

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Kommissarischer Klinikdirektor: Dr. med. Michael Ehmann)

Strahleninduzierte Effekte moderner Radiotherapieverfahren auf kardiale
implantierte elektronische Geräte

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Julia Ai-Nhi Thao-Mi Nguyen

aus
Stuttgart
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Frederik Wenz

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis.....	3
Anhangsverzeichnis	3
1 EINLEITUNG	4
1.1 Kardiale implantierte elektronische Geräte (CIEDs)	5
1.1.1 Herzschrittmacher (HSM)	5
1.1.2 Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator (ICD)	7
1.2 Grundlegenden Begriffe der Strahlentherapie	8
1.2.1 Ionisierende Strahlung.....	8
1.2.2 Wechselwirkungseffekte	8
1.2.3 Strahlendosis	9
1.2.4 Fraktionierung.....	9
1.3 Strahlentherapeutische Verfahren	9
1.3.1 Brachytherapie	10
1.3.2 Externe Strahlentherapie (EBRT)	10
1.3.3 Mehr-Felder-Box-Technik.....	10
1.3.4 Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)	11
1.3.5 Bildgeführte Radiotherapie (IGRT)	12
1.3.6 Ausgleichsfilter	12
1.4 Wechselwirkung ionisierender Strahlung auf CIEDs	12
1.4.1 Fehlerbildung durch Elektronen-Loch-Paar-Bildung	13
1.4.2 Fehlerbildung durch Sekundärneutronen.....	14
1.4.3 Relevanz elektromagnetischer Strahlung	15
1.4.4 Mögliche Fehlerarten.....	16
1.5 Entwicklung bis zur aktuellen Empfehlungslage	17
1.5.1 Gelblum et al.	18
1.5.2 Hudson et al.	18
1.5.3 Hurkmans et al.....	19
1.5.4 Zaremba et al.	20
1.5.5 Gauter-Fleckenstein et al.....	21

1.5.6	AAPM-Leitlinie von Miften et al.....	21
1.5.7	Herstellerempfehlungen.....	22
1.6	Ziel der Studie	25
2	MATERIAL UND METHODEN.....	26
2.1	Verwendete CIEDs	26
2.2	Versuchsaufbau.....	27
2.2.1	Überprüfung vermuteter Schadensursachen mittels hochenergetischer indirekter und direkter Bestrahlung.....	28
2.2.2	Simulation relevanter Szenarien moderner Strahlentherapieverfahren	29
2.2.3	Datenerhebung.....	31
2.3	Statistische Auswertung	33
3	ERGEBNISSE	34
3.1	Ausgelöste Fehler.....	34
3.2	Beobachtungen in den einzelnen Versuchsgruppen	35
3.3	Statistische Ergebnisse	39
3.3.1	Energie	40
3.3.2	Zielvolumen	41
3.3.3	Streustrahlung und Photoneutronen.....	42
3.3.4	Batterie	45
3.3.5	Hersteller	46
4	DISKUSSION	49
4.1	Limitationen der Studie.....	50
4.2	Ergebnisse vorheriger Studien	54
4.3	Ergebnisse dieser Studie.....	60
4.4	Empfehlungen für die klinische Routine	67
4.5	Abweichende klinische Empfehlungen	71
4.6	Ausblick.....	73
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	75

6 LITERATURVERZEICHNIS.....	77
7 TABELLARISCHER ANHANG.....	85
8 LEBENSLAUF	94
9 DANKSAGUNG	95

Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	3-dimensionale konformale Radiotherapie
AAPM	American Association of Physicists in Medicine
ATAT	Antitachyarrhythmische Therapie
ALS	Advanced Life Support
BLS	Basic Life Support
CIED	Kardiales implantiertes elektronisches Gerät (Cardiac Implantable Electronic Device)
CMOS	Komplementärer Metalloxid-Semikonduktor (Complementary Metal Oxide Semiconductor)
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie (Cardiac Resynchronization Therapy)
CT	Computertomographie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBRT	Externe Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy)
EKG	Elektrokardiogramm
EMI	Elektromagnetische Interferenz
ERI	Elective Replacement Interval
FFF	Ausgleichsfilterfreie Strahlentherapie (Flattening Filter Free)
HSM	Herzschrittmacher
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
IGRT	Bildgeführte Radiotherapie (Image Guided Radiotherapy)
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
LINAC	Linearbeschleuniger (Linear Accelerator)
MeV	Megaelektronenvolt
MLC	Multileaf-Kollimator
MRT	Magnetresonanztomographie
MU	Monitoreinheit
MV	Megavolt
NIBP	Nichtinvasive Blutdruckmessung (Non-invasive Blood Pressure)
OSL	Optisch-stimulierte Lumineszenz

PCA	Prostatakarzinom
PN	Photoneutronen
PN/MU	Photoneutronen pro Monitoreinheit
PTV	Planning Target Volume
RAM	Random Access Memory
ROM	Read-Only Memory (Festwertspeicher)
RT	Radiotherapie
SBRT	Stereotaktische Strahlentherapie (Stereotactic Body Radiotherapy)
SJM	St. Jude Medical
SOP	Standard Operating Procedure
SpO ₂	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
SR	Streustrahlung (Scatter Radiation)
sSR	shortest value for Scatter Radiation
fSR	farthest value for Scatter Radiation
mSR	middle value for Scatter Radiation
SR/MU	Streustrahlung pro Monitoreinheit
SRS	Stereotaktische Radiochirurgie (Stereotactic Radiosurgery)
VMAT	volumetrische intensitätsmodulierte Rotationsbestrahlung (Volumetric Modulated Arc Therapy)
VT	Ventrikuläre Tachykardien

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schrittmacherindikationen nach ESC Pocket Guidelines ²¹	6
Abbildung 2: ICD-Indikationen nach Jung et al. ²⁷	7
Abbildung 3: Neutroneninteraktion mit Boron nach Zecchin et al. ¹⁸	15
Abbildung 4: Versuchsaufbau indirekte Bestrahlung mit 18 MV dorsalem Stehfeld	29
Abbildung 5: Versuchsaufbau direkte Bestrahlung mit 18 MV offenem Stehfeld.....	29
Abbildung 6: Versuchsaufbau FFF-VMAT PCA mit 6 bzw. 10 MV	30
Abbildung 7: Versuchsaufbau FFF-VMAT Mediastinum mit 6 bzw. 10 MV	30
Abbildung 8: Aufzeichnung von fälschlichem Sensing nicht vorhandenen Kammerflimmerns.....	34
Abbildung 9: Ereignisse der indirekten Bestrahlung mit 18 MV dorsalem Stehfeld	35
Abbildung 10: Ereignisse der direkten Bestrahlung mit 18 MV offenem Stehfeld.....	36
Abbildung 11: 6 MV FFF-VMAT PCA - Photoneutronen und Streustrahlung pro MU	37
Abbildung 12: 10 MV FFF-VMAT PCA-Ereignisse.....	38
Abbildung 13: 6 MV FFF-VMAT Mediastinum - Photoneutronen und Streustrahlung pro MU	38
Abbildung 14: 10 MV FFF-VMAT Mediastinum - Ereignisse.....	39
Abbildung 15: Streustrahlungswerte der verschiedenen Bestrahlungsschemata	43
Abbildung 16: Streustrahlungswerte pro MU der verschiedenen Bestrahlungsschemata	43
Abbildung 17: Photoneutronenwerte der verschiedenen Bestrahlungsschemata	44
Abbildung 18: Photoneutronenwerte pro MU der verschiedenen Bestrahlungsschemata	44
Abbildung 19: Anzahl der CIEDs mit Fehlfunktion nach Hersteller	46
Abbildung 20: Prozentualer Anteil der CIEDs mit Fehlfunktion nach Hersteller	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation strahleninduzierter CIED-Fehler nach Hashii et al. ²	16
Tabelle 2: Potenzielle CIED-Fehler nach Gauter-Fleckenstein et al. ¹⁵	17
Tabelle 3: Allgemeine Empfehlungen nach Hudson et al. ⁸ abhängig vom Gerätetyp und der HSM- Abhängigkeit des Patienten	19
Tabelle 4: Risikoadaptierte Empfehlungen nach Hurkmans et al. ⁴⁶	19
Tabelle 5: Empfehlungen nach DEGRO/DGK-Leitlinie ¹⁵	21
Tabelle 6: Herstellerempfehlungen nach Gauter-Fleckenstein et al. ^{15, 38, 39, 59-62}	24
Tabelle 7: Gemessene Streustrahlen- und Photoneutronenwerte	42

Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Auflistung aller bestrahlten CIEDs mit Angaben zur Batteriekapazität	86
Anhang 2: Auflistung der CIEDs mit stattgefundener Fehlfunktion	89
Anhang 3: Übersicht über In-vitro-Studien nach Gauter-Fleckenstein et al. ¹⁵	90
Anhang 4: Übersicht über In-vivo-Studien erweitert nach Gauter-Fleckenstein et al. ^{15, 52}	91

1 EINLEITUNG

Aufgrund des demografischen Wandels moderner Gesellschaften steigt sowohl die Anzahl der Tumorerkrankungen, als auch die Anzahl an kardialen Erkrankungen, die eine Therapie mit kardial implantierten elektronischen Geräten (CIEDs) nach sich ziehen.¹⁻⁴ Nach den aktuellen Daten des Robert-Koch-Instituts hat sich in Deutschland die Anzahl der absoluten Krebsneuerkrankungen seit 1970 nahezu verdoppelt. Allein im Jahr 2013 erkrankten 483 000 Menschen, darunter 253 000 Männer und 230 000 Frauen, an einer Krebserkrankung, wobei die nicht-melanotischen Hautkrebsformen statistisch unberücksichtigt blieben. Für das Jahr 2020 soll die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland nach Prognosen des Robert-Koch-Instituts auf insgesamt 519 000 ansteigen. Dieser Anstieg lässt sich im Wesentlichen auf die demografische Alterung zurückführen, die auch mit durch die steigende Lebenserwartung bedingt ist. Aus dem Anstieg der Neuerkrankungen und dem gleichzeitigen Rückgang der Krebssterblichkeit durch Fortschritte in der Therapie und Früherkennungsmaßnahmen folgt, dass die Zahlen der mit einer Krebserkrankung lebenden Menschen und Langzeitüberlebenden nach Krebs im Vergleich noch stärker angestiegen sind. So leben in Deutschland 2.7 Millionen Menschen, die innerhalb der letzten 10 Jahre an Krebs erkrankt sind und etwa 4 Millionen, die jemals mit einer Krebserkrankung konfrontiert wurden.⁵ Auch die Anzahl an kardialen Erkrankungen ist mit der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung gewachsen, was auch zu einer höheren Anzahl an Patienten mit CIEDs führt.³ So lag die Zahl weltweit bei über 700 000 neu eingesetzten Herzschrittmachern (HSM) und 200 000 implantierbaren Cardioverter-Defibrillatoren (ICD) pro Jahr.⁶ In Deutschland betrug die Gesamtzahl der Neuimplantationen etwa 150 000 CIEDs.⁷ Durch technische Verbesserung der Geräte verlängert sich die Lebenserwartung von Patienten mit beispielsweise zuvor tödlichen Arrhythmien. Dies trägt mitunter dazu bei, dass Inzidenz und Prävalenz maligner Erkrankungen auch bei CIED-Patienten ansteigen.² Die sich überschneidenden Risikofaktoren für Krebs- und Herzerkrankungen wie Rauchen, ungesunde Ernährung, ein körperlich passiver Lebensstil, Diabetes, Adipositas und steigendes höheres Alter⁸ führen dazu, dass herzerkrankte Patienten auch ein höheres Risiko tragen an Krebs zu erkranken. Es finden sich zunehmend Hinweise, dass kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebs über ähnliche biologische Entstehungsmechanismen verfügen.^{9, 10} Zudem erhöht eine Krebserkrankung die Mortalität bei Herzversagen.¹⁰⁻

¹³ Vor dem Hintergrund, dass ca. 70 % der Krebserkrankungen strahlentherapeutisch behandelt werden¹⁴, ist davon auszugehen, dass die Population bestrahlter CIED-Träger steigen wird.¹⁵ Komorbiditäten wie reduzierte kardiale Pumpfunktion, Bluthochdruck, Diabetes oder eine pulmonal-obstruktive Lungenerkrankung können Therapiealternativen wie Chemotherapie oder Operation einschränken; so dass bei einigen besonders erkrankten Patienten strahlentherapeutische Verfahren als einzige Therapieoption verbleiben.² Mit der Entwicklung neuer therapeutischer Modalitäten wie beispielsweise der kardialen Radioablation wird in Zukunft außerdem eine zunehmende Anzahl von Patienten eine Radiotherapie in der Nähe ihrer CIEDs erhalten.^{16, 17} Bereits im letzten Jahrzehnt ist die Rate der mit HSM oder ICDs bestrahlten Patienten um nahezu 200 % angestiegen.¹⁸ Auch Riva et al. konnten innerhalb eines Zeitraumes von fünf Jahren einen Anstieg der Patienten mit CIED von 0.3 % im Jahr 2011 auf 1.2 % beobachten.¹⁹ Mit einer weiteren Zunahme ist zu rechnen.

1.1 Kardiale implantierte elektronische Geräte (CIEDs)

Unter dem Begriff der kardialen implantierten elektronischen Geräte (CIEDs) subsumiert man Herzschrittmacher (HSM) und implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICD).

1.1.1 Herzschrittmacher (HSM)

Die HSM werden in der Behandlung bradykarder Herzrhythmusstörungen nach angemessener und kompletter Diagnostik und Ausschluss reversibler Ursachen eingesetzt.²⁰ Ihre Funktion besteht darin, die elektrische Aktivität des Herzens zu detektieren und das Myokard zu stimulieren, sollte die Herzfrequenz unter einen festgelegten Schwellenwert fallen. Diese Funktion kann inhibiert werden, wenn eine ausreichende Herzaktivität besteht. Eine weitere Funktion des HSM ist die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT). Kommt es durch fortgeschrittene Herzinsuffizienz zu asynchronen Bewegung der Herzkammern, erfolgt die elektrisch stimulierte Synchronisierung.²⁰ Indikationen zur HSM-Implantation können der Abbildung 1 entnommen werden.

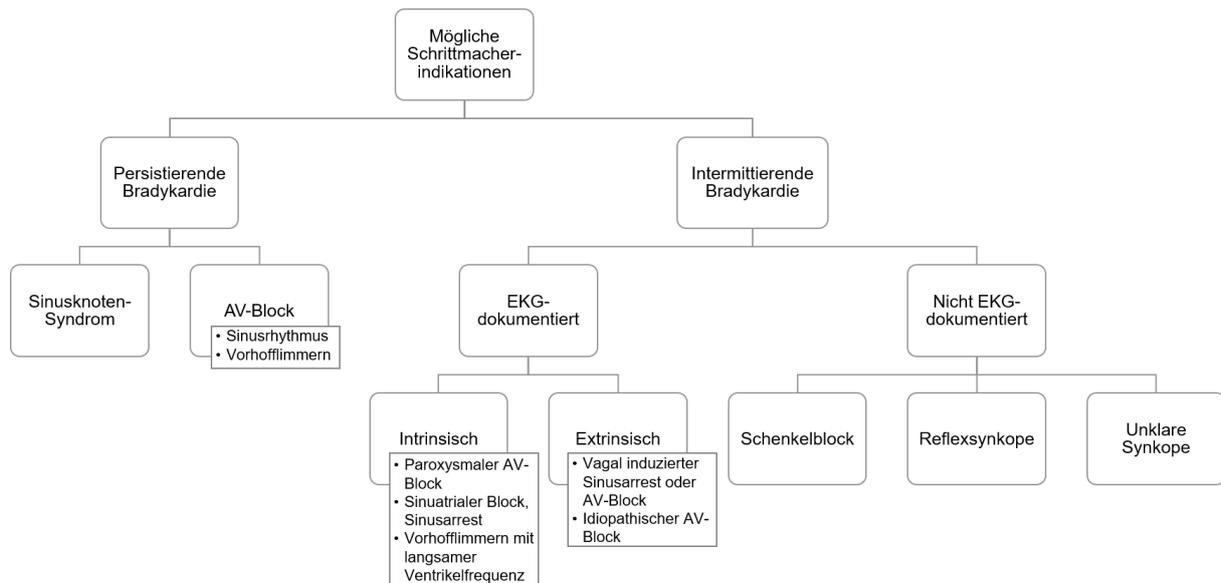


Abbildung 1: Schrittmacherindikationen nach ESC Pocket Guidelines²¹

Aufbau eines HSM:

Ein HSM setzt sich aus Aggregat und HSM-Sonden zusammen.²² Das Aggregat enthält einen Mikroprozessor, der die Funktion kontrolliert und die elektrischen Impulse erzeugt, sowie einer langlebigen Batterie. Verwendet werden Lithium-Iod-Batterien und heutzutage vermehrt sogenannte Niedrigimpedanzbatterien, die aus Hybrid-Carbonfluorid-Lithium-Silber-Vanadiumoxid oder Lithium-Mangandioxid bestehen. Die Batterielaufzeit kann, abhängig von der Batteriekapazität, dem internen Stromverbrauch und den Einstellungen zum Output, zwischen 5 und 15 Jahren liegen.²³ Die elektronische Einheit besteht aus einem Mikroprozessor (CMOS; Halbleitertechnik), der durch Schaltungen mit den Sonden verbunden ist, und verschiedenen Speichern (RAM). Auf diesen können die bei der Herstellung festgelegten Datensätze, sowie die Art der Stimulation und die vom Gerät empfangenen Messergebnisse gespeichert werden. Bei Verlust dieser Daten sollte ein Sicherheitsmodus die Stimulation automatisch weiterführen.²² Dieser ist dafür konzipiert, die Schrittmachertherapie in Situationen zu ermöglichen, in denen eine normale Gerätefunktion nicht gewährleistet wird. Dazu wird die Gerätefunktion durch geschützte Back-Up Memory von unabhängigen Back-Up Schaltungen wiederhergestellt. Durch Verwendung von nicht-flüchtiger Read Only Memory (ROM) ist der Sicherheitsmodus weniger anfällig für ionisierende Strahlung.^{24, 25} Mechanisch geschützt wird die Elektronik durch ein Gehäuse aus Titan. Die Sonden sind über einen Konnektor mit dem HSM verbunden und mit gewebeverträglichem Silikon oder

Polyurethan isoliert. Deren Enden können im Vorhof und/oder im Ventrikel implantiert sein. Bei der CRT wird eine zusätzliche Sonde für den linken Ventrikel benötigt. Dabei soll der kardiale Output optimiert werden, indem der rechte und linke Ventrikel synchron kontrahieren.²³

1.1.2 Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator (ICD)

ICDs hingegen besitzen zusätzlich zur Schrittmacherfunktion die Fähigkeit Kammerflimmern oder ventrikuläre Tachykardien (VT) automatisch zu detektieren, mittels eines Gleichstromimpulses antitachykard zu stimulieren und so wieder in einen normalen Sinusrhythmus zu überführen. So kann der plötzliche Herztod verhindert werden, welcher insbesondere in den westlichen Industrienationen zu den häufigsten Todesursachen gehört. Seit der Einführung in den 1980er Jahren stellen diese Geräte mittlerweile die effektivste Therapiemodalität für Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien und dem damit assoziierten plötzlichen Herztod dar.^{26, 27} Eine Indikation zur Implantation besteht sowohl bei Patienten mit hohem Risiko für lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmien, sowie bei Patienten mit bereits dokumentierter Synkope, hämodynamischer Beeinträchtigung oder Herzstillstand durch ventrikuläre Tachykardien (siehe Abbildung 2).²⁷ Die meisten Geräte werden heutzutage bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und deutlich reduzierter Pumpfunktion eingesetzt.²² Die ICD-Implantation führt zu Lebensverlängerung, Verbesserung von Lebensqualität und Verringerung der kardialen Morbidität.²⁷

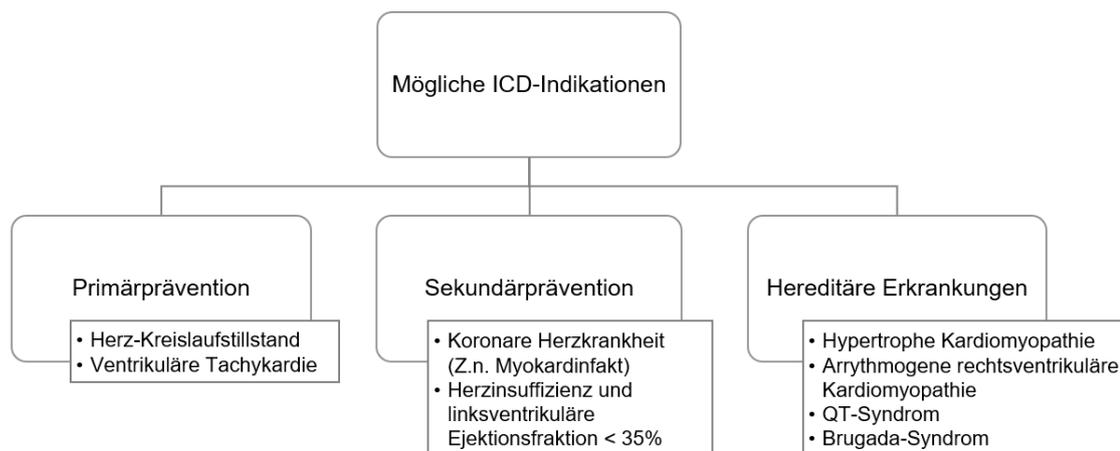


Abbildung 2: ICD-Indikationen nach Jung et al.²⁷

Aufbau eines ICDs:

In ihrem Aufbau ähneln die ICDs den HSM (Aggregat und mehrere Elektroden). Da die Geräte einerseits konstant eine geringe Energie für die Schrittmacherfunktion, andererseits aber auch innerhalb kürzester Zeit eine höhere Energie zur Terminierung ventrikulärer Tachyarrhythmien bereitstellen müssen, sind die Aggregate und die darin enthaltenen Batterieeinheiten größer als bei HSM. Für die elektrische Schockabgabe werden zusätzlich im Aggregat befindliche Kondensatoren und sogenannte Coils im Sondenbereich benötigt.²²

1.2 Grundlegenden Begriffe der Strahlentherapie

1.2.1 Ionisierende Strahlung

Unter ionisierender Strahlung versteht man elektromagnetische oder Teilchenstrahlung, die beim Durchgang zu Ionisationsvorgängen in der Materie führt. Bei der Ionisation werden aus einem Atom oder Molekül durch Energieübertragung Elektronen aus der Atomhülle gelöst. Die in der Strahlentherapie hauptsächlich genutzte Photonenstrahlung gehört zu der indirekt ionisierenden Strahlung. Hier kommt es zuerst zur Erzeugung und Freisetzung von elektrisch geladenen Sekundärteilchen (Sekundärelektronen), welche dann die Atome ionisieren.^{28, 29} Durchquert Photonenstrahlung ein Medium, kommt es durch die im folgenden genannten Effekte zur Schwächung.²⁸⁻³⁰

1.2.2 Wechselwirkungseffekte

Photoeffekt:

Die gesamte Energie eines Photons wird auf ein Hüllenelektron aus einer inneren Elektronenschale eines Atoms übertragen und das Photon damit vernichtet. Die Bindungsenergie des Elektrons wird überwunden und damit das Elektron aus der Schale gelöst. Das entstandene Loch wird durch ein Elektron aus einer höheren Schale aufgefüllt. Dabei wird beim Wechsel des Elektrons auf das geringere Energieniveau Röntgenstrahlung emittiert.^{29, 30}

Comptoneffekt:

Beim Comptoneffekt überträgt das Photon nur einen Teil der Energie auf ein Hüllenelektron und bleibt mit reduzierter Nettoenergie bestehen. Hierdurch kommt es zusätzlich zur Abtrennung eines Elektrons auch zur Streuung des Photons.^{29, 30}

Paarbildungseffekt:

Bei Photonenenergien über 1.022 MeV bildet das Photon nahe dem Atomkern ein Elektron und ein Positron. Die restliche Energie wird in kinetische Energie umgewandelt. Trifft das Positron auf ein freies Elektron entstehen zwei Photonen, die sich mit 180 Grad voneinander ausbreiten (Vernichtungsstrahlung).²⁹

Kernphotoeffekt:

Bei hohen Photonenenergien (ab 2,18 MeV für Deuterium ^2H , sicher bei > 10 MeV) wird das einfallende Photon absorbiert und aus dem Atomkern ein Neutron emittiert. Dieser Prozess wird als (γ, n) -Reaktion bezeichnet.^{29, 30}

1.2.3 Strahlendosis

Die Strahlendosis ist als Energiedosis definiert, welche das physikalische Maß für die Energieabgabe von ionisierender Strahlung an einen Körper darstellt. Die Dosisrate oder auch Dosisleistung beschreibt Dosis pro Zeiteinheit. Die Energiedosis ist definiert als Quotient aus der absorbierten Strahlungsenergie (Joule; J) und Masse des jeweiligen Materials (Kilogramm; kg). Sie wird in Gray (Gy; J/kg) angegeben.³⁰ Als Maß für die Strahlendosierung am Linearbeschleuniger gilt die Monitoreinheit (MU).³¹

1.2.4 Fraktionierung

Ein fraktioniertes, strahlentherapeutisches Standardschema besteht üblicherweise aus Einzeldosen von 1.8 bis 2 Gy, die über fünf Tage die Woche mit anschließend zwei Tagen Pause appliziert werden. Hiermit wird ermöglicht, dass sich normale Zellen zwischen den Einzeldosen von reversiblen DNA-Schäden mit Hilfe von Reparaturmechanismen erholen.^{6, 28, 32} Durch Erholung des subletalen Strahlenschadens können chronische Nebenwirkungen reduziert und eine erhöhte therapeutische Breite erreicht werden.²⁸ Innerhalb eines individuell ausgearbeiteten Behandlungsplanes kann in Abhängigkeit von der Tumorentität eine Gesamtdosis von bis zu 80 Gy normofraktioniert in kurativer Absicht appliziert werden.⁶

1.3 Strahlentherapeutische Verfahren

Das Prinzip der Strahlentherapie beruht auf der Schädigung einer subzellulären Zielstruktur, hauptsächlich von DNA, und dem damit hervorgerufenen Zelltod in Tumorzellen durch die Energie ionisierender Strahlung. Das kann durch unterschiedliche Methoden erreicht werden.²⁸

1.3.1 Brachytherapie

Die Brachytherapie nutzt Radionuklide, die einen steilen Dosisabfall besitzen, um eine hohe Dosis in einem eng begrenzten Bereich direkt am Tumor zu erzeugen. Hierbei unterscheidet man zwischen interstitieller Brachytherapie, dem invasivem Einbringen der Strahler in den Tumor, und der Kontakttherapie.²⁸ Bisher wurde von keinen CIED-Störungen bei Brachytherapie berichtet.^{6, 15}

1.3.2 Externe Strahlentherapie (EBRT)

Die externe oder perkutane Strahlentherapie (EBRT) verwendet hochenergetische Photonen zwischen 6 und 23 MV, Elektronen zwischen 6 und 20 MeV oder niedrigenergetische Röntgenstrahlung mit einer Energie von 100 bis 500 kV. Die zwei zuletzt genannten Strahlenarten werden hauptsächlich bei oberflächlich gelegenen oder Hauttumoren verwendet, da sie aufgrund des steilen Dosisabfalls nicht tief ins Gewebe eindringen.^{28, 32} Die verschiedenen Strahlenarten werden durch ihre Tiefendosiskurve charakterisiert. Die Tiefendosiskurve stellt grafisch die Höhe der Dosis im Zentralstrahl abhängig von der Gewebetiefe (im Modell in Wasser) bei individuellem Bestrahlungsfeld dar.²⁸ Erhöht man die Photonenenergie, erhöht sich auch die Tiefe der maximal abgegebenen Strahlendosis. Die Photonentherapie im Megavolt (MV)-Bereich eignet sich aus diesem Grund für tiefer lokalisierte Tumore. Die in MV gemessene Photonenenergie sowie die kumulative Dosis werden individuell in der Planungsphase gewählt und sind abhängig von der Art und Lokalisation des Tumors.^{6, 32}

1.3.3 Mehr-Felder-Box-Technik

Ein einzelnes Stehfeld kann auch bei Verwendung hochenergetischer Photonenstrahlung aufgrund des Tiefendosiskurvenabfalls nicht für tiefergelegene Tumore verwendet werden. Mit der Mehr-Felder-Box-Technik wird durch mehrere Felder eine Dosissummation im Tumor, eine Dosisverteilung und damit eine Reduktion der Strahlenbelastung des umliegenden Normalgewebes erreicht.²⁸

1.3.4 Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)

Bei der IMRT wird im Gegensatz zu Stehstrahlen aus multiplen Einstrahlrichtungen eine individualisierte Radiotherapie (RT) mit Multileaf-Kollimatoren (MLC) und unterschiedlichen Dosisraten aus verschiedenen Einstrahlwinkeln ermöglicht. Bei dem MLC handelt es sich um ein feldbegrenzendes Blendensystem aus dünnen Wolframlamellen, das in dem Kopfbereich des Linearbeschleunigers integriert ist und dessen Lamellen einzeln verstellt werden können. Mit Hilfe des MLC können an das Tumorgewebe angegliche Segmente gebildet und somit eine an das Zielvolumen exakt angepasste (konformale) Dosisverteilung erreicht werden. Liegt ein Risikoorgan oder strahlensensibles Implantat nahe oder innerhalb des Bestrahlungsfeldes, kann die Dosis für bestimmte Strahlrichtungen vermindert und ein Ausgleich durch Dosisanpassung aus anderer Richtung erreicht werden. Der Behandlungsstrahl wird folglich so moduliert, dass abhängig vom Zielvolumen und den zu schützenden Risikostrukturen Areale mit abgestufter Strahlenintensität entstehen. Eine homogene Dosis im Zielvolumen wird durch Überlagerung der verschiedenen Dosisverteilungen aus den unterschiedlichen Einstrahlrichtungen erreicht. Neben einer gezielten und dosisescalierenden Tumorbestrahlung besteht der Vorteil dieses Verfahrens in der Reduktion von Nebenwirkungen durch Schonung von umliegendem, gesundem Normalgewebe.²⁸

Die moderne, heutzutage eingesetzte volumetrische intensitätsmodulierte Rotationsbestrahlung (VMAT; Volumetric-Modulated-Arc-Therapy) unterscheidet sich von der Mehrfelder-IMRT durch eine mit der Rotation der Gantry fortlaufende Anpassung des MLCs zur Konformation des Behandlungsstrahls. Bei der Rotation der Gantry können zudem weitere verschiedene Parameter wie die Rotationsgeschwindigkeit, Kollimatorwinkel, Feldform und Dosisleistung variiert werden. Durch präzise Konformierung des Hochdosisbereichs können Sicherheitssäume (Margins) im Normalgewebe um das Zielvolumen herum stark reduziert und damit Komplikationen vermieden werden. Allerdings können somit schon kleine Veränderung in der Positionierung des Patienten zur ungewollten Belastung von Risikoorganen oder zum teilweisen Verfehlen des Zielvolumens führen. Aus diesem Grund ist die bildgeführte Radiotherapie (IGRT) bei der präzisen Radiotherapie zur Verifikation der Patientenposition unabdingbar.²⁸

1.3.5 Bildgeführte Radiotherapie (IGRT)

Mittels verschiedener Methoden wie integrierter Computertomografie (Cone-Beam-CT), Röntgenverfahren, Sonographie, Radiofrequenzdetektion und neuerdings MRT wird bei der IGRT eine Bildsteuerung am Bestrahlungsgerät zur Lagekontrolle des Patienten und des Tumors ermöglicht. So kann auf Abweichungen direkt mit einer Positionsanpassung reagiert werden.²⁸

1.3.6 Ausgleichsfilter

Ausgleichsfilter werden in der Strahlentherapie verwendet, um Dosisinhomogenitäten durch Abhärtung des zentralen Anteils der kuppelartig geformten Photonenfluenz des Bremsstrahls aufzuheben. Allerdings führt dies einerseits zu mehr Streustrahlung und andererseits zu bis zu 80%iger Reduktion der Strahlintensität. Ein Entfernen des Ausgleichsfilters, wie es bei der IMRT möglich ist (FFF-IMRT; Flattening Filter Free), kann daher sowohl Streustrahlung vermindern als auch eine höhere Dosisleistung ermöglichen.²⁸

1.4 Wechselwirkung ionisierender Strahlung auf CIEDs

In verschiedenen Studien konnte eindeutig gezeigt werden, dass eine strahlentherapeutische Behandlung zu vorübergehenden wie auch permanenten Schäden an CIEDs führen kann.^{18, 19, 32-35} Der Effekt ionisierender Strahlung kann sich dabei auf zwei verschiedenen Wegen manifestieren. Zum einen entstehen proportional zur kumulativen Strahlendosis Fehlfunktionen durch Elektronen-Loch-Paare; zum anderen können sich Fehler unabhängig von der Gesamtdosis und damit unvorhersagbar entwickeln. Dieses stochastische Ereignis wird als Single-Event-Effekt bezeichnet und scheint mit der Photonenenergie zu korrelieren.^{32, 36} Es gibt verschiedene Faktoren, welche die Strahlungsbeständigkeit moderner CIEDs limitieren können. Dazu gehört, dass sich komplexe Technik auf kleinem Raum befindet, sodass stochastisch betrachtet einzelne Strahlenereignisse eine größere Relevanz aufweisen und außerdem, dass dünneres Gehäuse weniger Schutz gegenüber der Strahlung bietet. Auch die Batteriekapazität, die Halbleitertechnik (CMOS), sowie die Random Access Memory (RAM) können durch ionisierende Strahlen beeinflusst werden, was aufgrund der fehlenden Redundanz der einzelnen Bauteile besonders problematisch ist. Fallen die spezifischen Funktionen von CMOS,

RAM oder Batterie aus, können diese Funktionen nicht ersetzt werden. Die Aufgabe der RAM ist die Speicherung der Patientendaten, programmierter Funktionen und Software-Algorithmen im Niederspannungsbereich.^{6, 15} Die RAM stellt einen der empfindlichsten Bestandteile dar, da Informationen hier durch kleine Mengen volatiler elektrischer Ladung gespeichert werden.³² Eine Beschädigung der RAM kann zu einem kompletten Funktionsverlust des Gerätes führen.^{15, 26} CIEDs führen selbstständige Speichertests durch, mit denen sich kleinere Fehler wie Single-bit Errors (Änderung von 0 zu 1 oder andersherum) in CMOS durch integrierte Fehlerkorrektur-Algorithmen beheben lassen.^{6, 24, 32} Bei größeren und irreparablen Speicherveränderungen wird dagegen der Sicherheitsmodus aktiviert. In einigen Situationen wie der direkten Bestrahlung kann der Schaden so groß sein, dass der Sicherheitsmodus nicht verfügbar ist, was in einem kompletten Funktionsverlust resultiert.²⁴

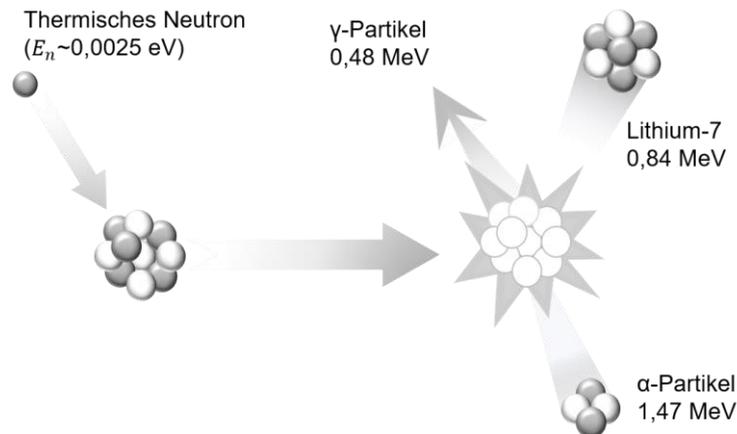
1.4.1 Fehlerbildung durch Elektronen-Loch-Paar-Bildung

Im Gegensatz zu den Geräten mit bipolaren Transistoren, die in den 1960er Jahren und zu Beginn der 1970er verwendet wurden, sind moderne CIEDs heutzutage aufgrund ihrer bauartbedingten Eigenschaften anfälliger für ionisierende Strahlung. Dies liegt maßgeblich daran, dass in den neuen Geräten komplementäre Metalloxid-Semikonduktoren (CMOS) verwendet werden. Der Vorteil dieser besteht darin, dass sie energieeffizienter arbeiten und zu einer längeren Lebensdauer der Geräte führen. Außerdem konnte durch den Einsatz von CMOS die Miniaturisierung technischer Bauteile und die Sicherheit verbessert werden.^{6, 15, 32, 37-40} Bei der Behandlung mit ionisierender Strahlung kann es jedoch durch Elektronen-Loch-Paar-Bildung zu elektrischen Lecks und Kurzschlüssen kommen.^{2, 15, 37, 41, 42} Metalloxid-Semikonduktoren bestehen aus Silizium und Siliziumdioxid, was als Isolator zwischen den verschiedenen Komponenten fungiert. Bei hochenergetischer Bestrahlung werden Atome angeregt und es entstehen Elektronen im Leitungsband und Löcher im Valenzband. Endet die Bestrahlung, rekombinieren die Elektronen und Löcher unter Energieabgabe. Die Problematik bei den Metalloxid-Semikonduktoren besteht darin, dass sowohl im Silizium, als auch im Siliziumdioxid-Isolator Elektronen und Löcher entstehen. Die Elektronen, die innerhalb des Isolators entstehen, treten infolge eines elektrischen Feldes aus dem Gerät aus. Die Löcher im Valenzband bleiben bestehen und führen zu einer positiven Ladung, die zu Lecks im Schaltkreis und damit zu

Fehlfunktion des Geräts führen kann.³⁷ Dieser Vorgang kann beliebig, auch an multiplen Stellen der CMOS, stattfinden, weshalb Fehlfunktionen der CIEDs nach Bestrahlung nicht vorhersehbar sind.^{15, 37}

1.4.2 Fehlerbildung durch Sekundärneutronen

Ein elektrischer Reset stellt für das Gerät keinen großen Schaden dar, da meist ein Softwarefehler ohne physikalische Beschädigung der Komponenten vorliegt und nur eine Neuprogrammierung zur Behebung des Fehlers notwendig ist.⁶ Hiervon muss man jedoch permanente Defekte, auch Hard Errors genannt, abgrenzen, welche entweder durch Effekte sekundärer Neutronenbildung oder direkter Bestrahlung auf die beschriebenen Bauteile erklärt werden. Bei Photonenbestrahlung mit einer Energie von über 7 MV wird der Schwellenwert für (γ , n)-Reaktionen in Wolfram (6.74 MV) und Blei (6.19 MV) überschritten, weshalb im Linearbeschleunigerkopf Sekundärneutronen entstehen.^{2, 18, 32, 43} Mit weiter steigender Photonenenergie erhöht sich auch die Anzahl der produzierten Sekundärneutronen.² Die Neutronenentstehung ist also proportional zur Photonenenergie.³² Die entstandenen Sekundärneutronen besitzen ein Energielevel von 0.2 bis 2.5 MeV⁴⁴ und können mit dem in den CIEDs enthaltenen Bor interagieren und so zu Fehlfunktionen in den Geräten führen. Dabei entstehen beim Neutroneneinfang ionisierende Alpha-Partikel nach folgender Reaktion: $n + {}^{10}\text{B} \rightarrow \alpha + {}^7\text{Li}$ (siehe Abbildung 3).^{2, 18, 33, 45} Unterhalb einer Grenzenergie von 6.74 MV für Wolfram und 6.19 MV für Blei findet keine Neutronenbildung statt.⁴³ Bei Elektronenstrahlung auf demselben Energielevel entstehen deutlich weniger sekundäre Neutronen.¹⁵ In bisher durchgeführten Studien wurden Geräteschäden bei direkter Bestrahlung sowie bei einer Photonenenergie von über 6 MV beobachtet.^{15, 46} Unter Photonenbestrahlung mit Energie im kV-Bereich gibt es nur vereinzelt Fallberichte zu Fehlfunktionen von CIEDs.⁶ Eine Schwellendosis für strahleninduzierte Effekte konnte bisher nicht nachgewiesen werden.⁴⁶ Es wird aber davon ausgegangen, dass die Photonenenergie in den CIEDs akkumuliert und das Risiko für strahleninduzierte Effekte mit steigender Strahlendosis zunimmt.^{37, 47}

Abbildung 3: Neutroneninteraktion mit Boron nach Zecchin et al.¹⁸

1.4.3 Relevanz elektromagnetischer Strahlung

2004 beschrieben Thomas et al. einen elektrischen ICD-Reset bei der Behandlung eines Lungenkarzinom-Patienten mit 18 MV Photonenstrahlung, bei der sich das Gerät nicht im Strahlengang befand. Die Autoren vermuteten, dass elektromagnetische Interferenzen (EMI) die Ursache sein könnten.⁴⁸ In der Tat besitzen Linearbeschleuniger (LINAC) elektromagnetische Störquellen wie beispielsweise Röntgentransformatoren, Wellenleiter, Klystron, Magnetron und Antriebsmotoren.⁶ Diese elektromagnetischen Wellen können theoretisch mit myokardialen Potenzialen verwechselt werden und auf diese Weise mit der adäquaten Gerätefunktion interferieren und zur Stimulationshemmung oder Umprogrammierung führen.^{6, 49, 50} Napp et al. untersuchten diesen Umstand und konnten für niedrigfrequente, elektromagnetische Felder im Alltag keine Relevanz bezüglich der Gerätedefekte feststellen. Starke elektromagnetische Felder mit 50 Hz könnten allerdings zu inadäquatem Sensing (Wahrnehmung) mit fälschlicher Detektion von arrhythmischen Ereignissen führen.⁵¹ In der klinischen Routine ist dies jedoch nicht relevant, da die LINACs sehr gut abgeschirmt sind und damit keine Gefährdung mehr für CIEDs darstellen.^{6, 15, 46} Signifikante elektromagnetische Felder durch LINACs konnten bislang nicht detektiert werden.^{18, 52} Bisher gibt es keine Evidenz für CIED-Fehlfunktionen aufgrund von EMI.^{19, 46} Yeung et al. empfehlen jedoch Geräte, die EMI erzeugen können und nicht in den LINAC integriert sind zu meiden.⁴⁹

1.4.4 Mögliche Fehlerarten

Hashii et al. unterteilen mögliche auftretende Fehler in Hard und Soft Errors. Wird die Hardware eines CIEDs beschädigt, liegt ein Hard Error vor. Dieser ist als permanenter Funktions- und Kommunikationsverlust des Gerätes definiert. Da das Gerät nicht durch Neuprogrammierung wiederhergestellt werden kann, muss es durch ein Neues ersetzt werden. Im Gegensatz dazu können Soft Errors, die bei Software-Änderungen auftreten, behoben werden und benötigen keinen Gerätewechsel. Hier kann zwischen schweren, mittelschweren und leichten Fehlern unterschieden werden (siehe Tabelle 1).^{2, 6}

	Fehlertyp	Ursache	Konsequenz
Hard Error		Beschädigung der Hardware	Permanenter Funktions- oder Kommunikationsverlust
Soft Error	Schwerer Reset	Zufälliges Überschreiben von geschützter RAM	Aktivierung eines gerätespezifischen Sicherheitsmodus mit manuell nicht änderbarer Stimulationsfrequenz, Umprogrammierung notwendig
	Mittelschwerer Reset	Interferenz der geschützten RAM	Keine Veränderung der Geräteeinstellungen, Umprogrammierung nicht notwendig
	Leichter Reset	Fehler bei Abfrage nicht feststellbar, aber vom Gerät aufgezeichnet	Keine Veränderung der Geräteparameter

Tabelle 1: Klassifikation strahleninduzierter CIED-Fehler nach Hashii et al.²

Ein weiteres Problem stellt der Telemetrieverlust dar. Dabei erkennt der Abfragecomputer das Gerät nicht mehr, weshalb Datenaustausch und Zurücksetzung des Gerätes nicht möglich ist.² Eine Auflistung der potenziell möglichen CIED-Fehler ist in Tabelle 2 dargestellt. Die klinische Konsequenz eines Gerätedefektes ist abhängig vom Patienten. Besonders gefährlich ist ein Funktionsverlust bei Patienten, die vom CIED abhängig sind, wie es beispielsweise bei einem AV-Block 3. Grades der Fall ist. Eine ineffektive oder fehlende Stimulation kann bei diesen HSM-abhängigen Patienten zu einer symptomatischen Bradykardie oder zu einem lebensbedrohlichen, kardialen Pumpdefizit mit reanimationspflichtiger Asystolie führen. Eine Überstimulation („Runaway-HSM/ICD“)^{53, 54} kann hingegen einen kardiogenen Schock, Angina Pectoris oder Kammerflimmern auslösen. Auch der Verlust des Sensings kann zur exzessiven Stimulation durch Missinterpretation der T-Welle, aber auch zum Wegfall der antitachyarrhythmischen Therapie (ATAT) bei ICD-Patienten

führen.¹⁵ Für Patienten können Schäden folglich potenziell lebensgefährlich sein.^{15, 53,}

54

Potenzielle, durch ionisierende Strahlung verursachte CIED-Fehler	HSM	ICD
Veränderte Stimulation (Amplitude, Frequenz)	X	X
Verändertes Sensing (Over-/Undersensing)	X	X
Hemmung der Stimulation (Asystolie)	X	X
Veränderung des Betriebsmodus (asynchrone Stimulation)	X	X
Vorzeitige Batterieentleerung (ERI)	X	X
Verändertes Elektrodensing (Impedanz)	X	X
Hemmung der ATAT		X
Veränderte Schockabgabe		X
Verlängerte/-s Detektion/Ladeintervall		X
Inadäquate Schocktherapie		X
Telemetrieverlust	X	X
Reset mit Rückgang in den Sicherheitsmodus	X	X
Vollständiger Funktionsverlust	X	X

Tabelle 2: Potenzielle CIED-Fehler nach Gauter-Fleckenstein et al.¹⁵

1.5 Entwicklung bis zur aktuellen Empfehlungslage

Lester et al. stellten erst 2014 bei einer nationalen Befragung fest, dass in Großbritannien keine einheitliche Handhabung in der klinischen Praxis bezüglich CIED-Trägern in der Strahlentherapie besteht.³ Die American Association of Physicists in Medicine (AAPM) hat im Jahr 1994 eine Leitlinie zum Management von Patienten mit HSM veröffentlicht, welche aber als veraltet angesehen werden muss, da sie sich weder auf ICDs bezieht, noch die technischen Fortschritte der letzten 20 Jahre berücksichtigt.^{15, 32, 55, 56} In der AAPM Task Group 34 werden verschiedene Empfehlungen gegeben, von denen in der heutigen Strahlentherapie noch folgende Anwendung finden:

1. Der HSM sollte sich nicht im Primärstrahl befinden.
2. Die Dosis, die der HSM ausgesetzt wird, sollte zu Beginn der Strahlentherapie geschätzt werden.
3. Übersteigt die Gesamtdosis 2 Gy, sollte das Gerät sowohl anfangs wie auch wöchentlich während der Behandlung abgefragt und geprüft werden.^{40, 55, 56}

1.5.1 Gelblum et al.

Gelblum et al. veröffentlichten 2009 eine Studie, nachdem bei einem Patienten, der aufgrund seines Prostatakarzinoms mit 15 MV Photonenstrahlung und einer bis dahin erfolgten Dosis von 8.6 cGy behandelt wurde, ein Gerätereset auftrat. Nach dem Ereignis wurde die Behandlung ohne weitere Vorfälle mit 6 MV fortgeführt. Um die Inzidenz solcher Vorfälle zu beurteilen, untersuchten Gelblum et al. 33 Patienten, die mit ICD bestrahlt wurden, wobei abermals bei einer Beckenbestrahlung mit 15 MV Photonenstrahlung ein Gerätereset hervorgerufen wurde. Da bei 3 ICDs die Dosis von 2 Gy ohne Auftreten von Komplikationen überschritten wurde und gleichzeitig keine Fehlfunktionen bei einer Photonenenergie von 6 MV auftraten, vermuteten die Autoren keinen Dosis-, sondern einen Neutroneneffekt als Ursache. Aus diesem Grund empfehlen Gelblum et al. die Verwendung einer Photonenenergie < 10 MV, eine möglichst weite Entfernung des ICDs vom Bestrahlungsfeld, sowie eine enge kardiologische Überwachung.⁵⁷

1.5.2 Hudson et al.

In einer systematischen Übersichtsarbeit von 2010 weisen Hudson et al. daraufhin, dass Leitlinien in verschiedenen Artikeln zwar vorgeschlagen wurden, aber bisher noch nicht genug Daten existieren, welche die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Genüge stützen würden. Außerdem wird kritisiert, dass nicht nur die Gesamtdosis, sondern auch weitere Parameter wie die Streustrahlung, die Dosisrate, die Fraktionierung und auch die Nutzung moderner Verfahren mitberücksichtigt werden müsse. Deshalb empfiehlt Hudson et al. zum Schutz des Patienten eine konservative, auf den AAPM-Empfehlungen basierende Herangehensweise (siehe Tabelle 3). Neben der Identifikation des Patienten und des Gerätes, sollte die CT-gestützte Bestrahlungsplanung genutzt werden, um die Gesamtdosis besser zu erfassen. CIEDs sollten abgeschirmt werden, sich mindestens 5 cm vom Bestrahlungsfeld entfernt befinden und die Gesamtdosis so gering wie möglich gehalten werden. Hier wird zu einer maximalen Gerätedosis von 2 Gy bei HSM und 1 Gy bei ICDs geraten. Bei höheren Werten wird eine Verlagerung des Gerätes empfohlen.⁸

1.) HSM-unabhängig	<ul style="list-style-type: none"> • Gerätekontrolle nach Bestrahlung • Thermolumineszenzstrahlendosismessung
2.) HSM-abhängig	<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzlich zu 1.): EKG während Bestrahlung • ggf. externe Stimulation, Reanimationsmaßnahmen
3.) ICD	<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzlich zu 1.) und 2.): Deaktivierung ATAT

Tabelle 3: Allgemeine Empfehlungen nach Hudson et al.⁸ abhängig vom Gerätetyp und der HSM-Abhängigkeit des Patienten

1.5.3 Hurkmans et al.

Zwei Jahre später wurde in den Niederlanden die erste nationale Leitlinie von Hurkmans et al. implementiert, die ein Vorgehen nach Risikostratifizierung empfiehlt. Unterschieden wird hier zwischen niedrigem, intermediärem und hohem Risiko abhängig von der zu erwartenden Strahlendosis auf das Gerät. Anders als Hudson et al. empfehlen Hurkmans et al. erst bei einer Gerätedosis von über 10 Gy die Indikation für die Bestrahlung zu überdenken oder das Gerät zu verlagern. Zwischen 2 und 10 Gy sollte nach Hurkmans et al. ein Follow-Up, sowie die Möglichkeit eines externen Pacing (Stimulation) zur Verfügung stehen. Außerdem sollte die Photonenenergie auf höchstens 10 MV limitiert und die ATAT abgeschaltet werden (siehe Tabelle 4).⁴⁶

Allgemeine Maßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> • Geräteabfrage vor Bestrahlung + 1, 3 und 6 Monate danach • Schätzung und Minimierung der zu erwartenden Strahlendosis • Photonenenergie ≤ 10 MV • ICD: Deaktivierung ATAT mittels Magnet
Geringes Risiko: HSM-unabhängig, < 2 Gy	<ul style="list-style-type: none"> • Audiovisuelles Monitoring • wöchentliche ICD-Nachkontrollen
Intermediäres Risiko: HSM-abhängig, > 2 Gy	<ul style="list-style-type: none"> • wöchentlich HSM + ICD-Nachkontrollen • ggf. externe Stimulation, Reanimationsmaßnahmen
Hohes Risiko: > 10 Gy	<ul style="list-style-type: none"> • CIED-Verlagerung erwägen • Therapieindikation überdenken • EKG-Monitoring • CIED-Check nach 24h

Tabelle 4: Risikoadaptierte Empfehlungen nach Hurkmans et al.⁴⁶

1.5.4 Zaremba et al.

In einer 2014 von Zaremba et al. publizierten, experimentellen In-vitro-Studie wurden 10 HSM und 2 ICDs jeweils mit einer Energie von 6 oder 18 MV und einer Gesamtdosis von 150 Gy direkt bestrahlt. Bei der Bestrahlung mit 6 MV kam es zur Fehlfunktion eines HSM. Im Vergleich hierzu löste die Bestrahlung mit 18 MV bei allen HSM Defekte aus. Daraus schlussfolgerten Zaremba et al., dass eine niedrigenergetische Bestrahlung trotz relativ hoher Gesamtdosis sicherer sein könnte, da hochenergetische Photonenstrahlung zu signifikant mehr CIED-Defekten führte.³² Kritisch muss zu dieser Studie angemerkt werden, dass die CIEDs direkt im Strahl platziert wurden. Somit lässt sich nicht klar zwischen Effekten der direkten Strahlung ohne Energieabhängigkeit und der indirekten Strahleneffekte hochenergetischer Strahlung durch Sekundärneutronen unterscheiden.

2015 führten Zaremba et al. zudem eine bevölkerungsbezogene, retrospektive Kohortenstudie in Westdänemark durch. Hierbei wurden die Krankenakten von 560 CIED-tragenden Patienten aus vier onkologischen Abteilungen, die im Zeitraum zwischen 2003 und 2012 bestrahlt wurden, begutachtet, wobei es bei 11 (2.5 %) HSM und 4 (6.8 %) ICDs zu meist transienten, nicht lebensbedrohlichen Defekten kam. Dabei bestand die Mehrzahl der beobachteten Fehler in elektrischen Resets (78.6 %). Bemerkenswerterweise waren etwa die Hälfte der Bestrahlungsfelder im Becken oder unteren Extremität lokalisiert und die CIEDs somit lediglich der Streustrahlung ausgesetzt. Die Fehlfunktionen wurden mit einer Photonenenergie von größer gleich 15 MV in Verbindung gebracht, die das Risiko eines strahleninduzierten Gerätedefektes um ein Fünffaches erhöhte und damit nach Zaremba et al. die wichtigste Determinante darstellte. Bei der Bestrahlung mit Elektronen und Photonen im kV-Bereich konnten keine Defekte erkannt werden.³⁴

1.5.5 Gauter-Fleckenstein et al.

Die von Gauter-Fleckenstein et al. 2015 veröffentlichte DEGRO/DGK-Leitlinie empfohlene Vorgehensweise wird in Tabelle 5 dargestellt.¹⁵

Allgemeine Maßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> • Photonenenergie ≤ 10 MV • Gesamtstreustrahlendosis < 2 Gy • Lage des CIED nicht im direkten Strahlengang ggf. Verlagerung • Verfügbarkeit von Defibrillator, BLS, Reanimationsteam innerhalb von 5 min vor Ort
Vor der Bestrahlung	<ul style="list-style-type: none"> • Identifikation des Patienten und des Gerätes • Aufklärung über potenzielle Defektzeichen • Bestrahlungsplanung mit Schätzung der CIED-Strahlendosis • Kardiologische Vorstellung • Risikostratifizierung
Während der Bestrahlung	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation der gemessenen Strahlendosis bei erster Fraktion • Bei HSM-Abhängigkeit: ggf. asynchrone Stimulation • Hochrisiko: EKG, SpO₂-Monitoring • ICD: Deaktivierung ATAT • Audiovisuelle Überwachung • CIED-Kontrolle nach jeder Sitzung • Verfügbarkeit eines Kardiologen und eines Programmiergeräts
Nach der Bestrahlung	<ul style="list-style-type: none"> • Abschlussuntersuchung, evtl. Umprogrammierung • Nach 1, 3 und 6 Monate (telemetrische) Nachkontrolle • Analyse auf CIED-Ereignisse, ggf. Herstellerbenachrichtigung • Austausch bei Defekt

Tabelle 5: Empfehlungen nach DEGRO/DGK-Leitlinie¹⁵

1.5.6 AAPM-Leitlinie von Miften et al.

Im Oktober 2019 veröffentlichten Miften et al. von der AAPM Task Group 203 eine aktualisierte Leitlinie bezüglich des Managements von Patienten mit kardial implantierten Herzschrittmachern und Defibrillatoren, die eine Strahlentherapie benötigen. Miften et al. empfehlen die Beschränkung von Photonenenergien auf ≤ 10 MV zur Verringerung der Neutronenkontamination und damit Risikovermeidung. Interessant ist dabei, dass die neue Leitlinie unter Miften et al. Photonenstrahlen mit einer Energie von 10 MV im Rahmen des Risikomanagements für Patienten mit CIEDs als nicht neutronenerzeugend einstuft. Auch diese neue Leitlinie rät zu einem Vorgehen nach Risikokategorien, welche durch eine vorhandene CIED-Abhängigkeit und die kumulative CIED-Dosis bestimmt werden. Abhängig von der Risikoeinstufung sollten Überwachungs- und weitere Maßnahmen getroffen werden. Ein hohes Risiko

besteht bei Verwendung von Photonenenergien über 10 MV sowie bei einer CIED-Gesamtdosis von über 5 Gy. Die kumulative Dosis für CIEDs sollte daher unter 5 Gy und darüber hinaus die Dosisraten so niedrig wie möglich gehalten werden. Die Entfernung des CIED-Stromaggregat sollte mindestens 5 cm vom Bestrahlungsfeld betragen, um die Gerätegesamtdosis so niedrig wie möglich zu halten. Zur Abschätzung der kumulativen CIED-Dosis sollte nach Miften et al. eine In-Vivo-Dosimetrie angewendet werden, wenn der CIED weniger als 10 cm vom Bestrahlungsfeld entfernt oder innerhalb der 50% Isodosen-Linie für IMRT-Behandlung lokalisiert ist. Eine Abschätzung der Gerätedosis mittels des Planungssystems (TPS) sollte erfolgen, wenn sich der CIED innerhalb von 3 cm abseits der Feldgrenze befindet oder innerhalb der 5 % Isodosen-Linie eines IMRT-Plans, da insbesondere bei der intensitätsmodulierten Strahlentherapie steil abfallende Dosisgradienten bedeutsam sind. Blei sollte nicht zur Abschirmung von CIEDs verwendet werden. Außerdem wird betont, dass es bisher keine veröffentlichten Studiendaten gibt, welche ein erhöhtes Risiko durch die bei VMAT oder Verwendung von FFF-Strahlen resultierenden Dosisraten für CIED-tragende Patienten zeigen. Es wird hervorgehoben, dass die Mehrzahl der zitierten Studien entweder keine Angaben zur Bestrahlungstechnik machten oder lediglich 2D- oder 3D-Techniken nutzten. Aus diesem Grund sollten diesbezüglich detaillierte Angaben zu Bestrahlungstechnik und -bedingungen in zukünftigen Studien geliefert werden. Gerade In-vitro-Studien, welche die Verwendung von dynamisch modulierten Bestrahlungstechniken auf CIEDS untersuchen, seien nach Miften et al. von zukünftigem Interesse.⁵⁸

1.5.7 Herstellerempfehlungen

Bisher gibt es auch von Seiten der Hersteller weiterhin keine allgemeingültigen Leitlinien, wie mit CIED-Patienten bei Bestrahlung umzugehen ist, auch wenn einige der großen Hersteller Empfehlungen geben (siehe Tabelle 6). Gründe hierfür sind, dass die Geräte kontinuierlich verbessert werden und nicht alle technischen Daten öffentlich zugänglich gemacht werden.^{6, 15} Der Hersteller Medtronic gibt an, dass abhängig vom Modell die Geräte eine Strahlendosis von bis zu 1 bis 5 Gy standhalten sollten. Unterhalb einer Dosisrate von 1 Gy/min wäre eine Gerätestörung unwahrscheinlich.⁵⁹ Laut Boston Scientific und St. Jude Medical hingegen kann keine Dosis als sicher eingestuft werden, da Defekte durch Streustrahlung nicht auszuschließen seien.^{24, 60} Boston Scientific und Biotronik geben zudem an, dass der

Einfluss therapeutischer Bestrahlung auf CIEDs aufgrund der Komplexität der Einflussfaktoren wie des Gerätetyps, der Entfernung des Gerätes vom Primärstrahl, der Strahlenart, -dosis und -energie, der Frequenz der strahlentherapeutischen Behandlung, der Gesamtdosis des Gerätes über die Lebenszeit, der Abschirmung des Gerätes, der patientenspezifischer Anatomie und der Physiologie sowie simultan laufender Therapien, nicht vorherzusehen sei. Aufgrund dieser Variabilität können die Hersteller weder eine sichere Strahlendosis angeben, noch die ordnungsgemäße Gerätefunktion garantieren.^{24, 38} Biotronik bezeichnet die Anwendung strahlentherapeutischer Verfahren aufgrund der möglichen Schädigung und des Funktionsverlustes sogar als kontraindiziert. Bei Notwendigkeit strahlentherapeutischer Behandlung soll ausschließlich Photonenstrahlung unter 10 MV genutzt und eine Gesamtdosis von 2 Gy nicht überschritten werden.³⁸ Auch Medtronic betont den Einfluss der Photonenenergie auf die Fehlerbildung und empfiehlt nicht mehr als 10 MV bei der Bestrahlung zu verwenden. Medtronic fügt dabei noch hinzu, dass bei Elektronen- oder Photonenstrahlung mit 6 MV keine Neutronen produziert werden würden und neutroneninduzierte Fehler damit auszuschließen seien.⁵⁹ Alle Hersteller sind sich einig, dass keine direkte Bestrahlung auf das Gerät erfolgen sollte.^{6, 24, 38, 59, 60}

Empfehlungen	Medtronic	St. Jude Medical	Biotronik	Boston Scientific
<i>Geräteverlagerung</i>				
HSM	Ja (≥ 3 cm)	Ja	Ja	Ja
ICD	Ja (≥ 3 cm)	Ja	Ja	Ja
<i>Akzeptierte CIED-Dosis < 10 MV</i>				
HSM	< 5 Gy	20-30 Gy	< 2 Gy	Keine Sicherheitsdosis angegeben
ICD	< 5 Gy	k.A.	< 2 Gy	Keine Sicherheitsdosis angegeben
<i>CIED-Abschirmung (Blei)</i>	Ja	Ja	Ja	Ja
<i>Vor Behandlungsbeginn</i>				
Beurteilung durch Kardiologen	k.A.	k.A.	Ja	Ja
Geräteabfrage	k.A.	Ja	Ja	Ja
<i>Vor der Bestrahlung</i>				
Geräteabfrage	k.A.	k.A.	Ja	Ja
ICD: Deaktivierung ATAT	k.A.	Ja (Programmierung /externer Magnet)	Ja (Programmierung)	Ja (Programmierung)
<i>Während der Bestrahlung</i>				
Patientenmonitoring	k.A.	k.A.	EKG, NIBP, SpO ₂ , CPR Stand-By	Nach individuellem Patientenbedürfnis
<i>Nach der Bestrahlung</i>				
Geräteabfrage	Bei > 5 Gy	Ja, nach erster Bestrahlungssitzung; danach wöchentlich	Ja, Umprogrammierung falls notwendig	Ja, z.B. Umprogrammierung
<i>Nach der letzten Bestrahlungssitzung</i>	k.A.	HSM: Abfrage, Kontrollen wenn pathologisch; ICD: Induktionstestung	Zusätzliche Geräteabfrage (Home Monitoring falls notwendig)	Zusätzliche Geräteabfrage

Tabelle 6: Herstellerempfehlungen nach Gauter-Fleckenstein et al.^{15, 38, 39, 59-62}

1.6 Ziel der Studie

Für moderne Strahlentherapieverfahren wie die VMAT mit und ohne Ausgleichsfilter, die für Volumenerkrankungen wie beispielsweise das Prostata- oder Bronchialkarzinom heutzutage angewendet werden, um eine präzise und schnelle Bestrahlung zu ermöglichen, gibt es in Bezug zu den Schädigungsmechanismen noch keine experimentellen Daten. Darüber hinaus ist die Energieabhängigkeit der Streustrahlung ober- und unterhalb der Grenzenergie für Wolfram (6.74 MV) und der Strahleneffekte auf CIEDs aufgrund methodischer Mängel bisheriger Untersuchungen nicht abschließend geklärt.⁴³

Das Ziel dieser mechanistischen In-vitro-Studie ist es, Effekte von hoch- und niederenergetischer (6 MV) Photonenstrahlung mittels VMAT ohne Ausgleichsfilter auf CIEDs zu vergleichen und dabei die Häufigkeit der Fehlfunktionen zu quantifizieren, sowie Prädiktoren für diese zu identifizieren. Die in der Literatur beschriebenen Mechanismen zur Schädigung der CIEDs bei direkter als auch bei indirekter Strahlung mit hohen Photonenenergien wie 10 und 18 MV (proof of principle) sollen untersucht und die Sicherheit niederenergetischer Bestrahlung mit 6 MV bestätigt werden. Schlussendlich soll mit den gewonnenen Erkenntnissen bewiesen werden, dass moderne Strahlentherapie in der Lage ist, Zielvolumina auch nahe der CIEDs sicher durchzuführen und somit Empfehlungen zu Sicherheitsmaßnahmen im direkten klinischen Einsatz und zum Patientenmanagement gegeben werden.

2 MATERIAL UND METHODEN

Bei der hier vorliegenden Studie handelt es sich um eine experimentelle, mechanistische In-vitro-Studie, in welcher die Effekte moderner strahlentherapeutischer Verfahren wie der volumetrisch modulierten Radiotherapie ohne Ausgleichsfilter (FFF-VMAT) auf CIEDs wie HSM und ICDs untersucht wurde.

2.1 Verwendete CIEDs

Bei den Geräten handelte es sich um 68 vollfunktionale CIEDs (64 ICDs, 4 HSM) der vier größten Hersteller Medtronic (n = 37), St. Jude Medical (n = 26), Biotronik (n = 4) und Boston Scientific (n = 1). Diese wurden post mortem und nicht aus Gründen der Fehlfunktion oder Batterieschwäche explantiert und nach Einverständnis der Medizinischen Ethik-Kommission II (Medizinische Fakultät Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg) verschiedenen, klinisch relevanten Bestrahlungsschemata ausgesetzt. Alle bestrahlten CIEDs wurden vor Beginn der Versuche auf ihre Funktionsfähigkeit und ausreichende Batteriekapazität geprüft und relevante Daten wie die bisher erfolgten CIED-Therapien erfasst. CIEDs, die Elective Replacement Interval (ERI) anzeigten und damit einen Hinweis auf ein geplantes Geräte-Ersatzintervall aufgrund niedriger Batterieladepkapazität gaben, wurden vor den Messungen aussortiert und nicht berücksichtigt, um eine möglichst vergleichbare Situation zu den im klinischen Alltag bestrahlten CIEDs von Patienten zu gewährleisten. Bei der Prüfung der Therapiefunktionalität wurden die Wahrnehmungseinstellung der CIEDs für ventrikuläre Tachyarrhythmien und Pacing-Parameter, so wie sie bei dem jeweiligen Patienten eingestellt waren, belassen, um eine möglichst realitätsgetreue Situation zu simulieren. Bei HSM beträgt der Sensing-Schwellenwert im Allgemeinen 2 bis 4 mV. Mit 0.3 bis 0.5 mV ist er bei ICDs niedriger. Die ATAT wurde bei den Geräten der Hersteller Medtronic, Biotronik und Boston Scientific aus Sicherheitsgründen deaktiviert. Die Erkennung war dennoch intakt, sodass Ereignisse, welche sicher zum Auslösen einer ATAT führen würden, von den Geräten dokumentiert wurden. Die ATAT der St. Jude Medical (SJM)-Geräte war aktiviert, da eine Deaktivierung zu einer Beendigung der Erkennungsfunktion geführt hätte. Die Energieabgabe wurde jedoch von 40 J auf 1 J reduziert. Insgesamt konnten somit 64 ICDs und 4 HSM unter verschiedenen klinisch relevanten Szenarien bestrahlt

werden. Keines der CIEDs wurde vorher therapeutischer Strahlung ausgesetzt. Eine Auflistung aller untersuchten CIEDs befindet sich im Anhang 1.

2.2 Versuchsaufbau

Die CIEDs wurden mit einem VMAT-fähigen Linearbeschleuniger (Elekta VersaHD, Agility 160 Leaf MLC, Fa. Elekta SE, Stockholm, Schweden) in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Mannheim außerhalb der therapeutischen Nutzungszeit mit FFF-VMAT mit Dosisraten von bis zu 2500 cGy/min und Photonenenergien von 6, 10 oder 18 MV bestrahlt. Um eine möglichst patientengetreue Bestrahlung zu simulieren, wurden jeweils 7 bzw. 8 CIEDs auf einem RW3-Plattenphantom (Plattendicke 1cm, PTW, Deutschland), welches mit jeweils 10 Platten und einer Gesamtdicke von 10cm einen menschlichen Torso imitiert, in einem 30 × 30 cm großem Bereich (CIED-Feld) etwa auf Herzhöhe im Bereich der linken Brust, in der die Mehrzahl der CIEDs implantiert wird, unter einem 2 cm dicken wasseräquivalenten Bolus positioniert. Die verwendeten Bestrahlungspläne für ein Prostatakarzinom (PCA) mittels FFF-VMAT (Bestrahlungsfeldgrenze 35 cm vom nächsten CIED, 45 cm von der Mitte des CIED-Feldes und 59 cm vom weitesten CIED entfernt, im Folgenden zusammengefasst als 35 cm vom CIED entfernt bezeichnet), einen Tumor im Bereich des oberen Mediastinums (Feldgrenze 2.5 cm vom nächsten CIED, 12.5 cm von der Mitte des CIED-Feldes und 24.5 cm vom weitesten CIED entfernt, nachfolgend als 2.5 cm Entfernung des CIEDs vom Bestrahlungsfeld zusammengefasst) und eine 3-dimensionale konformale Radiotherapie (3D-CRT) mit 10 × 15.5 cm großem, dorsalem Stehfeld (Feldgrenze 5 cm vom nächsten CIED, 10 cm von der Mitte des CIED-Feldes und 20 cm vom weitesten CIED entfernt, im Verlauf als 5 cm entfernt beschrieben) wurden mit dem Behandlungsplanungssystem Monaco TPS 5.11 (Elekta AB, Stockholm, Schweden) entworfen. Zur Erstellung der Datensätze für die Bestrahlungsplanung wurde ein Philips Brilliance BigBore Computertomograph genutzt. Da die Bestrahlungspläne bereits bei Patienten angewendet wurden, sind sie durch entsprechende Qualitätssicherungsmaßnahmen geprüft worden. Zur direkten Bestrahlung der CIEDs wurde ein 40 × 40 cm großes offenes Stehfeld genutzt. Die Tiefe der Isozentren ab CIED-Ebene (also Oberfläche der obersten RW3-Platte) betrug 5 cm bei der 3D-CRT und der FFF-VMAT PCA, sowie 1cm bei der FFF-VMAT Mediastinum.

Die CIEDs wurden in folgenden Gruppen untersucht (Gruppe, Energie, Gesamtdosis, Szenario, CIED-Anzahl, Entfernung zum Bestrahlungsfeld):

- 1a) 18 MV, 150 Gy dorsales Stehfeld, 4 ICDs/4HSM, 5 cm entfernt
- 1b) 18 MV, 50 Gy offenes Stehfeld, 4 ICDs/ 4HSM aus Gruppe 1a, direkt bestrahlt
- 2) 6 MV, 150 Gy FFF-VMAT PCA, 15 ICDs, 35 cm entfernt
- 3) 10 MV, 150 Gy FFF-VMAT PCA, 15 ICDs, 35 cm entfernt
- 4) 6 MV, 150 Gy FFF-VMAT Mediastinum, 15 ICDs, 2.5 cm entfernt
- 5) 10 MV, 150 Gy FFF-VMAT Mediastinum, 15 ICDs, 2.5 cm entfernt

2.2.1 Überprüfung vermuteter Schadensursachen mittels hochenergetischer indirekter und direkter Bestrahlung

Um die in der Literatur bereits beschriebenen Schädigungsmechanismen indirekter hochenergetischer Strahlung zu überprüfen (proof of principle), wurden jeweils 4 HSM und 4 ICDs (Gruppe 1a) Photoneutronen und Streustrahlung eines dorsalen 18 MV Stehfeldes mit vorgeschaltetem Ausgleichsfilter auf simulierter Höhe des Übergangs von Lendenwirbelsäule zur Brustwirbelsäule mit Abstand des Isozentrums von 20 cm zur kaudalen Grenze des CIED-Feldes ausgesetzt. Von den 4 HSM und ICDs wurden jeweils 2 mit neuen Elektroden bestückt, wovon jeweils eine in das Bestrahlungsfeld ragte (siehe Abbildung 4). Ziel dieses Experiments war es, die Theorie zu bestätigen, dass die Neutronenkontamination durch Bestrahlung mit hoher Photonenenergie in der Lage ist, CIED-Fehler zu induzieren. Die Elektroden wurden mit den CIEDs verbunden, um zu untersuchen, ob eine unzureichende Erkennung von VTs, die zu einer Defibrillations-Therapie bei ICDs oder zu Stimulationsfehlern bei HSM führen, nur bei CIEDs mit Leitungen innerhalb der Strahlung auftreten würde.⁶³ Eine hohe Gesamtdosis wurde gewählt, um stochastische CIED-Effekte nachzuweisen. Die im Isozentrum erreichte Kumulativdosis von 150 Gy wurde dabei jeweils in fünf Fraktionen von jeweils 3×10 Gy abgegeben.

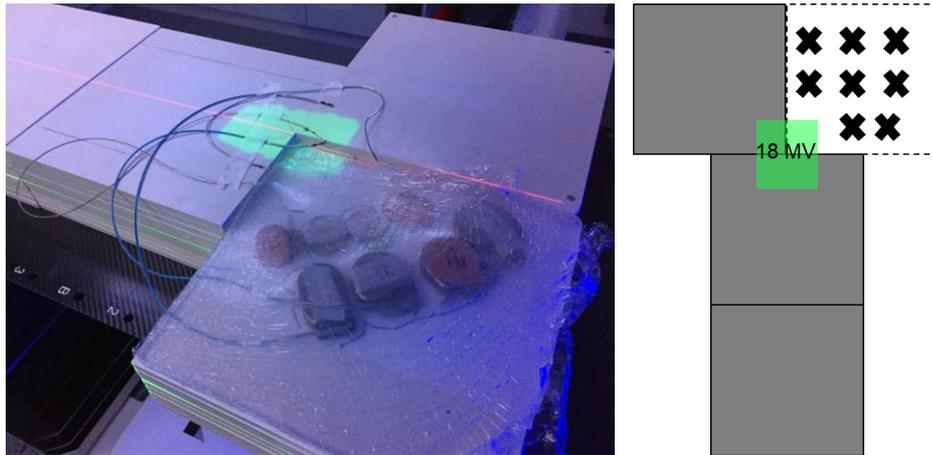


Abbildung 4: Versuchsaufbau indirekte Bestrahlung mit 18 MV dorsalem Stehfeld

Nach der indirekten Bestrahlung und der Dokumentation der strahleninduzierten Effekte, sowie der Sicherstellung der weiterhin vorhandenen Funktionalität der CIEDs durch Abfrage der Geräte, wurden die CIEDs (nun zur Gruppe 1b zugeteilt) innerhalb des 40×40 großen offenen Stehfeldes positioniert und nun direkt der 18 MV-Photonenstrahlung mit einer Strahlendosis von kumulativ 50 Gy zu jeweils 5×10 Gy ausgesetzt, um zu beweisen, dass eine direkte Bestrahlung der CIEDs zu sofortigen Fehlfunktion führt (siehe Abbildung 5).

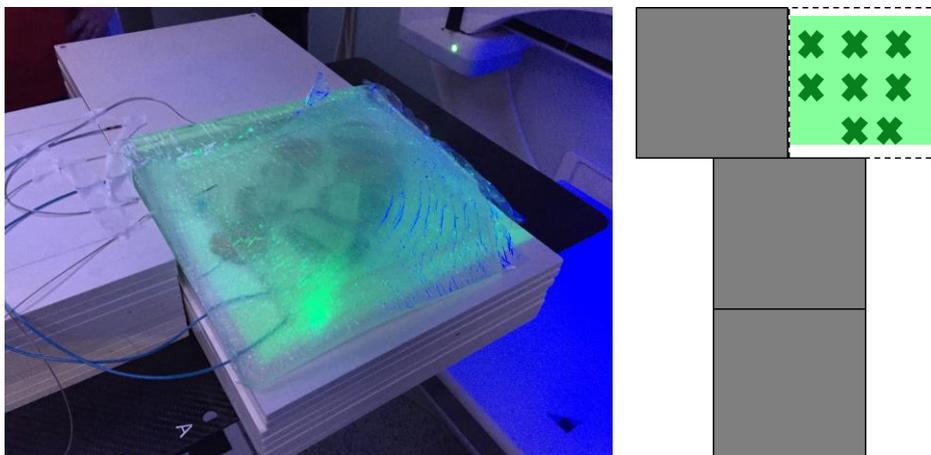


Abbildung 5: Versuchsaufbau direkte Bestrahlung mit 18 MV offenem Stehfeld

2.2.2 Simulation relevanter Szenarien moderner Strahlentherapieverfahren

Um klinisch relevante Fälle zu überprüfen, wurden die zwei folgenden Szenarien gebildet. 1.) Ausgleichsfilterfreie FFF-VMAT eines Prostataplans (FFF-VMAT PCA) im kleinen Becken mit einem die Prostata und die Samenblasen umschließenden Planning Target Volume (PTV). Die CIEDs wurden in dem oben beschriebenen CIED-Feld mit 45 cm Abstand der CIED-Feld-Mitte zum Isozentrum platziert. Der Abstand der kaudalen CIED-Feldgrenze betrug 35 cm (Gruppe 2 und 3, siehe Abbildung 6).

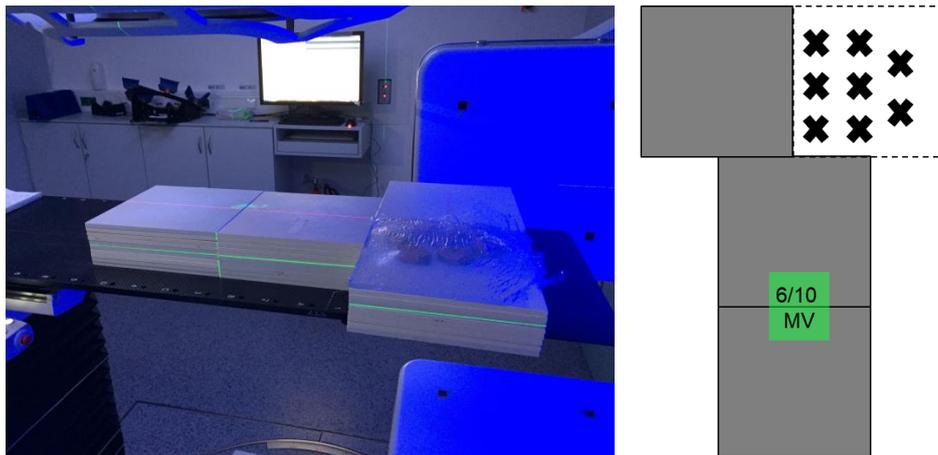


Abbildung 6: Versuchsaufbau FFF-VMAT PCA mit 6 bzw. 10 MV

2.) FFF-VMAT eines mediastinal gelegenen Tumors (FFF-VMAT Mediastinum) mit einer Feldgröße des PTV von 8 cm kranio-kaudal und von 4 cm latero-lateral. Das Isozentrum war 12.5 cm von der CIED-Feldmitte und 2.5 cm von der CIED-Feldgrenze entfernt (Gruppe 4 und 5, siehe Abbildung 7). Kein CIED wurde in diesen Szenarien direkt bestrahlt. Eine Gesamtdosis von 150 Gy durch fünf Fraktionen von je 3×10 Gy wurde auf das Isozentrum appliziert. Die variable Dosisrate betrug bis zu 2500 cGy/min (für 10 MV) im FFF-Bestrahlungsmodus. Es wurden in beiden Szenarien jeweils Pläne mit 6 MV (Gruppe 2 und 4) und mit 10 MV (Gruppe 3 und 5) appliziert.

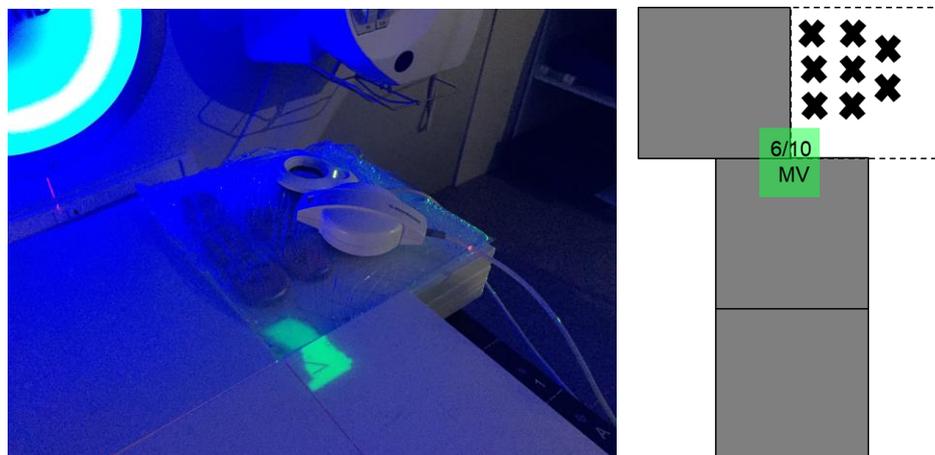


Abbildung 7: Versuchsaufbau FFF-VMAT Mediastinum mit 6 bzw. 10 MV

Die erste Messung erfolgte mit 15 zuvor nicht bestrahlten ICDs, welche aufgeteilt auf zwei Messtage (jeweils 7 bzw. 8 CIEDs) mit dem Prostataszenario und einer Energie von 6 MV untersucht wurden (Gruppe 2). Anschließend wurden ebenfalls 15 zuvor nicht bestrahlte ICDs wiederum aufgeteilt auf zwei Messtage mit dem Prostataszenario und einer Energie von 10 MV untersucht (Gruppe 3). Im Anschluss erfolgte die Untersuchung des Mediastinalszenarios analog zum Prostataszenario mit 6 (Gruppe

4) und 10 MV (Gruppe 5) an weiteren 30 ICDs. Die CIEDs der verschiedenen Hersteller wurden gleichmäßig in allen Gruppen verteilt, um mögliche versuchsbedingt verfälschte strahleninduzierte Effekte auszuschließen.

Insgesamt wurden sechs Gruppen gebildet, welche die Schädigungsmechanismen der direkten und indirekten Bestrahlung von CIEDs mit Photoneutronen-generierenden Energien (18 MV) und die mutmaßliche Sicherheit von den CIED-entfernten Bestrahlungsfeldern mit bisher als sicher betrachteten Energien knapp oberhalb (10 MV) und unterhalb der Aktivierungsgrenze (6 MV) überprüfen sollten.

2.2.3 Datenerhebung

Überwachung der CIEDs während und nach den erfolgten Experimenten:

Bei allen Messungen wurden jeweils fünf CIEDs mittels Hersteller-spezifischen Standardgeräten (Medtronic CareLink 2090 Programmer, Merlin Patient Care System, Renamic Programmer und ZOOM LATITUDE Programming System) kontinuierlich telemetrisch überwacht. Mit im Bestrahlungsraum zur Patientenüberwachung installierten Kameras konnten die Monitore der Abfragegeräte und somit die CIEDs beobachtet werden, sodass sich kurze und andernfalls nicht zu erfassende, temporäre Fehlfunktionen wie Hemmung der Pacingfunktion, Telemetrieverlust oder inadäquates Sensing in Echtzeit verfolgen und dokumentieren ließen. Um weitere vom CIED aufgezeichnete Fehlfunktionen zu detektieren, wurden wiederholt nach jeweils 30 Gy alle Geräte bis zum Erreichen der kumulativen Dosis von 150 Gy im Bereich des Isozentrums (0 Gy, 30 Gy, 60 Gy, 90Gy, 120 Gy, 150 Gy) entsprechend der in der klinischen Praxis eingesetzten Routinen erneut abgefragt. Die direkt bestrahlten Geräte wurden nach jeweils 10 Gy bis zur Gesamtdosis von 50 Gy untersucht. Um mögliche latente Fehler wie die Depletion der Batterie, einen Datenverlust oder Programmierfehler zu detektieren, fand eine erneute telemetrische Überprüfung der CIEDs entsprechend der Gruppen nach 6 bis 8 Wochen statt. Alle Geräteabfragen wurden dokumentiert und ausgewertet.

Messung der Streustrahlung und Photoneutronenproduktion:

Streustrahlung und Photoneutronen wurden mit identischem Versuchsaufbau mit und ohne CIEDs gemessen. Hierzu wurden an Stelle der CIEDs bzw. in unmittelbarer Nähe dieser ein Neutronenmessgerät (WENDI-2 FHT 762 mit FH 40 G, Thermo Fisher Scientific Messtechnik GmbH, Erlangen, Deutschland) platziert. Beim WENDI-2 FHT 762 handelt es sich um ein mit Helium-3 gefülltes Proportionalzählrohr mit einem Energiebereich bis 5 GeV gemäß H*(10), ICRP 74. Das Gerät liefert mit einer angegebenen Messempfindlichkeit von 0,84 cps/uSv/h Cf-252 nachweislich zuverlässige Dosiswerte.⁶⁴ Interne softwarebasierte Kalibrierungsprozesse gemäß der Herstellerangaben, einschließlich der Erkennung von kontaminierender Streustrahlung wurden eingehalten. An gegenüberliegender Position an oberster Stelle des Plattenphantoms wurde zur Messung der Streustrahlung nach Kalibrierung auf Umgebungstemperatur und -druck eine 1.5 cm Semiflex-Schlauchkammer, die mit einem Unidos Webline Dosisleistungsmessgerät (PTW Freiburg GmbH, Deutschland) verbunden war, platziert. Da sich die Streustrahlendosis je nach Abstand zwischen Messsonde und Strahlungsquelle erheblich unterscheiden kann, wurde die Streustrahlung in drei CIED-Positionen aufgezeichnet: zum einen in der kürzesten und größten Entfernung zum Bestrahlungsfeld, zum anderen in der Mitte des CIED-Feldes. Alle Pläne der Gruppen 1 bis 6 wurden zweimalig abgestrahlt (je einmal mit CIEDs und ohne CIEDs zur Strahlendosismessung) und die Absolutwerte für die Streustrahlung in mGy und Photoneutronen in mSv erhoben.

Um die Vergleichbarkeit der Streustrahlenbelastung und Neutronenbildung bei der Anwendung unterschiedlicher RT-Techniken (3-dimensional konformale Stehfelder mit konstanter Dosisrate und vorgeschaltetem Ausgleichsfilter (3D-CRT, offenes Stehfeld)) und ausgleichsfilterfreie, volumetrischen Rotationsradiotherapie (FFF-VMAT) mit unterschiedlichen Dosisraten herzustellen, wurden die Messwerte mit den abgestrahlten Monitoreinheiten in Relation zueinander gesetzt und der Quotient SR/MU bzw. PN/MU gebildet. Statistische Unterschiede zwischen den Werten wurden jedoch nur für die Werte, die in der Mitte der CIED-Anordnung gemessen wurden, berechnet. Bei allen stattgefundenen Messungen trugen die Beteiligten ein OSL-Personendosimeter (Optisch-stimulierte Lumineszenz) zur Messung der Strahlendosis.

2.3 Statistische Auswertung

Alle statistischen Berechnungen wurden mit der Statistik-Software SAS (Statistical Analysis System) Version 9.4 (SAS Institute, Cary, N.C., USA) durch die Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg durchgeführt.

Eine deskriptive Analyse der CIED-Ereignisse im Verhältnis zur erhaltenen direkten Bestrahlungs-, Streustrahlungs- und Photoneutronendosis, wurde durchgeführt. Um Vergleiche der Inzidenzen strahleninduzierter Ereignisse in Abhängigkeit von der Photonenenergie (6, 10, 18 MV) und Distanz zwischen Isozentrum und CIED-Feld (FFF-VMAT PCA/Mediastinum) herzustellen, wurde Fischers Exakter Test angewendet. Da sich die Parameter zur Batteriekapazität herstellerspezifisch unterscheiden (Lebensdauer in Jahren, Prozent Restkapazität, elektrische Spannung in Volt), wurden diese entsprechend der prozentualen Änderungen (Wert vor RT relativ zu Messwert 6 bis 8 Wochen nach RT) indiziert. Mittels des Wilcoxon-Tests wurden Änderungen der Batteriekapazität untersucht. Zur Prüfung auf Zusammenhänge mit gemessener Streustrahlung und Photoneutronen wurde nach Ausschluss einer Normalverteilung eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt, sowie eine lineare Regressionsgerade berechnet. Um den Einfluss der verwendeten Photonenenergie und des Herstellers auf die Batteriekapazität zu prüfen, wurde außerdem der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Die Rolle des Herstellers bezüglich der Fehlerhäufigkeit bei Bestrahlung wurde mittels Fischers Exaktem Test zwischen allen Herstellern, sowie zwischen den zwei am häufigsten vertretenden Herstellern vergleichend untersucht. Testergebnisse wurden ab einem p-Wert von unter 0.05 als statistisch signifikant erachtet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Ausgelöste Fehler

Von den im Kapitel 1.4.4 genannten möglichen CIED-Fehlern, die durch ionisierende Strahlung ausgelöst werden können, sind bei den Versuchen folgende aufgetreten: Ein sofortiger Hard Error, also vollständiger und permanenter Funktions- und Kommunikationsverlust, ist bei keinem Gerät akut aufgetreten. Bei der Geräteabfrage nach 6 Wochen waren 2 HSM allerdings aufgrund eines vollständigen Batterieverlustes permanent beschädigt. Außerdem konnte in den Versuchen bei mehreren CIEDs durch fälschliches Sensing von nicht vorhandenen ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern eine inadäquate Schocktherapie ($n = 5$) induziert werden (siehe Abbildung 8). Zudem wurde in manchen Geräten durch die Bestrahlung ein elektrischer Reset ($n = 2$) oder der Verlust der gesamten Patientendaten ($n = 3$) ausgelöst. Diese Fehler können als schwere Soft Errors klassifiziert werden, bei denen eine Umprogrammierung notwendig ist. Inadäquates Sensing mit Pacingverlust ($n = 5$), sowie der Spannungsverlust der Batterie können als mittelschwere Soft Errors eingestuft werden. Beide Fehler traten mehrfach auf. Eine Auflistung aller CIEDs mit stattgefundenener Fehlfunktion ist Anhang 2 zu entnehmen. CIED-Fehlfunktionen wurden lediglich in Geräten beobachtet, die sich im Primärstrahl befanden oder der Streustrahlung von 10 oder 18 MV ausgesetzt wurden.

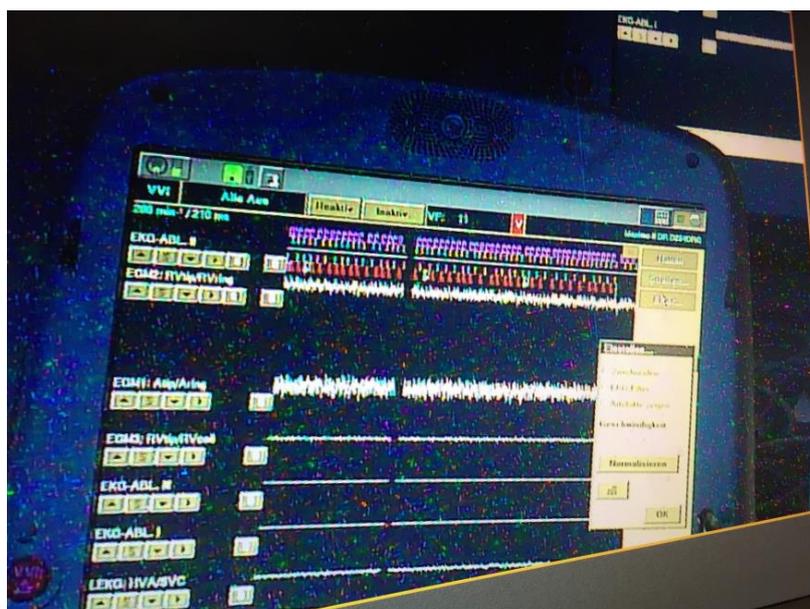


Abbildung 8: Aufzeichnung von fälschlichem Sensing nicht vorhandenen Kammerflimmerns

3.2 Beobachtungen in den einzelnen Versuchsgruppen

Gruppe 1a:

In dieser Gruppe wurden 8 CIEDs (4 HSM, 4 ICDs) einem dorsalen Stehfeld mit einer Energie von 18 MV und einer Strahlengesamtdosis von 150 Gy ausgesetzt. Dabei befanden sich die Geräte 5 bis 20 cm entfernt außerhalb des bestrahlten Feldes. Folgende Beobachtungen wurden gemacht: Bei 10 bis 20 Gy fand bei einem ICD (Medtronic Protecta VR D364VRG, ohne verbundene Elektroden) ein inadäquates Sensing mit Pacingverlust statt. Im weiteren Verlauf ließ sich eine zunehmende Frequenz inadäquaten Sensings in diesem (Medtronic Protecta VR D364VRG), sowie einem weiteren Gerät (Medtronic Protecta DVR D364DRG, verbundene Elektroden im Bestrahlungsfeld) erkennen. Bei 60 Gy kam es zu einem Reset eines HSM (Vitatron SM, ohne verbundene Elektroden). Nach 90 bis 120 Gy wurde ein Verlust aller Patientendaten eines ICDs (Medtronic Protecta VR D364VRG), der zuvor bereits vermehrtes inadäquates Sensing zeigte, festgestellt. Zwischen der Applikation von 140 bis 150 Gy detektierte ein ebenfalls zuvor auffälliger ICD (Medtronic Protecta DR D364DRG) fälschlicherweise ventrikuläre Tachykardien und löste einen inadäquaten Schock aus. In Abbildung 9 sind die CIED-Fehlfunktionen bei der jeweiligen Strahlendosis mit Angabe der Photoneutronen und Streustrahlung pro MU abgebildet. Insgesamt zeigten 3 von 8 Geräten (2 ICDs und 1 HSM) Fehler bei einer Bestrahlung mit 18 MV außerhalb des Primärstrahls.

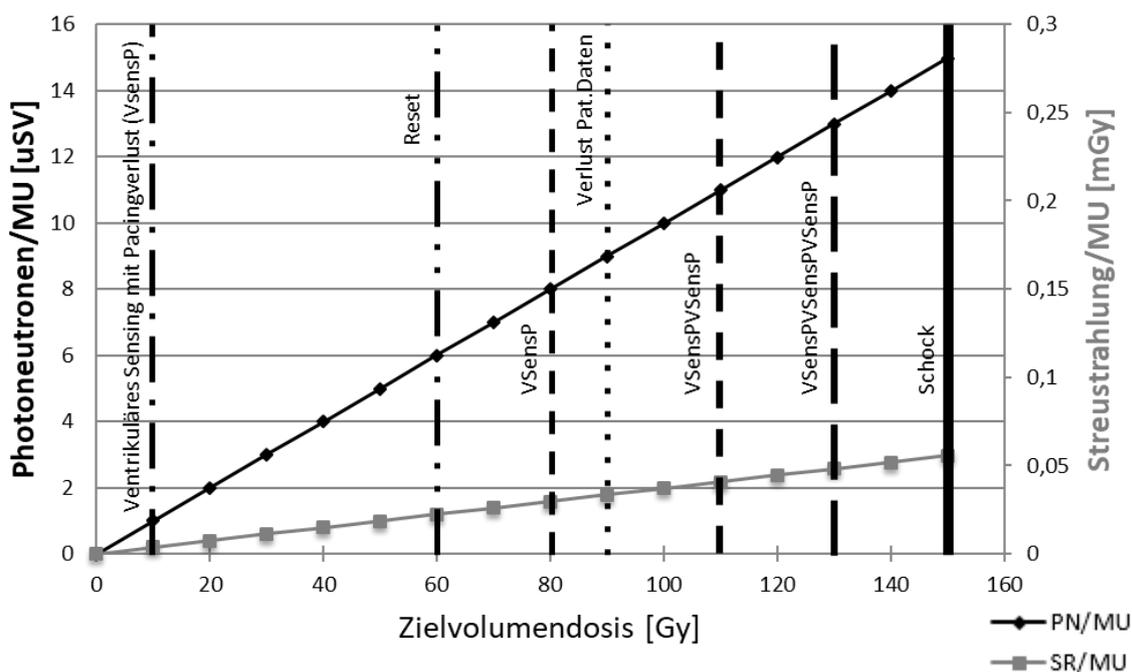


Abbildung 9: Ereignisse der indirekten Bestrahlung mit 18 MV dorsalem Stehfeld

Gruppe 1b:

Hier wurden die zuvor in Gruppe 1a verwendeten Geräte innerhalb des 18 MV Primärstrahls positioniert und mit einer Strahlengesamtdosis von 50 Gy direkt bestrahlt. Sofort nach Beginn der Bestrahlung lösten 2 der 4 ICDs (Medtronic Protecta DR D364DRG, Medtronic Protecta VR D364VRG) nach fehlerhafter Detektion von Kammerflimmern eine Schocktherapie aus. Zusätzlich konnte ein Spannungsverlust der Batterie in diesen Geräten festgestellt werden. Nach 20 Gy kam es zu einer erneuten Schockabgabe eines weiteren ICD (Boston Scientific Cognis 100-D). Ein ICD und 4 HSM zeigten sich in den Geräteabfragen nach jeweils 10 Gy bis zum Erreichen der Gesamtdosis von 50 Gy intakt, während 3 ICDs Fehlfunktionen gezeigt hatten (siehe Abbildung 10). Die durchgeführte Geräteabfrage nach 6 Wochen zeigte jedoch, dass bei 2 HSM (Vitatron SM) ein starker Batterieverlust zum vollständigen Geräteausfall (Hard Error) geführt hatte. Diese 2 HSM waren die einzigen permanent beschädigten Geräte innerhalb der Versuchsreihe.

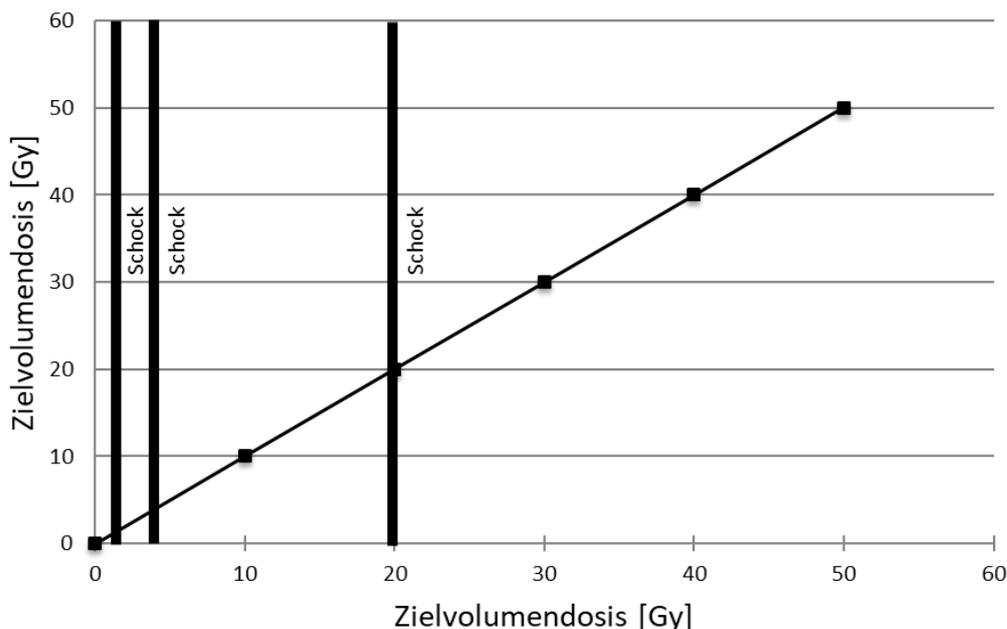


Abbildung 10: Ereignisse der direkten Bestrahlung mit 18 MV offenem Stehfeld

Gruppe 2:

15 ICDs wurden aufgeteilt auf zwei Messtage mit einem FFF-VMAT-Schema im Bereich der Prostata und Samenblasen (PCA) mit 6 MV und einer Gesamtstrahlendosis von 150 Gy bestrahlt. Die Entfernung zum Isozentrum betrug 45 cm. Die Bestrahlungsfeldgrenze zum nächsten CIED war 35 cm entfernt. Hierbei konnten keine strahleninduzierten Effekte festgestellt werden (siehe Abbildung 11).

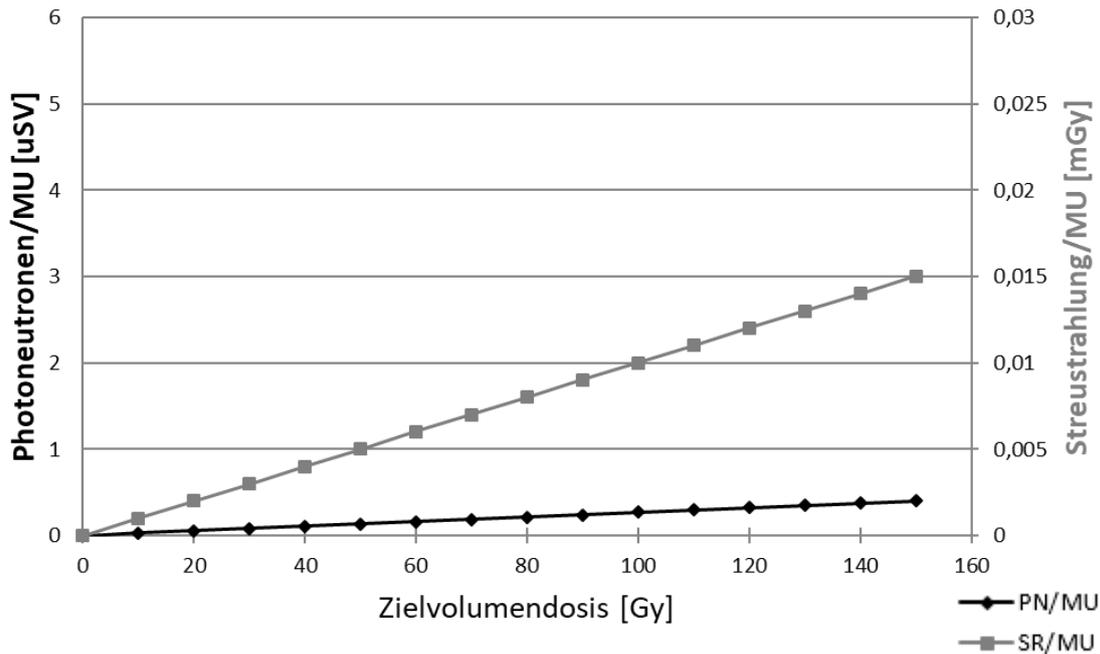


Abbildung 11: 6 MV FFF-VMAT PCA - Photoneutronen und Streustrahlung pro MU

Gruppe 3:

Der gleiche Versuchsaufbau wurde bei 15 ICDs mit einer Photonenenergie von 10 MV wiederholt. Dabei konnten folgende Ereignisse dokumentiert werden: Bei einer verabreichten Dosis von 90 bis 120 Gy fiel ein inadäquates Sensing mit Pacingverlust bei einem ICD (Medtronic Protecta DR D364DRG) auf. Bei 120 Gy folgte ein mehrmaliges inadäquates Sensing bei einem weiteren Gerät (Medtronic Protecta CRT_D D364TRG). Die CIEDs wurden während der Bestrahlung permanent über einen Monitor überwacht. Die Dauer des Pacingverlustes betrug unter 2 Sekunden mit konsekutiver Erholungsphase. Anschließend verlor ein Gerät (Medtronic Egida VR D394VRG) bei 130 bis 150 Gy alle Patientendaten. Innerhalb dieser Versuchsgruppe konnte 6 Wochen nach Bestrahlung bei der Kontrolluntersuchung ein elektrischer Reset eines ICDs (Biotronik Lumax 340 HF-T) festgestellt werden, welcher sich bis dahin unauffällig dargestellt hatte (siehe Abbildung 12, * Kontrolle nach 6 Wochen). Zusammenfassend trat bei 4 von 15 ICDs ein Fehler auf.

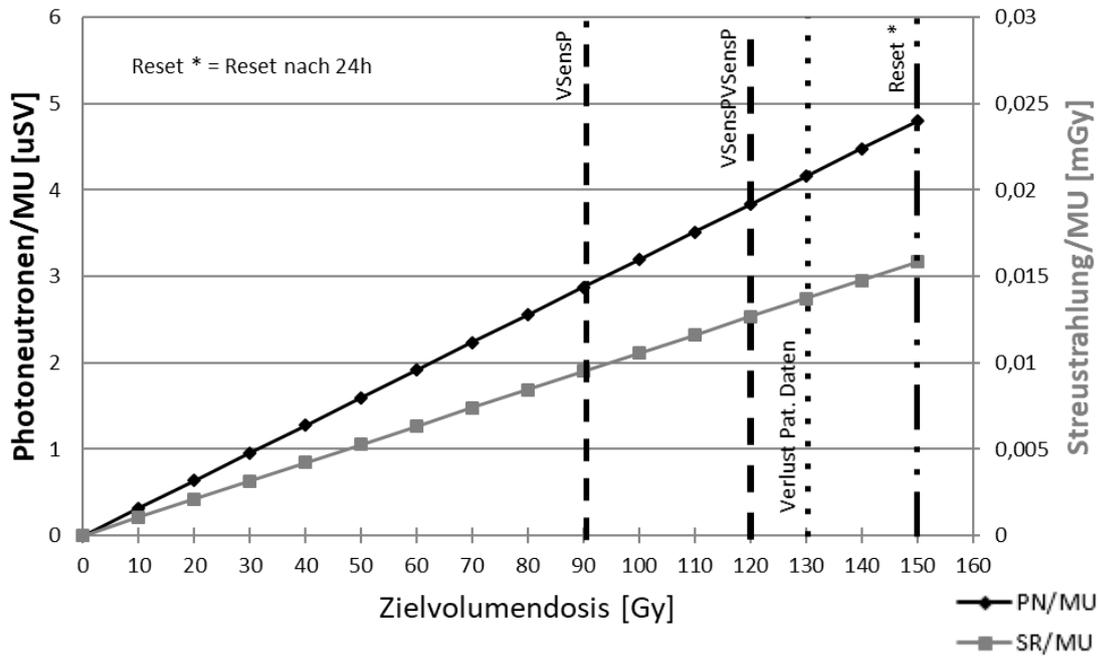


Abbildung 12: 10 MV FFF-VMAT PCA-Ereignisse

Gruppe 4:

Innerhalb dieser Versuchsgruppe wurden 15 ICDs an zwei Tagen mit einer Strahlenenergie Photonenenergie von 6 MV und einer Strahlengesamtdosis von 150 Gy ausgesetzt. Allerdings verwendeten wir hier einen FFF-VMAT-Bestrahlungsplan eines Patienten, der im Bereich des Mediastinums bestrahlt wurde. Die Entfernung des Bestrahlungsfeldes zum nächsten CIED betrug lediglich 2.5 cm. Auch hier wurden keine strahleninduzierten CIED-Ereignisse festgestellt (siehe Abbildung 13).

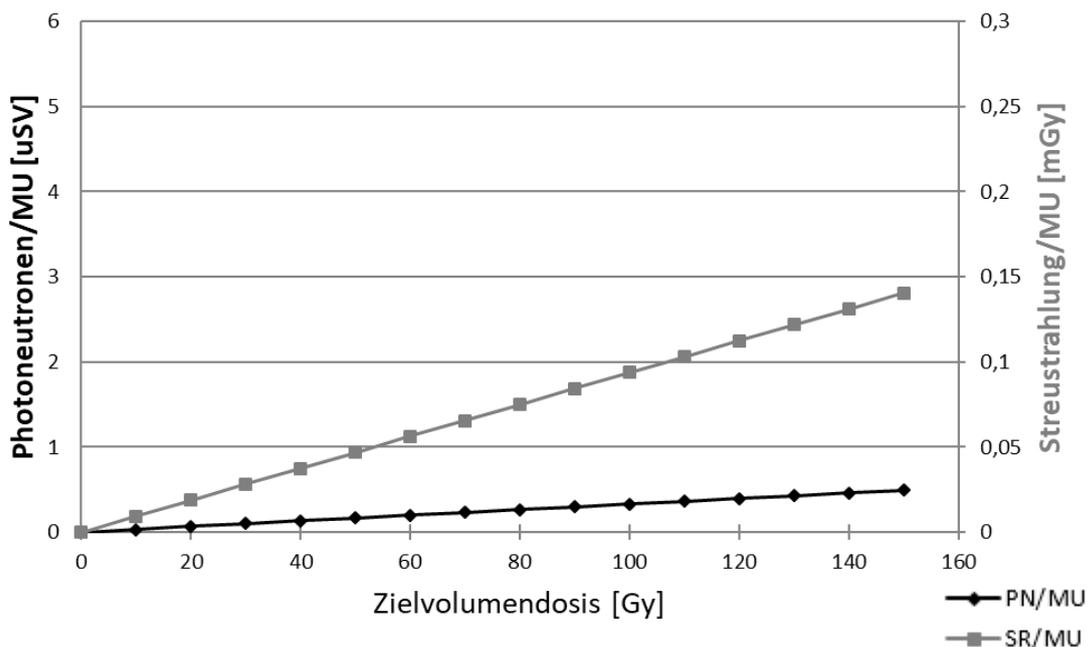


Abbildung 13: 6 MV FFF-VMAT Mediastinum - Photoneutronen und Streustrahlung pro MU

Gruppe 5:

Im Vergleich zur Gruppe 4 wurde der Versuchsaufbau, abgesehen von der Erhöhung der Photonenenergie auf 10 MV, beibehalten. Dabei wurden zwei Ereignisse beobachtet (siehe Abbildung 14): Bei Erreichen von 100 Gy löste ein Gerät (Medtronic Maximo DR D284DRG) nach fehlerhaftem Sensing einer ventrikulären Tachykardie einen inadäquaten Schock aus. Zwischen 120 und 150 Gy wurde bei einem ICD (Medtronic Protecta VR D364VRG) bei der Geräteabfrage ein Verlust aller Patientendaten bemerkt.

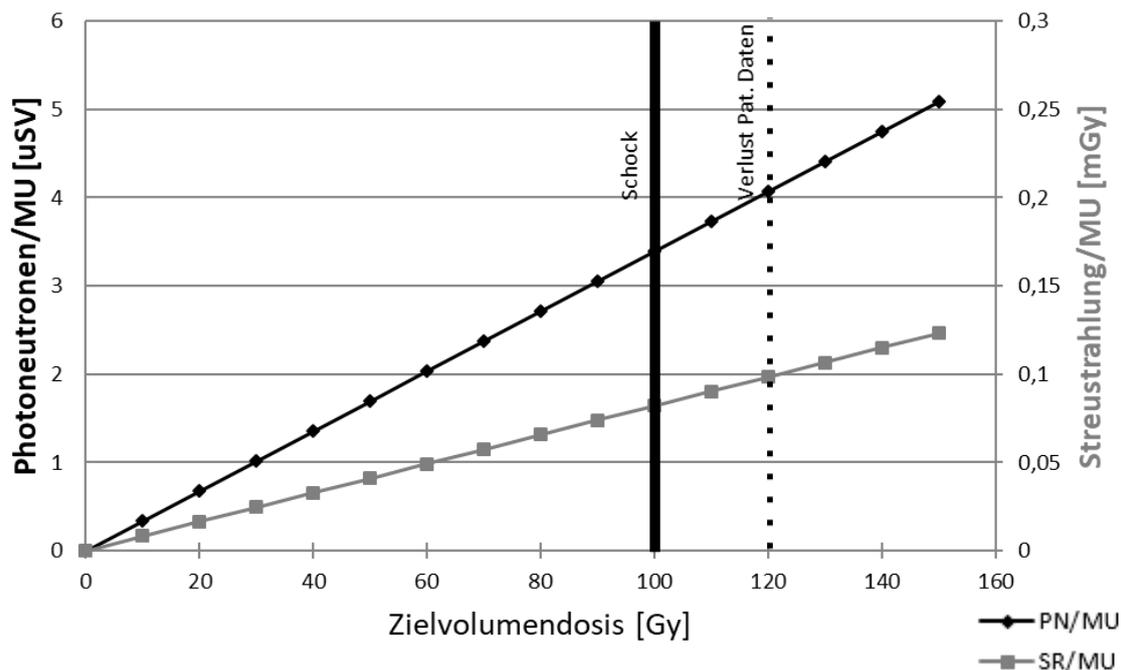


Abbildung 14: 10 MV FFF-VMAT Mediastinum - Ereignisse

3.3 Statistische Ergebnisse

Insgesamt wurden 68 CIEDs getestet, aufgeteilt in 64 ICDs (94.12 %) und 4 HSM (5.88 %). Die meisten Geräte ($n = 37$) stammten vom Hersteller Medtronic (54.41 %). Von den weiteren Geräten waren 26 von SJM (38.24 %), 4 von Biotronik (5.88 %) und eines von Boston (1.47 %) vertreten. 8 Geräte (11.76 %) wurden mit 18 MV Photonenstrahlung und einem dorsalem Stehfeld sowohl außerhalb wie auch innerhalb des Primärstrahls untersucht. Jeweils 30 Geräte (44.12 %) wurden mit einem Bestrahlungsplan im Bereich der Brustwirbelsäule bestrahlt (FFF-VMAT Mediastinum), sowie weitere 30 (44.12 %) mit einem Bestrahlungsplan im Bereich von Prostata und Samenblasen (FFF-VMAT PCA). Einer Photonenenergie von 6 MV wurden 30 Geräte (44.12 %) ausgesetzt. Mit 10 MV wurden 30 (44.12 %) Weitere bestrahlt. Insgesamt konnte bei 9 von 68 CIEDS (13.24 %) bei Lage außerhalb des

Primärstrahls ein Fehler detektiert werden. Bei 59 CIEDs (86.76 %) war dies nicht der Fall.

3.3.1 Energie

Es findet sich ein signifikanter Unterschied strahlenassoziierter Ereignisse zwischen 6 oder 10 MV im Vergleich aller geprüften ICDs ($n = 60$; Fishers Exakter Test: $p = 0.0237$). Bei 30 Geräten, die mit 10 MV bestrahlt wurden, trat bei 6 ein Fehler auf. Dies entspricht 20 % der mit 10 MV FFF-VMAT bestrahlten ICDs. Im Gegensatz dazu traten bei der Bestrahlung mit 6 MV keine Fehler auf. Bei Bestrahlung mit 10 MV ist das relative Risiko im Vergleich zur Verwendung von 6 MV um 2.25 erhöht (95%-Konfidenzintervall 1.67 - 3.03). Das Risiko einen CIED-Fehler auszulösen, ist folglich unter Verwendung einer Photonenenergie von 10 MV 2.25-mal so hoch wie unter 6 MV.

Die einzelne Betrachtung der verschiedenen Szenarien ergibt folgendes: Beim Vergleich der Ereignisse im Mediastinum-Szenarium findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen 6 und 10 MV ($n = 30$; Fishers Exakter Test: $p = 0.4828$). Gleiches gilt für die alleinige Betrachtung des Prostata-Szenariums ($p = 0.0996$). Allerdings erhöht sich das relative Risiko für einen strahleninduzierten Fehler bei FFF-VMAT Mediastinum mit 10 MV gegenüber 6 MV um 2.15 (95%-Konfidenzintervall 1.44 - 3.21). Im Vergleich hierzu ist das relative Risiko bei Bestrahlung mit dem PCA-Schema ($n = 30$) bei 10 MV um 2.36 erhöht (95%-Konfidenzintervall 1.51 - 3.70). Bei gemeinsamer Betrachtung beider Szenarien (FFF-VMAT im Bereich des Mediastinums und bei PCA) findet sich wie oben beschrieben ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Energien, weshalb sich die Ergebnisse in den einzelnen Szenarien durch die insgesamt geringe Anzahl stattgefundenener CIED-Ereignisse erklären lässt.

Vergleicht man die CIED-Fehlerhäufigkeiten von 18 MV mit 10 MV ($n = 38$), lässt sich trotz erhöhtem relativem Risiko von 1.93 (95%-Konfidenzintervall 0.57 - 6.55) und Odds Ratio von 2.4 (95%-Konfidenzintervall 0.49 - 1.32) keine signifikante Differenz berechnen ($p = 0.3631$). Stellt man jedoch die beobachteten Ereignisse der Bestrahlung mit 18 MV den Ergebnissen der Bestrahlung mit 6 MV gegenüber ($n = 38$), ergibt sich ein 7-fach erhöhtes Risiko ein Ereignis bei indirekter Bestrahlung mit 18 MV zu entwickeln (95%-Konfidenzintervall 3.11 - 15.76, $p = 0.00666$). 3 von 8 mit 18 MV bestrahlten CIEDs (37.5 %) waren nach dem Versuch defekt. Die statistischen

Ergebnisse bestätigen den bereits vermuteten Zusammenhang zwischen der Höhe der Photonenenergie und der Anzahl der Fehlerereignisse. Innerhalb der Versuchsgruppe 2 und 4 wurden bei 6 MV keine Ereignisse dokumentiert. Im Vergleich hierzu wurden in den Gruppen 3 und 5 bei den Bestrahlungen mit 10 MV insgesamt in 6 CIEDs Fehler ausgelöst. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich die Fehlerhäufigkeit mit Zunahme der verwendeten Photonenenergie erhöht. Lediglich bei niederenergetischer Bestrahlung von 6 MV konnten keinerlei Fehler beobachtet werden.

3.3.2 Zielvolumen

Im Folgenden soll analysiert werden, inwieweit die Distanz zwischen Isozentrum und den bestrahlten CIEDs Einfluss auf die Häufigkeit von Ereignissen genommen hat. Dazu werden die Fehlervorkommnisse der pelvinen und der thorakalen Bestrahlung miteinander verglichen, da je nach Bestrahlungsschema die Entfernung des Bestrahlungsfelds zu den Geräten differierte. Bei der pelvinen Bestrahlung befanden sich die Geräte mindestens 35 cm entfernt zum Primärstrahl. Der geringste Abstand beim thorakalen Bestrahlungsschema betrug lediglich 2.5 cm. Beim Vergleich des PCA- mit dem Mediastinum-Szenario ($n = 60$) fand sich hinsichtlich der strahleninduzierten Fehler kein signifikanter Unterschied (Fishers Exakter Test: $p = 0.6707$). Auch die einzelne Betrachtung der verschiedenen Zielvolumina (Mediastinum und PCA) bei 10 MV ($n = 30$) zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.6513$). Bei 15 CIEDs, die mit 10 MV im Bereich des Mediastinums bestrahlt wurden, kam es zu zwei Fehlfunktionen (inadäquate Schocktherapie, Patientendatenverlust). Im Bestrahlungsfeld PCA war das bei 4 von 15 CIEDs der Fall (Pacing-, Patientendatenverlust, Reset). Setzte man die ICDs der Streustrahlung von 6 MV mit FF-VMAT aus, konnten keinerlei Fehlfunktionen beobachtet werden unabhängig davon ob sie nahe (bis 2.5 cm) oder entfernt (ab 35 cm) vom Primärstrahl platziert wurden. Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass die Distanz zwischen CIED und Isozentrum des Behandlungsstrahls ohne Relevanz ist. Ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Fehlfunktionen und der Entfernung der Geräte vom Bestrahlungsfeld kann nicht bestätigt werden.

3.3.3 Streustrahlung und Photoneutronen

Die bei den jeweiligen Messversuchen erfassten Werte bezüglich der Streustrahlung und der Photoneutronen werden in den Abbildungen 15 bis 18 grafisch dargestellt. Zusätzlich werden die Werte MU-normiert gezeigt.

Streustrahlung:

In allen ICD-Positionen (sowohl an der CIED-Position am nächsten (sSR) und am weitesten (fSR) zur Bestrahlungsfeldgrenze, sowie in der Mitte des CIED-Feldes (mSR)) lagen die hier gemessenen Streustrahlungswerte deutlich unter den in der Literatur empfohlenen Schwellenwerten von 2 Gy für HSM bzw. 1 Gy für ICDs (Tabelle 7).^{15, 46, 52} Die Streustrahlung wurde innerhalb des Arrays an drei verschiedenen Positionen gemessen. sSR bezeichnet hierbei, den gemessenen Streustrahlenwert an der CIED-Position, welche am kürzesten (shortest) vom Isozentrum entfernt war. fSR wurde an der entferntesten (farthest) Position des Arrays der CIEDs im Verhältnis zum Isozentrum ermittelt. Der Streustrahlungswert (mSR), der in der Mitte (middle) des Arrays, also in einer CIED-Position 10 cm entfernt vom thorakalen 18 MV 3D-CRT-Strahl gemessen wurde, lag bei 3,26 mGy (0.004 mGy/MU). Beim Vergleich der Streustrahlungswerte innerhalb der jeweiligen FFF-VMAT-Schemata (6 MV vs. 10 MV) zeigen sich keine oder nur minimale Unterschiede im Hinblick auf die Absolut- und die MU-normierten Werte (siehe Tabelle 7, sowie Abbildung 15 und 16).

Gruppe	Strahlendosis (Gy)	MU	PN (mSv)	sSR (mGy)	fSR (mGy)	mSR (mGy)	PN/MU (mSv)	mSR/MU (mGy)
18 MV thorakale 3D-CRT	10	881	879	92.8	1.35	3.26	1.0	0.004
6 MV PCA FFF-VMAT	10	4430	119	9.15	2.7	4.43	0.03	0.001
10 MV PCA FFF-VMAT	10	4099	1310	8.5	2.31	4.32	0.32	0.001
6 MV Med FFF-VMAT	10	2048	67.6	259.8	10.65	19.2	0.03	0.009
10 MV Med FFF-VMAT	10	2328	789	247.6	11.9	19.1	0.34	0.008

Tabelle 7: Gemessene Streustrahlen- und Photoneutronenwerte

Auffällig ist aber, dass die absoluten Streustrahlungswerte im Bereich des FFF-VMAT-Mediastinum-Schemas im Vergleich zum angewendeten PCA-Schema etwa um das Vierfache erhöht waren (siehe Abbildung 15).

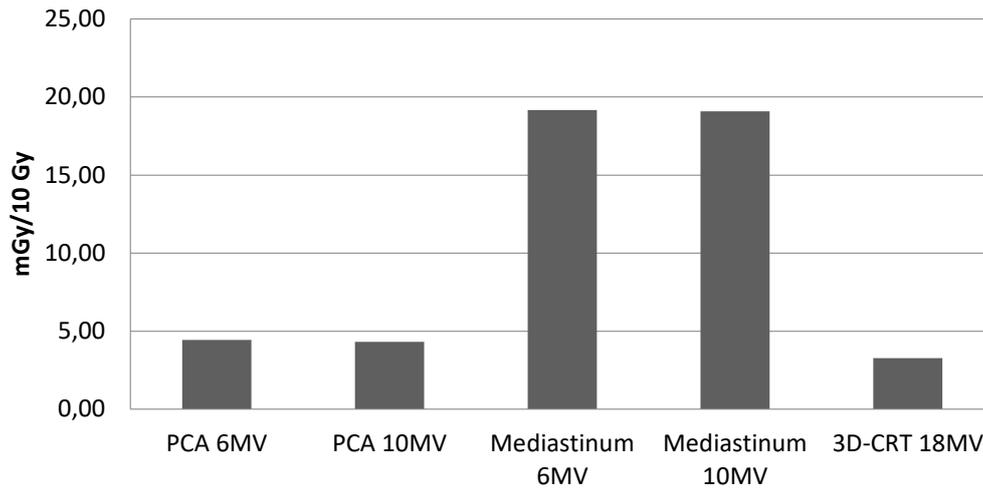


Abbildung 15: Streustrahlungswerte der verschiedenen Bestrahlungsschemata

Unter Berücksichtigung der Monitoreinheiten (MU) führte eine Bestrahlung mit dem Mediastinalplan im CIED-Bereich zu fast 10-fach höherer Streustrahlung im Vergleich zur Bestrahlung im kleinen Becken (siehe Abbildung 16).

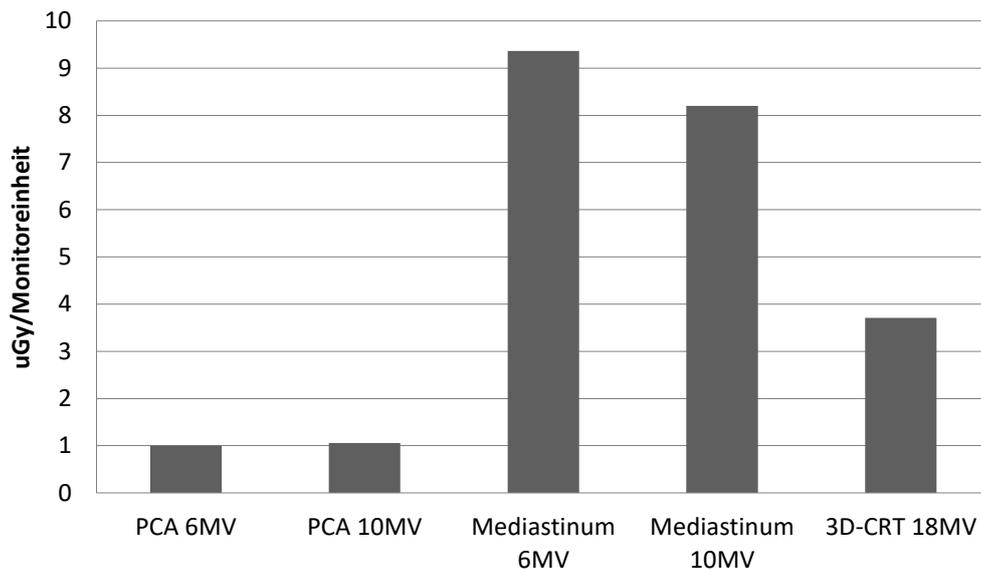


Abbildung 16: Streustrahlungswerte pro MU der verschiedenen Bestrahlungsschemata

Photoneutronen:

Wie erwartet, konnten erheblich unterschiedliche Photoneutronenwerte zwischen den verwendeten Photonenenergien 6 und 10 MV gemessen werden (siehe Tabelle 2). Betrachtet man die erhobenen Photoneutronenwerte, so lassen sich deutlich höhere Messwerte bei 10 MV feststellen (siehe Abbildung 17 und 18).

Photoneutronen

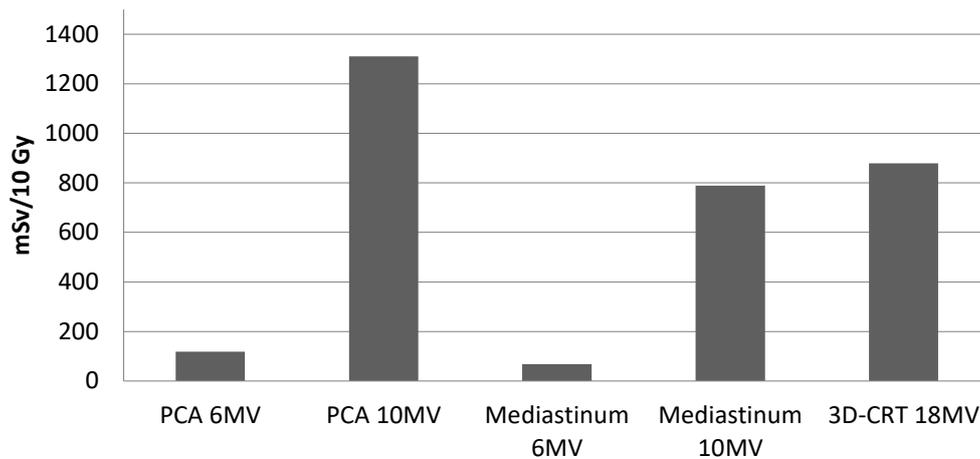


Abbildung 17: Photoneutronenwerte der verschiedenen Bestrahlungsschemata

Beim FFF-VMAT-PCA-Szenario mit 35 cm Entfernung des Bestrahlungsfelds vom CIED-Feld resultierte die Bestrahlung mit 6 MV bei 10 Gy im CIED-Feld in 119 mSv Photoneutronen (0.03 mSv/MU), wohingegen sich bei 10 MV ein über zehnfacher Wert von 1310 mSv (0.32 mSv/MU) ergab. Gleiches konnte für das Bestrahlungsschema FFF-VMAT Mediastinum mit 2.5 cm Entfernung zur CIED-Feldgrenze gezeigt werden.

Photoneutronen/MU

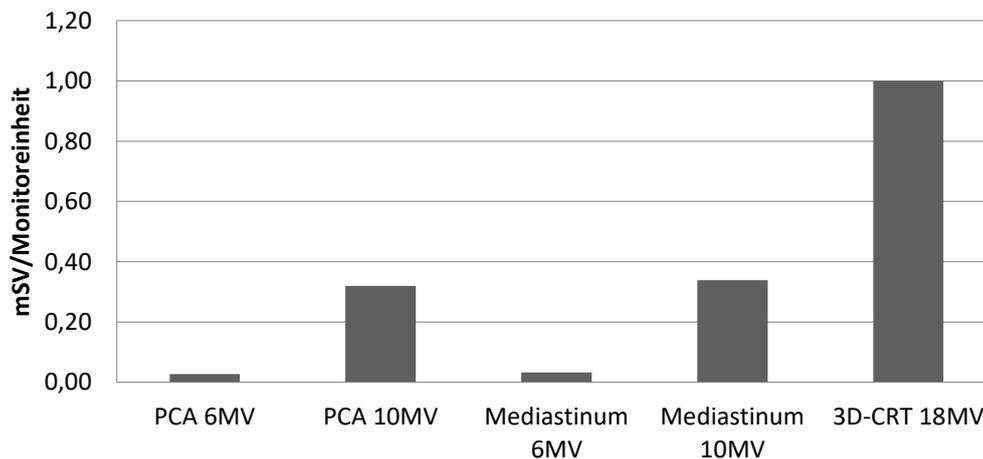


Abbildung 18: Photoneutronenwerte pro MU der verschiedenen Bestrahlungsschemata

Bei der Bestrahlung mit 6 MV entstanden 67.6 mSv Photoneutronen (0.03 mSv/MU) im CIED-Feld während bei 10 MV 789 mSv Photoneutronen (0.34 mSv/MU) gemessen wurden. Die Messungen bei 18 MV 3D-CRT ergaben 879 mSv Photoneutronen (0.99

mSv/MU). Eine Korrelation der verwendeten Photonenenergie mit der Häufigkeit von Fehlfunktionen wurde, wie im Kapitel 3.3.1 erläutert, bestätigt.

3.3.4 Batterie

Um den Einfluss der strahlentherapeutischen Verfahren auf die Batteriespannung zu überprüfen, wurde der Batteriestatus zu Beginn mit dem Batteriestatus nach 6 Wochen verglichen und die prozentuale Änderung für jedes Gerät ($n = 66$) berechnet (siehe Anhang 1). Eine Auflistung der Batteriekapazitätsänderung jedes CIEDs befindet sich im Anhang 1. Bei 2 Medtronic-HSM war eine Abfrage nach 6 Wochen aufgrund einer Batterieerschöpfung nicht mehr möglich. Beide HSM hatten zuvor bei der Geräteabfrage nach einer indirekten Bestrahlung mit 18 MV 3D-CRT und einer Gesamtdosis von 150 Gy keine Fehlfunktionen gezeigt und befanden sich daraufhin direkt im Strahl eines 18 MV offenen Stehfeldes mit weiteren 50 Gy.

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Abfall der Kapazität zwischen Beginn und Kontrolle nach 6 Wochen (Wilcoxon-Test: $p < 0.0001$). Im Durchschnitt sank die Kapazität um 2.59 % im Vergleich zum Ausgangswert. Bei 53 Geräten trat ein Spannungsverlust, bei 10 Geräten keine Veränderung und bei 3 Geräten eine geringe Spannungszunahme auf. Keines der mit FFF-VMAT Mediastinum- oder PCA-Plänen bestrahlten Geräte zeigte ERI an oder hätte im Patienten ausgewechselt werden müssen. Trotz der dokumentierten Abnahme der Batteriekapazität fand sich keine Korrelation (Shapiro-Wilk-Test $p < 0.0001$) zwischen Batterieabnahme und Streustrahlung (SR/MU) oder den gemessenen Photoneutronen (PN/MU) (SR/MU: $p = 0.6505$; PN/MU: $p = 0.4548$). Die Regressionsanalyse konnte ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Kapazitätsabnahme und Streustrahlung oder Photoneutronen bestätigen (SR/MU: $p = 0.6505$; PN/MU: $p = 0.4548$). Auch die Höhe der Photonenenergie zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Batteriekapazität (Kruskal-Wallis-Test: $p = 0.1213$; Testgröße 4.2195). Die Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen Veränderungen in der Batteriekapazität und den Herstellern ist aufgrund der unterschiedlichen Anzahl der Geräte der jeweiligen Hersteller (Medtronic ($n = 35$), SJM ($n = 26$), Biotronik ($n = 4$), Boston ($n = 1$)) schwierig. Vergleicht man lediglich die beiden großen Hersteller Medtronic und SJM mittels U-Test, ist kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen.

3.3.5 Hersteller

Obwohl die Studie nicht für einen Vergleich der Gerätehersteller konzipiert ist, zeigt sich eine Korrelation zwischen Herstellern und strahlungsinduzierten CIED-Ausfällen ($p = 0.0196$). Es werden die strahleninduzierten Ergebnisse aller indirekt einer Streustrahlung ausgesetzten CIEDs einberechnet, da die direkte Stehfeld-Bestrahlung lediglich zur Überprüfung der bereits in der Literatur beschriebenen Schädigungsmechanismen genutzt wurde und hier explizit die Ereignishäufigkeit bei indirekter Bestrahlung untersucht wird. Aus diesem Grund wird bei Berechnungen mit dem Boston-Gerät (ohne Fehlfunktion bei indirekter Bestrahlung mit 18 MV 3D-CRT) kein Fehlerereignis berücksichtigt, obgleich eine Schockabgabe bei Lage im Primärstrahl induziert wurde. Bei der folgenden statistischen Beurteilung bleibt der Hersteller Boston vorerst unberücksichtigt, da von diesem nur ein Gerät vertreten war. Im exakten Fisher Test ($p = 0.0196$) zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der CIED-Fehlerhäufigkeit und den Herstellern. Bei einem von 4 Biotronik-Geräten und 8 von 37 Medtronic-Geräten wurde ein Defekt ausgelöst (siehe Abbildung 19).

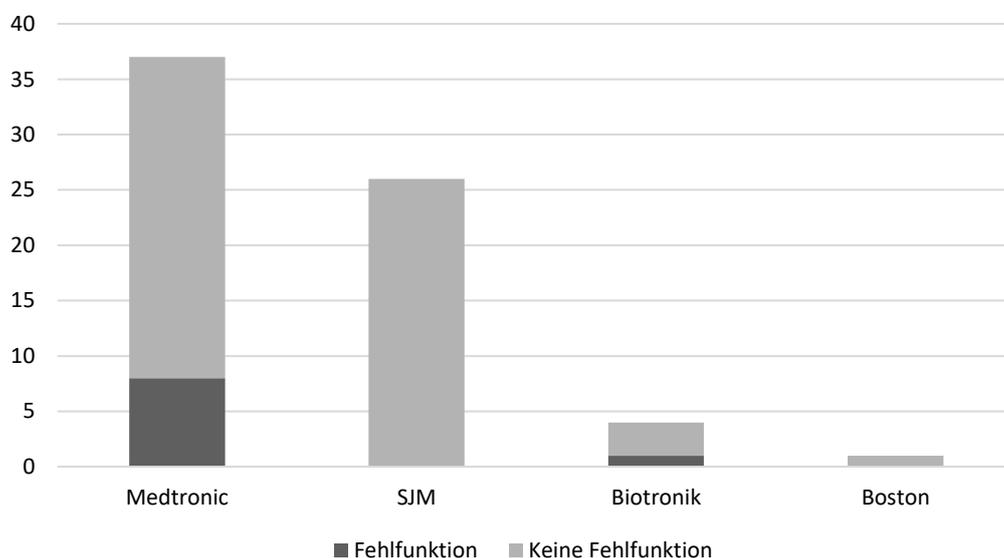


Abbildung 19: Anzahl der CIEDs mit Fehlfunktion nach Hersteller

Insgesamt zeigten 9 von 67 Geräten strahleninduzierte CIED-Fehler. Dies entspricht 13.43 % (1.49 % Biotronik, 11.94 % Medtronic, 0 % SJM) aller geprüften CIEDs. Von den Geräten mit Fehler waren 11.11 % von Biotronik und 88.89 % von Medtronic. Betrachtet man die einzelnen Hersteller gesondert, traten bei 21.62 % der Medtronic-

Geräte ein Defekt auf. Für die weiteren Hersteller ergibt sich folgendes: 25 % der Biotronik-Geräte mit und 75 % ohne Fehlermeldung; 0 % der SJM-Geräte mit und 100 % ohne Fehlermeldung (siehe Abbildung 20).

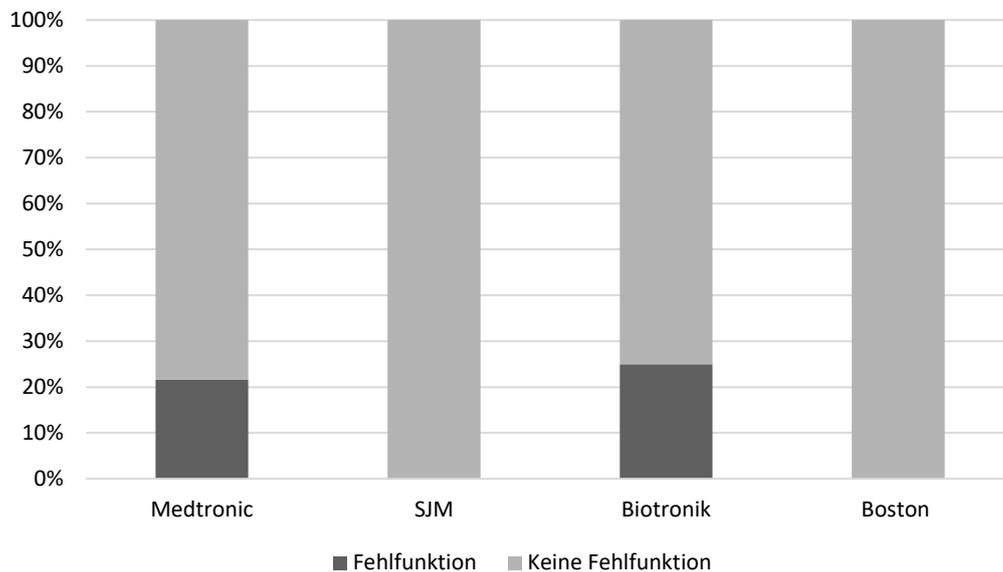


Abbildung 20: Prozentualer Anteil der CIEDs mit Fehlfunktion nach Hersteller

Auch wenn man das Boston-Gerät in die statistische Auswertung miteinbezieht ($n = 68$), zeigt sich weiterhin ein signifikanter Unterschied in der Fehlerhäufigkeit zwischen den Herstellern ($p = 0.0319$). Bei gesonderter Betrachtung der mit 10 und 18 MV bestrahlten CIEDs ($n = 37$), ergibt sich ebenfalls eine signifikante Relation ($p = 0.0088$), selbst wenn man das Boston-Gerät mitberücksichtigt ($p = 0.0143$).

Berücksichtigt man nur die beiden großen Hersteller Medtronic und SJM, deren Geräte den größten Anteil darstellen ($n = 63$), wird offensichtlich, dass strahleninduzierte Fehlfunktionen ausschließlich in Medtronic-Geräten auftraten ($p = 0.0167$). Von 37 Medtronic-Geräten (58.73 %) wiesen 8 einen strahleninduzierten CIED-Fehler auf. Hierzu zeigte keines der 26 SJM-CIEDs (41.27 %) eine Fehlfunktion. In diesem Vergleich zwischen Medtronic und St. Jude wiesen also nur Medtronic Geräte einen strahleninduzierten Fehler auf. 5 Medtronic-CIEDs (3 HSM, 2 ICDs) wurden in der Versuchsgruppe 1a (18 MV, dorsales Stehfeld) mit 2 SJM-CIEDs (1 HSM, 1 ICD) und einem Boston-ICD verglichen. Dabei entwickelten 4 Medtronic-CIEDs (siehe Anhang 2) Gerätefehlfunktionen, während alle anderen Geräte bei der indirekten Bestrahlung unbeschädigt blieben. Bei Lage im Primärstrahl (Gruppe 1b) blieben nur die SJM-CIEDs intakt, während eine inadäquate Schocktherapie in 2 Medtronic-ICDs und einem Boston-ICD induziert wurde. Bei den FFF-VMAT-Bestrahlungen mit 10 MV

versagten 2 von 8 Medtronic-ICDs in der Mediastinalgruppe im Vergleich zu 6 intakten SJM-ICDs und einem intakten Biotronik-ICD. Ähnliches konnte in der PCA-Gruppe mit Fehlern in 3 von 8 Medtronic-ICDs und in einem Biotronik-Gerät (im Vergleich zu 6 intakten SJM ICDs) beobachtet werden.

4 DISKUSSION

Anhand 68 voll funktionsfähiger, explantierter CIEDs wurden in dieser systematisch mechanistischen Studie verschiedene Bestrahlungsregime moderner Strahlentherapieverfahren angewendet, um die Häufigkeit strahlentherapie-assoziiertes CIED-Fehlerereignisse zu quantifizieren und zu evaluieren. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen in den folgenden Kapiteln nochmals reflektiert und im Vergleich mit der verfügbaren Evidenz diskutiert werden.

Mittels indirekter und direkter Bestrahlung konnten verschiedene Schädigungsmechanismen von hochenergetischer 18 MV Photonenstrahlung auf insgesamt 8 CIEDs gezeigt werden (proof of principle, Versuch 1a). Die hochenergetische Bestrahlung außerhalb des Primärstrahls mit einer Gesamtdosis von bis zu 150 Gy führte bei 3 der 8 CIEDs zu Fehlfunktionen (Pacing-, Patientendatenverlust, Reset, inadäquate Schockabgabe). Unmittelbar nach Positionierung innerhalb eines 40 x 40 großen offenen Strahlenfeldes und direkter Bestrahlung mit weiteren 50 Gy (Versuch 1b) wurde in 2 von 4 ICDs nach fehlerhafter Detektion von Kammerflimmern eine Schocktherapie ausgelöst. Dies erfolgte in diesem zusammengesetzten Versuch aus hoher Neutronenbelastung (1a) gefolgt von direkter Strahlenbelastung (1b) bei insgesamt 3 von 4 untersuchten ICDs. Zudem wurde nach einer Geräteabfrage nach 6 Wochen festgestellt, dass 2 der 4 bestrahlten HSM aufgrund eines starken Batterieverlustes permanent beschädigt waren, was im klinischen Alltag zu einem Gerätewechsel geführt hätte. Somit kann die in der Literatur genannte Empfehlung, dass CIEDs sich niemals innerhalb des Primärstrahls befinden sollten, bestärkt werden.^{15, 65}

Zur Simulation klinisch relevanter Szenarien wurden zwei ausgleichsfilterfreie, intensitätsmodulierte Rotationsbestrahlungsszenarien (FFF-VMAT PCA und Mediastinum) mit 6 und 10 MV Photonenstrahlung an jeweils 15 ICDs angewendet. Kein ICD lag innerhalb dieser Szenarien innerhalb des Primärstrahls. Die Ergebnisse zeigen, dass das Risiko einer CIED-Fehlfunktion bei Verwendung von 10 MV Photonenstrahlung im Vergleich zu 6 MV um das 2.25-fache erhöht ist. Insgesamt konnten bei 6 von 30 ICDs bei hochenergetischer FFF-VMAT-Bestrahlung mit 10 MV CIED-Fehler (Patientendatenverlust, Reset, inadäquates Sensing ohne und mit

Schocktherapie) beobachtet werden, wohingegen keine Fehlfunktionen bei der niedrigerenergetischen Bestrahlung mit 6 MV zu beobachten waren. Die Photonenenergie sollte bei Behandlung von CIED-Patienten folglich auf 6 MV begrenzt werden.

Die Distanz zwischen Isozentrum und den bestrahlten ICDs hatte dabei keinen Einfluss auf die strahleninduzierte Fehlerhäufigkeit. Eine Vergrößerung des Abstands zwischen Bestrahlungsfeld und den CIEDs von 2.5 auf 35 cm führte nicht zu einer geringeren Fehlerrate. Eine niedrigerenergetische Bestrahlung mit 2.5 cm entfernten Zielvolumina und Gesamtdosis von 150 Gy wurde ohne ICD-Fehlfunktionen appliziert. Bei Betrachtung des CIED-Herstellers wird deutlich, dass SJM-CIEDs keine Fehlfunktionen erlitten hatten. Demgegenüber wurden in insgesamt 8 von 37 Medtronic-CIEDs Gerätedysfunktionen beobachtet. Eine signifikante Abnahme der Batteriekapazität von durchschnittlich 2.59 % konnte beim Vergleich vor und 6 bis 8 Wochen nach den Bestrahlungsversuchen identifiziert werden. 2 HSM, die sich innerhalb des Primärstrahls befanden, zeigten aufgrund eines massiven Spannungsverlust ERI an und waren dauerhaft beschädigt. Ein Zusammenhang zwischen Batterieverlust und den gemessenen Streustrahlungs- und Photoneutronenwerten wurde nicht bestätigt. Die in den verschiedenen Versuchskonstellationen ohne direkte Bestrahlung gemessenen Streustrahlungswerte lagen deutlich unter den für CIEDs angegebenen Grenzwerten (HSM: 2 Gy, ICD: 1 Gy). Die Versuchsergebnisse zeigen außerdem, dass hohe Dosisraten von bis zu 2500 cGy/min unter den gegebenen Voraussetzungen keine CIED-Schäden verursachen.

4.1 Limitationen der Studie

Verschiedene Limitationen beeinflussen die Aussagekraft der Studie. Bei den verwendeten CIEDs handelte es sich nicht um neuwertige, sondern um explantierte Geräte, welche nicht aus Gründen der begrenzten Batteriekapazität oder einer bestehenden Fehlfunktion entfernt wurden. Alle Geräte wurden zu Beginn geprüft und für voll funktionsfähig befunden. Dennoch wurde die individuelle Vergangenheit jedes einzelnen CIEDs nicht vollständig abgeklärt. In dieser Studie wurden keine Daten einer Kontrollgruppe, die keiner Strahlung ausgesetzt war, erhoben. Stattdessen werden die Ergebnisse der Geräteabfragen vor den Experimenten als Kontrolle genutzt.

Durch die begrenzte Anzahl der Geräte ist ein definitives Ergebnis, vor allem was die Effekte auf die verschiedenen Modelle der Hersteller angeht, nicht festzulegen. Da die Anzahl der zur Verfügung gestellten Geräte limitiert war, wurden zur Bestätigung der Schädigungsmechanismen bei indirekter und direkter Bestrahlung mit 18 MV dieselben Geräte verwendet. Das heißt, dass die fehlerhaften Geräte bei direkter Bestrahlung im Versuch 1b bereits zuvor der Streustrahlung des dorsalen Stehfeldes im Versuch 1a ausgesetzt waren. Bei den statistischen Berechnungen wird aus diesem Grund die Fehleranzahl nur nach der ersten, indirekten Bestrahlung berücksichtigt. In mehreren In-vitro Experimenten ist bereits hinlänglich bewiesen worden, dass eine direkte Bestrahlung Schäden an den elektrischen Bauteilen der CIEDs verursacht.^{63,}⁶⁶ Daher wurde dieser Versuch so geplant, dass erst die indirekte Bestrahlung mit ausreichend hohen und daher sicher Photoneutronen-bildenden Photonenenergien die bis dato unbestrahlten CIEDs belasten sollten und dann in der Folge nach Überprüfung und Sicherstellung der Funktionsfähigkeit die direkte Bestrahlung erfolgen sollte. Dies diente dann der Bestätigung des bekannten Schädigungsmechanismus der direkten Bestrahlung.

Durch die unterschiedliche Anzahl der Geräte der jeweiligen Hersteller, war es nicht möglich die gleiche Geräteanzahl aller Hersteller auf die verschiedenen Versuchsgruppen zu verteilen. Daher wurden bestimmte Gerätehersteller häufiger untersucht als andere. Die Verteilung der Gerätefirmen in dieser Studie könnte jedoch die Prävalenz bestimmter CIED-Modelle in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland widerspiegeln. Zudem wurde nur bedingt randomisiert, welche Geräte in die Versuchsgruppen zugeordnet werden, da die verschiedenen Hersteller gleichermaßen über alle Gruppen verteilt werden sollten. Daher wurden die Geräte nach Hersteller sortiert und so verteilt, dass in jeder Gruppe eine vergleichbare Anzahl vorlag. Welches Gerät des jeweiligen Herstellers in welche Gruppe kam, wurde dann zufällig ausgewählt. Die ungleiche Anzahl der Herstellergeräte muss auch bei der statistischen Auswertung beachtet werden. Beispielsweise standen von den Herstellern Medtronic (n = 37) und SJM (n = 26) deutlich mehr Geräte zur Verfügung als von den Herstellern Biotronik (n = 4) oder Boston (n = 1). Um dies zu berücksichtigen, wurden bei der statistischen Auswertung Berechnungen sowohl mit allen Geräten, als auch ohne das Boston-Einzelgerät, durchgeführt. Zudem wurden in ausgewählten Fällen nur die beiden am häufigsten vertretenden Hersteller in die statistische Analyse einbezogen.

Außerdem ist die stattgefundene Batterieabnahme schwer zu beurteilen. Da die Batteriekurve nicht nur abhängig vom Gerätetyp und Hersteller ist, sondern sich zudem nicht linear darstellt, ist es schwierig eine Grenze zu ziehen, ab wann von einem signifikanten Spannungsverlust durch die Bestrahlung gesprochen werden kann.

Angesichts der begrenzten Anzahl an CIEDs und der praktischen Durchführbarkeit wurden lediglich zwei unterschiedliche Zielvolumina verwendet, um die Rolle der Distanz zwischen Zielvolumen und CIED zu untersuchen. Die Distanzen betragen 2.5 beziehungsweise 35 cm und können daher als stellvertretend für Bestrahlungen direkt neben und weit entfernt vom CIED angesehen werden.

Eine weitere Limitation stellt die telemetrische Überwachung der CIEDs während der Bestrahlungsversuche dar. Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von telemetrischen Abfragegeräten, konnten maximal 5 CIEDs gleichzeitig überwacht werden. Da die Gruppen 2 bis 5 sich jedoch auf jeweils zwei Messtage aufteilen, war die Überwachung bei 10 von jeweils 15 Geräten innerhalb einer Gruppe möglich. Die direkte Überwachung während der Bestrahlungszeit war also in 5 von 6 CIEDs in den 18 MV-Experimenten (Gruppe 1a/b) und in 10 von 15 ICDs in jedem VMAT-Experiment (Gruppe 2-5) möglich. Allerdings konnte im Umkehrschluss bei 5 von jeweils 15 CIEDS einer Gruppe keine telemetrische Überwachung in Echtzeit durchgeführt werden. Informationen über intermittierende und transiente CIED-Fehler können daher nur in 2/3 aller untersuchten CIEDs ermittelt werden. Daher ist es möglich, dass weitere Ereignisse wie inadäquates Sensing oder andere temporäre Softwarefehler bei den jeweiligen Kontrollabfragen zwischen den 30 Gy Bestrahlungseinheiten nicht entdeckt wurden. Dennoch sind die aufgezeichneten strahlungsinduzierten CIED-Effekte gültig und es ist keine weitere Untersuchung bekannt, die eine vergleichbar große Anzahl von CIEDs während einer Bestrahlung direkt überwacht hat. Größere Fehlfunktionen wie der Verlust der Patientendaten oder auch ein inadäquates Sensing mit konsekutiver Schockabgabe wurden nicht übersehen, da diese Ereignisse gespeichert und auch ohne telemetrische Echtzeitüberwachung detektiert werden.

Es wurde eine Gesamtdosis von jeweils 150 Gy innerhalb weniger Stunden pro Versuch appliziert. Dies entspricht nicht der üblichen Normofraktionierung im Alltag.

Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass die elektrischen Bauteile eines CIEDs einem Fraktionierungseffekt mit entsprechender Erholung von sublethalen Schäden analog biologischem Normalgewebe unterworfen sind. Eine genaue Nachbildung des menschlichen Gewebes mit seiner Heterogenität ist nicht möglich. Mit einem wasseräquivalentem Plattenphantom und bereits am Patienten angewendete Bestrahlungsplänen wurde jedoch ein Szenario verwendet, welches dem klinischen Alltag möglichst nahekommen sollte.

Des Weiteren sind die hier berichteten Ergebnisse nur bedingt auf HSM übertragbar, da diese nur zur Überprüfung der Schädigungsmechanismen verwendet wurden. Für die weiteren Versuche standen ausschließlich ICDs zur Verfügung. Da sich jedoch gezeigt hat, dass ICDs im Vergleich zu HSM empfindlicher gegenüber Strahlung sind^{46, 49}, kann davon ausgegangen werden, dass die hier beschriebenen Effekte wenn nicht ebenso, dann jedoch mit größerer therapeutischer Breite auf HSM übertragen werden können.

Die Ergebnisse sind zwar nur für ausgleichsfilterfreie VMAT gültig, die für die Analyse des Unterschieds zwischen neutronenproduzierenden (10 MV) und neutronenfreien Energien (6 MV) angewendet wurde, jedoch kann davon ausgegangen werden, dass in Bezug auf die Zukunft der Strahlentherapie insbesondere die ausgleichsfilterfreie VMAT mit hohen Dosisraten von Belang sein wird und daher die Übertragbarkeit auf die klinische Routine daher gegeben ist.

Die Streustrahlungs- und Photoneutronendosis wurden nicht in dreifacher Ausführung gemessen, da klinische 3D-CRT und VMAT-Bestrahlungspläne auf einem Linearbeschleuniger verwendet wurden, welcher im klinischen Alltag genutzt wird und Qualitätssicherheitsprotokollen unterworfen ist. Spezifische dosimetrische Differenzen, wie sie bei verschiedenen VMAT-Bestrahlungsplänen mit unterschiedlicher Monitoreinheit auftreten, sollten in dieser Untersuchung nicht verglichen werden. Diese Studie wird nicht als dosimetrische Untersuchung gesehen, sondern versucht CIED-Effekte in Hinblick auf die Korrelation mit der allgemein beobachteten Streustrahlung und Neutronendosis zu analysieren.

Es handelt sich bei dieser Arbeit nicht um eine In-vivo-Studie. Einige Fehlfunktionen können jedoch ausschließlich in vivo beobachtet werden, wie beispielsweise der „Runaway-HSM/ICD“.^{53, 54}, da hier die verstellten Reizschwellen der CIEDs mit dem Eigenrhythmus des Patienten konkurrieren, was in In-vitro-Versuchen nicht nachzuahmen ist. Andererseits handelt es sich bei den meisten In-vivo-Studien um Fallberichte einzelner Ereignisse (siehe Anhang 4) und eine mit dem hier präsentierten Versuchsaufbau angelegte In-vivo-Studie (am Tier) wird schwer umzusetzen sein. Die Anzahl der Fälle in In-vivo-Studien ist folglich deutlich geringer und die Vergleichbarkeit der verschiedenen CIEDs und Therapieregime eingeschränkt. Auch in bisher berichteten In-vitro-Studien ist die Anzahl der CIEDs oft limitiert (siehe Anhang 3). Populationsstudien mit einer großen Fallanzahl sind hingegen meist retrospektiv (siehe Anhang 4) und können Fehlfunktionen unterschätzen, da ein systematisches kardiologisches Follow-Up, sowie eine zuverlässige Kontrolle aller Geräte vor und nach Radiotherapie bei hoher Stichprobenanzahl schwierig durchzuführen ist.^{19, 35, 67}

4.2 Ergebnisse vorheriger Studien

Bisher gab es keine Studie, die prospektiv voll funktionstüchtige CIEDs in dieser Anzahl mit den neuesten modernen Radiotherapieverfahren indirekt bestrahlt und in Echtzeit telemetrisch überwacht hat. Damit stellt diese Studie eine klare Abgrenzung zu den Volumenarbeiten anderer Autoren dar. Bisherige In-vitro-Studien nutzten entweder eine erheblich geringe Anzahl unbenutzter neuer CIEDs oder aufgrund von ERI und anderen Ereignissen explantierte CIEDs, die somit nur eingeschränkt mit den Geräten im Patienten verglichen werden können (siehe Anhang 3). Wenige ICDs bestrahlten beispielsweise Hurkmanns (n = 11), Kapa (n = 20), Hashii (n = 10) und Zaremba (n = 2). Abgesehen von Mouton (n = 96), der aber lediglich HSM untersuchte, ist auch die Zahl der HSM in den meisten Studien niedrig (Zaremba (n = 10), Hurkmanns (n = 19)). In neueren Studien werden vor allem explantierte Geräte mit fast vollständig erschöpfter Batterie genutzt, die sich im Primärstrahl befinden, was im klinischen Alltag möglichst verhindert werden sollte.³² Uiterwaal und Hurkmanns et al. untersuchten 11 ICDs bei 6 MV im Bestrahlungsfeld. Dabei kam es zu 4 Fehlfunktionen wie beispielsweise fälschlicher Detektion von Kammerflimmern. Außerhalb des Therapiefeldes kam es zu keinen Schäden.⁶³ Soejima et al. stellten bei einer prospektiven Erhebung zwischen 2006 und 2008 in Japan fest, dass auch CIED-Fehler

außerhalb des Bestrahlungsfeldes entstehen können. Hier kam es bei einem von 60 beobachteten HSM bei der Prostatabestrahlung mit 15 MV zu einem elektrischen Reset. Andererseits beobachteten Soejima et al. keinerlei Fehlfunktionen bei 6 Patienten, deren Geräte schon über 2 Gy erhalten hatten.⁵⁶

Generell befanden sich in fast allen In-vitro-Studien die Geräte im Primärstrahl. Eine der Untersuchungen mit wenigen Geräten außerhalb des Primärstrahls stammt von Hashii et al. aus dem Jahr 2013. Hier wurden jedoch nur Photonenenergien von 18 und 10 MV, aber nicht 6 MV, untersucht. Getestet wurden jeweils 5 ältere (Marquis) und neuere (Secura) ICDs des Herstellers Medtronic, die von diesem zur Verfügung gestellt und bisher noch nicht verwendet worden waren. Jeweils 4 CIEDs wurden um ein Wasserphantom und jeweils ein Gerät in einer Entfernung von 140 cm positioniert und ein Bestrahlungsfeld von 10 × 10 cm appliziert. Die Streustrahlung und Sekundärneutronen wurden über Lumineszenzdosimetrie und ein CR39-Dosimeter bestimmt. Bei den neueren Secura-Modellen wurde im Vergleich zu den älteren Marquis-Modellen eine geringere Fehlerhäufigkeit festgestellt, was auf selbstkorrigierende Algorithmen zurückgeführt wurde. In den entfernt platzierten ICDs wurde kein Fehler bei der Bestrahlung mit 10 MV generiert, während bei 18 MV deutlich mehr Fehler festgestellt wurden, was mit den Ergebnissen unserer Studie übereinstimmt. Bei beiden Energien wurde eine ähnlich hohe Dosis der Streustrahlung gemessen.² Auch Kapa et al. vermuteten, dass höhere Photonenenergien zu CIED-Störungen führen könnten. Bei der Untersuchung von ICDs, die der Streustrahlung von 6 MV ausgesetzt wurden, wurden keine strahlenassoziierten Fehler in dieser Untersuchung gefunden.⁶⁸ Lau et al. berichteten darüber hinaus von einem Defibrillatorreset während einer strahlentherapeutischen Behandlung eines Prostatakarzinoms mit 23 MV.⁶⁹ Makkar et al. detektierten bei 2 von 19 ICD-Patienten Resets. In beiden Fällen wurde eine Photonenenergie von 16 MV verwendet. Bei 6 MV traten keine Fehlfunktionen auf.⁷⁰ Des Weiteren berichteten Elders et al. bei 5 von 17 Radiotherapien (29 %) und insgesamt 6 ICDs von Fehlfunktionen (35 %). Alle entstanden entweder bei 10 oder 18 MV, aber nicht bei 6 MV. Im direkten Vergleich zeigte sich, dass das Risiko bei 18 MV deutlich höher als bei 10 MV war, was in der hier vorliegenden Studie bestätigt werden kann. Elders et al. vermuteten Neutronen als Ursache für CIED-Dysfunktionen. Mithilfe eines Phantommodells wurde die Neutronenproduktion am Kopf des Linearbeschleunigers bei einer Photonenenergie

von über 10 MV bestätigt¹. Hashii et al. untersuchten die Neutronendosis bei 18 und 10 MV. Bei 18 MV wurde im Vergleich mit 10 MV eine 14- bzw. 18-mal höhere schnelle bzw. thermische Neutronendosis aufgezeichnet, was den Hinweis bestärkte, dass sekundäre Neutronen ein Hauptgrund für CIED-Fehler sein könnten.² Bereits Wilkinson et al. untersuchten den Effekt der Sekundärneutronen auf ICDs und bemerkten, dass keine Fehler generiert werden, wenn die Geräte mit 2 cm trockener Borsäure geschützt wurden. Im Gegensatz dazu traten Gerätefehler sowohl mit als auch ohne Schutz vor elektromagnetischer Interferenzen auf.²

Eine der wichtigsten Untersuchungen zu dem Thema, die zu unserer Arbeit abgegrenzt werden muss, ist die 2016 publizierte Studie von Zecchin et al. Diese befasste sich mit 59 CIEDs, die sich bei der Bestrahlung ebenfalls nicht im Primärstrahl befanden. Der Großteil der bestrahlten Geräte (43.73 %) wurde aufgrund eines ERI explantiert, weshalb eine Untersuchung der Auswirkungen auf die Batteriekapazität nicht möglich war. Weitere Gründe für die Explantation stellten Leitungstörungen/Infektionen (6.10 %), ein Systemupdate (3.5 %) oder der Tod des CIED-Trägers (3.5 %) dar. Bei 10 % der Geräte war der Explantationsgrund nicht bekannt. Ausschlusskriterium war lediglich eine Fehlfunktion des Stromaggregats. Insgesamt entsprachen die wenigsten Geräte den Anforderungen zur Nutzung am Patienten im klinischen Alltag. Im Gegensatz zu der hier vorgestellten Arbeit bestrahlten Zecchin et al. alle Geräte in einer Entfernung zwischen 30 und 60 cm, jedoch nicht nahe am Strahl, mit einer simulierten Prostatabestrahlung mit 15 MV ohne Vergleich weiterer Photonenenergien und einer Gesamtdosis von 70 Gy. Die Messungen wurden an zwei unterschiedlichen anthropomorphen Phantomen durchgeführt. Unterschiede bei der Fehlerhäufigkeit in Bezug auf die Entfernung des Gerätes vom Isozentrum und bei Verwendung unterschiedlich hoher Energien wurden hier nicht betrachtet. Allerdings wurde zusätzlich zur Streustrahlungs- und Neutronenmessung, der Neutroneneinfang über ¹⁹⁸Au/¹⁹²Ir-Isotopenaktivierung demonstriert und die elektromagnetische Aktivität im Bereich der CIEDs aufgezeichnet. Hiervon hatten wir in der hier vorliegenden Untersuchung abgesehen, da in der Literatur bisher keine signifikanten elektromagnetischen Interferenzen durch moderne abgeschirmte Linearbeschleuniger beschrieben wurden. Auch Zecchin et al. konnten kein elektromagnetisches Feld im relevanten Bereich detektieren. Insgesamt fanden sich in 13 von 24 ICDs (52 %), sowie bei 6 von 35 HSM (18 %) Softwarefehler

(Reset in den Sicherheitsmodus, Versagen des Pulsgenerators, Kommunikationsverlust, Verlust der magnetischen Deaktivierbarkeit des ICDs sowie Umprogrammierung der ICD-Einstellungen). Da keine telemetrische Echtzeitüberwachung erfolgte, konnten Fehler wie inadäquates Sensing, die Modifikation der Stimulationsschwellenwerte oder eine fehlerhafte Schockabgabe nicht erkannt werden. Geräteabfragen erfolgten vor und nach den Bestrahlungen. Auf weitere Kontrollabfragen, die beispielsweise Spätschäden hätten aufzeigen können, wurde verzichtet. Auch Zecchin et al. verglichen die unterschiedlichen Hersteller bezüglich der Ereignishäufigkeit. Besonders anfällig für Fehler zeigten sich die CIEDs der Hersteller SJM und Boston und ältere ICD-Modelle. Die Geräte des Hersteller Medtronic zeigten im Gegensatz zu den Ergebnissen in dieser Studie hingegen weniger Fehler. Die Zusammensetzung der Geräte bezüglich des Herstellers stellte sich allerdings auch anders dar (HSM (n = 34): Boston Scientific (n = 10), Medtronic (n = 9), Biotronik (n = 10), Sorin (n = 3) und SJM (n = 2); ICDs (n = 25): Boston Scientific (n = 11), Medtronic (n = 7) und SJM (n = 7)). Der Herstellervergleich zwischen unseren Daten und der Studie von Zecchin stellt sich aus diesem Grund relativ schwierig dar und sollte nur unter Vorbehalt betrachtet werden. Eine Untersuchung des Intervalls zwischen Markteinführung und Analyse der Geräte wurde von uns nicht durchgeführt. Der Grund für die im Gegensatz zu den HSM hier empfindlicheren ICDs wird von Zecchin et al. mit den komplexeren, elektronischen Schaltkreisen und der größeren Menge an Elementen, welche zu ionisierenden Partikeln führen können (^{10}B , ^6Li), erklärt. Dies könne auch nach Hersteller und Modell variieren und die gezeigten Unterschiede bedingen.¹⁸ Es handelt sich aber um eine hypothesengenerierende Spekulation und es ist unklar, ob dies wirklich mit einer erhöhten Fehlerrate einhergeht.

Zaremba et al. verglichen wie im Kapitel 1.5.4 erwähnt eine simulierte Brustkrebsbestrahlung am Polymethylmethacrylat-Phantom mit 18 MV und 6 MV an 10 ungenutzten HSM und 2 explantierten ICDs verschiedener Hersteller (Biotronik, Boston Scientific, Medtronic, Sorin, SJM). Dabei wurde fraktioniert eine Gesamtdosis von 150 Gy erreicht. Die Geräte befanden sich anders als bei Hashii et al. und Zecchin et al. innerhalb des Bestrahlungsfeldes von 10 × 10 oder 15 × 15 cm. Die Geräte wurden für die Versuche auf Standardeinstellungen und VT-Erkennung programmiert und die Geräte sofort als auch 2 Monate nach Bestrahlung abgefragt. Die Schocktherapie der ICDs wurde deaktiviert. Bei 6 MV wurde erst bei Erreichen von

150 Gy eine Fehlfunktion eines Medtronic-HSM detektiert. Dagegen zeigten alle mit 18 MV bestrahlten HSM ($n = 5$) teilweise auch mehrere Funktionsstörungen pro Gerät ($n = 14$). Am häufigsten traten elektrische Resets auf. Beim ICD wurden sowohl ein Patientendatenverlust, sowie eine vorzeitige Batterieentladung beobachtet. Zaremba et al. errechneten ein um 18.29-fach erhöhtes Risiko für Fehlfunktionen bei einer Photonenenergie von 18 MV gegenüber 6 MV. Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen konnten jedoch nur die Inzidenzraten und nicht die p-Werte verglichen werden.³²

Außerdem führten Zaremba et al. 2013 die einzig bisher durchgeführte In-vivo-Studie an Schweinen durch. Dabei wurden 5 ICDs von unterschiedlichen Herstellern (Biotronik, Boston, Medtronic, Sorin, SJM), entweder unbenutzt oder explantiert, in Schweine implantiert. Alle ICDs wurden zuerst einer Strahlendosis von 18.5 Gy und einer Photonenenergie von 6 MV ausgesetzt und dann mit einer weiteren Dosis von 18.5 Gy und einer Energie von 18 MV innerhalb eines 15×15 cm großen Feldes weiter bestrahlt. Die Geräte wurden vor und nach Dosiserhöhung abgefragt. Zusätzlich wurde ein EKG-Monitoring durchgeführt und am Ende der Bestrahlungen die Schockfunktion getestet. Während der Bestrahlungsversuche war die ATAT de- und die Erkennungsfunktion aktiviert. Während der Versuche wurden keine Fehlfunktionen dokumentiert. Die Erkennungs- und Schockfunktion waren nach den Bestrahlungen intakt. Allerdings aktivierte sich bei dem Biotronik-ICD im kurzzeitigen Verlauf selbstständig der Back-up Modus. Eine Neuprogrammierung war nicht möglich, so dass ein Firmwareupdate notwendig wurde. Bei 2 weiteren CIEDs kam es darüber hinaus zu einem temporären Spannungsverlust. Als Ursache hierfür vermuteten die Autoren Leckstrom. Aufgrund des Studienaufbaus lässt sich jedoch nicht definieren, ab welcher Photonenenergie oder Strahlendosis die strahlenassoziierten Fehler auftraten. Außerdem verglich das Tiermodell aufgrund der tier-bedingten Limitationen keine der üblichen Radiotherapie vergleichbare Strahlendosen.³³

In der retrospektiven Auswertung von 215 CIED-Patienten mit 123 (57 %) HSM und 92 (43 %) ICDs wurde bei Grant et al. zwischen neutronen-relevanten Energien zwischen 15 bis 18 MV und nicht-neutronen-produzierenden Verfahren wie GammaKnife, Elektronenbestrahlung und Photonenbestrahlung mit 6 MV unterschieden. Die Inzidenz von Ereignissen betrug bei neutronen-produzierender

Bestrahlung 21 %. Ähnlich wie in dieser Arbeit vorgestellt, wurden bei nicht-neutronenproduzierender Bestrahlung keine Gerätedefekte detektiert. Bei 15 von 18 Bestrahlungen mit hohen Energien fand man Fehler wie Verlust von Patientendaten oder auch mitunter permanente Resets. Signalinterferenzen wurden in drei Fällen nachgewiesen. Hierbei kam es einerseits zur Schwellenwertänderung mit vermindertem Pacing und andererseits zur fälschlichen Detektion von Kammerflimmern. Die Schockabgabe wurde jedoch beim konkreten Ladevorgang abgebrochen. Trotzdem entwickelten 6 der 18 Patienten mit CIED-Fehlfunktion Bradykardien und hypotensive Blutdrücke als auch Symptome eines Schrittmachersyndroms (deutlich spürbare Palpitationen in der Brust bedingt durch asynchrone Simulation). Ein Patient erlitt ein Herz-Pumpversagen und damit die schwerstmögliche Komplikation. Als Hauptrisikofaktor wurden neutronenproduzierende Energien identifiziert. Obwohl kein Zusammenhang zwischen strahlenassoziierten Fehlern und der Entfernung der CIEDs zum Zielvolumen gefunden wurde, waren insbesondere Bestrahlungen von Tumoren in Abdomen und Becken mit einer erhöhten Fehlfunktion assoziiert. Bei tief im Körper liegenden Zielvolumina werden in der Regel jedoch höhere Photonenenergien verwendet.⁷¹

In einer retrospektiven Auswertung von Daten zwischen 2005 und 2011 wurden 69 Patienten mit CIEDs unterschiedlicher Hersteller von Prisciandaro et al. ausgewertet. Neben 3D-CRT, SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) und SRS (Stereotactic Radiosurgery) wurde auch die IMRT eingesetzt. Ein partieller Reset mit Datenverlust fand sich bei 2 ICDs. Die Fehler korrelierten mit der Höhe der verwendeten Photonenenergie. In beiden Fällen wurde 16 MV verwendet. Auch in dieser Analyse konnte kein Zusammenhang zwischen der Fehlerhäufigkeit und der Distanz zwischen Zielvolumen und CIED hergestellt werden. Eine erhöhte Fehlerquote bei geringerem Abstand war auch hier nicht festzustellen. Die Autoren wiesen darauf hin, dass die Datenlage für strahlenassoziierte CIED-Ereignisse insbesondere für moderne strahlentherapeutische Verfahren bisher unzureichend ist.⁴⁰

Bagur et al. hingegen kamen 2017 nach retrospektiver Analyse von 230 Patienten zum Schluss, dass die auf den Tumor gerichtete Gesamtdosis der einzige unabhängige Prädiktor für CIED-Fehler darstelle. Eine Gesamtdosis ≥ 44.5 Gy wurde als optimaler Cut-Off-Point ermittelt. Die Inzidenz der Ereignisse betrug 7 %. Nur bei einem von 16

Patienten mit Fehlfunktion manifestierten sich Symptome. Den häufigsten Fehler stellte der Reset dar.⁶⁷ Die Ergebnisse müssen jedoch vorsichtig betrachtet werden, da zu den etablierten Parametern für eine CIED-Fehlfunktion wie CIED-Dosis, Strahlenqualität, Photonenenergie und der Neutronenproduktion keine Aussagen gemacht werden und somit deren Beeinflussung nicht ausgeschlossen werden kann.

Hudson et al. identifizierten 2017 in einer retrospektiven multizentrischen Analyse 5 ICD-Patienten mit CIED-Fehlern nach Anwendung von 18 MV Photonenenergien. In allen Fällen lag die Strahlendosis am CIED unterhalb der in der Literatur empfohlenen Grenze. Zusätzlich wurden in einem der 5 Zentren ICD-Patienten gesondert in Bezug auf die hohen Photonenenergien analysiert und eine Wahrscheinlichkeit von 22.2-% für eine CIED-Fehlfunktion bei 18 MV gefunden. Die Autoren empfehlen daher, keine Photonenenergien über 10 MV für die Radiotherapie von CIED-Trägern zu verwenden. Ein Zusammenhang zwischen Fehlerhäufigkeit und kumulativer Strahlendosis oder Fraktionsdosis wird ausgeschlossen.³⁵

Auch Riva et al. fanden 2018 in einer weiteren retrospektiven Analyse von 63 Patientendaten für einen Zeitraum von 6 Jahren für die modernen Techniken wie 3D-CRT, IMRT oder SBRT eine erhöhte Anzahl von Defekten bei Anwendung hoher Photonenenergien. Insgesamt wurden in 2 von 18 Fällen bei Anwendung von 18 MV CIED-Defekte gefunden. Hierbei handelte es sich um die Umprogrammierung eines ICDs und die an einem weiteren ICD erst nach 11 Monaten festgestellte Änderung der Wahrnehmungsschwelle für ventrikuläre Tachykardien, welche sich als nicht mehr veränderbar erwies und daher den Austausch des Gerätes erzwang. Beide Geräte wurden maximal 2.1 Gy Photonenstreustrahlung ausgesetzt. Insgesamt fanden sich bei 2 % aller CIED-Patienten CIED-Fehler. Diese betrafen nur Patienten die entweder mit 18 MV oder im Kopf/Hals Bereich bestrahlt wurden. Die errechneten Inzidenzen für strahlenassoziierte CIED-Fehler lagen bei 4.1 % für Bestrahlungen im Kopf/Hals Bereich und bei 15 % für neutronen-produzierende Photonenenergien.¹⁹

4.3 Ergebnisse dieser Studie

Vor dem Hintergrund der verfügbaren Daten sind die erzielten Ergebnisse als valide einzustufen und besitzen eine hohe Aussagekraft. Der in dieser Studie verwendete experimentelle Ansatz fand in ähnlicher Form bereits in vergleichbaren Studien

Anwendung.^{2, 18, 32} Gegenüber anderen Studien kann bei dieser prospektiven Arbeit besonders die hohe Anzahl und die Funktionstüchtigkeit der bestrahlten CIEDs hervorgehoben werden. Die Geräte wurden nicht aufgrund von erschöpfter Batterie im ERI explantiert. Darüber hinaus wurde die vollständige Funktionalität, welche die klinische Einsatzfähigkeit gewährleistet, bei allen CIEDs unmittelbar vor jedem Experiment sichergestellt. Es waren CIEDs aller großen CIED-Hersteller vertreten. Außerdem wurde eine direkte, telemetrische Echtzeit-Überwachung vorgenommen, um auch flüchtige Fehlfunktionen aufzudecken. Eine erneute Überprüfung der CIEDs 6 bis 8 Wochen nach der Bestrahlung diente zur Erkennung von verspätet auftretenden Defekten. Um klinisch relevante Therapieszenarios von CIED-tragenden Patienten realistisch darzustellen, wurden bereits am Patienten verwendete Bestrahlungspläne genutzt und außerhalb der Proof-of-principle-Versuche keine CIEDs direkter Bestrahlung ausgesetzt.¹⁵ Verwendet wurden die modernsten Radiotherapietechniken (ausgleichsfilterfreie VMAT), die bereits in der heutigen Routine und auch zukünftig angewendet werden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die aus dieser Untersuchung zu ziehenden Schlussfolgerungen und Empfehlungen zukunftsfest sind. Alle Ergebnisse dieser Arbeit stehen in Einklang mit aktuellen Fallserien, In-vitro-Studien, sowie der DEGRO/DGK-Leitlinie.^{15, 72}

In Studien von Hurkmans et al. und Uiterwaal et al. zeigte sich, dass die direkte Bestrahlung von ICDs mit 6 MV Photonenstrahlung in allen Geräten inadäquates Sensing, sowie in 4 der 11 ICDs Schockabgaben und vollständige Funktionsunfähigkeit induzierte.⁶⁶ Dabei führte lediglich die Platzierung des ICDs und nicht seiner Elektroden innerhalb des Primärstrahls zu strahleninduzierten Effekten.⁶³ Bei der Proof-of-principle-Testung (Gruppe 1a) wurden Elektroden eines ICDs und eines HSM innerhalb des 18 MV 3D-CRT-Bestrahlungsfeldes positioniert, während die Elektroden von einem weiteren ICD und HSM außerhalb des Primärstrahls positioniert wurden. Es konnte kein Unterschied in der Frequenz der fehlerhaften Erfassung von ventrikulärer elektrischer Aktivität zwischen den Geräten festgestellt werden. Es kam jedoch zu einer inadäquaten Schocktherapie des ICDs mit den im Primärstrahl befindlichen Elektroden. Der Versuchsaufbau der Experimente lässt keine weiteren Schlussfolgerungen zu. Angesichts unserer Versuchsgruppe 5 (10 MV FFF, CIED 2.5 cm vom PTV entfernt) bei der eine inadäquate Schockabgabe eines ICDs ohne Ableitungen auftrat, kann der Schluss gezogen werden, dass nicht elektrische Ströme,

die durch Ionisierungsereignisse in den CIED-Leitungen erzeugt werden, sondern vielmehr Photoneutronen, welche bei Bestrahlungen mit einer Photonenenergie von über 6 MV entstehen, für fälschliches Sensing und Schocktherapien ursächlich sind. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse dieser Studie, dass die direkte Bestrahlung von CIEDs in jedem Fall und bei jeder Photonenenergie von 6 bis 18 MV vermieden werden sollte.

In der Literatur finden sich Empfehlungen zur Einhaltung einer Mindestdistanz von 2.5 cm zwischen dem CIED und der 95% Isodose des Zielvolumens, beziehungsweise die operative Verlagerung des CIEDs bei geringerer Entfernung.^{6, 70} Weitere neue Leitlinien empfehlen, eine Entfernung von 3 bzw. 5 cm zwischen CIED und direkter Strahlung nicht zu unterschreiten.^{52, 58, 73, 74} Mit den gewonnenen Ergebnissen konnte bewiesen werden, dass eine FFF-VMAT-Bestrahlung sehr nahe der ICDs (2.5 cm) ohne Fehlerereignisse möglich ist, womit bekräftigt wird, dass moderne, strahlentherapeutische Verfahren sicher an Zielvolumina nahe implantierter CIEDs angewendet werden können.^{52, 75} Die VMAT führt im Vergleich zur 3D-CRT zu mehr Streustrahlung (siehe Tabelle 7), ermöglicht gleichzeitig aber eine an das Zielvolumen exakt angepasste Dosisverteilung abseits des CIEDs. In gegenwärtigen nationalen Leitlinien wird eine Streustrahlendosis von 1-2 Gy für CIEDs empfohlen. Bei erhöhter Streustrahlendosis von über 2 Gy werden Sicherheitsmaßnahmen angeraten, die zu einer Zeit festgelegt wurden als veraltete Strahlentherapieverfahren verwendet wurden und das Wissen über Ursachen von CIED-Fehlfunktionen noch begrenzt war.^{15, 46, 52, 73} Die erhobenen Daten stehen im Widerspruch mit Empfehlungen, die Risikokategorien nach erhaltener Streustrahlendosis auf den CIED oder bezüglich der Tumorlokalisierung ermitteln.^{15, 46, 52, 67} Die Ergebnisse dieser Studie belegen vielmehr, dass CIED-Fehlfunktionen von der Photoneutronenentwicklung und nicht von der Streustrahlenbelastung abhängig sind. Obwohl bei der FFF-VMAT Mediastinum ein etwa zehnfach höherer Wert der Streustrahlung (SR/MU) im Vergleich zur FFF-VMAT PCA gemessen wurde, konnte keine erhöhte Fehlerinzidenz nachgewiesen werden. Bei der FFF-VMAT Mediastinum mit 6 MV konnte verglichen mit der FFF-VMAT 10 MV eine geringgradig höhere Streustrahlungsbelastung gemessen werden. CIED-Fehler wurden jedoch ausschließlich in der 10 MV-Gruppe, die zwar weniger Streustrahlung, aber einer deutlich höheren Photoneutronenbelastung ausgesetzt war, beobachtet. In

einigen Publikationen steht nach wie vor die durch Streustrahlung bedingte Strahlendosis auf das CIED im Fokus.^{67, 74}

Die Ergebnisse der neuesten Studien und unsere Ergebnisse zeigen jedoch, dass die Streustrahldosis eine geringere Rolle zu spielen scheint als ursprünglich vermutet. Schlussendlich scheint die Photonenenergie der größte Prädiktor für Gerätefehlfunktionen zu sein.^{6, 19, 35, 40, 71} Zwei In-vitro-Studien befassen sich genauer mit der Wirkung von Photoneutronen auf CIEDs außerhalb des Primärstrahl. Hashii et al. stellte fest, dass die Fehlerinzidenz mit 18 MV Photonenstrahlung signifikant höher war verglichen mit 10 MV. Gleichzeitig war die Photoneutronenbelastung bei 18 MV im Vergleich zu 10 MV um das 14-20-fache gesteigert, während keine Unterschiede in der Streustrahlenbelastung ermittelt wurden.² Zecchin et al. induzierten bei 13 ICDs und 7 HSM mittels Simulation einer Prostatabestrahlung mit 18 MV Photonen CIED-Fehlfunktionen. Der Messwert für die von den CIEDs absorbierten Photoneutronen war dabei in den beschädigten Geräten höher als in den Intakten.¹⁸ Beide Studien bestätigen, dass Photoneutronen und nicht Streustrahlung ursächlich für CIED-Fehler sind und weitere o.g. In-vivo-Daten korrobrieren diesen Sachverhalt (siehe Anhang 4).³³ Diese Studie erweitert die Studienlage um die klinisch relevanten Photonenenergien von 6 MV und 10 MV mit Berücksichtigung des Schwellenwerts für die Photoneutronenentstehung und Verwendung der neuesten verfügbaren Strahlentherapieverfahren (FFF-VMAT). In den gegenwärtig formulierten Empfehlungen wird oft eine Photonenenergie von 6 oder 10 MV als sicher angegeben.^{15, 35, 58} Die niederländische Leitlinie nach Hurkmans et al., sowie die 2019 erschienene AAPM-Leitlinie nach Miften et al. rät beispielsweise zur Nutzung einer Photonenenergie von 10 MV oder weniger.^{6, 46, 58} 10 MV Photonenstrahlung kann jedoch wie hier gezeigt sowohl bei dem CIED entferntem als auch bei nahem Zielvolumen Fehler auslösen. Da 6,74 MV als Grenzwert für die Neutronenbildung in Wolfram⁴³, dem Hauptelement der strahlformenden Bauteile im Linerabeschleunigerkopf gilt⁷⁶ und aktuelle LINACs in der Regel für Photonenenergien von 6, 10, 15 oder 18 MV kommissioniert werden, sollte bei CIED-tragenden Patienten die Anwendung von ausschließlich 6 MV Verwendung finden.^{52, 73} In Anbetracht der verfügbaren Ausrüstung ist in diesem Zusammenhang anzumerken, dass unsere Ergebnisse mit einem Elekta-Linearbeschleuniger (LINAC) erzielt wurden. Ein kürzlich durchgeführter Vergleich zwischen Elekta- und Varian-LINACs zeigte, dass die

Neutronendosis eines Varian-LINACs doppelt so hoch sein kann wie die eines Elekta-Gerätes, was unsere Auffassung bestätigt, dass immer eine Photonenenergie von 6 MV bei CIED-getragenen Patienten in Betracht gezogen werden sollte.⁷⁷

Diese Studie beabsichtigt nicht strahleninduzierte Effekte nach Herstellern zu diskriminieren. Dennoch wurde eine Korrelation zwischen CIED-Fehlfunktionen und den jeweiligen Geräteherstellern gefunden. Während ein Biotronik-Gerät bei der FFF-VMAT PCA mit 10 MV Schaden erlitt, kam es bei insgesamt 9 Medtronic-CIEDs zu Fehlfunktionen, darunter wurden 4 direkt und 5 mit FFF-VMAT 10 MV bestrahlt. Die Geräte der unterschiedlichen Hersteller (Medtronic (n = 37), SJM (n = 26), Biotronik (n = 4), Boston (n = 1)) wurden, soweit es bei der unregelmäßigen Anzahl möglich war, gleichmäßig auf alle Versuchsgruppen verteilt. Aus diesem Grund wird aufgrund von unkontrollierten Variablen auf eine weitere Analyse von konstruktionsbedingten Einflüssen auf die Häufigkeit strahleninduzierter CIED-Fehler verzichtet. Da jedoch mehr Geräte der Hersteller Medtronic und SJM verfügbar waren, wurden diese häufiger untersucht. Medtronic- und SJM-ICDs waren dabei nahezu gleichmäßig über die FFF-VMAT Experimente verteilt. Insgesamt konnte bei keinem SJM-ICD eine Gerätefehlfunktion detektiert werden, wohingegen bei 5 Medtronic-ICDs ein Fehler auftrat. Ein Vergleich von neuen und ungenutzten ICDs beider Hersteller in ausreichender Anzahl innerhalb dieses Studienmodells wäre aufschlussreich.

Obwohl Batterieeffekte erwartet wurden, konnte keine Korrelation zwischen Batteriespannungsverlust und den gemessenen Photoneutronen oder der Streustrahlung ermittelt werden. Eine signifikante Batterieabnahme wurde über alle Gruppen verteilt in 53 CIEDs gefunden. Im Gegensatz zu der geringen Spannungsabnahme von durchschnittlich 2.59%, führte der gesamte Verlust der Batteriekapazität in 2 HSM, die sich direkt im Primärstrahl befanden, zur vollständigen Funktionslosigkeit. Diese Geräte hätten in echten Patienten zu einem frühzeitigen Geräte austausch geführt. Da in dieser Studie eine Kontrollgruppe, die keiner Bestrahlung ausgesetzt wurde, fehlte, müssen die Ergebnisse bezüglich der Batterieeffekte mit Vorsicht betrachtet werden. Die Beobachtungen stehen aber im Einklang mit anderen Studien wie der In-vivo-Studie von Zaremba et al., in welcher ein geringer, transientser Spannungsverlust mit nachfolgender Erholung registriert wurde.³³ Dennoch können Batterieeffekte auf CIEDs, auch wenn sie selten und irregulär

auftreten, zu einer gesteigerten Morbidität durch notwendige Geräteaustausch-Operationen führen.

Zur Untersuchung der Photonenenergie auf ICDs wurde die FFF-VMAT mit den Einstellungen beim Prostatakarzinom und mediastinalem Tumor gewählt, weil gezeigt wurde, dass die FFF-IMRT hier zu einer signifikanten Reduktion der Streustrahlung aus dem LINAC-Kopf führt.⁷⁸ Aufgrund der Verfügbarkeit moderner Strahlentherapie-Geräte sowie der Verwendung stereotaktischer Bestrahlung (SBRT) bei kleinvolumigen Tumoren wie Lungenkrebs im Stadium T1-T2, Prostatakarzinom oder Hirn-, Leber- oder Lungenmetastasen, steigt die Nutzung von FFF-VMAT mit hohen Dosisraten an.⁷⁹ Erst kürzlich hat die neue AAPM TG-203 die aktuelle Evidenz überprüft und ist zu dem Schluss gekommen, dass bisher keine veröffentlichte Evidenz zu FFF-IMRT bzw. -VMAT im Zusammenhang mit CIEDs existiert, so dass eine verstärkte Überwachung (Vor- und Nachbehandlung) bei Verwendung von Hypofraktionierung und IMRT/VMAT, SBRT oder FFF vorgeschlagen wurde.⁵⁸ Die Versuchsergebnisse dieser Studie zeigen, dass die individuelle Anpassung von Photonenstrahlsegmenten mittels VMAT mit Strahlungspenumbra in Nähe von ICDs möglich ist und untermauern, dass moderne RT-Techniken sicher auf Ziele in der Nähe von implantierten elektrischen Geräten angewendet werden können.^{16, 17, 52, 75} Die FFF-VMAT mit hohen Dosisraten von bis zu 2500 cGy/min im Isozentrum verursacht bei Verwendung von niederenergetischer Bestrahlung kein ICD-Versagen. Auch wenn die Streustrahlung pro Monitoreinheit bei der VMAT und auch IMRT im Vergleich zur 3D-CRT tatsächlich erhöht ist (siehe Tabelle 7), wird deutlich, dass die VMAT/IMRT eine Anpassung der Bestrahlung entsprechend des PTV und damit Abgrenzung der direkten Strahlbelastung vom CIED weg ermöglicht. Selbst wenn hohe Dosisraten für eine ausgleichsfilterfreie Strahlapplikation typisch sind, ist die Dosisrate im Bereich eines CIEDs natürlich deutlich geringer, solange sich diese außerhalb des Strahlenbündels befinden. Nach Mouton et al. sollte eine maximale Dosisrate von 0.2 Gy/min in der Nähe von CIEDs nicht überschritten werden.⁸⁰ Ferrara et al. empfehlen demgegenüber Dosisraten von ≤ 300 MU/min, wobei 1 MU/min im Bereich des Isozentrums 1 cGy/min entspricht.⁸¹

Aktuelle nationale Richtlinien empfehlen entweder in Abhängigkeit von patientenbezogenen Risikofaktoren (HSM-Abhängigkeit, vorherige Tachyarrhythmie)

und/oder in Bezug auf eine erhöhte Streustrahlungsdosis mit über 2 Gy am CIED modifizierte Sicherheitsmaßnahmen.^{15, 46, 52, 58} Die erhobenen Daten zeigen, dass moderne Bestrahlungstechniken selbst in unmittelbarer Nähe von CIEDs zu einer sehr niedrigen Streustrahlung führen. Eine Zielvolumendosis von 10 Gy im mediastinalen 6 MV FFF-VMAT-Szenario führte zu einer Streustrahlungsdosis von 259,8 mGy in einem Abstand von 2,5 cm, der Position des nächstgelegenen ICDs innerhalb des ICD-Arrays (siehe Tabelle 7). Dosisrateneffekte im Isozentrum scheinen folglich bezüglich der Fehlerhäufigkeit von CIEDs, die sich nicht innerhalb oder in unmittelbarer Nähe des Strahls befinden, keine Relevanz zu besitzen. Daher können FFF-VMAT-Bestrahlungen mit hoher Dosisrate auch bei CIED-tragenden Patienten angewendet werden. Die Bestimmung von Risikokategorien nach der CIED-Streustrahlungsdosis oder in Bezug auf die Tumorlokalisation muss daher möglicherweise überdacht werden. Solange sich ein Bestrahlungsziel nicht in unmittelbarer Nähe oder direkt unter dem CIED befindet und eine direkte Bestrahlung des CIED ausgeschlossen werden kann, kann diskutiert werden, ob die ATAT während der Strahlentherapie wirklich ausgesetzt werden muss.

Tajstra et al. äußern sich kritisch gegenüber der IMRT-Technik bei CIED-Patienten, da aufgrund von erhöhter Streustrahlenbelastung des CIEDs eine potentielle Gefährdung für den Patienten angenommen wird.⁸² Dies kann jedoch widerlegt werden, da eine IMRT selbst bei CIEDs mit nur 2.5 cm entfernten Zielvolumen unproblematisch erfolgen kann und die Streustrahlenbelastung sich weit unterhalb jeglicher bisher formulierten Photonenstrahlengrenzwerte befindet. Die IMRT erlaubt mittels konformaler Bestrahlungsfelder die Therapie von Tumoren in geringem Abstand zum CIED. Sie ermöglicht die Begrenzung der Photonenenergie auf 6 MV in tiefen lokalisierten Tumoren ohne Bereiche mit unerwünscht hoher Strahlendosis, sogenannte Hotspots, und könnte komplizierte Abschirmungsmaßnahmen oder sogar die Verlagerung von CIEDs verhindern. Die Verfügbarkeit moderner Strahlentherapieverfahren wie der IMRT wird die 3D-CRT letztendlich in vielen onkologisch-radiotherapeutischen Fällen ersetzen, was die Untersuchung von CIED-Problemen innerhalb der Strahlentherapie in Verbindung mit der IMRT zwangsläufig umso relevanter macht.

4.4 Empfehlungen für die klinische Routine

In Anbetracht der aktuellen Studienlage, sowie der hier gewonnenen Erkenntnisse lassen sich folgende grundlegenden Empfehlungen für den klinischen Alltag im Umgang mit CIED-Patienten in strahlentherapeutischer Behandlung ableiten. Es sollte beachtet werden, dass CIEDs niemals im Primärstrahl liegen. Die Verwendung einer Photonenenergie von 18 MV sollte in jedem Falle vermieden werden. Eine Photonenenergie von 6 MV erscheint hingegen bei sowohl dem CIED entfernten und nahem Zielvolumen sicher. Daher sollte bei CIED-tragenden Patienten die Anwendung von ausschließlich 6 MV stattfinden. Eine erforderliche Mindestdistanz lässt sich nach den hier dargestellten Ergebnissen nicht sicher formulieren. Selbst bei einer Distanz von 2.5 cm konnten keinerlei CIED-Fehlfunktionen bei einer Photonenenergie von 6 MV ausgelöst werden. Limitationen bezüglich der Dosisrate sollten in Frage gestellt werden. Bei Verwendung moderner Strahlentherapietechniken wie der FFF-VMAT/IMRT können Bestrahlungen mit variabel hohen Dosisraten bei CIED-tragenden Patienten angewendet werden. Sofern verfügbar gelten die modernen strahlentherapeutischen Verfahren wie die VMAT/IMRT für die konformale Radiotherapie in der Onkologie als Mittel der Wahl, wenn nicht eine hochkonformale 3D-CRT mit 6 MV möglich ist.

Die adäquate Versorgung der CIED-Patienten lässt sich anhand des Ablaufs in spezifische Maßnahmen vor, während und nach der Radiotherapie, sowie strukturelle Maßnahmen einteilen.¹⁵

Maßnahmen vor der Strahlentherapie:

Wesentliche Schritte der Strahlentherapie sind die allgemeine und onkologische Evaluation des Patienten, das Festlegen des Behandlungsziels und der -ansätze (kurativ vs. palliativ, neoadjuvant vs. adjuvant) und Bestimmung der Therapiemodalität und -technik.⁵² Vor Beginn der Bestrahlungsplanung sollte die Identität des CIED-Patienten verifiziert, das Gerätemodell und die Seriennummer identifiziert und dokumentiert werden.¹⁵ Der Nutzen und die Risiken der Radiotherapie, sowie das Krebsrisiko sollten in Hinblick auf die krankheitsfreie Zeit und das Gesamtüberleben von dem behandelnden Strahlentherapeuten bewertet werden.⁵² Der Patient sollte über die potentiellen Gerätekomplikationen, die während einer Radiotherapie entstehen können, und ihre Symptome aufgeklärt werden. Dabei sollte besonderes Augenmerk auf Anzeichen für Synkopen, Schwindel und Benommenheit gelegt werden, da dies potenzielle Zeichen eines latenten Gerätedefekts darstellen. Zu den bestrahlungsassoziierten Risiken gehört darüber hinaus auch die Operation zum CIED-Austausch bei irreversiblen, strahlungsinduzierten Schäden.¹⁵ Falls vorhanden sollte der Audioalarm, der bei Fehlfunktionen von einigen CIEDs ausgesendet wird, aktiviert werden. Außerdem sollten die Patienten auf diesen modell-abhängigen Notfallton hingewiesen werden.^{15, 35} Eine kardiologische Vorstellung vor Therapiebeginn ist unerlässlich. Neben der erneuten Evaluation des kardialen und arrhythmischen Profils, sollte eine Prüfung der CIED-Indikation und eine Geräteabfrage erfolgen.^{15, 52} Bei der Bestrahlungsplanung sollte auf die relevanten, spezifischen Patienten-, sowie CIED-Eigenschaften geachtet werden. Außerdem sollte der CIED falls möglich im Planungs-CT abgebildet und als Risikoorgan berücksichtigt werden.^{15, 52} Die kumulative Gerätedosis sollte neben der Gesamtdosis und der Dosis pro Fraktion mit einem Treatment Planning System (TPS) berechnet oder gemessen werden.^{15, 40} Befindet sich das Gerät im Strahl, sollte der behandelnde Kardiologe konsultiert werden.¹⁵ Gemeinsam sollte die Indikation erneut geprüft, sowie eine CIED-Verlagerung in Erwägung gezogen werden, da das Gerät mit einer adäquaten Tumortherapie interferieren könnte.^{15, 52, 82} Dabei sollten jedoch die Risiken einer solchen Operation wie beispielweise die Infektionsgefahr und das fünffacherhöhte Risiko für Komplikationen berücksichtigt werden.^{19, 32, 82} Zusätzlich kann eine Verzögerung der strahlentherapeutischen Behandlung im Falle von symptomatischen Metastasen oder der kurativen Radikaltherapie schädlich sein.¹⁹ Weiterhin sollte der Patient einem Risikoassessment unterzogen werden. Hierbei wird

das individuelle Risiko des Patienten abhängig von der CIED-Art, seiner kardialen Verfassung und der geschätzten Strahlendosis auf das Gerät eingeschätzt.¹⁵ Ein sicheres Dosislimit für CIEDs kann nach wie vor nur basierend auf der Betrachtung bisher erfolgter Studien hergeleitet und nicht klar definiert werden.⁸² Als Hochrisikopatienten werden ICD-Träger mit bereits stattgefundenen ventrikulären Tachykardien eingestuft. Hier besteht ein erhöhtes Risiko für Kammerflimmern durch einen ICD-Defekt wie schnelles Pacing oder einer bleibenden Deaktivierung der ATAT. Bleibt der ICD oder die ATAT nach der Bestrahlung unbemerkt deaktiviert, kann dies im schlimmsten Fall zum plötzlichen Herztod führen.¹⁵ Ein hohes Risiko besitzen zusätzlich HSM-abhängige Patienten, die aufgrund einer schweren Bradykardie oder Asystolie bereits bei temporärem Defekt ihres Gerätes einen Herzstillstand erleiden könnten.¹⁵

Maßnahmen während der Strahlentherapie:

Bei der ersten Fraktion sollte die Strahlendosis auf das Gerät evaluiert und mit der zuvor kalkulierten CIED-Dosis verglichen werden. Während der Bestrahlungssitzung sollte über Mikrofone und Kameras kontinuierlicher audiovisueller Kontakt mit dem Patienten gehalten werden. Dabei sollte eine Kamera zur Überprüfung des EKGs bei ICDs oder schrittmacherabhängigen Patienten genutzt werden, sodass ein pathologischer Rhythmus so schnell wie möglich erkannt werden kann.¹⁵ Spezielle Maßnahmen müssen sowohl bei HSM-abhängigen, als auch bei ICD-tragenden Patienten getroffen werden. Bei HSM-abhängigen Patienten sollte eine asynchrone Stimulation mittels Magnet oder Umprogrammierung in Erwägung gezogen werden.²⁶ Die ATAT in ICDs sollte aufgrund der Gefahr eines inadäquaten Schocks mit Hilfe eines Magneten mit der Stärke von 90 bis 130 Gauss⁵² oder einer Umprogrammierung bei jeder Sitzung pausiert werden. Der Magnet hat den Vorteil, dass die ATAT bei Entfernung des Magneten sofort wieder aktiviert wird. Dadurch könnte eine externe Defibrillation verhindert werden, die den ICD beschädigen kann.^{15, 83} Zusätzlich besteht bei der Umprogrammierung das Risiko, dass die ATAT unbemerkt deaktiviert bleiben könnte. Bei ICD-Patienten mit deaktivierter ATAT und Hochrisikopatienten sollte außerdem ein Monitoring mittels EKG und Pulsoxymetrie erfolgen und ein externer Defibrillator zur Verfügung stehen. Ferner erfordert die Behandlung von Hochrisikopatienten die ständige Anwesenheit eines Kardiologen, Anästhesisten oder Notarztes. Die Anwesenheit von Personal, das ALS-Kenntnisse (Advanced Life

Support) besitzt, hilft Verzögerung im Notfall zu vermeiden.¹⁵ Im Falle von klinisch nicht relevanten Arrhythmien oder kleinen Fehlfunktionen während der Bestrahlungssitzung, sollte der Kardiologe benachrichtigt werden und nach der Bestrahlung ein Geräte-Check-Up durchgeführt werden. Bei klinisch relevanten Ereignissen wie hämodynamisch relevanten oder dauerhaften, ventrikulären Arrhythmien, Thoraxschmerzen, schwerer Hypotension, Schockabgabe oder Herzversagen, sollte die kardiologische Abteilung umgehend benachrichtigt und die Bestrahlung sofort beendet werden.⁵² Nach jeder Bestrahlungssitzung sollte eine CIED-Abfrage erfolgen, in der die initialen Einstellung und die ATAT reaktiviert werden.¹⁵ Bei Hochrisikopatienten wird dies in einem Zeitraum von 24 Stunden empfohlen.⁷³

Maßnahmen nach der Strahlentherapie:

Nach abgeschlossener Behandlung sollte der CIED bei der letzten Abfrage wieder umprogrammiert und Schwellenwerte, Batteriekapazität, als auch Sensing- und Stimulationsparameter überprüft werden. Jede aufgefallene CIED-Unregelmäßigkeit, die mit der Bestrahlung im Zusammenhang stehen könnte, sollte analysiert und an die Hersteller weitergeleitet werden, da auch klinisch unauffällige Veränderungen der Parametereinstellung Defekten vorausgehen können. Ein Austausch des Gerätes wird bei signifikanten Schäden empfohlen, auch wenn sich Fehlfunktionen nur temporär darstellten und sich das Gerät vollständig wiederherstellen ließ. Da latente CIED-Defekte auch noch nach Wochen bis Monaten möglich sind,⁸⁴ sind regelmäßige Kontrollen der HSM und ICDs nach der erfolgten Strahlentherapie unerlässlich. Nach der letzten Sitzung wird eine wiederholte Geräteabfrage, sowie falls verfügbar eine telemetrische Überwachung, nach einem, 3 und 6 Monaten empfohlen.¹⁵

Voraussetzungen und strukturelle Maßnahmen:

Das Personal sollte für kardiale Notfälle geschult sein und kritische CIED-Komplikationen wie einen kardiogenen Schock, Kammerflimmern oder Asystolie sofort erkennen. Die Basismaßnahmen der Reanimation (Basic Life Support; BLS) sollten beherrscht und regelmäßig trainiert werden. Eine Notfallausrüstung mit EKG, externem Defibrillator, Blutdruck- und Sauerstoffsättigungsmessung sollte in greifbarer Nähe bereitstehen. Ein Notfallteam, welches in erweiterten Reanimationsmaßnahmen (ALS) geübt ist, sollte, wenn es erforderlich ist, sofort benachrichtigt werden und innerhalb von fünf Minuten eintreffen. Die Implementierung eines Notfallprotokolls

sollte in Betracht gezogen werden.¹⁵ Eine enge multidisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Strahlentherapeuten, Kardiologen, Medizintechnischen Angestellten und Medizinphysikern ist essentiell.^{15, 19, 73} Besonders hervorzuheben ist dabei die Kooperation zwischen strahlentherapeutischer und kardiologischer Abteilung, da bei Bestrahlungen an CIED-Patienten immer ein Arzt zur Verfügung stehen sollte, der bezüglich der CIED-Therapie qualifiziert ist und im Falle eines Gerätedefekts sofort handeln kann. Alle erforderlichen Schritte zur Prävention und Behandlung eines Notfalls sollten diskutiert und schriftlich in einer SOP (Standard Operating Procedure) festgehalten werden.¹⁵

4.5 Abweichende klinische Empfehlungen

Entgegen der in dieser Arbeit vorgeschlagenen Empfehlungen, wird bei Brambatti et al. nach Analyse der in einer monozentrischen, prospektiven Studie gewonnenen Daten keine Empfehlung bezüglich der Höhe der verwendeten Photonenenergie abgegeben und von einer täglichen ICD-Abfrage sowie von Routinemessungen der CIED-Dosis explizit abgeraten. Stattdessen sollen lediglich bei Hochrisikopatienten wöchentliche Geräteabfragen erfolgen. Von 261 analysierten CIED-Patienten konnten Brambatti et al. bei 4 CIEDS (1.5 %) Defekte, unter anderem einen Reset und 3 hämodynamisch nicht relevante Erhöhungen des ventrikulären Pacings, ermitteln.⁵⁰ Nach Prisciandaro et al. wird die In-vivo-Dosimetrie lediglich bei einer Distanz von unter 10 cm zwischen CIED und 95% Isodose und einer CIED-Dosis von 2 bzw. 1 Gy empfohlen.⁴⁰ Anders als Prisciandaro et al. raten Zecchin et al. zur In-vivo-Dosimetrie bei einer Distanz von weniger als 3 cm oder einer CIED-Dosis, die an 2 Gy grenzt.⁵² Zur Abschätzung der kumulativen CIED-Dosis sollte nach Miften et al. wie im Kapitel 1.5.6. bereits beschrieben entweder eine In-Vivo-Dosimetrie (CIED weniger als 10 cm vom Bestrahlungsfeld entfernt oder innerhalb der 50% Isodosen-Linie) oder eine Abschätzung über ein TPS (CIED innerhalb von 3 cm abseits der Feldgrenze oder innerhalb der 5 % Isodosen-Linie) stattfinden.⁵⁸ Erfolgte die letzte Geräteabfrage vor 3 bis 6 Monaten, schlagen Zecchin et al. darüber hinaus keine erneute Beurteilung vor der Radiotherapie vor. Auch eine Beurteilung der Streustrahlenbelastung unter Verwendung des Bestrahlungsplanungssystems wird nur bei einem Abstand von unter 10 cm zwischen CIED und 95% Isodose für notwendig gehalten.⁵² Die Inaktivierung der ATAT mittels Magneten oder Umprogrammierung lehnen Zaremba et al. ab, da dies in der klinischen Praxis wenig angewendet werde und keine Datengrundlage für

diese Maßnahme bestehe.^{6, 34} Auch Zecchin et al. raten von einer obligatorischen Nutzung eines Magneten bei ICDs ab, da das Risiko einer Fehlfunktion insgesamt gering sei und einige Patienten ein sehr hohes Risiko für ventrikuläre Tachykardien besäßen. Die Deaktivierung der ATAT sollte demnach nur nach individuellem Abwägen in ausgewählten Fällen erfolgen. Auch die Geräteabfrage nach jeder einzelnen Sitzung wird von Zecchin et al. aufgrund fehlender Evidenz nicht empfohlen, wenn alle weiteren Sicherheitsmaßnahmen getroffen wurden. Dennoch sei eine regelmäßige Kontrolle zum Ausschluss von CIED-Defekten notwendig. Bei Hochrisikopatienten sollte nach Zecchin et al. eine wöchentliche Kontrolle erfolgen. Für Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko sei eine Kontrolle in der Mitte und bei Beendigung der Radiotherapie wahrscheinlich ausreichend. Zusätzliche Geräteabfragen könnten bei Gerätefehlfunktionen oder Arrhythmien durchgeführt werden.⁵² Zaremba et al. sprechen sich aufgrund fehlender Evidenz für spätauftretende Gerätedefekte bei unauffälligen CIEDs ebenfalls gegen wiederholte Gerätekontrollen aus.⁶ Da in unseren Versuchen nach einem Monat jedoch ein Reset eines während und unmittelbar nach Streustrahlbelastung mit 10 MV bei einer simulierten PCA-Radiotherapie und Entfernung des CIED von 45 cm von der 95% Isodose noch unauffälligen ICD gefunden wurde, sollte auch weiterhin zur Kontrolle im entsprechenden Intervall von beispielsweise 6 Wochen geraten werden. Die Abschirmung des CIED vor Streustrahlung mit Blei kann erwogen werden. Hiermit kann lediglich in Ausnahmefällen abhängig von Behandlungsart und Geometrie des Bestrahlungsfeldes eine geringe Dosisreduktion der Photonenstreustrahlung erzielt werden.⁵² Miften et al und Zaremba et al. hingegen raten von einer zusätzlichen Bleiabschirmung ab, da nur ein geringer Effekt aufgrund der Streustrahlung bestehe und eine effektive Bleiummantelung für die klinische Verwendung zu dick sei. Abschirmende Maßnahmen sollten stattdessen direkt am LINAC erfolgen.^{6, 8, 41, 58} Bei der Diskussion um die Bleiabschirmung wird jedoch im Allgemeinen vergessen, dass die eigentliche Strahlbelastung der nicht direkt mit Photonenstrahlung belasteten CIEDs durch Photoneutronen ab einer Photonenenergie von über 6 MV bedingt ist. Diese Neutronen lassen sich nicht durch an den Patienten anzupassende Bleimantel abschirmen, sondern sollten den physikalischen Gegebenheiten folgend mit Wasser oder Wachs gefangen werden. Die hier berichteten Daten zeigen jedoch, dass eine strenge Konformierung des Strahlenfeldes mittels IMRT oder VMAT die effektivste

Abschirmung des CIED darstellt und daher auf eine Bleiabschirmung verzichtet werden kann.

4.6 Ausblick

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Verwendung von 6 MV bei CIED-Patienten von Vorteil sein kann, da bereits bei 10 MV Photonen zu Photoneutronen führen, die ein wesentliches Risiko für CIED-Fehlfunktionen darstellen. Darüber hinaus sollten die Empfehlungen zur Begrenzung der Dosisraten in Frage gestellt werden, da die FFF-VMAT sicher in unmittelbarer Nähe (2.5 cm) zu CIEDs angewendet werden könnte. Da die IMRT bzw. VMAT konformale Strahlungsfelder ermöglicht, sind 6 MV IMRT- oder VMAT-Pläne im Vergleich zur 3D-CRT bei tief gelegenen Tumoren leichter anzuwenden und können komplizierte Abschirmungsmanöver oder sogar die Verlagerung von CIEDs ersetzen.

Mit den in dieser Arbeit erlangten Erkenntnissen sowie den Ergebnissen aus aktualisierter Literatursuche können folgende Änderungen der aktuell in Deutschland gültigen DEGRO/DGK-Leitlinie in Betracht gezogen werden.

1. Nach Möglichkeit sollten ausschließlich 6 MV-Photonen bei CIED-tragenden Patienten verwendet werden.
2. Die Deaktivierung der antitachyarrhythmischen Therapie bei ICDs, sowie die tägliche Überwachung sollte unter den Bedingungen, dass 6 MV-Photonen verwendet werden und eine direkte Platzierung des ICDs und seiner Komponenten innerhalb des Primärstrahls ausgeschlossen werden kann, nicht mehr routinemäßig durchgeführt werden.^{15, 46, 52, 58}
3. Bei 6 MV kann gegebenenfalls auch bei 2 bis 10 Gy am CIED sowie stattgehabter ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern oder HSM-Abhängigkeit auf eine tägliche Abfrage vor und nach der Radiotherapie verzichtet werden.
4. Die Risikokategorien sollten auf patientenbezogenen Faktoren wie der HSM-Abhängigkeit und der Vorgeschichte früherer Episoden ventrikulärer Tachykardien basieren und nicht auf der Lokalisierung von Zielvolumina¹⁵, außer eine direkte Bestrahlung der CIED lässt sich nicht vermeiden. Außerdem beeinflusst auch die Höhe der verwendeten Photonenenergie die Risikokategorie, in die der CIED-Patient eingeordnet wird.

5. Es sollten keine Einschränkungen für die Anwendung von FFF-VMAT mit seinen typisch hohen Dosisraten gegeben werden, solange sich der CIED nicht innerhalb des PTV befindet.
6. Zielvolumina in der Nähe von CIEDs sollten nicht notwendigerweise zu einer chirurgischen Verlagerung führen, es sei denn, das Gerät befindet sich direkt innerhalb des PTV.
7. Stereotaktische ablative Radiotherapieverfahren sollten CIED-Patienten nicht vorenthalten werden.^{16, 17}

Außerdem wäre die Reduzierung der Neutronenbelastung bei Verwendung von Photonenenergien über 7 MV wünschenswert. Dies könnte beispielsweise durch die Entwicklung spezieller neutronenabsorbierender Abschirmung des Linearbeschleunigerkopfes erreicht werden, da eine konventionelle Bleiabschirmung CIEDs nicht vor Photoneutronen schützt.¹⁸ Allerdings würde dies nur die Neutronenbildung am LINAC-Kopf und nicht im Patienten beeinflussen. Alternativ und daher hilfreicher wäre die Konstruktion von strahlenresistenten Schaltungen in CIEDs oder temporär aktivierbare Hardware-basierte Gerätemodi auf der Basis von Neutronen-/ strahlenresistenten Komponenten hilfreich.^{6, 82}

Eine Kooperation zwischen der kardiologischen und der strahlentherapeutischen Abteilung sollte darüber hinaus genutzt werden, um CIED-Patienten, die einer Bestrahlung zugeführt werden, zu registrieren und Informationen in einer nationalen Datenbank zu sammeln, um künftig die Risiken besser evaluieren zu können. Fälle, in denen Daten aufgrund von Kommunikationsmangel zwischen den Abteilungen verloren gehen, sollten vermieden werden. Die Nachsorge sollte daher sowohl aus kardiologischer, als auch aus strahlentherapeutischer Sicht erfolgen.^{6, 35}

Weitere Studien mit einer großangelegten Anzahl von Geräten sollten die Ergebnisse dieser Studie unterstützen. Ferner sollten die hier vorgestellten Empfehlungen sowohl in der Praxis als auch in randomisierten Studien evaluiert und umgesetzt werden.⁸² Letztendlich wäre eine internationale Leitlinie auf aktuellem Stand erstrebenswert.^{6, 82}

5 ZUSAMMENFASSUNG

Bedingt durch den demografischen Wandel moderner Gesellschaften steigt die Anzahl der Patienten, die sowohl auf eine strahlentherapeutische Behandlung als auch auf Therapie mittels CIEDs angewiesen sind. Somit ist eine steigende Prävalenz von CIEDs bei Krebspatienten zu erwarten. In der Vergangenheit wurden allerdings Wechselwirkungen zwischen der ionisierenden Strahlung und CIEDs festgestellt, die zu lebensbedrohlichen Ereignissen führen können.^{15, 18}

Diese Arbeit untersucht CIED-Effekte unter Einfluss moderner EBRT-Verfahren wie der ausgleichsfilterfreien, volumetrischen intensitätsmodulierten Rotationsbestrahlung (FFF-VMAT) unter Betrachtung der Aktivierungsenergie, um die in der Literatur beschriebenen Schädigungsmechanismen zu bestätigen, sowie Prädiktoren für Fehlfunktionen der Geräte zu identifizieren und die Häufigkeit der Defekte zu bestimmen.

Hierfür wurden 68 explantierte und voll funktionsfähige CIEDs (64 ICDs, 4 HSM) mit aktueller Technik verschiedener Hersteller einer der folgenden Gruppen zugeteilt:

- 1a) 18 MV, Dorsales Stehfeld, 4 ICDs/4 HSM außerhalb des Primärstrahls (n = 8)
- 1b) 18 MV, Isozentrum im CIED-Bereich, 4 ICDs/4 HSM im Primärstrahl (n = 8)
- 2) 6 MV, FFF-VMAT PCA, 35 cm entfernt (n = 15)
- 3) 10 MV, FFF-VMAT PCA, 35 cm entfernt (n = 15)
- 4) 6 MV, FFF-VMAT Mediastinum, 2.5 cm entfernt (n = 15)
- 5) 10 MV, FFF-VMAT Mediastinum, 2.5 cm entfernt (n = 15)

Die CIEDs wurden auf einem antropomorphen Plattenphantom im Bereich der linken Brust unter einem 2 cm Bolus positioniert und unter telemetrischer Echtzeit-Überwachung mit FFF-VMAT (Dosisrate bis 2500 cGy/min, kumulative Dosis von bis zu 150 Gy im Bereich des Isozentrums) bestrahlt. Streustrahlung und Photoneutronen im Bereich der CIEDs wurden registriert.

Bei der niederenergetischen FFF-VMAT-Bestrahlung mit 6 MV wurden keine Ereignisse beobachtet. FFF-VMAT-Bestrahlung mit 10 MV führte hingegen bei 6 von 30 beobachteten CIEDs zu Gerätefehlern wie Patientendatenverlust, Reset und fehlerhaftem Sensing mit inadäquaten Schocktherapien. Die indirekte Bestrahlung mit

18 MV führte in 2 von 4 ICDs und einem von 4 HSM zu Defekten. Nahezu sofortige Defibrillation wurde in 3 von 8 CIEDs ausgelöst als diese innerhalb des 18 MV Primärstrahls positioniert wurden. 2 der 4 HSM waren bei der Geräteabfrage nach 6 Wochen aufgrund eines Batteriespannungsverlusts permanent beschädigt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass hochenergetische Bestrahlung mit über 6 MV zu nicht vorherzusagenden Fehlern wie der potenziell lebensbedrohlichen, inadäquaten Schocktherapie führt, unabhängig, ob sich die Geräte innerhalb oder außerhalb des Strahlenganges befinden. Eine ausgleichsfilterfreie, volumetrisch-modulierte Bestrahlung mit 6 MV stellt selbst bei hohen Dosisraten eine sichere Therapieoption dar. Hierbei ist es unerheblich, ob die CIEDs sich nahe (2.5 cm) oder weiter entfernt (35 cm) vom Primärstrahl befinden. Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass sich CIEDs niemals innerhalb des Primärstrahls befinden sollten und die Energie bei Photonenbestrahlung von CIED-Patienten auf 6 MV limitiert werden sollte, da eine Bestrahlung mit 10 MV bereits zu ICD-Fehlern führen kann. Eine sichere Bestrahlung zur Behandlung von Tumoren nahe der CIEDs ist selbst bei hoher Dosisrate mittels VMAT mit 6 MV möglich.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Elders, J, Kunze-Busch, M, Jan Smeenk, R, Smeets, JL: High incidence of implantable cardioverter defibrillator malfunctions during radiation therapy: neutrons as a probable cause of soft errors. *Europace*, 15: 60-65, 2013.
2. Hashii, H, Hashimoto, T, Okawa, A, Shida, K, Isobe, T, Hanmura, M, Nishimura, T, Aonuma, K, Sakae, T, Sakurai, H: Comparison of the effects of high-energy photon beam irradiation (10 and 18 MV) on 2 types of implantable cardioverter-defibrillators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 85: 840-845, 2013.
3. Lester, JF, Evans, LM, Yousef, Z, Penney, A, Brown, PN, Perks, R: A national audit of current cardiac device policies from radiotherapy centres across the UK. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 26: 45-50, 2014.
4. Greenspon, AJ, Patel, JD, Lau, E, Ochoa, JA, Frisch, DR, Ho, RT, Pavri, BB, Kurtz, SM: Trends in permanent pacemaker implantation in the United States from 1993 to 2009: increasing complexity of patients and procedures. *J Am Coll Cardiol*, 60: 1540-1545, 2012.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut (Eds): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin, 2016.
6. Zaremba, T, Jakobsen, AR, Sogaard, M, Thogersen, AM, Riahi, S: Radiotherapy in patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a literature review. *Europace*, 18: 479-491, 2016.
7. Kuck, K-H, Hindricks, G, Padeletti, L, Raatikainen, P, Arnar, DO: The EHRA White Book 2014. The current status of cardiac electrophysiology in ESC member countries. 2014.
8. Hudson, F, Coulshed, D, D'Souza, E, Baker, C: Effect of radiation therapy on the latest generation of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: A systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 54: 53-61, 2010.
9. Blaes, A, Prizment, A, Koene, RJ, Konety, S: Cardio-oncology Related to Heart Failure: Common Risk Factors Between Cancer and Cardiovascular Disease. *Heart failure clinics*, 13: 367-380, 2017.
10. Hasin, T, Iakobishvili, Z, Weisz, G: Associated Risk of Malignancy in Patients with Cardiovascular Disease: Evidence and Possible Mechanism. *The American journal of medicine*, 130: 780-785, 2017.
11. Hasin, T, Gerber, Y, McNallan, SM, Weston, SA, Kushwaha, SS, Nelson, TJ, Cerhan, JR, Roger, VL: Patients with heart failure have an increased risk of incident cancer. *J Am Coll Cardiol*, 62: 881-886, 2013.
12. Hasin, T, Gerber, Y, Weston, SA, Jiang, R, Killian, JM, Manemann, SM, Cerhan, JR, Roger, VL: Heart Failure After Myocardial Infarction Is Associated With Increased Risk of Cancer. *J Am Coll Cardiol*, 68: 265-271, 2016.
13. Banke, A, Schou, M, Videbaek, L, Moller, JE, Torp-Pedersen, C, Gustafsson, F, Dahl, JS, Kober, L, Hildebrandt, PR, Gislason, GH: Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. *European journal of heart failure*, 18: 260-266, 2016.
14. Lohr, F, Baus, W, Vorwerk, H, Schlomp, B, Andre, L, Georg, D, Hodapp, N: Rules and regulations applying to incidents in radiotherapy. *Strahlenther Onkol*, 188: 545-550, 2012.
15. Gauter-Fleckenstein, B, Israel, CW, Dorenkamp, M, Dunst, J, Roser, M, Schimpf, R, Steil, V, Schafer, J, Holler, U, Wenz, F, Degro/Dgk: DEGRO/DGK guideline for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices. *Strahlenther Onkol*, 191: 393-404, 2015.

16. Cuculich, PS, Schill, MR, Kashani, R, Mutic, S, Lang, A, Cooper, D, Faddis, M, Gleva, M, Noheria, A, Smith, TW, Hallahan, D, Rudy, Y, Robinson, CG: Noninvasive Cardiac Radiation for Ablation of Ventricular Tachycardia. *N Engl J Med*, 377: 2325-2336, 2017.
17. Robinson, CG, Samson, PP, Moore, KMS, Hugo, GD, Knutson, N, Mutic, S, Goddu, SM, Lang, A, Cooper, DH, Faddis, M, Noheria, A, Smith, TW, Woodard, PK, Gropler, RJ, Hallahan, DE, Rudy, Y, Cuculich, PS: Phase I/II Trial of Electrophysiology-Guided Noninvasive Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia. *Circulation*, 139: 313-321, 2019.
18. Zecchin, M, Morea, G, Severgnini, M, Sergi, E, Baratto Roldan, A, Bianco, E, Magnani, S, De Luca, A, Zorzini Fantasia, A, Salvatore, L, Milan, V, Giannini, G, Sinagra, G: Malfunction of cardiac devices after radiotherapy without direct exposure to ionizing radiation: mechanisms and experimental data. *Europace*, 18: 288-293, 2016.
19. Riva, G, Alessandro, O, Spoto, R, Ferrari, A, Garibaldi, C, Cattani, F, Luraschi, R, Rondi, E, Colombo, N, Giovenzana, FLF, Cipolla, CM, Winnicki, M, Persiani, M, Castelluccia, F, Fiore, MS, Orecchia, R, Jereczek-Fossa, BA: Radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices: clinical and dosimetric aspects. *Med Oncol*, 35: 73, 2018.
20. IQTIG Institut für Qualitätsicherung und Transparenz im Gesundheitswesen: Beschreibung der Qualitätsindikatoren für das Erfassungsjahr 2016. Herzschrittmacher-Implantation Indikatoren 2016 Stand: 06.04.2017. Berlin, 2016.
21. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V.: ESC Pocket Guidelines. Schrittmacher- und kardiale Resynchronisationstherapie, Version 2013. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald, 2015. Kurzfassung der "ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy" (*European Heart Journal*, 34: 2281–2329, 2013).
22. Bauer, K, Ennker, J: *Herzschrittmacher und Defibrillatoren*, Darmstadt, Springkopf Verlag, 2005.
23. Morschhäuser, D, Fischer, W: *Praxis der Herzschrittmacher-Nachsorge*, Berlin Heidelberg, Springer Verlag, 2013.
24. Varelas, AN, Eggerstedt, M, Ganti, A, Tajudeen, BA: Epidemiologic, prognostic, and treatment factors in sinonasal diffuse large B -cell lymphoma. *Laryngoscope*, 129: 1259-1264, 2019.
25. Ellenbogen, K, Kay, G, Lau, C, Wilkoff, B: (Eds.) *Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation, and Resynchronization Therapy - Fourth Edition*, United States of America, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2011.
26. Hashimoto, T, Isobe, T, Hashii, H, Kumada, H, Tada, H, Okumura, T, Tsuboi, K, Sakae, T, Aonuma, K, Sakurai, H: Influence of secondary neutrons induced by proton radiotherapy for cancer patients with implantable cardioverter defibrillators. *Radiat Oncol*, 7: 10, 2012.
27. Jung, W, Andresen, D, Block, M, Bocker, D, Hohnloser, SH, Kuck, KH, Sperzel, J, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung e. V.: Guidelines for the implantation of defibrillators. *Clin Res Cardiol*, 95: 696-708, 2006.
28. Wannemacher, M, Wenz, F, Debus, J: (Eds.) *Strahlentherapie*, Berlin, Heidelberg, Springer, 2013.
29. Roth, J: *Strahlenschutz in der Medizin*, Verlag Hans Huber, 2008.
30. *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht : 124 Tabellen*, Berlin, Lehmanns Media, LOB.de, 2010.

31. Dietrich, L: Berücksichtigung von inter- und intrafraktionellen Organbewegungen in der adaptiven Strahlentherapie. *Naturwissenschaftlich-Mathematische Gesamtfakultät der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg*. Heidelberg, 2005.
32. Zaremba, T, Jakobsen, AR, Thogersen, AM, Oddershede, L, Riahi, S: The effect of radiotherapy beam energy on modern cardiac devices: an in vitro study. *Europace*, 16: 612-616, 2014.
33. Zaremba, T, Jakobsen, AR, Thogersen, AM, Riahi, S, Kjaergaard, B: Effects of high-dose radiotherapy on implantable cardioverter defibrillators: an in vivo porcine study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 36: 1558-1563, 2013.
34. Zaremba, T, Jakobsen, AR, Sogaard, M, Thogersen, AM, Johansen, MB, Madsen, LB, Riahi, S: Risk of device malfunction in cancer patients with implantable cardiac device undergoing radiotherapy: a population-based cohort study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 38: 343-356, 2015.
35. Hudson, FJ, Ryan, EA: A review of implantable cardioverter defibrillator failures during radiation therapy in three Sydney hospitals. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 61: 517-521, 2017.
36. Bradley, PD, Normand, E: Single event upsets in implantable cardioverter defibrillators. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 45: 2929-2940, 1998.
37. Solan, AN, Solan, MJ, Bednarz, G, Goodkin, MB: Treatment of patients with cardiac pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 59: 897-904, 2004.
38. BIOTRONIK SE & Co. KG: Strahlentherapie und BIOTRONIK CRM-Implantate - Herzschrittmacher (IPG), Defibrillatoren (ICD) und CRT-Geräte. Cardiac Rhythm Management - Aktive Implantate. Technische Information - März 2011. Berlin, 2011.
39. St. Jude Medical GmbH: Herstellerinformation Schrittmacher zu Strahlentherapie. Eschborn, 2014.
40. Prisciandaro, JI, Makkar, A, Fox, CJ, Hayman, JA, Horwood, L, Pelosi, F, Moran, JM: Dosimetric review of cardiac implantable electronic device patients receiving radiotherapy. *Journal of applied clinical medical physics*, 16: 5189, 2015.
41. Tondato, F, Ng, DW, Srivathsan, K, Altemose, GT, Halyard, MY, Scott, LR: Radiotherapy-induced pacemaker and implantable cardioverter defibrillator malfunction. *Expert Rev Med Devices*, 6: 243-249, 2009.
42. Lambert, P, Da Costa, A, Marcy, PY, Kreps, S, Angellier, G, Marcie, S, Bondiau, PY, Briand-Amoros, C, Thariat, J: Pacemaker, implanted cardiac defibrillator and irradiation: Management proposal in 2010 depending on the type of cardiac stimulator and prognosis and location of cancer. *Cancer Radiother*, 15: 238-249; quiz 257, 2011.
43. Naseri, A, Mesbahi, A: A review on photoneutrons characteristics in radiation therapy with high-energy photon beams. *Rep Pract Oncol Radiother*, 15: 138-144, 2010.
44. Kry, SF, Howell, RM, Titt, U, Salehpour, M, Mohan, R, Vassiliev, ON: Energy spectra, sources, and shielding considerations for neutrons generated by a flattening filter-free Clinac. *Med Phys*, 35: 1906-1911, 2008.
45. Baumann, RC: Radiation-induced soft errors in advanced semiconductor technologies. *IEEE Transactions on Device and Materials Reliability*, 5: 305-316, 2005.
46. Hurkmans, CW, Kneijens, JL, Oei, BS, Maas, AJ, Uiterwaal, GJ, van der Borden, AJ, Ploegmakers, MM, van Erven, L, Dutch Society of, R, Oncology: Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: a new

- comprehensive practical guideline in The Netherlands. Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (NVRO). *Radiat Oncol*, 7: 198, 2012.
47. Last, A: Radiotherapy in patients with cardiac pacemakers. *The British journal of radiology*, 71: 4-10, 1998.
 48. Thomas, D, Becker, R, Katus, HA, Schoels, W, Karle, CA: Radiation therapy-induced electrical reset of an implantable cardioverter defibrillator device located outside the irradiation field. *J Electrocardiol*, 37: 73-74, 2004.
 49. Yeung, C, Chacko, S, Glover, B, Campbell, D, Crystal, E, Ben-Dov, N, Baranchuk, A: Radiotherapy for Patients with Cardiovascular Implantable Electronic Devices: A Review. *Can J Cardiol*, 34: 244-251, 2018.
 50. Brambatti, M, Mathew, R, Strang, B, Dean, J, Goyal, A, Hayward, JE, Long, L, DeMeis, P, Smoke, M, Connolly, SJ, Morillo, CA, Amit, G, Capucci, A, Healey, JS: Management of patients with implantable cardioverter-defibrillators and pacemakers who require radiation therapy. *Heart Rhythm*, 12: 2148-2154, 2015.
 51. Napp, A, Joosten, S, Stunder, D, Knackstedt, C, Zink, M, Bellmann, B, Marx, N, Schauerte, P, Silny, J: Electromagnetic interference with implantable cardioverter-defibrillators at power frequency: an in vivo study. *Circulation*, 129: 441-450, 2014.
 52. Zecchin, M, Severgnini, M, Fiorentino, A, Malavasi, VL, Menegotti, L, Alongi, F, Catanzariti, D, Jereczek-Fossa, BA, Stasi, M, Russi, E, Boriani, G: Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy: A consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM). *Int J Cardiol*, 255: 175-183, 2018.
 53. Zweng, A, Schuster, R, Hawlicek, R, Weber, HS: Life-threatening pacemaker dysfunction associated with therapeutic radiation: a case report. *Angiology*, 60: 509-512, 2009.
 54. Nemeč, J: Runaway implantable defibrillator-a rare complication of radiation therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 30: 716-718, 2007.
 55. Marbach, JR, Sontag, MR, Van Dyk, J, Wolbarst, AB: Management of radiation oncology patients with implanted cardiac pacemakers: report of AAPM Task Group No. 34. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys*, 21: 85-90, 1994.
 56. Soejima, T, Yoden, E, Y, NI, Ono, S, Yoshida, A, Fukuda, H, Fukuhara, N, Sasaki, R, Tsujino, K, Norihisa, Y: Radiation therapy in patients with implanted cardiac pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a prospective survey in Japan. *J Radiat Res*, 52: 516-521, 2011.
 57. Gelblum, DY, Amols, H: Implanted cardiac defibrillator care in radiation oncology patient population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73: 1525-1531, 2009.
 58. Miften, M, Mihailidis, D, Kry, SF, Reft, C, Esquivel, C, Farr, J, Followill, D, Hurkmans, C, Liu, A, Gayou, O, Gossman, M, Mahesh, M, Popple, R, Prisciandaro, J, Wilkinson, J: Management of radiotherapy patients with implanted cardiac pacemakers and defibrillators: A Report of the AAPM TG-203(dagger). *Med Phys*, 46: e757-e788, 2019.
 59. Medtronic: Therapeutic Radiation CRDM Technical Services Standard Letter Rev. 1.0. 2013.
 60. St. Jude Medical GmbH: Herstellerinformation Defibrillator zur Bestrahlung. Eschborn, 2014.

61. Boston Scientific Corporation: Therapeutic Radiation and Implantable Device Systems, 002-1675, Rev. B, US. 2012.
62. Medtronic: Therapeutic Radiation, Rev. F Standard Letter CRDM Technical Services U.S. Mounds View, MN. 2010.
63. Uiterwaal, GJ, Springorum, BG, Scheepers, E, de Ruiten, GS, Hurkmans, CW: Interference detection in implantable defibrillators induced by therapeutic radiation therapy. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*, 14: 330-334, 2006.
64. Gutermuth, F, Fehrenbacher, G, Radon, T, Siekmann, R: Test of the rem-counter WENDI-II from Eberline in different energy-dispersed neutron fields. 2004.
65. AAPM American Association of Physicists in Medicine, RTC: Neutron measurements around high energy X-ray radiotherapy machines : a report of Task Group 27. New York, N.Y. : Published for the American Association of Physicists in Medicine by the American Institute of Physics 1987.
66. Hurkmans, CW, Scheepers, E, Springorum, BG, Uiterwaal, H: Influence of radiotherapy on the latest generation of implantable cardioverter-defibrillators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63: 282-289, 2005.
67. Bagur, R, Chamula, M, Brouillard, E, Lavoie, C, Nombela-Franco, L, Julien, AS, Archambault, L, Varfalvy, N, Gaudreault, V, Joncas, SX, Israeli, Z, Parviz, Y, Mamas, MA, Lavi, S: Radiotherapy-Induced Cardiac Implantable Electronic Device Dysfunction in Patients With Cancer. *Am J Cardiol*, 119: 284-289, 2017.
68. Kapa, S, Fong, L, Blackwell, CR, Herman, MG, Schomberg, PJ, Hayes, DL: Effects of scatter radiation on ICD and CRT function. *Pacing Clin Electrophysiol*, 31: 727-732, 2008.
69. Lau, DH, Wilson, L, Stiles, MK, John, B, Shashidhar, Dimitri, H, Brooks, AG, Young, GD, Sanders, P: Defibrillator reset by radiotherapy. *Int J Cardiol*, 130: e37-38, 2008.
70. Makkar, A, Prisciandaro, J, Agarwal, S, Lusk, M, Horwood, L, Moran, J, Fox, C, Hayman, JA, Ghanbari, H, Roberts, B, Belardi, D, Latchamsetty, R, Crawford, T, Good, E, Jongnarangsin, K, Bogun, F, Chugh, A, Oral, H, Morady, F, Pelosi, F, Jr.: Effect of radiation therapy on permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator function. *Heart Rhythm*, 9: 1964-1968, 2012.
71. Grant, JD, Jensen, GL, Tang, C, Pollard, JM, Kry, SF, Krishnan, S, Dougherty, AH, Gomez, DR, Rozner, MA: Radiotherapy-Induced Malfunction in Contemporary Cardiovascular Implantable Electronic Devices: Clinical Incidence and Predictors. *JAMA Oncol*, 1: 624-632, 2015.
72. Gauter-Fleckenstein, B, Barthel, C, Buttner, S, Wenz, F, Borggrefe, M, Tulumen, E: Effectivity and applicability of the German DEGRO/DGK-guideline for radiotherapy in CIED-bearing patients. *Radiother Oncol*, 2020.
73. Salerno, F, Gomellini, S, Caruso, C, Barbara, R, Musio, D, Coppi, T, Cardinale, M, Tombolini, V, de Paula, U: Management of radiation therapy patients with cardiac defibrillator or pacemaker. *Radiol Med*, 121: 515-520, 2016.
74. Munshi, A, Agarwal, JP, Pandey, KC: Cancer patients with cardiac pacemakers needing radiation treatment: a systematic review. *J Cancer Res Ther*, 9: 193-198, 2013.
75. Dell'Oca, I, Tsiachris, D, Oppizzi, M, Bella, PD, Gulletta, S: Radiotherapy and implanted cardioverter defibrillators: novel techniques make it feasible. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 18: 715-716, 2017.
76. Isobe, T, Kumada, H, Takada, K, Hashimoto, T, Hashii, H, Shida, K, Tadano, K, Fujibuchi, T, Hanmura, M, Sakurai, H, Sakae, T: Effects of Secondary Neutron

- Beam Generated in Radiotherapy on Electronic Medical Devices. *Prog Nucl Sci Technol*, 2011.
77. Howell, RM, Kry, SF, Burgett, E, Hertel, NE, Followill, DS: Secondary neutron spectra from modern Varian, Siemens, and Elekta linacs with multileaf collimators. *Med Phys*, 36: 4027-4038, 2009.
 78. Kragl, G, Baier, F, Lutz, S, Albrich, D, Dalaryd, M, Kroupa, B, Wiezorek, T, Knoos, T, Georg, D: Flattening filter free beams in SBRT and IMRT: dosimetric assessment of peripheral doses. *Z Med Phys*, 21: 91-101, 2011.
 79. Rubio, C, Morera, R, Hernando, O, Leroy, T, Lartigau, SE: Extracranial stereotactic body radiotherapy. Review of main SBRT features and indications in primary tumors. *Rep Pract Oncol Radiother*, 18: 387-396, 2013.
 80. Mouton, J, Haug, R, Bridier, A, Dodinot, B, Eschwege, F: Influence of high-energy photon beam irradiation on pacemaker operation. *Phys Med Biol*, 47: 2879-2893, 2002.
 81. Ferrara, T, Baiotto, B, Malinverni, G, Caria, N, Garibaldi, E, Barboni, G, Stasi, M, Gabriele, P: Irradiation of pacemakers and cardio-defibrillators in patients submitted to radiotherapy: a clinical experience. *Tumori*, 96: 76-83, 2010.
 82. Tajstra, M, Gadula-Gacek, E, Buchta, P, Blamek, S, Gasior, M, Kosiuk, J: Effect of Therapeutic Ionizing Radiation on Implantable Electronic Devices: Systematic Review and Practical Guidance. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 27: 1247-1251, 2016.
 83. Manegold, JC, Israel, CW, Ehrlich, JR, Duray, G, Pajitnev, D, Wegener, FT, Hohnloser, SH: External cardioversion of atrial fibrillation in patients with implanted pacemaker or cardioverter-defibrillator systems: a randomized comparison of monophasic and biphasic shock energy application. *Eur Heart J*, 28: 1731-1738, 2007.
 84. Wilm, M, Kronholz, HL, Schutz, J, Koch, T: The modification of programmable pacemakers by therapeutic irradiation. *Strahlenther Onkol*, 170: 225-231, 1994.
 85. Souliman, SK, Christie, J: Pacemaker failure induced by radiotherapy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 17: 270-273, 1994.
 86. Rothig, H, Herrmann, T, Kopcsek, H: [Experience in dealing with artificial pacemaker patients during therapy with ionizing radiation]. *Strahlenther Onkol*, 171: 398-402, 1995.
 87. Raitt, MH, Bardy, GH: Advances in implantable cardioverter-defibrillator therapy. *Curr Opin Cardiol*, 9: 23-29, 1994.
 88. Tsekos, A, Momm, F, Brunner, M, Guttenberger, R: The cardiac pacemaker patient--might the pacer be directly irradiated? *Acta Oncol*, 39: 881-883, 2000.
 89. Nibhanupudy, JR, de Jesus, MA, Fujita, M, Goldson, AL: Radiation dose monitoring in a breast cancer patient with a pacemaker: a case report. *J Natl Med Assoc*, 93: 278-281, 2001.
 90. Hoecht, S, Rosenthal, P, Sancar, D, Behrens, S, Hinkelbein, W, Hoeller, U: Implantable cardiac defibrillators may be damaged by radiation therapy. *J Clin Oncol*, 20: 2212-2213, 2002.
 91. Frantz, S, Wagner, J, Langenfeld, H: Radiation-induced pacemaker malfunction. *Z Kardiol*, 92: 415-417, 2003.
 92. John, J, Kaye, GC: Shock coil failure secondary to external irradiation in a patient with implantable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol*, 27: 690-691, 2004.
 93. Ampil, FL, Caldito, G: Radiotherapy for palliation of lung cancer in patients with compromised hearts. *J Palliat Med*, 9: 241-242, 2006.

94. Mitra, D, Ghosh, K, Gupta, P, Jayanti, J, Dev, A, Sur, P: Radiation dose monitoring in a lung cancer patient with a pacemaker - a case report. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 16: 875-877, 2006.
95. Sepe, S, Schaffer, P, Krimmel, K, Schaffer, M: Irradiation Treatment of Laryngeal Cancer in a Patient with an Implantable Cardioverter-Defibrillator (ICD). *Oncology Research and Treatment*, 30: 378-380, 2007.
96. Munshi, A, Wadasadawala, T, Sharma, PK, Sharma, D, Budrukkar, A, Jalali, R, Dinshaw, KA: Radiation therapy planning of a breast cancer patient with in situ pacemaker--challenges and lessons. *Acta Oncol*, 47: 255-260, 2008.
97. Oshiro, Y, Sugahara, S, Noma, M, Sato, M, Sakakibara, Y, Sakae, T, Hayashi, Y, Nakayama, H, Tsuboi, K, Fukumitsu, N, Kanemoto, A, Hashimoto, T, Tokuyue, K: Proton beam therapy interference with implanted cardiac pacemakers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 72: 723-727, 2008.
98. Zaremba, T, Thogersen, AM, Eschen, O, Hjortshoj, SP, Jakobsen, AR, Riahi, S: High-dose radiotherapy exposure to cardiac pacemakers may be safe in selected patients. *Radiother Oncol*, 95: 133-134, 2010.
99. Wadasadawala, T, Pandey, A, Agarwal, JP, Jalali, R, Laskar, SG, Chowdhary, S, Budrukkar, A, Sarin, R, Deshpande, D, Munshi, A: Radiation therapy with implanted cardiac pacemaker devices: a clinical and dosimetric analysis of patients and proposed precautions. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 23: 79-85, 2011.
100. Dasgupta, T, Barani, IJ, Roach, M, 3rd: Successful radiation treatment of anaplastic thyroid carcinoma metastatic to the right cardiac atrium and ventricle in a pacemaker-dependent patient. *Radiat Oncol*, 6: 16, 2011.
101. Menard, J, Campana, F, Kirov, KM, Bollet, MA, Dendale, R, Fournier-Bidoz, N, Marchand, V, Mazal, A, Esteve, M, Fourquet, A, Kirova, YM: Radiotherapy for breast cancer and pacemaker. *Cancer Radiother*, 15: 197-201, 2011.
102. Croshaw, R, Kim, Y, Lappinen, E, Julian, T, Trombetta, M: Avoiding mastectomy: accelerated partial breast irradiation for breast cancer patients with pacemakers or defibrillators. *Ann Surg Oncol*, 18: 3500-3505, 2011.
103. Kirova, YM, Menard, J, Chargari, C, Mazal, A, Kirov, K: Case study thoracic radiotherapy in an elderly patient with pacemaker: the issue of pacing leads. *Med Dosim*, 37: 192-194, 2012.
104. Kesek, M, Nyholm, T, Asklund, T: Radiotherapy and pacemaker: 80 Gy to target close to the device may be feasible. *Europace*, 14: 1595, 2012.
105. Keshtgar, MR, Eaton, DJ, Reynolds, C, Pigott, K, Davidson, T, Gauter-Fleckenstein, B, Wenz, F: Pacemaker and radiotherapy in breast cancer: is targeted intraoperative radiotherapy the answer in this setting? *Radiat Oncol*, 7: 128, 2012.
106. Gomez, DR, Poenisch, F, Pinnix, CC, Sheu, T, Chang, JY, Memon, N, Mohan, R, Rozner, MA, Dougherty, AH: Malfunctions of implantable cardiac devices in patients receiving proton beam therapy: incidence and predictors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 87: 570-575, 2013.
107. Ampil, FL, Nathan, C, Ghali, G, Kim, D: Postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer in patients with cardiac pacemakers. *J Radiother Pract*, 13: 115-118, 2013.
108. Gossman, MS, Wilkinson, JD, Mallick, A: Treatment approach, delivery, and follow-up evaluation for cardiac rhythm disease management patients receiving radiation therapy: retrospective physician surveys including chart reviews at numerous centers. *Med Dosim*, 39: 320-324, 2014.

109. Ahmed, I, Zou, W, Jabbour, SK: High dose radiotherapy to automated implantable cardioverter-defibrillator: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol Med*, 2014: 989857, 2014.

7 TABELLARISCHER ANHANG

Anhang 1: Auflistung aller bestrahlten CIEDs mit Angaben zur Batteriekapazität

Gruppe	Hersteller	Gerätemodell	CIED-Typ	Batterie zu Beginn (Volt/Jahren/Prozent)	Batterie nach 6 Wochen (Volt/Jahren/Prozent)	Prozentuale Abnahme (%)	Fehlfunktion
1a/1b	Medtronic	Vitatron	HSM	k. A.	k. A.	k. A.	x
	Medtronic	Vitatron	HSM	k. A.	k. A.	k. A.	x
	SJM	Accent DR 2112	HSM	2.63	2.59	1.52	
	Medtronic	Sensia L SEDRL1	HSM	2.74	2.77	-1.09	
	Medtronic	Protecta VR D364VRG	ICD	3.01	2.90	3.65	x
	SJM	Fortify VR 1233-40	ICD	6.30	5.00	20.63	
	Medtronic	Protecta DR D364DRG	ICD	2.70	2.63	2.59	x
	Boston Scientific	Cognis 100-D	ICD	4.50	4.00	11.11	
2	Medtronic	Evera S DR DDBC3D1	ICD	4.00	2.10	47.50	
	SJM	Promote RF 3213-36 CRT-D	ICD	2.52	2.53	-0.40	
	Medtronic	Maximo II DR D284DRG	ICD	2.63	2.62	0.38	
	Medtronic	Protecta DR D364DRG	ICD	2.93	2.89	1.37	
	Medtronic	Protecta CRT-D D364TRM	ICD	3.10	3.08	0.65	
	Medtronic	EnTrust Escudo D144VRC	ICD	2.66	2.65	0.38	
	Medtronic	Protecta VR D364VRG	ICD	3.01	3.00	0.33	
	SJM	Current VR RF 1207-36	ICD	2.74	2.71	1.09	
	Medtronic	Protecta DR D364DRM	ICD	3.05	3.01	1.31	
	SJM	Ellipse VR 1277-36Q	ICD	79.00	77.00	2.00	
	SJM	Unify Assura 3361-40Q CRT-D	ICD	72.00	71.00	1.00	
	SJM	Promote Quadra 3239-40Q CRT-D	ICD	71.00	70.00	1.00	
	Medtronic	Cardia VR D384VRG	ICD	2.99	2.99	0	
	SJM	Atlas +DRV-243	ICD	2.40	2.36	1.67	
	Biotronik	Lumax 640 DR-T	ICD	3.08	3.08	0	
3	Medtronic	Protecta DR D364DRG	ICD	2.88	2.80	2.28	x
	Medtronic	Protecta 2K-ICD	ICD	3.15	3.13	0.63	
	Medtronic	Protecta CRT-D D364TRG	ICD	2.96	2.94	0.68	
	SJM	Atlas + DR V-243	ICD	2.46	2.41	2.03	

Tabellarischer Anhang

	Medtronic	Egida VR D394VRG	ICD	3.00	2.99	0.33	x
	Medtronic	Evera MRI S VR DVMC3D4	ICD	10.80	10.80	0	
	Medtronic	EnTrust Escudo D144VRC	ICD	2.89	2.88	0.35	
	SJM	Promote Quadra 3239-40Q CRT-D	ICD	83.00	82.00	1.00	
	SJM	Ellipse DR 2277-36Q	ICD	70.00	70.00	0	
	SJM	Current VR 1207-36	ICD	2.72	2.69	1.10	
	SJM	Current + VR 1211-36Q	ICD	3.01	2.93	2.66	
	Medtronic	Protecta DR D364DRG	ICD	3.06	3.04	0.65	
	Medtronic	Protecta CRT_D D364TRG	ICD	3.02	2.96	1.99	x
	SJM	Fortify DR 2233-40Q	ICD	51.00	49.00	2.00	
	Biotronik	Lumax 340 HF-T	ICD	2.76	2.73	1.09	x
4	SJM	Ellipse VR 1277-36Q	ICD	72.00	71.00	1.00	
	Medtronic	Protecta VR D364VRG	ICD	2.95	2.95	0	
	Medtronic	Protecta XT CRT-D D354TRM	ICD	2.72	2.66	2.21	
	SJM	Promote Quadra 3239-40Q CRT-D	ICD	68.00	66.00	2.00	
	SJM	Fortify Assura VR1359-40C	ICD	88.00	87.00	1.00	
	SJM	Atlas II VR V-168	ICD	2.54	2.52	0.79	
	Biotronik	Lumax 540 VR-T	ICD	2.92	2.92	0	
	SJM	AnalyST Accel VR 1219-36	ICD	2.72	2.71	0.37	
	Medtronic	Maximo VR D284VRC	ICD	3.12	3.10	0.64	
	Medtronic	Viva XT CRT-D DTBA2D4	ICD	2.70	2.20	18.52	
	SJM	Current VR1211-36Q	ICD	3.20	3.20	0	
	Medtronic	Protecta CRT-D D364VRM	ICD	2.68	2.64	1.49	
	Medtronic	Entrust Escudo D144VRC	ICD	2.72	2.66	2.21	
	Medtronic	Protecta CRT-D D364TRM	ICD	3.13	3.12	0.32	
	Medtronic	Protecta CRT-D D364TRG	ICD	2.91	2.88	1.03	
5	Medtronic	Maximo DR D284DRG	ICD	2.69	2.65	1.49	x
	Medtronic	Protecta VR D364VRM	ICD	3.01	3.00	0.33	
	SJM	Promote RF 3213-36 CRT-D	ICD	2.71	2.66	1.85	
	Medtronic	Cardia VR D384VRG	ICD	3.07	3.07	0	

Tabellarischer Anhang

Medtronic	Maximo II DR D264DRM	ICD	2.87	2.99	-4.18	
Medtronic	Protecta VR D364VRG	ICD	3.06	3.05	0.33	x
SJM	Current VR 1211-36Q	ICD	3.14	3.10	1.27	
Medtronic	Evera S DR DDBC3D1	ICD	8.90	8.90	0	
Medtronic	Protecta VR D364VRM	ICD	3.01	3.00	0.33	
SJM	Fortify Assura DR 2259-40Q	ICD	72.00	70.00	2.00	
SJM	Fortify VR 1233-40	ICD	67.00	65.00	2.00	
SJM	Unify Assura 3361-40C CRT-D	ICD	88.00	86.00	2.00	
SJM	Atlas + VR V-193	ICD	2.48	2.44	1.61	
Medtronic	Protecta VR D364VRG	ICD	3.03	2.54	16.17	
Biotronik	Lumax 640 DR-T	ICD	3.09	3.09	0	

Anhang 2: Auflistung der CIEDs mit stattgefundener Fehlfunktion

Gruppe	Hersteller	Gerätemodell	CIED -Typ	Photonen- energie (MV)	Bestrah- lungsart	Entfernung Isozentrum (cm)	Fehlerart
1a	Medtronic	Vitatron	HSM	18	3D-CRT	5-25	vollständiger Batteriekapazitätsverlust (Kontrolle nach 6 Wochen)
	Medtronic	Vitatron	HSM	18	3D-CRT	5-25	Reset (60 Gy), vollständiger Batteriekapazitätsverlust (Kontrolle nach 6 Wochen)
	Medtronic	Protecta VR D364VRG	ICD	18	3D-CRT	5-25	inadäquates Sensing (10 Gy), Patientendatenverlust (90 Gy)
	Medtronic	Protecta DR D364DRG	ICD	18	3D-CRT	5-25	inadäquates Sensing (bis 150 Gy), inadäquater Schock (140 Gy)
1b	Medtronic	Vitatron	HSM	18	3D-CRT	5-25	vollständiger Batteriekapazitätsverlust (Kontrolle nach 6 Wochen)
	Medtronic	Vitatron	HSM	18	3D-CRT	5-25	Reset (60 Gy), vollständiger Batteriekapazitätsverlust (Kontrolle nach 6 Wochen)
	Medtronic	Protecta VR D364VRG	ICD	18	3D-CRT	innerhalb CIED-Bereichs	inadäquater Schock (sofort bei Bestrahlungsbeginn)
	Medtronic	Protecta DR D364DRG	ICD	18	3D-CRT	innerhalb CIED-Bereichs	inadäquater Schock (sofort bei Bestrahlungsbeginn)
	Boston Scientific	Cognis 100-D	ICD	18	3D-CRT	innerhalb CIED-Bereichs	inadäquater Schock (20 Gy)
3	Medtronic	Protecta DR D364DRG	ICD	10	FFF-VMAT	45	inadäquates Sensing mit Pacing-Verlust (90 Gy)
	Medtronic	Protecta CRT_D D364TRG	ICD	10	FFF-VMAT	45	inadäquates Sensing (120 Gy)
	Medtronic	Egida VR D394VRG	ICD	10	FFF-VMAT	45	Patientendatenverlust (130 Gy)
	Biotronik	Lumax 340 HF-T	ICD	10	FFF-VMAT	45	elektrischer Reset (Kontrolle nach 6 Wochen)
5	Medtronic	Maximo DR D284DRG	ICD	10	FFF-VMAT	2.5	inadäquater Schock (100 Gy)
	Medtronic	Protecta VR D364VRG	ICD	10	FFF-VMAT	2.5	Patientendatenverlust (120 Gy)

Anhang 3: Übersicht über In-vitro-Studien nach Gauter-Fleckenstein et al.¹⁵

Autor	Jahr	CIEDs	Typ	Effekte
Souliman ⁸⁵	1994	18 (15 × Ein-, 3 × Zweikammersystem, verschied. Hersteller)	HSM	16.8-64.4 Gy: irreversible Fehlfunktion aller Zweikammersysteme; 25.2-70 Gy: irreversible Fehlfunktion von 8 Einkammersystemen
Wilm ⁸⁴	1994	20 (3 Hersteller)	HSM	10 Gy: Abnahme der stimulierenden Amplitude; 40 Gy: erster Funktionsverlust; 90-300 Gy: 19 × vollständiger Funktionsverlust
Röthig ⁸⁶	1995	unbekannte Anzahl (3 Hersteller)	HSM	40-90 Gy: Versagen aller getesteter Systeme
Mouton ⁸⁰	2002	96 (verschied. Modelle und Hersteller)	HSM	2-130 Gy: Abnahme der stimulierenden Amplitude > 10 % (n = 63); 0.15-90 Gy: intermittierender Stimulationsverlust > 10 s (n = 39); 0.5-170 Gy; irreversibler Stimulationsverlust (n = 48)
Hurkmans ⁶⁶	2005	19 (4 Hersteller)	HSM	20-130 Gy: irreversibles Versagen bei 14 Geräten (Stimulationsverlust, Batterieentladung, Telemetrieverlust); 10 Gy: erste Anzeichen für Fehlfunktionen (Telemetrieverlust)
Hurkmans ⁶⁶	2005	11 (4 Hersteller)	ICD	1.5-120 Gy: irreversibles Versagen aller Systeme (Sensing-, Stimulationsverlust, Schockabgabe defekt); 0.5 Gy: erstes Anzeichen für Fehlfunktionen (Abnahme der Schockenergie)
Uiterwaal ⁶³	2006	11 (4 Hersteller)	ICD	ab 0.5 Gy: Interferenz in allen Geräten bei direkter Bestrahlung, inadäquate Detektion von Kammerflimmern
Kapa ⁶⁸	2008	20 (3 Hersteller); inkl. 8 CRT-Systeme	ICD	4 Gy, 6 MV: keine Fehlfunktion durch Streustrahlung
Hashii ²	2012	10 (1 Hersteller, 2 Modelle)	ICD	8 × häufiger Softwarefehler und 14-20 × mehr Sekundärneutronen bei 18 MV im Vergleich zu 10 MV; keine Differenz der Streustrahlung (18.8 mSv/10 MV vs. 20.23 mSv/18 MV)
Hashimoto ²⁶	2012	4 (1 Hersteller)	ICD	107 GyE Protonenstrahlung (hohe Sekundärneutronenexposition): 1 ICD-Fehlfunktion pro 15 GyE (Reset, reversibler Funktionsverlust); keine irreversiblen Fehlfunktionen
Zaremba ³²	2014	10 neue HSM, 2 explantierte ICDs (5 Hersteller)	ICD/ HSM	18 MV: 14 Fehlfunktionen in 5 HSM; 6 MV: 1 HSM-Fehlfunktion; keine ICD-Fehlfunktionen
Zecchin ¹⁸	2016	59 explantiert (5 Hersteller)	ICD/ HSM	70 Gy, 15 MV: indirekte Bestrahlung, 13 ICDs und 6 HSM Softwarefehler

Anhang 4: Übersicht über In-vivo-Studien erweitert nach Gauter-Fleckenstein et al.^{15, 52}

Autor	Jahr	n	Tumorentität/ Lokalisation	CIED	gesamte Strahlendosis/fraktioniert	CIED-Dosis/Energie	Effekte
Raitt ⁸⁷	1994	1	Schilddrüsenkarzinom	HSM	4.8 GyE Neutronen	0.9 GyE/k. A.	Runaway-HSM: unkontrollierbare Zunahme der Schrittfrequenz (180/min)
Tsekos ⁸⁸	2000	1	Neuroendokriner Tumor Arm/Axilla	HSM	50.4/1.8 Gy	50 Gy (HSM im Strahl)/k. A.	Intermittierende Frequenzabnahme
Nibhanupudy ⁸⁹	2001	1	Brustkrebs links	HSM	< 60/2 Gy	1.8 Gy/6 MV	Keine Fehlfunktionen
Hoecht ⁹⁰	2002	3	Pelvine Metastasen	ICD	k. A.	< 0.5 Gy/k. A.	Reset (n = 1), identischer Fehler nach ICD-Ersatz
Frantz ⁹¹	2003	1	Brustkrebs	HSM	66/2 Gy	50 Gy (HSM im Strahl)/k. A.	Telemetrieverlust
John ⁹²	2004	1	Brustkrebs	ICD	50/2.5 Gy	(Elektroden im Strahl)/k. A.	Batterieentleerung; beschädigte ICD-Elektrode (Schockimpedanz > 125 Ω)
Thomas ⁴⁸	2004	1	Lungenkrebs rechts	ICD	56/2 Gy	< 0.5 Gy/18 MV	Reset
Ampil ⁹³	2006	3	Lungenkrebs	HSM	20-60 Gy	k. A.	Keine Fehlfunktionen
Mitra ⁹⁴	2006	1	Lungenkrebs, Mediastinum rechts	HSM	40/2 Gy	0.73 Gy (TPS)/k. A.	Keine Fehlfunktionen
Sepe ⁹⁵	2007	1	Larynxkarzinom	ICD	60/2 Gy	2.5 Gy/6 MV	Keine Fehlfunktionen
Nemec ⁵⁴	2007	1	Lungenkrebs links	ICD	59.4/1.8 Gy	k. A.	Runaway-HSM: unkontrollierbare Zunahme der Schrittfrequenz (175/min), VT, Notwendigkeit von CPR
Munshi ⁹⁶	2008	1	Brustkrebs	HSM	50.4/1.8 Gy	4.3 Gy/10 MV	Keine Fehlfunktionen
Kapa ⁶⁸	2008	8	Hals/Nacken, Lungen-, Brustkrebs	HSM	30-70 Gy	k. A. (nur Streustrahlung)	Keine Fehlfunktionen
Oshiro ⁹⁷	2008	8	Thorax, Abdomen	HSM	36.3-77 GyE Protonen	0 GyE auf CIED/0-69 GyE auf die Elektroden/155-250 MeV	Reset (n = 1); Abweichung der programmierten Stimulationsfrequenz (n = 1)
Lau ⁶⁹	2008	1	Prostatakarzinom	ICD	74/2 Gy	0.004 Gy/23 MV	Reset
Zweng ⁵³	2009	1	Ösophaguskarzinom	HSM	30/3 Gy	0.11 Gy/18 MV	Abweichung des programmierten Stimulationsmodus (DDD zu AAI); Runaway-HSM: unkontrollierbare Zunahme der Schrittfrequenz (185/min)
Gelblum ⁵⁷	2009	33	Hals/Nacken, Thorax, Abdomen, Pelvis, Beine	ICD	6-86.4/1.8-2 Gy	0.01-2.99 Gy/15 MV	Reset (n = 2, kein ICD im Strahl)
Zaremba ⁹⁸	2010	1	Brustkrebs	HSM	48/2 Gy	2-37 Gy (HSM teilweise im Strahl)/6 + 18 MV	Keine Fehlfunktionen; Software-Warnung: "invalid data detected"
Ferrara ⁸¹	2010	37	Hals/Nacken, Thorax, Abdomen, Pelvis	HSM	8-79.2 Gy	< 2 Gy (n = 32), > 2 Gy (n = 5)/k. A.	Keine Fehlfunktionen
Wadasadawala ⁹⁹	2011	8	Hals/Nacken, Lungen-, Brustkrebs	HSM	45-70/1.8-2 Gy	0.14-60 Gy (HSM teilweise im Strahl)/6-15 MV	Keine Fehlfunktionen
Dasgupta ¹⁰⁰	2011	1	Kardiale Metastasen (rechter Vorhof und linker Ventrikel)	HSM	37.5/2.5 Gy	0.26 Gy (Elektroden im Strahl)/k. A.	Intermittierend vermindertes ventrikuläres Sensing

Tabellarischer Anhang

Soejima ⁵⁶	2011	60	Hals/Nacken, Thorax, Becken, Brustkrebs	HSM	20-74 Gy	< 2 Gy (n = 59), > 2 Gy (n = 1)/15 MV	Reset (n = 1) beim Prostatakarzinom
Menard ¹⁰¹	2011	5	Brustkrebs	ICD	32.5-66/2 Gy	< 0.1-0.3 Gy/4-6 MV	Keine Fehlfunktionen
Croshaw ¹⁰²	2011	8	Brustkrebs	ICD/HSM	34/3.4 Gy HDR-BT; 38.5/3.85 Gy EBRT	0.99-1.68 Gy/6 MV	Keine Fehlfunktionen bei HDR-BT und EBRT
Kirova ¹⁰³	2012	1	Sarkom	HSM	30/3 Gy	0.1 Gy/20 MV	Keine Fehlfunktionen
Kesek ¹⁰⁴	2012	1	Lungenkrebs	HSM	80 Gy/1.6 G	Mittel: 25 Gy; Max.: 48 Gy (HSM teilweise im Strahl)/6 MV	Keine Fehlfunktionen
Makkar ⁷⁰	2012	69	Hals/Nacken, Abdomen, Becken, Beine, Brust-, Lungenkrebs	ICD/HSM	Brust 45/1.8 Gy; Rektum 50.4/1.8 Gy	4 + 123 cGy/6-16 MV	Reset (n = 2) beim Lungen-/Rektumkarzinom (bei 16 MV)
Elders ¹	2012	15	Hals/Nacken, Abdomen, Becken, Beine, Lungenkrebs	ICD	16-70/2-8 Gy	k. A./6-18 MV	Reset; Abruf ungültiger Daten; inadäquates Sensing von Tachykardien (n = 5)
Keshtgar ¹⁰⁵	2012	1	Brustkrebs	HSM	20 Gy IORT	8 cGy/50 kV	Keine Fehlfunktionen
Gomez ¹⁰⁶	2013	42	Thorax	ICD/HSM	46.8-87.5 GyE Protonen	0.745 GyE Protonen; 655 mSv Sekundärneutronen	Reset (n = 4)
Gauter-Fleckenstein ¹⁵	2007-2011	5	Brust-, Lungen-, Prostatakrebs	ICD/HSM	56-76/2-3 Gy	9.57 cGy (n = 1)/18-23 MV	Reset
Dell'Oca ⁷⁵	2013	1	Mediastinum	ICD	64 Gy	< 5 Gy/6 MV	Keine Fehlfunktionen
Zaremba ³³	2013	5	Thorax, in Schweine implantiert, direkt bestrahlt	ICD	37 Gy	37 Gy/6-18 MV	Reset (n = 1)
Ampil ¹⁰⁷	2014	2	Hals/Nacken	HSM	k. A.	k. A./6 MV	Keine Fehlfunktionen
Gossman ¹⁰⁸	2014	107	Verschieden	ICD/HSM	k. A.	85 % < 2 Gy, Max.: 6.5 Gy/14 % > 8 MV	Versagen (n = 1), erhöhtes Sensing (n = 1)
Ahmed ¹⁰⁹	2014	1	Lungenkrebs	ICD	70 Gy	52.4 Gy/15 MV	Keine Fehlfunktionen
Brambatti ⁵⁰	2015	261	Hals/Nacken, Brust, Abdomen, Becken, Bein	ICD/HSM	k. A.	29-295 cGy/6-18 MV	Reset (bei 18 MV), ventrikuläres Pacing (n = 4)
Grant ⁷¹	2015	215	Hals/Nacken, Brust, Abdomen, Becken, Hirn, Ganzkörper	ICD/HSM	k. A.	0-30.2 Gy/6-18 MV	Datenverlust, Reset (n = 15), Signalinterferenz, Schwellenwertänderung, Batterieentleerung (n = 3)
Prisciandaro ⁴⁰	2015	69	Verschieden	ICD/HSM	4-77.7/1.5-21 Gy	0.01-5.06 Gy/6-16 MV	ICD: Partieller Reset (n = 2)
Zaremba ³⁴	2015	560	Hals/Nacken, Thorax, Abdomen, Becken, Wirbelsäule, Extremitäten	ICD/HSM	k.A.	k. A.	HSM: Reset/Umprogrammierung (n = 9), Schwellenwertänderung (n = 1), ICD: Reset (n = 1)
Bagur ⁶⁷	2017	199	Verschieden	HSM	verschieden	k. A.	Fehlfunktionen wie Reset (n = 14)
Hudson ³⁵	2017	5	Prostata, Rektum	ICD	25-74/2-5 Gy	0.009-0.023 Gy/(6 +)18 MV	Reset (n = 3), partieller Reset (n = 1), Telemetrierverlust, Paritätsfehler (n = 1)
Riva ¹⁹	2018	63	Kopf, Nacken, Thorax, Abdomen, Becken, Extremitäten	ICD/HSM	8-70.2 Gy/1,8-21 Gy	0-4.2 Gy/6-18 MV	2 ICDs (18 MV) verändertes Sensing, Geräteaustausch (n = 1), Umprogrammierung (n = 1)

8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Nguyen, Julia Ai-Nhi Thao Mi
Geburtsdatum: 04.02.1993
Geburtsort: Stuttgart
Familienstand: ledig
Vater: Xiem Van Nguyen
Mutter: Thao-Mi Nguyen

SCHULISCHER WERDEGANG

2003 – 2012 Wagenburg-Gymnasium, Stuttgart
14.06.2012 Allgemeine Hochschulreife (Notenschnitt 1,1)

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2012/13 Beginn des Studiums Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim
09.09.2014 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1), Note 2,0
2014 – 2018 Hauptstudium
12.10.2017 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2), Note 2,0
06.12.2018 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3), Note 1,0

PUBLIKATIONEN

01.2020 Gauter-Fleckenstein, B, Nguyen, J, Jahnke, L, Gaiser, T, Rudic, B, Buttner, S, Wenz, F, Borggreffe, M, Tulumen, E: Interaction between CIEDs and modern radiotherapy techniques: Flattening filter free-VMAT, dose-rate effects, scatter radiation, and neutron-generating energies. Radiother Oncol, 2020.

9 DANKSAGUNG

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Frederik Wenz für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit und die umfangreichen Möglichkeiten es zu bearbeiten.

Ganz besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. med. Benjamin Gauter-Fleckenstein für die engmaschige und professionelle Betreuung dieser Arbeit, die unermüdlich interessierte Unterstützung und für jede konstruktive Kritik. Die stetige Hilfsbereitschaft und nicht zuletzt das mühevollen Korrekturlesen haben das Gelingen dieser Arbeit erst möglich gemacht.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Dr. med. Erol Tülümen für die Durchsicht des kardiologischen Abschnitts dieser Doktorarbeit, die wichtigen sachlichen Hinweise und die aufmunternden Worte.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Herrn Dr. rer. nat. Lennart Jahnke. Erst sein medizinphysikalisches Fachwissen und sein Engagement haben die Versuche möglich gemacht.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Timo Gaiser für die Bereitstellung der CIEDs.

Herzlichen Dank auch an Frau Sylvia Büttner, Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim, für ihren stets freundlichen und sachkundigen Rat sowie ihre geduldige Bereitschaft mir ihr großes statistisches Wissen weiterzugeben.

Von ganzem Herzen möchte ich meiner Familie, meinen Eltern, meinen Brüdern und ganz besonders Johannes Roncossek, danken. Ohne ihren ständigen Zuspruch, ihre Großzügigkeit und ihre motivierenden Worte wäre ich niemals da, wo ich jetzt bin.