des rechten Ventrikels

Rechter Ventrikel	N	Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
Reizschwelle [V]	32	0,069	0,000	0,497	-0,70	2,30
Reizschwelle [%]	32	10,875	0,000	45,706	-46,67	191,67
Impedanz [W]	29	-0,931	0,000	36,193	-66,00	74,00
Impedanz [%]	29	0,186	0,000	7,098	-13,23	18,92
Wahrnehmung [mV]	27	-0,275	0,000	2,093	-7,00	6,20
Wahrnehmung [%]	27	-1,096	0,000	13,661	-35,71	44,93

Die Kontrollparameter wurden mittels nicht-parametrischem Vorzeichentest auf Unterschiede im zeitlichen Verlauf geprüft. Für keinen der Parameter ergab sich im kurzfristigen Verlauf eine signifikante Tendenz.

Tabelle 26: Vorzeichentest auf Unterschiede der Kontrollparameter im Therapieverlauf (nicht parametrisch)

		Exakte Sig. (2-seitig)
Rechter Vorhof	Reizschwelle	1,000
	Impedanz	1,000
	Wahrnehmung	0,503
Rechter Ventrikel	Reizschwelle	0,824
	Impedanz	0,824
	Wahrnehmung	0,648

Zur Betrachtung der Änderung der Kontrollparameter kann, abgesehen von der absoluten/prozentualen Veränderung im zeitlichen Verlauf, auch die Über- bzw. Unterschreitung vordefinierter Grenzwerte erfolgen. Diese sind in der Literatur beschrieben und werden in vergleichbaren Arbeiten zur Untersuchung des Einflusses der Magnetresonanztomographie auf CIEDs angewendet.

Keine Abweichung außerhalb der zu erwartenden Grenzwerte fand sich bei Sonden des rechten Vorhofs bzw. Ventrikel in der Sondenimpedanz. Eine Abweichung bei Reizschwelle und Wahrnehmung fand sich in 14,8% respektive 13,5% der Gesamtfälle. Dabei wurden die Grenzwerte an der Vorhofsonde häufiger überschritten als am Ventrikel.

Tabelle 27: Grenzwertabweichung Kontrollparameter im Therapieverlauf

	N	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD [%]	Grenzwert [%]	Anzahl der Sonden außerhalb des Grenzwertes N (%)
Impedanz		Ohm			
Gesamt	50	3,1±40,4	0,9±7,9	30	0 (0)
Rechter Vorhof	21	8,7±45,9	1,9±9,1	30	0 (0)
Rechter Ventrikel	29	-0,9±36,2	0,2±7,1	30	0 (0)
Reizschwelle		V			
Gesamt	54	0,1±0,4	9,5±42,6	50	8 (14,8)
Rechter Vorhof	22	0,0±0,3	7,5±38,7	50	5 (22,7)
Rechter Ventrikel	32	0,1±0,5	10,9±45,7	50	3 (9,7)
Wahrnehmung		mV			
Gesamt	52	-0,1±1,7	13,9±58,9	40	7 (13,5)
Rechter Vorhof	25	0,2±1,1	30,2±81,4	40	6 (24,0)
Rechter Ventrikel	27	-0,3±2,1	-1,1±13,7	40	1 (3,7)

3.4.2.2 Aufgezeichnete Ereignisse

Von den 54 betrachteten Behandlungsserien trat bei 2 (3,7%) eine Störung der Gerätefunktion im Sinne eines elektrischen Neustarts auf. Dieser äußerte sich in einem Fall mit einem elektrischen Warnton. Im anderen Fall konnte der Neustart retrospektiv in der Schrittmacherkontrolle wahrgenommen werden.

Tabelle 28: Aufgezeichnete Ereignisse im Beobachtungszeitraum

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	kein Ereignis	52	96,3
	elektrischer Neustart	2	3,7
	Gesamt	54	100,0

3.5 Interaktion Strahlentherapie und implantiertes Aggregat

Die in der Literatur beschriebenen und bekannten Risikofaktoren für eine Gerätefehlfunktion wurden in unserem Patientenkollektiv überprüft. Diese wesentlichen Risikofaktoren waren Kumulativdosis am Gerät, Bestrahlungsenergie (neutroneninduzierende Bestrahlung) und Entfernung des Geräts vom PTV (hier bestrahlte Region).

In einem weiteren Schritt wurde ermittelt, ob ebendiese Risikofaktoren auch eine Auswirkung auf die telemetrisch erhobenen Aggregatparameter (Impulsamplitude, Impedanz, Reizschwelle) im kurzfristigen Verlauf hatten. Auch wurde erstmals die Auswirkung der Kumulativdosis an der Sondeninsertionsstelle auf die telemetrisch erhobenen Aggregatparameter untersucht. In einem letzten Schritt wurden die beiden aufgetretenen Fehlfunktionen genauer betrachtet.

3.5.1 Einfluss der Strahlentherapie auf unerwünschte Ereignisse

Im Folgenden wurde eine Korrelation ausgewählter und in der Literatur vorbeschriebener Bestrahlungsparameter auf die Ereignishäufigkeit untersucht.

Die einzelnen Gruppen wurden auf signifikante Unterschiede hinsichtlich der Ereignisrate untersucht. Hierfür wurde bei nominaler Verteilung für 2x2 Betrachtungen der exakte Test nach Fischer und bei mehr Gruppierungen der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Zunächst wurde überprüft, in welcher DEGRO-Risikogruppe die beiden Ereignisse aufgetreten waren. Die beiden Fälle wurden retrospektiv der niedrigen beziehungsweise mittleren Risikogruppe zugeordnet.

Im Hinblick auf Auffälligkeiten in vergleichbaren Studien erfolgte auch eine Betrachtung im Zusammenhang mit der verwendeten Bestrahlungsenergie. Die beiden Ereignisse standen im Zusammenhang mit einer vergleichbar hohen Bestrahlungsenergie von 10 bzw. 15 MV (neutroneninduzierende Bestrahlung, NIB).

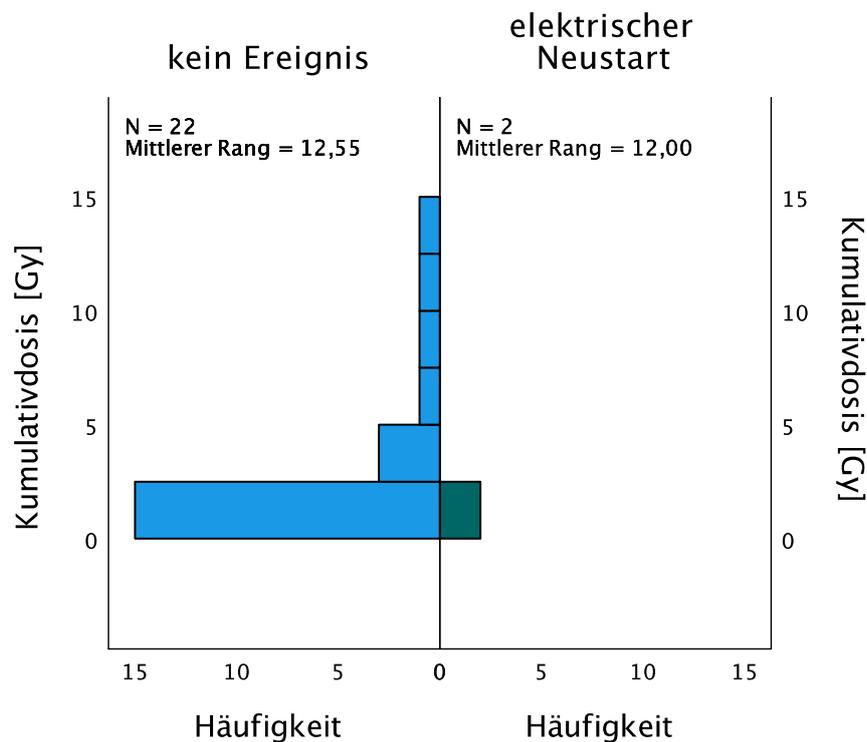
Insgesamt steht keiner der vordefinierten Parameter in der vorliegenden Studie in signifikantem Zusammenhang mit einem Geräteereignis.

Tabelle 29: Einfluss von Risikofaktoren auf unerwünschte Ereignisse

		Ereignis		
		kein Ereignis	elektrischer Neustart	<i>p-Wert</i>
DEGRO Risikogruppe	niedriges Risiko	31	1	<i>p= 0,759</i>
	mittleres Risiko	15	1	
	hohes Risiko	6	0	
Kumulativdosis Gerät	≤2 Gy	13	2	<i>p=0,520</i>
	2-10 Gy	7	0	
	≥10 Gy	2	0	
Bestrahlungsenergie	6 MV	35	0	<i>p= 0,119</i>
	10 MV	6	1	
	15 MV	11	1	

Die absoluten Werte der Kumulativdosis wurden mit dem Mann-Whitney-U Test auf Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Ereignis nachgewiesen werden ($p=0,957$). Die Grafik veranschaulicht, in welchem Dosisbereich die Ereignisse im Vergleich zum Gesamtkollektiv auftraten:

Abbildung 11: Mann-Whitney-U Test bei unverbundenen Stichproben



$p = 0.967$

3.5.2 Einfluss der Strahlentherapie auf die Aggregat-Kontrollparametern

Mittels nicht-parametrischer Tests wurde überprüft, ob bestimmte Bestrahlungsparameter Einfluss auf die kurzfristige Tendenz der Aggregat-Kontrollparameter haben. So könnten Effekte der Strahlentherapie auf die Gerätefunktion auch abseits von Fehlfunktionen wie einem elektrischen Neustart detektiert werden.

Zur vollumfänglichen Betrachtung von Einflussgrößen auf die Änderung der Aggregatparameter gehören die in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren (NIB, hohe Kumulativdosis, Entfernung zum Aggregat). Dahingehend wurden die vorliegenden Daten mittels nicht-parametrischer Tests auf Unterschiede in den üblicherweise gegenübergestellten Gruppen untersucht.

3.5.2.1 Kumulativdosis am Aggregat

Der Kruskal-Wallis-Test untersucht mittels Einteilung der Änderung der verschiedenen Aggregatparameter (vgl. 3.4.1.2.) in Ränge, ob ein signifikanter Unterschied zwischen mehreren Gruppen besteht. Wird nach Kumulativdosis am Gerät gruppiert, kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden:

Tabelle 30: Unterschiede der Aggregatparameter nach Kumulativdosis (≤ 2 Gy; 2-10 Gy; > 10 Gy) mittels Kruskal-Wallis-Test

Prozentuale Änderung		Kruskal-Wallis-H	p
rechter Vorhof	Reizschwelle	1,597	0,450
	Impedanz	2,778	0,249
	Wahrnehmung	3,270	0,195
rechter Ventrikel	Reizschwelle	0,983	0,612
	Impedanz	5,216	0,074
	Wahrnehmung	4,264	0,119

Zur Untersuchung der nicht normalverteilten Daten auf einen Zusammenhang wird die Spearman-Korrelation gewählt. Die Kontrollparameter der telemetrischen Schrittmacherkontrollen zeigen keine signifikante Korrelation mit der Kumulativdosis am implantierten Aggregat:

Tabelle 31: Spearman-Korrelation Aggregatparameter und maximale Kumulativdosis am Aggregat (Dmax)

		Maximale Kumulativdosis Gerät [Gy]
Änderung Reizschwelle rechter Vorhof [%]	Korrelationskoeffizient	-0,295
	Sig. (2-seitig)	0,408
	N	10
Änderung Impedanz rechter Vorhof [%]	Korrelationskoeffizient	-0,053
	Sig. (2-seitig)	0,871
	N	12
Änderung Wahrnehmung rechter Vorhof [%]	Korrelationskoeffizient	-0,434
	Sig. (2-seitig)	0,158
	N	12
Änderung Reizschwelle rechter Ventrikel [%]	Korrelationskoeffizient	-0,035
	Sig. (2-seitig)	0,894
	N	17
Änderung Impedanz rechter Ventrikel [%]	Korrelationskoeffizient	-0,114
	Sig. (2-seitig)	0,653
	N	18
Änderung Wahrnehmung rechter Ventrikel [%]	Korrelationskoeffizient	0,237
	Sig. (2-seitig)	0,435
	N	13

3.5.2.2 Bestrahlungsenergie am Aggregat

Sollte eine neutroneninduzierende Bestrahlung (NIB) einen Effekt auf die Änderung der Aggregatparameter haben, könnte dies möglicherweise zu einer zukünftigen Fehlfunktion führen. Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde überprüft, ob die Änderung der Aggregatparameter bei hoher Bestrahlungsenergie anders ausfällt. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht gezeigt werden:

Tabelle 32: Unterschiede der Aggregatparameter nach Bestrahlungsenergie (<10 MeV; ≥10 MeV)

		Neutroneninduzierende Bestrahlung (NIB)		Mann-Whitney-U-		
		N	Test	Z	p	
Änderung Reizschwelle rechter Vorhof [%]	keine NIB	15	32,5	-1,461	0,144	
	NIB	7				
	Gesamt	22				
Änderung Impedanz rechter Vorhof [%]	keine NIB	14	35,0	-1,075	0,283	
	NIB	7				
	Gesamt	21				
Änderung Wahrnehmung rechter Vorhof [%]	keine NIB	17	59,5	-0,497	0,619	
	NIB	8				
	Gesamt	25				
Änderung Reizschwelle rechter Ventrikel [%]	keine NIB	20	101,5	-0,740	0,459	
	NIB	12				
	Gesamt	32				
Änderung Impedanz rechter Ventrikel [%]	keine NIB	18	95,0	-0,183	0,855	
	NIB	11				
	Gesamt	29				
Änderung Wahrnehmung rechter Ventrikel [%]	keine NIB	16	87,0	-0,050	0,960	
	NIB	11				
	Gesamt	27				

3.5.2.3 Bestrahlte Region

Auch hinsichtlich der Entfernung des Aggregats zum PTV bestanden keine Unterschiede in den betrachteten Parametern:

Tabelle 33: Unterschiede der Aggregatparameter nach bestrahlter Region

	Kruskal-Wallis-H	Asymp. Sig.
Änderung Reizschwelle rechter Vorhof [%]	4,092	0,536
Änderung Impedanz rechter Vorhof [%]	3,119	0,682
Änderung Wahrnehmung rechter Vorhof [%]	2,379	0,795
Änderung Reizschwelle rechter Ventrikel [%]	3,874	0,568
Änderung Impedanz rechter Ventrikel [%]	1,913	0,861
Änderung Wahrnehmung rechter Ventrikel [%]	3,478	0,627

3.5.3 Einfluss der Sondenbestrahlung auf die Aggregat-Kontrollparameter

Einen unmittelbaren Effekt der Bestrahlungsdosis auf einen Unterschied der Aggregatparameter ist – so vorhanden – bei einer näheren Betrachtung der Sondeninsertionsstellen zu erwarten. Mit dieser Dosis wird auch das umgebende Gewebe bestrahlt. Effekte auf den Herzmuskel in Sondennähe könnten so bereits in der kurzfristigen Kontrolle beobachtet werden.

Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde untersucht, ob ein Unterschied in den Aggregatparametern bestand, wenn die Sonde und das umgebende Myokard mit einer hohen Kumulativdosis bestrahlt wurden (Grenze: 10 Gy). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt werden:

Tabelle 34: Untersuchung der Daten auf Unterschiede ≤ 10 Gy und > 10 Gy mittels Mann-Whitney-U Test (2 Gruppen)

		Kumulativdosis		Mann-Whitney- U-Test	Asymp. (2-seitig)	Sig.
		Sondeninsertion	rechter Vorhof			
			N			
Änderung rechter Vorhof [%]	Reizschwelle	≤ 10 Gy	3	3,000	0,487	
		> 10 Gy	3			
		Gesamt	6			
Änderung rechter Vorhof [%]	Impedanz	≤ 10 Gy	3	5,500	0,858	
		> 10 Gy	4			
		Gesamt	7			
Änderung rechter Vorhof [%]	Wahrnehmung	≤ 10 Gy	3	14,500	0,593	
		> 10 Gy	4			
		Gesamt	7			

Auch eine Untersuchung auf eine Korrelation zwischen der maximalen Kumulativdosis von Sonde und Umgebungsmyokard und einzelner Aggregatparameter erbrachte keinen signifikanten Zusammenhang:

Tabelle 35: Spearman-Korrelation Aggregatparameter zu korrespondierenden dosimetrischen Sondendaten des rechten Vorhofs

		Kumulativdosis Sondeninsertion rechter Vorhof [Gy]
Änderung Reizschwelle rechter Vorhof [%]	Korrelationskoeffizient	-0,577
	Sig. (2-seitig)	0,231
	N	6
Änderung Impedanz rechter Vorhof [%]	Korrelationskoeffizient	-0,216
	Sig. (2-seitig)	0,641
	N	7
Änderung Wahrnehmung rechter Vorhof [%]	Korrelationskoeffizient	-0,126
	Sig. (2-seitig)	0,788
	N	7

Tabelle 36: Spearman-Korrelation Aggregatparameter zu korrespondierenden dosimetrischen Sondendaten des rechten Ventrikels

		Kumulativdosis Sondeninsertion rechter Ventrikel [Gy]
Änderung Reizschwelle rechter Ventrikel [%]	Korrelationskoeffizient	-0,487
	Sig. (2-seitig)	0,183
	N	9
Änderung Impedanz rechter Ventrikel [%]	Korrelationskoeffizient	-0,220
	Sig. (2-seitig)	0,569
	N	9
Änderung Wahrnehmung rechter Ventrikel [%]	Korrelationskoeffizient	0,482
	Sig. (2-seitig)	0,274
	N	7

3.6 Einzelfallbeschreibungen Ereignisse

Die beiden Fälle, in denen die Ereignisse (elektrischer Neustart) auftraten, werden im Folgenden anhand einer Tabelle genauer betrachtet. In beiden Fällen wurde ein Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs bestrahlt – es bestand somit eine räumliche Nähe zum implantierten Aggregat. Weiterhin

wurden beide Patienten mit neutroneninduzierender Bestrahlung behandelt. Im ersten Fall kam es bei einem relativ alten Schrittmacher bei einer Kumulativdosis von ca. 0,3 Gy zur Fehlfunktion. Das relativ junge Aggregat des zweiten Patienten von größerer Komplexität (ICD in Kombination mit CRT) erhielt eine Kumulativdosis von etwa 1,9 Gy. Hier fällt die hohe Kumulativdosis an den Sondeninsertionsstellen von über 40 Gy auf. In beiden Fällen keine Auffälligkeiten in der Veränderung der Aggregatparameter im zeitlichen Verlauf.

Einzelfallbeschreibung Ereignisse (elektrischer Neustart)

	Patienten	
	Fall 1 (2010*)	Fall 2 (2010*)
<i>Alter, Geschlecht</i>	77, männlich	83, männlich
<i>Risikogruppe (retrospektiv)</i>	intermediate	low
<i>Bestrahlte Region</i>	ösophagogastraler Übergang	ösophagogastraler Übergang
<i>Bestrahlungsdosis PTV</i>	54 Gy	55,8 Gy
<i>Bestrahlungsenergie</i>	15 MV	10 MV
<i>Bestrahlungstechnik</i>	3D-konformal	3D-konformal
<i>Anzahl Fraktionen</i>	29	31
<i>Bestrahlungsdosis Aggregat (Dmax)</i>	0,312 Gy	1,899 Gy
<i>zum Zeitpunkt des Ereignisses</i>	nicht verfügbar	ca. 0,5 Gy
<i>Bestrahlungsdosis Sondeninsertionsstelle</i>		
<i>RA</i>	7,677 Gy	42,553 Gy
<i>RV</i>	9,752 Gy	35,019 Gy
<i>(LV)</i>		(27,938 Gy)
<i>implantiertes Gerät</i>	Schrittmacher	ICD + CRT
<i>Geräteabhängig</i>	ja	nein
<i>Hersteller</i>	Vitatron	Medtronic
<i>Indikation</i>	AV-Block	Primärprävention und Resynchchronisation
<i>Gerätealter</i>	2172 Tage	236 Tage
<i>Anzahl Kontrollen</i>	2	13
<i>Veränderung Geräteparameter</i>	keine Tendenz	keine Tendenz

*vor Erscheinen der DEGRO/DGK Leitlinie

4 Diskussion

4.1 Einordnung in das wissenschaftliche Umfeld

4.1.1 Standardisierte Handlungsempfehlung für heterogenes Patientengut

Leitlinien und Handlungsempfehlungen spielen in der klinischen Praxis eine immer größere Rolle (Ertl 2019). Häufig basieren Leitlinien zu seltenen Krankheiten und klinischen Fragestellungen auf Expertenmeinungen und weniger auf kontrollierten Studien (Tricoci, Allen et al. 2009). Die vorliegende Studie zeigt zunächst Gemeinsamkeiten und Unterschiede der untersuchten Population auf. Gemeinsam war den untersuchten Patienten eine Krebsdiagnose mit der Notwendigkeit der Strahlentherapie sowie die Implantation eines Gerätes, um eine eingeschränkte Herzfunktion zu kompensieren. Jedoch bereits der Ort der primär bestrahlten Region sowie die zugrundeliegende kardiologische Diagnose unterscheiden sich individuell deutlich. Die Morbidität des Patientenguts wird durch die hohe Anzahl der Dauermedikation, den eingeschränkten Karnofsky-Index/CCI und die Anzahl der Nebendiagnosen verdeutlicht.

Zur Risikoeinschätzung bezüglich gerätebezogener Komplikationen einer Strahlentherapie wurden bereits einige Faktoren untersucht, welche in die betrachtete DEGRO/DGK-Leitlinie eingeflossen sind. Während zunächst in-vitro-Studien Risikofaktoren identifizierten, basieren die Empfehlungen weitestgehend auf retrospektiver Betrachtung von Therapiezyklen (Gauter-Fleckenstein, Israel et al. 2015). Auch eine im Jahr 2022 veröffentlichte Leitlinie auf europäischer Ebene zwischen der European Society of Cardiology (ESC) und der European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) teilt die behandelten Patienten in Risikogruppen ein. Die Einteilung erfolgt zunächst hinsichtlich der bestrahlten Region (Thorax oder restlicher Körper) und dann anhand der Bestrahlungsenergie, Dosis am Aggregat und Schrittmacherabhängigkeit. Die Überwachungsempfehlungen in der Hochrisikogruppe beinhalten wöchentliche Aggregatkontrollen, EKG- bzw. Pulsoxymetrie-Monitoring während der Bestrahlung sowie das Vorhandensein eines externen Schrittmachers (Lyon, López-Fernández et al. 2022).

4.1.2 Kumulativdosis am Aggregat als Risikofaktor für unerwünschte Ereignisse

Der Zusammenhang zwischen hoher Kumulativdosis am Gerät und Fehlfunktion ist von Herstellerseite angegeben und wurde in vielen Studien nachvollzogen. Die größte in-vitro-Studie mit 96 Schrittmachern von Mouton et al. 2002 beschreibt die Folgen von direkter Bestrahlung des Gerätes. Auch bei einer Kumulativdosis von unter 2 Gy kam es bei 11,5% der Geräte zu einer „relevanten Fehlfunktion“. Die Arbeit schließt, dass es keine sichere Dosisuntergrenze gibt, mit der ein implantiertes Gerät bestrahlt werden könne (Mouton, Haug et al. 2002). Als mögliche Fehlfunktionen werden von Hurkmans et al. 2005 ungewollte Änderungen der Impulsamplitude, Impulsfrequenz und Reizschwelle, der Verlust der Fähigkeit zur Telemetrie, ein kompletter Funktionsausfall sowie sonstige Probleme (Batterieerschöpfung, Sondenimpedanzänderung) beschrieben (Hurkmans, Scheepers et al. 2005). Diese Fehlfunktionen traten in dieser in-vitro-Studie ab einer direkten Bestrahlung der Schrittmacher von 5 Gy auf. Weiterhin scheinen ICDs aufgrund komplexerer Schaltkreise bereits empfindlicher auf niedrige Kumulativdosen zu sein (Hudson, Coulshed et al. 2010).

In-vivo-Studien hingegen kommen weithin zu einem anderen Ergebnis: Grant et al. fertigten 2015 eine retrospektive Betrachtung von 249 Bestrahlungen bei Patienten mit CIEDs an. Hier konnte bei einem Gerät bis zu einer Dosis von 30 Gy kein Zusammenhang zwischen Höhe der Kumulativdosis und Fehlfunktionen hergestellt werden (Grant, Jensen et al. 2015).

In der vorliegenden Arbeit betrug die maximale Kumulativdosis am Gerät bei beiden Fehlfunktionen unter 1 Gy. Geräte mit einer deutlich höheren Dosis zeigten keine Fehlfunktion. Auch konnte die Nullhypothese, dass die Ereignishäufigkeit unabhängig von der Kumulativdosis ist, nicht verworfen werden. Auch wenn die Kumulativdosis am Gerät der am besten untersuchte Risikofaktor einer Fehlfunktion ist, scheint die Grenze von 2 Gy in die aktuellen DEGRO/DGK Risikostratifizierung relativ restriktiv. Im Heart Rhythm Society (HRS) Expertenkonsens-Statement von 2017 unter Beteiligung unter anderem amerikanischer, europäischer, asiatischer und lateinamerikanischer

Fachgesellschaften wird ab einer Kumulativdosis von 5 Gy empfohlen, eine Relokalisation des Gerätes zu erwägen. Regelmäßige CIED-Kontrollen sollen hingegen insbesondere bei neutroneninduzierender Bestrahlung und Schrittmacherabhängigkeit des Patienten erfolgen (Indik, Gimbel et al. 2017).

4.1.3 Bestrahlungsenergie als Hauptfaktor der Risikostratifizierung

Die DEGRO/DGK Leitlinie erwähnt als einen der Risikofaktoren die Höhe der Bestrahlungsenergie und empfiehlt ein Beschränken auf 6 bzw. 10 MV. Auf die Einteilung in eine Risikogruppe nimmt dieser Wert jedoch keinen Einfluss (Gauter-Fleckenstein, Israel et al. 2015). In neueren Leitlinien, unter anderem der französischen, italienischen und auch europäischen Fachgesellschaften, wird die neutroneninduzierende Bestrahlung mit Bestrahlungsenergie von ≥ 10 MV als eigenständiger Risikofaktor mitgeführt (s. Tabelle 37) (Lyon, López-Fernández et al. 2022).

In einer Studie aus 2020 haben Gauter-Fleckenstein et. al in einem prospektiven Ansatz die Umsetzung der DEGRO/DGK Leitlinien überprüft und mit den 1994 APPM-Leitlinien verglichen. In diesem Zusammenhang wurde die Bestrahlungsenergie, mit der CIED-Patienten bestrahlt wurden, auf 6 MeV beschränkt. Hierunter kam es bei 160 Fällen zu keinem Ereignis. Die Autoren stellten keinen signifikanten Einfluss von Kumulativdosis, bestrahlter Region, PTV-Dosis, Fraktionsdosis oder CIED-Herstellern fest. Eine Tendenz zu einer höheren Fehleranfälligkeit für ICDs im Vergleich zu Schrittmachern wurde beobachtet (Gauter-Fleckenstein, Barthel et al. 2020). Zecchin et al. untersuchten 2015 insgesamt 453 Bestrahlungszyklen aus Dänemark. Bei allen therapieassoziierten Ereignissen ($n= 14$) lag die Bestrahlungsenergie bei ≥ 15 MeV. Die Autoren benennen die Höhe der Bestrahlungsenergie als Hauptrisikofaktor, der für sich alleinsteht (Odds-Ratio 5.73; 95% CI, 1.58–20.76) (Zaremba, Jakobsen et al. 2015). Grant et al. stellten 2015 in einer retrospektiven Betrachtung von 249 Therapieverläufen fest, dass eine Bestrahlung mit >10 MeV der vordergründige Risikofaktor einer Fehlfunktion sei (Grant, Jensen et al. 2015).

In einer Metaanalyse von Malawasi et al. aus 2023 wurden 32 Studien mit insgesamt 3121 Patienten betrachtet. Hier gelingt es in Kumulation

vergleichbarer Studien, einen signifikanten Zusammenhang zwischen Ereignisrate und hoher Bestrahlungsenergie über 10 MV sowie eine vermehrte Anfälligkeit von ICDs darzustellen. Es wird eine Ereignisrate von 6,6% beschrieben (Schrittmacher 4,1%, ICD 8,2%). Eine kumulative Dosis von über 2 Gy am Aggregat hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Ereignisrate (Malavasi, Imberti et al. 2023). Als Ursache dieser Fehlfunktionen kommen vor allem neutroneninduzierte Störungen in Betracht. Bei hoher Bestrahlungsenergie (hohem linearem Energietransfer, LET) kann es durch Neutroneninduktion zu Single-event-upsets (SEU) in den Schaltkreisen der Speichereinheit eines implantierten Gerätes kommen. Diese SEU schädigen als „soft errors“ das Gerät nicht physisch, es kann allerdings zu einem elektrischen Neustart oder Verlust gespeicherter Diagnostikdaten kommen (Miften, Mihailidis et al. 2019).

Auch in der vorliegenden Arbeit kam es bei Patienten, die mit einer Bestrahlungsenergie von 6 MeV behandelt wurden, zu keiner Fehlfunktion oder einem adversen Ereignis.

Tabelle 37: Vergleich der Leitlinien internationaler Fachgesellschaften hinsichtlich des Umgangs mit CIED-Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten

Fachgesellschaft		DEGRO/DGK (Deutschland, 2015) (Gauter-Fleckenstein, Israel et al. 2015)	AIAC/AIRO/AIFM (Italien, 2017) (Zecchin, Severgnini et al. 2018)	SFRO (Frankreich, 2021) (Escande, Frey et al. 2022)	ESC (EHA/ESTRO/IC-HS) (Europa, 2022) (Lyon, López-Fernández et al. 2022)
Grenzwerte Kumulativdosis		2 Gy	2 Gy	5 Gy	5 Gy
		10 Gy	10 Gy		10 Gy
Grenzwerte Bestrahlungsenergie		nein	ja (6 MV Photonen)	ja (10 MV Photonen)	Ja (10 MV Photonen)
Faktoren zur Einteilung in Risikogruppen	Schrittmacher-abhängigkeit	ja	ja	ja	ja
	ICD: regelm. Schockabgabe	ja	ja	ja	ja
	Unterschied Schrittmacher/ICD	nein	ja	nein	nein
Empfehlungen ¹	niedriges Risiko	Standardmaßnahmen ¹	audiovisuelles Monitoring CIED-Kontrollen vor/nach der 1. Bestrahlung/Hälfte des Bestrahlungszyklus/ Ende des Bestrahlungszyklus/ 1 Monat und 6 Monate nach Bestrahlungszyklus	CIED-Kontrolle einmalig vor/nach RT-Zyklus	audiovisuelles Monitoring CIED-Kontrolle einmalig vor/nach RT-Zyklus
	mittleres Risiko	CIED-Kontrollen vor/nach jeder Bestrahlung EKG/SpO2-Monitoring	CIED-Kontrolle wie bei niedrigem Risiko EKG/SpO2-Monitoring	CIED-Kontrolle wöchentlich	entfällt
	hohes Risiko	Relokalisation oder Kardiologe/Anästhesist anwesend CIED-Kontrollen vor/nach jeder Bestrahlung EKG/SpO2-Monitoring	Relokalisation erwägen Elektrophysiologe in Bereitschaft CIED-Kontrollen wie bei niedrigem Risiko, zusätzlich wöchentlich während RT-Zyklus	Relokalisation erwägen oder EKG/SpO2-Monitoring, Kardiologe/ Intensivmediziner anwesend, ggf. Magnetauflage	Relokalisation oder EKG/SpO2-Monitoring, CIED-Kontrollen vor und nach RT-Zyklus sowie wöchentlich

¹Standardmaßnahmen in jeder Risikogruppe (Evaluation und CIED-Kontrolle vor der 1. Bestrahlung, geschultes Personal, Notfallplan, Defibrillator)

AIAC: Associazione Italiana Aritmologica e Cardiolazione (Italienischer Verband für Rhythmologie und Kardiostimulation), AIRO: Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (Italienischer Verband für Strahlentherapie-Onkologie), AIFM: Associazione Italiana Fisica Medica (Italienischer Verband für medizinische Physik)
SFRO: Société Française de Radiothérapie Oncologique (Französische Gesellschaft für onkologische Strahlentherapie)
ESC: European Society of Cardiology, EHA: European Heart Association, ESTRO: European Society for Radiotherapy and Oncology, IC-HS: International Cardio-Oncology Society

4.1.4 Aussagekraft der Gerätekontrollen hinsichtlich Fehlfunktion

Die Veränderung der Aggregatparameter wurde zusammenfassend 2018 von Bravo-James et al. an 109 Patienten untersucht. In 2 Fällen kam es zu einer Änderung der Sondenimpedanz (rechter Vorhof, rechter Ventrikel) als Folge eines „Resets“/Neustarts. Diese 2 Patienten wurden mit 6 MV bestrahlt, die Dosis an Gerät oder Sondeninsertionsstelle wurde nicht betrachtet. In 2 Fällen wurde eine Reizschwellerhöhung in Folge eines Neustarts beschrieben (linker Ventrikel, rechter Ventrikel). Bei diesen Ereignissen war ebenfalls eine Bestrahlung mit 6 MeV durchgeführt worden (Bravo-James, Samala et al. 2018). Insgesamt hatte das Überschreiten der vorher definierten Grenzwerte keine klinische Relevanz.

In einem Case Report schildern Kubo et al. 2020 den Strahlentherapieverlauf eines Patienten mit implantierten CRT-D. Bezüglich der Aggregatparameter kam es in den engmaschigen Kontrollen zu einer relevanten Veränderung der Sondenimpedanz der linksventrikulären Schrittmacher- bzw. Defibrillatorsonde. Die Autoren merken an, dass diese Sonde mit dem tendenziell strahlensensibleren Kunststoff Polytetrafluorethylen (PTFE) ummantelt war. Die Schrittmacher sonden des rechten Herzens ohne Impedanzänderung seien jedoch mit strahlenresistentem Silikon ummantelt gewesen (Kubo, Iida et al. 2020).

In der vorliegenden Studie kam es auch bei hoher Kumulativdosis von über 40 Gray an der Sondeninsertionsstelle und neutroneninduzierender Bestrahlung zu keiner signifikanten Änderung der Sondenimpedanz. Die beiden anderen relevanten Parameter (wie Reizschwelle und Wahrnehmung) wurden in 14,8% bzw. 13,5 % überschritten. In keinem dieser Fälle wurde diese Änderung als problematisch interpretiert oder hatte eine Änderung des Therapieverlaufes zur

Folge. Während die Grenzwerte der Aggregatparameter in der Betrachtung von Auswirkungen radiologischer Bildgebung (insb. MRT-Bildgebung) ihren festen Stellenwert haben, wurde eine systematische Betrachtung dieser Parameter in der Strahlentherapie bisher nicht in Studien fest etabliert. Die Interpretation einer Veränderung der Sondenparameter muss daher vom betreuenden Kardiologen eingeschätzt werden. Ein sicherer Nachweis einer Gerätefehlfunktion kann nicht abgeleitet werden.

Dennoch erhält man durch die Erhebung der Aggregatparameter neben den sicheren Fehlfunktionen wie elektrischem Neustart und Speicherlöschung einen weiteren objektivierbaren Kontrollparameter. Wir konnten zeigen, dass es in einem nicht unerheblichen Anteil der Therapieverläufe zu einer kurzfristigen Veränderung dieser Parameter kommt. Auch wenn in der kleinen Kohorte kein Zusammenhang zwischen dieser Veränderung und den individuellen Therapieplänen hergestellt wurde, verbleibt die Frage nach der Ursache dieser Beobachtung. In einem prospektiven Ansatz könnten diese Auffälligkeiten weiter untersucht und auch auf Unterschiede zwischen den Gerätetypen (Schrittmacher, ICD) überprüft werden.

Es bleibt festzuhalten, dass die Veränderung der Parameter keine unerwünschten Ereignisse antizipieren konnte oder in direktem Zusammenhang mit diesen steht.

4.1.5 Lokale Myokarddosis und ihr Einfluss auf die Leitungseigenschaften

Die strahleninduzierte Myokardfibrosierung ist eine bekannte Nebenwirkung herznaher Strahlentherapie. Ursächlich scheint eine Kombination aus Gefäßschaden, Entzündungsreaktion, Gerinnungsaktivierung und metabolischen Veränderungen auf Zellebene (Liu, Ouyang et al. 2017).

Die lokale Dosiserhöhung durch Streustrahlung an metallischen Implantaten ist vor allem bei Knochenimplantaten untersucht und nachgewiesen (Ozen, Dirican et al. 2005). Diese lokale Dosiserhöhung könnte bei Patienten mit implantierten Schrittmacher- bzw. ICD-Sonden eine erhöhte punktuelle Myokardtoxizität zur Folge haben. Bei einem Myokardinfarkt führt der Gewebeumbau zunächst zu einer erhöhten, im Laufe des narbigen Umbaus dann zu einer erniedrigten und

schließlich normalisierten Impedanz (Amoros-Figuera, Jorge et al. 2016). Dieser Effekt ließ sich in der hier vorgestellten Betrachtung im kurzfristigen Verlauf und bei limitierter Fallzahl nicht nachweisen. Es kam auch bei hoher lokaler maximaler Kumulativdosis bis 46 Gy im Sondenbereich zu keiner wesentlichen Änderung der Sondenimpedanz.

4.2 Limitationen der Studie

Die statistische Aussagekraft der vorliegenden Studie wird zum einen durch das heterogene Patientengut und zum anderen durch die geringe Fallzahl eingeschränkt. Durch generell vorsichtiges Vorgehen hinsichtlich der Bestrahlungsplanung bei diesen Patienten (Vermeidung hoher Bestrahlungsenergien, niedrige Kumulativdosis am Gerät) auch vor Veröffentlichung der Leitlinie führt weiter zu niedrigen Ereignisraten in dem begrenzten Patientenkollektiv. Diese Limitation haben vergleichbare retrospektive Studien auch gezeigt (Malavasi, De Marco et al. 2020, Sharifzadehgan, Laurans et al. 2020).

Die betrachtete Kohorte ist aber durchaus dazu in der Lage, die nationalen und internationalen Empfehlungen weiter zu spezifizieren. Insbesondere der Fokus auf Reduktion neutroneninduzierender Bestrahlung zur Erhöhung der Sicherheit von Patienten mit implantierten Geräten konnte weiter unterstützt werden.

4.3 Fazit und Ausblick

Die strahlentherapeutische Behandlung bei Patienten mit implantiertem kardialen Device ist grundsätzlich sicher. In der Planung sollte auf hohe, neutroneninduzierende Bestrahlungsenergie über 10 MV verzichtet werden.

Die Veränderung der Sondenparameter ist bislang kein expliziter Risikofaktor. Auch wenn im kurzfristigen Verlauf keine spezifischen Veränderungen an den Sonden und deren gemessenen Eigenschaften nachweisbar waren, so zeigte sich doch in einer relevanten Anzahl eine Über- bzw. Unterschreitung vordefinierter Grenzwerte. Eine Mitbeachtung dieser Parameter sollte in

künftigen Studien zur Sicherheit der Strahlentherapie bei CIED-Patienten enthalten sein, um einen möglichen Vorhersagewert ableiten zu können.

5 Zusammenfassung

Die Zahl von Patienten, die unter Therapie eines implantierten kardialen Aggregats (cardiac implantable electronic device, CIED) und einer Strahlentherapie bedürfen, steigt stetig an (Delaney, Jacob et al. 2005, Doblhammer, Muth et al. 2008, Barnes and Kraywinkel 2017, Markewitz, Behrens et al. 2019, Markewitz, Behrens et al. 2019).

Die im Jahr 2015 von der DEGRO und DGK herausgegebene Leitlinie: „*DEGRO/DGK guideline for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices*“ gibt Empfehlungen zum Management dieser Patienten (Gauter-Fleckenstein, Israel et al. 2015). Diese werden unter anderem anhand der Schrittmacherabhängigkeit, dem Vorhandensein vorangegangener Schockabgaben eines ICD sowie der zu erwartenden kumulativen Dosis am implantierten Gerät in Risikogruppen eingeteilt.

Je nach Risikogruppe ergibt sich eine zunehmend intensivere Überwachung der Strahlentherapie hinsichtlich Gerätekomplikationen. In der vorliegenden Arbeit wurden die Strahlentherapiezyklen von 54 Patienten mit CIED aus den Jahren 2001 – 2016 der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar retrospektiv hinsichtlich Komplikationen und deren Zusammenhang mit verschiedenen Risikofaktoren analysiert.

Bestrahlt wurde in unserem Patientenkollektiv vor allem thorakal (32%), pelvin (24%) und kranial (22%). Von 54 Patienten erhielten 24 eine ermittelbare Strahlendosis am implantierten Gerät (mediane Dosis bei thorakaler Bestrahlung: 1,82 Gy, [0,18 - 14,87 Gy]). Dosisdaten waren für die atriale Sondeninsertion von 12 Patienten (mediane Dosis 7,27 Gy; [kaum messbar bis 46,02 Gy]) sowie die rechts-ventrikuläre Sondeninsertion von 13 Patienten (mediane Dosis 0,83 Gy [0,004 – 42,66 Gy]) verfügbar. Insgesamt 80% der Patienten hatten einen Schrittmacher implantiert und 17% einen ICD. Zwei Patienten (3%) befanden sich unter kardialer Resynchronisationstherapie. Ein Drittel der Patienten war schrittmacherabhängig.

In zwei Fällen kam es zu einer Gerätefehlfunktion während der Bestrahlung im

Sinne eines elektrischen Neustarts. In beiden Fällen wurde ein Tumor am gastroösophagealen Übergang mit hoher Bestrahlungsenergie (10 und 15 MV) bestrahlt. Es kam zu keinen klinischen Auswirkungen oder Einschränkungen der Therapie sowie andauernder Schädigung des Gerätes.

Die Fehlfunktionen wurden mittels telemetrischer Kontrolle im Rahmen des Routinemonitorings detektiert. In dem betrachteten Zeitraum bestand noch keine standardisierte Risikoabschätzung wie durch die DEGRO/DGK-Leitlinie vorgeschlagen. Die betroffenen Patienten wären entsprechend einer niedrigen bzw. mittleren Risikoabschätzung nicht mit den höchsten Sicherheitsmaßnahmen überwacht worden. Dies liegt vor allem daran, dass in der Risikoabschätzung der Höhe der Bestrahlungsenergie und deren potenzieller Neutroneninduktion keine Rechnung getragen wird.

Wir konnten in unserer Kohorte in Fallbeispielen zeigen, dass Fehlfunktionen bei hoher Bestrahlungsenergie auftreten können und entsprechen damit vorbeschriebenen Beobachtungen (Grant, Jensen et al. 2015, Zaremba, Jakobsen et al. 2015, Gauter-Fleckenstein, Barthel et al. 2020).

Die Erhebung der Aggregatparameter ermittelt neben den sicheren Fehlfunktionen wie elektrischem Neustart und Speicherlöschung messbare Angaben zur Sondenfunktion. Wir konnten zeigen, dass es in einem nicht unerheblichen Anteil der Therapieverläufe zu einer kurzfristigen Veränderung dieser Parameter kommt. Auch wenn in der Kohorte kein Zusammenhang zwischen dieser Veränderung und den individuellen Therapieplänen hergestellt wurde, verbleibt die Frage nach der Ursache dieser Beobachtung. In einem prospektiven Ansatz könnten diese Auffälligkeiten weiter untersucht und auch auf Unterschiede zwischen den Gerätetypen (Schrittmacher, ICD) überprüft werden. Zwischen der Veränderung der Parameter und den unerwünschten Ereignissen konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

6 Literaturverzeichnis

Abraham, W. T., W. G. Fisher, A. L. Smith, D. B. Delurgio, A. R. Leon, E. Loh, D. Z. Kocovic, M. Packer, A. L. Clavell, D. L. Hayes, M. Ellestad, R. J. Trupp, J. Underwood, F. Pickering, C. Truex, P. McAtee and J. Messenger (2002). "Cardiac resynchronization in chronic heart failure." N Engl J Med **346**(24): 1845-1853.

Al-Khatib, S. M., W. G. Stevenson, M. J. Ackerman, W. J. Bryant, D. J. Callans, A. B. Curtis, B. J. Deal, T. Dickfeld, M. E. Field, G. C. Fonarow, A. M. Gillis, C. B. Granger, S. C. Hammill, M. A. Hlatky, J. A. Joglar, G. N. Kay, D. D. Matlock, R. J. Myerburg and R. L. Page (2018). "2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society." Heart Rhythm **15**(10): e190-e252.

Amoros-Figueras, G., E. Jorge, T. Garcia-Sanchez, R. Bragos, J. Rosell-Ferrer and J. Cinca (2016). "Recognition of Fibrotic Infarct Density by the Pattern of Local Systolic-Diastolic Myocardial Electrical Impedance." Front Physiol **7**: 389.

Arcott, W. T., J. Emmett, A. F. Ghiam and J. A. Jones (2020). "Palliative Radiotherapy: Inpatients, Outpatients, and the Changing Role of Supportive Care in Radiation Oncology." Hematology/Oncology Clinics of North America **34**(1): 253-277.

Arul Ponni, T. R., H. U. Avinash, S. Nirmala, M. G. Janaki and A. S. Kirthi Koushik (2018). "Optimal technique of radiotherapy for carcinoma cervix in developing countries: Dosimetric and logistic comparison." J Cancer Res Ther **14**(6): 1207-1213.

Barnes, B. and K. Kraywinkel (2017) "Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016." DOI: original 10.17886/EpiBull-2017-005.

Baskar, R., K. A. Lee, R. Yeo and K. W. Yeoh (2012). "Cancer and radiation therapy: current advances and future directions." Int J Med Sci **9**(3): 193-199.

Bravo-Jaimes, K., V. Samala, G. Fernandez, M. J. Moravan, S. Dhakal, A. H. Shah, S. Messing, K. Singh and M. K. Aktas (2018). "CIED malfunction in patients receiving radiation is a rare event that could be detected by remote monitoring." J Cardiovasc Electrophysiol **29**(9): 1268-1275.

Brignole, M., A. Auricchio, G. Baron-Esquivias, P. Bordachar, G. Boriani, O. A. Breithardt, J. Cleland, J. C. Deharo, V. Delgado, P. M. Elliott, B. Gorenek, C. W.

Israel, C. Leclercq, C. Linde, L. Mont, L. Padeletti, R. Sutton and P. E. Vardas (2013). "2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA)." Europace **15**(8): 1070-1118.

Brock, K. K., S. Mutic, T. R. McNutt, H. Li and M. L. Kessler (2017). "Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132." Med Phys **44**(7): e43-e76.

Burri, H. and D. Senouf (2009). "Remote monitoring and follow-up of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators." Europace **11**(6): 701-709.

Callans, D. J., B. G. Hook and F. E. Marchlinski (1993). "Effect of rate and coupling interval on endocardial R wave amplitude variability in permanent ventricular sensing lead systems." J Am Coll Cardiol **22**(3): 746-750.

Claeys, C. and E. Simoen (2004). Physics and Modeling of Radiation Effects in Advanced CMOS Technology Nodes, Vienna, Springer Vienna.

Co, J., M. B. Mejia and J. M. Dizon (2016). "Evidence on effectiveness of intensity-modulated radiotherapy versus 2-dimensional radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: Meta-analysis and a systematic review of the literature." Head Neck **38 Suppl 1**: E2130-2142.

Colquitt, J. L., D. Mendes, A. J. Clegg, P. Harris, K. Cooper, J. Picot and J. Bryant (2014). "Implantable cardioverter defibrillators for the treatment of arrhythmias and cardiac resynchronisation therapy for the treatment of heart failure: systematic review and economic evaluation." Health Technol Assess **18**(56): 1-560.

Combs, S. E., B. G. Baumert, M. Bendszus, A. Bozzao, M. Brada, L. Fariselli, A. Fiorentino, U. Ganswindt, A. L. Grosu, F. L. Lagerwaard, M. Niyazi, T. Nyholm, I. Paddick, D. C. Weber, C. Belka and G. Minniti (2021). "ESTRO ACROP guideline for target volume delineation of skull base tumors." Radiother Oncol **156**: 80-94.

Dale, R. G. (1996). "Dose-rate effects in targeted radiotherapy." Phys Med Biol **41**(10): 1871-1884.

Danilovic, D. and O. J. Ohm (1999). "Pacing threshold trends and variability in modern tined leads assessed using high resolution automatic measurements: conversion of pulse width into voltage thresholds." Pacing Clin Electrophysiol **22**(4 Pt 1): 567-587.

Darby, S., P. McGale, C. Correa, C. Taylor, R. Arriagada, M. Clarke, D. Cutter, C. Davies, M. Ewertz, J. Godwin, R. Gray, L. Pierce, T. Whelan, Y. Wang and R. Peto (2011). "Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year

recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials." Lancet **378**(9804): 1707-1716.

Delaney, G., S. Jacob, C. Featherstone and M. Barton (2005). "The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines." Cancer **104**(6): 1129-1137.

Deng, H. Y., W. P. Wang, Y. C. Wang, W. P. Hu, P. Z. Ni, Y. D. Lin and L. Q. Chen (2017). "Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy? A comprehensive systematic review and meta-analysis of the options for neoadjuvant therapy for treating oesophageal cancer." Eur J Cardiothorac Surg **51**(3): 421-431.

DenOtter, T. D. and J. Schubert (2022). Hounsfield Unit. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.

Dickstein, K., C. Normand, A. Auricchio, N. Bogale, J. G. Cleland, A. K. Gitt, C. Stellbrink, S. D. Anker, G. Filippatos, M. Gasparini, G. Hindricks, C. Blomstrom Lundqvist, P. Ponikowski, F. Ruschitzka, G. L. Botto, A. Bulava, G. Duray, C. Israel, C. Leclercq, P. Margitfalvi, O. Cano, C. Plummer, N. U. Sarigul, M. Sterlinski and C. Linde (2018). "CRT Survey II: a European Society of Cardiology survey of cardiac resynchronisation therapy in 11 088 patients-who is doing what to whom and how?" Eur J Heart Fail **20**(6): 1039-1051.

Doblhammer, G., E. Muth and A. Kruse (2008). Lebenserwartung in Deutschland:Trends, Prognose, Risikofaktoren und der Einfluss ausgewählter Medizininnovationen.

Eckart, R. E., E. A. Shry, A. P. Burke, J. A. McNear, D. A. Appel, L. M. Castillo-Rojas, L. Avedissian, L. A. Pearse, R. N. Potter, L. Tremaine, P. J. Gentlesk, L. Huffer, S. S. Reich and W. G. Stevenson (2011). "Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance." J Am Coll Cardiol **58**(12): 1254-1261.

Epstein, A. E., J. P. DiMarco, K. A. Ellenbogen, N. A. Estes, 3rd, R. A. Freedman, L. S. Gettes, A. M. Gillinov, G. Gregoratos, S. C. Hammill, D. L. Hayes, M. A. Hlatky, L. K. Newby, R. L. Page, M. H. Schoenfeld, M. J. Silka, L. W. Stevenson, M. O. Sweeney, C. M. Tracy, A. E. Epstein, D. Darbar, J. P. DiMarco, S. B. Dunbar, N. A. Estes, 3rd, T. B. Ferguson, Jr., S. C. Hammill, P. E. Karasik, M. S. Link, J. E. Marine, M. H. Schoenfeld, A. J. Shanker, M. J. Silka, L. W. Stevenson, W. G. Stevenson and P. D. Varosy (2013). "2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society." J Am Coll Cardiol **61**(3): e6-75.

Ertl, G. (2019). "[Guidelines in the German Health Care System]." Dtsch Med Wochenschr **144**(20): 1377-1378.

Escande, A., P. Frey, T. Lacornerie, E. Mervoyer, C. Chargari, M. Laurans, F. Mornex, É. Marijon and P. Giraud (2022). "Radiotherapy for patient with cardiac implantable electronic device, consensus from French radiation oncology society." Cancer Radiother **26**(1-2): 404-410.

Fonti, R., M. Conson and S. Del Vecchio (2019). "PET/CT in radiation oncology." Semin Oncol **46**(3): 202-209.

Fröhlig, G., J. Carlsson, J. Jung, W. Koglek and B. Lemke (2013). Herzschrittmacher-und Defibrillator-Therapie: Indikation-Programmierung-Nachsorge, Georg Thieme Verlag.

Gauter-Fleckenstein, B., C. Barthel, S. Büttner, F. Wenz, M. Borggrefe and E. Tüllümen (2020). "Effectivity and applicability of the German DEGRO/DGK-guideline for radiotherapy in CIED-bearing patients." Radiother Oncol **152**: 208-215.

Gauter-Fleckenstein, B., C. W. Israel, M. Dorenkamp, J. Dunst, M. Roser, R. Schimpf, V. Steil, J. Schafer, U. Holler and F. Wenz (2015). "DEGRO/DGK guideline for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices." Strahlenther Onkol **191**(5): 393-404.

Gelblum, D. Y. and H. Amols (2009). "Implanted cardiac defibrillator care in radiation oncology patient population." Int J Radiat Oncol Biol Phys **73**(5): 1525-1531.

Glikson, M., J. C. Nielsen, M. B. Kronborg, Y. Michowitz, A. Auricchio, I. M. Barbash, J. A. Barrabés, G. Boriani, F. Braunschweig, M. Brignole, H. Burri, A. J. S. Coats, J.-C. Deharo, V. Delgado, G.-P. Diller, C. W. Israel, A. Keren, R. E. Knops, D. Kotecha, C. Leclercq, B. Merkely, C. Starck, I. Thylén, J. M. Tolosana and E. S. D. Group (2021). "2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA)." European Heart Journal **42**(35): 3427-3520.

Grant, J. D., G. L. Jensen, C. Tang, J. M. Pollard, S. F. Kry, S. Krishnan, A. H. Dougherty, D. R. Gomez and M. A. Rozner (2015). "Radiotherapy-Induced Malfunction in Contemporary Cardiovascular Implantable Electronic Devices: Clinical Incidence and Predictors." JAMA Oncol **1**(5): 624-632.

Hall, E. J. and D. J. Brenner (1991). "The dose-rate effect revisited: radiobiological considerations of importance in radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **21**(6): 1403-1414.

Hartford, A. C., J. M. Galvin, D. C. Beyer, T. J. Eichler, G. S. Ibbott, B. Kavanagh, C. J. Schultz and S. A. Rosenthal (2012). "American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Practice Guideline for Intensity-modulated Radiation Therapy (IMRT)." Am J Clin Oncol **35**(6): 612-617.

Higgins, J. V., S. H. Sheldon, R. E. Watson, Jr., C. Dalzell, N. Acker, Y. M. Cha, S. J. Asirvatham, S. Kapa, J. P. Felmlee and P. A. Friedman (2015). ""Power-on resets" in cardiac implantable electronic devices during magnetic resonance imaging." Heart Rhythm **12**(3): 540-544.

Honarbakhsh, S., L. Hunter, A. Chow and R. J. Hunter (2018). "Bradyarrhythmias and pacemakers." Bmj **360**: k642.

Høyer, M., M. Thor, S. Thörnqvist, J. Søndergaard, Y. Lassen-Ramshad and L. Paul Muren (2011). "Advances in radiotherapy: from 2D to 4D." Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society **11 Spec No A(1A)**: S147-S152.

Hudson, F., D. Coulshed, E. D'Souza and C. Baker (2010). "Effect of radiation therapy on the latest generation of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: A systematic review." J Med Imaging Radiat Oncol **54**(1): 53-61.

Hurkmans, C. W., E. Scheepers, B. G. Springorum and H. Uiterwaal (2005). "Influence of radiotherapy on the latest generation of pacemakers." Radiother Oncol **76**(1): 93-98.

Indik, J. H., J. R. Gimbel, H. Abe, R. Alkimi-Teixeira, U. Birgersdotter-Green, G. D. Clarke, T. L. Dickfeld, J. W. Froelich, J. Grant, D. L. Hayes, H. Heidbuchel, S. F. Idriss, E. Kanal, R. Lampert, C. E. Machado, J. M. Mandrola, S. Nazarian, K. K. Patton, M. A. Rozner, R. J. Russo, W. K. Shen, J. S. Shinbane, W. S. Teo, W. Uribe, A. Verma, B. L. Wilkoff and P. K. Woodard (2017). "2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices." Heart Rhythm **14**(7): e97-e153.

Kamp, N. J. and S. M. Al-Khatib (2019). "The subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in review." Am Heart J **217**: 131-139.

Karoly, K. and A. E. Kenneth (2020). Cardiac Pacing and ICDs. Hoboken, NJ, Wiley-Blackwell.

Kawamura, S., S. Ono, N. Kuga, T. Shiba, H. Fujimoto, T. Toyoshima, K. Hyodo, T. Hirose and M. Matoba (2003). "Effects of irradiation on the components of implantable pacemakers." Igaku Butsuri **23**(1): 73-80.

Khan, K., J. A. Kim, A. Gurgu, M. Khawaja, D. Cozma and M. G. Chelu (2022). "Innovations in Cardiac Implantable Electronic Devices." Cardiovasc Drugs Ther **36**(4): 763-775.

Kraus, M., T. A. Buckingham and R. Candinas (1997). "High thresholds may alter end-of-life behavior in a dual chamber pacemaker." Pacing Clin Electrophysiol **20**(6): 1691-1697.

Krieger, H. (2012). Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes, Springer.

Kubo, T., K. Iida and S. Tamai (2020). "Comparison of Measured Data between Pre- and Post-Radiotherapy in a Patient with Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator." Int Heart J **61**(6): 1311-1314.

Larsson, B., H. Elmqvist, L. Ryden and H. Schuller (2003). "Lessons from the first patient with an implanted pacemaker: 1958-2001." Pacing Clin Electrophysiol **26**(1 Pt 1): 114-124.

Last, A. (1998). "Radiotherapy in patients with cardiac pacemakers." Br J Radiol **71**(841): 4-10.

Leclercq, C., S. Cazeau, P. Ritter, C. Alonso, D. Gras, P. Mabo, A. Lazarus and J. C. Daubert (2000). "A pilot experience with permanent biventricular pacing to treat advanced heart failure." Am Heart J **140**(6): 862-870.

Lederman, M. (1981). "The early history of radiotherapy: 1895-1939." Int J Radiat Oncol Biol Phys **7**(5): 639-648.

Lemke, B., B. Nowak and D. Pfeiffer (2005). "Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie." Zeitschrift für Kardiologie **94**(10): 704-720.

Lichtenstein, B. J., D. P. Bichell, D. M. Connolly, J. J. Lamberti, S. M. Shepard and S. P. Seslar (2010). "Surgical approaches to epicardial pacemaker placement: does pocket location affect lead survival?" Pediatr Cardiol **31**(7): 1016-1024.

Lichter, I., J. Borrie and W. M. Miller (1965). "Radio-frequency Hazards with Cardiac Pacemakers." Br Med J **1**(5449): 1513-1518.

Liu, L. K., W. Ouyang, X. Zhao, F. Su Sh, Y. Yang, W. J. Ding, X. Luo da, X. He Zh and B. Lu (2017). "Pathogenesis and Prevention of Radiation-induced Myocardial Fibrosis." Asian Pac J Cancer Prev **18**(3): 583-587.

Liu, P., Q. Wang, H. Sun, X. Qin and Q. Zheng (2021). "Left Bundle Branch Pacing: Current Knowledge and Future Prospects." Front Cardiovasc Med **8**: 630399.

Ludmir, E. B., M. Palta, C. G. Willett and B. G. Czito (2017). "Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: An emerging option." Cancer **123**(9): 1497-1506.

Lyon, A. R., T. López-Fernández, L. S. Couch, R. Asteggiano, M. C. Aznar, J. Bergler-Klein, G. Boriani, D. Cardinale, R. Cordoba, B. Cosyns, D. J. Cutter, E. de Azambuja, R. A. de Boer, S. F. Dent, D. Farmakis, S. A. Gevaert, D. A. Gorog, J. Herrmann, D. Lenihan, J. Moslehi, B. Moura, S. S. Salinger, R. Stephens, T. M. Suter, S. Szmit, J. Tamargo, P. Thavendiranathan, C. G. Tocchetti, P. van der Meer, H. J. H. van der Pal and E. S. D. Group (2022). "2022 ESC Guidelines on

cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC)." European Heart Journal **43**(41): 4229-4361.

Malavasi, V. L., G. De Marco, J. F. Imberti, F. Placentino, M. Vitolo, E. Mazzeo, G. Cicoria, E. Casali, V. Turco, F. Lohr and G. Boriani (2020). "Radiotherapy-induced malfunctions of cardiac implantable electronic devices in cancer patients." Intern Emerg Med **15**(6): 967-973.

Malavasi, V. L., J. F. Imberti, A. Tosetti, G. F. Romiti, M. Vitolo, M. Zecchin, E. Mazzeo, M. Giuseppina, F. Lohr, T. Lopez-Fernandez and G. Boriani (2023). "A systematic review and meta-analysis on oncological radiotherapy in patients with a cardiac implantable electronic device: Prevalence and predictors of device malfunction in 3121 patients." Eur J Clin Invest **53**(1): e13862.

Marbach, J. R., M. R. Sontag, J. Van Dyk and A. B. Wolbarst (1994). "Management of radiation oncology patients with implanted cardiac pacemakers: Report of AAPM Task Group No. 34." Medical Physics **21**(1): 85-90.

Markewitz, A., S. Behrens, C. Kolb, B. Lemke, G. Fröhlig, F. Noack, v. Essen, Stellbrink, H. Burger, A. Markewitz, Wiegand, S. Macher-Heidrich, B. Nowak, B. Pätzmann-Sietas, M. Kollmar, W.-H. Müller and B. Herzschrittmacher (2019). "Jahresbericht 2016 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillator-Registers – Teil 2: Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD)." Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie **30**(1): 117-135.

Markewitz, A., S. Behrens, C. Kolb, B. Lemke, G. Fröhlig, F. Noack, J. van Essen, C. Stellbrink, H. Burger, A. Markewitz, U. Wiegand, S. Macher-Heidrich, B. Nowak, B. Pätzmann-Sietas, M. Kollmar, W.-H. Müller and B. Herzschrittmacher (2019). "Jahresbericht 2016 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillator-Registers – Teil 1: Herzschrittmacher." Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie **30**(1): 102-116.

Masnoon, N., S. Shakib, L. Kalisch-Ellett and G. E. Caughey (2017). "What is polypharmacy? A systematic review of definitions." BMC Geriatr **17**(1): 230.

McCullough, C. H., J. Zhang, A. N. Primak, W. J. Clement and J. R. Buysman (2007). "Effects of CT irradiation on implantable cardiac rhythm management devices." Radiology **243**(3): 766-774.

Miften, M., D. Mihailidis, S. F. Kry, C. Reft, C. Esquivel, J. Farr, D. Followill, C. Hurkmans, A. Liu, O. Gayou, M. Gossman, M. Mahesh, R. Popple, J. Prisciandaro and J. Wilkinson (2019). "Management of Radiotherapy Patients with Implanted Cardiac Pacemakers and Defibrillators: A Report of the AAPM TG-203." Med Phys.

Morschhäuser, D. and W. Fischer (2013). Praxis der Herzschrittmacher-Nachsorge.

Moulder, J. E. and C. Seymour (2018). "Radiation fractionation: the search for isoeffect relationships and mechanisms." Int J Radiat Biol **94**(8): 743-751.

Mouton, J., R. Haug, A. Bridier, B. Dodinot and F. Eschwege (2002). "Influence of high-energy photon beam irradiation on pacemaker operation." Phys Med Biol **47**(16): 2879-2893.

Moya, A., R. Sutton, F. Ammirati, J. J. Blanc, M. Brignole, J. B. Dahm, J. C. Deharo, J. Gajek, K. Gjesdal, A. Krahn, M. Massin, M. Pepi, T. Pezawas, R. Ruiz Granell, F. Sarasin, A. Ungar, J. G. van Dijk, E. P. Walma and W. Wieling (2009). "Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009)." Eur Heart J **30**(21): 2631-2671.

Naseri, A. and A. Mesbahi (2010). "A review on photoneutrons characteristics in radiation therapy with high-energy photon beams." Rep Pract Oncol Radiother **15**(5): 138-144.

Nazarian, S., R. Hansford, A. Roguin, D. Goldsher, M. M. Zviman, A. C. Lardo, B. S. Caffo, K. D. Frick, M. A. Kraut, I. R. Kamel, H. Calkins, R. D. Berger, D. A. Bluemke and H. R. Halperin (2011). "A prospective evaluation of a protocol for magnetic resonance imaging of patients with implanted cardiac devices." Ann Intern Med **155**(7): 415-424.

Noël, G., C. Le Fèvre and D. Antoni (2022). "Delineation of organs at risk." Cancer Radiother **26**(1-2): 76-91.

Otto, K. (2008). "Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc." Med Phys **35**(1): 310-317.

Ozen, J., B. Dirican, K. Oysul, M. Beyzadeoglu, O. Ucok and B. Beydemir (2005). "Dosimetric evaluation of the effect of dental implants in head and neck radiotherapy." Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology **99**(6): 743-747.

Pollak, W. M., J. D. Simmons, A. Interian, Jr., A. Castellanos, R. J. Myerburg and R. D. Mitrani (2003). "Pacemaker diagnostics: a critical appraisal of current technology." Pacing Clin Electrophysiol **26**(1 Pt 1): 76-98.

Priori, S. G., C. Blomstrom-Lundqvist, A. Mazzanti, N. Blom, M. Borggrefe, J. Camm, P. M. Elliott, D. Fitzsimons, R. Hatala, G. Hindricks, P. Kirchhof, K. Kjeldsen, K. H. Kuck, A. Hernandez-Madrid, N. Nikolaou, T. M. Norekval, C. Spaulding and D. J. Van Veldhuisen (2015). "2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)." Eur Heart J **36**(41): 2793-2867.

Röntgen, C. W. (1895). "Ueber eine neue Art von Strahlen." Sitzungsberichte der Würzburger physik.-med. Gesellschaft Würzburg **Band 137**: 132 - 141.

Russo, R. J., H. S. Costa, P. D. Silva, J. L. Anderson, A. Arshad, R. W. Biederman, N. G. Boyle, J. V. Frabizzio, U. Birgersdotter-Green, S. L. Higgins, R. Lampert, C. E. Machado, E. T. Martin, A. L. Rivard, J. C. Rubenstein, R. H. Schaerf, J. D. Schwartz, D. J. Shah, G. F. Tomassoni, G. T. Tominaga, A. E. Tonkin, S. Uretsky and S. D. Wolff (2017). "Assessing the Risks Associated with MRI in Patients with a Pacemaker or Defibrillator." N Engl J Med **376**(8): 755-764.

Scher, D. L. (2004). "Troubleshooting pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators." Curr Opin Cardiol **19**(1): 36-46.

Schlichting, A. and N. Gosau (2018). "[Guideline-Based Indications on Pacing and ICD-Therapy]." Dtsch Med Wochenschr **143**(22): 1599-1607.

Seidl, K., M. Strauss and T. Kleemann (2010). "ICD-Therapie zur Sekundärprävention." Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie **21**(2): 96-101.

Sharif, M. N., D. G. Wyse, J. M. Rothschild and A. M. Gillis (1998). "Changes in pacing lead impedance over time predict lead failure." Am J Cardiol **82**(5): 600-603.

Sharifzadehgan, A., M. Laurans, M. Thuillot, A. Huertas, P. Baudinaud, K. Narayanan, M. Mirabel, J. E. Bibault, P. Frey, V. Waldmann, E. Varlet, D. Amet, C. Juin, T. Lavergne, X. Jouven, P. Giraud, C. Durdux and E. Marijon (2020). "Radiotherapy in Patients With a Cardiac Implantable Electronic Device." Am J Cardiol **128**: 196-201.

Steffen, M. M., J. S. Osborn and M. J. Cutler (2019). "Cardiac Implantable Electronic Device Therapy: Permanent Pacemakers, Implantable Cardioverter Defibrillators, and Cardiac Resynchronization Devices." Med Clin North Am **103**(5): 931-943.

Sundar, S., R. P. Symonds and C. Deehan (2005). "Radiotherapy to patients with artificial cardiac pacemakers." Cancer Treat Rev **31**(6): 474-486.

Tester, D. J. and M. J. Ackerman (2007). "Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young." J Am Coll Cardiol **49**(2): 240-246.

Tjong, F. V. and V. Y. Reddy (2017). "Permanent Leadless Cardiac Pacemaker Therapy: A Comprehensive Review." Circulation **135**(15): 1458-1470.

Tobias, J. S. (1992). "Clinical practice of radiotherapy." Lancet **339**(8786): 159-163.

Tricoci, P., J. M. Allen, J. M. Kramer, R. M. Califf and S. C. Smith, Jr. (2009). "Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines." Jama **301**(8): 831-841.

Unkelbach, J., M. Alber, M. Bangert, R. Bokrantz, T. C. Y. Chan, J. O. Deasy, A. Fredriksson, B. L. Gorissen, M. van Herk, W. Liu, H. Mahmoudzadeh, O. Nohadani, J. V. Siebers, M. Witte and H. Xu (2018). "Robust radiotherapy planning." Phys Med Biol **63**(22): 22tr02.

Vinther, M., N. Risum, J. H. Svendsen, R. Møgelvang and B. T. Philbert (2021). "A Randomized Trial of His Pacing Versus Biventricular Pacing in Symptomatic HF Patients With Left Bundle Branch Block (His-Alternative)." JACC Clin Electrophysiol **7**(11): 1422-1432.

Walz, B. J., R. E. Reder, J. O. Pastore, P. Littman and R. Johnson (1975). "Cardiac pacemakers. Does radiation therapy affect performance?" Jama **234**(1): 72-73.

Wannenmacher, M., J. Debus and F. Wenz (2007). Strahlentherapie, Springer-Verlag.

Ward, C., S. Henderson and N. H. Metcalfe (2013). "A short history on pacemakers." Int J Cardiol **169**(4): 244-248.

Welsh, J. S., M. Lock, P. M. Harari, W. A. Tome, J. Fowler, T. R. Mackie, M. Ritter, J. Kapatoes, L. Forrest, R. Chappell, B. Paliwal and M. P. Mehta (2006). "Clinical implementation of adaptive helical tomotherapy: a unique approach to image-guided intensity modulated radiotherapy." Technol Cancer Res Treat **5**(5): 465-479.

Wilkinson, J. D., C. Bounds, T. Brown, B. J. Gerbi and J. Peltier (2005). "Cancer-radiotherapy equipment as a cause of soft errors in electronic equipment." IEEE Transactions on Device and Materials Reliability **5**(3): 449-451.

Willich, T. and A. Goette (2014). "Bradykarde Rhythmusstörungen." Dtsch med Wochenschr **139**(07): 329-333.

Ypenburg, C., R. J. van Bommel, V. Delgado, S. A. Mollema, G. B. Bleeker, E. Boersma, M. J. Schalij and J. J. Bax (2008). "Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy." J Am Coll Cardiol **52**(17): 1402-1409.

Zaremba, T., A. R. Jakobsen, M. Sogaard, A. M. Thogersen, M. B. Johansen, L. B. Madsen and S. Riahi (2015). "Risk of device malfunction in cancer patients with implantable cardiac device undergoing radiotherapy: a population-based cohort study." Pacing Clin Electrophysiol **38**(3): 343-356.

Zaremba, T., A. R. Jakobsen, A. M. Thøgersen, L. Oddershede and S. Riahi (2014). "The effect of radiotherapy beam energy on modern cardiac devices: an in vitro study." Europace **16**(4): 612-616.

Zecchin, M., G. Morea, M. Severgnini, E. Sergi, A. Baratto Roldan, E. Bianco, S. Magnani, A. De Luca, A. Zorzini Fantasia, L. Salvatore, V. Milan, G. Giannini and G. Sinagra (2016). "Malfunction of cardiac devices after radiotherapy without direct exposure to ionizing radiation: mechanisms and experimental data." Europace **18**(2): 288-293.

Zecchin, M., M. Severgnini, A. Fiorentino, V. L. Malavasi, L. Menegotti, F. Alongi, D. Catanzariti, B. A. Jereczek-Fossa, M. Stasi, E. Russi and G. Boriani (2018). "Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy: A consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardioritmo (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM)." Int J Cardiol **255**: 175-183.

7 Publikation

Posterpräsentation (ESC 2022) & Journal Supplement

Influence of radiotherapy on cardiac implantable device lead parameters.

Warmbrunn, Jakob & Straube, Christoph & Haase, Hans-Ullrich & Sinnecker, Daniel & Laugwitz, K & Combs, Univ.-Prof. Dr. Stephanie & Schneider, Simon & Habermehl, Daniel. (2022).

European Heart Journal, Volume 43, Issue Supplement_2, October 2022, ehac544.745, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.745>

Danksagung

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs, Direktorin der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie am Universitätsklinikum rechts der Isar für die Möglichkeit der Dissertation in ihrer Abteilung.

Auch möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Daniel Habermehl für die stete Unterstützung sowie hilfreiche Kritik bedanken. Trotz der Berufung als Direktor der Klinik für Strahlentherapie an die Universität Gießen war er jederzeit erreichbar. Ich bin sehr froh, dass Sie die Betreuung fortgeführt haben.

Weiterhin danke ich meinem Mentor, Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Straube, der mich die gesamte Zeit engagiert in fachlichen Detailfragen und Grundsätzen des wissenschaftlichen Arbeitens unterstützte. Auch Priv.-Doz. Dr. med. Simon Schneider möchte ich für die kardiologische Begleitung und die engagierte interdisziplinäre Zusammenarbeit danken.

Ich danke meiner Frau Mairéad für ihre Geduld und den familiären Rückhalt.

Schließlich gilt mein besonderer Dank meinen Eltern Monika und Dr. Bernhard Warmbrunn. Ihrer Unterstützung habe ich es zu verdanken, mein Studium und diese Arbeit abschließen zu können. Ihre liebevolle Begleitung in allen Lagen, so auch dieser Doktorarbeit, bedeutet mir sehr viel.