

Aus dem
Klinikum Bielefeld
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

**Herzschrittmacher und Defibrillatoren: Einschränkungen bei
Strahlentherapie maligner Tumoren**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Kuc, Agata Kinga
2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. P. Hirnle

2. Berichterstatter: Professor Dr. med. K. Nikolaou

Tag der Disputation: 27.07.2023

Widmung

Diese Dissertation ist meinem Vater gewidmet, der mich immer inspiriert und mir unwissentlich die Richtung gezeigt hat, der ich bis heute folge.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
2. HINTERGRUNDINFORMATIONEN	5
2.1 Leitlinien von 1989 bis 2019	5
2.1.1 Empfehlungen zur Strahlenenergie	7
2.1.2 Empfehlungen zur Dosisleistung	7
2.1.3 Empfehlungen zur kumulativen Dosis	8
2.1.4 Empfehlungen zur Exposition und Verlagerung	10
2.2 Technische Grundlagen	11
2.2.1 Aggregatgehäuse	11
2.2.2 Batterie	11
2.2.3 Ausgangsschaltkreis	14
2.2.4 Eingangsschaltkreis	16
2.2.5 Magnetschalter	17
2.2.6 Mikroprozessor, Zeitgeber- und Kontrollschaltung	17
2.2.7 Datenspeicher (ROM, RAM)	18
2.2.8 Telemetriemodul	19
2.3 Moderne CIEDs und ihre Hersteller	20
2.3.1 Medtronic	21
2.3.2 Abbott	23
2.3.3 Biotronik	24
2.3.4 Boston Scientific	25
2.3.5 MicroPort	26
2.4 Empfehlungen der Hersteller zur Unbedenklichkeit der CIED während der Strahlentherapie	27
2.4.1 Verhinderung der elektromagnetischen Interferenz	29
2.4.2 Strahlenenergie	29
2.4.3 Kumulative Dosis	29
2.4.4 Überwachung während Strahlentherapie	30
2.4.5 Abschirmung	31

2.4.6 CIED-Kontrolle	31
2.4.7 Dosisleistung.....	32
2.5 MRT-fähige CIEDs – wer sollte sie bekommen?.....	32
3. MATERIAL UND METHODEN	34
3.1 Methodik der Literatur-Recherche	34
3.2 Methodik der eigenen in-vitro Experimente.....	34
3.2.1 Eigenschaften der im Experiment verwendeten CIEDs.....	34
3.2.2 Beschreibung des Experiments	37
4. ERGEBNISSE	43
4.1 Ergebnisse der Literatur-Recherche	43
4.1.1 Tabellarische Darstellung der in-vitro Studien	43
4.1.2 Tabellarische Darstellung der in-vivo Studien.....	52
4.1.3 Analyse der in-vitro Studienergebnisse.....	68
4.1.4 Analyse der in-vivo Studienergebnisse	76
4.2 Ergebnisse der eigenen in-vitro Experimente	82
4.2.1 Ergebnisse	87
4.2.2 Statistische Auswertung.....	90
4.3 Fallbericht	92
5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	97
5.1 Diskussion der Ergebnisse der Literatur-Recherche	97
5.1.1 Strahlungsempfindlichkeit	97
5.1.1.1 Schaltkreistechnologie	97
5.1.1.2 Datenspeicher.....	102
5.1.1.3 Telemetrie	103
5.1.1.4 Batterie.....	104
5.1.1.5 Eingangsschaltkreis-Sensing und elektromagnetische Interferenz (EMI).....	105
5.1.2 Kumulative Dosis	107
5.1.3 Dosisleistung.....	114
5.1.4 Strahlungsart, Strahlenenergie und sekundäre Neutronen	119
5.1.5 Streustrahlung versus Direktstrahlung	128

5.1.6 Unterschiede zwischen HSM und ICD	129
5.1.7 Herstellerspezifische Unterschiede.....	133
5.1.8 Strahlungsempfindlichkeit der Elektroden.....	135
5.1.9 Exposition und Verlagerung	137
5.1.10 CIED-Kontrolle	141
5.1.11 Merkmale des Patienten	141
5.1.12 Limitationen der Literatur-Recherche.....	142
5.2 Diskussion der Ergebnisse der eigenen Experimente	143
5.2.1 Limitationen der in-vitro Experimente	146
6. ZUSAMMENFASSUNG	148
7. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	150
8. DANKSAGUNG	151
9. LITERATURVERZEICHNIS	152

Tabellenverzeichnis

Tab.1: Leitlinien gültig im Jahr 2022.....	6
Tab.2: Differenzierung in Risikogruppen: klinisch relevante Interaktionen bei Herzschrittmacherpatienten in Bezug auf SM-Abhängigkeit und kumulative Dosis auf CIED.....	8
Tab.3: Differenzierung in Risikogruppen: klinisch relevante Interaktionen bei ICD-Patienten in Bezug auf das Vorhandensein von VT/KF und kumulative Dosis auf CIED	9
Tab.4: Differenzierung in Risikogruppen: klinisch relevante Interaktionen bei Herzschrittmacherpatienten in Bezug auf SM-Abhängigkeit und kumulative Dosis auf CIED	9
Tab.5: Empfehlungen des Herstellers für eine sichere Strahlentherapie bei CIED-tragenden Patienten	28
Tab.6: Im Experiment verwendete CIEDs	38
Tab.7: In-vitro Bestrahlungsprotokoll der SM/ICD	41
Tab.8: In-vitro Studien zwischen 1975 und 2021.....	44
Tab.9: In-vivo-Studien zwischen 1982 und 2021.....	53
Tab.10: Klassifizierung der Datensätze für HSM und ICD/CRT	69
Tab.11: HSM-Gruppe I: Energie ≤ 10 MV, kumulative Dosis ≤ 10 Gy	70
Tab.12: HSM-Gruppe II: Energie ≤ 10 MV, kumulative Dosis > 10 Gy.....	70
Tab.13: HSM-Gruppe III: Energie > 10 MV, kumulative Dosis ≤ 10 Gy.....	70
Tab.14: HSM-Gruppe IV: Energie > 10 MV, kumulative Dosis > 10 Gy	71
Tab.15: Mittlere KD und KD-Bereich der ersten HSM-Fehlfunktion bei Direktstrahlung	71
Tab.16: ICD/CRT-Gruppe V: Energie ≤ 10 MV, kumulative Dosis ≤ 10 Gy	72
Tab.17: ICD/CRT-Gruppe VI: Energie ≤ 10 MV, kumulative Dosis > 10 Gy.....	72
Tab.18: ICD/CRT-Gruppe VII: Energie >10 MV, kumulative Dosis ≤ 10 Gy.....	72
Tab.19: Mittlere KD und KD-Bereich der ersten ICD/CRT-Fehlfunktion bei Direktstrahlung	73
Tab.20: Art der HSM-Fehler und Häufigkeit des Auftretens in Abhängigkeit von der Strahlungsenergie und der kumulativen Dosis basierend auf in-vitro Studien, die in den Tabellen 11, 12, 13 und 14 aufgeführt wurden	74

Tab.21: Art der HSM-Fehler und Häufigkeit des Auftretens in Abhängigkeit von der Strahlungsenergie und der kumulativen Dosis basierend auf in-vitro Studien, die in den Tabellen 11, 12, 13 und 14 aufgeführt wurden	74
Tab.22: Art der ICD/CRT-Fehler und Häufigkeit des Auftretens in Abhängigkeit von der Strahlungsenergie und der kumulativen Dosis basierend auf in-vitro Studien, die in den Tabellen 16, 17 und 18 aufgeführt wurden	75
Tab.23: Art der ICD/CRT-Fehler und Häufigkeit des Auftretens in Abhängigkeit von der Strahlungsenergie und der kumulativen Dosis basierend auf in-vitro Studien, die in den Tabellen 16, 17 und 18 aufgeführt wurden.	75
Tab.24: Häufigkeit des Auftretens von CIED-Fehlfunktionen in analysierten in-vivo Studien in Abhängigkeit von der verwendeten Energie und der CIED-Dosis	78
Tab.25: Art der CIED-Fehler und Häufigkeit des Auftretens basierend auf in-vivo Studien	80
Tab.26: Versuch der Auslösung der Fehlfunktion durch Bestrahlung	83
Tab.27: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraktion bis 200 Gy. Keine Fehlfunktion. CIED Nr.1: SENSIA SR SESR01 (neu)	84
Tab.28: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraktion bis 200 Gy. Keine Fehlfunktion. CIED Nr.2: SENSIA DR SEDR01 (neu).....	84
Tab.29: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraktion bis 200 Gy. Keine Fehlfunktion. CIED Nr.3: SENSIA DR SEDR01 (explantiert)	85
Tab.30: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraktion bis zur ersten Fehlfunktion bei 70Gy. CIED Nr.4: ENSURA DR MRI EN1DR01(explantiert)..	85
Tab.31: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraktion bis zur ersten Fehlfunktion bei 70 Gy. CIED Nr.5: ENSURA SR MRI EN1SR01 (neu).....	86
Tab.32: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraktion bis 200 Gy. Keine Fehlfunktion. CIED Nr.6: ASTRA XT SR MRI X2SR01 (neu).....	86
Tab.33: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraktion bis 200 Gy. Keine Fehlfunktion. CIED Nr.7: VITATRON Q20SR (neu)	87
Tab.34: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraktion bis zur ersten Fehlfunktion bei 40 Gy. CIED Nr.8: MAXIMO II VR D284VRC (neu)	87
Tab.35: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraktion bis zur ersten Fehlfunktion bei 70 Gy. CIED Nr.9: EGIDA VR D394VRG (explantiert)	88
Tab.36: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraktion bis zur ersten Fehlfunktion bei 70 Gy. CIED Nr.10: EVERA S MRI DVMC3D1 (neu).....	88
Tab.37: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraktion bis zur ersten Fehlfunktion bei 70 Gy. CIED Nr.11: VIVA XT DTBA2D1 (explantiert).....	89

Tab.38: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraktion bis zur ersten Fehlfunktion bei 70Gy. CIED Nr.12: EVERA MRI S DR DDMC3D1 (explantiert)	89
Tab.39: Mann-Whitney-U Test (Rangsummentest)	90
Tab.40: Vierfeldertafel	91
Tab.41: Wilcoxon Einstichproben-Test	91

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Der Aufbau des Experiments zur in-vitro Bestrahlung der CIED	40
Abb. 2: Dosis-Volumen-Histogramm (DVH)	93
Abb. 3: Bestrahlungsplan der volumetrisch modulierter Rotationsbestrahlung (VMAT) des kleinzelligen Bronchialkarzinoms links	94

Abkürzungsverzeichnis

A	Ampere
AAI	Atriale Stimulation, atriale Detektion, atriale Inhibition
AAIR	Atriale Stimulation, atriale Detektion, atriale Inhibition, Frequenzadaptation
AAPM	American Association of Physicists in Medicine
Abb.	Abbildung
ACROP	Advisory Committee on Radiation Oncology Practice
Ah	Ampere-hour
AHI	Apnea Hypopnea Index
AIAC	Associazione Italiana Aritmologia e Cardiostimolazione
AIFM	Associazione Italiana Fisica Medica
AIRO	Associazione Italiana Radioterapia Oncologica
AOO	Atriale Stimulation
APBI	Accelerated partial breast irradiation
AT	Atriale Tachykardie
AW	Ausgangswerte
BP	Bipolar
Ca	Carcinoma
CFx	Carbon monofluoride
cGy	Centigray
CIED	Cardiac implantable electronic device
CMOS	Complementary metal oxide semiconductor
CRT-P	Cardiac resynchronisation therapy - pacemaker
CRT-D	Cardiac resynchronisation therapy - defibrillator
CTP	Clinical treatment plan
DDD	Atriale und ventrikuläre Stimulation, atriale und ventrikuläre Detektion, atriale und ventrikuläre Triggerung und Inhibition
DDDR	Atriale und ventrikuläre Stimulation, atriale und ventrikuläre Detektion, atriale und ventrikuläre Triggerung und Inhibition, Frequenzadaptation
DDI	Atriale und ventrikuläre Stimulation, atriale und ventrikuläre Detektion, atriale und ventrikuläre Inhibition
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DL	Dosisleistung
DOO	Atriale und ventrikuläre Stimulation
EBRT	External beam radiotherapy
EGM	Electrogram
EHRA	European Heart Rhythm Association
EMI	Electromagnetic interference
EOS	End of service
ER	Elektrischer reset

ERI	Elective replacement indicator
ESC	European Society of Cardiology
ESTRO	European Society of Radiotherapy and Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FFF	Flattening-filter free
FF	Flattening filter
FFS	Far-field-sensing
Gr.	Gruppe
Gy	Gray
GyE	Gray equivalent
HDRBB	High-dose rate balloon brachytherapy
HSM	Herzschrittmacher
HRS	Heart Rhythm Society
Hrst.	Hersteller
Hz	Hertz
I	Iod
IC	Integrated circuits
ICD	Implantable cardioverter defibrillator
IEGM	Intrakardiale elektrogramm
IMRT	Intensity modulated radiation therapy
IORT	Intraoperative radiation therapy
K	Kammer
k.A.	Keine Angaben
KD	Kumulative Dosis
KF	Kammerflimmern
kHz	Kilohertz
kV	Kilovolt
Li	Lithium
LET	Linear energy transfer
LSI	Large scale integration
LV	Literaturverzeichnis
mKD	Mittlere kumulative Dosis
maxKD	Maximale kumulative Dosis
MeV	Megaelektronenvolt
minKD	Minimale kumulative Dosis
Mn	Mangan
MOS	Metal-oxide semiconductor
MOSFET	Metal oxide semiconductor field-effect transistors
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
MU	Monitorunit
MV	Megavolt
MVP	Managed ventricular pacing
NMOS	N-channel metal-oxide semiconductor
NVRO	Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
Nr.	Nummer

Pat.	Patient/Patienten
PBT	Proton beam therapy
PCN	Patient care network
PD	Periphere Dosis
PER	Partial electrical reset
PET	Positronenemissionstomographie
PMOS	P-channel metal-oxide semiconductor
POF	Point of failure
POR	Power on reset
PVP	Polyvinylpyridine
ROM	Read only memory
RAM	Random acces memory
RA	Rechtes Atrium
rATP	Reactive atrial antitachycardia pacing
RT	Radiotherapie
RV	Rechter Ventrikel
SAS	Schlaf Apnoe Syndrom
SBRT	Stereotacitc body radiation therapy
SE	Strahlenenergie
SEE	Single event effects
SEU	Single event upset
SRS	Stereotactic radiosurgery
SSD	Source to sourface distance
SVO	Silver vanadium oxide
T	Tesla
Tab.	Tabelle
TARGIT	Targeted intraoperative radiotherapy technique
TID	Total ionizing dose
TPS	Treatment planning system
ULSI	Ultra large scale integration
V	Volt
VF	Ventricular fibrillation
VHF	Vorhofflimmern
VIP	Ventricular intrinsic preference
VMAT	Volumetric modulated arc therapy
VLSI	Very large scale integration
VOO	Ventrikuläre Stimulation
VT	Ventrikuläre Tachykardie
VVI	Ventrikuläre Stimulation, ventrikuläre Detektion, ventrikuläre Inhibition
WDC	Western Design Center
z.B.	Zum Beispiel
µA	MikroAmpere
3D-CRT	Three-dimensional conformal radiation therapy

1. EINLEITUNG

Komplexe medizinische Geräte, die im Rahmen etablierter Behandlungsmethoden verschiedener Arrhythmien eingesetzt werden, bezeichnet man als kardiale implantierbare elektronische Geräte. In der englischsprachigen wissenschaftlichen Literatur werden diese als cardiac implantable electronic devices (CIEDs) genannt.

Zu den CIEDs gehören:

- Herzschrittmacher (HSM)
- Kardioverter-Defibrillatoren (implantable cardioverter-defibrillator=ICD)
- kardiale Resynchronisationssysteme, die als Schrittmacher (cardiac resynchronisation therapy pacemaker=CRT-P) oder in Kombination mit einem Defibrillator (cardiac resynchronisation therapy-defibrillator = CRT-D) eingesetzt werden.

Diese und auch weitere Begriffe sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.

Die Geschichte der Entwicklung der CIED beginnt in den 1950er Jahren.

Am 8 Oktober 1958 wurde der erste, von Chirurg A.Senning und vom Ingenieur R.Elmqvist entwickelte, Herzschrittmacher implantiert (Böttcher et al. 2003). Es handelte sich um einen in Epoxidharz eingegossenen Herzschrittmacher, dessen Elektroden epikardial über eine linksseitige Thorakotomie eingenäht wurden. Die Batterie bestand aus Nickel-Kadmium und musste extern in regelmäßigen Zeitabständen aufgeladen werden. Das erste Aggregat war nur wenige Stunden in Betrieb. Mit der weiteren Entwicklung konnte die Betriebszeit kontinuierlich verlängert werden. Der erste Patient verstarb am 16. Januar 2002 und hatte bis dahin 26 Aggregatwechsel absolviert. Im Jahr 1960 wurde ein Herzschrittmacher mit Zink-Queck-Silber-Batterie implantiert, der nicht mehr extern aufgeladen werden musste (Alt und Heinz 1997). Seitdem steigt die Rolle der Herzschrittmacher kontinuierlich.

Trotz der mangelnden Unterstützung der Fachwelt stellten zwei Kardiologen, M. Mirowski und M. Mower, im Jahr 1975 mit Hilfe des Arztes und Ingenieurs S.Heilman den ersten implantierbaren Defibrillator her. Am 4. Februar 1980

wurde im Johns Hopkins Hospital mit Hilfe des Herzchirurgen M. Weisfeldt und des Elektrophysiologen P. Reed der erste ICD implantiert. Das erste Modell wog 225 Gramm, erforderte eine Thorakotomie zur Implantation der Elektroden und war nur zur Defibrillation fähig (Mirowski et al. 1980; Ammannaya 2020).

Nach der Vorstellung des ersten Konzeptes einer biventrikulären Stimulation im Jahr 1987 begann die dynamische Entwicklung der Geräte zur kardialen Resynchronisationstherapie. Die erste transvenöse CRT Implantation erfolgte im Jahr 1998 (Leyva et al. 2014).

Der CIED besteht aus einem Aggregat und Sonden, die mit den Herzkammern verbunden sind. Der Herzschrittmacher ist ein implantierbares System zur antibradykarden Therapie. Der implantierbare Kardioverter-Defibrillator verhindert einen plötzlichen Herztod und wird sowohl zur Primär- als auch zur Sekundärprävention eingesetzt. Die kardiale Resynchronisationstherapie ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz angezeigt. Ziel dieser Therapie ist es, die Kontraktion des Herzmuskels zu unterstützen und die Arbeit beider Ventrikel zu koordinieren.

Der im Jahr 2017 publizierte Bericht der European Heart Rhythm Association (EHRA) zeigte, dass in 2016 in den 56 Staaten, die der European Society of Cardiology (ESC) angehören, exakt 547 585 Herzschrittmacher, 105 730 ICDs-Geräte und 87 654 CRT-Systeme implantiert wurden. Allein in Deutschland wurden mehr als 20% der Gesamtzahl weltweit verwendeten Geräte implantiert (Raatikainen et al. 2017).

Diese Patienten befinden sich in einem Alter, in dem auch Tumorerkrankungen häufiger vorkommen.

Die Anzahl der neu diagnostizierten Tumorerkrankungen zeigt eine steigende Tendenz, bedingt durch die Alterung der Gesellschaft und die Verbesserung der Diagnostik. Im Jahr 2019 starben in Deutschland 231.000 Menschen an Tumorerkrankungen (125.000 Männer und 106.000 Frauen), was einem Viertel aller Todesfälle in Deutschland entspricht. Das Bronchialkarzinom war die

dritthäufigste Todesursache im Jahr 2019. Seit dem Jahr 1999 ist die Zahl der tumorbedingten Todesfälle um 10% gestiegen (Statistisches Bundesamt 2021).

Im Jahr 2018 wurden rund 1,52 Millionen Tumorpatienten im Krankenhaus behandelt (Statistisches Bundesamt 2021). Eine bedeutsame Rolle in der Behandlung dieser Patienten spielt die Strahlentherapie. Die Arten der Strahlung im klinischen Einsatz umfassen Photonen, Elektronen, Protonen sowie Kohlenstoff-Ionen. Die Bestrahlung mit Photonen wird heutzutage mit Abstand am häufigsten verwendet (Indik et al. 2017).

Die steigenden Implantationszahlen von Herzschrittmachern und Kardioverter-Defibrillatoren führen dazu, dass das Problem des Einflusses der ionisierenden Strahlung auf die Funktion von CIED bei herzkranken Tumorpatienten an Relevanz zunimmt (Abstracts DEGRO 2022).

Nach den gültigen deutschen und US-amerikanischen Empfehlungen (Gauter-Fleckenstein et al. 2015; Miften et al. 2019) sollten die CIED-tragenden Patienten auf Basis der kumulativen Dosis am CIED und des kardialen Risikoprofils in drei Risikogruppen (geringes, mittleres und hohes Risiko) eingeteilt werden (Abstracts DEGRO 2022). Bei Herzschrittmachern wird die Stimulationsabhängigkeit berücksichtigt. Bei den Kardioverter-Defibrillatoren spielt die Vorgeschichte von ventrikulären Tachykardien und/oder Kammerflimmern eine Rolle.

Die ersten informellen Empfehlungen zum Umgang mit CIED-tragenden Patienten, die sich einer Strahlentherapie unterziehen, wurden im Jahr 1989 veröffentlicht (Marbach 1989). Daraufhin wurde im Jahr 1994, also 36 Jahre nach der Anwendung des ersten Herzschrittmachers, die erste formelle Leitlinie von der Task Group No. 34 der American Association of Physicists in Medicine (AAPM) herausgegeben (Marbach et al. 1994). Anschließend hat sich eine niederländische Leitlinie aus 2012 in der klinischen Praxis durchgesetzt (Hurkmans et al. 2012). Ein Jahr später wurde eine deutsche interdisziplinäre Sicherheitsempfehlung veröffentlicht (Dorenkamp et al. 2013). Im Jahr 2015 wurde eine deutsche Leitlinie von der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie

(DGK) verfasst (Gauter-Fleckenstein et al. 2015). Diese Empfehlung ist auch im Jahr 2022 gültig, ungeachtet dessen, dass aktuell moderne und von dieser Empfehlung nicht erfasste Generationen von CIED implantiert werden.

Später wurden der Experten-Konsensus der Heart Rhythm Society (HRS) im Jahr 2017 (Indik et al. 2017) und die amerikanische Leitlinie der Task Group No. 203 der AAPM im Jahr 2019 publiziert (Miften et al. 2019).

Der überwiegende Anteil der Berichte zur Anwendung von strahlentherapeutischen Dosen an CIEDs basiert auf kleinen Studien und Fallvorstellungen.

Im Jahr 2021 wurde eine Studie mit 140 CIEDs (100 HSM und 40 ICDs) veröffentlicht und ist damit aktuell die größte in-vitro Studie (Falco et al. 2021). Die bisher umfangreichste und in vielen Publikationen und Empfehlungen zitierte in-vitro Studie war die Studie aus dem Jahr 2002, die an 96 Herzschrittmachern durchgeführt wurde (Mouton et al. 2002). Die umfassendste in-vivo Studie aus dem Jahr 2015 schloss 560 Patienten ein (Zaremba et al. 2015).

Zudem besteht eine große Diskrepanz bei Hersteller-Empfehlungen bzgl. der Schwellendosis. Es ist auch meist unklar, anhand welcher Daten diese Empfehlungen formuliert wurden.

Dadurch entstehen Zweifel, ob derzeit beim Großteil dieser Patienten noch eine evidenzbasierte und sichere Therapie gewährleistet werden kann.

Insbesondere entsteht der Eindruck, dass die strengen Sicherheitsvorkehrungen vielfach unbegründet sind.

Ziel dieser Arbeit ist die systematische Analyse der aktuellen Datenlage und der Abgleich mit den nationalen Empfehlungen, mit Vorschlägen zur Neufassung der deutschen Leitlinie.

Der experimentelle Teil soll die dabei gewonnenen Erkenntnisse untermauern.

2. HINTERGRUNDINFORMATIONEN

2.1 Leitlinien von 1989 bis 2019

Die erste vorläufige Leitlinie wurde im Jahr 1989 als ein Bulletin veröffentlicht und informell an die Gemeinschaft der Radioonkologen verteilt (Marbach 1989). Fünf Jahre später erschienen die ersten formellen Empfehlungen für die Behandlung von Patienten mit Herzschrittmachern während der Strahlentherapie. Diese Empfehlungen wurden von der Amerikanischen Vereinigung der Physiker in der Medizin (AAPM) veröffentlicht. Die Patienten mit ICD wurden jedoch nicht berücksichtigt, obwohl der ICD seit dem Jahr 1985 von der FDA zugelassen war (Marbach et al. 1994; Tondato et al. 2009; Ammannaya 2020).

In Europa wurde die niederländische Leitlinie (getragen von NVRO) erstmals im Jahr 2012 publiziert (Hurkmans et al. 2012). Ein Jahr später wurden interdisziplinäre Sicherheitsempfehlungen hinsichtlich der Strahlentherapie bei Patienten mit Herzschrittmachern oder implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren in Deutschland veröffentlicht (Dorenkamp et al. 2013).

Im Jahr 2015 wurde die erste formelle deutsche Leitlinie in Zusammenarbeit mit der deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) und mit der deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) erstellt (Gauter-Fleckenstein et al. 2015). Trotz der massiven technologischen Entwicklungen wurde diese Leitlinie in den folgenden 6 Jahren nicht aktualisiert und ist auch im Jahr 2021 gültig.

Im Jahr 2017 erschien eine Konsenserklärung der internationalen Herzrhythmus-Gesellschaft (Indik et al. 2017). Sie enthält Empfehlungen für die Behandlung von Patienten mit CIEDs, die sich einer Magnetresonanztomographie, Computertomographie und/oder Strahlentherapie unterziehen sollen. Im Jahr 2018 erschien die italienische Leitlinie getragen von AIAC, AIRO und AIFM (Zecchin und Severgnini et al. 2018). Diese Leitlinie wurde nicht nur um neue Studien aktualisiert, sondern zeigte auch einen umfassenderen Ansatz für die Behandlung von CIED-Patienten während der

Strahlentherapie. Sie berücksichtigt nicht nur die kumulative Dosis und klinische Merkmale des Patienten (wie Schrittmacherabhängigkeit oder ventrikuläre Arrhythmien), sondern auch die Strahlenenergie und die Strahlungsart (Photonen, Protonen, Elektronen). Die jüngste Publikation, die im Jahr 2019 veröffentlicht wurde, beinhaltet die US-amerikanischen Empfehlungen (Miften et al. 2019). Sie wurde vom Beratenden Ausschuss für die Praxis der Radioonkologie (ACROP) der Europäischen Gesellschaft für Strahlentherapie und Onkologie (ESTRO) genehmigt. Diese Empfehlungen sind sehr umfangreich. Trotzdem gibt es weiterhin Unklarheiten, z.B. bezüglich der Dosisleistung.

Zusammenfassend unterscheiden wir 4 Leitlinien, die im Jahr 2022 gültig sind. Sie wurden in der Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Leitlinien gültig im Jahr 2022

Nr.	Erstautor	Jahr	LV	Art und Herkunft der Empfehlung	Abkürzung
1	Gauter-Fleckenstein	2015	46	deutsche Leitlinie	DEGRO/DGK
2	Indik	2017	62	Konsenserklärung der Herzrhythmus-Gesellschaft	HRS
3	Zecchin	2018	167	italienisches Konsensdokument	AIAC/AIRO/AIFM
4	Miften	2019	113	Bericht der Arbeitsgruppe der Amerikanischen Vereinigung der Physiker in der Medizin	AAPM

2.1.1 Empfehlungen zur Strahlenenergie

DEGRO/DGK: Die Strahlenenergie bei Patienten mit CIED sollte auf 6 MV (maximal 10 MV) begrenzt werden (Gauter-Fleckenstein et al. 2015).

AAPM: Die maximal empfohlene Strahlenenergie beträgt 10 MV. Die Produktion von sekundären Neutronen bei Strahlenenergien zwischen 6 und 10 MV ist gering und klinisch unbedeutend (Miften et al. 2019).

AIAC/AIRO/AIFM: Die empfohlene Strahlendosis sollte 6 MV nicht überschreiten, um die Bildung von sekundären Neutronen zu vermeiden (Zecchin und Severgnini et al. 2018).

HRS: Die Strahlungsenergie, bei der sekundäre Neutronen erzeugt werden, ist der stärkste Prädiktor der CIED-Fehlfunktion. Die sekundären Neutronen werden bei folgenden Strahlungsenergien erzeugt:

- Photonenstrahlung >10 MV,
- Elektronenstrahlung > 20 MeV,
- Protonenstrahlung – alle klinisch genutzten Energien
- Radioaktive Isotope (Cobalt-60, Brachytherapie) – alle klinisch angewandten Methoden (Indik et al. 2017).

2.1.2 Empfehlungen zur Dosisleistung

DEGRO/DGK: Es gibt keine klare Empfehlung bezüglich der maximalen Dosisleistung. Die Leitlinie zitiert die Studie aus dem Jahr 2002 (Mouton et al. 2002) und die empfohlene Dosisleistung von maximal 0,2 Gy/Min. Die Leitlinie konzentriert sich auf die Tatsache, dass die in klinischen Situationen am häufigsten verwendete Dosisleistung am CIED bei Streustrahlung kleiner als 1 Gy/Min ist (Gauter-Fleckenstein et al. 2015).

AAPM: Niedrige Dosisleistungen sind bevorzugt, aber es wurde kein konkreter Wert genannt. *„In an effort to provide some guidance on this issue, there have been several recommendations to maintain a dose-rate of 0.2 Gy/min or less. Some manufacturers recommend dose-rates <0.01 Gy/min however, as this dose-rate has not been found to increase the risk of device error. A 0.01 Gy/min*

dose-rate (or higher) could be exceeded in clinical practice if the device is within 5 cm from the field edge (for conventional therapy) " (Miften et al. 2019).

AIAC/AIRO/AIFM: Es wurden keine Empfehlungen für die Dosisleistung gegeben (Zecchin und Severgnini et al. 2018).

HRS: Es wurden keine Informationen zur maximalen Dosisleistung bereitgestellt. Das vorübergehende Oversensing (Überempfindlichkeit) infolge der angewendeten Dosisleistung kann möglicherweise zu einer Fehlfunktion der CIED führen (Indik et al. 2017).

2.1.3 Empfehlungen zur kumulativen Dosis

DEGRO/DGK: Die kumulative Dosis am CIED sollte 2 Gy nicht überschreiten und wurde als einziger Bestrahlungsparameter verwendet, um das Risiko eines Patienten mit CIED während der Strahlentherapie abzuschätzen (Abstracts DEGRO 2022). Die KD sollte mit dem Behandlungsplanungssystem berechnet werden, wenn der CIED im Planungs-CT dargestellt wurde. Die Risikostratifizierung des CIED-Versagens während der Bestrahlung wurde in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis am CIED und den Merkmalen der Herzerkrankung in drei Kategorien unterteilt (Tabelle 2 und 3) (Gauter-Fleckenstein et al. 2015).

Tabelle 2: Differenzierung in Risikogruppen: klinisch relevante Interaktionen bei Herzschrittmacherpatienten in Bezug auf SM-Abhängigkeit und kumulative Dosis am CIED. Eigene Darstellung, in Anlehnung an: (Gauter-Fleckenstein et al. 2015).

Patient mit HSM	Dosisbereich und Risiko		
	< 2 Gy	2-10 Gy	>10 Gy
HSM-unabhängig	niedrig	mittel	hoch
HSM-abhängig	mittel	hoch	hoch

Tabelle 3: Differenzierung in Risikogruppen: klinisch relevante Interaktionen bei ICD-Patienten in Bezug auf das Vorhandensein von VT/KF und kumulative Dosis am CIED. Eigene Darstellung, in Anlehnung an (Gauter-Fleckenstein et al. 2015).

Patient mit ICD	Dosisbereich und Risiko		
	< 2 Gy	2-10 Gy	>10 Gy
ohne VT/KF	niedrig	mittel	hoch
mit VT/KF	mittel	hoch	hoch

AAPM: Die kumulative Dosis von 5 Gy sollte am CIEDs (für Kategorien mit niedrigen bis mittleres Risiko) oder unter der vom Hersteller empfohlenen Dosischwelle (falls höher) eingehalten werden. Die Risikostratifizierung des CIED-Versagens wurde in der Tabelle 4 dargestellt (Miften et al. 2019).

Tabelle 4: Differenzierung in Risikogruppen: klinisch relevante Interaktionen bei Herzschrittmacherpatienten in Bezug auf SM-Abhängigkeit und kumulative Dosis am CIED. Eigene Darstellung, in Anlehnung an (Miften et al. 2019).

Patient mit HSM	Dosisbereich und Risiko			
	< 2 Gy	2-5 Gy	>5 Gy	Neutronen vorhanden
HSM-unabhängig	niedrig	mittel	hoch	hoch
HSM-abhängig	mittel	mittel	hoch	hoch

AIAC/AIRO/AIFM: Differenzierung in drei Risikogruppen in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis, der Strahlungsenergie, der Strahlungsart und der Stimulation und von der Häufigkeit der ICD-Interventionen.

Wenn die vom CIED-Behandlungsplanungssystem geschätzte kumulative Dosis nahe 2 Gy liegt, wird eine in-vivo-Dosimetrie empfohlen (Zecchin und Severgnini et al. 2018).

HRS: Die HRS-Konsensklärung gibt keine Empfehlung für eine kumulative Dosis ab. Die Autoren zitieren die amerikanische Empfehlung für eine maximale kumulative Dosis von 2 Gy und zeigen gleichzeitig, dass die Empfehlung aufgrund neuer klinischer Studien zu restriktiv ist. Darüber hinaus wird die CIED-Verlagerung nicht empfohlen, wenn die kumulative Dosis am CIED 5 Gy nicht überschreitet (Indik et al. 2017).

2.1.4 Empfehlungen zur Exposition und Verlagerung

DEGRO/DGK: *Der CIED sollte niemals im direkten Strahlengang liegen".*

Bei Hochrisikopatienten sollten CIEDs verlagert werden oder die Strahlentherapie geändert werden, um die KD am CIED zu reduzieren. Befindet sich der CIED im Strahlungsfeld, sollte die Verlagerung des CIED in Betracht gezogen werden (Gauter-Fleckenstein et al. 2015).

AAPM: CIED sollte nach Möglichkeit mindestens 5 cm von der Feldkante entfernt sein (Miften et al. 2019).

AIAC/AIRO/AIFM: Der CIED sollte sich nicht im Strahlungsfeld befinden. Ein Abstand zwischen CIED und Feldkante sollte mindestens 3 cm betragen. Die CIED-Verlagerung sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich der CIED im Strahlungsfeld befindet, um eine angemessene Tumorbehandlung zu gewährleisten und Interferenzen zu vermeiden (Zecchin und Severgnini et al. 2018).

HRS: Es gibt keine spezifische Empfehlung bezüglich der Exposition. Wenn ein CIED, der sich im Strahlenfeld befindet, eine angemessene Krebsbehandlung stört, sollte eine Verlagerung in Betracht gezogen werden (Indik et al. 2017).

2.2 Technische Grundlagen

2.2.1 Aggregatgehäuse

Die Gehäusekapsel eines CIED ist üblicherweise aus Edelstahl oder aus Titan hergestellt. Das Gehäuse wird kurz vor der hermetischen Abdichtung mit Helium gefüllt, was die elektrischen Komponenten vor Körperflüssigkeiten schützt. Die Elektronik und die Sonden sind über Glasdurchführungen im Gehäuse und dem Konektorblock (Header) miteinander verbunden (Koglek 2013).

2.2.2 Batterie

Die Stromversorgung der CIED ist durch eine Batterie gewährleistet. Die Batterie erzeugt eine elektrische Energie basierend auf elektrochemischen Reaktionen. Dies wird durch einen Entladeprozess erreicht und hängt vom Material der Batterie ab. Der Oxidationsprozess findet an der Anode statt und das Aktivmaterial wird an der Kathode reduziert. Die Kathode ist mit dem Gehäuse verbunden. Die Anode ist über eine Glasdurchführung mit dem Schaltkreis verbunden (Koglek 2013). Der Ladezustand der Batterie wird entweder durch die abnehmende Batteriespannung (V) oder die zunehmende Batterieimpedanz (Kilohm) bestimmt. Die primären Batterien verwenden Lithiummetallanoden mit Kathode-Systemen einschließlich Jod, Manganoxid, Kohlenmonofluorid, Silbervanadiumoxid und Hybridkathoden, die sowohl Kohlenmonofluorid als auch Silbervanadiumoxid verwenden. Die geringe Größe der Batterie wird durch die hohe volumetrische Energiedichte ermöglicht (Bock et al. 2012).

Die Herzschrittmacher benötigen kleine Ströme (10-30 μA) um ihre Funktionen zu gewährleisten. Die Lithium-Jod-Batterien (Li-I₂) bieten eine hohe Energiedichte mit geringer Selbstentladung. Daher sind sie eine geeignete Energiequelle und haben dabei eine geringe Größe und lange Lebensdauer (Koglek 2013).

Die Kardioverter-Defibrillatoren benötigen einen höheren Stromfluss zum Laden des Defibrillationskondensators (für ca. 8-15 Sekunden ein Strompulse von 2 A bis 3 A). Außerdem muss die ICD-Batterie einen konstant niedrigen Strom liefern, um die Grundfunktionen hinsichtlich Empfindlichkeit und möglicher Herzstimulation bedienen zu können. Darüber hinaus sollte die ICD-Batterie klein bleiben und die Lieferung von intermittierenden Hochstromimpulsen nach Bedarf während ihrer gesamten Lebensdauer gewährleisten (Bock et al. 2012). Dies kann durch die Lithium-Jod-Batterien nicht gewährleistet werden. Solche Bedingungen werden durch Lithium/Silber-Vanadium-Oxid-Batterien (SVO) sichergestellt. Die ICDs oder CRT-Ds sind mit 1 bis 2 SVO-Batterien oder einer Kombination aus SVO- und Lithium-Jod-Batterien ausgerüstet (Koglek 2013).

Infolge der kontinuierlichen Modernisierung des CIEDs und des Wachstums der kabellosen Überwachungssysteme, wurden neue Batteriegenerationen entwickelt. Die gemeinsamen Merkmale für alle in medizinischen Geräten verwendeten Batterien umfassen: hohe Zuverlässigkeit und volumetrische Energiedichte, lange Lebensdauer, Anzeige des Entladungszustands und Sicherheit während der Implantation und im Gebrauch (Bock et al. 2012).

Die erste Stromquelle für den implantierbaren Schrittmacher war eine wiederaufladbare Nickel-Cadmium-Batterie, die schnell durch eine unzuverlässige, kurzlebige Zink-Quecksilber-Zelle ersetzt wurde (Mond und Freitag 2014).

Das im Jahr 1972 patentierte PVP-System (Lithium-Iod-Polyvinylpyridin) ist zur dominierenden Energiequelle für Ein- und Zweikammerschrittmacher geworden. Dieses System dient einigen Herzschrittmachern immer noch als Stromquelle (Bock et al. 2012; Mond und Freitag 2014). Die Lithium-Jod-Batterien (Li-I₂) liefern die Ströme im Mikroamperebereich und zeichnen sich durch eine hohe Energiedichte, Sicherheit und Zuverlässigkeit aus (Bock et al. 2012). Bei voller Ladung beträgt die Ruhespannung 2,8 V (Koglek 2013).

Seit dem Jahr 2000 wurden viele bedeutende Fortschritte in der Schrittmachertechnologie erzielt. Die Herzschrittmacher benötigten lediglich eine Milliampere-Stromversorgung um viele Funktionen auszuführen (Bock et al.

2012; Mond und Freitag 2014). Die Lithium-Jod-Batterie war für diese erweiterten Funktionen nicht ausreichend (Mond und Freitag 2014). Die in den 1970er Jahren eingeführten Lithium- Mangan-dioxid-Batterien (LiMnO_2) und Lithium-Kohlenmonofluorid-Batterien (Li/CFx) erfüllen diese Anforderungen. Sie zeichnen sich durch ein hohes Betriebszellenpotential, hohe spezifische Energiedichte und hervorragende Speicherung und Entladungseigenschaften aus. Seit vielen Jahren zeigten sie Stabilität und Sicherheit im Gebrauch. Um den höheren Stromfluss als Li-CFx allein zu gewährleisten, wurden Hybridsysteme entwickelt. Hierzu gehören Lithium-Batterien mit Hybridkathoden, die CFx und Silbervanadiumoxid kombinieren (Li-CFx-SVO). Diese Systeme bieten eine verbesserte EOS-Erkennung aufgrund des Auftretens eines Plateaus mit niedrigem Potenzial bei Ende der Entladung. Es gibt zwei Arten dieser Hybridbatterien. Im ersten Modell besteht die Kathode aus physikalisch gemischtem Vanadiumsilberoxid und Materialien die Kohlenmonofluorid enthalten. Im zweiten Modell ist die Kathode laminiert, was einen höheren Stromfluss sicherstellt (Bock et al. 2012).

Die ersten implantierbaren Defibrillatoren verwendeten eine Lithium-Vanadium-Pentoxid-Batterie. Mit der Einführung des implantierbaren Kardioverter-Defibrillators ist Lithium-Silber-Vanadium-Oxid (Li-SVO) zur Stromquelle geworden (Mond und Freitag 2014). Die Li-SVO -Batterien sind derzeit die am häufigsten verwendeten Batterien in ICDs (Bock et al. 2012).

In den folgenden Jahren wuchs die Anforderung an die biventrikuläre Stimulation. Darüber hinaus entwickelten die CIED-Hersteller weiterhin neue Technologien und Algorithmen in den CIEDs. Die Folge davon war die Einführung neuer Batterien noch vor dem 2015. Hier gehören Lithium-Mangan-Dioxide (LiMnO_2)- Batterie und ein Hybridsystem mit Lithium-Silber-Vanadiumoxid/Kohlenmonofluorid-Laminat (Li-CFx-SVO) (Mond und Freitag 2014).

Die LiMnO_2 ist eine alternative Batterie zur Versorgung implantierbarer Defibrillatoren. Die kann, aufgrund seiner hohen Energiedichte, einen hohen Stromfluss liefern. Darüber hinaus steigt sein Widerstand erst am Ende der

Entladung an. Daher nimmt die Leistung bei hohen Raten nicht mit der Zeit ab. Li-MnO₂-Batterien wurden durch Integration in ein Hybridsystem verbessert. Im Vergleich zur Doppelzellenbatterie hat das Hybridsystem eine größere Niedrigleistungskapazität bei kleinerem Volumen mit nur geringem Verlust an Impulsleistung (Bock et al. 2012).

2.2.3 Ausgangsschaltkreis

Der Ausgangsschaltkreis besteht aus Pumpkondensatoren, einem Ausgangskondensator, einem Komparator und einer Kontrollschaltung. Seine Rolle ist die Regulierung der abgegebenen Stimulationsimpulse und die Lieferung der programmierten Stimulationsamplitude (Koglek 2013).

Der Komparator misst die Spannung im Ausgangskondensator. Der Ladevorgang wird unterbrochen, wenn die Spannung die programmierte Amplitude erreicht. Dadurch können die Stimulationsamplituden auf die entsprechende Reizschwelle eingestellt werden. Der auf diese Weise gespeicherte Strom sorgt für eine längere Batterielaufzeit (Koglek 2013).

Stimulationsimpulse und Stimulationsimpedanz (Sondenimpedanz)

- Herzschrittmacher

Alle HSM erzeugen biphasische, spannungskonstante, kathodale Stimulationsimpulse. Die Impulsdauer ist kurz (z.B. 0,4-0,5 ms), die Stimulationsimpedanz liegt im Bereich von einigen Hundert Ohm und daher gibt es einen sehr geringen Spannungsabfall (z.B. 0,5 V). Es gibt zwei mögliche Stimulationskonfigurationen: uni- und bipolar. Bei der unipolaren Stimulation ist die Anode das Gehäuse und bei bipolarer Stimulation ist die Anode der proximale Elektrodenring. In beiden Fällen ist die Kathode an der Sondenspitze (Koglek 2013).

Die Stimulationsimpedanz ist die Summe aus Leitungswiderstand, kapazitiven Widerständen am Endomyokard und Polarisierungseffekten am Übergang zwischen Elektroden und Gewebe. Diese Widerstände ändern sich während der

Impulsausgabe ständig. Die Bestimmung der Stimulationsimpedanz erfolgt automatisch. Die Bestimmungsmethode und der Messbereich variiert je nach Hersteller, Modell von CIED und Elektrodentyp (Elektrodengröße, Elektrodenoberflächenbeschaffenheit, Elektrodengeometrie). Bei CIED-Abfrage wird die Stimulationsimpedanz als aktuell gemessener Wert oder Trendwert angezeigt. Es ist wichtig, die Änderungen der Stimulationsimpedanz über die Zeit zu beachten. Bei wesentlichen Veränderungen soll die Integrität der Elektroden und deren Anschluss an den Generator berücksichtigt werden (Koglek 2013).

- Kardioverter-Defibrillatoren

Für die Schockabgabe von ICD werden Hochspannungen (bis zu etwa 800 V) erforderlich. Die Hochspannungen werden über einen Ladungsschaltkreis mit Gleichstromkonverter transformiert. Der Ladeschaltkreis besteht aus Niederspannungskreis, Transformator und Hochspannungskreis. Die Energie wird in den HV-Kondensator geladen, gespeichert und bei Bedarf als Defibrillationsschock abgegeben. Die Ladezeit ist die Zeit (einige Sekunden), die benötigt wird, um die volle Defibrillationsspannung im HV-Kondensator zu erreichen. Defibrillation (Schockabgabe) ist bezeichnet als die Entladung des Kondensators (wenige Millisekunden). Die Kapazität (C) ist die Ladungsmenge (Q), die im Kondensator gespeichert werden kann. Die im Kondensator gesammelte Energie wird in Joule ausgedrückt. Die Kardioverter-Defibrillatoren benötigen eine hohe Kapazität. Diese Voraussetzung erfüllen flache Elektrolytkondensatoren mit großflächigen Metallelektroden aus Aluminium oder Tantal und Aluminiumoxid als Dielektrikum. Die Kapazität hängt von Hersteller und Modell ab. Die Elektrodenschockimpedanz variiert zwischen 30 und 80 Ohm. Die Schockimpedanz, Impulsdauer des Schockimpulses und Impulsamplitude tragen alle zur erfolgreichen Schockabgabe bei (Koglek 2013).

2.2.4 Eingangsschaltkreis

Der Eingangsschaltkreis ist für die Übertragung der eigenen Herzimpulse über die Elektrode zum Generator verantwortlich. Die Herzimpulse werden im Sinne einer Verstärkung, Filterung und Störsignalerkennung bearbeitet. Je nachdem, wie viele Elektroden zum Aggregat angeschlossen sind, gibt es entsprechend separate Eingangsschaltkreise. Die unipolare Wahrnehmung bedeutet die Position des Verstärkers zwischen der Sondenspitze und dem Aggregatgehäuse. Wenn sich der Verstärker zwischen der Sondenspitze und der Ringelektrode befindet, besteht eine bipolare Wahrnehmung.

Der Wahrnehmungsverstärker soll eine optimale Verstärkung der kardialen Impulse gewährleisten. Der Empfindlichkeitsbereich ist programmierbar und reicht von 0,1 mV bis 5 mV im Atrium und von 1,0 mV bis 12 mV im Ventrikel. Der Bandpassfilter soll ein *Oversensing* verhindern oder minimalisieren. Der Passbereich liegt zwischen 20 Hz und 80 Hz und ist von Hersteller abhängig (Koglek 2013). *Oversensing* bedeutet die Fehldetektionen von Impulsen, welche entweder außerhalb des Herzens (z.B. elektromagnetische Interferenzen, Sondendefekt, Sondendislokation, Muskelpotentiale) oder von einer anderen Herzkammer (FFS – Far-Field-Sensing) kommen. Diese Überempfindlichkeit kann unterschiedliche klinische Konsequenzen haben. Zu ihnen gehören: ein inadäquater Wechsel des CIED-Modus (z.B. von DDD zu VVI/DDI), eine inadäquate, schmerzhafte Schockabgabe, eine Induktion der Tachykardie, ein falsches Umschalten auf Mode Switch und eine Verhinderung der CIED-Stimulation mit möglichen Unterbrechung (Pausen, Asystolie) oder Bradykardie (Napp et al. 2019).

Die modernen CIEDs speichern die intrakardialen Elektrokardiogramme (IEGM). Einige der CIEDs verfügen über einen separaten IEGM-Verstärker, der unabhängig von Eingangsverstärker arbeitet (Koglek 2013).

2.2.5 Magnetschalter

Alle CIEDs werden mit einem Magnetschalter hergestellt. In einem Magnetfeld ist der Magnetschalter geschlossen und der CIED schaltet in den Magnetmodus. Der Magnetmodus bei Herzschrittmachern bedeutet eine asynchrone Stimulation (DOO, VOO oder AOO) mit einer definierten Simulationsfrequenz. Bei Kardioverter-Defibrilatoren wird die Antitachykardie-Therapie deaktiviert (Koglek 2013).

2.2.6 Mikroprozessor, Zeitgeber- und Kontrollschaltung

Der Mikroprozessor ist eine digitale, hochintegrierte Standardschaltung, die mit speziellen Anwenderprogrammen flexibel an viele Aufgaben angepasst werden kann. Im Jahr 1971 erschienen Mikroprozessoren als eine neue Art von universeller programmierbarer Schaltung (Woitowitz und Urbanski 2007).

Digitale, hochintegrierte Schaltkreise (LSI-, VLSI- und ULSI-Chips, z. B. Mikroprozessoren und Speicher) werden unter Verwendung der MOS-Technologie hergestellt. Ihr Kern ist ein MOS-Feldeffekttransistor (MOSFET). Die CMOS (complementary metal oxide semiconductor) - Technologie ist eine Halbleitertechnologie für integrierte Schaltkreise und Mikroprozessoren. Diese Technologie zeichnet sich durch geringen Stromverbrauch und kurze Schaltzeiten aus (Woitowitz und Urbanski 2007) und basiert auf komplementären Metalloxid-Halbleitern in Kombination von NMOS mit einem negativen und PMOS mit einem positiven Ladungsüberschuss. Es ist erforderlich, die NMOS- von den PMOS-Transistoren zu isolieren (Woitowitz und Urbanski 2007) . Die CMOS-Komponenten sind viel kleiner als bipolare Äquivalente und erfordern daher ein geringeres Volumen innerhalb der Vorrichtung, daher eine höhere Komponentendichte. Die CMOS-Schaltungen benötigen auch eine niedrigere Versorgungsspannung, arbeiten mit niedrigeren Strömen und verbrauchen daher weniger Energie (Souliman und Christie 1994).

Die CMOS-Technologie wurde im Jahr 1982 von Western Design Center (WDC) auf den Markt gebracht und das Design wurde an verschiedene Firmen

lizenziert. Die Prozessoren mit CMOS-Technologie wurden in Computern, Fahrzeugen, Industrieanlagen und auch in Herzschrittmachern und Defibrillatoren eingesetzt (Bruns 2015).

Mit dem Aufkommen des Mikroprozessors begann die dynamische Entwicklung der Software (Woitowitz und Urbanski 2007). Die Software ist die Gesamtheit von Programmen, Datenstrukturen und detaillierten Dokumentationen, die die Hardware eines Computers steuert und damit nutzbar macht (Freund 2006) .

Die Zeitgeberschaltung ist dafür verantwortlich, die verschiedenen Intervalle, unter anderem Stimulations-, Erwartungs- und Wahrnehmungsintervalle, Refraktär- und AV-Zeiten, genau einzuhalten. Als Betriebsgrundlage der Zeitgeberschaltung dient ein Kristalloszillator mit einem Frequenzbereich von einigen KHz (Koglek 2013).

Die Kontrollschaltung triggert nach Ablauf des Stimulationsintervalls die Stimulationsimpulse des Ausgangsschaltkreises. Außerdem werden die Blanking- und Refraktärzeiten gestartet (Koglek 2013).

2.2.7 Datenspeicher (ROM, RAM)

Der Speicher ist entscheidend für die Leistungsfähigkeit eines Computersystems, bei dem Informationen immer bereit sind und jederzeit abgerufen werden können. In der Mikroprozessortechnik wird als Datenspeicher ein RAM und als Programmspeicher ein ROM eingesetzt (Woitowitz und Urbanski 2007).

ROM ist ein Festwertspeicher, der zum Abspeichern unveränderlicher Daten verwendet wird (Woitowitz und Urbanski 2007) . Im ROM sind Programme für die Steuerung der Mikroprozessoren, die Kontrolle der CIEDs-Funktionen sowie kritischen Codes und Geräte-Reset-Routine gespeichert. Der ROM-Speicher ist nicht von externen Interferenzen beeinflussbar (Koglek 2013).

Der RAM bietet einen wahlfreien (direkten) Zugriff auf den Speicher (Woitowitz und Urbanski 2007) , der während seiner Nutzungsdauer ständig geändert

werden kann. Im RAM sind programmierbare Parameter, die diagnostische Daten, Programmcodes und IEGM gespeichert (Koglek 2013). Die elektronische Architektur des Geräts unterscheidet sich je nach Hersteller. Die strahlungsempfindlichste Schaltungsstruktur in einer typischen Mikrocomputerarchitektur ist der RAM aufgrund der geringen Nutzlast. Besonders anfällig sind Geräte wie CIED, bei denen sich die kritische Steuerungssoftware im RAM befindet (Bradley und Normand 1998). Der RAM-Speicher ist empfindlich gegenüber externen Interferenzen und das Risiko steigt umgekehrt mit der Größe der Schaltung (Koglek 2013).

Der CIED-Mikroprozessor ist mit einem Fehlererkennungsalgorithmus ausgestattet, der regelmäßig eine Softwareprüfsumme durchführt. Wenn ein Fehler erkannt wird, wird der Korrekturalgorithmus ausgeführt. Nach der Korrektur wird die Software zurückgesetzt und das Rücksetzergebnis und die Ursache (Speicherkorrektur) werden gespeichert (Bradley und Normand 1998).

Das elektrische Zurücksetzen (elektrischer Reset) ist daher ein Sicherheitsmodus. Im Falle der Kardioverter-Defibrillatoren kann dies schwerwiegende klinische Konsequenzen haben. Der Verlust programmierter ICD-Einstellungen kann möglicherweise zu einer unzureichenden oder verzögerten Antitachykardie-Therapie führen (Zaremba et al. 2014).

2.2.8 Telemetriemodul

Telemetrie ist ein Patientenüberwachungssystem, das die Datenübertragung vom Gerät sicherstellt. Dies erfolgt über eine Telemetriespule im Programmierkopf, die sich auf der Körperoberfläche des Patienten über dem implantierten CIED befindet und über ein Kabel mit dem Programmer kontaktiert ist. Die zweite Option ist die drahtlose Kommunikation, die durch einen speziellen Telemetrie-Chip mit einer Antenne im Header des Geräts ermöglicht wird. Der Datenaustausch erfolgt bidirektional über Radiofrequenzsignale. Darüber hinaus bietet die Telemetrie IEGM in Echtzeit (Koglek 2013).

Die meisten modernen CIED sind mit drahtloser Telemetrie ausgestattet. Dank dieser Funktion ist eine kontinuierliche Überwachung des Geräts während der Bestrahlung möglich und wurde bereits empfohlen (Augustynek et al. 2016). Dieses Verfahren würde die Patientensicherheit durch eine schnellere Diagnose und ein angemessenes therapeutisches Ansprechen im Falle einer Fehlfunktion gewährleisten.

2.3 Moderne CIEDs und ihre Hersteller

In den Jahren nach der Publikation der deutschen Leitlinie (Gauter-Fleckenstein et al. 2015) wurde ein großer Fortschritt bei den Schrittmachertechnologien erzielt. Zu den wichtigsten Fortschritten, die den größten Einfluss auf die Patientenversorgung haben, gehören:

- die Möglichkeit der Durchführung einer Ganzkörper-MRT-Untersuchung bei Patienten mit CIEDs,
- drahtlose Fernüberwachungssysteme, die eine Verfolgung von Gerätedaten und Patientengesundheit ermöglichen,
- längere Batterielebensdauer und neue Technologien zur Reduzierung einer unnötigen rechtsventrikulären Stimulation zur Einsparung von Batteriestrom,
- neue Datenaufzeichnungsfunktionen um weitere Informationen zum Patientenzustand und zum Gerätstatus bereitzustellen,
- Minimalisierung und physiologische Form von CIEDs,
- voller Automatismus und die kontinuierliche Fähigkeit, die Leistung an die Reizschwelle des Patienten anzupassen,
- sondenlose Einkammerschrittmacher, die mit einem gesteuerten Katheter durch die Vena femoralis in den rechten Ventrikel eingeführt werden,
- neue Technologien zur genauen Erkennung und Verzögerung des Vorhofflimmerns mit antitachykarder Stimulation,
- neue Algorithmen für Monitoring von Schlafapnoe.

2.3.1 Medtronic

Zu modernen Herzschrittmachern von Medtronic gehören die folgenden Modelle: Azure MRI SureScan, Advisa MRI SureScan, Adapta, Attesta MRI SureScan, Sphera MRI SureScan, Astra XT SR MRI und Micra TPS.

Die MVP (Managed Ventrikular Pacing) - Technologie fördert die intrinsische Überleitung und infolgedessen wird die unnötige Stimulation des rechten Ventrikels reduziert. Dieses System bietet eine atrialbasierte Stimulation (AAI oder AAIR) mit ventrikulärer Unterstützung (DDD oder DDDR) (Medtronic, Inc. Adapta 2016). Aus klinischer Sicht ist dies ein sehr wichtiger Vorteil. Chronische rechtsventrikuläre Stimulation verursacht eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion und eine ungünstige kardiale Remodellierung und daher eine erhöhte Inzidenz von Herzinsuffizienz sowie das Auftreten von Vorhofflimmern. Die Folge ist eine steigende Anzahl von Krankenhausaufenthalten und Mortalität (Akerström et al. 2013).

Die modernen Modelle von Medtronic bieten eine sehr hohe Empfindlichkeit und Genauigkeit bei der Erkennung von Vorhofflimmernepisoden. Zusätzlich besteht ein spezieller Algorithmus (rATP-Therapie), welcher das Risiko und die Dauer von Vorhofflimmern um mehr als ein Drittel reduzieren kann (Medtronic, Inc. Azure XT DR 2018). In einer großen Studie an über 8000 Patienten (die Hälfte davon mit rATP-Therapie) wurden die Übertragungsdaten von Herzschrittmachern, Defibrillatoren und Resynchronisationsgeräten analysiert (Crossley et al. 2019). Um die Auswirkung von rATP auf die Reduzierung von atrialen Tachykardien (AT) oder Vorhofflimmern (VHF) zu bewerten, haben die Autoren eine große Gerätedatenbank (Medtronic CareLink, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) verwendet. Abschließend war die rATP-Therapie mit einer niedrigeren AT/VHF- Progressionsrate verbunden.

Die neuen Schrittmacher unter der Führung des Azure-Modells charakterisieren sich durch eine verbesserte Langlebigkeit. Die aktualisierte Hardwarearchitektur optimiert die Schaltkreise, um den Stromverbrauch zu verringern und die Lebensdauer zu verbessern. Beispielsweise hat das Modell Azure XT SR MRI

eine Lebensdauerschätzung von 15,8 Jahren (bei einer Gerätekonfiguration VVI 50%, 2,5 V, 500 Ohm)(Medtronic, Inc. Azure S SR 2018).

Die Geräte mit „SureScan“-Technologie wurden speziell entwickelt, um eine sichere MRT-Untersuchung zu ermöglichen (Zugriff auf 1,5 T und 3 T Ganzkörper-Scannen).

Die „BlueSync“-Technologie ermöglicht eine sichere, drahtlose Kommunikation per Bluetooth ohne Einfluss auf die Batterie (Medtronic, Inc. Azure XT DR 2018). Dadurch haben die Patienten einen ständigen Zugang zu Herzdaten, täglicher körperlicher Aktivität, Informationsbroschüren und Übertragungsdaten. Dies erhöht die Patientensicherheit und verbessert die Zusammenarbeit zwischen den Patienten und dem Arzt.

Die Warnungen (wie z.B. AT/VHF oder VT-Episoden etc.) können jetzt über Bluetooth mit der „MyCareLink Hear“-Handy Applikation übertragen werden. Dadurch können die klinischen Entscheidungen bezüglich der Therapieänderung, Programmierung oder Hospitalisierung deutlich schneller getroffen werden.

Der neueste (nach 2015 eingeführte) Herzschrittmacher von Medtronic ist ein katheterplatzierbares Stimulationssystem Micra TPS (Transcatheter Pacing System). Das ist ein MRT-fähiger Einkammerschrittmacher mit „SureScan“-Technologie. Micra TPS ist bis heute der weltweit kleinste Schrittmacher mit Abmessungen von 25,9 mm Länge und 6,7 mm Durchmesser und mit einem Gewicht von 1,75 g (Beurskens et al. 2017). Dieses innovative Gerät wird über die Vena femoralis unter Verwendung eines steuerbaren Katheters direkt in der Wand des rechten Ventrikels mittels flexibler Nitinol Ankerfortsätze implantiert. Dank einer so kompakten Konstruktion konnte auf Elektroden und eine subkutane Tasche verzichtet werden. Somit werden Komplikationen im Zusammenhang mit den Elektroden und der subkutanen Tasche beseitigt. Zusätzlich vermeiden die Patienten eine Narbe oder ein subkutanes Hämatom und es bestehen weniger Aktivitätseinschränkungen nach der Implantation. Die Batterie hält nach Angaben des Hersteller etwa 10 Jahre (Medtronic, Inc. Micra 2020).

2.3.2 Abbott

Endurity MRI und Assurity MRI sind die neuesten Herzschrittmacher der Firma Abbott.

Beide CIEDs sind so konstruiert, dass sie eine Ganzkörper 1.5 T oder 3.0 T MRT-Untersuchung ermöglichen. Die „VIP“-Technologie (Ventricular Intrinsic Preference) reduziert eine unnötige, rechtsventrikuläre Stimulation durch ventrikuläre Unterstützung von Schlag zu Schlag. Daher ist wie bei der „MVP“-Technologie eine Reduktion von Hospitalisierungen infolge dekompensierter Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern zu erwarten.

Das „AutoCapture“-System bietet eine ständige Anpassungsfähigkeit der Leistung an die Reizschwelle des Patienten. Das System hält die Leistung (Output) so niedrig wie möglich, um die Lebensdauer des HSM zu maximieren. Im Gegenteil, wenn kein Capture erkannt wird, liefert das „AutoCapture“-automatisch einen 5,0 V-Backup-Sicherheitsimpuls. Das kann für eine bipolare oder eine unipolare Konfiguration programmiert werden (Abbott Medical GmbH Endurity 2018).

Das Echtzeit-EGM kann zum automatischen Speichern bis zu 14 Minuten programmiert werden, wenn eine oder mehrere programmierbare Auslösoptionen auftreten. Der „AF-Suppression“-Algorithmus ist bestimmt für Unterdrückung von paroxysmalem oder persistierenden Vorhofflimmern-Episoden (Abbott Medical GmbH Endurity 2018; Abbott Medical GmbH Assurity MRI 2018).

Die „SenseAbility“-Technologie bietet programmierbare Optionen, um Probleme mit Oversensing und Undersensing zu reduzieren (Abbott Medical GmbH Endurity 2018; Abbott Medical GmbH Assurity MRI 2018).

Die Langlebigkeit beider Geräte bietet 9,4 Jahre Lebensdauer für Zweikammerschrittmacher und 13,9 Jahre (Assurity MRI) bis 14,4 Jahre (Endurity MRI) für Einkammerschrittmacher. Das Assurity-MRI Modell hat programmierbare AT/VHF-Warnmeldungen, die speziell für die Erkennung von atrialen Tachykardien angedacht sind (Abbott Medical GmbH Assurity MRI

2018). Subklinische atriale Tachykardien sind mit einem signifikant erhöhten Risiko von ischämischem Apoplex oder systemischer Embolie verbunden (Healey et al. 2012).

Die „InvisiLink“-Telemetrie in Verbindung mit dem „Merlin@home“-Sender und „Merlin.net“ PCN (Patient Care Network) ermöglicht eine tägliche Fernüberwachung. Die Fernüberwachungsfunktionen in Kombination mit dem akustischen Patienten-Benachrichtiger ermöglichen eine frühere Meldung der Ergebnisse (Abbott Medical GmbH Assurity MRI 2018).

Nanostim war der erste sondenlose intrakardiale Herzschrittmacher, der im Jahr 2013 implantiert wurde (Sperzel et al. 2018). Dieser HSM wiegt 2 g, ist 42,0 mm lang und 5,99 mm breit. Die Implantation von Nanostim wurde im Oktober 2016 aufgrund von Berichten über Probleme mit der Batterie bei der elektronischen Datenberichterstattung unterbrochen. Bei 0,5% der Patienten, bei denen Nanostim implantiert wurde, wurde ein Verlust von Telemetrie und Stimulationsdaten festgestellt. Der Hersteller meldet keine Patientenverletzungen (Chris Newmarker 2016).

2.3.3 Biotronik

Zu den neuesten Modellen gehören Eluna 8, Etrinsa 8, Evity 8, Entira 8 und Edora 8 Pro MRI.

„Biotronik Home Monitoring“ ist ein drahtloses Patientenüberwachungssystem einschließlich eines ereignisgesteuerten IEGM (Intrakardiales Elektrokardiogramm). Es ermöglicht dem Gesundheitspersonal, kontinuierlich und zuverlässig den Zustand der Patienten zu überwachen und vor einer Verschlechterung des klinischen Status zu reagieren. Die Folge ist die Verbesserung der Therapiesicherheit, die Reduzierung der Patientenergebnisse und die Verbesserung des Überlebens. Die „ProMRI“-Technologie ermöglicht eine sichere Ganzkörper 1.5 T oder 3.0 T MRT-Untersuchung. „MRI AutoDetect“ bietet eine automatische Erkennung des MRT-Feldes und minimiert die Patientenzeit im MRT-Modus. „CLS (Close Loop Stimulation)“-

Technologie ist eine Modulation der physiologischen Frequenzantwort während Aktivität und Episoden von emotionalem Stress. Die Unterdrückung der unnötigen ventrikulären Stimulation folgt dem natürlichen Rhythmus und fördert den zugrunde liegenden intrinsischen Rhythmus mit einer ventrikulären Stimulation bei Bedarf. Die atriale und ventrikuläre „Capture Control“ verbessert die Patientensicherheit und verlängert die Lebensdauer des Gerätes durch automatische Anpassung der Stimulation an sich ändernde Reizschwellen. Das Herzinsuffizienz-Monitoring ermöglicht die frühzeitige Erkennung von kardialen Dekompensation des Patienten durch kontinuierliche Überwachung der intrathorakalen Impedanzmessung zur Abschätzung einer möglichen pulmonalen Stauung (Biotronik SE & Co. KG Edora 2017).

2.3.4 Boston Scientific

Zu den neusten Schrittmachern zählen die folgenden Modelle: Accolade, Essentio, Ingenio, Advantio und Vitalio.

Unter diesen Modellen ermöglichen Accolade MRI und Essentio MRI eine sichere Ganzkörper-MRT-Untersuchung. „RightRate“-atmungs-basierte Stimulation ist ein Minute-Beatmungssensor, der die chronotrope Kompetenz wiederherstellt. Die neue Batterietechnologie (1,6 Ah EL Batterie) zeichnet sich durch eine Lebensdauer zwischen 9,5 und 16,7 Jahren aus. Das „Latitude NXT“-System bietet eine automatische tägliche Überwachung, um die Effizienz der Klinik und die Versorgung der CIED-tragenden Patienten zu verbessern. Die „POST (Post Operative System Test)“- Funktion erleichtert die Nachsorge von Patienten durch vollautomatische Geräte - und Elektrodenprüfung. Die automatische Verstärkungsregelung für die Empfindlichkeit umfasst RAAT (Right Atrial Automatic Threshold) und RVAC (Right Ventricular Automatic Capture). Dadurch wird immer garantiert, dass die Stimulationsleistung angepasst wird und die Batterie länger hält (Boston Scientific Essentio MRI 2018; Boston Scientific Accolade MRI 2018).

2.3.5 MicroPort

Die Modelle wie Kora, Reply, Esprit, Oto, Teo, Eno sind die neuesten Herzschrittmacher auf dem Markt.

„SafeR“-Technologie ermöglicht ein intelligentes Management der AV-Überleitung und reduziert eine unnötige rechtsventrikuläre Stimulation bei allen CIED-tragenden Patienten, einschließlich Patienten mit AV-Block. Dieses führt zu einer relevanten Verlängerung der Lebensdauer des Gerätes und einer erwarteten Reduzierung des erforderlichen Ersatzes (Stockburger et al. 2016).

„AutoMRI“-Modus ist die weltweit erste Technologie mit der ein starkes Magnetfeld automatisch erkannt und der HSM/ICD in den asynchronen Modus umgeschaltet wird. 5 Minuten nach der MRT-Untersuchung schaltet der CIED zu den ursprünglichen Einstellungen zurück. Daher bleibt der Patient für eine minimale Zeit im asynchronen Modus und das Gerät muss nicht erneut kontrolliert werden (MicroPort CRM/Sorin AutoMRI 2018).

„SAM“-Technologie ist ein einzigartiges Tool für Monitoring der Schlafapnoe. Diese Technologie wurde mit dem durch Polysomnographie bestimmten Goldstandard AHI (Apnea-Hypopnea-Index) verglichen und validiert. Eine Spezifität von 85% und Empfindlichkeit von 89% wird angegeben. Diese Technologie erkennt und meldet schwere Schlafapnoe. Dies ermöglicht eine schnelle Diagnose und Überweisung des Patienten zur weiteren spezialisierten Diagnostik und die Einleitung der entsprechenden Therapie. (MicroPort CRM/Sorin SAM 2018). Die europäische multizentrische polysomnographische Studie von Jahr 2007 hat gezeigt, dass bei stimulierten Patienten die Prävalenz von nicht diagnostizierten SAS übermäßig hoch ist (59%). Aufgrund möglicher nachteiliger Auswirkung auf kardiovaskuläre Entwicklung weisen die Autoren auf die Notwendigkeit eines SAS-Screenings bei stimulierten Patienten hin (Garrigue et al. 2007). Die Studie von Marti-Almor et al (Marti-Almor et al. 2020) zeigte bei fast einem Drittel der nicht ausgewählten CIED-tragenden Patienten mit „SAM“-Technologie ein schweres SAS. Ebenfalls lagen die Ergebnisse von der DREAM-Studie nahe. Der „SAM“-Algorithmus mit Verwendung der

transthorakalen Impedanz könnte zur Identifizierung von SAS bei Patienten mit CIEDs außerhalb der Klinik verwendet werden (Defaye et al. 2014).

„DualSensor“ ist eine Kombination aus 2 Sensoren: Beschleunigungssensor und Minutenventilationssensor. Diese Technologie ist durch Anpassung der Stimulationsfrequenz proportional zur körperlichen Belastung für die physiologische Modulation des Herzrhythmus verantwortlich (MicroPort CRM/Sorin Dual Sensor 2018).

2.4 Empfehlungen der Hersteller zur Unbedenklichkeit der CIED während der Strahlentherapie

Bisher gibt es keine universellen Empfehlungen der CIED-Hersteller zum sicheren Umgang mit CIED-tragenden Patienten, die sich einer Strahlentherapie unterziehen.

Jeder der vier großen Hersteller hat seine eigenen Richtlinien für die Strahlentherapie von Patienten mit Herzschrittmachern/Kardioverter-Defibrillatoren erstellt. Biotronik und Medtronic liefern die spezifischsten Werte, und beide Dokumente stammen aus dem Jahr 2017 (Biotronik SE & Co. KG 2017; Medtronic, Inc. 2017a; Medtronic, Inc. 2017b). Das Dokument der Firma Abbott stammt aus dem Jahr 2017 (Abbott/St. Jude Medical GmbH 2017), enthält jedoch keine neuen Informationen zu den empfohlenen Parametern für die Strahlentherapie bei Patienten mit CIED im Vergleich zur Version von 2014 (Abbott/St. Jude Medical GmbH 2014). Boston Scientific veröffentlichte seine Empfehlung im Jahr 2012 (Boston Scientific Co. 2012). MicroPort stellt kein separates Dokument zur Verfügung. Der Umgang mit Patienten während der Strahlentherapie wird in jedem CIED-Handbuch kurz beschrieben (Sorin Group Italia S.r.l. 2013; MicroPort CRM/Sorin 2018).

Die Geräte werden kontinuierlich verbessert. Das Design der CIEDs ändert sich, die Akkulaufzeit verbessert sich und der Speicherkapazität erhöht sich. Insbesondere ändert sich die Software, die ständig modernisiert wird und neue Funktionen bekommt. Diese Änderungen haben einen starken Einfluss auf die

Strahlungsempfindlichkeit. Außerdem ist es schwierig, eine allgemeine Empfehlung auf alle Modelle von CIEDs anzuwenden. Darüber hinaus müssen andere Faktoren erwähnt werden, die CIED-Fehlfunktionen während der Strahltherapie beeinflussen können. Solche Faktoren wie die Entfernung des CIED vom Bestrahlungsfeld, Art der Bestrahlung, Strahlenenergie, kumulative Dosis, Dosisleistung sowie Abschirmung des Aggregates können zu Änderungen der Funktion führen. Ebenfalls können sich auch die Art der Fraktionierung der Strahlentherapie, die begleitenden Therapien, die diagnostischen Maßnahmen sowie die Art des implantierten Geräts und die Anatomie des Patienten auswirken (Boston Scientific Co. 2012).

In der Tabelle 5 sind die wichtigsten der den 5 Hauptherstellern empfohlenen Parameter aufgeführt.

Tabelle 5: Empfehlungen des Herstellers für eine sichere Strahlentherapie bei CIED-tragenden Patienten.

Hersteller	Medtronic	Boston Scientific	Biotronik	Abbott	MicroPort
max. SE	≤ 10 MV	k.A.	< 10 MeV	k.A.	k.A.
max. DL	< 1 cGy/Min*	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
max. KD	< 5 Gy	k.A.	≤ 2 Gy	k.A.	k.A.
Abschirmung	k.A.	empfohlen	empfohlen	k.A.	empfohlen vor der direkten RT
CIED-Kontrolle	nach RT	nach RT während und vor RT **	vor und nach RT	während und nach RT	während und nach RT
Programmierung	empfohlen	empfohlen	empfohlen (ICD und CRT-D)	empfohlen	empfohlen (ICD und CRT-D)
EKG-Monitoring während RT	k.A.	empfohlen	empfohlen***	empfohlen	empfohlen

Legende: SE - Strahlenenergie, DL - Dosisleistung, KD - kumulative Dosis, RT - Radiotherapie, k.A. – keine Angaben, MeV – Megaelektronenvolt, MV – Megavolt, Gy – Gray, cGy - Centigray

* mögliches Oversensing

** abhängig vom aktuellen Gesundheitszustand des Patienten und sollten daher vom behandelnden Kardiologen oder Elektrophysiologen bestimmt werden

*** EKG und Blutdruckmessung oder EKG und Blutsauerstoffsättigung, einen externen Defibrillator (und idealerweise Programmiergerät sowie geschultes Personal) bereithalten

2.4.1 Verhinderung der elektromagnetischen Interferenz

Medtronic, Abbott und Boston Scientific empfehlen eine asynchrone Stimulation bei Herzschrittmachern zur Inhibierung der Wahrnehmung während der Strahlentherapie. Die Kardioverter-Defibrillatoren sollen nach Angaben aller Hersteller in ihrer antitachykarden Funktionen deaktiviert werden. Diese Vorgänge sind entweder durch Anlegen eines Magneten über dem Gerät oder durch die Umprogrammierung der CIED (asynchrone Stimulationsbetriebsart wie DOO, VOO oder AOO und Deaktivierung der Anti-Tachykardie-Funktionen) möglich.

Abbott empfiehlt zusätzlich bei den frequenzadaptiven Geräten den Sensor auf „passiv“ zu programmieren oder auszuschalten, um eine vorübergehende Frequenzerhöhung während einer Bestrahlung zu vermeiden (Abbott/St. Jude Medical GmbH 2017).

2.4.2 Strahlenenergie

Die Strahlenenergie darf 10 MV nicht überschreiten, um eine Exposition gegenüber sekundären Neutronen und deren möglichen negativen Auswirkungen (z.B. elektrischer Neustart, Gerätefehlfunktion, fehlerhaften Diagnosedaten oder Verlust von Daten) auf CIEDs zu vermeiden. Dies wurde nur von zwei Herstellern empfohlen, nämlich von Medtronic und Biotronik.

2.4.3 Kumulative Dosis

Die Medtronic-Geräte können mit einer kumulativer Dosis über 5 Gy beschädigt werden (Medtronic, Inc. 2017a; Medtronic, Inc. 2017b). Bei Biotronik-CIEDs konnten keine Fehlfunktionen bei einer Strahlendosis von 2 Gy auf das Gerät (bei Bestrahlungsenergien kleiner als 10 MeV) festgestellt werden (Biotronik SE & Co. KG 2017).

Die deutsche Leitlinie gibt 20-30 Gy als akzeptable kumulative Dosis für Abbott-Herzschrittmacher an (früher bekannt als St. Jude Medical) (Gauter-

Fleckenstein et al. 2015). Für Kardioverter-Defibrillatoren ist die akzeptable KD nicht genannt. Im Literaturverzeichnis der deutschen Leitlinie findet sich die Herstellerunterlage aus dem Jahr 2014. In einem offiziell verfügbaren Dokument der Firma Abbott aus dem Jahr 2014 (Abbott/St. Jude Medical GmbH 2014) befinden sich keine Angaben zur empfohlenen kumulativen Dosis am CIED. In dem neusten Dokument aus dem Jahr 2017 (Abbott/St. Jude Medical GmbH 2017) betont der Hersteller, dass das Risiko eines Versagen mit der Erhöhung der kumulativen Dosis steigt und empfiehlt die kumulative Dosis zu überwachen und zu erfassen. Dennoch gibt es keine bestimmte maximale Schwellendosis. Dieser Hersteller weist darauf hin, dass die aktuellen Geräte bis zu einer Dosis von 30 Gy ohne aufgetretene Fehlfunktion getestet wurden. Diese Tests wurden unter Verwendung einer *Niedrigdosierungs-Strahlenquelle sowie Röntgenbestrahlung* durchgeführt. Tests mit aktuell verwendeten Bestrahlungstechniken (mit Linearbeschleuniger) wurden nicht durchgeführt. Der Wert von 20 Gy wurde im Dokument nicht als empfohlener Wert angegeben, sondern als ein Wert, der selten vorkommt, wenn der CIED außerhalb der Strahlungsfeldes liegt. Außerdem gibt es in diesem Dokument keine Unterteilung der Dosisempfehlungen für ICD oder HSM.

Boston Scientific und MicroPort geben keine Auskunft über die vertretbare kumulative Dosis.

2.4.4 Überwachung während Strahlentherapie

Alle Hersteller, außer Medtronic (dort keine Angaben), empfehlen, den Patienten während der Strahlentherapie zu überwachen. Die spezifischsten Empfehlungen zur Patientenmonitoring wurden von Biotronik verfasst. Während der Bestrahlung soll Überwachung mittels EKG und Blutdruckmessung oder mittels EKG und Blutsauerstoffsättigung erfolgen. Zusätzlich sollten ein externer Defibrillator und optional ein Programmiergerät sowie geschultes Personal bereitgehalten werden (Biotronik SE & Co. KG 2017).

Laut Abbott und Boston Scientific, soll das Ärzteteam (bestehend aus Kardiologen und Radioonkologen) während der Behandlung eine angemessene Überwachung einrichten (Boston Scientific Co. 2012; Abbott/St. Jude Medical GmbH 2017).

2.4.5 Abschirmung

Laut Boston Scientific sollten alle verfügbaren Methoden zur Abschirmung verwendet werden (interne Abschirmung des Bestrahlungsgerätes und externe Abschirmung für den Patienten), um die Wahrscheinlichkeit von Interaktionen des Gerätes mit der primären oder der sekundären Strahlung zu verringern (Boston Scientific Co. 2012).

Wenn in der Strahlentherapie hohe Dosen erforderlich sind, empfiehlt MicroPort, CIEDs mit einem Schutzschild vor direkter Bestrahlung zu schützen (Sorin Group Italia S.r.l. 2013; MicroPort CRM/Sorin 2018).

Alle Biotronik-Geräte sollten unabhängig von den Strahlungsbedingungen ausreichend abgeschirmt werden. Der Hersteller hat keine detaillierten Informationen zu den Methoden zur Abschirmung des Gerätes bereitgestellt (Biotronik SE & Co. KG 2017).

2.4.6 CIED-Kontrolle

Alle Hersteller empfehlen CIED-Kontrollen nach jeder Strahlentherapie. Abbot und MicroPort empfehlen außerdem, das Gerät während der Behandlung zu überprüfen (Abbott/St. Jude Medical GmbH 2017; MicroPort CRM/Sorin 2018). Biotronik weist auf die Notwendigkeit hin, vor der Bestrahlung eine Kontrolle durchzuführen (Biotronik SE & Co. KG 2017). Laut Boston Scientific sollten die CIED-Kontrollen vor und während der Bestrahlung vom behandelnden Kardiologen festgelegt werden. Diese Entscheidung sollte abhängig von aktuellem Gesundheitszustand des Patienten getroffen werden (Boston Scientific Co. 2012).

2.4.7 Dosisleistung

Nur ein Hersteller (Medtronic) gab Auskunft über die Dosisleistung. Wenn die Dosisleistung während der Bestrahlung 1 cGy/Min auf dem CIED überschreitet, kann es zu elektromagnetischen Störungen kommen. Bei CIED handelt es sich um das sogenannte Oversensing (Überempfindlichkeit). Die Direkt- oder Streustrahlung wird fälschlicherweise als Herzschlag wahrgenommen (Medtronic, Inc. 2017a; Medtronic, Inc. 2017b).

2.5 MRT-fähige CIEDs – wer sollte sie bekommen?

Bereits im Jahr 2005 wurde geschätzt, dass 50-75% der CIED-tragenden Patienten während ihres Lebens eine Indikation zu einer MRT-Untersuchung bekommen. Diese Schätzung basierte auf der hohen Wahrscheinlichkeit von Komorbiditäten wie Tumorerkrankungen, Apoplex, Arthritis oder Lumbalerkrankungen (Kalin und Stanton 2005). Eine wachsende Anzahl von MRT-Untersuchungen sowie CIED-Implantationen zwingt dazu, beide Themen gemeinsam zu betrachten.

Das MRT ist von grundlegender Bedeutung für die Gesundheitsversorgung, darunter auch für die Tumordiagnostik und Behandlung (Operation, Strahlentherapie). Ein MRT ist oft unerlässlich für die Planung der neurochirurgischen Verfahren und der stereotaktischen Strahlentherapie (Bhuva et al. 2020).

Das MRT spielt derzeit eine wichtige Rolle in der kardiologischen Diagnostik. Das Kardio-MRT bietet erweiterte strukturelle und funktionelle Informationen mit der Möglichkeit der Gewebecharakterisierung nicht nur des Herzens und der großen Gefäße, sondern auch des gesamten Thorax. Diese spezielle Untersuchung ist für die Diagnostik der koronaren Herzerkrankung, nichtischämischen Kardiomyopathien, angeborenen Herzfehler, entzündlichen Herzmuskelerkrankungen und Herztumoren indiziert (Tousoulis 2019).

Zusammenfassend hat die Magnetresonanztomographie ein sehr breites Anwendungsspektrum und viele Vorteile wie hohe räumliche Auflösung, die Charakterisierung der Gewebeeigenschaften und vor allem keine Notwendigkeit, ionisierende Strahlung zu verwenden. Aus diesem Grund haben die CIED-Hersteller MRT-fähige Geräte entwickelt, die unter festgelegten Konditionen Kernspinuntersuchungen ermöglichen.

Im Jahr 2008 führte Medtronic als erstes Unternehmen einen MRT-fähigen Herzschrittmacher ein. Um die MRT-Untersuchung sicher durchführen zu können, mussten sowohl die Elektroden als auch der Aufbau des Aggregats modifiziert werden. Außerdem wurden zusätzliche Programmfunktionen installiert um den MRT-Modus zu aktivieren. Das „SureScan“-System, das in Medtronic-CIEDs verwendet wird, hat sich in einer Studie aus dem Jahr 2011 an über 450 Patienten als sicher erwiesen (Bovenshulte et al. 2012; Medtronic, Inc. Advisa MRI 2018).

Die zweite Generation von Medtronic MRT-fähigen Herzschrittmachern (Advisa MRI und Ensura MRI) ist die erste, die ein Ganzkörper-MRT ermöglicht (Medtronic, Inc. Advisa MRI 2018).

Andere Hersteller bieten heutzutage auch MRT-fähige CIEDs. Eine MRT-Untersuchung bei Patienten mit MRT-fähigen CIEDs ist unter bestimmten Bedingungen (die vom Hersteller vorgegeben werden) möglich und sicher durchzuführen.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Methodik der Literatur-Recherche

Eine elektronische Suche wurde in der PubMed-Online-Datenbank unter Verwendung folgenden Begriffe durchgeführt:

- CIED und Strahlentherapie,
- Herzschrittmacher und Strahlentherapie,
- implantierbarer Kardioverter-Defibrillator und Strahlentherapie.

Die Ergebnisse wurden berücksichtigt, wenn sie zwischen 1975 und 2021 in englischer oder deutscher Sprache veröffentlicht wurden. Die Literaturverzeichnisse wurden nach relevanten Artikeln, die bei der Datenbanksuche nicht berücksichtigt wurden, durchsucht.

Die Tabellen im Unterkapitel 4.1.1 stellen chronologisch die systematische Analyse der durchgeführten in-vivo und in-vitro Studien zum Thema CIED und Strahlentherapie dar.

3.2 Methodik der eigenen in-vitro Experimente

3.2.1 Eigenschaften der im Experiment verwendeten CIEDs

Alle hier untersuchten CIEDs sind Produkte der Medtronic GmbH.

Herzschrittmacher:

SENSIA SR/DR: Das Sensia-Modell arbeitet voll automatisch und passt kontinuierlich die Leistung des Aggregates an die Reizschwelle des Patienten an. Das „Mode Switch“ schaltet das Aggregat von einer synchronisierten Stimulation auf eine nicht synchronisierte Betriebsart um, um eine schnelle ventrikuläre Stimulation infolge einer hohen atrialen Frequenz zu verhindern. Die Frequenzadaptive Stimulation ermöglicht eine Anpassung der

Stimulationsfrequenz in Abhängigkeit von der körperlicher Aktivität des Patienten (Medtronic, Inc. Sensia SR 2016; Medtronic, Inc. Sensia DR 2016).

ENSURA SR MRI und ENSURA DR MRI: Es handelt sich um Einkammer- oder Zweikammerschrittmacher mit „SureScan“-Technologie, die eine sichere MRT-Untersuchung unter Verwendung einer Betriebsart mit Fortführung einer nötigen Stimulation ermöglichen.

Diese Modelle überwachen und regulieren die Herzfrequenz des Patienten durch frequenzadaptive Ein- oder Zweikammer-Antibradykardie-Stimulation und atriale Tachyarrhythmie-Therapien (Medtronic, Inc. Ensura SR/DR 2018)

ASTRA XT SR MRI: Astra ist das neueste Modell aller CIEDs im Experiment. Die „SureScan“-Technologie ermöglicht eine gefahrlose MRT-Untersuchung. Astra bietet auch eine Optimierung des Frequenzprofils, eine frequenzadaptive Stimulation und „Capture Management“. Die „OptiVol“-Funktion informiert über Flüssigkeitsansammlung in der Thoraxhöhle des Patienten. Mit dem „Thoraximpedanz-Trend“ wird die Thoraximpedanz für bis zu 14 Monate als Kurve dargestellt. „Cardiac Compass Trends“ bietet eine Übersicht über den Zustand des Patienten und Diagramme des Herzfrequenztrends aus den letzten 14 Monaten. Außerdem hat das Astra-Modell eine automatische Empfindlichkeitsanpassung, Episodendaten mit EGM-Speicherung und Holter-Telemetrie (Medtronic, Inc. Astra XT 2018).

VITATRON Q20 SR: Einkammerschrittmacher mit „SureScan“-Technologie. Vitatron sichert eine physiologische Stimulation mit Verhinderung der unnötigen rechtsventrikulären Stimulation. Darüber hinaus bietet er eine automatische Parameteranpassung und lange Batterielaufzeit (Vitatron Holding B.V. Q20 SR 2017).

Kardioverter-Defibrillatoren:

EGIDA VR und MAXIMO VR: Beide Modelle sind implantierbare Einkammer-Kardioverter-Defibrillatoren. Sie bieten eine Überwachung und Regulierung der Herzfrequenz des Patienten sowie geeignete Behandlungsmöglichkeiten wie

Defibrillation, Kardioversion und Antitachykardie-Stimulationstherapie durch automatische Erkennung der ventrikulären Tachyarrhythmien (Medtronic, Inc. MAXIMO II VR 2008; Medtronic, Inc. EGIDA VR 2017).

EVERA S VR und EVERA MRI S DR: Die Evera-Modelle bieten ein „Physiocurve-Design“. Die abgeflachte Form soll laut Hersteller Angaben den Druck auf die Haut im Vergleich zu früheren ICD-Modellen um bis zu 30% reduzieren. Die abgerundete Form soll einen minimalen Einschnitt und erhöhten Tragekomfort der Patienten ermöglichen. Außerdem hat Evera eine verlängerte Lebensdauer und eine „SmartSchock“-Technologie. Diese Technologie umfasst sechs Algorithmen, die relevante Arrhythmien von nicht bedeutsamen Herzrhythmusstörungen differenzieren. Zusätzlich können nichtarrhythmische Ereignisse abgegrenzt werden. Inadäquate Schocks werden dadurch reduziert ohne die Empfindlichkeit zu beeinträchtigen. Das Evera MRI-Modell kann in der Magnetresonanz-Therapie verwendet werden, ohne dass seine Funktion eingeschränkt wird (Medtronic, Inc. Evera MRI 2019a; Medtronic, Inc. Evera MRI 2019b).

VIVA XT: Das VIVA XT-Modell ist ein spezieller Defibrillator, mit dem nicht nur Bradykardien oder AV-Blockierungen und lebensbedrohliche Arrhythmien, sondern auch eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz behandelt werden kann. Dieser CRT-D ist auch mit einer „Physiocurve-Form“ und „SmartSchock“-Technologie ausgestattet. Darüber hinaus hat dieser Defibrillator eine automatische Anpassung der Parameter, auch während körperlicher Belastung („CardioSync“, „AdaptivCRT“), die für die kardiale Resynchronisationstherapie verantwortlich sind. Dieser CRT-D ermöglicht einen vollen Automatismus mit atrialen, rechts- und linksventrikulären „Capture Management“. Mittels der „OptiVol“-Funktion wird der Flüssigkeitsstatus überwacht (Medtronic, Inc. VIVA XT 2017).

3.2.2 Beschreibung des Experiments

Das Experiment konzentriert sich auf die Erforschung der zulässigen kumulativen Dosis und der Korrelation mit der Dosisleistung. Ziel dieses Experiments ist es Daten zu erarbeiten, die aufzeigen können, dass die von der deutschen Leitlinie empfohlenen Parameter (Gauter-Fleckenstein et al. 2015) zu einschränkend sind. Das für das Experiment verwendete Bestrahlungsprotokoll basiert auf Erfahrungen aus in vitro-Studien.

Die verwendeten Aggregate

Im Experiment wurden 12 CIEDs der Firma Medtronic verwendet. Davon waren 7 HSM, 4 ICDs und 1 CRT-D. Von den 12 CIEDs sind 7 neue Aggregate und die restlichen 5 sind explantierte Geräte. Die neuen Aggregate waren entweder unsteril geworden (Verpackung geöffnet), oder hatten das Use-Before-Datum überschritten. Die explantierten Geräte sind aus Gründen der Aufrüstung (ICD auf CRT-D) oder Explantation wegen Infektion entfernt worden. Alle CIEDs hatten zum Zeitpunkt des Experimentes eine ausreichende Restkapazität der Batterie, auch bei den explantierten Aggregaten war das Austauschkriterium nicht erreicht. Alle Geräte sind in der Tabelle 6 unter Berücksichtigung von Typ, Modell, Status sowie Jahr der Zulassung aufgeführt. Darüber hinaus werden Informationen zu Volumen, Gewicht, Abmessungen und Batterietyp für jedes Aggregat angegeben.

Tabelle 6: Im Experiment verwendete CIEDs

Nr	CIED-Typ	Status	Modell	CE-Jahr	Volumen (cm ³) / Masse (g)	Abmessungen Höhe x Breite x Dicke (mm)	Batterietyp
1	HSM	neu	Sensia SR SESR01	2005	9,7/21,5	40x43x8	Lithium-Iod
2	HSM	neu	Sensia DR SEDR01	2005	12,1/27,1	45x48x8	Lithium-Iod
3	HSM	explantiert	Sensia DR SEDR01	2005	12,1/27,1	45x48x8	Lithium-Iod
4	HSM	explantiert	Ensura DR MRI EN1DR01	2010	12,7/22	45x51x8	Lithium-Silber-Vanadiumoxid mit Kohlenstoff monofluorid
5	HSM	neu	Ensura SR MRI EN1SR01	2014	11,9/21	42x51x8	Lithium-Silber-Vanadiumoxid mit Kohlenstoff monofluorid
6	HSM	neu	Astra XT SR MRI X2SR01	2017	12,2/22,5	43x51x7	Hybrid-CFx-Lithium/Silber-Vanadiumoxid
7	HSM	neu	Vitatron Q20 SR Q20A2	2017	9,7/21,5	40x43x8	Lithium-Iod
8	ICD	neu	Maximo II VR D284VRC	2008	37 / 68	64x51x15	Lithium-Silber-Vanadiumoxid
9	ICD	explantiert	Egida VR D394VRG	2011	37 / 68	64x51x15	Lithium-Silber-Vanadiumoxid
10	ICD	neu	Evera MRI S DVMC3D1	2016	33 / 77	66x51x13	Hybrid-CFx-Lithium/Silber-Vanadiumoxid
11	CRT-D	explantiert	VIVA XT DTBA2D1	2016	35 / 80	71x51x13	Hybrid-CFx-Lithium/Silber-Vanadiumoxid
12	ICD	explantiert	Evera MRI S DDMC3D1	2016	33 / 77	66x51x13	Hybrid-CFx-Lithium/Silber-Vanadiumoxid

Legende: CE-Jahr – Zulassungsjahr in Europa, CFx - Carbon monofluoride (Kohlenmonofluorid)

Das Phantom

Im Experiment wurden zwei Phantome verwendet, ein Wasserphantom und ein Plattenphantom. Das Plattenphantom (Firma IBA, Nürnberg) besteht aus einem wasseräquivalenten Material (RW3; 98% Polystyrol, 2% Titandioxid – Angaben als Massenprozent) mit den Abmessungen von 30 cm x 30 cm x 30 cm und 33 Einzelplatten (1 Platte von 1 mm, 2 Platten von 2 mm, 1 Platte von 5 mm und 29 Platten von 10 mm). Das Wasserphantom (Blue Phantom 2, Firma IBA) besitzt einen Behälter mit Abmessungen von 67,5 cm x 64,5 cm x 56,0 cm.

Für das Experiment wurde das Plattenphantom innerhalb des Wasserphantoms positioniert und diente dort als Auflagesockel für die CIEDs. Die CIEDs wurden auf der oberen Platte des Plattenphantoms angeordnet. Die Phantomkammer wurde mit Wasser gefüllt und bedeckte die CIEDs bis zu einer Höhe von 1,5 cm (entsprechend der Tiefe im Gewebe nach Implantation).

Wasser und Plattenphantom, welches als gewebeäquivalentes Material akzeptiert werden kann, sollen die realen Bedingungen des menschlichen Körpers hinsichtlich des Verhaltens bei Bestrahlung simulieren. Der Abstand zur Strahlenquelle lag bei 98,5 cm (SSD), das Bestrahlungsfeld wurde auf 40 x 40 cm eingestellt. Unter diesen Bedingungen wurde eine ausreichende Rückstreuung gewährleistet. Die CIEDs wurden direkter Strahlung ausgesetzt. Die Energie der Photonenstrahlung betrug 6 MV.

Zur Bestrahlung wurde ein Linearbeschleuniger „Varian True Beam“ (Modell Version 2020) verwendet. Das Experiment ist in Abbildung 1 dargestellt.

Die Durchführung des Experimentes erfolgte in der Klinik für Strahlentherapie des Städtischen Klinikums in Bielefeld.

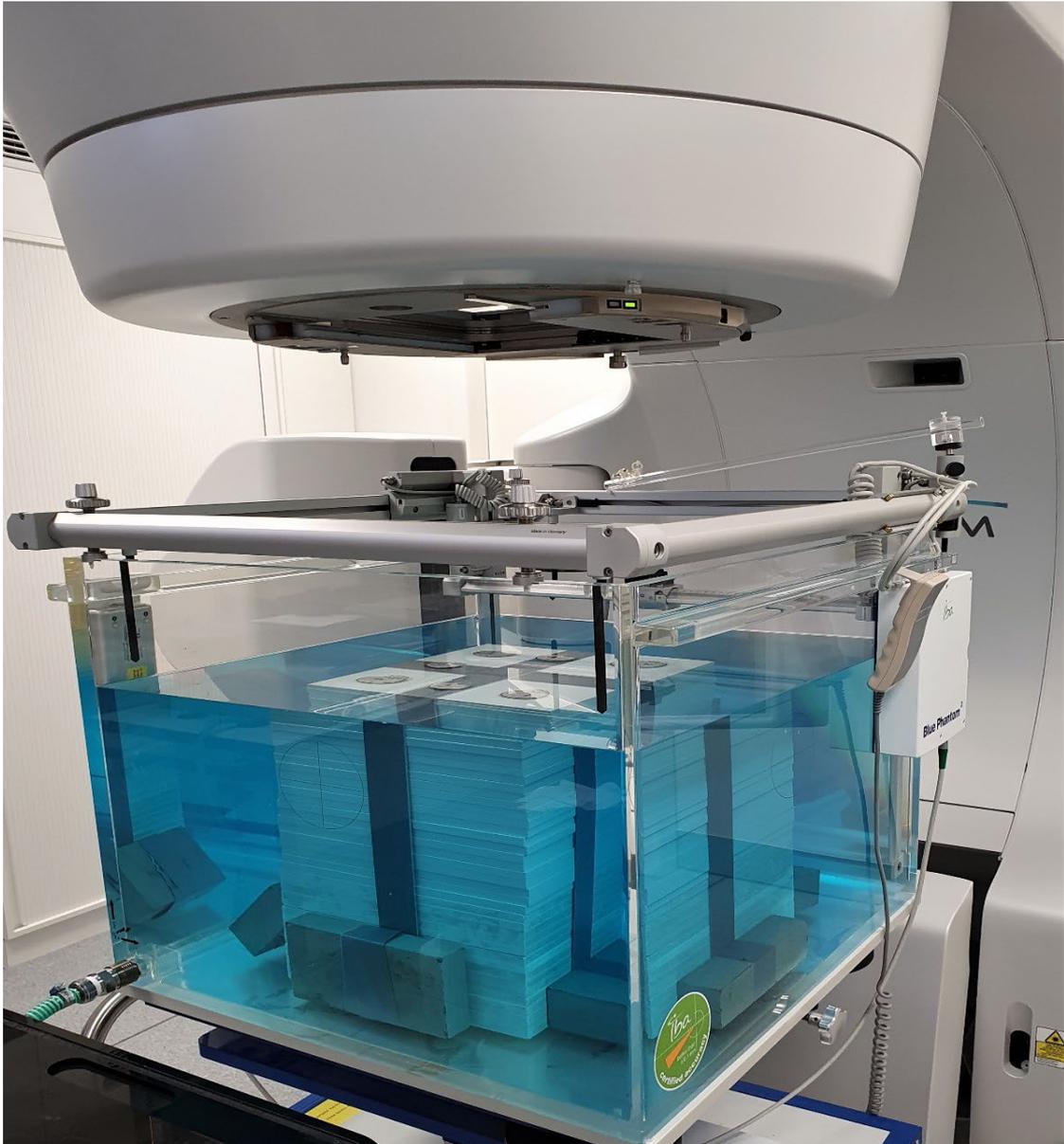


Abbildung 1: Der Aufbau des Experiments zur in-vitro Bestrahlung der CIED (Eigene Darstellung. Quelle: Klinik für Strahlentherapie, Klinikum Bielefeld Mitte)

Die Messreihen

Die CIEDs wurden in zwei Reihen über 12 Fraktionen mit variablen Dosisleistungen (von 0,4 Gy/min bis 6 Gy/min) bis zum Versagen oder bis zu einer kumulativen Dosis von 200 Gy bestrahlt. In der ersten Serie wurden 7 Herzschrittmacher bestrahlt und in der zweiten Serie 5 ICDs. Diese Aufteilung ergab sich aus dem Unterschied in der Dicke der Geräte (HSM 7,4-8 mm, ICD

13-15 mm) und der entsprechenden Anpassung der Strahlungseinstellungen. Der Aufbau des Experiments unter Berücksichtigung der Dosis und der Dosisleistung pro Fraktion ist in der Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: In-vitro Bestrahlungsprotokoll der SM/ICD

Fraktionen	Dosis per Fraktion (Gy)	Dosisleistung (Gy/min)	Kumulative Dosis (Gy)
1	0,4	0,4	0,4
2	0,6	0,6	1
3	1	1	2
4	2	2	4
5	3	3	7
6	5	5	12
7	8	6	20
8	20	6	40
9	30	6	70
10	30	6	100
11	50	6	150
12	50	6	200

Die CIEDs waren mit Standardeinstellungen programmiert, d.h. DDD (bei Zweikammer-CIED), VVI (bei Einkammer-CIED), minimale Frequenz von 60/Min, maximale Frequenz von 130/Min, Output 3,5 V bei einer Impulsdauer von 0,4 ms auf beiden Elektroden (atrial und ventrikulär). Bei ICDs und CRT-Ds wurden antitachykarde Stimulations- und Schocktherapien deaktiviert. Es wurde für die Arrhythmieerkennung eine Monitor-Zone ohne Therapieabgabe (VT ab 167/Min, VF ab 214/Min) programmiert. Die Wahrnehmungseinstellung war bipolar mit maximaler Empfindlichkeit eingestellt.

CIED-Abfragen wurden vor und nach jeder Bestrahlungsfraction bis zu Erreichen der kumulativen Dosis von 200 Gy bzw. dem Gerätedefekt durchgeführt.

CIED-Abfragen

Die CIED-Kontrolle wurde unter Verwendung eines Medtronic Programmiergerätes (Typ 2090) durchgeführt. Für das Simulieren realitätsnaher Verhältnisse hinsichtlich Stimulationsimpedanzen, Signalamplituden und Reizschwellen wurden die CIED an einen EKG Signalgenerator (Intersim II, Ingenieurbüro Lang, Rossau, Deutschland) angeschlossen.

Die Einstellungen des EKG Simulators stellen sich wie folgt dar:

- Stimulationsimpedanz (atriale/ventrikuläre): 550 Ohm
- atriale Signalamplitude: 1,5 mV
- ventrikuläre Signalamplitude: 13,0 mV
- Reizschwelle (atriale/ventrikuläre) 1,0 V

Folgende Parameter wurden während der CIED-Abfrage überprüft:

- Telemetrie (Frage nach Systemfunktionalität allgemein)
- Batteriestatus (Frage nach Batteriedefekt / Entladung)
- Wahrnehmung (Frage nach Funktion Wahrnehmungsschaltkreis)
- Amplitudenreizschwelle bei 0,4 ms (Frage nach Funktion Stimulationshardware)
- Ereignisse im Speicher (Frage nach Phantomprogrammierung und/oder Interferenzen)
- Stimulationsparameter (Frage nach Phantomprogrammierung)

4. ERGEBNISSE

4.1 Ergebnisse der Literatur-Recherche

In der systematischen Analyse der Literatur-Recherche wurden 25 in-vitro Studien und 61 in-vivo Studien eingeschlossen.

4.1.1 Tabellarische Darstellung der in-vitro Studien

Die Tabelle 8 beinhaltet 25 in-vitro Studien, welche zwischen 1975 und 2021 publiziert wurden. Sie wurden nach Jahr und Autor, Anzahl und Typ des CIED, Strahlungsart, verwendeter Energie und der Dosis, Aufbau der Untersuchung sowie aufgetretenen Fehlfunktionen sortiert.

Von den 25 eingeschlossenen Studien verwendeten 19 die Direktstrahlung, 11 wurden mit einem Abstand von der Strahlenquelle von 100 cm (SSD) durchgeführt, 22 benutzten Photonenstrahlung und bei 21 wurde ein Wasserphantom oder gewebeäquivalentes Phantom benutzt. Ferner wurde bei 8 Studien ein Bestrahlungsfeld von 10x10 cm verwendet. Bei 12 Studien wurden die CIEDs in einer Tiefe zwischen 1 cm und 3 cm (2x1cm, 2x1,6 cm, 3x1,5 cm, 4x2 cm und 1x3 cm) platziert.

Tabelle 8: In-vitro-Studien zwischen 1975 und 2021 (Seite 1/8):

Nr.	Autor/-en Jahr	CIEDs	Strahlung Phantom	Energie und Dosis	Aufbau der Untersuchung	Fehlfunktion
1	(Walz et al. 1975)	5xHSM	Elektronen- und Photonenstrahlung Wasserphantom	Photonen: 50-1000 rads/min Elektronen: 6-45 MeV mit 200- 1250 rads/min KD: > 30 000 rads	Direktstrahlung	Minimale Änderungen in Stimulationsrate und Impulsbreite. Die SM-Leistung wurde im Allgemeinen nicht nennenswert beeinflusst.
2	(Adamec et al. 1982)	25xHSM	Photonenstrahlung Wasserphantom Tiefe 4 cm	10 MeV KD: 70 Gy DL: 5 Gy/min	Direktstrahlung 1. Gruppe: 12xHSM ("demand"- HSM) 2. Gruppe: 13xHSM (programmierbare)	1. Gruppe: alle SM arbeiteten weiter, nachdem die volle KD von 70 Gy erhalten worden war (nur leichte Änderungen in Frequenz und Pulsbreite) 2. Gruppe: nur 4 hielten den Auswirkungen der vollen 70 Gy stand. Die andere emittierten nach unterschiedlichen Dosen überhaupt keine Leistung zwischen 10 und 70 Gy (kein Output)
3	(Maxted 1984)	19xHSM (5 Hrst.)	Photonenstrahlung Temex-Phantom Tiefe 2 cm	4 MeV KD: 70 Gy	Direktstrahlung	Erste Fehlfunktion bei 39 Gy (verdoppelte Stimulationsrate) 15/19- keine Fehlfunktion (davon 10/19 mit BP-Technologie) 4/19 Fehlfunktion (nur mit CMOS/BP- Technologie, zwischen 39 und 69 Gy)
4	(Venselaar et al. 1987)	23xHSM	Kobalt 60 SSD 60 cm Wasserphantom Tiefe 2 cm	KD: bis 1400 Gy	Direktstrahlung	9/23 Outputdefekt (zwischen 13 und 210 Gy) 7/23 Sensingdefekt (zwischen 100 und 910 Gy) 4/23 Frequenzdefekt (zwischen 90-1000 Gy) 3/23 keine Fehlfunktion

Tabelle 8: In-vitro-Studien zwischen 1975 und 2021 (Seite 2/8):

Nr.	Autor/-en Jahr	CIEDs	Strahlung Phantom	Energie und Dosis	Aufbau der Untersuchung	Fehlfunktion
5	(Rodriguez et al. 1991)	23xHSM 4xICD (3 Hrst.)	Elektronen- und Photonenstrahlung SSD 100 cm Wasserphantom	1. Gr.: 6 MV 2. Gr.: 18 MeV DL: 1,6 Gy/Min KD: 1. Gr. 246 Gy 2. Gr. 300 Gy 3. Gr. 250 Gy Fraktionen: täglich 3 Gy bis einer KD von 70 Gy, danach Eskalation	<u>1. Gruppe:</u> 17 HSM Streustrahlung mit 6 MV bis 70 Gy gefolgt von Direktstrahlung bis 246 Gy oder signifikanter Fehlfunktion <u>2. Gruppe:</u> 6 HSM Direktstrahlung mit 18 MeV bis 300 Gy oder signifikanter Fehlfunktion <u>3. Gruppe:</u> 4 ICD Direktstrahlung mit 6 MV bis 250 Gy oder signifikanter Fehlfunktion	9/23 – Verlust der Telemetrie (erste Fehlfunktion bei HSM bei 14 Gy in 2. Gruppe (18 MeV) und bei 16 Gy in 1. Gruppe (6 MV) 11/23 SM – Sensingdefekt 3. Gruppe: erste Fehlfunktion bei 51 Gy
6	(Souliman und Christie 1994)	18xHSM (5 Hrst.)	Photonenstrahlung SSD 100 cm Temexgewebe (Tiefe von 2 cm)	8 MV DL: k.A KD: 70 Gy über 25 Fraktionen jede von 2,8 Gy	Direktstrahlung	11/18 total Defekt (irreversibler Ausfall aller 2-K-HSM zwischen 16,8 Gy und 64,4 Gy irreversibler Ausfall von 8 1-K-HSM zwischen 25,2 Gy und 70 Gy)
7	(Wilm et al. 1994)	20xHSM (3 Hrst.)	Elektronen- und Photonenstrahlung	18 MeV	Direktstrahlung und Streustrahlung 3 Gr. (1 Gr. - SM und Elektroden außerhalb des Bestrahlungsfeldes; 2 Gr.- HSM außerhalb, Elektroden innerhalb; 3. Gr. - HSM und Elektroden innerhalb	10 Gy: Abnahme der Stimulationsamplitude 40 Gy: erste Fehlfunktion (kompletter Stimulationsverlust) zwischen 90 Gy und 300 Gy: 19 SM mit Fehlfunktion

Tabelle 8: In-vitro-Studien zwischen 1975 und 2021 (Seite 3/8):

Nr.	Autor/-en Jahr	CIEDs	Strahlung Phantom	Energie und Dosis	Aufbau der Untersuchung	Fehlfunktion
8	(Röthig et al. 1995)	HSM (3 Hrst.) k.A. bezüglich Anzahl	Photonenstrahlung	9 MV	Direktstrahlung	Ausfall aller Systeme zwischen 40 Gy und 90 Gy
9	(Hoecht et al. 2002)	5xICD (4 Hrst.)	Photonenstrahlung menschliches Gewebe äquivalentes Phantom	k.A	EMI ohne Bestrahlung Streustrahlung und Direktstrahlung	1 ICD – elektrischer Reset bei Streustrahlung Andere Fehlfunktionen bei Direktstrahlung und kumulativer Dosis > 50 Gy
10	(Mouton et al. 2002)	96xHSM (verschiedene Modelle und Hrst.)	Photonenstrahlung SSD 100 cm Polystyrenphantom im Wasser	18 MV KD: bis 206 Gy oder Fehlfunktion	Direktstrahlung DL: von 0,05 Gy/Min bis 2 Gy/Min bis einer KD von 6,2 Gy. Danach wird die Bestrahlung mit einer DL von 8 Gy/Min in 20 Gy Dosisschritten fortgesetzt.	38 SM: Abnahme Stimulationsamplitude >10% zwischen 2 Gy und 130 Gy 35 SM: passagerer Stimulationsverlust >10 s zwischen 0,15 Gy und 90 Gy 12 SM: permanenter Stimulationsverlust zwischen 0,5 Gy und 170 Gy
11	(Hurkmans et al. 2005a)	11xICD (4 Hrst.)	Photonenstrahlung SSD 100 cm Wasserphantom (Tiefe von 1,6 cm)	6 MV KD: 120 Gy	Direktstrahlung (erste 7 Fraktionen bis 20 Gy mit 4 Gy/Min, danach mit 6 Gy/Min bis 120 Gy oder definitiver Fehlpunkt)	4/11 ≤ 2,5 Gy zu niedrige Schockenergie, Stimulationsverlust (no output) (die erste signifikante Fehlfunktion wurde bei 0,5 Gy beobachtet) 3/11 Sensingverlust 4/11 VT/VF-Detektion (ventrikuläres Oversensing) 11/11 Fehlfunktion bei max. kumulativer Dosis von 120 Gy

Tabelle 8: In-vitro-Studien zwischen 1975 und 2021 (Seite 4/8):

Nr.	Autor/-en Jahr	CIEDs	Strahlung Phantom	Energie und Dosis	Aufbau der Untersuchung	Fehlfunktion
12	(Hurkmans et al. 2005b)	19xHSM (4 Hrst.)	Photonenstrahlung SSD 100 cm Wasseräquivalentes Material (Tiefe von 1,6 cm)	6 MV KD: 120 Gy	Direktstrahlung 1 Phase: 4 Gy/Min für erste 7 Fraktionen (0,5 Gy, 1 Gy, 3x2,5 Gy und 10 Gy) 2 Phase: 6 Gy/Min bis 120 Gy oder definitiver Fehlfunktion (POF)	14/19 POF (1 bei 20 Gy, andere >80 Gy) 11/19 Abnahme der Pulsdauer um 30-50% 8/19 Hemmung nur während Bestrahlung 8/19 erhöhte oder verringerte Elektrodenimpedanz 7/19 vollständiger Signalverlust (no output) bei 120 Gy 5/19 ERI 3/19 Verlust der Telemetrie bei 20-100 Gy 3/19 Stimulationsimpulsabweichung >25% bei 120 Gy 2/19 Sensingdefekt bei 120 Gy
13	(Uiterwaal et al. 2006)	11xICD (4 Hrst.)	Photonenstrahlung SSD 100 cm menschliches Gewebe äquivalentes Phantom (Tiefe von 1,5 cm)	6 MV KD: 20 Gy DL: 4 Gy/Min	3 Gruppen: 1) Direktstrahl 2) 5 cm vom zentralen Strahl 3) nur Elektroden Fraktionen: 0,5 Gy, 2x1 Gy, 3x2,5 Gy und 2x5 Gy	Interferenzstörungen in allen ICD-Systemen bei Direktstrahlung (ab 0,5 Gy)
14	(Kapa et al. 2008)	12xICD 8xCRT-D (3 Hrst.)	Photonenstrahlung SSD 100 cm Wasserphantom (Tiefe von 1,5 cm)	6 MV KD: 4 Gy über 20 Fraktionen DL: 4 Gy/Min	Streustrahlung (3 cm außerhalb des Strahlungsfeldes)	Keine Fehlfunktionen

Tabelle 8: In-vitro-Studien zwischen 1975 und 2021 (Seite 5/8):

Nr.	Autor/-en Jahr	CIEDs	Strahlung Phantom	Energie und Dosis	Aufbau der Untersuchung	Fehlfunktion
15	(Trigano et al. 2012)	14xHSM (4 Hrst.)	Protonenstrahlung mit sekundären Neutronen	Energiebereich: 3 - 50 MeV	Neutronenenergie-Spektrum wurde an einem Peak von 20 MeV erhalten. Tests wurden auf 3 Fluenzstufen (neutrons/cm ²) durchgeführt	8/14 keine Fehlfunktion 6/14 elektrischer Reset
16	(Hashimoto et al. 2012)	4xICD (1 Hrst.)	Protonenstrahlung mit sekundären Neutronen Wasserphantom	200 MeV KD: 107 Gy über 10 Fraktionen DL: 2 Gy/Min	Streustrahlung (3mm seitlich und 3 cm distal außerhalb des Strahlungsfeldes)	Keine signifikanten Fehlfunktionen 29 Fehlfunktionen (8 POR, 7 PER, 14 geringe Fehlfunktionen)
17	(Hashii et al. 2013)	10xICD	Photonenstrahlung Wasserphantom Tiefe 2 cm	10-18 MV DL: 400 MU/min	Streustrahlung	Keine signifikante Fehlfunktion, Nicht signifikante Fehlfunktionen bei 10-18 MV
18	(Mollerus et al. 2014)	8xICD vier moderne und vier alte Geräte (1 Hrst.)	Photonenstrahlung SSD 100 cm Wasserbasis (Tiefe von 1,5 cm)	6 MV KD: 121,11 Gy oder bis POF DL: k.A	Direktstrahlung	4 alte ICDs: signifikante Funktionsstörung (Schockabgabe nicht möglich) Keine Fehlfunktion in modernen Geräten.

Tabelle 8: In-vitro-Studien zwischen 1975 und 2021 (Seite 6/8):

Nr.	Autor/-en Jahr	CIEDs	Strahlung Phantom	Energie und Dosis	Aufbau der Untersuchung	Fehlfunktion
19	(Zaremba et al. 2014)	10xHSM 2xICD (5 Hrst.)	Photonenstrahlung SSD 100 cm Polymethylmethacrylatphantom zwischen geeignetem Aufbaumaterial von Festwasserplatten	1 Gr. (6 CIEDs): 6 MV 2 Gr. (6 CIEDs): 18 MV KD: 150 Gy (täglich 2 Gy über 5 Tagen mit zweitägiger Pause) DL: 6 Gy/Min	Direktstrahlung	6 MV Gruppe: 1 HSM: verlorene Telemetrie-Fähigkeit bei 150 Gy 18 MV Gruppe: ICD - Verlust von Patientendaten bei 44 Gy Alle HSM (5): elektrischer Reset zum Sicherheitsmodus. Bei einem HSM – ERI bei 150 Gy
20	(Zecchin et al. 2016)	59 34xHSM 25xICD (5 Hrst.)	Photonenstrahlung Phantom: 7 Folien aus Plexiglas und eine zentrale Folie aus Polyethylen mit einer Wasserstoffzusammensetzung (Tiefe von 3 cm)	15 MV KD: 70 Gy in 1 Fraktion (ca. 0,2 Gy im CIED-Bereich, Neutronen: im CIED-Bereich 19 +/- 4 mSv) DL: k.A	Streustrahlung (>30 cm)	13 ICD (52%) und 6 HSM (18%) – Software Fehlfunktion (2 HSM und 1 ICD elektrischer Reset, 2 HSM – Backup zum VVI, 7 ICDs – Ausfall des Impulsgebers, 1 HSM und 3 ICDs nicht abfragbar, 1 ICD Änderung der Programmierung, 1 ICD Magnetdeaktivierung)
21	(Augustynk et al. 2016)	2xCRT-D (1 Hrst.)	Photonenstrahlung SSD 80 cm Kunststoffbehälter mit einer Salzlösung (Tiefe von 1 cm)	6 MV KD: 0,5 Gy, 2 Gy, 4x10 Gy und > 10 Gy (7 Fälle) DL: 8 Gy/Min	Direkt- und Streustrahlung: 7 Fälle: 2 mit Streustrahlung (30 cm vom Mittelstrahl entfernt beiderseits, 4 Fälle mit Direktstrahlung mit 0,5 Gy, 2 Gy, 10 Gy, > 10 Gy und 10 Gy (CRT-D mit Elektroden)	Keine Fehlfunktionen

Tabelle 8: In-vitro-Studien zwischen 1975 und 2021 (Seite 7/8):

Nr.	Autor/-en Jahr	CIEDs	Strahlung Phantom	Energie und Dosis	Aufbau der Untersuchung	Fehlfunktion
22	(Zecchin und Artico et al. 2018)	19xICD (5 Hrst.)	Photonenstrahlung	6 MV KD: von 0,5 Gy bis 2 Gy mit DL von 0,17 Gy/min und weiter bis 10 Gy mit DL von 0,85 Gy/min	Direktstrahlung	Keine Fehlfunktionen
23	(Nakamura et al. 2020)	4 2xHSM 2xCRT (2 Hrst.)	Photonenstrahlung SSD 100 cm 20cm-Stapel gewebeäquivalente Phantome	1. Gruppe: 6 MV FFF DL: 4, 6, 8, 10, 12 und 14 Gy/Min 2. Gruppe: 10 MV FFF DL: 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Gy/Min	Direktstrahlung	Vorübergehende Fehlfunktion im Rahmen der Interferenz. Keine signifikante Fehlfunktion wie Stimulationsverlust oder POR. Inhibitionstest: 6 MV Gruppe: 3/4Stimmulationshemmung bei DL von 4-12 Gy/Min und bei allen HSM bei DL von ≥ 14 Gy/Min 10 MV Gruppe: 3/4 CIEDs Stimmulationshemmung bei 4 Gy/Min und bei allen 4 bei 8-24 Gy/Min Asynchroner Test: 6 MV Gruppe: 1/4 CIEDs bei DL 4-8 Gy/Min und 2/4 bei DL ≥ 10 Gy. 10 MV Gruppe: 2/4 CIEDs bei DL 4-24 Gy/Min

Tabelle 8: In-vitro-Studien zwischen 1975 und 2021 (Seite 8/8):

Nr.	Autor/-en Jahr	CIEDs	Strahlung Phantom	Energie und Dosis	Aufbau der Untersuchung	Fehlfunktion
24	(Aslian et al. 2020)	30 22xICD 8xCRT-D (2 Hrst.)	Photonenstrahlung SSD 100 cm 10cm Wasser- Plattenphantom (Tiefe 1 cm)	1 Gruppe: 6 MV FFF 2 Gruppe: 10 MV FFF	RRT 1 Teil (8xCIED): 6 MV (DL: 1,4/min, 1,2 Gy/min, 1 Gy/min, 0,8 Gy/min, 0,6 Gy/min, 0,4 Gy/min) 10 MV (DL: 2,4 Gy/min, 2 Gy/min, 1,6 Gy/min, 1,2 Gy/min, 0,8 Gy/min, 0,4 Gy/min) 2 Teil (22xCIED): 4 CTPs Energie: 6 und 10 MV DL: 1,4 – 2,4 Gy/min	1 Teil: Sensingdefekt ab 1,2 Gy/min – 1,6 Gy/min 2 Teil: Keine Fehlfunktion bei 6 MV FFF und DL von 1,4 Gy/min, KD: 28-48 Gy Fehlfunktionen: bei Energie von 10 MV FFF und DL von 2,4 Gy/min: - inadäquates Sensing (Oversensing) - Änderung der Parameter wie z.B. Output, Stimulationsrate, Impulsamplitude. Keine permanente Fehlfunktion
25	(Falco et al. 2021)	140 100xHSM 40xICD (6 Hrst.)	Photonenstrahlung SSD 96 cm Wasserphantom	Energie: 6 MV KD: 2 Gy-10 Gy	Direktstrahlung 1. Gruppe: 2 Gy 2. Gruppe: 5 Gy 3. Gruppe: 10 Gy DL: 6 Gy/Min	Direkt nach Bestrahlung: 1 HSM elektrischer Reset – nicht umprogrammierbar 7 HSM Änderung des Batteriestatus Nach 6 Monaten: 4 HSM anormale Batterieentladung 1 ICD anormale Batterieentladung 1 HSM elektrischer Reset – nicht umprogrammierbar EMI (22 Geräte mit Echtzeit-Telemetrie): 6 ICD Oversensing 12 ICD und 2 HSM – leichtes atriales oder/und ventrikuläres Rauschen

4.1.2 Tabellarische Darstellung der in-vivo Studien

Die Tabelle 9 beinhaltet 61 in-vivo Studien, die zwischen 1982 und 2021 veröffentlicht wurden.

Die Tabelle wurde nach Jahr und Autor, Anzahl und Typ des CIED, Strahlungsart mit der Energie und kumulativen Dosis, CIED-Dosis, Tumorlage und Fehlfunktionen aufgeteilt.

Die zwischen 1994 und 2014 durchgeführten in-vitro Studien sowie die zwischen 1994 und 2012 durchgeführten in-vivo Studien bildeten die Datenlage bei der deutschen Leitlinie vom Jahr 2015 (Gauter-Fleckenstein et al. 2015).

Tabelle 9: In-vivo-Studien zwischen 1982 und 2021 (Seite 1/15):

Nr.	Autor/-en Jahr	Patienten mit CIEDs (Anzahl und Typ)	Strahlung, Energie und Kumulative Dosis	CIED-Dosis	Art oder Lage des Tumors	Fehlfunktion
1	(Katzenberg et al. 1982)	1 Patient HSM	Photonenstrahlung KD: 30-36 Gy	k.A.	k.A.	Runaway HSM
2	(Quertermos et al. 1983)	1 Patient HSM	Photonenstrahlung KD: 20 Gy	k.A.	Lunge	Runaway HSM
3	(Lewin et al. 1984)	1 Patient HSM	KD:19,8 Gy HSM im Strahlungsfeld	k.A.	Hämangioperizytom in der rechten Axilla	Runaway HSM
4	(Lee et al. 1986)	2 Pat. 2xHSM	KD: < 40 Gy	<20 Gy 1 HSM im Strahlungsfeld	k.A.	Runaway HSM
5	(Brooks und Mutter 1988)	1 Patient HSM	Kobalt 60 KD: 35 Gy	k.A.	Lunge	Runaway HSM
6	(Jaeger und Mirimanoff 1991)	1 Patient HSM	Photon, Betatron KD: 50 Gy	k.A.	Mamma	Permanente Fehlfunktion und Austausch notwendig.
7	(Raiitt et al. 1994)	1 Patient HSM	Protonenstrahlung mit sekundären Neutronen KD: 4,8 GyE Energie: k.A.	0,9 GyE	Schilddrüse	Runaway HSM (unkontrollierbare Frequenzzunahme bis 180/Min) Keine anhaltende Funktionsstörung der integrierten Schaltkreise. Signifikanter Fehler in Mikroprozessorsoftware.
8	(Tsekos et al. 2000)	1 Patient HSM	50,4 Gy (5x1,8 Gy pro Woche) Energie: k.A	ca. 50 Gy (HSM im Strahlungsfeld)	Neuroendokrines-Karzinom auf dem rechten Unterarm	Vorübergehende Abnahme der Magnetfrequenz des HSM als Status der Batterieladung. Nach 4 Monate – Normalisierung der Magnetfrequenz. Keine signifikante Fehlfunktion.

Tabelle 9: In-vivo-Studien zwischen 1982 und 2021 (Seite 2/15):

Nr.	Autor/-en Jahr	Patienten mit CIEDs (Anzahl und Typ)	Strahlung, Energie und Kumulative Dosis	CIED-Dosis	Art oder Lage des Tumors	Fehlfunktion
9	(Nibhanupudy et al. 2001)	1 Patient HSM	EBRT KD: 50,4 Gy (28 Fraktionen) Energie: 6 MV	1,54-1,82 Gy	Mamma	Keine Fehlfunktion
10	(Hoecht et al. 2002)	3 Pat. 3xICD	KD: k.A. Energie: k.A.	< 0,5 Gy	Pelvis-Metastasen	1 ICD: elektrischer Reset
11	(Frantz et al. 2003)	1 Patient HSM	66 Gy (2 Gy pro Fraktion)	50 Gy HSM im Strahlungsfeld	Mamma	Verlust der Telemetrie
12	(Riley et al. 2004)	1 Patient HSM	Photonenstrahlung KD: 63 Gy Energie: 18 MV und 6 MV	<5 Gy	Lunge	Keine Fehlfunktion
13	(John und Kaye 2004)	1 Patient ICD	EBRT 50 Gy (20 Fraktionen)	Elektroden im Strahlungsfeld Teilweise Exposition der Generator	Mamma	Batterieentladung, Schockimpedanz > 125 Ohm infolge von Schockelektrodenfehler
14	(Thomas et al. 2004)	1 Patient ICD	Photonenstrahlung 56 Gy (2 Gy pro Fraktion) Energie: 18 MV	k.A. (konnte nicht berechnet werden)	Lunge	Elektrischer Reset
15	(Li et al. 2004)	4 Pat. 4xHSM	KD: 40-70 Gy Energie: 6-8 MV	k.A.	1 x Oesophagus 1 x Hodgkin-Lymphom 1 x Lunge 1 x Larynx	Keine Fehlfunktion

Tabelle 9: In-vivo-Studien zwischen 1982 und 2021 (Seite 3/15):

Nr.	Autor/-en Jahr	Patienten mit CIEDs (Anzahl und Typ)	Strahlung, Energie und Kumulative Dosis	CIED-Dosis	Art oder Lage des Tumors	Fehlfunktion
16	(Ampil und Caldito 2006)	3 Pat. HSM	Photonenstrahlung KD: 20-60 Gy Energie: k.A.	k.A.	Lunge	Keine Fehlfunktion
17	(Mitra et al. 2006)	1 Patient HSM	Photonenstrahlung KD: 40 Gy (2 Gy pro Fraktion)	0,73 Gy (TPS) 1,66 Gy (mit Bleischildern) 2,096 Gy (ohne Bleischildern)	Lunge	Keine Fehlfunktion
18	(Nemec 2007)	1 Patient ICD	Photonenstrahlung < 5,4 Gy Energie: k.A.	k.A.	Lunge	Runaway ICD (unkontrollierter Anstieg der Stimulationsfrequenz mit folgender polymorpher ventrikulärer Tachykardie)
19	(Sepe et al. 2007)	1 Patient ICD	Photonenstrahlung KD: 60 Gy Energie: 6 MV	2,5 Gy	Larynx	Keine Fehlfunktion.
20	(Munshi et al. 2008)	1 Patient HSM	Photonenstrahlung KD: 50,4 Gy Energie: 10 MV	4,3 Gy	Mamma	Keine Fehlfunktion.
21	(Oshiro et al. 2008)	8 Pat. 8xHSM	PBT KD: 33-77 GyE (2,2-6,6 GyE pro Fraktion) Energie: 155-250 MeV	Aggregat: 0 GyE Elektroden: 0-69 GyE mKD: 2,45 GyE 4 Patienten: Elektroden im Strahlungsfeld	7 x hepatozelluläres Karzinom 1 x Lunge	3 Fehlfunktionen bei 2 Patienten. Elektrischer Reset und Abweichung von programmierter Stimulationsfrequenz (zuerst Abfall und später Anstieg). Patienten waren asymptomatisch. 1 Patient (0,012 Sv Neutronen) 2 Patient (0,006 Sv Neutronen)

Tabelle 9: In-vivo-Studien zwischen 1982 und 2021 (Seite 4/15):

Nr.	Autor/-en Jahr	Patienten mit CIEDs (Anzahl und Typ)	Strahlung, Energie und Kumulative Dosis	CIED-Dosis	Art oder Lage des Tumors	Fehlfunktion
22	(Kapa et al. 2008)	13 Pat. 7xHSM 5xICD 1xCRT-P	KD: HSM: 30-69,96 Gy ICD: 18-56 Gy CRT-P:60 Gy Energie: k.A.	k.A.	5 x Kopf und Hals 7 x Thorax 1 x Abdomen	Keine Fehlfunktion 4/13 CIEDs wurden vor Bestrahlung verlagert
23	(Lau et al. 2008)	1 Patient ICD	EBRT 74 Gy (2 Gy pro Fraktion) Energie: 23 MV	0,004 Gy	Prostata	2 x elektrischer Reset
24	(Tondato et al. 2009)	29 Pat. 24xHSM 5xICD	KD: 28-72 Gy	k.A.	Prostata Oesophagus	23/29 (79%) RT beeinflusste CIED-Fehlfunktion (kleinere Parameteränderungen): Änderungen der Geräteeinstellungen > 25% gegenüber den Werten vor der Strahlentherapie (9x atriales Sensing, 11x atriales Output, 1x atriale Impulsbreite, 3xatriale Elektrodenimpedanz, 7x ventrikuläres Sensing, 11x ventrikuläres Output, 2x ventrikuläre Impulsbreite, 1x ventrikuläre Elektrodenimpedanz) 6/29 (21%) Reprogrammierung aufgrund größerer Parameteränderungen erforderlich. (1x elektrischer Reset bei ICD bei Prostata-Ca) Keine signifikante Fehlfunktion, die zum Austausch oder Symptomen führte.

Tabelle 9: In-vivo-Studien zwischen 1982 und 2021 (Seite 5/15):

Nr.	Autor/-en Jahr	Patienten mit CIEDs (Anzahl und Typ)	Strahlung, Energie und Kumulative Dosis	CIED-Dosis	Art oder Lage des Tumors	Fehlfunktion
25	(Zweng et al. 2009)	1 Patient HSM	Hochenergetische Photonenstrahlung mit Erzeugung der sekundären Neutronen KD: 30 Gy Energie: k.A.	0,11 Gy	Oesophagus	Runaway HSM – Tachykardie bis 185/Min Änderung der DDD-Mode auf AAI-Mode mit fester Frequenz 185/Min (signifikanter Fehler in Mikroprozessorsoftware)
26	(Kikuchi et al. 2009)	1 Patient HSM	Photonenstrahlung KD: k.A.	k.A.	Oesophagus	Keine Fehlfunktion
27	(Gelblum und Amols 2009)	33 Pat. 33xICD	KD: 6 – 81 Gy Energie: 32x6 MV 1x15 MV	0,01-14 Gy 3 Pat. > 2 Gy	12 x Thorax 8 x Kopf und Hals 8 x Abdomen 5 x Extremitäten	1 Patient: elektrischer Reset (KD: 86 Gy, Energie: 15 MV). Die Strahlentherapie wurde mit 6 MV weitergeführt. Keine signifikante Fehlfunktion.
28	(Ferrara et al. 2010)	45 Pat. 8xICD 37xHSM	43/45 Elektronen- und Photonenstrahlung 2/45 Kobalt Energie: 6 MV (36,6 %) 18 MV (59%) DL: 300 MU/min (23%) und 600 MU/min (77%) mKD: 55 Gy Bereich: 8-79,2 Gy 2,5 Gy pro Fraktion (1,8-8 Gy)	5/45 > 2 Gy (HSM) 2/45 > 1 Gy (ICD) Kopf und Hals: mKD: 2,5 Gy (0,3 Gy - 5,6 Gy) Thorax: mKD: 1,8 Gy (0,3 Gy - 3 Gy) Pelvis: mKD: 0,6 Gy	50% Pelvis 28% Thorax 17% Kopf und Hals 5%Abdomen	Keine Fehlfunktion

Tabelle 9: In-vivo-Studien zwischen 1982 und 2021 (Seite 6/15):

Nr.	Autor/-en Jahr	Patienten mit CIEDs (Anzahl und Typ)	Strahlung, Energie und Kumulative Dosis	CIED-Dosis	Art oder Lage des Tumors	Fehlfunktion
29	(Zaremba et al. 2010)	1 Patient HSM	Photonenstrahlung KD: 48 Gy (2 Gy pro Fraktion) Energie: 6 und 18 MV	maxKD: 37,2 Gy (unterer Teil) 22%CIED > 2Gy	Mamma	Keine signifikante Fehlfunktion während 7er Fraktion: nur Warnung: "ungültige Daten erkannt" - nach 4 Wochen – regelrechte Funktion
30	(Soejima et al. 2011)	62 Pat. 60xHSM 2xICD	Photonen, Cyberknife, IMRT mKD: 50 Gy Bereich: 20-74 Gy Energie: 6-15 MV	6/62 > 2 Gy maxKD: 20,69 Gy (1 Patient) Andere: <4,78 Gy bei 31 Patienten (50%) KD am CIED wurde nicht geschätzt	15 x Lunge 7 x Prostata 7 x Oesophagus 4 x Mamma 4 x malignes Lymphom 4 x Kopf und Hals 21 x andere	1 Fehlfunktion bei Patienten mit Prostata-Ca, der mit IMRT behandelt wurde (Energie mit 15 MV, KD 74 Gy (37 Fraktionen). CIED-Abfrage: elektrischer Reset, Reprogrammierung notwendig, keine signifikante Fehlfunktion festgestellt. Keine Fehlfunktion bei 6 Patienten mit KD am CIED >2 Gy.
31	(Wadasada wala et al. 2011)	8 Pat. 8xHSM	5xPhotonenstrahlung und 3x Kobalt60 KD: 45-70 Gy (25-35 Fraktionen, 1,8-2,0 Gy pro Fraktion) Energie: 6-15 MV	mKD: 0,07-20,6 Gy min: 0,06-2,9 Gy max: 0,14-60 Gy 1/8 Elektroden im Strahlungsfeld	3 x Kopf und Hals 2 x Lunge 3 x Mamma	Keine Fehlfunktion
32	(Croshaw et al. 2011)	8 Pat. 5xHSM 3xICD	APBI 3xHDRBB KD: 34 Gy (10 Fraktionen) 5xEBRT (3D-CRT) KD: 38.5 Gy	maxKD: 1,03 Gy Bereich: 0.39–1.03 maxKD: 1,68 Gy (0.23–1.68)	Mamma	Keine Fehlfunktion

Tabelle 9: In-vivo-Studien zwischen 1982 und 2021 (Seite 7/15):

Nr.	Autor/-en Jahr	Patienten mit CIEDs (Anzahl und Typ)	Strahlung, Energie und Kumulative Dosis	CIED-Dosis	Art oder Lage des Tumors	Fehlfunktion
33	(Menard et al. 2011)	6 Pat. 6xHSM	Elektronen- und Photonenstrahlung Energie: 4-6 MV KD (Thorax): 50 Gy (25 Fraktionen) KD (Lymphknoten): 46 Gy (23 Fraktionen) Auffrischungsdosen von 16 Gy (8 Fraktionen) bei konservierender Operation	< 2 Gy	Mamma	Keine Fehlfunktion
34	(Dasgupta et al. 2011)	1 Patient HSM	Photonenstrahlung IMRT Energie: 6 MV 2,5 Gy pro Fraktion (15 Fraktionen) KD: 37,5 Gy (Elektroden im Strahlungsfeld)	0,2615 Gy	anaplastisches Schilddrüsenkarzinom mit metastatischer Beteiligung der HSM-Elektroden im RA und RV	vorübergehende ventrikuläre Unterempfindlichkeit (Undersensing) – wurde erfolgreich durch Reprogrammierung gelöst Keine signifikante Fehlfunktion
35	(Kesek et al. 2012)	1 Patient HSM	Photonenstrahlung IMRT KD: 80 Gy Energie: k.A. maxDL: 7 Gy/Min	mKD: 25 Gy (9 Gy - 48 Gy)	Lunge	Keine Fehlfunktion

Tabelle 9: In-vivo-Studien zwischen 1982 und 2021 (Seite 8/15):

Nr.	Autor/-en Jahr	Patienten mit CIEDs (Anzahl und Typ)	Strahlung, Energie und Kumulative Dosis	CIED-Dosis	Art oder Lage des Tumors	Fehlfunktion
36	(Kirova et al. 2012)	1 Patient HSM	Photonenstrahlung KD: 30 Gy (10 Fraktionen) Energie: 20 MV	Aggregat: mKD: 0,1 Gy (maxKD: 0,3 Gy) Elektroden: mKD: 5 Gy (0,1 - 17,9 Gy) Elektroden teilweise im Strahlungsfeld	Granulozytäres Sarkom (Chlorom)	Keine Fehlfunktion
37	(Makkar et al. 2012) (Prisciandro et al. 2015)	69 Pat. 50xHSM 19xICD	35 x 3D-CRT 13 x IMRT 6 x SBRT 1 x SRS Elektronen- (6-16 MeV) und Photonenstrahlung Energie: 6 MV (26x HSM und 6x ICD) und 16 MV (24x HSM und 12x ICD) KD: 4-77,7 Gy	HSM-KD: 0,009 – 5,06 Gy ICD-KD: 0,04 – 1,69 Gy	33 x Kopf und Hals 28 x Thorax und Mamma 26 x Abdomen und Pelvis 6 x Oesophagus 6 x obere Extremitäten 4 x untere Extremitäten 4 x Wirbelsäule	2 Patienten mit ICD: 1 – Lungen-Ca: partieller elektrischer Reset mit Verlust der diagnostischen Daten nach 1, 23 Gy, keine signifikante Fehlfunktion. Die Bestrahlung wurde weitergeführt bis 2,01 Gy am CIED (KD 45 Gy, Energie: 6 und 16 MV) 2 – Rektum-Ca: partieller elektrischer Reset nach 0,04 Gy am CIED (Energie 16 MV). Danach wurde die Energie auf 6 MV reduziert. Die Bestrahlungstherapie wurde weitergeführt bis 0,11 Gy am CIED (KD 50 Gy). Keine signifikante Fehlfunktion.
38	(Keshtgar et al. 2012)	1 Patientin HSM	IORT (TARGIT) KD: 20 Gy, Energie: 50 Kv	mKD: 0,08 Gy	Mamma	Keine Fehlfunktion

Tabelle 9: In-vivo-Studien zwischen 1982 und 2021 (Seite 9/15):

Nr.	Autor/-en Jahr	Patienten mit CIEDs (Anzahl und Typ)	Strahlung, Energie und Kumulative Dosis	CIED-Dosis	Art oder Lage des Tumors	Fehlfunktion
39	(Elders et al. 2013)	15 Pat. 8xICD 7xCRT-D	Photonenstrahlung KD: 16-70 Gy (2-8 Gy pro Fraktion) Energie: 6, 10 und 18 MeV	< 1 Gy	4 x Prostata 2 x Rektum 2 x Lunge 2 x Cerebrum 2 x Oesophagus 1 x Leiste 1 x Femur 1 x Daumen 1 x Ohr 1 x Thorax	5/17 Bestrahlungen (29%): 6 Fehlfunktionen (35%) 4x Defekt im RAM oder 2x elektrischer Reset 1x falsche KF-Erkennung (infolge elektromagnetischer Interferenz) 1x Datenfehler (nach 9 Monaten) Alle Fehlfunktionen traten bei 10-18 MeV auf.
40	(Dell'Oca et al. 2017)	1 Patient ICD	IMRT Energie: 6 MV KD: 64 Gy	< 5 Gy	Lunge	Keine Fehlfunktion
41	(Gomez et al. 2013)	42 Pat. 28xHSM 14xICD	PBT mKD 74 Gy (46.8 Gy – 87.5 Gy) 346 mSv Neutrons (11–1100 mSv)	0.13 Gy – 21 Gy mKD: 0,8 Gy	23 x Mamma 15 x Prostata 3 x Leber 1 x Schädelbasis	5 Patienten mit 6 CIED-Fehlfunktionen (3x ICD, 2x HSM) 5/6 Fehlfunktionen: elektrischer Reset (alle traten bei Patienten mit Bestrahlung im Thoraxbereich auf und wurden ohne klinischen Vorfall korrigiert) 1/6: ERI (nicht durch Bestrahlung verursacht)
42	(Ampil et al. 2014)	2 Pat. 2xHSM	Photonenstrahlung Energie: 6 MV KD: k.A.	k.A.	Kopf und Hals	Keine Fehlfunktion
43	(Ahmed et al. 2014)	1 Patient ICD	Photonenstrahlung KD: 69,6 Gy Energie: 6 und 15 MV	mKD: 29,3 Gy (13,5 - 52,4 Gy) ICD direkt im Strahlungsfeld	Lunge	Keine Fehlfunktion

Tabelle 9: In-vivo-Studien zwischen 1982 und 2021 (Seite 10/15):

Nr.	Autor/-en Jahr	Patienten mit CIEDs (Anzahl und Typ)	Strahlung, Energie und Kumulative Dosis	CIED-Dosis	Art oder Lage des Tumors	Fehlfunktion
44	(Gossman und Blohm 2014)	107 Pat. 67xHSM 40xICD	Photonenstrahlung KD: k.A. Energie: 75% - 6 MV ca. 14% > 8 MV	85% < 2Gy minKD: 0-0,5 Gy (60%) 15% > 2 Gy maxKD: 6,5 Gy (1%)	45% Lunge 13% Kopf und Hals 12% Mamma 5% Hirn <5 % Abdomen, Rectum, Thorax, Wirbelsäule, Pankreas, Prostata, Ösophagus, Schilddrüse, Knochen, Extremitäten.	3% Fehlfunktion: 1 – bei 0,3 Gy 2 – erhöhte Sensorrate während der Bestrahlung 3 – unregelmäßige Herzfrequenz 96% der Patienten: keine Fehlfunktion, keine Symptome
45	(Brambatti et al. 2015)	261 Pat. 54xICD 207xHSM	Photonenstrahlung KD: k.A. Energie: 6,10 und 18 MV	8% > 2 Gy 210/261 < 2 Gy 19/261 2-20 Gy 2/261 >20 Gy 30/261 – k.A.	32,6% Pelvis und Abdomen 30% Thorax 27,4% Kopf und Hals	4 Patienten (1,5%) – Fehlfunktion: 1 x elektrischer Reset (ICD, KD am CIED: 1 Gy, Energie: 18 MV), 3 x ventrikuläre Stimulation (3x HSM, maximale Sensorstimulation, 2/3 KD am CIED<2Gy, 1/3 – KD am CIED - 3 Gy) Keine permanente Fehlfunktion
46	(Zaremba et al. 2015)	560 Pat. 54xICD 19xCRT-D 25xCRT-P 462xHSM	Photonenstrahlung KD: 20-70 Gy Energie: 6-18 MV	k.A	36% Thorax 27,2% Kopf und Hals 27,1% Abdomen und Pelvis 9,7% Wirbelsäule, Extremitäten und Oesophagus	14 Fehlfunktionen - 3,1% (10xHSM - 2,5% und 4xICD - 6,8%): 11 x elektrischer Reset (78,6%) 1 x Erhöhung der atrialen Stimulationsschwelle Keine permanente Fehlfunktion mKD: 46,5 Gy Energie: 3x6 MV, 4x15 MV, 7x18 MV

Tabelle 9: In-vivo-Studien zwischen 1982 und 2021 (Seite 11/15):

Nr.	Autor/-en Jahr	Patienten mit CIEDs (Anzahl und Typ)	Strahlung, Energie und Kumulative Dosis	CIED-Dosis	Art oder Lage des Tumors	Fehlfunktion
47	(Grant et al. 2015)	215 Pat. 249 Strahlungs-sitzungen 123xHSM 92xICD	Elektronen- und Photonenstrahlung 10xGammaKife Neutronerzeugung 29% Energie: 6, 15 und 18 MV Mittlere Dosis pro Fraktion: 2,2 Gy (1,5-20 Gy) Fraktionen: 1-44	46 Pat. > 2 Gy (11/46 >4 Gy) mKD (6MV): 0,42 Gy (0 Gy - 5,4 Gy) mKD(15-18MV): 0,47 Gy (0 Gy - 30,2 Gy)	von 249 Sitzungen: 110 x Thorax 55 x Kopf und Hals 34 x Pelvis 30 x Cerebrum 16 x Abdomen 4 x Ganzkörper	18/249 Strahlungssitzungen – CIED-Fehlfunktion (7%): 15/215 SEU: 4xHSM, 11xICD (alle diese Fehlfunktionen traten bei Neutronenerzeugender Strahlung auf – mKD am CIED: 0,18 Gy (Bereich: 0-4,1 Gy) 5x Datenverlust (Verlust historischer Diagnosedaten), 8x Parameter-Reset (Änderung in Sensing, Output oder anderen Parametern), 2x irreversibler Reset – CIED-Austausch erforderlich 3/215 vorübergehende Interferenz (Inhibition, Antytachykardie-Pacing, Schock) 3x Erhöhung der Stimulationsschwelle (2/3 transient, 1/3 – CIED-Austausch wegen HSM-Abhängigkeit) 6/215 waren symptomatisch
48	(Ueyama et al. 2016)	7 Pat. 7xHSM	PBT 1 Patient: KD: 66 GyE (10 Fraktionen) Energie: 210 MeV 2 Patient: KD: 50 GyE (25 Fraktionen) Energie: 210 und 150 MeV	Elektroden teilweise im Strahlungsfeld Neutronen-Dosis am CIED: 1 Patient: 154.6 - 158.4 mSv 2 Patient: 96.4 - 103.2 mSv	3 x Lunge 2 x Prostata 1 x Larynx 1 x Pankreas	2/7 (28,6%) elektrischer Reset (keine Symptome)

Tabelle 9: In-vivo-Studien zwischen 1982 und 2021 (Seite 12/15):

Nr.	Autor/-en Jahr	Patienten mit CIEDs (Anzahl und Typ)	Strahlung, Energie und Kumulative Dosis	CIED-Dosis	Art oder Lage des Tumors	Fehlfunktion
49	(Bagur et al. 2017)	230 Pat. 199xHSM 21xICD 10xCRT-D	Elektronen- und Photonenstrahlung mKD: 43,3 Gy +- 24,2 Gy Energie: k.A.	k.A.	25% Lunge 21% Prostata 15% Mamma 7% Kopf und Hals 6% Rektum 6% Urogenital ≤5% Oesophagus, Magen, Hirn, Haut Lymphom, multiples Myelom, Knochen,	16 Patienten (7,8%) – 18 Fehlfunktionen elektrischer Reset – der häufigste Fehler 1 Pat. – atrioventrikuläre Dyssynchronie
50	(Hristova et al. 2017)	1 Patient ICD	Photonenstrahlung KD: 122 Gy Energie: 6 MV	Aggregat: 10,7 Gy Elektroden: 68,1 Gy	T-lymphoblastisches Lymphom	Keine Fehlfunktion.
51	(Riva et al. 2018)	63 Pat. 52xHSM 7xICD 4xCRT-D	Photonenstrahlung 3D-CRT, IMRT, SBRT Energie:6 – 18 MV KD: 8-70,2 Gy	mKD: 0,73 Gy (0 Gy - 4,2 Gy)	27 x Thorax 26 x Pelvis 4 x Abdomen 4 x Kopf und Hals 2 x andere	2 Fehlfunktionen: Änderung der Parameter und Sensingdefekt (Energie: 18 MV, CIED-Dosis: 2,1 Gy)
52	(Lee und Seol 2019)	1 Patient ICD	Photonenstrahlung KD: 60 Gy (30 Fraktionen) Energie: 10 MV DL: 4 Gy/Min	Aggregat: 0,89 Gy-2,23 Gy Elektrode: 1,8 Gy - 55,7 Gy	Lunge	Keine Fehlfunktion.

Tabelle 9: In-vivo-Studien zwischen 1982 und 2021 (Seite 13/15):

Nr.	Autor/-en Jahr	Patienten mit CIEDs (Anzahl und Typ)	Strahlung, Energie und Kumulative Dosis	CIED-Dosis	Art oder Lage des Tumors	Fehlfunktion
53	(Steger et al. 2019)	51 Pat. 42xHSM 9xICD	Photonenstrahlung IMRT, VMAT, SBRT KD: 7,5 Gy – 78 Gy	dosimetrische Messung: mKD: 0,17 Gy 0 Gy – 21,35 Gy Messung mit TPS mKD: 1,03 Gy (0 Gy – 7,31 Gy)	31% Thorax 54% Kopf und Hals 15% Pelvis	3 Fehlfunktionen ohne klinische Relevanz (Energie < 10 MV, CIED-Dosis 0.06–3,11 Gy): 1 – vorübergehende Abnahme der atrialen Wahrnehmung 2 – permanente Erhöhung der Stimulationsschwelle 3 – vorübergehende Erhöhung der Stimulationsschwelle
54	(Malavasi et al. 2020)	127 Pat. 99xHSM 14xICD 13xCRT-D 1x k.A.	Elektronen- und Photonenstrahlung 3D-CRT, IMRT, VMAT, Brachytherapie, Tomotherapie Energie: >10 MV (26,6%), < 10 MV (73,4%)	>5 Gy bei 1,5 % der Patienten	22% Lunge/Pleura 20,8% Prostata 18 % Mamma 11,3% Urogenital 8% Kopf und Hals 5,3% Haut <5% Lymphoma, Myeloma, Oesophagus, Magen, Cerebrum, Darm, Knochen und andere	3 Fehlfunktionen (nicht signifikant) (KD am CIED < 2 Gy) 2/3: Energie 18 MV (elektrischer Reset) 1/3 Energie < 10 MV (Änderung der Parameter – vermutlich Softwaredefekt)
55	(Sharifzadehgan et al. 2020)	90 Pat. 82xHSM 8xICD	Elektronen- und Photonenstrahlung Energie: < 10 MV (45%) > 10 MV (55%) mKD: 49,5 Gy (31,5 Gy – 66 Gy)	0 Gy – 0,7 Gy	41 x Pelvis und Abdomen 31 x Thorax 18 x Kopf und Hals	5 Fehlfunktionen (6%) 4/5 – Energie > 10 MV (3 x elektrischer Reset, 1 x ventrikuläres Oversensing) 1/5 – Energie < 10 MV (elektrischer Reset)

Tabelle 9: In-vivo-Studien zwischen 1982 und 2021 (Seite 14/15):

Nr.	Autor/-en Jahr	Patienten mit CIEDs (Anzahl und Typ)	Strahlung, Energie und Kumulative Dosis	CIED-Dosis	Art oder Lage des Tumors	Fehlfunktion
56	(Ramdas et al. 2020)	1 Patientin HSM	IORT (TARGIT) (50-Kv Intrabeam device Carl Zeiss Surgical, Oberkochen, Germany). KD: 20 Gy	KD < 1 Gy	Mamma	Kein Fehlfunktion.
57	(Aslian et al. 2020)	28 Pat. 23xHSM 4xICD 1xCRT-D	Photonenstrahlung SBRT. 13x FFF 2 Patienten: Energie: 6 MV DL:1400 MU/min und 11 Patienten: Energie: 10MV DL: 2400MU/min 15xFF mit 6 MV DL:600 MU/min	mKD: 0,2 Gy (0 Gy - 1,86 Gy)	Lunge Abdomen	Keine Fehlfunktion.
58	(López-Honrubia et al. 2020)	56 Pat. 49xHSM 7xICD und CRT	Elektronen- (3MeV - 9MeV) und Photonenstrahlung (6 MV – 18 MV) 3D-CRT, IMRT	<2 Gy: 51 Patienten >2 Gy: 5 Patienten	19 x Pelvis 15 x Thorax 16 x Kopf und Hals 3 x Abdomen 3 x Extremitäten	6 Fehlfunktionen: 5/6 Änderung der Parameter (Energie: 3x18 MV, 2x6 MV, 9 MeV) 1/6 Verkürzung der Batteriezeit (mKD am CIED lag bei 0,12 Gy, Energie 6 und 18 MV)
59	(Gauter-Fleckenstein et al. 2020)	200 RT 108xHSM 92xICD	Elektronen- und Photonenstrahlung 3D-CRT, IMRT, SBRT Energie: 6 – 23 MV	mKD: 1,92 Gy (0 Gy- 5,37 Gy)	83 x Hals und Thorax 82 x Abdomen und Pelvis 26 x Kopf 9 x Extremitäten	8 Fehlfunktionen: 1/8: Datenverlust (Elektronenstrahlung) 7 Fehlfunktionen bei Energie >10 MV: 5x elektrischer Reset, 1x unangemessene Stimulation (Tachykardie), 1x unangemessene Schockabgabe

Tabelle 9: In-vivo-Studien zwischen 1982 und 2021 (Seite 15/15):

Nr.	Autor/-en Jahr	Patienten mit CIEDs (Anzahl und Typ)	Strahlung, Energie und Kumulative Dosis	CIED-Dosis	Art oder Lage des Tumors	Fehlfunktion
60	(Tajstra et al. 2021)	515 Pat. 361xHSM 118xICD 36xCRT	Energie und KD: k.A.	k.A	Lunge Mamma Abdomen Kopf und Hals	2 Fehlfunktionen für 5872 RT-Sitzungen
61	(Hamza et al. 2021)	193 Pat. 125xHSM 68xICD	Photonenstrahlung Protonenstrahlung 3D-CRT (47%) IMRT/VMAT (38%) SBRT (10%) KD: 7-80 Gy (mKD: 50 Gy) Energie: > 10 MV (13%) < 10 MV (87%)	< 5 Gy	75 x Thorax 46 x Pelvis 31 x Kopf und Hals 20 x Abdomen 19 x Cerebrum 2 x Extremitäten	2 Fehlfunktionen (2 Jahren nach Bestrahlung): 1 - spontane ICD-Entladung (Energie: 6 MV, KD am CIED: 0,05 Gy) 2 - Induktion einer VT (Energie: 6 MV, KD am CIED: 0,192 Gy)

4.1.3 Analyse der in-vitro Studienergebnisse

In den 25 in-vitro Studien wurden 408 HSM und 187 ICDs/CRT-Systeme bestrahlt. Bei 19 Studien wurde nur Photonenstrahlung verwendet, bei 3 Photonen- und Elektronenstrahlung, bei 2 Protonenstrahlung und bei 1 Kobalt. In 19 von 25 Studien wurden die CIEDs direkt bestrahlt. Die untersuchten Strahlungsparameter waren die Strahlungsenergie, die kumulative Dosis und die Dosisleistung.

Bei 4 Studien lag die Strahlenenergie bei mehr als 10 MV, bei 14 lag sie im Bereich von 4 MV bis 10 MV, bei 3 lag sie im Bereich von 6 MV bis 18 MV, bei 2 lag sie im Bereich von 3 MeV bis 50 MeV. Bei 2 Studien gab es über der Strahlungsenergie keine Angaben.

Die maximale verwendete kumulative Dosis war 1400 Gy.

Die Dosisleistung wurde in 3 von 25 analysierten Arbeiten als Hauptparameter untersucht. In 12 von 25 Studien sind keine Angaben bezüglich der Dosisleistung, die im Experiment verwendet wurde, enthalten.

Die Fehlfunktionen der Geräte wurden in 22 von 25 (88%) der in-vitro Studien beobachtet.

Die in in-vitro Studien aufgetretenen Fehlfunktionen wurden zusammengefasst und tabellarisch dargestellt. Der Datensatz für HSM und ICD/CRT wurde in 7 Gruppen klassifiziert und ist in der Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Klassifizierung der Datensätze für HSM und ICD/CRT

CIED-Typ	Gruppe	Strahlenenergie	Kumulative Dosis
HSM	I	≤ 10 MV	≤ 10 Gy
HSM	II	≤ 10 MV	> 10 Gy
HSM	III	> 10 MV	≤ 10 Gy
HSM	IV	> 10 MV	> 10 Gy
ICD/CRT	V	≤ 10 MV	≤ 10 Gy
ICD/CRT	VI	≤ 10 MV	> 10 Gy
ICD/CRT	VII	> 10 MV	≤ 10 Gy

In zwei Studien (Röthig et al. 1995; Hoecht et al. 2002) fehlten Daten bezüglich der verwendeten Strahlungsenergie und der Anzahl der untersuchten CIEDs. Deshalb wurden sie aus der Analyse ausgeschlossen.

Ein ICD von zwei aus einer Studie (Zaremba et al. 2014) wurde nicht in die Analyse der ICD/CRT-Ergebnisse einbezogen, da die Kriterien der Gruppen nicht erfüllt wurden (>10 MV und >10 Gy).

Die Tabellen 11, 12, 13 und 14 enthalten die in-vitro-Studien mit HSM, die nach kumulativer Dosis und Strahlungsenergie klassifiziert wurden.

Bei 246 von den 408 HSM-Aggregaten (60,29%) und bei 90 von 187 ICD/CRT Aggregaten (48,13%) wurden Fehlfunktionen dokumentiert.

Von allen 246 bei Herzschrittmachern gefundenen Fehlfunktionen zeigte die Gruppe II 89 (36,18%). In der Gruppe IV wurden 71 (28,86%) Defekte gefunden. In der Gruppe III gab es 70 (28,46%) HSM-Fehlfunktionen. Die geringste Fehleranzahl von 16 (6,50%) wurde in Gruppe I dokumentiert.

Tabelle 11: HSM-Gruppe I: Energie ≤ 10 MV, kumulative Dosis ≤ 10 Gy

Nr.	Erstautor	Jahr	LV	HSM mit Fehlfunktionen	HSM ohne Fehlfunktionen	Gesamtzahl von HSM
1	Nakamura	2020	120	1	0	1
2	Falco	2021	41	15	85	100
Gesamtzahl (%)				16 (15,84%)	85 (84,16%)	101 (100%)

Tabelle 12: HSM-Gruppe II: Energie ≤ 10 MV, kumulative Dosis > 10 Gy

Nr.	Erstautor	Jahr	LV	HSM mit Fehlfunktionen	HSM ohne Fehlfunktionen	Gesamtzahl von HSM
1	Adamec	1982	6	21	4	25
2	Maxted	1984	90	4	15	19
3	Venselar	1987	156	20	3	23
4	Rodriguez	1991	134	17	0	17
5	Souilman	1994	142	11	7	18
6	Hurkmans	2005	60	14	5	19
7	Zaremba	2014	164	1	4	5
8	Nakamura	2020	120	1	0	1
Gesamtzahl (%)				89 (70,08%)	38 (29,92%)	127 (100%)

Tabelle 13: HSM-Gruppe III: Energie > 10 MV, kumulative Dosis ≤ 10 Gy

Nr.	Erstautor	Jahr	LV	HSM mit Fehlfunktionen	HSM ohne Fehlfunktionen	Gesamtzahl von HSM
1	Wilm	1994	161	2	0	2
2	Mouton	2002	118	56	0	56
3	Trigano	2012	152	6	8	14
4	Zecchin	2016	166	6	28	34
Gesamtzahl (%)				70 (66,04%)	36 (22,96%)	106 (100%)

Tabelle 14: HSM-Gruppe IV: Energie > 10 MV, kumulative Dosis > 10 Gy

Nr.	Erstautor	Jahr	LV	HSM mit Fehlfunktionen	HSM ohne Fehlfunktionen	Gesamtzahl von HSM
1	Walz	1975	159	5	0	5
2	Rodriguez	1991	134	6	0	6
3	Wilm	1994	161	17	1	18
4	Mouton	2002	118	38	2	40
5	Zaremba	2014	164	5	0	5
Gesamtzahl (%)				71 (95,95%)	3 (4,05%)	74 (100%)

Von 25 in-vitro Studien wurden 9 Studien identifiziert, wo die HSM mit einer KD > 10 Gy direkt bestrahlt wurden. Diese Studien sind in der Tabelle 15 zusammen mit dem kumulativen Dosisbereich und der mittleren kumulativen Dosis (mKD), bei der ein Fehler aufgetreten ist, aufgeführt. Die mittlere Dosis, bei der die HSM-Fehlfunktionen auftreten, lag bei 100,2 Gy (Bereich: 0,05-300 Gy).

Tabelle 15: Mittlere KD und KD-Bereich der ersten HSM-Fehlfunktion bei Direktstrahlung

Nr.	Erstautor	Jahr	LV	KD-Bereich (Gy)	mKD (Gy)
1	Walz	1975	159	k.A	300
2	Adamec	1982	6	10-70	33,3
3	Maxted	1984	90	39-63	56
4	Rodriguez	1991	134	14-186	76,8
5	Souilman	1994	142	16,8-70	44,5
6	Wilm	1994	161	10-300	155
7	Mouton	2002	118	0.05-170	52,5
8	Hurkmans	2005	60	10-120	93,6
9	Zaremba	2014	164	32-150	90,3
Mittelwert (Gy)					100,2

Die Tabellen 16, 17 und 18 enthalten die in-vitro-Studien mit ICDs/CRTs, die nach kumulativer Dosis und Strahlungsenergie klassifiziert wurden.

Von der Gesamtzahl der ICD-Fehlfunktionen wurden in der Gruppe V 36 (40,00%) Fehlfunktionen dokumentiert. Die Gruppen VI und VII hatten 26 beziehungsweise 28 Defekte, was 60,00% aller ICD-Fehlfunktionen entspricht.

Tabelle 16: ICD/CRT-Gruppe V: Energie ≤ 10 MV, kumulative Dosis ≤ 10 Gy

Nr.	Erstautor	Jahr	LV	CIEDs mit Fehlfunktionen	CIEDs ohne Fehlfunktionen	Gesamtzahl von CIEDs
1	Kapa	2008	66	0	20	20
2	Hashii	2012	53	2	1	3
3	Augustynek	2016	14	0	2	2
4	Zecchin	2018	168	0	19	19
5	Nakamura	2020	120	2	0	2
6	Asilan	2020	13	13	17	30
7	Falco	2021	41	19	21	40
Gesamtzahl (%)				36 (31,03%)	80 (68,97%)	116 (100%)

Tabelle 17: ICD/CRT-Gruppe VI: Energie ≤ 10 MV, kumulative Dosis > 10 Gy

Nr.	Erstautor	Jahr	LV	CIEDs mit Fehlfunktionen	CIEDs ohne Fehlfunktionen	Gesamtzahl von CIEDs
1	Rodriguez	1991	134	4	0	4
2	Hurkmans	2005	59	11	0	11
3	Uiterwaal	2006	155	11	0	11
4	Zaremba	2014	164	0	1	1*
Gesamtzahl (%)				26 (96,30%)	1 (3,70%)	27 (100%)

*In dieser Studie wurden 2 ICDs mit zwei verschiedenen Strahlungsenergien bestrahlt. Ein ICD wurde nicht in die Analyse der Ergebnisse einbezogen, da für die verwendeten Parameter die Erstellung einer neuen Gruppe (Energie > 10 MV und KD > 10 Gy) für nur einen ICD erforderlich wäre.

Tabelle 18: ICD/CRT-Gruppe VII: Energie > 10 MV, kumulative Dosis ≤ 10 Gy

Nr.	Erstautor	Jahr	LV	CIEDs mit Fehlfunktionen	CIEDs ohne Fehlfunktionen	Gesamtzahl von CIEDs
1	Hashimoto	2012	54	4	0	4
2	Hashii	2012	53	7	0	7
3	Mollerus	2014	116	4	4	8
4	Zecchin	2016	166	13	12	25
Gesamtzahl (%)				28 (63,67%)	16 (36,36%)	44 (100%)

Von 25 in-vitro Studien wurden bei 4 Studien die ICDs mit einer KD > 10 Gy direkt bestrahlt. Diese Studien sind in der Tabelle 19 zusammen mit dem kumulativen Dosisbereich und der mittleren kumulativen Dosis (mKD), bei der die erste Fehlfunktion aufgetreten ist, aufgeführt. Die mittlere Dosis, bei der die ICD/CRT-Fehlfunktion auftrat, lag bei 50,6 Gy (Bereich: 0,5-120 Gy).

Tabelle 19: Mittlere KD und KD-Bereich der ersten ICD/CRT-Fehlfunktion bei Direktstrahlung

Nr	Erstautor	Jahr	LV	KD-Bereich (Gy)	mKD (Gy)
1	Rodriguez	1991	134	51-80	57,3
2	Hurkmans	2005	59	0,5-120	60,1
3	Mollerus	2014	116	k.A	41,1
4	Zaremba	2014	164	-	44
Mittelwert (Gy)					50,6

Die Tabellen 20 und 21 zeigten die Art der HSM-Fehlfunktionen basierend auf den in-vitro Studien aus den Tabellen 11, 12, 13 und 14, unterteilt in vier Gruppen, abhängig von der Strahlungsenergie und der kumulativen Dosis. Die häufigste HSM-Fehlfunktion war mit 52,85% eine Änderung der Stimulationsparameter.

Die Tabellen 22 und 23 zeigten die Art der ICD/CRT-Fehlfunktionen, unterteilt in drei Gruppen, basierend auf den in-vitro Studien aus den Tabellen 16, 17 und 18, abhängig von der Strahlungsenergie und der kumulativen Dosis. Die häufigste ICD-Fehlfunktion war mit 34,44% eine elektromagnetische Interferenz.

Tabelle 20: Art der HSM-Fehler und Häufigkeit des Auftretens in Abhängigkeit von der Strahlungsenergie und der kumulativen Dosis basierend auf in-vitro Studien, die in den Tabellen 11, 12, 13 und 14 aufgeführt wurden.

Gruppe	Energie	KD	Sensing	Telemetrie	Stimulation	Batterie	Änderung der Parameter	Elektrischer Reset	EMI	Impedanz
I	≤ 10 MV	≤ 10 MV				11		2	3	
II	≤ 10 MV	> 10 Gy	22	22	41	5	36	8	1	8
III	> 10 MV	≤ 10 Gy	24	1	4		17	9	47	
IV	> 10 MV	> 10 Gy	18	1	82	1	77	4	30	
Gesamtzahl			64	24	127	17	130	23	81	8

Tabelle 21: Art der HSM-Fehler und Häufigkeit des Auftretens in Abhängigkeit von der Strahlungsenergie und der kumulativen Dosis basierend auf in-vitro Studien, die in den Tabellen 11, 12, 13 und 14 aufgeführt wurden.

Prozentuale Darstellung der Fehlfunktionen	Sensing	Telemetrie	Stimulation	Batterie	Änderung der Parameter	Elektrischer Reset	EMI	Impedanz
Prozentsatz der Fehlfunktionen bezogen auf die Gesamtzahl der HSM - Fehlfunktionen	26,02%	9,76%	51,63%	6,91%	52,85%	9,35%	32,93%	3,25%
Prozentsatz der Fehlfunktionen bezogen auf die Gesamtzahl der HSM	15,69%	5,88%	31,13%	4,17%	31,86%	5,64%	19,85%	1,96%

Tabelle 22: Art der ICD/CRT-Fehler und Häufigkeit des Auftretens in Abhängigkeit von der Strahlungsenergie und der kumulativen Dosis basierend auf in-vitro Studien, die in den Tabellen 16, 17 und 18 aufgeführt wurden.

Gruppe	Energie	KD	Sensing	Telemetrie	Stimulation	Änderung der Parameter	Elektrischer Reset	EMI	Schock nicht möglich	Batterie
V	≤ 10 MV	≤ 10 Gy	9		4	2		18	4	1
VI	≤ 10 MV	> 10 Gy	5	1	3	7		13	6	
VII	> 10 MV	≤ 10 Gy		3	4	1	9			
Gesamtzahl			14	4	11	10	9	31	10	1

Tabelle 23: Art der ICD/CRT-Fehler und Häufigkeit des Auftretens in Abhängigkeit von der Strahlungsenergie und der kumulativen Dosis basierend auf in-vitro Studien, die in den Tabellen 16, 17 und 18 aufgeführt wurden.

Prozentuale Darstellung der Fehlfunktionen	Sensing	Telemetrie	Stimulation	Änderung der Parameter	Elektrischer Reset	EMI	Schock nicht möglich	Batterie
Prozentsatz der Fehlfunktionen bezogen auf die Gesamtzahl der ICD/CRT-Fehlfunktionen	15,56%	4,44%	12,22%	11,11%	10,00%	34,44%	11,11%	1,11%
Prozentsatz der Fehlfunktionen bezogen auf die Gesamtzahl der ICDs/CRTs	7,49%	2,14%	5,88%	5,35%	4,81%	16,58%	5,35%	0,53%

4.1.4 Analyse der in-vivo Studienergebnisse

In die 61 in-vivo Studien wurden insgesamt 3084 Patienten eingeschlossen. Davon analysierten 2270 (73,61%) einen Herzschrittmacher, 813 (26,36%) einen Kardioverter-Defibrillator oder CRT-System und bei einem Patienten wurden keine Angaben gemacht (0,03%). In der 43 Arbeiten (71%) wurde nur Photonenstrahlung verwendet, bei 8 Photonen- und Elektronenstrahlung, bei 4 Protonenstrahlung, bei einer Photonen-, Elektronenstrahlung und Kobalt-60, bei einer Photonen- und Protonenstrahlung, bei einer Photonenstrahlung und Kobalt-60 und bei einer nur Kobalt-60. Zwei Studien machen keine Angaben bezüglich der Strahlungsart. Die verwendete Strahlenenergie lag unter 10 MV bei 13 Studien, bei mehr als 10 MV bei 7 Studien, 20 Studien verwendeten unterschiedliche Energien zwischen 6 und 23 MV, bei 20 Studien gab es dazu keine Informationen. Die Dosis am CIED lag im Bereich zwischen 0 und 50 Gy. Bei 28 von 61 Studien (46%) wurde die Dosis am CIED von mehr als 2 Gy angegeben.

Von 61 in-vivo Studien wurden 39 Studien identifiziert, bei denen die verwendete Strahlenenergie angegeben wurde. Diese Studien sind in der Tabelle 24 zusammen mit dem CIED-Dosisbereich, der CIED-Dosis bei erster Fehlfunktion, der Anzahl der CIED, ohne und mit Fehlfunktionen je nach verwendeter Strahlenenergie (> 10 MV oder ≤ 10 MV) aufgeführt.

Aufgrund fehlender Informationen zur verwendeten Strahlenenergie wurden 19 in-vivo Studien ausgeschlossen (Katzenberg et al. 1982; Quertermous et al. 1983; Lewin et al. 1984; Lee et al. 1986; Jaeger und Mirimanoff 1991; Tsekos et al. 2000; Hoecht et al. 2002; Frantz et al. 2003; John und Kaye 2004; Ampil und Caldito 2006; Mitra et al. 2006; Nemec 2007; Kapa et al. 2008; Kikuchi et al. 2009; Tondato et al. 2009; Croshaw et al. 2011; Kesek et al. 2012; Bagur et al. 2017; Tajstra et al. 2021). Eine Studie wurde wegen Verwendung von Kobalt 60 (Brooks und Mutter 1988) ausgeschlossen. Zwei Studien mit insgesamt 368 Patienten (Gossman und Blohm 2014; Brambatti et al. 2015), wurden nicht in die Analyse der Ergebnisse einbezogen, da die Strahlenenergie nicht für alle in der Studie aufgetretenen CIED-Defekte angegeben wurde.

Zusätzlich wurden 5 Patienten aus 2 Studien (Ferrara et al. 2010; Wadasadawala et al. 2011) aufgrund der Verwendung von Kobalt 60 als Strahlungsquelle von der Analyse ausgeschlossen.

Von den insgesamt 1850 Patienten wurden bei 85 (4,6%) CIED-Fehlfunktionen dokumentiert. Von diesen 85 Patienten hatten 68 (3,7%) eine CIED-Fehlfunktion während der Bestrahlung mit Energien > 10 MV. 17 Patienten (0,9%) hatten ein dokumentiertes CIED-Versagen bei Verwendung von Energie < 10 MV.

Der Bereich der kumulativen Dosis auf dem CIED, bei dem die Fehlfunktion auftrat, lag zwischen 0 und 3,2 Gy. Von den 68 CIED-Fehlfunktionen, die während der Bestrahlung mit einer Energie > 10 MV auftraten, lag die CIED-Dosis in 50 Fällen (73,5%) unter 2 Gy, in 14 Fällen (20,6%) gab es keine Informationen bezüglich der CIED-Dosis und in 4 Fällen (5,9%) war sie größer als 2 Gy.

Die häufigste CIED-Fehlfunktion in in-vivo Studien war mit 70,6% (48 von 68 Fehlfunktionen) ein elektrischer Reset (Tabelle 25).

Tabelle 24: Häufigkeit des Auftretens von CIED-Fehlfunktionen in analysierten in-vivo Studien in Abhängigkeit von der verwendeten Energie und der CIED-Dosis (Seite 1/3)

Nr.	Erstautor	Jahr	LV	CIED-Dosis	CIED-Dosis bei erster Fehlfunktion	CIED mit Fehlfunktionen		CIED ohne Fehlfunktionen	Gesamtzahl von CIED
						>10 MV	≤ 10 MV		
1	Raitt	1994	130	0,9	0,9	1		0	1
2	Nibhanupudy	2001	123	1,54-1,82	-		0	1	1
3	Riley	2004	132	< 5	-	0	0	1	1
4	Li	2004	80	k.A	-		0	4	4
5	Thomas	2004	149	k.A	k.A	1		0	1
6	Sepe	2007	137	2,5	-		0	1	1
7	Oshiro	2008	125	0	0	2		6	8
8	Lau	2008	75	0,004	0,004	1		0	1
9	Munshi	2008	119	4,3	-		0	1	1
10	Gelblum	2009	48	0,01-14	0,2	1	0	32	33
11	Zweng	2009	169	0,11	0,11	1		0	1
12	Zaremba	2010	163	max. 37,2	37,2	0	0	1	1
13	Ferarra	2010	42	0,3-5,6	-	0	0	43	43
14	Menard	2011	108	<2	-		0	6	6
15	Dasgupta	2011	36	0,2615	0,2615		1	0	1
16	Soejima	2011	139	0,08-20,69	<2	1	0	61	62
17	Wadasadawala	2011	158	0,06-60	-	0	0	5	5
18	Kirova	2012	72	max. 0,3	-	0		1	1
19	Elders	2012	40	< 1	<1	6	0	9	15

Tabelle 24: Häufigkeit des Auftretens von CIED-Fehlfunktionen in analysierten in-vivo Studien in Abhängigkeit von der verwendeten Energie und der CIED-Dosis (Seite 2/3)

Nr.	Erstautor	Jahr	LV	CIED-Dosis	CIED-Dosis bei erster Fehlfunktion	CIED mit Fehlfunktionen		CIED ohne Fehlfunktionen	Gesamtzahl von CIED
						>10 MV	≤ 10 MV		
20	Keshtgar	2012	69	0,08	-		0	1	1
21	Makkar	2012	83	0,009-5,057	0,04 und 1,23	2	0	67	69
22	Dell'oca	2013	38	< 5	-		0	1	1
23	Gomez	2013	49	0,13-21	0,745	5		37	42
24	Ahmed	2014	7	13,5-52,4	-	0	0	1	1
25	Ampil	2014	12	k.A.	-		0	1	1
26	Grant	2015	51	0-30,2	0,02-3,2 (davon 2 > 2 Gy)	16	2	197	215
27	Zaremba	2015	165	k.A.	k.A.	11	3	546	560
28	Ueyama	2016	154	k.A.	k.A.	2		5	7
29	Hristova	2017	57	10,7	-		0	1	1
30	Riva	2018	133	0 – 4,2	2,1	2		61	63
31	Lee	2019	76	0,89-2,23	-		0	1	1
32	Steger	2019	145	0 – 7,31	0,06 – 3,11	0	3	48	51
33	Malavasi	2020	84	< 5 Gy (98,5%)	< 1	2	1	124	127
34	Sharifzadehgan	2020	138	0 – 0,7	0	4	1	85	90
35	Ramdas	2020	131	< 1	-		0	1	1
36	Aslian	2020	13	0-1,86	-		0	28	28
37	Lopez-Honrubia	2020	81	<2 Gy (91,1%)	0 - 0,22	3	3	50	56

Tabelle 25: Art der CIED-Fehler und Häufigkeit des Auftretens basierend auf in-vivo-Studien (Seite 2/2)

Nr.	Erstautor	Jahr	LV	ER	Daten- defekt	EMI	Param.	CIED- Tachy	IR	inad. Schock	Sensing defekt	Batterie defekt	k.A.
9	Elders	2012	40	2	3	1							
10	Makkar	2012	83	2									
11	Gomez	2013	49	5									
12	Gossman	2013	50			1	1						1
13	Brambatti	2015	29	1				3					
14	Grant	2015	51	8	5	3			2				
15	Zaremba	2015	165	11			1						2
16	Ueyama	2016	154	2									
17	Riva	2018	133				1				1		
18	Steger	2019	145				3						
19	Malavesi	2020	84	2			1						
20	Sharifzadehgan	2020	138	4		1							
21	Lopez-Honrubia	2020	81				5					1	
22	Gauter- Fleckenstein	2020	47	5	1			1		1			
23	Hamza	2021	52					1				1	
Gesamtzahl				48	9	7	13	7	2	1	1	2	3

Legende: ER- elektrischer Reset, EMI-elektromagnetische Interferenz, Param. - Änderung der Parameter, IR - Irreversibler Reset, CIED-Tachy – CIED-induzierte Tachykardie, inad. Schock - inadäquater Schock, k.A. – keine Angaben

4.2 Ergebnisse der eigenen in-vitro Experimente

4.2.1 Ergebnisse

Die im Experiment verwendete 12 Gerätetypen wurden zwischen 2005 und 2017 zugelassen. Die Hälfte davon, mit Zulassungsjahr nach 2014, sind moderne Geräte, die nicht in der im Jahr 2021 immer noch aktuellen Leitlinie aus dem Jahr 2015 (Gauter-Fleckenstein et al. 2015) enthalten sind.

12 CIEDs wurden dem Experiment unterzogen, darunter 7 neue Aggregate und 5 explantierte Aggregate.

Der Grund für die Explantation der CIED war in 2 Geräten ein niedriger Batteriestaus (Nr. 9 und Nr. 11), in 2 Geräten eine Aufrüstung auf ein anderes Modell (Nr. 4 und Nr. 12) und in einem Gerät eine Endokarditis (Nr. 3).

Die CIED-Abfrage wurde vor der Bestrahlung und nach jeder Bestrahlungsfraction bis zu einer kumulativen Dosis von bis zu 200 Gy oder bis zum Funktionsausfall durchgeführt. Die neuen CIEDs zeigten bei der ersten Kontrolle keinen Defekt. In keinem der explantierten CIED-Aggregate wurde eine Fehlfunktion festgestellt. Auch der Batteriezustand blieb in allen Fällen konstant.

Die Geräte wurden je nach Dicke des Aggregats in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe bestand aus 7 Herzschrittmachern, von denen 5 neu und 2 explantiert waren. Die zweite Gruppe waren Kardioverter-Defibrillatoren, darunter 2 neue ICDs, 2 explantierte ICDs und ein explantierter CRT-D.

Die Fehlfunktionen wurden in 7 von 12 CIEDs dokumentiert. Der erste Defekt trat bei einer kumulativen Dosis von 40 Gy auf. Weitere 6 Defekte wurden bei einer kumulativen Dosis von 70 Gy gefunden. In der HSM-Gruppe wurden 2 Fehlfunktionen dokumentiert. Beide wurden bei 70 Gy festgestellt. Es wurden Defekte in der gesamten Kardioverter-Defibrillator-Gruppe gefunden. Ein Modell versagte bei 40 Gy und die weiteren 4 Modelle bei 70 Gy.

Bei 5 von 12 CIEDs wurde die Bestrahlung bei 200 Gy beendet, obwohl keine Defekte aufgetreten sind. Bei allen diesen Geräten handelte sich um Herzschrittmacher.

In Bezug auf die Art der Fehlfunktion wurden bei 4 Geräten ein Sensingdefekt, bei 2 Geräten Sensing- und Stimulationsdefekte und bei einem Gerät nur ein Stimulationsdefekt festgestellt.

Die experimentellen Ergebnisse aller CIEDs sind in der Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: Versuch der Auslösung der Fehlfunktion durch Bestrahlung

Nr.	CIED-Typ	Modell	Jahr der Zulassung	Fehlfunktion	KD (Gy)
1	HSM	Sensia SR SESR01	2005	-	200
2	HSM	Sensia DR SEDR01	2005	-	200
3	HSM	Sensia DR SEDR01	2005	-	200
4	HSM	Ensura DR MRI EN1DR01	2010	Sensingdefekt und Stimulationsdefekt	70
5	HSM	Ensura SR MRI EN1SR01	2014	Sensingdefekt	70
6	HSM	Astra XT SR MRI X2SR01	2017	-	200
7	HSM	Vitatron Q20 SR Q20A2	2017	-	200
8	ICD	Maximo II VR D284VRC	2008	Stimulationsdefekt	40
9	ICD	Egida VR D394VRG	2011	Sensingdefekt	70
10	ICD	Evera S MRI DVMC3D1	2016	Sensingdefekt	70
11	CRT-D	VIVA XT DTBA2D1	2016	Sensingdefekt und Stimulationsdefekt	70
12	ICD	Evera MRI S DDMC3D1	2016	Sensingdefekt	70

Die Tabellen von 27 bis 38 zeigen alle Parameter, die während des Experiments analysiert wurden. Die Fehlfunktion ist mit einem X markiert.

Tabelle 27: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraction bis 200 Gy. Keine Fehlfunktion.
CIED Nr.1: SENSIA SR SESR01 (neu)

Bestrahlungseffekt	Bestrahlungsfractionen												
	Kumulative Dosis (Gy) / Dosisleistung (Gy/min)												
	AW	0,4/0,4	1/0,6	2/1	4/2	7/3	12/5	20/6	40/6	70/6	100/6	150/6	200/6
Wahrnehmung (mV)	11,2-15,7	11,2-15,7	11,2-15,7	> 15,7	> 15,7	11,2-15,7	> 15,7	11,2-15,7	11,2-15,7	11,2-15,7	11,2-15,7	11,2-15,7	11,2-15,7
Reizschwelle (V) / 0,4 ms	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Batteriespannung (V)	2,69	2,69	2,70	2,72	2,72	2,71	2,71	2,72	2,73	2,72	2,75	2,74	2,75
Telemetriedefekt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Änderung der Parameter	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Elektrischer Reset	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stimulationsdefekt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Datenverlust	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 28: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraction bis 200 Gy. Keine Fehlfunktion.
CIED Nr.2: SENSIA DR SEDR01 (neu)

Bestrahlungseffekt	Bestrahlungsfractionen												
	Kumulative Dosis (Gy) / Dosisleistung (Gy/min)												
	AW	0,4/0,4	1/0,6	2/1	4/2	7/3	12/5	20/6	40/6	70/6	100/6	150/6	200/6
Wahrnehmung (mV)	a: 2,8-4 v: 8-11,2	a: 2,8-4 v: 8-11,2	a: 4-5,6 v: >15,7	a: 4-5,6 v: 11,2-15,7									
Reizschwelle (V) / 0,4 ms	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Batteriespannung (V)	2,76	2,76	2,76	2,76	2,76	2,76	2,76	2,76	2,77	2,75	2,74	2,74	2,74
Telemetriedefekt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Änderung der Parameter	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Elektrischer Reset	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stimulationsdefekt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Datenverlust	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 29: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraction bis 200 Gy. Keine Fehlfunktion.
CIED Nr.3: SENSIA DR SEDR01 (explantiert)

Bestrahlungseffekt	Bestrahlungsfractionen												
	Kumulative Dosis (Gy) / Dosisleistung (Gy/min)												
	AW	0,4/0,4	1/0,6	2/1	4/2	7/3	12/5	20/6	40/6	70/6	100/6	150/6	200/6
Wahrnehmung (mV)	a: 0,35 v:(HF<30)	a: 2,8-4 v: 8-11,2	a: 4-5,6 v: >15,7	a: 4-5,6 v: 11,2-15,7									
Reizschwelle (V) / 0,4 ms	0,75	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Batteriespannung (V)	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62
Telemetriedefekt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Änderung der Parameter	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Elektrischer Reset	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stimulationsdefekt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Datenverlust	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 30: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraction bis zur ersten Fehlfunktion bei 70 Gy.
CIED Nr.4: ENSURA DR MRI EN1DR01 (explantiert)

Bestrahlungseffekt	Bestrahlungsfractionen												
	Kumulative Dosis (Gy) / Dosisleistung (Gy/min)												
	AW	0,4/0,4	1/0,6	2/1	4/2	7/3	12/5	20/6	40/6	70/6	100/6	150/6	200/6
Wahrnehmung (mV)	a: 0,5 v: 11,5	a: 3,3 v: 10,5	a: 2,9 v: 10,0	a: 3,1 v: 11,6	a: 3,5 v: 9,6	a: 3,3 v: 11,1	a: 3,3 v: 10,3	a: 3,8 v: 9,5	a: 3,6 v: 10,9	X			
Reizschwelle (V) / 0,4 ms	0,5	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	X			
Batteriespannung (V)	2,96	2,96	2,96	2,96	2,96	2,96	2,96	2,96	2,96	2,96			
Telemetriedefekt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Änderung der Parameter	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Elektrischer Reset	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Stimulationsdefekt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X			
Datenverlust	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			

Tabelle 33: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraction bis 200 Gy. Keine Fehlfunktion.
CIED Nr.7: VITATRON Q20SR (neu)

Bestrahlungseffekt	Bestrahlungsfractionen												
	Kumulative Dosis (Gy) / Dosisleistung (Gy/min)												
	AW	0,4/0,4	1/0,6	2/1	4/2	7/3	12/5	20/6	40/6	70/6	100/6	150/6	200/6
Wahrnehmung (mV)	11,2-15,7	11,2-15,7	11,2-15,7	11,2-15,7	11,2-15,7	11,2-15,7	> 15,7	11,2-15,7	11,2-15,7	11,2-15,7	11,2-15,7	11,2-15,7	11,2-15,7
Reizschwelle (V) / 0,4 ms	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Batteriespannung (V)	2,75	2,75	2,75	2,75	2,75	2,75	2,75	2,75	2,75	2,75	2,76	2,76	2,76
Telemetriedefekt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Änderung der Parameter	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Elektrischer Reset	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stimulationsdefekt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Datenverlust	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 34: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraction bis zur ersten Fehlfunktion bei 40 Gy.
CIED Nr.8: MAXIMO II VR D284VRC (neu)

Bestrahlungseffekt	Bestrahlungsfractionen												
	Kumulative Dosis (Gy) / Dosisleistung (Gy/min)												
	AW	0,4/0,4	1/0,6	2/1	4/2	7/3	12/5	20/6	40/6	70/6	100/6	150/6	200/6
Wahrnehmung (mV)	10,1	10,3	10,1	9,9	9,9	9,8	10,5	9,8	11,3				
Reizschwelle (V) / 0,4 ms	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	X				
Batteriespannung (V)	2,99	2,99	2,98	2,98	2,97	2,97	2,96	2,96	2,95				
Telemetriedefekt	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Änderung der Parameter	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Elektrischer Reset	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Stimulationsdefekt	-	-	-	-	-	-	-	-	X				
Datenverlust	-	-	-	-	-	-	-	-	-				

Tabelle 35: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraction bis zur ersten Fehlfunktion bei 70 Gy.

CIED Nr.9: EGIDA VR D394VRG (explantiert)

Bestrahlungseffekt	Bestrahlungsfractionen												
	Kumulative Dosis (Gy) / Dosisleistung (Gy/min)												
	AW	0,4/0,4	1/0,6	2/1	4/2	7/3	12/5	20/6	40/6	70/6	100/6	150/6	200/6
Wahrnehmung (mV)	4,9	9,8	10,5	11,0	11,3	11,6	10,6	11,3	9,8	X			
Reizschwelle (V) / 0,4 ms	0,75	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25			
Batteriespannung (V)	2,63	2,64	2,64	2,64	2,64	2,63	2,64	2,63	2,63	2,63			
Telemetriedefekt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Änderung der Parameter	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Elektrischer Reset	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Stimulationsdefekt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Datenverlust	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			

Tabelle 36: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraction bis zur ersten Fehlfunktion bei 70 Gy.

CIED Nr.10: EVERA S MRI DVMC3D1 (neu)

Bestrahlungseffekt	Bestrahlungsfractionen												
	Kumulative Dosis (Gy) / Dosisleistung (Gy/min)												
	AW	0,4/0,4	1/0,6	2/1	4/2	7/3	12/5	20/6	40/6	70/6	100/6	150/6	200/6
Wahrnehmung (mV)	11,1	11,3	10,1	10,5	11,4	10,5	11,0	9,4	11,4	X			
Reizschwelle (V) / 0,4 ms	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25			
Batteriespannung (V)	2,93	2,93	2,93	2,92	2,92	2,91	2,91	2,91	2,91	2,90			
Telemetriedefekt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Änderung der Parameter	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Elektrischer Reset	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Stimulationsdefekt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Datenverlust	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			

Tabelle 37: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraction bis zur ersten Fehlfunktion bei 70 Gy.
CIED Nr.11: VIVA XT DTBA2D1 (explantiert)

Bestrahlungseffekt	Bestrahlungsfractionen												
	Kumulative Dosis (Gy) / Dosisleistung (Gy/min)												
	AW	0,4/0,4	1/0,6	2/1	4/2	7/3	12/5	20/6	40/6	70/6	100/6	150/6	200/6
Wahrnehmung (mV)	a: 0,9 v: Exitblock	a: 3,5 v: 9,9	a: 3,3 v: 10,5	a: 2,9 v: 11,4	a: 3,3 v: 11,1	a: 3,6 v: 9,6	a: 3,1 v: 10,9	a: 3,1 v: 10,4	a: 3,3 v: 10,1	X			
Reizschwelle (V) / 0,4 ms	Exitblock	1,0	1,0	1,25	1,0	1,0	1,25	1,25	1,0	X			
Batteriespannung (V)	2,78	2,78	2,78	2,78	2,77	2,77	2,77	2,76	2,76	2,76			
Telemetriedefekt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Änderung der Parameter	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Elektrischer Reset	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Stimulationsdefekt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X			
Datenverlust	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			

Tabelle 38: CIED-Abfrage vor und nach jeder Bestrahlungsfraction bis zur ersten Fehlfunktion bei 70 Gy.
CIED Nr.12: EVERA MRI S DR DDMC3D1 (explantiert)

Bestrahlungseffekt	Bestrahlungsfractionen												
	Kumulative Dosis (Gy) / Dosisleistung (Gy/min)												
	AW	0,4/0,4	1/0,6	2/1	4/2	7/3	12/5	20/6	40/6	70/6	100/6	150/6	200/6
Wahrnehmung (mV)	a: 3,8 v: 16,1	a: 3,4 v: 10,1	a: 3,0 v: 10,0	a: 3,1 v: 10,0	a: 3,9 v: 10,9	a: 3,6 v: 10,0	a: 3,5 v: 11,8	a: 3,1 v: 10,6	a: 3,8 v: 9,9	X			
Reizschwelle (V) / 0,4 ms	0,75	1,25	1,0	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25			
Batteriespannung (V)	2,95	2,95	2,94	2,93	2,93	2,93	2,92	2,92	2,91	2,91			
Telemetriedefekt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Änderung der Parameter	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Elektrischer Reset	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Stimulationsdefekt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Datenverlust	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			

4.2.2 Statistische Auswertung

Es wurden zwei Hypothesen formuliert. Die erste sollte zeigen, dass die Kardioverter-Defibrillatoren empfindlicher gegenüber Bestrahlung als Herzschrittmacher sind. Die statistische Auswertung erfolgte aufgrund der kleinen Probe mittels eines Mann-Whitney U-Tests und einer Vierfeldertafel.

Im Mann-Whitney-U Test wurden die CIEDs in zwei Gruppen eingeteilt (Gruppe 1 mit Herzschrittmachern n=7 und Gruppe 2 mit Kardioverter-Defibrillatoren n=5). Der Test zeigte, dass der Unterschied zwischen HSM und ICDs signifikant ist ($u=6$, $n_1=7$, $n_2=5$, $p(\text{exakt, einseitig}) < 0.05$) und bestätigte die Hypothese, dass ICDs bestahlungsempfindlicher sind.

Tabelle 39: Mann-Whitney-U Test (Rangsummentest)

Nr.	KD	Gruppe	Gruppe 1	Gruppe 2	Rang
1	200	1	1	0	10
2	200	1	1	0	10
3	200	1	1	0	10
4	70	1	1	0	4,5
5	70	1	1	0	4,5
6	200	1	1	0	10
7	200	1	1	0	10
8	40	2	0	1	1
9	70	2	0	1	4,5
10	70	2	0	1	4,5
11	70	2	0	1	4,5
12	70	2	0	1	4,5
n1	n2	r1	r2	u1	u2
7	5	59	19	4	31

Legende: Nr. – Nummer, KD – kumulative Dosis, n1 – Anzahl von HSM in der Gruppe 1, n2 – Anzahl von Kardioverter-Defibrillatoren in der Gruppe 2, r1 – adjustierte Rang-Summe in der Gruppe 1, r2 - adjustierte Rank-Summe in der Gruppe 2, u1 – statistischer Kennwert der Rangplatzunterschiede der Gruppe 1, u2 - statistischer Kennwert der Rangplatzunterschiede der Gruppe 2.

Des Weiteren wurde eine Vierfeldertafel berechnet, um die Hypothese zu untermauern. Aufgrund dessen, dass die ganze Kardioverter-Defibrillator-Gruppe Fehlfunktionen zeigte, wurde eine Anpassungsformel verwendet. Zur Korrektur der Nullfelder wurde ein Fisher z-Test (Chi²-Quadrat Test) verwendet. Dieser zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Art des Geräts

und dem Auftreten eines Defekts ($p(\text{exakt}) < 0.05$). Wie in der Vierfeldertafel zu sehen ist, ist das Auftreten eines Defekts bei Defibrillatoren wahrscheinlicher als bei den Herzschrittmachern.

Tabelle 40: Vierfeldertafel

CIED	HSM	ICD/CRT	Gesamt
mit Defekt	2	5	7
ohne Defekt	5	0	5
Gesamt	7	5	12

Zudem wurde eine zweite Hypothese geäußert, dass eine sichere Schwellendosis am CIEDs nicht bekannt ist, aber dass sie höher als 10 Gy ist. Es wurde ein Wilcoxon Einstichproben-Test ($W=0$, $n=12$, $p(\text{exakt}) < 0.05$) verwendet. Als Kumulativdosis-Referenz wurden 10 Gy angenommen. Um den Test durchzuführen wurde angenommen, dass diese CIEDs, die eine kumulative Dosis von 200Gy erreichten, einen Defekt entwickeln. Der Test zeigte, dass die Schwellendosis am CIED, bei welcher eine Fehlfunktion auftritt, signifikant über der Kumulativdosis-Referenz von 10 Gy liegt.

Tabelle 41: Wilcoxon Einstichproben-Test

Nr.	KD	Ref.	Dif.	Abs	Rang	pos	neg	W+	W-	W+(Σ)	W(Σ)
1	200	10	190	190	10	1	0	10	0	78	0
2	200	10	190	190	10	1	0	10	0		
3	200	10	190	190	10	1	0	10	0		
4	70	10	60	60	4,5	1	0	4,5	0		
5	70	10	60	60	4,5	1	0	4,5	0		
6	200	10	190	190	10	1	0	10	0		
7	200	10	190	190	10	1	0	10	0		
8	40	10	30	30	1	1	0	1	0		
9	70	10	60	60	4,5	1	0	4,5	0		
10	70	10	60	60	4,5	1	0	4,5	0		
11	70	10	60	60	4,5	1	0	4,5	0		
12	70	0	60	60	4,5	1	0	4,5	0		

Legende: Nr. – Nummer, KD – kumulative Dosis, Ref. – Referenzwert, Dif. – Differenz zwischen KD und Referenzwert, Abs – absoluter Wert, pos – Werte oberhalb des Referenzwertes, neg – Werte unterhalb des Referenzwertes, W+ – Rang-Werte oberhalb des Referenzwertes, W- – Rang-Werte unterhalb des Referenzwertes, Σ – Summe.

4.3 Fallbericht

Die praktische Anwendung der hier dargestellten Regeln kann an einem konkreten Beispiel demonstriert werden.

Bei einem 74-jährigen Patienten wurde im April 2021 ein metastasiertes nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom links im Stadium T3 N1 M1 diagnostiziert. Die Metastasen wurden in der Leber, in der linken Nebenniere und im zwölften Brustwirbelkörper (BWK 12) sowie im zweiten Lumbalwirbelkörper (LWK 2) festgestellt. Die Prognose des Patienten wurde als schlecht bewertet.

Der Patient wurde zu einer palliativen Bestrahlung qualifiziert.

Der Patient hatte zusätzlich eine komplexe kardiologische Vorgeschichte. Im Jahr 2008 wurde eine dilatative Kardiomyopathie mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion diagnostiziert. Eine koronare Herzerkrankung wurde invasiv ausgeschlossen. Anschließend wurde ein Einkammer-ICD (Medtronic 7230 Marquis VR) implantiert. Aufgrund des Defekts der Defibrillatorsonde infolge eines Oversensings mit zwanzigfacher Schockabgabe wurde im Dezember 2011 eine Sondenrevision durchgeführt. Aufgrund der dilatativen Kardiomyopathie mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und komplettem Linksschenkelblock erfolgte im Jahr 2016 eine Aufrüstung auf ein CRT-D-System (SJM Unify Assura). Die linksventrikuläre Sonde wurde aufgrund einer Stimulation des Nervus phrenicus entfernt. Danach erfolgte die Anlage einer epikardialen linksventrikulären Sonde. Im Juni 2020 wurde der Patient wegen rezidivierender ventrikulärer und supraventrikulärer Tachykardien stationär aufgenommen. Bei dem Patienten wurde zusätzlich während des Aufenthaltes ein paroxysmales Vorhofflimmern diagnostiziert. Eine antiarrhythmische Therapie mit Amiodaron und eine orale Antikoagulation mit Apixaban wurden eingeleitet. Unter der Amiodaron-Therapie entwickelte der Patient eine manifeste Hyperthyreose.

Von den verfügbaren Behandlungstechniken wurde eine volumetrisch modulierte Rotationsbestrahlung (VMAT) gewählt. VMAT ist eine Bestrahlungstechnologie, die durch individuell geformte 3D-Dosisverteilung eine

präzise Tumorbehandlung und den Schutz von umliegendem gesunden Gewebe gewährleistet. Die Rotationsgeschwindigkeit, die Dosisleistung und die Größe des Bestrahlungsfeldes wurden individuell angepasst, um die gewünschte Dosis aus bestimmten Strahlungsrichtungen abzugeben.

Der Tumor in der linken Lunge und das angrenzende Mediastinum wurden bis 30 Gy (Einzeldosis von 3 Gy) und der BWK 12 bis LWK 2 bis 30 Gy (Einzeldosis von 3 Gy) bestrahlt. Bei der Bestrahlung wurde eine Strahlenenergie von 6 MV verwendet. Der Abstand vom CRT-D-Aggregat zum Bestrahlungsfeld lag bei 4,5 cm.

Die CIED-Dosis wurde mit dem Behandlungsplanungssystem (TPS) berechnet und lag bei 0,275 Gy (0,139 bis 0,604 Gy). Diese Messung wurde in Abbildung 2 mit der hellgelben Kurve im Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) dargestellt.

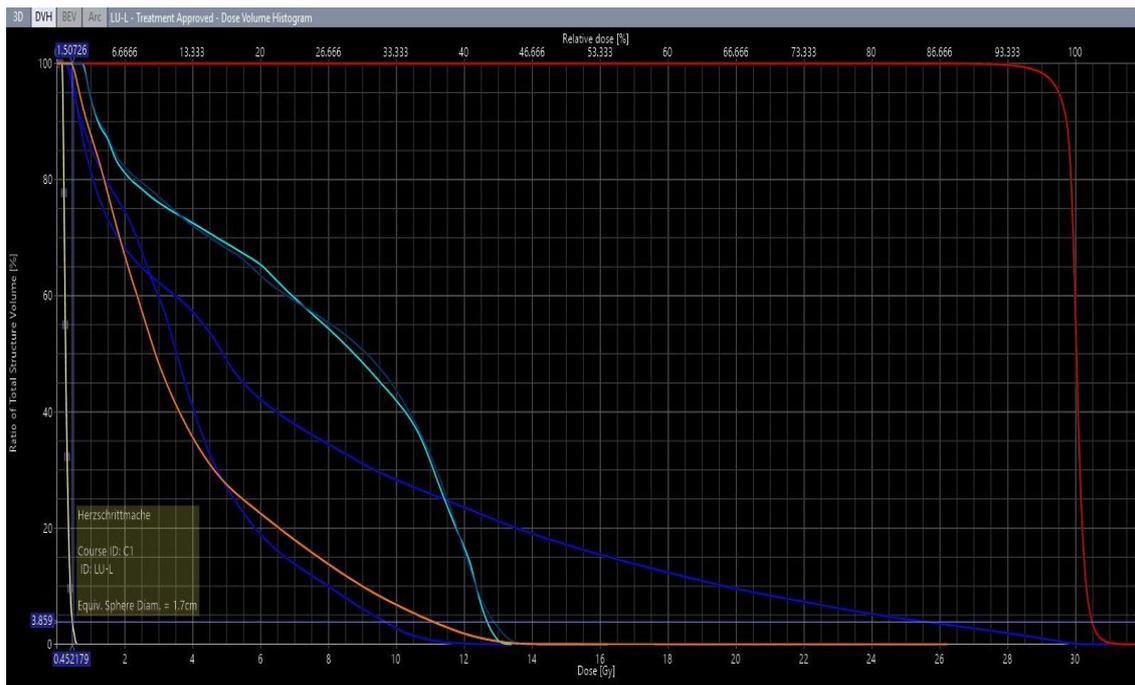


Abbildung 2: Dosis-Volumen-Histogramm (DVH)

Legende: die Kurven zeigen die DVH für bestimmte Strukturen: hellgelb – CIED, blau – Lungen, orange – Herz, türkis – Myelon, dunkelblau – Myelon + 5mm (Quelle: Klinik für Strahlentherapie, Klinikum Bielefeld Mitte)

Die Abbildung 3 zeigt die Planung der volumetrisch modulierten Rotationsbestrahlung (VMAT). Das CRT-D Aggregat wurde gelb markiert.

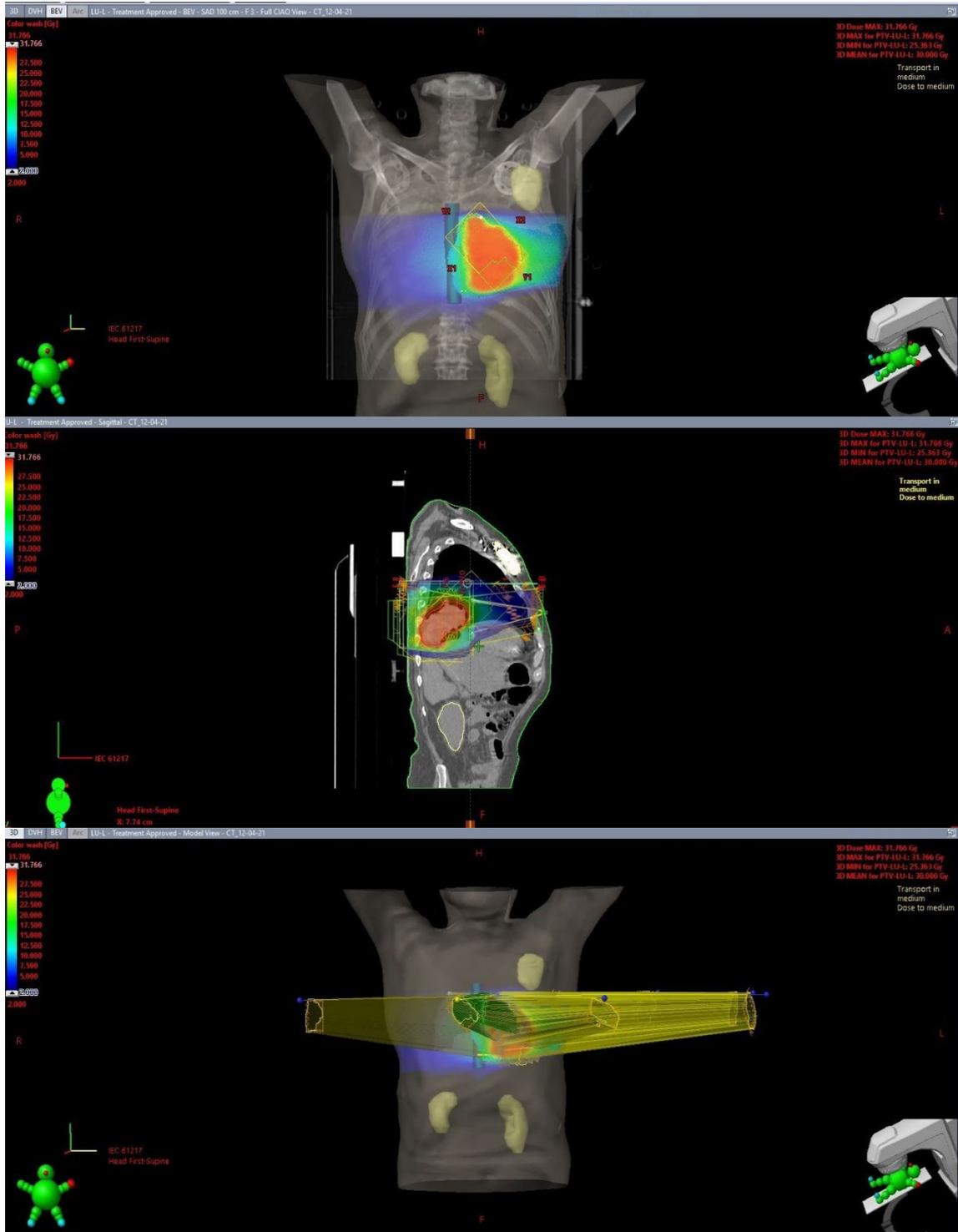


Abbildung 3: Bestrahlungsplan der volumetrisch modulierten Rotationsbestrahlung (VMAT) des kleinzelligen Bronchialkarzinoms links

Legende: CRT-D ist gelb markiert und liegt links supraclaviculär, 4,5 cm vom Bestrahlungsfeld entfernt. Die Farben von blau bis rot stellen die Dosisverteilung im Bestrahlungsfeld dar. (Quelle: Klinik für Strahlentherapie, Klinikum Bielefeld Mitte)

Bei der geschätzten Dosis am CIED unter 2 Gy und Zustand nach rezidivierenden ventrikulären Tachykardien wurde der Patient, gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie, in die mittlere Risikogruppe qualifiziert. Die Einstufung in eine Risikogruppe zeigt ein angemessenes Patientenmanagement während der Behandlung an.

Nach Analyse dieser Parameter wurde darauf verzichtet, das Aggregat zu verlagern.

Der Patient wurde während der Bestrahlung mittels EKG und SpO₂ überwacht. Der CRT-D wurde durch Umprogrammierung in seinen antitachykarden Funktionen deaktiviert. Nach jeder Fraktion erfolgte eine CRT-D-Kontrolle, die keine Auffälligkeiten ergab. Die gesamte Bestrahlung erfolgte ohne Komplikationen.

Die nächste CRT-D-Kontrolle wurde in 1,3 und 6 Monaten nach der Bestrahlung vorgesehen. Der Patient berichtete über Verbesserung beim Atmen und Rückgang der Schmerzen im BWS/LWS-Übergang. Der Patient konnte in stabilem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden. Innerhalb eines Monats ist der Patient am Bronchialkarzinom verstorben, daher konnte die CIED-Kontrolle nicht weiterverfolgt werden.

Trotz der Nähe des CRT-D-Aggregats zum Bestrahlungsfeld lag die kumulative Dosis am CIED unter 1 Gy. Die deutsche Leitlinie (Gauter-Fleckenstein et al. 2015) beinhaltet keine Informationen bezüglich des maximal sicheren Abstands vom Bestrahlungsfeld. Der Abstand zwischen den CIED und der Bestrahlungsfeldkante sollte laut den italienischen Empfehlungen mindestens 3 cm (Zecchin und Severgnini et al. 2018) oder gemäß der US-amerikanischen Leitlinie 5 cm (Miften et al. 2019) betragen.

Die Notwendigkeit der Angabe eines sicheren Abstands des Aggregats vom Bestrahlungsfeld sollte hinterfragt werden. Wenn sich ein CIED in der Nähe, partiell oder ganz im Bestrahlungsfeld befindet, sollte zuerst die kumulative Dosis am CIED mittels TPS berechnet werden. Außerdem sollte die Risikostratifizierung eines Patienten mit CIED, der sich einer Strahlentherapie unterzieht, umfassender sein. Die klinischen Merkmale des Patienten, die

Strahlungsart, die Bestrahlungstechnik, die Strahlenenergie, der Typ und das Modell des CIED sowie die Dosisleistung zusammen mit der geschätzten Dosis am CIED sollten berücksichtigt werden. Unter den Patienteneigenschaften sollten nicht nur die kardiologische Vorgeschichte (Stimulationsabhängigkeit und/oder ventrikuläre Tachykardien), sondern auch die Prognose der neoplastischen Erkrankung, der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten berücksichtigt werden. Bei multimorbiden Patienten, die zusätzlich eine schlechte Prognose aufgrund ihrer Tumorerkrankung haben, sollte eine individuelle Herangehensweise in Betracht gezogen werden. Durch eine solche Analyse könnten unnötige Verlagerungen der CIED mit allen klinischen Implikationen vermieden werden.

5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

5.1 Diskussion der Ergebnisse der Literatur-Recherche

Die aktuellen Leitlinien unter besonderer Berücksichtigung der deutschen Leitlinie aus dem Jahr 2015 (Gauter-Fleckenstein et al. 2015) wurden sorgfältig analysiert. Auch die in-vitro und in-vivo Studien sowie Herstellerempfehlungen, Fallberichte und Datenanalysen wurden der Betrachtung unterzogen.

5.1.1 Strahlungsempfindlichkeit

5.1.1.1 Schaltkreistechnologie

Die Strahlungsempfindlichkeit von CIED hängt stark von der integrierten Schaltkreis-Technologie ab (Rodriguez et al. 1991). Die erste Generation von Herzschrittmachern vor dem Jahr 1978 basierte auf einer bipolaren Halbleitertechnologie. Die CIEDs, die diese Technologie verwendeten, hatten eine begrenzte Programmierfähigkeit und waren gegen verschiedene Bestrahlungsarten resistent (Rodriguez et al. 1991). Das wurde in den 1970er Jahren in den in-vitro Studien geprüft (Last 1998). In einer Studie aus dem Jahr 1975 wurden die Herzschrittmacher mit bipolarer Technologie mit einer Energie von 4 bis 42 MeV bis zu 300 Gy bestrahlt, ohne dass eine signifikante Funktionsstörung auftrat (Walz et al. 1975). In der Studie von 2002 wurde markiert, dass die Herzschrittmacher aus den 1960er und 1970er Jahren, die Bipolartransistoren verwendeten, eine Strahlungstoleranz von 1000 bis 10 000 Gy aufwiesen (Mouton et al. 2002). In der Arbeit aus dem Jahr 1982 wurde festgestellt, dass typischerweise bipolare Geräte 10^6 bis 10^7 rad standhalten können (Blamires und Myatt 1982).

Die CMOS-Technologie gewährleistet eine höhere Zuverlässigkeit des Geräts bei niedrigem Stromverbrauch im Vergleich mit der vorherigen Technologie (Last 1998). Jedoch erwies sich diese Technologie empfindlicher gegenüber den Auswirkungen ionisierender Strahlung als die in älteren Herzschrittmachern verwendeten bipolaren Halbleiterschaltungen (Adamec et al. 1982; Blamires

und Myatt 1982; Katzenberg et al. 1982; Lewin et al. 1984; Maxted 1984; Venselaar et al. 1987; Rodriguez et al. 1991; Souliman und Christie 1994; Niehaus und Tebbenjohanns 2001; Kapa et al. 2008). Die Strahlungsempfindlichkeit von CMOS-Bauelementen für CIED wurde bereits in den 1970er Jahren getestet. Erste Erfahrungen zeigten, dass diese Geräte durch die Bestrahlung mit 10 Gy beschädigt wurden (Brucker und Heagerty 1976; King und Martin 1977; Matteucci und Schneider 1977; Lewin et al. 1984).

Anschließend wurde in drei in-vitro Studien an insgesamt 64 Herzschrittmachern zwischen 1982 und 1987 definitiv gezeigt, dass die bipolare Technologie eindeutig resistenter ist (Adamec et al. 1982; Maxted 1984; Venselaar et al. 1987).

Die CMOS-Bauelemente haben eine geringere Strahlungsbeständigkeit und fallen bei 10^3 bis 10^4 rad aus. Die NMOS-Schaltungen fallen bei noch niedrigeren Dosen von 10^3 oder weniger aus. Die Speicherschaltungen fallen früher als die Mikroprozessorschaltungen aus. Die Strahlungsresistenz von MOS-Bauelementen hängt von der Qualität des Oxids ab. Die dynamischen PMOS-Schieberegister sind sehr empfindlich gegenüber gepulster Bestrahlung. Die Strahlungsresistenz gegenüber kontinuierlicher Strahlung erstreckt sich jedoch über 10^3 bis 10^4 rad (Blamires und Myatt 1982).

Der Mechanismus des Einflusses der Strahlung auf Geräte, die MOS-Technologien verwenden, wurde von vielen Autoren beschrieben (Rodriguez et al. 1991; Bradley und Normand 1998; Last 1998; Mouton et al. 2002; Zaremba et al. 2014). Die ionisierenden Strahlungseffekte auf die MOS-Elektronik können in zwei große Kategorien eingeteilt werden:

1. Die erste ist der Effekt der gesamten ionisierenden Dosis (TID – Total Ionizing Dose Effects), der durch die Akkumulation der Ladung in den Oxidregionen verursacht wird (Bradley und Normand 1998).

Während der Bestrahlung werden die Halbleitermaterialien ionisiert. Dies geschieht durch die Kollision eines Atoms mit einem hochenergetischen Molekül (z.B. einem Proton, einem Elektron) und folglich durch Aufbrechen der

Atombindung. Dies führt wiederum zur Erzeugung von überschüssigen Elektronen im Leitungsband und zu den positiven Löchern im Valenzband. Die Elektron-Loch-Paare werden sowohl im Silizium als auch im Siliziumdioxid im Überschuss gebildet. Die Siliziumdioxid (SiO_2) wirkt als Isolator in einer integrierten Schaltung (Zaremba et al. 2014). Die Energie der einfallenden Moleküle bestimmt die Anzahl der gebildeten Elektron-Loch-Paare (Rodriguez et al. 1991; Bradley und Normand 1998; Last 1998).

In Silizium rekombinieren die Paare schnell, wenn die Strahlung aufhört. Die Elektronen verlassen schnell das Oxid in Richtung des Metalls oder Halbleiters (Last 1998).

Die Löcher im Valenzband sind nicht sehr beweglich und reagieren langsam auf ein elektrisches Feld. Stattdessen neigen sie dazu, strukturelle Defekte anzuziehen. Außerdem bleiben sie dort, wodurch sich die positive Ladung aufbaut, die im Oxid eingeschlossen ist. Dies führt zu Änderungen der Strom-Spannungs-Eigenschaften der Halbleiterbauelemente mit Änderungen der Schwellenspannungen und des Polarisationsbetrags. Letztere sind erforderlich, um die Stromänderung zu erzeugen. Darüber hinaus kann der Aufbau der positiven Ladung im Siliziumdioxid-Isolator zur Entstehung abnormaler elektrischer Bahnen führen. Dies kann dauerhafte und vorübergehende Auswirkungen haben (Last 1998).

Sowohl das CIED-Gehäuse als auch die Bauelemente des Innenraums werden während der Bestrahlung ionisiert. Das CIED-Gehäuse hat ein anderes Potential als die weiteren Teile der Schaltung. Die Ionen können zwischen dem HSM-Körper und dem integrierten Schaltkreis polarisieren und ein statisches Feld erzeugen. Dieses Feld zerstreut sich langsam durch die Leckströme im CMOS und beschädigt verschiedene Schaltungskomponenten (Last 1998).

Nach Ansicht einiger Autoren liegt eine brauchbare untere Empfindlichkeitsgrenze für MOS-Elektronik bei etwa 10 Gy (Walz et al. 1975; Ma und Dressendorfer 1989; Last 1998).

2. Die zweite Kategorie ist weniger vorhersehbarer und kann unabhängig von der kumulativen Strahlungsdosis IC-Fehler anzeigen. Diese Phänomene werden als Einzelereigniseffekte (SEE – Single Event Effects) bezeichnet. Diese können entweder zu "weichen Fehlern" (*soft errors*) führen, bei denen die Informationen in den Schaltkreisen oder Geräten unterbrochen werden, was aber das Gerät nicht dauerhaft beschädigt oder zu "harten Fehlern" (*hard errors*) führt, bei denen das Gerät dauerhaft geändert wird. Die erste Gruppe ist viel häufiger und durch ein geringes Risiko für den Patienten gekennzeichnet, z.B. Zunahme der Pulsbreite, kleine Änderungen der Stimulationsfrequenz, Programmierung oder Telemetrie (Ma und Dressendorfer 1989; Last 1998; Zaremba et al. 2014).

Die SEE werden durch Partikel mit hoher linearer Energieübertragung (LET – linear energy transfer) verursacht, die ausreichend Ladung abgeben, um den Betrieb der Schaltung zu stören. Es gibt fünf Arten von SEE. Das sogenannte *Single Event Upset* (SEU) wird durch die Einwirkung von Alpha-Partikeln oder Neutronen aus kosmischer Strahlung oder Strahlentherapie verursacht und ist der einzige signifikante Typ, der in dieser Arbeit hervorgehoben werden sollte. Die andere Typen haben eine vernachlässigbare Eintrittswahrscheinlichkeit (Bradley und Normand 1998).

Die Strahlungsempfindlichkeit von MOS-Geräten hängt weitgehend von der Dicke des Oxids ab. Die CMOS-Technologie mit kürzerer Kanallänge ist strahlungsbeständiger als die Technologie mit längeren Kanälen und kombinierter bipolarer Technologie (Rodriguez et al. 1991)

In der Studie von 1991 wurden 23 Herzschrittmacher bestrahlt (7 CIEDs mit 3 μm CMOS, 6 mit 5 μm CMOS/20 V Bipolar und 6 mit 8 μm CMOS, bei 4 HSM gibt es keine Angaben). Unter diesen Geräten zeigten, diejenigen die mit 3 μm -CMOS-Technologie (die neueste IC-Technologie dieser Zeit) ausgestattet waren, auch bei 76 Gy keine Fehlfunktion (Rodriguez et al. 1991).

Ein Fallbericht eines HSM-tragenden-Patienten mit linksseitigem Bronchialkarzinom zeigte eine deutliche Strahlungsresistenz des HSM mit

Schaltungen mit CMOS-Gate-Oxid $\leq 1.5 \mu\text{m}$. Die mittlere kumulative Dosis am CIED lag bei 25 Gy, maximale DL am CIED lag bei 7 Gy/min. Der HSM befand sich teilweise im Bestrahlungsfeld. Es wurden keine CIED-Fehlfunktionen dokumentiert (Kesek et al. 2012).

Die Siliziumdioxidschichten sind die strahlungsempfindlichsten Teile der MOS-Struktur. Die kumulativen Strahlenschäden an diesen Schichten bestehen aus drei Komponenten: dem Ladungsaufbau, der im Oxid eingeschlossen ist, der Zunahme der Anzahl von *Interface*-Fallen und einer Zunahme der Anzahl von großer Oxidfallen (Ma und Dressendorfer 1989).

Abschließend sollte betont werden, dass die Abhängigkeit der Strahlungsempfindlichkeit von der technologischen Entwicklung nicht eindeutig umgekehrt proportional ist, sondern eher einer Sinuskurve ähnelt. Anfänglich waren CIEDs mit bipolarer Technologie äußerst strahlungsresistent (Walz et al. 1975). Dann erwies sich die anfängliche CMOS-Technologie sowie die kombinierte CMOS/Bipolar-Technologie als viel strahlungsempfindlicher. Mit der Weiterentwicklung der CMOS-Technologie mit immer dünneren Oxiddicken begann die Strahlungsresistenz wieder zuzunehmen.

Dies ist nur einer von vielen Parametern, der bei der Betrachtung der Strahlungsempfindlichkeit moderner CIED berücksichtigt werden sollte. Das heutzutage verfügbare breite Spektrum der CIED macht es unmöglich, alle Modelle zu testen. Eine solche Schlussfolgerung wurde bereits im Jahr 1998 aufgrund der dynamischen Entwicklung der CIED gezogen (Last 1998). Seitdem hat sich die CIED-Technologie erheblich verändert. Die Hersteller arbeiten ständig an immer neuen Funktionen und konkurrieren miteinander, um die Leistung für das beste Produkt bereitzustellen. Aufgrund der Komplexität moderner CIED-Schaltungen sowie der Entwicklung anderer Komponenten wie zum Beispiel Batterien, Gehäuse oder Speicher ist es schwierig vorherzusagen, wie sich durch die Strahlung verursachte Änderungen auf die Geräteleistung auswirken. Die in-vitro-Studien umfassen nicht alle verfügbaren CIED-Modelle. Oft wird nur ein Gerät jedes Typs oder ein Gerät eines Herstellers getestet. Daher ist es unmöglich, genau zu beurteilen, ob die Strahlungsempfindlichkeit

zwischen verschiedenen Geräten des gleichen Typs unterschiedlich ist. Unter Berücksichtigung der Entwicklung der CIED-Technologie ist die deutsche Leitlinie aus dem Jahr 2015 (Gauter-Fleckenstein et al. 2015), die auf in-vitro und in-vivo Studien mit CIED mit Zulassungsdatum bis Jahr 2012 basiert, nicht aktuell. Neue Empfehlungen für das Management der CIED-Träger während der Bestrahlung sind erforderlich. Darüber hinaus muss postuliert werden, dass die Hersteller die Strahlungsempfindlichkeit jedes neuen Modells testen sollten, bevor sie es auf den Markt bringen. Solche Empfehlungen der einzelnen Hersteller für jedes Modell sollten in den Handbüchern enthalten sein.

Trotz des berechtigten Interesses der Ärzte wird es schwierig, die Hersteller zu diesem zusätzlichen Aufwand zu bewegen, weil die Messungen mühsam sind, Geld kosten und die Marktzulassung verzögern.

5.1.1.2 Datenspeicher

Die Strahlungsempfindlichkeit des RAM und die folgenden möglichen Fehler werden in der Literatur diskutiert. In der Studie aus dem Jahr 2016 wurden CRT-Ds bis 10 Gy mit einer Strahlenenergie von 6 MeV und einer Dosisleistung von 8 Gy/min bestrahlt. Es wurde keine Fehlfunktion beobachtet. Die Autoren der Studie geben zu, dass Änderungen des RAM und der elektrischen Komponenten durch die dispergierten Partikeln ein Problem darstellen und es schwierig ist, ein bestimmtes Sicherheitsniveau vorherzusagen. Diese Studie zeigt jedoch, dass die Sicherheitsgrenze die derzeit empfohlene maximale kumulative Dosis überschreitet (Augustynek et al. 2016).

Die Streustrahlung kann den RAM des Geräts, auf den die Software bei jedem Herzimpuls zugreift, um die Zeit bis zum nächsten Impuls zu bestimmen, beeinflussen. Der RAM-Speicher des Geräts verwendet die CMOS-Technologie und ist sehr strahlungsempfindlich. Eine solche Fehlfunktion kann in Form einer sogenannten "Runaway" HSM/ICD auftreten. Dies wurde im Fallbericht des 61-jährigen Patienten mit Bronchialkarzinom und ICD gezeigt. Der Patient wurde bis 59,4 Gy bestrahlt (keine Angaben bezüglich der Strahlenenergie und der

Dosis am CIED). Während der dritten Fraktion trat ein unkontrollierter Anstieg der Stimulationsfrequenz und danach eine Induktion einer polymorphen ventrikulären Tachykardie auf. Der Patient wurde reanimiert und die Tachykardie wurde erfolgreich terminiert. In diesem Fall wurde der ICD explantiert und zum Hersteller geschickt. Es wurde keine permanente Fehlfunktion gefunden. Durch Neuprogrammierung des Gerätes konnten die neuen Werte aus dem ROM in den RAM neu geladen werden (Nemec 2007).

Störungen im RAM und ROM lösen einen elektrischen Reset aus, der versucht, den Fehler zu überwinden und den normalen Betrieb des ICD wiederherzustellen. Manchmal gehen Daten dauerhaft verloren und im Falle eines fehlgeschlagenen Resets stellt das Gerät so viele dauerhaft programmierte Einstellungen wieder her wie es möglich ist (Elders et al. 2013).

5.1.1.3 Telemetrie

In der in-vitro Studie von 1991 wurden 23 HSM und 4 ICDs mit 6 MV (1. Gruppe) sowie 18 MeV (2. Gruppe) bestrahlt. Die erste Fehlfunktion war der Verlust der Telemetrie (33% der Geräte, das Erste bei 14 Gy in der 2. Gruppe und bei 16 Gy in der 1. Gruppe), gefolgt von einem Sensingdefekt (41% der Geräte). Diese Fehler traten unabhängig von der verwendeten Strahlungsart, der erreichten kumulativen Dosis und der IC-Technologie auf. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Strahlung einen besonderen Einfluss auf Empfindlichkeits- und Telemetrieschaltungen hat. Diese beiden Schaltungen bestanden hauptsächlich aus analogen Komponenten. Diese Studie zeigte, dass analoge Schaltungen gegenüber ionisierender Strahlung empfindlicher sind als ihre digitalen Gegenstücke (Rodriguez et al. 1991).

Eine weitere in-vitro Studie aus dem Jahr 2005, in der 11 ICDs bestrahlt wurden, zeigte keine Telemetriestörung bis zu einer kumulativen Dosis von 120 Gy. Darüber hinaus wurde ein Sensingdefekt beobachtet (27% der Geräte) (Hurkmans et al. 2005a). Der gleiche Autor führte im selben Jahr eine Studie mit Herzschrittmachern durch. In diesem Fall trat der Verlust der Telemetrie bei

16% der Geräte bei einer kumulativen Dosis zwischen 20 und 120 Gy und ein Sensingdefekt bei 11% der Geräte bei 120 Gy auf (Hurkmans et al. 2005b). In beiden Studien wurden CIEDs direkt mit den gleichen Parametern bestrahlt.

Im Jahr 2016 wurden 59 CIEDs (34 HSM und 25 ICDs) mit 15 MV bis zu einer kumulativen Dosis von 70 Gy (Streustrahlung) bestrahlt. Die kumulative Dosis am CIED lag bei ca. 0,2 Gy. Die Telemetriestörung wurde in 1 HSM und 3 ICDs beobachtet (Zecchin et al. 2016).

In der Studie aus dem Jahr 2014 wurden 10 HSM und 2 ICDs mit 6 MV (1. Gruppe) und 18 MV (2. Gruppe) direkt bestrahlt. In der ersten Gruppe trat der Telemetrieverlust bei HSM bei einer KD von 150 Gy auf. In der zweiten Gruppe behielten alle Geräte ihre Telemetriefunktionen bei (Zaremba et al. 2014).

Nach Analyse dieser Studien gibt es hier kein einheitliches Muster. Es scheint, dass die Strahlenenergie einen größeren Einfluss als die kumulative Dosis auf die Telemetriestörung hat.

Ein Fallbericht einer 61-jährigen Patientin mit Mammakarzinom zeigte den Telemetrieverlust als das einzige Versagen des HSM, das nach direkter Bestrahlung bis zu einer kumulativen Dosis am CIED von 50 Gy auftrat (Frantz et al. 2003). Dies wurde durch einen Schwellenanstieg der Empfängerschaltkreise verursacht. Die HSM-Funktion und die Speicher blieben unverändert.

5.1.1.4 Batterie

Die Studie aus dem Jahr 1994 deutet darauf hin, dass die Erschöpfung der Batterie auf Leckströme, die durch Ladungsakkumulation im CMOS erzeugt werden, zurückgeführt werden kann. Diese Ströme erhöhen den Stromverbrauch und können die Herzschrittmacherbatterie schnell entladen (Souliman und Christie 1994) .

Der rasche Anstieg der Ladezeit mit steigender Strahlungsdosis bedeutete einen starken Rückgang der Batteriekapazität. Die Erschöpfung der Batteriekapazität wird durch den Anstieg des Stromverbrauchs verursacht. Diese Arbeit legt nahe, dass ein Anstieg des Leckstroms eine mögliche Ursache, wenn nicht die Hauptursache, für strahleninduzierte Schäden an ICD-Schaltkreisen (insbesondere Erschöpfung der Batterie) ist. Dies hängt wiederum von der kumulativen Strahlungsdosis ab, ohne Unterschied zwischen Photonen- und Elektronenstrahlung (Rodriguez et al. 1991).

In vitro-Studien an Herzschrittmachern und ICDs aus dem Jahr 2005 zeigten einen Zusammenhang zwischen Batterieentladung und einer hohen kumulativen Dosis. In der ersten Studie zeigten 5 von 19 HSM mehr als eine Woche nach der letzten Bestrahlung den ERI-Status bei einer kumulativen Dosis zwischen 120 und 130 Gy. Dieser Status war auf eine niedrige Batteriespannung zurückzuführen (Hurkmans et al. 2005b). In der Studie mit Kardioverter-Defibrillatoren zeigten 2 von 11 ICDs eine Verlängerung der Ladezeit der Batterie um 40-50% bei 120 Gy. Dies war in Reihenfolge die dritte Fehlfunktion in dieser Studie, die unmittelbar nach dem Unmöglichkeit der Schockabgabe und dem Sensingdefekt auftrat (Hurkmans et al. 2005a).

5.1.1.5 Eingangsschaltkreis – Sensing und elektromagnetische Interferenz (EMI)

Durch Strahlung verursachte Störungen der Empfindlichkeit von CIEDs können vorübergehend oder dauerhaft sein.

EMI ist eine Fehlfunktion des CIED, die durch die Einwirkung von elektrischer und magnetischer Energie verursacht wird. EMI kann durch direkten Kontakt der Energiequelle mit dem Körper (z. B. Elektrokoagulation oder Defibrillatoren) oder durch Strahlung entstehen, die keinen direkten Kontakt erfordert (z. B. MRT, PET, Lithotripsie und Megavolt-Strahlentherapie) (Munshi et al. 2008).

Der Herzschrittmacher kann während der Bestrahlung aufgrund der Wirkung der ionisierenden Strahlung oder aufgrund der von einem Linearbeschleuniger

erzeugten EMI ausfallen. Die von Linearbeschleunigern erzeugte EMI ist für verschiedene Maschinentypen unterschiedlich und die Auswirkung auf den CIED ist variabel (Last 1998). Durch Direktstrahlung entstehen abnormale elektrische Bahnen, die zu Überströmen führen. Diese Überströme werden als falsche Herzaktivität erkannt, die zu CIED-Störungen führen kann (Nakamura et al. 2020). Der am häufigsten beobachtete Einfluss von EMI auf die Aktivität von CIEDs ist die vorübergehende Hemmung der Stimulation beim Ein- oder Ausschalten des Beschleunigers (Hurkmans et al. 2005a).

Eine Fehlfunktion des CIED aufgrund von EMI ist normalerweise vorübergehend und wird nur beobachtet, wenn das Gerät ein- oder ausgeschaltet wird (Walz et al. 1975; Salmi et al. 1990; Souliman und Christie 1994; Last 1998; Baumann RC 2005; Miften et al. 2019). Es ist unwahrscheinlich, dass die meisten dieser Fehlfunktionen klinische Probleme verursachen (Last 1998).

In einer Studie aus dem Jahr 1995 mit 8 Herzschrittmachern wurde beobachtet, dass beim Ein- und Ausschalten des Geräts eine Hemmung des Schrittmacherimpulses an einem der beiden Linearbeschleuniger zu erwarten war (Venselaar et al. 1987). Es wurden keine dauerhaften Wirkungen gefunden.

In zwei in-vitro Studien aus dem Jahr 2005 wurden Interferenzen im Sinne des Under- und Oversensings beobachtet. In der ersten Studie mit 19 HSM wurde bei 8 eine Inhibition während Bestrahlung dokumentiert (Hurkmans et al. 2005b). In der zweiten Studie wurden die Interferenzen bei allen ICDs beobachtet (Hurkmans et al. 2005a). Sie erschienen in Form von Inhibition der Stimulation oder Auftreten von Tachykardien. Diese Fehlfunktionen traten während direkter Bestrahlung auf.

Die Studie, die ein Jahr später publiziert wurde, zeigte die Interferenzstörungen im Sinne einer Stimulationshemmung, einer schnellen artefaktsynchronisierten ventrikulären Stimulation und sogar einer VT/VF-Erkennung mit dem Risiko einer unangemessenen Tachykardietherapie in allen ICD-Systemen. Diese Fehlfunktionen traten bei direkter Bestrahlung auf und es gab keine Korrelation

zwischen Interferenzerkennung und kumulativer Dosis. Die Interferenz wurde nicht bei Streustrahlung beobachtet (Uiterwaal et al. 2006).

Die Studie aus dem Jahr 2020 mit 2 HSM und 2 CRT-Systemen verwendete die Strahlenenergie von 6 und 10 MV sowie verschiedene Dosisleistungen von 4 bis 14 Gy/Min. Die CIEDs wurden direkt bestrahlt. Die vorübergehenden Fehlfunktionen im Rahmen der Interferenz wurden dokumentiert (Nakamura et al. 2020).

Die permanenten Sensingdefekte wurden in in-vitro und in-vivo Studien beobachtet.

In den in-vitro-Studien traten diese Fehlfunktionen nach direkter Exposition gegenüber ionisierender Strahlung und als Ergebnis einer hohen kumulativen Dosis auf (Venselaar et al. 1987; Rodriguez et al. 1991; Hurkmans et al. 2005a, 2005b).

In der Studie aus dem Jahr 2005 mit 19 HSM wurden die Schwellenwertänderungen der Empfindlichkeit von mehr als 25% bei 120 Gy dokumentiert (Hurkmans et al. 2005b). Die andere Studie aus dem gleichen Jahr zeigte einen völligen Sensingverlust bei 3 von 11 ICDs bei einer KD zwischen 10 und 120 Gy. In einer folgenden Studie wurde bei 3 ICDs eine reduzierte Empfindlichkeitsschwelle von 50-65% (20-90 Gy) dokumentiert (Hurkmans et al. 2005a). Zwei andere Studien zeigten Sensingdefekte bei einer KD zwischen 100 und 920 Gy (Venselaar et al. 1987) sowie zwischen 16 und 226 Gy (Rodriguez et al. 1991). In-vivo Studien ergaben geringfügige Sensingdefekte in Form von Änderungen der Geräteeinstellungen (Tondato et al. 2009; Grant et al. 2015).

5.1.2 Kumulative Dosis

Die kumulative Dosis ist einer der wichtigsten Parameter bei der Strahlentherapie. Es ist bei weitem der am häufigsten untersuchte und erwähnte Faktor, der das mögliche Auftreten eines CIED-Fehlers während der Bestrahlung beeinflusst.

Nach den deutschen Empfehlungen sollte die kumulative Dosis am CIED 2 Gy nicht überschreiten. Sie wurde als einzelner Bestrahlungsparameter verwendet, um das Risiko eines Patienten mit CIED während der Strahlentherapie abzuschätzen (Gauter-Fleckenstein et al. 2015). Diese Leitlinie basiert auf den bisher durchgeführten in-vitro-Studien von 1994 bis 2014 und in-vivo Studien sowie Fallberichten von 1994 bis 2013.

Die kumulative Dosis sollte mit dem Behandlungsplanungssystem berechnet werden, wenn der CIED im Planungs-CT dargestellt wird (Gauter-Fleckenstein et al. 2015).

Die kumulative Dosis als einziger Bestrahlungsparameter, der während der Strahlentherapie verwendet wird, reicht nicht aus, um das Risiko eines CIED-Fehlers abzuschätzen. Die bisher durchgeführten Studien haben einen Einfluss anderer Parameter zusätzlich zur kumulativen Dosis (z.B. Strahlenenergie, Dosisleistung, Strahlungsart) auf CIED-Defekte gezeigt. Einige dieser Parameter sind in den deutschen Empfehlungen aufgeführt, werden jedoch nicht zur Abschätzung des Risikos der Patienten während der Strahlentherapie verwendet.

Darüber hinaus gibt es keine eindeutigen Hinweise auf den Unterschied zwischen 2 und 10 Gy, die als Strahlungsschwellendosen zur Unterscheidung zwischen geringem und mittlerem Risiko dienen können (Gauter-Fleckenstein et al. 2015). Trotzdem verwenden die deutschen Empfehlungen diese kumulative Dosiswerte zur Risikostratifizierung von CIED-Patienten, die sich einer Strahlentherapie unterziehen. Die Autoren erklären dieses Verfahren damit, dass diese kumulativen Dosiswerte zuvor in den Leitlinien von 1994 (Marbach et al. 1994) und 2012 (Hurkmans et al. 2012) verwendet wurden. Die Risikoabschätzung unter Berücksichtigung der kumulativen Dosis basiert daher auf den ältesten Empfehlungen. Immerhin gibt es die Ergebnisse von in-vitro und in-vivo Studien, die nach 2012 durchgeführt wurden, die keine signifikante Fehlfunktion während der CIED-Bestrahlung mit kumulativen Dosen > 2 Gy zeigten (Mollerus et al. 2014; Zaremba et al. 2014; Augustynek et al. 2016).

Laut dem Autor vieler in-vivo und in-vitro Studien mit CIEDs wurde ein direkter Zusammenhang zwischen einer CIED-Fehlfunktion und einer kumulativen Dosis

nicht fest etabliert (Zaremba et al. 2015). Es gibt immer noch viele Inkonsistenzen in Bezug auf die kumulative Dosis bei der Analyse der bisherigen Arbeiten. Einerseits gibt es Autoren (Mouton et al. 2002; Hurkmans et al. 2005b, 2005a; Munshi et al. 2008; Bagur et al. 2017) und Leitlinien (Marbach et al. 1994; Hurkmans et al. 2012; Gauter-Fleckenstein et al. 2015), die in erster Linie die Bedeutung der kumulativen Dosis als den wichtigsten Risikofaktor während der Strahlentherapie, bei dem eine CIED-Fehlfunktion auftreten kann, betonen. Gleichzeitig ignorieren sie den Effekt der Strahlenenergie auf den CIED oder erwähnen ihn nicht. Andererseits gibt es viele Studien und Richtlinien nach dem Jahr 2015, die belegen, dass die mögliche Ursache eines CIED-Fehlers während der Strahlentherapie komplexer ist und von vielen Parametern abhängt. Die Strahlenenergie scheint aber die wichtigste unter ihnen zu sein (Gelblum und Amols 2009; Grant et al. 2015; Zaremba et al. 2015; Indik et al. 2017; Zecchin und Severgnini et al. 2018; Miften et al. 2019).

Die Variabilität der kumulativen Dosis, die die CIED-Fehlfunktionen verursachen kann, ist signifikant. Dies wurde in vielen Studien dokumentiert. In der in-vitro Studie an 96 Herzschrittmachern liegt der Bereich zwischen 0,15 Gy und 140 Gy (Mouton et al. 2002). Hierbei ist zu beachten, dass die CIEDs direkt mit einer Energie von 18 MV bestrahlt wurden. Unter Berücksichtigung des aktuellen Wissensstandes können daher sekundäre Neutronen, die durch Anwendung hoher Energie erzeugt werden, eine mögliche Ursache für das CIED-Versagen sein. Andere in-vitro Studien, die drei Jahre später durchgeführt wurden, zeigten große Unterschiede in der CIED-Strahlungsempfindlichkeit von 0,5 Gy bis 120 Gy (Hurkmans et al. 2005a). Diese große Dosisvariabilität ist auf unterschiedliche Parameter der Experimente (z.B. Energie, Dosisleistung, Strahlungsart, Exposition) sowie auf die Unterschiede zwischen dem Typ und den Modellen des CIED zurückzuführen.

Der andere Autor fasst seine im Jahr 2013 durchgeführte in-vitro Studie so zusammen, dass die Bestrahlungstherapie mit niedrigerenergetischen Photonen bei ausgewählten Patienten trotz der hohen kumulativen Dosen am CIED sicher sein kann (Zaremba et al. 2014). In der ersten Gruppe wurde die

Strahlenenergie von 6 MV, die Dosisleistung von 6 Gy/min und die kumulative Dosis bis 150 Gy verwendet. Alle CIEDs wurden direkt bestrahlt. Unter solchen Bedingungen wurde nur ein Fehler für den ICD aufgezeichnet. In der zweiten Gruppe (18 MV) trat die erste Fehlfunktion bei 30 Gy auf.

Es gibt auch andere Studien, die keine CIED-Fehlfunktion zeigten, wenn die KD am CIED 10 Gy überschritt (Kapa et al. 2008; Zaremba et al. 2010; Wadasadawala et al. 2011; Kesek et al. 2012; Ahmed et al. 2014; Zaremba et al. 2014).

Im Jahr 2016 wurden, unter in-vitro Bedingungen, 2 CRT-Ds mit 6 MV, DL von 8 Gy/Min und bis einer kumulativen Dosis von 10 Gy bestrahlt (Augustynek et al. 2016). In dieser Studie wurden keine Fehlfunktionen dokumentiert.

Die Autoren einer in-vivo Studie aus dem Jahr 2010 unter Beteiligung von 45 Patienten haben die Sicherheit der Strahlentherapie bei CIED-Patienten nachgewiesen. Fünf Patienten mit HSM von 45 Patienten erhielten eine KD am CIED von mehr als 2 Gy und zwei Patienten mit ICD erhielten eine KD von mehr als 1 Gy. Mehr als die Hälfte (59%) der Patienten wurden mit 18 MV bestrahlt und 77% der Patienten erhielten eine DL von 6 Gy/min. Es wurde keine CIED-Fehlfunktion dokumentiert. Andernfalls glauben die Autoren, dass die empfohlene maximale KD von 2 Gy nicht immer korrekt ist. Ihrer Meinung nach ist der maximale KD, der die Fehlfunktion des CIED verursacht, möglicherweise nicht definiert. Trotzdem empfehlen sie, die KD für HSM < 2 Gy und für ICD < 1 Gy sowie eine niedrige DL (max. 300 Mu/min) beizubehalten (Ferrara et al. 2010).

Zwei in-vivo Studien aus dem Jahr 2015 mit 215 Patienten (Grant et al. 2015) und aus dem Jahr 2011 mit 62 Patienten (Soejima et al. 2011) zeigten keine Korrelation zwischen dem Auftreten einer CIED-Fehlfunktion und der kumulativen Dosis am CIED. In der ersten Arbeit wurden 46 Patienten (über 249 Bestrahlungssitzungen) mit einer KD am CIED >2 Gy bestrahlt (davon erhielten 11 Patienten >4 Gy am CIED). Bei 44 von ihnen wurde kein CIED-Defekt gefunden. Bei 2 Patienten mit einer KD am CIED (bei Auftreten des Fehlers) von 3,2 Gy und 2,9 Gy wurden entsprechend ein Datenverlust und ein

elektrischer Reset beobachtet. Beide Patienten erhielten eine Strahlenenergie von 18 MV. Die Autoren sehen die Ursache in hochenergetischer Strahlung. In der zweiten Studie wurde bei 6 von 62 Patienten eine KD am CIED von > 2 Gy angewendet. In dieser Gruppe wurde ebenfalls kein CIED-Defekt festgestellt.

Die Ergebnisse der Studie aus dem Jahr 2009 mit 33 Patienten mit ICDs (Gelblum und Amols 2009) und der bislang größten in-vivo Studie mit 560 Patienten (Zaremba et al. 2015) zeigen ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis und der Fehlfunktion des CIED. Darüber hinaus stellen die Autoren allgemein akzeptierte Empfehlungen in Frage, die dem Gerät verabreichte kumulative Dosis auf 2 bis 10 Gy zu beschränken. Die kumulative Dosis sollte nicht als einziger Risikofaktor für ein CIED-Versagen angesehen werden. Die Strahlenenergie über 10 MV war der stärkste Prädiktor für strahlungsinduzierte Geräteausfälle mit einem fünffach erhöhten Risiko (Zaremba et al. 2015).

Die in-vivo Studie mit 261 Patienten mit CIEDs, die sich einer Photonenstrahlung unterzogen haben, zeigte eine Fehlfunktion nur bei 4 Patienten (Brambatti et al. 2015). Es sollte hier betont werden, dass bei 3 von 4 dieser Patienten die kumulative Dosis am CIED bei weniger als 2 Gy lag und dass keine permanente Fehlfunktion beobachtet wurde. Bei 8 % der Patienten lag die KD am CIED über 2 Gy. Einer dieser Patienten erlitt eine CIED-Fehlfunktion in Form von inadäquater, ventrikulärer Stimulation (maximale Sensorstimulation, stabile Hämodynamik). Nach der Reprogrammierung funktionierte der CIED regelrecht. Bei den übrigen Patienten wurden keine CIED-Defekte festgestellt.

Ein Fallbericht eines 59-jährigen Patienten mit Bronchialkarzinom zeigte, dass trotz direkter Bestrahlung und einer hohen kumulativen Dosis am ICD keine Fehlfunktion auftrat (Ahmed et al. 2014). Die Entscheidung, den ICD nicht zu verlagern, obwohl er sich im Bestrahlungsbereich befand, wurde aufgrund der Multimorbidität des Patienten und der fehlenden Stimulationsabhängigkeit getroffen. Die maximale Dosis am CIED erreichte 52,4 Gy. Der Patient war während der Bestrahlung asymptomatisch und bis 6 Monate nach der Strahlentherapie wurde kein ICD-Defekt beobachtet.

Die in-vitro und in-vivo Studien haben Einschränkungen, beispielsweise in Bezug auf die Anzahl der CIEDs, Typ- oder Modell des CIED oder einen Datenmangel bezüglich anderer Bestrahlungsparametern gezeigt. Die Ergebnisse legen jedoch nahe, dass die derzeitige Empfehlung für die kumulative Dosis und Dosisleistung (Gauter-Fleckenstein et al. 2015) in Bezug auf die modernen CIEDs zu restriktiv ist. Wird eine solche Feststellung durch die Fachgremien übernommen, so kann das erhebliche Konsequenzen für die klinische Routine auslösen.

Die HRS-Konsenserklärung gibt keine Empfehlung für eine kumulative Dosis ab (Indik et al. 2017). Sie verweist auf die US-amerikanische Empfehlung aus dem Jahr 1994 (Marbach et al. 1994) für eine maximale kumulative Dosis von 2 Gy. Gleichzeitig betonen die Autoren, dass die oben genannte maximale kumulative Dosis in nachfolgenden Empfehlungen und Behandlungsprotokollen übernommen wurde. Es geschah trotz klinischer Studien mit höheren kumulativen Dosen, die einen begrenzten Zusammenhang zwischen Geräteausfall und einer kumulativen Dosis > 2 Gy zeigten. Die Autoren analysierten die Studien aus dem Jahr 2015 (Makkar et al. 2012; Brambatti et al. 2015; Grant et al. 2015; Zaremba et al. 2015) und zeigten, dass Strahlenenergie ein wichtigerer Parameter als die kumulative Dosis sein könnte. Darüber hinaus erwähnen sie die Studien, welche die Sicherheit nach Anwendung höherer kumulativer Dosen bis zu mindestens 5 Gy zeigten (Indik et al. 2017).

Eine große in-vivo Studie mit 230 Patienten mit CIEDs aus dem Jahr 2017 unterstreicht die Abhängigkeit der kumulativen Dosis von der Wahrscheinlichkeit eines CIED-Versagens (Bagur et al. 2017). Die Autoren legen nahe, dass die kumulative Dosis der stärkste Prädiktor für eine CIED-Fehlfunktion ist. Eine signifikante Einschränkung dieser Analyse ist der Mangel an Informationen über die angewendete Strahlenenergie, die Dosisleistung und die kumulative Dosis am CIED. Darüber hinaus wurde die Analyse der Patienten zwischen 2007 und 2014 durchgeführt. Daher hängt sie höchstwahrscheinlich mit CIEDs zusammen, die bis 2013 hergestellt wurden.

Obwohl die Studie aus dem Jahr 2017 stammt, gilt sie nicht für die neuesten CIED-Modelle.

Zusammenfassend ist die Schlussfolgerung aus dieser Studie bezüglich der kumulativen Dosis angesichts der Komplexität des CIED-Versagensmechanismus während der Strahlentherapie und in Bezug auf die neuesten CIED-Modelle ungenau und voreingenommen.

Bereits bei der Analyse der kumulativen Dosis kann der Schluss gezogen werden, dass die Abschätzung des Risikos einer CIED-Fehlfunktion unter Berücksichtigung von nur eines Strahlungsparameters ungenau und unzureichend zu sein scheint.

Die deutsche Leitlinie (Gauter-Fleckenstein et al. 2015) basiert auf den Ergebnissen von in-vivo und in-vitro Studien sowie auf den Fallberichten mit CIEDs, die bis 2014 durchgeführt wurden. Die neuesten CIEDs in diesen Studien sind Geräte mit dem CE-Zulassungsdatum vor dem Jahr 2012. Acht Jahre sind ein sehr langer Zeitraum, wenn man die technologische Entwicklung der CIEDs und modernen Methoden der Strahlentherapie berücksichtigt. Diese Empfehlungen für Patienten mit modernen CIEDs, die sich einer Strahlentherapie unterziehen, sind damit nicht auf dem neuesten Stand.

Die neuesten US-amerikanischen Empfehlungen (Miften et al. 2019) sowie Studien nach 2010 (Ferrara et al. 2010; Lucà et al. 2019) unterstreichen die Tatsache, dass es keine sichere maximale kumulative Dosischwelle gibt, unterhalb der keine Fehlfunktion des CIED auftritt. Bei der Beurteilung der maximalen kumulativen Dosis sollten verschiedene Variablen wie Typ, Modell und Hersteller des CIED sowie die Größe der Schaltung und die CMOS-Technologie mit variabler Kanallänge berücksichtigt werden (Tondato et al. 2009). Darüber hinaus ziehen die amerikanische und die italienische Leitlinie zur Bewertung des Risikos eines CIED-Versagens während der Bestrahlung die Art und Menge der Strahlungsenergie in Betracht (Zecchin und Severgnini et al. 2018; Miften et al. 2019). Dies sind sicherlich nicht die einzigen Parameter, die das Auftreten eines möglichen Fehlers beeinflussen. Dennoch ist die

Beurteilung des Patientenrisikos anhand dieser zusätzlichen Faktoren sicherlich genauer als die kumulative Dosis allein.

5.1.3 Dosisleistung

Die Dosisleistungseffekte können während der Bestrahlung vorübergehende Störungen (Interferenzen) verursachen und häufig mit EMI-Effekten verwechselt werden. Solche Störungen treten aufgrund strahlungsinduzierter Photoströme auf, die durch die hohe Dosisleistung erzeugt werden (Rodriguez et al. 1991). Die Intensität der Photoströme hängt von der momentanen Dosisleistung ab. Die Photoströme können bei hoher Dosisleistung signifikante Auswirkungen haben. Die möglichen Auswirkungen dieser Ströme führen zur Überlastung oder Blockierung der Schaltung oder zur elektrostatischen Änderung des Speicherinhalts. Sie können den Betrieb von MOS-Komponenten stören (Last 1998; Mouton et al. 2002). Der Grad der Schädigung ist meistens niedrig und hat nur geringe klinische Auswirkungen auf den Patienten und äußert sich als Rauschen, wenn der Strahlungsstrahl eingeschaltet ist (Miften et al. 2019; Nakamura et al. 2020).

Die Interferenzen durch die Dosisleistung verursachen keine permanenten Schäden, können jedoch manchmal zu schwerwiegenden klinischen Konsequenzen führen, insbesondere bei HSM-abhängigen Patienten oder Patienten mit Kardioverter-Defibrillatoren mit hohem Risiko für gefährliche, ventrikuläre Arrhythmien. Die wesentlichen Störungen umfassen: unangemessene ICD-Schockabgaben oder Stimulationsdefekte infolge Over- oder Undersensing, elektrische Resets, Änderungen in der Amplitude des elektrischen Signals (McCollough et al. 2007; Miften et al. 2019).

In der deutschen Leitlinie wird nur sehr wenig Bezug auf die Dosisleistung genommen. Für die maximale Dosisleistung wurde kein spezifischer Wert angegeben. Die Leitlinie enthält Informationen darüber, dass die im Isozentrum regelmäßig verwendeten Dosisleistungen zwischen 1 und 10 Gy/min liegen. Wenn der CIED nicht innerhalb des Bestrahlungsfeldes platziert ist, ist die

Dosisleistung am CIED etwa zehn Mal niedriger (<1 Gy/Min) (Gauter-Fleckenstein et al. 2015). Sowohl die deutsche (Gauter-Fleckenstein et al. 2015) als auch die US-amerikanische Leitlinie (Miften et al. 2019) zitieren die Studie aus dem Jahr 2002 (Mouton et al. 2002). Diese Studie wurde an 96 HSM unter Verwendung von Photonenstrahlung durchgeführt. Es wurden verschiedene Dosen und Dosisleistungen appliziert. Die Autoren berichteten über signifikante Fehlfunktionen des HSM bereits bei einer Dosisleistung von 0,05 Gy/min und kumulativer Dosis von 0,15 Gy. Es sollte berücksichtigt werden, dass eine so niedrige Dosisleistung, bei der das Versagen auftrat, wahrscheinlich auf die hohe Strahlenenergie (18 MV) und damit auf den Einfluss von sekundären Neutronen zurückzuführen war. Trotz anderer bisher durchgeführter Untersuchungen (Zaremba et al. 2014; Aslian et al. 2020; Nakamura et al. 2020), sind die Ergebnisse dieser 18 Jahren alten Studie über die maximal zulässige Dosisleistung von 0,02 Gy/min aus unverständlichen Gründen bis heute in der aktuellen Leitlinie enthalten (Gauter-Fleckenstein et al. 2015; Miften et al. 2019).

In einer Studie aus dem Jahr 2014 wurden die Auswirkungen von Photonenstrahlung mit hoher und niedriger Energie (6 MV vs. 18 MV) auf moderne CIEDs verglichen (Zaremba et al. 2014). Diese Studie ergab, dass die hochenergetische Photonenstrahlung viel schädlicher für die modernen CIEDs als die Bestrahlung mit niedriger Energie ist. In der ersten Gruppe wurde die Strahlenenergie von 6 MV, die Dosisleistung von 6 Gy/Min und die kumulative Dosis von 150 Gy verwendet. Alle CIED wurden direkt bestrahlt. Unter solchen Bedingungen wurde nur ein Fehler für den ICD (Verlust der Telemetrie) aufgezeichnet. Alle CIEDs die mit 18 MV Strahlenenergie behandelt wurden, zeigten einen gewissen Grad an Fehlfunktion. Der ICD verlor bei 44 Gy Patientendaten. Die häufigste Fehlfunktion bei Herzschrittmachern war ein elektrischer Reset (bei einer kumulativen Dosis von 30 bis 150 Gy), der eine Rückkehr in den sicheren Modus (*Safe Mode*) bewirkte. Diese Studie hat Einschränkungen hinsichtlich der Anzahl der CIEDs (10xHSM, 2xICD). Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die Dosisleistung über 0,2 Gy/min

sicher ist. Diese Studie zeigte auch, wie bedeutend der Einfluss der sekundären Neutronen auf das Auftreten von Fehlfunktionen ist.

Die hochenergetischen Röntgenstrahlen, die in der konventionellen Strahlentherapie verwendet werden, können einen Abflachungsfilter (FF – flattening filter) im Behandlungskopf des medizinischen Beschleunigers aufweisen oder nicht (FFF – flattening filter-free). Dieser Filter bietet ein flaches Dosisprofil, sodass die maximale DL ≤ 8 Gy/min beträgt. Die FFF-Bestrahlung kann eine hohe Dosisleistung liefern. Sie wurde kürzlich in der stereotaktischen Strahlentherapie bei Tumorerkrankungen des Kopfes und des Halses, der Halswirbelsäule und der Lunge eingesetzt (Nakamura et al. 2020).

Im Jahr 2020 wurde eine Studie über die Auswirkung einer Dosisleistung > 8 Gy/min auf die Funktion von CIED durchgeführt (Nakamura et al. 2020). Sie basierte auf den Ergebnissen des Hemmungs- und des Asynchronietests der CIEDs. Die Studie ging von der Möglichkeit einer direkten vorübergehenden CIED-Bestrahlung infolge plötzlicher Bewegungen des Patienten aus. In dieser Studie wurde die Beziehung zwischen der Dosisleistung und den Fehlfunktionen des CIED gezeigt. Die vorübergehenden CIED-Störungen während der Bestrahlung wurden ab 4 Gy/Min beobachtet. Nachdem die Bestrahlung abgeschlossen war, kehrte jeder CIED zu seiner normalen Funktion zurück. Die Autoren verweisen auf die elektromagnetische Interferenz als Ursache für die CIED-Fehlfunktionen. Die aufgetretenen Fehlfunktionen waren transient. Die CIEDs wurden bis 24 Gy bestrahlt und bis zu dieser Dosis wurden keine signifikante Fehlfunktion dokumentiert.

Die in-vivo Studie mit 215 CIED-Patienten, die den 249 Bestrahlungszyklen unterzogen wurden, zeigte drei vorübergehende Interferenzen, die allerdings zu keinen klinischen Effekten führten. Die verwendeten Energien lagen bei 6 MV, 10 MV und 18 MV. Die Dosisleistung wurde von den Autoren der Studie nicht angegeben (Grant et al. 2015).

Eine kürzlich durchgeführte Studie umfasste ein in-vitro Experiment und eine Patientenanalyse in der eine stereotaktische Strahlentherapie unter Verwendung von ausgleichsfilterfreier Bestrahlung (FFF) mit variablen

Dosisleistungen untersucht wurde (Aslian et al. 2020). Die klinische Analyse umfasste 28 Patienten mit CIEDs. Dreizehn von ihnen haben sich einer SBRT-FFF mit Energie von 6 bis 10 MV und DL von 1,4 Gy/min bis 2,4 Gy/min unterzogen. Die restlichen 15 Patienten erhielten eine SBRT mit 6 MV und DL von 0,6 Gy/min. Die mittlere KD am CIED betrug 0,2 Gy. Es wurde kein CIED-Defekt beobachtet. Der experimentelle Teil enthielt 30 CIEDs. Die Geräte wurden in zwei Gruppen verteilt. Die erste Gruppe (8 CIEDs) wurde mit 2 Energien (6 und 10 MV) und variabler DL von 0,4 Gy/min bis 2,4 Gy/min bestrahlt. Ein Sensingdefekt wurde zwischen 1,2 und 1,6 Gy/min beobachtet und war unabhängig von der verwendeten Energie. In der zweiten Gruppe wurden vier klinische Szenarien mit einer Energie von 6 bis 10 MV und DL von 1,4 bis 2,4 Gy/min verwendet. Die CIED-Fehlfunktionen traten bei Energien von 10 MV und DL von 2,4 Gy/min in Form eines inadäquaten Sensings und einer Änderung der Parameter auf. Es wurde kein permanenter CIED-Defekt dokumentiert.

Zusätzlich zeigen 2 Fallberichte aus den Jahren 2012 (Kesek et al. 2012) und 2019 (Lee und Seol 2019) die sichere Anwendung einer höheren Dosisleistung. In beiden Fällen handelte es sich um Patienten mit Bronchialkarzinom. Bei dem ersten HSM-Patienten wurde IMRT mit einer KD von 80 Gy und einer DL von bis zu 7 Gy/min (kurzfristig) verwendet (Kesek et al. 2012). Bei dem zweiten ICD-Patienten lag die KD bei 60 Gy und die Dosisrate bei 4 Gy/min (Lee et al. 1986). In beiden Fällen wurden keine Defekte oder Störungen des CIED beobachtet. Diese Studien liefern 2 wichtige Informationen. Erstens verursacht die hohe Dosisleistung höchstens vorübergehende Fehlfunktionen. Eine weitere wichtige Schlussfolgerung ist die Möglichkeit einer sicheren Verwendung von einer $DL > 0,2$ Gy/min.

Die US-amerikanischen Empfehlungen weisen darauf hin, dass die Dosisleistungseffekte in der Literatur nicht ausreichend von der kumulativen Dosis und den SEU-Effekten getrennt wurden. Außerdem wurden sie häufig als EMI-Effekte falsch bezeichnet (Miften et al. 2019). Zusätzlich unterstreichen und erklären die Autoren, warum es so schwierig ist, eine maximale Dosisleistung am CIED festzulegen. Diese Schwierigkeit ist hauptsächlich auf

sehr wenige Studien in Bezug auf die Dosisleistung und Studien, in denen die Dosisleistung analysiert wurde, jedoch nicht als separater Parameter, zurückzuführen. Die unterschiedlichen Dosisleistungen können extrem unterschiedliche klinische Auswirkungen für den Patienten induzieren, von einem transienten, milden Defekt bis zu schwerwiegenden klinischen Konsequenzen (z.B. Asystolie oder gefährliche ventrikuläre Arrhythmien). Darüber hinaus besteht eine komplexe Beziehung zwischen der Dosisleistung, der Frequenz der Dosisimpulse und CIED- Sensing-Band Faktoren, die unter anderem zur inkonsistenten und unklaren Beurteilung der Dosisleistung beitragen. Außerdem es ist unklar, welche Zeitskala für DL-Effekte am relevantesten ist: Dosis pro LINAC-Impuls, Dosis pro Sekunde, Dosis pro Minute (erhöht in VMAT) oder Dosis pro Fraktion (erhöht in SBRT oder SRS). In den US-Empfehlungen wird keine maximale Dosisleistung angegeben. Es wurden 5 Studien aufgeführt (Mouton et al. 2002; Solan et al. 2004; Sundar et al. 2005; Gelblum und Amols 2009; Hudson et al. 2010), in denen die Einhaltung einer DL von 0,2 Gy/min oder weniger empfohlen wird (Miften et al. 2019). Die Autoren dieser Studien wurden hauptsächlich von der Studie aus dem Jahr 2002 angetrieben (Mouton et al. 2002).

Wenn der Patient von der höheren Dosisleistung der IMRT/VMAT-, SBRT- oder FFF profitieren würde, ist dies gemäß AAPM zulässig. Ein solcher Patient sollte während der Untersuchung sehr sorgfältig beobachtet werden, auch wenn die kumulative Dosis niedrig ist (Miften et al. 2019).

Viele Autoren stellen fest, dass eine hohe Dosisleistung nur passagere Störungen (das heißt nur für die Dauer der Bestrahlung) beim Betrieb von HSM/ICD verursacht. Dies wurde durch Studien bestätigt. Trotzdem besteht immer noch Unsicherheit darüber, ob es sich nur um vorübergehende Störungen handelt. Dies ist auf die Ergebnisse der Studie, in der bei einer Dosisrate von 0,5 Gy/min, KD am CIED von 0,15 Gy und einer Strahlenenergie von 18 MV ein signifikanter und permanenter Defekt des Herzschrittmachers dokumentiert wurde, zurückzuführen (Mouton et al. 2002). Wie bereits erwähnt, kann die Ursache hier nach dem aktuellen Wissen und retrospektiv in der hochenergiereichen Strahlung zurückverfolgt werden. Trotz hoher

Wahrscheinlichkeit aus heutiger Perspektive bleibt es jedoch eine Vermutung. Darüber hinaus ist ein Aspekt die noch kleine Anzahl von Studien, die sich allein mit der Dosisleistung als Parameter, der für das mögliche Auftreten eines dauerhaften Ausfalls des CIED verantwortlich ist, befassen. Gemäß den US-amerikanischen Empfehlungen ist die überwiegende Mehrheit der Dosisleistungseffekte auf CIEDs nur vorübergehend (Miften et al. 2019).

Ein praktischer und sicherer Kompromiss besteht darin, dass bei sorgfältiger Patientenüberwachung während und nach der Strahlentherapie höhere Dosisleistungen verwendet werden können. Besondere Aufmerksamkeit sollte HSM-abhängigen Patienten oder Patienten mit ICD oder CRT-D mit hohem Risiko für ventrikuläre Arrhythmien gewidmet werden.

Zusammenfassend gibt es keine spezifische Empfehlung bezüglich der maximal zulässigen Dosisleistung, insbesondere wenn der CIED im Bestrahlungsfeld platziert werden muss. Eine solche Situation ist in einem klinischen Umfeld eine Rarität. Andererseits ist die Bestrahlung von Tumoren in der Nähe des CIED häufiger. Die Empfehlung bezüglich der maximalen zulässigen Dosisleistung fehlt und muss dringend formuliert werden. Sie sollte auf den neuen Studienergebnissen mit modernen CIEDs (nach 2015) basieren. Darüber hinaus sollten die derzeit verfügbaren modernen Bestrahlungsgeräte und ihre technischen Fähigkeiten zum Schutz des Patienten berücksichtigt werden.

5.1.4 Strahlungsart, Strahlenenergie und sekundäre Neutronen

Bei der Strahlentherapie werden Photonen-, Protonen-, Elektronen- und Kohlenstoffionen verwendet. Die Photonenbasierte Bestrahlung wird am häufigsten indiziert.

Während der Bestrahlung mit Photonen mit einer Energie von mehr als 10 MV werden in Teilen des Beschleunigers sekundäre Neutronen erzeugt. Dies geschieht auch bei anderen Energiearten. Jede klinisch verwendete Protonenstrahlung, Elektronenstrahlung > 20 MeV und alle klinisch

verwendeten Methoden mit radioaktiven Isotopen verursachen die Bildung von sekundären Neutronen (Indik et al. 2017). Dieser Prozess tritt infolge der Reaktion der Filter und Abschirmelemente auf (Wilkinson et al. 2005; Hashimoto et al. 2012). Die sekundären Neutronen können in CIED hauptsächlich durch Bor und Lithium, die im Speicher und in Batterien enthalten sind, eingefangen werden. Dies kann zu Softwarefehlern und damit zu einer CIED-Fehlfunktion führen (Gelblum und Amols 2009; Elders et al. 2013; Zecchin et al. 2016). Laut einigen Forschern kann Photonenstrahlung, selbst wenn eine aktive Scanning-Methode oder Abschirmung verwendet wird, den Neutroneneffekt nicht vollständig beseitigen (Hashimoto et al. 2012; Zecchin et al. 2016). Die Einwirkung von sekundären Neutronen variiert je nach Modell und Hersteller (Hashimoto et al. 2012).

In der deutschen Leitlinie werden die Strahlungsarten in geringem Umfang erwähnt (Gauter-Fleckenstein et al. 2015). Die Elektronenstrahlung ist mit einem geringeren Risiko für CIED-Ausfälle verbunden, was mit einer geringeren Produktion von Neutronen bei gleicher Nennenergie verbunden ist. Die Analyse der Neutronen-Entstehung im Bereich zwischen 15 MeV und 25 MeV ist ohne Bedeutung für den klinischen Einsatz, welcher sich bei HSM und ICD-Trägern auf die Energie von 6 MeV beschränkt. Die Verwendung von Elektronen in der Nähe dieser Geräte ist eine Rarität.

Außerdem erwähnt die Leitlinie die Partikelstrahlung nur in einem Absatz. Das Problem wird ausgesprochen, aber das Thema wird nicht entwickelt. Vier Studien von PBT wurden zitiert, aber die endgültige Schlussfolgerung ist, dass sichere Strategien für molekulare Strahlung nicht entwickelt werden können (Gauter-Fleckenstein et al. 2015).

Das Risiko einer CIED-Fehlfunktion variiert stark mit der Protonen- und Photonenbestrahlung (Gomez et al. 2013). Dies liegt daran, dass bei Protonenstrahlung, unabhängig von der verwendeten Energie, sekundäre Neutronen erzeugt werden (Indik et al. 2017). Nach Angaben eines anderen Studienautors sind *soft errors* aufgrund protoneninduzierter Neutronen in ICDs selten, aber unvermeidlich und unvorhersehbar (Hashimoto et al. 2012).

Die in-vivo Studien unter Verwendung der Protonenstrahlung zeigten, dass die Inzidenz von CIED-Fehlfunktionen höher sein kann als bei der Photonenstrahlentherapie (Oshiro et al. 2008; Gomez et al. 2013; Ueyama et al. 2016; Zecchin et al. 2016).

In allen bisher mit CIEDs und der Verwendung von PBT durchgeführten Studien wurden Fehlfunktionen beim Betrieb von CIED festgestellt (Raitt et al. 1994; Oshiro et al. 2008; Hashimoto et al. 2012; Gomez et al. 2013; Ueyama et al. 2016).

Die durch Strahlung erzeugten sekundären Neutronen können unterschiedliche klinische Konsequenzen präsentieren. Eine signifikante CIED-Fehlfunktion wurde schon im Jahr 1994 im einem Fallbericht beschrieben (Raitt et al. 1994). In dieser Studie wurde eine Protonenstrahlung mit einer kumulativen Dosis am CIED von 0,9 Gy verwendet. Die Fehlfunktion manifestierte sich als "Runaway-Pacemaker" also Schrittmacher-getriebene Tachykardie.

Eine leichtgradige und vorübergehende CIED-Fehlfunktion als Folge der Neutronen im Rahmen der PBT wurde in einer in-vivo Studie aus dem Jahr 2008 beschrieben (Oshiro et al. 2008). Bei 2 von 8 Patienten traten 3 CIED-Defekte nach PBT aus. Dies waren keine signifikanten Fehler, betonten jedoch die Bedeutung von sekundären Neutronen als Faktor, der zum CIED-Versagen führen kann.

In einer in-vivo Studie mit 42 Patienten mit Verwendung einer PBT traten bei 5 Patienten 6 CIED-Fehlfunktionen auf. 5 von 6 Fehlfunktionen wurden als elektrischer Reset bezeichnet und traten bei Patienten auf, die im Thoraxbereich bestrahlt wurden. Alle CIED-Resets traten bei applizierten Neutronendosen auf das Gerät von mindestens 300 mSv auf. Die Autoren schlagen vor, dass die Wahrscheinlichkeit dieses Ergebnisses nicht direkt mit der verabreichten kumulativen Dosis korreliert, sondern eher ein zufälliges Ergebnis ist (Gomez et al. 2013).

Eine Studie aus dem Jahr 2016 ergab bei 2 von 7 Patienten nach Protonenbestrahlung einen elektrischen Reset (Ueyama et al. 2016).

Die häufigsten Fehler bei CIEDs infolge von Protonenstrahlung sind der elektrische Reset und Abweichung von der programmierten Stimulationsfrequenz im Sinne eines "Runaway"-HSM.

Dies zeigt, dass Protonenbestrahlung eine Herausforderung darstellt und für CIED-Patienten nicht sicher ist. Aufgrund der geringen Anzahl von Studien kann derzeit jedoch nicht festgestellt werden, ob bei Patienten mit CIED generell eine PBT kontraindiziert sein soll. Wenn es möglich ist, sollte sicherlich eine andere Art von Strahlung verwendet werden, z. B. Elektronen- oder Photonenstrahlung mit niedriger Energie. Wenn es andererseits klinisch notwendig ist, sollte der Patient als Hochrisikopatient behandelt werden. Die Vorsichtsmaßnahmen sind indiziert.

Die Leitlinie für Patienten mit CIEDs, die sich einer Strahlentherapie unterziehen, sollte nach der Behandlungsmodalität individualisiert werden (Gomez et al. 2013). Dies ist sicherlich eine korrekte Annahme. Die neuen Empfehlungen sollten mehr Informationen über die Art der Bestrahlung und ihre Anwendbarkeit bei Patienten mit CIED enthalten.

Das Ziel der 2016 durchgeführten in-vitro Studie war die Bewertung des Risikos und des Mechanismus der Fehlfunktion von CIEDs, die hochenergetischer Strahlung ausgesetzt waren (Zecchin et al. 2016). Die Studie sollte den Verlauf der Bestrahlung des Prostatakarzinoms simulieren (KL 70 Gy, Strahlenenergie von 15 MV, KL am CIED < 2 Gy). Von den 59 Geräten wurde bei 13 (52%) ICDs und bei 6 (18%) HSM ein Softwarefehler festgestellt. Das Intervall zwischen Herstellungsjahr und Bestrahlung unterschied sich statistisch nicht für beschädigte und unbeschädigte HSM, während für ICDs die ausgefallenen Modelle älter waren als die unbeschädigten Modelle.

In einer Studie aus dem Jahr 2013 wurden die Auswirkungen von Photonenstrahlung mit hoher und niedriger Energie (6 MV vs. 18 MV) auf moderne CIEDs verglichen (Zaremba et al. 2014). Diese Studie ergab, dass die hochenergetische Photonenstrahlung viel schädlicher als die Bestrahlung mit niedriger Energie für moderne CIEDs ist. In der ersten mit 6 MV bestrahlten CIED-Gruppe wurde bei der kumulativen Dosis von 150 Gy nur ein Defekt

aufgrund des Verlustes der Telemetrie beobachtet. Alle CIEDs, die mit 18 MV Strahlenenergie behandelt wurden, zeigten einen gewissen Grad an Fehlfunktion. Der ICD verlor bei 44 Gy Patientendaten. Im Fall von Herzschrittmachern war die häufigste Fehlfunktion ein elektrischer Reset (bei einer kumulativen Dosis von 30 bis 150 Gy), der eine Rückkehr in den sicheren Modus (*Safe Mode*) darstellte. Der Autor dieser Studie betont auch, dass bei Strahlentherapie mit niedriger Energie die Verlagerung der CIED bei sorgfältig ausgewählten Patienten vermieden werden kann.

Die andere Autoren fanden heraus, dass Streustrahlung mit 18 MV-Photonen im Vergleich zu 10 MV zu mehr Software-Fehlern führte (Hashii et al. 2013). Es wurde hauptsächlich durch sekundäre Neutronen verursacht. Die Studie wurde an 8 ICDs durchgeführt (4 ICDs vom Jahr 2003 und 4 ICDs vom Jahr 2006). Das Modell vom 2006 hatte weniger schwerwiegende Fehler.

Im Jahr 2004 wurde ein Fallbericht eines 67-jährigen Mannes mit ICD und Bronchialkarzinom präsentiert (Thomas et al. 2004). Der Patient wurde mit 18 MV bis zu einer kumulativen Dosis von 56 Gy bestrahlt. Der ICD befand sich außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Es wurde keine kumulative Dosis am CIED berechnet. Während der ICD-Abfrage wurde ein elektrischer Reset festgestellt.

Ein ähnlicher Fall des elektrischen Resets eines Einkammer-ICD wurde 4 Jahre später bei einem Patienten mit Prostatakarzinom beschrieben (Lau et al. 2008). Der Patient erhielt eine externe Strahlentherapie des Beckens mit 23-MV-Photonen. Während der Bestrahlung wurde zweimal ein elektrischer Reset des ICD beobachtet. Der elektrische Reset als Sicherheitsfunktion setzt die Parameter des Geräts zurück, um die Grundfunktionen des Geräts sicherzustellen. Der CIED-Defekt wurde höchstwahrscheinlich durch den Einfluss sekundärer Neutronen verursacht.

In einer Studie aus dem Jahr 2009 wurde ein elektrischer Reset bei einem von 33 Patienten beobachtet. Der Patient wurde mit 15 MV Energie bestrahlt (Gelblum und Amols 2009).

In einer anderen Studie aus dem Jahr 2011 wurde eine Fehlfunktion bei einem Patienten mit Prostatakarzinom (1 von 62 Patienten) im Sinne eines elektrischen Resets dokumentiert (Soejima et al. 2011). Dieser Patient wurde mit einer Strahlenenergie von 15 MV bis einer KD von 74 Gy behandelt. Diese Fehlfunktion wurde durch Reprogrammierung repariert. Bei 6 anderen Patienten mit einer KD am CIED über 2 Gy wurde keine CIED-Fehlfunktion festgestellt. Die beiden Autoren dieser Studien spekulieren, dass die Ursache der CIED-Fehlfunktion der Einfluss von sekundären Neutronen war, die infolge hoher Strahlenenergie erzeugt wurden.

In der Studie aus dem Jahr 2012 erhielten 15 ICD-Träger eine Strahlentherapie (Elders et al. 2013). In 5 von 17 (29%) Strahlentherapien (Strahlentherapie mit Energie von 10 MV und 18 MV) traten 6 Fehlfunktionen des ICDs (35%) auf. Die ICDs befanden sich außerhalb des direkten Strahlungsfeldes und die kumulative Strahlendosis für den ICD lag bei weniger als 1 Gy. Die Ergebnisse dieser Studie deuten auf eine mögliche Wechselwirkung zwischen Neutronen und Bor, bei einer Strahlenenergie von ≥ 10 MV, in den internen Schaltkreisen des ICD hin, die zu weichen Fehlern und Gerätausfällen führt.

Im selben Jahr wurde eine in-vivo Studie mit 69 Patienten veröffentlicht (Makkar et al. 2012). In dieser klinischen Analyse wurden 2 Patienten mit CIED-Fehlfunktion in Form eines partiellen elektrischen Resets identifiziert. Beide Fälle traten bei ICD-Patienten auf, die hochenergetische Photonenstrahlung (16 MV) erhielten. Die Bestrahlung wurde bei diesen Patienten nach Reprogrammierung des CIED und nach Reduzierung der Strahlenenergie zu 6 MV weitergeführt. Es wurde keine weitere Fehlfunktion dokumentiert. Die Autoren betonen die Tatsache, dass eine Fehlfunktion von CIED aufgrund der Streustrahlung ein seltenes Ergebnis ist. Darüber hinaus spekulieren sie, dass die möglichen Ursachen für den partiellen elektrischen Rest entweder die Wirkung von sekundären Neutronen, die Streustrahlungsdosis am CIED oder EMI waren.

Die drei Studien aus dem Jahr 2015 waren die ersten in-vivo Studien mit einer signifikanten Anzahl von Patienten, die eine objektive Analyse der Wirkung von

Strahlung auf CIEDs in einem klinischen Umfeld ermöglichten (Brambatti et al. 2015; Grant et al. 2015; Zaremba et al. 2015).

Die bislang größte Studie von 560 Tumorpatienten mit CIEDs, die sich einer Strahlentherapie unterzogen, wurde im Jahr 2015 publiziert (Zaremba et al. 2015). In dieser Studie wurden alle Arten von CIEDs untersucht. Der Bereich der kumulativen Dosis für den Tumor lag zwischen 20 und 70 Gy (keine Angaben bezüglich KD am CIED), die Energie lag bei 6, 15 oder 18 MV. Es wurden 14 Fehlfunktionen (3,1 %) dokumentiert. Der häufigste Fehler (11 von 14) trat in Form eines elektrischen Resets auf. Die mittlere kumulative Dosis lag bei 46,5 Gy. In 11 der 14 CIED-Fehler wurden Energien zwischen 15 und 18 MV verwendet.

Die zweite Studie umfasste 261 Patienten (Brambatti et al. 2015). Die Patienten wurden mit einer Energie von 6 MV, 10 MV oder 18 MV bestrahlt. 8% der Patienten erhielten eine kumulative Dosis am CIED von mehr als 2 Gy. Eine CIED-Fehlfunktion wurde in 4 Fällen (1,5%) festgestellt. Der Defekt manifestierte sich in Form eines elektrischen Resets (Energie: 18 MV) und einer ventrikulären Stimulation mit maximaler Sensorsrate (keine Angaben bezüglich verwendeter Energie). In diesen beiden großen Studien wurde kein permanenter Ausfall des CIED festgestellt, der einen Aggregataustausch erforderlich machen würde. Alle Defekte waren vorübergehend und konnten durch Reprogrammierung behoben werden.

Die dritte und letzte große in-vivo Studie wurde mit Beteiligung von 215 Patienten durchgeführt (Grant et al. 2015). Die während der Bestrahlung verbrauchte Energie lag bei 6 MV, 15 MV oder 18 MV. Über 20% der Patienten erhielten eine kumulative Dosis am CIED von mehr als 2 Gy. Die CIED-Fehlfunktionen wurden in 18 von 249 Strahlungssitzungen beobachtet. Die drei Fehler traten in Form von vorübergehenden Interferenzen auf und die restlichen 15 in Form von sogenannten SEUs (5 x Datenverlust, 8 x Parameterreset und 2 x irreversibler Reset). Diese 15 Fehlfunktionen traten bei Neutronen-erzeugender Strahlung auf (Energie > 10 MV).

Die Autoren der oben genannten Studien betonen unter anderem, dass keine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten der Fehlfunktionen des CIED und der Größe der kumulativen Dosis gefunden wurde. Die Strahlenenergie über 10 MV war die Hauptdeterminante für die CIED-Fehlerentwicklung.

Die Autoren der deutschen Leitlinie aus dem Jahr 2015 (Gauter-Fleckenstein et al. 2015) führten eine in-vivo Studie mit 155 Patienten (200 RT-Fraktionen), die im Jahr 2020 veröffentlicht wurde, durch (Gauter-Fleckenstein et al. 2020). In dieser Studie wurden 2 Patientengruppen unterschieden. Die erste Gruppe mit 124 Patienten (160 RT-Fraktionen zwischen 05.2011 und 07.2016, Energie von 6 MV) wurde nach der deutschen Leitlinie aus dem Jahr 2015 behandelt. Die zweite Gruppe umfasste 31 Patienten (40 RT-Fraktionen zwischen 07.2007 und 04.2011, Energie von 6 bis 23 MV) und wurde nach der US-amerikanischen Leitlinie aus dem Jahr 1994 (Miften et al. 2019) behandelt. Die kumulative Dosis am CIED-Aggregat und den Elektroden lag in der ersten Gruppe im Bereich von 0 bis 5,37 Gy beziehungsweise von 1,02 bis 72,7 Gy. In der ersten Gruppe wurde nur eine Fehlfunktion während der Elektronenstrahlung dokumentiert. In der zweiten Gruppe ergaben sich sieben Fehlfunktionen, davon traten fünf bei einer Energie von 18-23 MV, eine trat bei 10 MV und eine trat bei 6 MV auf. Die Fehlfunktion bei 6 MV, im Sinne einer inadäquaten Schockabgabe des ICD's, entstand durch die Verschiebung des ICD's in das Strahlungsfeld. Die KD am CIED lag bei allen Fehlfunktionen unter 2 Gy. Bei der Analyse der Ergebnisse dieser Studie geben die Autoren zu, dass die kumulative Dosis wahrscheinlich kein signifikanter Parameter für die Risikostratifizierung eines CIED-Versagens während der Bestrahlung ist. Die Autoren bestätigen die erhebliche Rolle der Strahlenenergie beim Auftreten von CIED-Fehlfunktionen. Darüber hinaus empfehlen die Autoren bei CIED-tragenden Tumorpatienten, die sich einer Strahlentherapie unterziehen, eine Energie von nicht mehr als 6 MV zu verwenden. In der Zusammenfassung dieser Studie betonen die Autoren die Notwendigkeit, die Leitlinie basierend auf dem heutigen Wissen über die Strahlentherapie bei Patienten mit CIED neu zu bewerten.

Diese Fallberichte und in-vivo Studien zeigten den signifikanten Effekt der hochenergetischen Strahlentherapie auf CIEDs bei einer niedrigen kumulativen

Dosis ohne direkte Bestrahlung. In diesem Fall sollte die Auswirkung von Neutronen auf das Versagen berücksichtigt werden. Die Autoren weisen auch darauf hin, dass die kumulative Dosis nicht der einzige Parameter sein sollte, der für mögliche Defekte verantwortlich ist (Lau et al. 2008; Gelblum und Amols 2009; Soejima et al. 2011; Grant et al. 2015; Zaremba et al. 2015).

Die hochenergetische Strahlung kann erforderlich sein, um tiefliegende Strukturen wie die Prostata zu behandeln, während die Behandlung von Mammakarzinomen, obwohl näher an einem CIED, normalerweise weniger Energie erfordert. Folglich werden keine sekundären Neutronen erzeugt oder sind klinisch unbedeutend. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Strahlung in der Nähe der CIEDs oder CIED-Direktstrahlung oder eine kumulative Dosis am CIED > 2 Gy im Vergleich zu hochenergetischer Bestrahlung (> 10 MV) ein geringeres Ausfallrisiko aufweisen können (Zecchin et al. 2016).

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der oben beschriebenen Studien wird der Schluss gezogen, dass bei Verwendung einer Strahlenenergie von > 10 MV trotz niedriger kumulativer Dosis auf dem CIED durch Streustrahlung die CIED-Fehlfunktion auftreten kann. Aus diesem Grund wird empfohlen, zusätzlich zur Begrenzung der kumulativen Dosis die Photonenstrahlenenergie während der Behandlung von Patienten mit CIED unter 10 MV zu halten (Hurkmans et al. 2005b; Gelblum und Amols 2009; Hashimoto et al. 2012; Elders et al. 2013; Hashii et al. 2013).

Die deutsche Empfehlung für Strahlenenergie lautet wie folgt:

„Bei allen CIED sollte die Strahlenenergie auf 6 MV ($- 10$ MV) limitiert werden. Die Energien $> 6-10$ MV verursachen eine übermäßige Bildung von sekundären Neutronen, die den RAM oder CMOS schädigen ” (Gauter-Fleckenstein et al. 2015)

Der Konsenserklärung der Experten der Herzrhythmusgesellschaft aus dem Jahr 2017 und die US-amerikanische Leitlinie aus dem Jahr 2019 geben einen Wert von 10 MV an, oberhalb dessen sekundäre Neutronen erzeugt werden,

was zu Fehlern bei CIED mit direkter oder gestreuter Strahlung führen kann. Werte unter 10 MV werden für die Neutronenproduktion als vernachlässigbar angesehen (Indik et al. 2017; Miften et al. 2019). Viele Forscher legen ebenfalls die Grenzen der 10 MV-Strahlungsenergie fest, die bei Patienten mit CIED sicher verwendet werden kann (Wilkinson et al. 2005; Elders et al. 2013; Zaremba et al. 2015).

Die Strahlungsenergie bis zu 6 MV stellt definitiv eine sichere Schwelle dar. Der Energiebereich von 6 bis 10 MV scheint ebenfalls akzeptabel. Die Studienergebnisse legen nahe, dass die deutsche Leitlinie bei dem Auslassen des Energiebereiches zwischen 6 und 10 MV zu restriktiv sein konnte.

Darüber hinaus sollte erwähnt werden, dass die modernen Bestrahlungsmethoden wie IMRT und VMAT zu einer geringen Streustrahlung auf normales Gewebe in der Nähe des Tumors führen (Zecchin und Severgnini et al. 2018). Aus diesem Grund sind sie die empfohlene Therapiemethode. Eine dreidimensionale konforme Strahlentherapie mit Energien > 10 MV war mit einer höheren Inzidenz von SEU verbunden als IMRT. Durch die Reduzierung von Energien <10 MV war diese Beziehung nicht mehr sichtbar (Grant et al. 2015). Das Wissen über neue Bestrahlungsmethoden ist aufgrund der Wahl der therapeutischen Methode bei Patienten mit CIED sehr wichtig. Die Zusammenarbeit des Kardiologen und der Strahlentherapeuten ist hier essenziell.

5.1.5 Streustrahlung versus Direktstrahlung

Die bisher durchgeführten Studien zeigten, dass CIED-Fehlfunktionen sowohl bei direkter Einstrahlung als auch bei Streustrahlung auftreten können.

Die Anfälligkeit von CIED für Strahlung beruht entweder auf der Zerstörung elektrischer Komponenten (direkte Bestrahlung) oder auf Auswirkungen auf den RAM (sekundär zu Streustrahlung oder EMI) (Kapa et al. 2008; Wadasadawala et al. 2011)

Zwei Autoren nahmen an, dass die ionisierenden Effekte der Streustrahlung außerhalb des ungeschirmten Strahls bei gleicher Dosis auf die Herzschrittmacher die gleichen Auswirkungen haben wie die direkte Bestrahlung (Mouton et al. 2002; Hurkmans et al. 2005b).

Die Auswirkungen direkter Strahlung unterscheiden sich von den Auswirkungen gestreuter oder sekundärer Strahlung, die eine lokale Ionisierung induzieren können (Kapa et al. 2008). Die Ionisation kann Datenfehler verursachen. Diese Fehler werden in Halbleiterbauelementen durch drei Arten von Strahlung verursacht: Alpha Strahlung, Neutronen, die durch kosmische Strahlung (ist jenseits des Betrachtungs-Horizonts) erzeugt werden und Wechselwirkung zwischen thermischen Neutronen und Bor-Gehalt in Geräten. Dieser Interaktionstyp wird als weicher Fehler bezeichnet (soft errors) (Baumann RC 2005; Zecchin et al. 2016).

Die Autoren der größten in-vivo Studie sind der Meinung, dass die zuvor allgemein akzeptierte Empfehlung, CIEDs so weit wie möglich vom Bestrahlungsfeld entfernt zu halten, nur eine geringe Bedeutung hat (Zaremba et al. 2015). Die Autoren dieser Studie hoben die Rolle der Strahlenenergie als Hauptrisikofaktor für das CIED-Versagen hervor.

Bei der Beschreibung der diffusen Strahlung sollte der Begriff der peripheren Dosis erwähnt werden. Die periphere Dosis (PD) besteht aus Streustrahlung, Kollimatorkopfstreuung und interner Streuung. Der Beitrag jedes dieser Elemente variiert je nach Abstand vom Feldrand und je nach Strahlungstechnik (Prisciandaro et al. 2015).

5.1.6 Unterschiede zwischen HSM und ICD

Die Unterschiede zwischen der Strahlungsempfindlichkeit zwischen ICD und HSM wurden in der Literatur vielfach beschrieben. Die Meinungen dazu sind weiterhin geteilt. Einige Autoren argumentieren aufgrund ihrer klinischen Ergebnisse, dass Kardioverter-Defibrillatoren strahlungsempfindlicher sind (Rodriguez et al. 1991; Hurkmans et al. 2005a; Kapa et al. 2008; Hashimoto et

al. 2012; Gomez et al. 2013; Mollerus et al. 2014; Zaremba et al. 2015; Zecchin et al. 2016). Andere unterscheiden in seinen Arbeiten entweder nicht zwischen ICD/CRT-D und HSM oder zeigen keinen Unterschied in der Empfindlichkeit gegenüber Strahlung zwischen CIED-Typen (Gomez et al. 2013).

Die deutsche Leitlinie schlägt 2 Gy als maximale kumulative Dosis sowohl für ICD als auch für HSM vor, was nur durch das Fehlen klarer Ergebnisse aus klinischen Studien erklärbar ist (Gauter-Fleckenstein et al. 2015).

Der Vergleich beider Geräte-Typen fällt bei der in-vitro Studien klarer aus.

In den in-vitro Studien wurden unterschiedliche Strahlungsempfindlichkeit des ICD gegenüber HSM nachgewiesen. Diese Unterschiede sind auch beim Vergleich von alten und neuen ICD-Modellen bedeutsam.

Die Studie aus dem Jahr 1994 zeigte, dass die Fehlfunktionen in ICDs bei niedrigeren kumulativen Dosen im Vergleich zu HSM auftraten. Der wichtigste Faktor, der zum strahlungsinduzierten Versagen im ICD beitrug, war der Anstieg des Leckstroms. Die Detektion- und Ladezeiten wurden deutlich von der Strahlung beeinflusst. Die beide Parameter waren von den analogen Schaltungen abhängig. (Rodriguez et al. 1991). Die wesentliche Einschränkung dieser Studie war der Mangel an Daten zur ICD-Technologie und deren geringe Anzahl in Bezug auf bestrahlte HSM (4 ICDs und 23 HSM). Daten zur verwendeten IC-Technologie lagen für 19 von 23 bestrahlten HSM vor. Dies ist wichtig, da die Autoren einen Zusammenhang zwischen der in HSM verwendeten IC-Technologie und ihrer Empfindlichkeit gegenüber Bestrahlung festgestellt haben. Da die Daten zur im ICD verwendeten Technologie nicht bekannt sind, ist der Vergleich ihrer Strahlungsempfindlichkeit mit HSM nicht objektiv.

Eine andere Studie aus dem Jahr 2005 mit 11 ICDs zeigte, dass ICDs strahlungsempfindlicher als Herzschrittmachern sind. Die ersten ICD-Fehlfunktionen traten zwischen 0,5 und 2,5 Gy auf (keine Schockabgabe möglich, kein Output). Hierbei ist zu beachten, dass die Autoren 11 ICDs von 4 verschiedenen Herstellern getestet haben. Die zuvor genannten

Funktionsstörungen bei niedrigen kumulativen Dosen wurden bei Geräten eines Herstellers festgestellt. Die verbleibenden ICDs zeigten eine Funktionsstörung nach Bestrahlung bei Dosen zwischen 10 Gy (2 von 11) und sogar 120 Gy (3 von 11). Die Autoren gehen davon aus, dass eine andere Strahlenenergie oder ein anderer Strahltyp den gleichen Effekt auf die ICDs haben würde (Hurkmans et al. 2005a). Die Studie zeigt eine bedeutsame Bandbreite hinsichtlich des kumulativen Dosiswerts, bei dem der CIED-Defekt auftrat sowie Unterschiede in Abhängigkeit vom ICD-Hersteller.

Die anderen Autoren sind auch der Meinung, dass die ICD-Bauelemente anfälliger für ionisierende Effekte von Strahlung als Herzschrittmacher sind. Der RAM-Speicher, der derzeit in allen CIED verwendet wird, ist für die hohe Empfindlichkeit des ICDs gegenüber ionisierender Strahlung verantwortlich (Kapa et al. 2008; Hashimoto et al. 2012). Die ICDs sind auch wesentlich anfälliger für die Wirkung ionisierender Strahlen auf das Halbleitermaterial und für die elektromagnetischen Interferenzen (Last 1998; Hurkmans et al. 2005a; Sepe et al. 2007).

Es gibt Berichte darüber, dass die ICDs fünf- bis zehnmal anfälliger für Strahlenschäden als Herzschrittmacher sein können. Dies liegt daran, dass die Betriebsanweisungen in einem RAM gespeichert sind, der durch Strahlung leichter beschädigt werden kann (Kapa et al. 2008; Augustynek et al. 2016). Diese Hypothese wurde in der Studie aus dem Jahr 2016 bestätigt (Zecchin et al. 2016). Die Fehlfunktionen waren in den modernen ICDs häufiger als in den modernen HSM und in den älteren ICDs (jedoch nicht im älteren HSM) im Vergleich zu den neueren ICD-Modellen. Bei den Herstellern wurden unterschiedliche Auswirkungen beobachtet. Die Erzeugung von sekundären Neutronen war im ICD viel größer als im HSM und in den beschädigten Geräten unbedeutend größer als in unbeschädigten Geräten. Dies kann auch auf eine komplexere elektronische ICD-Schaltung oder auf mehr Materialien im ICD (wie Bor oder Lithium), die Moleküle produzieren die mit Neutronen interagieren, zurückzuführen sein (Zecchin et al. 2016). Laut den Autoren dieser Studie sind die moderne ICDs möglicherweise strahlungsbeständiger als frühere Modelle.

Die Studie mit 10 modernen ICDs, wo eine Strahlungsenergie zwischen 10 und 18 MV (Streustrahlung) verwendet wurde, zeigten keine signifikante Fehlfunktion (Hashii et al. 2013).

Zwei Jahre später wurde eine weitere Untersuchung mit 8 ICDs durchgeführt, in der neue und alte Modelle verglichen wurden (Mollerus et al. 2014). Es wurde eine Strahlenenergie mit 6 MV verwendet. Die ICDs wurden direkt bestrahlt bis zu der maximalen kumulativen Dosis von ca. 120 Gy oder bis zum Point of Failure (POF). Vier alte ICDs zeigten einen signifikanten Fehler, während in den neuen Geräten keine Fehlfunktion beobachtet wurde. Dies ist auf Änderungen im Systemdesign zurückzuführen. Diese Änderungen umfassen die Verwendung von 3 μm -Schaltkreisen, einen robusten Fehlerkorrekturspeicher und eine verbesserte Abschirmung.

In einer in-vivo Studie mit 42 Patienten aus dem Jahr 2003 wurde kein Unterschied in der Inzidenz von CIED-Fehlfunktion für HSM und ICDs festgestellt (Gomez et al. 2013). Die Autoren dieser Studie, die damals verfügbare Literatur analysierten, kamen zu dem Schluss, dass Studien, die HSM und ICDs umfassen, keinen ausreichenden Beweis dafür liefern, dass ein Gerät strahlungsempfindlicher als andere ist. Folglich empfahlen sie keine unterschiedlichen Patientenrichtlinien für PBT abhängig von der Art der CIED.

Es gibt auch andere Studien und Fallberichte mit ICD-tragenden Patienten, bei denen trotz KD über 2 Gy oder Energie über 6 MV keine Fehlfunktion festgestellt wurde (Sepe et al. 2007; Gelblum und Amols 2009; Ahmed et al. 2014; Lee und Seol 2019).

Die Studie aus dem Jahr 2012 mit Beteiligung von 69 Patienten (50xHSM und 19xICD) zeigte 2 CIED-Fehlfunktionen nach Verwendung einer 18 MV-Energie (Makkar et al. 2012). Die beiden Defekte traten bei Patienten mit ICDs auf.

Eine große klinische Analyse von CIED-Patienten, die sich einer Strahlentherapie unterzogen haben, ergab eine 2,7-Mal häufige Wahrscheinlichkeit einer CIED-Fehlfunktion bei Patienten mit ICD (Zaremba et al. 2015). Obwohl in dieser in-vivo Studie 487 Patienten mit HSM und 73

Patienten mit Kardioverter-Defibrillatoren eingeschlossen wurden, war der Unterschied nicht signifikant.

Zusammenfassend zeigten die meisten Studien trotz ihrer Einschränkungen (in Bezug auf die Anzahl der ICDs, auf das Fehlen von Strahlungsparametern oder das Fehlen technischer Daten), dass Kardioverter-Defibrillatoren im Vergleich zu Herzschrittmachern strahlungsempfindlicher sind. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die technologische Entwicklung zur Erhöhung der Strahlungsbeständigkeit neuer ICDs beigetragen hat.

Bei Patienten mit Kardioverter-Defibrillatoren sollte die antitachykarde-Funktion während der Strahlentherapie ausgeschaltet werden. Darüber hinaus wird eine kontinuierliche Überwachung durch EKG und SO_2 sowie ein audiovisueller Kontakt für Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für Auftreten von ventrikulären Herzrhythmusstörungen oder bei Hochrisikopatienten empfohlen (Gauter-Fleckenstein et al. 2015).

5.1.7 Herstellerspezifische Unterschiede

Bereits im Jahr 1994 haben die Autoren der Studien mit CIEDs beobachtet, dass die CIED-Fehlfunktionen infolge einer Bestrahlung je nach Modell, Typ sowie Hersteller des CIED unterschiedlich sind (Souliman und Christie 1994).

Die CIED-Fehlfunktion ist ein unvorhersehbares Ereignis und jeder CIED-Typ unterscheidet sich in seiner individuellen Reaktion auf Bestrahlung (Adamec et al. 1982; Maxted 1984; Souliman und Christie 1994; Röthig et al. 1995; Niehaus und Tebbenjohanns 2001; Mouton et al. 2002; Solan et al. 2004; Hurkmans et al. 2005a, 2005b; Ferrara et al. 2010). Jedes neue Modell auf dem Markt unterscheidet sich von früheren Modellen im Design, in der Struktur oder in der Software (Ferrara et al. 2010). Diese Variablen beeinflussen die Strahlungsempfindlichkeit erheblich und erschweren den Vergleich.

Die große Variabilität in der CIED-Strahlungsempfindlichkeit in Bezug auf Modell und Hersteller wurde in vielen Studien gezeigt (Rodriguez et al. 1991;

Souliman und Christie 1994; Hoecht et al. 2002; Mouton et al. 2002; Hurkmans et al. 2005a; Zaremba et al. 2014; Zecchin et al. 2016).

Die in einer Studie mit HSM und CRT-Ds identifizierten Fehlerbedingungen waren für jedes Modell unterschiedlich. Die Autoren der Studie stellen fest, dass die Wahrscheinlichkeit eines Ausfalls je nach Hersteller und Modell und damit je nach Software und Material der CMOS-Schaltung variiert (Nakamura et al. 2020).

Trotz der bisher durchgeführten Untersuchungen und der deutschen Empfehlungen (Gauter-Fleckenstein et al. 2015) geben die Autoren in der Arbeit aus dem Jahr 2016 zu, dass die Fragen nach der Häufigkeit des Auftretens, der Ursache und nach dem genauen Mechanismus der Störungen weiterhin unklar bleiben (Zecchin et al. 2016).

Bisher gibt es keinen universellen Standard unter CIED-Herstellern für den Umgang mit CIED-tragenden Patienten, die sich einer Strahlentherapie unterziehen. Das ist auf große Unterschiede beim Auftreten von Schäden in CIEDs je nach Hersteller, Typ und Modell des CIED zurückzuführen. Darüber hinaus gibt es derzeit auch keine detaillierten Empfehlungen für ein spezifisches Patientenmanagement basierend auf einem konkreten CIED-Modell. Die Gründe dafür sind komplex. Erstens sind die Empfehlungen des Herstellers in der deutschen Leitlinie veraltet und einige der darin enthaltenen Daten entsprechen nicht den aktuellen Empfehlungen der Hersteller. Zweitens sind die Empfehlungen der Hersteller in Bezug auf die neuen Modelle, die auf den Markt kommen, weitgehend nicht aktualisiert. Die Herstellerempfehlungen werden häufig verallgemeinert und gelten normalerweise für CIED-Typen (HSM, ICD oder CRT). Sie unterscheiden nicht nach bestimmten Modellen. Obwohl jeder Hersteller seine eigenen Empfehlungen für die Behandlung von CIEDs nach Bestrahlung veröffentlicht hat, ist die nähere Begründung für die dort angegebenen Beschränkungen meist nicht transparent.

In den Jahren nach der Publikation der deutschen Leitlinie wurde ein großer Progress bei den Schrittmachertechnologien erzielt. Es gibt viele neue

Algorithmen und Technologien, die die Patientenversorgung verbessert haben. Die technologische Entwicklung umfasst auch Strahlenschutzsysteme (z.B. Entstörungsschaltungen, Empfindlichkeitsfilter, Bandpassfilter, asynchrone Stimulation, CMOS-Technologie mit immer kürzeren Kanallängen), die bei der Herstellung von CIED verwendet werden.

Angesichts dieser Variablen muss postuliert werden, dass die Hersteller spezifische Dosierungsgrenzen für jeden einzelnen Gerätetyp festlegen müssen, bevor die Geräte eine Marktzulassung bekommen. Die erste Forderung in dieser Richtung ist aus dem Jahr 1994 bekannt (Rodriguez et al. 1991).

Mouton et al. empfahlen in der bislang zweitgrößten in-vitro Studie aus dem Jahr 2002 ebenfalls den CIED-Herstellern, die maximale Dosis und die Dosisleistung für jeden CIED-Typ anzugeben (Mouton et al. 2002). Darüber hinaus empfehlen sie den Herstellern, robuste elektronische Schaltkreise zu entwickeln, die höheren Dosen ionisierender Strahlung standhalten können. Es ist schwierig, diesen Aussagen zu widersprechen. Um die Kosten für die Hersteller überschaubar zu halten, sollte man jeden neuen CIED in-vitro nach einem strengen Protokoll, das für jeden Hersteller, Modell und Typ des CIED identisch wäre, bestrahlen. Auch eine enge Zusammenarbeit zwischen Krankenhäusern und CIED-Herstellern ist erforderlich, um neue Studien mit modernen CIEDs durchzuführen. Dank solcher Zusammenarbeit wäre es möglich, eine größere Anzahl von Geräten zum Testen zu erhalten.

5.1.8 Strahlungsempfindlichkeit der Elektroden

Die Meinungen zur Strahlungsempfindlichkeit von Elektroden sind geteilt. Die überwiegende Mehrheit der Autoren ist der Ansicht, dass die Elektroden nicht strahlungsempfindlich sind (Zecchin und Severgnini et al. 2018).

Eine direkte Elektrodenbestrahlung ohne das Auftreten des CIED-Versagens wurde im Fallbericht eines 92-jährigen Mannes mit granulozytärem Sarkom beschrieben (Kirova et al. 2012). Die mittlere kumulative Dosis am CIED lag bei

0,1 Gy (maximal 0,3 Gy) und auf den Elektroden 5 Gy (0,1 - 17,9 Gy). Die Elektroden befanden sich teilweise im Strahlungsfeld. Es wurde eine hochenergetische Photonenstrahlung mit einer Energie von 20 MV verwendet. Es wurde keine Fehlfunktion beobachtet.

Zwei Fallberichte zeigen eine bedeutsame Strahlungsresistenz der Elektroden. Der erste Fall aus dem Jahr 2017 beschreibt einen Patienten mit einem T-lymphoblastischen Lymphom, der eine KD am CIED von 10,7 Gy und KD an der Elektrode von 68,1 Gy erhielt (Hristova et al. 2017). Der zweite Bericht von 2019 präsentierte einen Patienten mit Bronchialkarzinom. Die KD am CIED und an den Elektroden lag bei 0,89 - 2,23 Gy beziehungsweise 17,12 - 55,72 Gy (Lee und Seol 2019). In beiden Fällen wurde kein CIED-Defekt beobachtet.

In einer in-vivo-Studie aus dem Jahr 2011 wurden bei 2 von 8 Patienten die Elektroden direkt bestrahlt. Eine erhielt die maximale KD von 41,2 Gy, die andere 60 Gy. Bei beiden Patienten wurde kein CIED-Fehler dokumentiert (Wadasadawala et al. 2011).

In einem Fallbericht aus dem Jahr 2011 befanden sich die Elektroden der CIED direkt im Strahlungsfeld (Dasgupta et al. 2011). Der Patient hatte ein anaplastisches Schilddrüsenkarzinom mit metastatischer Beteiligung der HSM-Elektroden im RA und RV. Er wurde mit einer Strahlenenergie von 6 MV und Verwendung der IMRT bis zu einer kumulativen Dosis von 37,5 Gy bestrahlt. Die kumulative Dosis am CIED lag bei 0,2615 Gy. Es wurde eine vorübergehende ventrikuläre Unterempfindlichkeit (*Undersensing*) dokumentiert, die erfolgreich durch Reprogrammierung gelöst wurde.

Es gibt allerdings auch Autoren, die glauben, dass die Elektroden strahlungsempfindlich sind und dass die kumulative Dosis am CIED als Dosis für jeden Teil des Geräts, einschließlich Elektroden, betrachtet werden sollte (Munshi et al. 2008).

Der Elektrodendefekt infolge externer Bestrahlung wurde in einem Fallbericht aus dem Jahr 2004 präsentiert. Die 55-jährige Frau mit ICD und mit einem linksseitigen Mamma-Karzinom erhielt eine Strahlentherapie der linken Brust

mit einer KD von 50 Gy in 20 Fraktionen. Die Elektrode und teilweise der Generator wurden direkt bestrahlt. Während der CIED-Abfrage wurde festgestellt, dass der Batteriestatus aufgrund des Anstiegs der Elektrodenimpedanz auf 125 Ohm sehr niedrig war. Die strukturellen Schäden an der Schockelektrode infolge ihrer direkten Bestrahlung mit einer Dosis bis zu 50 Gy verursachten einen Anstieg der Schockimpedanz und folglich eine Batterieentladung (John und Kaye 2004).

Die deutsche Leitlinie enthält keine Angaben zur Strahlungsempfindlichkeit einzelner Komponenten des CIED (Gauter-Fleckenstein et al. 2015). Es gibt auch nur sehr wenige Studien, die sich mit der Empfindlichkeit von Elektroden gegenüber Strahlung befassen. Dies sind normalerweise einzelne Fallberichte. Auf dieser Grundlage ist es äußerst schwierig, Empfehlungen für Elektroden abzugeben. Wenn klinisch möglich, sollten sich alle Komponenten des CIED außerhalb des Strahlungsfeldes befinden. In dem seltenen Fall, dass sich ein Teil des CIED, z.B. Elektroden, im Bestrahlungsfeld befinden, sollte ein individueller und multidisziplinärer Ansatz für den Patienten verwendet werden. Moderne Bestrahlungsmethoden, niedrige Strahlenenergie und sorgfältige Überwachung des Patienten und CIED während der Therapie sollten die Patientensicherheit und eine geringe Wahrscheinlichkeit einer CIED-Fehlfunktion gewährleisten.

5.1.9 Exposition und Verlagerung

„Der CIED sollte niemals im direkten Strahlengang liegen“ (Gauter-Fleckenstein et al. 2015)

Dies ist selbstverständlich die beste Lösung. Sie wird in der Praxis auch so realisiert. Es wird empfohlen, eine CIED-Verlagerung zu veranlassen, wenn sich der CIED im Bestrahlungsfeld befindet. Außerdem wird bei Hochrisikopatienten eine Reduzierung der kumulativen Dosis empfohlen. Hohes Risiko schließt HSM-abhängige Patienten und/oder ICD-Patienten mit KF/VT in der Vorgeschichte und einer kalkulierten kumulativen Dosis am CIED > 2 Gy

ein. Wenn die Reduzierung der KD nicht möglich ist, sollte ein individueller Ansatz in Betracht gezogen werden (Gauter-Fleckenstein et al. 2015).

Die italienische Leitlinie fordert eine Verlagerung, wenn sich der CIED im Bestrahlungsfeld befindet (Zecchin und Severgnini et al. 2018). Die Verlagerung von CIED durch Implantation neuer Elektroden und nach Explantation älterer Elektroden wird aufgrund der Komplikationsrisiken nicht empfohlen.

Einige Autoren beklagen das Fehlen eines Zusammenhangs zwischen der kumulativen Dosis und der CIED-Fehlfunktion (Makkar et al. 2012; Elders et al. 2013; Gossman und Blohm 2014; Grant et al. 2015; Zaremba et al. 2015). Darüber hinaus behaupten sie, dass die Nähe des Bestrahlungsfeldes zum Gerät keinen Einfluss auf die Häufigkeit von CIED-Fehlern hat (Grant et al. 2015; Zaremba et al. 2015). Die Verlagerung von CIEDs ist mit Kosten und möglichen klinischen Komplikationen verbunden. Bei Akzeptanz dieser Studienergebnisse wäre es möglich, die Anzahl dieser Verfahren zu verringern.

Im Jahr 2000 wurde ein Fallbericht mit einer direkten HSM-Bestrahlung bei einem neuroendokrinen-Karzinom beschrieben (Tsekos et al. 2000). Wenn der CIED keine signifikanten Fehler sondern nur geringfügige Änderungen aufweist, konnte (so die Autoren) eine sorgfältige Beobachtung in Betracht gezogen werden. Wenn der Fehler weiterhin besteht oder sich verschlimmert, sollte das Aggregat gewechselt werden.

Befindet sich der CIED im Bestrahlungsfeld und besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit eines CIED-Ausfalls während der Bestrahlung, konnte alternativ zur Verlagerung ein externer Schrittmacher eingeschwenkt werden. Es würde als Schutz für Patienten dienen, insbesondere für diejenigen, die von Stimulation abhängig sind und bei denen eine dringliche Notwendigkeit einer Strahlentherapie besteht.

Die Autoren einer in-vivo Studie aus dem Jahr 2017 behaupten, dass bisher keine Studien die Verlagerung von CIEDs als geeignete Maßnahme gegen Gerätefehlfunktionen nach Strahlentherapie bestätigt haben (Bagur et al. 2017). In ihrer Analyse mit 230 Patienten zeigten sie auch nicht, dass die CIED-

Verlagerung vor der Strahlentherapie einen Schutz gegen das CIED-Versagen bieten würde. Die Autoren argumentieren, dass verschiedene andere Mechanismen, wie die Art der Energie und die Streustrahlung zur Fehlfunktion von CIEDs beitragen können, die über die direkte Exposition gegenüber ionisierender Strahlung hinausgehen.

Zusammenfassend gibt es keine spezifische Empfehlung für die Verlagerung der CIEDs bei Direktbestrahlung. Die CIED-Explantation und Reimplantation auf der kontralateralen Seite wird allerdings nicht als unnötig kritisiert. Bei Hochrisikopatienten wird entweder eine Verlagerung, eine Dosisreduktion oder ein individueller Ansatz empfohlen. Ein individueller Ansatz könnte bedeuten, dass in einigen Fällen eine direkte CIED Bestrahlung möglich ist. Die zuvor erwähnten in-vitro Studien zeigten, dass bei direkt bestrahlten CIEDs trotz der hohen kumulativen Dosis und Strahlenenergie bis zu 10 MV keine Fehlfunktionen auftraten. Trotzdem verlangen die Strahlentherapeuten in der Praxis eine Explantation. Es wäre nützlich, wenn die neuen Empfehlungen spezifischere Informationen zu der CIED-Verlagerung enthielten. Auch die Voraussetzungen einer direkten Bestrahlung des Aggregats oder der Elektroden müssten bekannt sein. Darüber hinaus wäre es ratsam, die Risikostratifizierung nicht anhand der kumulativen Dosis als einzigem Bestrahlungsparameter zu verwenden. Beispielsweise sollte bei einem HSM-abhängigen Patienten mit einer geschätzten Dosis am CIED > 2 Gy, gemäß den aktuellen Empfehlungen, bereits eine CIED-Verlagerung in Betracht gezogen werden. Viele Studien zeigen jedoch, dass eine KD bis zu 5 Gy am CIED bei niedriger Strahlungsenergie sicher ist (Indik et al. 2017).

Andere therapeutische Optionen sollten auch in Betracht gezogen werden, wenn sich der CIED im direkten Bestrahlungsfeld befindet oder wenn die geschätzte KD am CIED hoch ist.

Der Fallbericht einer 83-jährigen Patientin mit HSM, bei der linksseitige Mammakarzinom diagnostiziert wurde, zeigte einen individuellen Ansatz für die Wahl der Behandlung (Keshtgar et al. 2012). Die Patientin hatte eine Kontraindikation für die Bestrahlung, weil der HSM sehr nahe am Tumor lag. In

diesem Fall wurde eine intraoperative Strahlentherapie (IORT) mit der Verwendung des Intrabeam-Gerätes (50 kV, Carl Zeiss Surgical) durchgeführt. Die kumulative Dosis am CIED lag bei 0,08 Gy (KL von 20 Gy).

Eine in-vivo Studie aus dem Jahr 2011 mit 8 Patientinnen mit CIED und Mammakarzinom zeigte, dass die Verwendung einer akzelerierten partiellen 6-Strahlentherapie der Mamma die Strahlenexposition gegenüber nahe gelegenen Geweben und Strukturen signifikant reduzierte (Croshaw et al. 2011).

Diese beiden Fälle zeigen eine individuelle Herangehensweise an den Patienten, wodurch eine CIED-Verlagerung vermieden und die CIED-Dosis reduziert werden konnte.

Die Ergebnisse aus dem REPLACE-Register zeigen, dass die Rate schwerwiegender Komplikationen während des CIED-Wechsels ohne oder mit zusätzlicher Sondenimplantation bei 4% beziehungsweise 15,3% lag. Der Prozentsatz der Komplikationen war bei Patienten mit Kardioverter-Defibrillatoren höher als bei Patienten mit Herzschrittmachern. Die Infektionsraten nach 6 Monaten lagen zwischen 1,1% und 1,4% (Poole et al. 2010).

Die Entscheidung über die Notwendigkeit der Verlagerung von CIED bei Tumorpatienten sollte individuell, sorgfältig und medizinisch gut begründet sein. Es ist notwendig, nicht nur mögliche Komplikationen zu berücksichtigen, die sich aus der Verlagerung von CIEDs ergeben, sondern auch Begleiterkrankungen und Therapiefolgen, die aus einer neoplastischen Erkrankung resultieren.

Unter Berücksichtigung des heutigen Wissensstandes und der Erfahrung aus der verfügbaren Literatur können moderne Strahlentechniken mit der Verwendung einer Strahlenenergie bis 6 MV zur Schonung von gesundem Gewebe führen und in vielen Fällen eine CIED-Verlagerung vermeiden.

5.1.10 CIED-Kontrolle

Die in-vivo Studie aus dem Jahr 2016 unter Beteiligung von 7 Patienten unterstreicht die Bedeutung der CIED-Kontrolle nach jeder Bestrahlungssitzung (Ueyama et al. 2016). In dieser Studie führte PBT bei 2 Patienten zu zwei elektrischen Resets, die während der Bestrahlungssitzungen trotz EKG-Überwachung nicht dokumentiert wurden. Diese Fehlfunktion wurde bei CIED-Abfrage festgestellt. Die Patienten waren dabei asymptomatisch. Die Schrittmacher funktionierten nach Reprogrammierung regelrecht.

In einem anderen klinischen Fall wurde bei der ambulanten CIED-Abfrage nach Ende der Strahlentherapie ein niedriger Batteriestatus aufgrund einer Erhöhung der Schockelektrodenimpedanz festgestellt (John und Kaye 2004).

Einige Fehlfunktionen sind permanent, andere vorübergehend (Souliman und Christie 1994). In Bezug auf temporäre CIED-Veränderungen sollte man bei der Beurteilung vorsichtig sein. Die Wiederherstellung konnte unvollständig sein und der CIED kann nicht zuverlässig verwendet werden (Last 1998). Die CIED-Defekte können auch mit Latenz auftreten und können sich Wochen oder Monate nach dem Ende der Strahlentherapie als Totalausfall manifestieren (Gauter-Fleckenstein et al. 2015). Die Empfehlung der deutschen Leitlinie hinsichtlich der CIED-Kontrollen nach Abschluss der Strahlentherapie innerhalb von 1,3 und 6 Monaten ist gerechtfertigt und angemessen (Gauter-Fleckenstein et al. 2015). Zusätzlich zu routinemäßiger Abfrage sollte überprüft werden, ob das System bei vorübergehenden Änderungen während der Bestrahlung ordnungsgemäß funktioniert oder ob irgendwelche verzögerte CIED-Schäden vorliegen.

5.1.11 Merkmale des Patienten

Patienten, die vom HSM abhängig sind und Patienten mit ICD (mit VT/KF in der Anamnese) werden als Mittel- oder Hochrisikopatienten eingestuft (Gauter-Fleckenstein et al. 2015).

Dies ist sicherlich eine korrekte Annahme. Bei einem Schrittmacher-abhängigen Patienten kann es bei schwerer CIED-Fehlfunktion zu einem Herzstillstand kommen. Die Patienten mit ICD/CRT-D und ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern in der Anamnese haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Arrhythmien während der Strahlentherapie.

Solche Patienten sollten während der Applikation jeder Bestrahlungs-Fraktion engmaschig von Kardiologen überwacht werden.

5.1.12 Limitationen der Literatur-Recherche

Als eine Limitation dieser Arbeit sollte die Methodik der Literaturrecherche erwähnt werden. Es wurde ausschließlich Literatur aus den PubMed Datenbanken verwendet. Darüber hinaus wurde die Suche auf englischsprachige und deutschsprachige Publikationen beschränkt. Die Recherche beinhaltete die Begriffe: CIED und Strahlentherapie, Herzschrittmacher und Strahlentherapie, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator und Strahlentherapie. Infolgedessen ist es nicht auszuschließen, dass es möglicherweise weitere Publikationen zu dieser Thematik gibt, welche in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurden.

Eine Schwäche der eingeschlossenen in-vivo Studien ist, dass es sich ausschließlich um retrospektive Studien und Fallberichte handelt. Außerdem unterscheiden sich die in-vivo Studien in ihren Einschlusskriterien und in den verwendeten Bestrahlungstechniken sowie den Strahlungsparametern. Des Weiteren wurden die eingeschlossenen in-vivo Publikationen in unterschiedlichen Jahren mit Verwendung von verschiedenen CIED-Modellen von unterschiedlichen Herstellern durchgeführt. Letztendlich wurden nicht einheitliche Parameter während der durchgeführten Schrittmacher-/Defibrillator-Kontrollen untersucht. Aus diesem Grund sollte ein Vergleich der Ergebnisse dieser Studien mit Vorsicht gehandhabt werden.

Die Hauptlimitation der in-vitro Studien ist die Anzahl der CIEDs, welche in den einzelnen Publikationen eingeschlossen wurden. Darüber hinaus unterscheiden

sich das Studiendesign und die Typen, Modelle und Hersteller der verwendeten CIEDs.

Infolgedessen lassen sich die Ergebnisse dieser Studien eingeschränkt miteinander vergleichen. Eine weitere Limitation der in-vitro Studien ist, dass nur einige Arbeiten die CIEDs während der Bestrahlung untersuchten.

Eine gemeinsame Limitation der in-vivo und in-vitro Publikationen sind teilweise fehlende Angaben bezüglich der verwendeten Bestrahlungsparameter.

Es wäre lohnenswert, wenn zukünftig prospektive Studien mit größerer Anzahl von Patienten und gleichen CIED-Modellen durchgeführt würden. Die gewonnenen Ergebnisse könnten einen direkten Vergleich erlauben.

5.2 Diskussion der Ergebnisse der eigenen Experimente

Das experimentelle Design wurde auf der Grundlage früherer in-vitro-Experimente mit CIED konstruiert. Die CIEDs wurden mit einer Strahlenenergie von 6 MV direkt bestrahlt, die während des gesamten Experiments konstant blieb. Die variablen Parameter waren die kumulative Dosis und die Dosisleistung. Die Strahlenenergie von 6 MV wird derzeit in der klinischen Praxis verwendet und gilt als sicher für Patienten mit CIEDs, da diese Energie keine sekundären Neutronen erzeugt (Gauter-Fleckenstein et al. 2015; Indik et al. 2017; Zecchin und Severgnini et al. 2018; Miften et al. 2019). Die aktuelle Leitlinie empfiehlt einen Wert von 6 MV (oder weniger als 10 MV) (Gauter-Fleckenstein et al. 2015). Die Strahlenenergie war in den letzten 6 Jahren ein häufig analysierter Parameter bei der Bestrahlung von Patienten mit CIEDs. Außerdem wurde dieser Parameter als wichtigerer Risikoparameter für ein CIED-Versagen als die kumulative Dosis erachtet, was durch die in dieser Dissertation analysierte Literatur bestätigt wurde. Darüber hinaus gelten Energiewerte unter 10 MV, bei denen keine störenden Neutronen erzeugt werden, als sicher für CIED-Träger (Makkar et al. 2012; Zaremba et al. 2014; Grant et al. 2015; Zaremba et al. 2015; Indik et al. 2017; Zecchin und

Severgnini et al. 2018; Miften et al. 2019). Zusammenfassend wurden auf dieser Grundlage Strahlenenergien von 6 MV im Experiment als sicherer Wert angenommen und werden nicht als mögliche Ursache für einen CIED-Ausfall während der Bestrahlung angesehen. Infolgedessen konzentrierte sich das Experiment auf der Analyse der kumulativen Dosis am CIED und die Analyse der Dosisleistung.

Trotz seiner Limitierung hinsichtlich der geringen Anzahl von getesteten Geräten zeigte das Experiment eine hohe Beständigkeit von CIEDs gegenüber ionisierender Strahlung. Das Experiment zeigte bei 7 (4 ICDs, 1 CRT-D und 2 HSM) von 12 Geräten insgesamt 9 Fehler. Der erste Ausfall trat bei 40 Gy auf, die restlichen 8 bei 70 Gy. Bei 5 Geräten kam es nach einer kumulativen Dosis von 200 Gy zu keinem Defekt. Der erste Ausfall trat bei 40 Gy auf, was dem 20-fachen der maximal empfohlenen Dosis von 2 Gy entspricht. Zusätzlich wurden in dem Experiment die CIEDs direkt bestrahlt. Solche hohen kumulativen Dosen auf CIEDs treten in der klinischen Praxis niemals auf. Es gibt jedoch Patienten mit Tumoren in unmittelbarer Nähe des CIED, bei denen eine Strahlentherapie erforderlich ist. Gemäß den empfohlenen Leitlinien (Gauter-Fleckenstein et al. 2015) ist diese Patientenpopulation aufgrund der Möglichkeit höherer kumulativer Dosen am CIED aufgrund der Nähe des CIED zum Bestrahlungsfeld oder der Position des CIED im Bestrahlungsfeld möglicherweise nicht für eine Strahlentherapie geeignet. In diesen Fällen ist eine Verlagerung des Aggregates vor der Bestrahlung oder eine alternative Tumorthherapie erforderlich.

Das eigene in vitro Experiment bestätigt darüber hinaus, dass in unserem Modell ICDs bezüglich der kumulativen Dosis strahlenempfindlicher als reine Herzschrittmacher sind. Auch wenn das Ergebnis hier eindeutig erscheint und sich als statistisch signifikant im Vierfelder-Test mit entsprechender Korrektur bestätigen lässt, könnte die ungleiche Verteilung von Baujahr und des Anteils neuer versus explantierte Geräte hier einen limitierenden Einfluss nehmen.

Auch ließ sich im eigenen in vitro Experiment eine Dosis <10 Gy als statistisch sicher auffassen. Die zu Grunde liegende statistische Analyse durch den

Wilcoxon Rangsummentest ist geeignet, solche nicht parametrischen Daten der Ausfalldosis zu beurteilen. Allerdings liegt diesem Test die Annahme einer symmetrischen Verteilung der Ausfalldosis zugrunde. Eine solche symmetrische Verteilung ist spekulativ und eher bei den komplexen Ausfallmechanismen und komplexen Einwirkungsmöglichkeiten von Strahlung nicht anzunehmen. Da eine höchst asymmetrische und komplexe Verteilung nicht auszuschließen ist, kann unser Experiment für eine daraus ableitbare gültige Leitlinienempfehlung für die Praxis nicht ausreichend sein. Vielmehr müsste dazu eine viel höhere Device-Anzahl entsprechend bestrahlt werden, die um ein Vielfaches höher als die inverse Irrtumswahrscheinlichkeit wäre. Das heißt bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% müsste die Aggregatanzahl um ein Vielfaches von 20 Aggregaten, d.h. ein Studienumfang im dreistelligen Bereich angesetzt werden.

Unter Berücksichtigung der Literaturanalyse zur kumulativen Dosis (Makkar et al. 2012; Zaremba et al. 2014; Grant et al. 2015; Zaremba et al. 2015) und dieses Experiments scheint die kumulative Dosis als separater Strahlungsparameter nicht so wichtig zu sein wie bisher angenommen. Darüber hinaus ist die Schwellendosis nicht bekannt, was höchstwahrscheinlich auf die Vielfalt der Bestrahlungstechniken und Bestrahlungsparameter sowie der Hersteller, des Typs und des Modells der CIED zurückzuführen ist. Unter Berücksichtigung dessen sollte die Strahlenenergie der wichtigste Parameter sein, gefolgt von der kumulativen Dosis und der Art der Bestrahlungstechnik: Die erhobenen Daten sprechen dafür, dass der Dosiswert von 2 Gy bei einer Strahlenenergie von 6 MV zu restriktiv gehandhabt wird.

Im Experiment wurde auch die variable Dosisleistung (von 0,4 Gy/min bis 6 Gy/min) analysiert. Das Experiment umfasste 12 Fraktionen bis zu einer kumulativen Dosis von 200 Gy. Ab Fraktion 7 wurden CIEDs mit einer Dosisleistung von 6 Gy/Min bestrahlt, zuvor lagen die Werte bei 0,4 bis 5 Gy/Min. Der erste CIED-Defekt wurde nach der achten Fraktion festgestellt, bei der die Dosisleistung bereits bei 6 Gy/min lag. Bei Dosisleistungen unter 6 Gy/min wurden keine Fehler gefunden. Eine große Einschränkung dieses Teils

des Experiments ist die fehlende Kontrolle des CIED während der Bestrahlung, was es unmöglich machte, mögliche Interferenzen während der Dauer der Bestrahlung zu erkennen. Die CIED-Kontrollen wurden direkt nach jeder Sitzung durchgeführt und es wurden bis zu einer Dosisleistung von 6 Gy/min keine Defekte festgestellt. Die Dosisleistung als separater Strahlungsparameter ist schwer zu analysieren. Es gibt nur wenige Studien, die sich ausschließlich auf die Untersuchung dieses Parameters konzentrieren (Aslian et al. 2020; Nakamura et al. 2020). Im Falle eines Fehlers kann eine mögliche Ursache auch eine kumulative Dosis oder Strahlenenergie sein (wenn eine Energie über 10 MV verwendet wird). Die hohe Dosisleistung verursacht meist Störungen, die nur während der Bestrahlung auftreten. Nach Beendigung der Fraktionen zeigten die CIED-Kontrollen meist keine anhaltenden Fehler (Kesek et al. 2012; Lee und Seol 2019; Miften et al. 2019; Nakamura et al. 2020). Derzeitige Bestrahlungstechniken verwenden variable Dosisleistungen, was es schwieriger macht, eine sichere maximale Dosisleistung festzulegen. Es ist jedoch zweifelhaft, ob dieser Parameter wichtig genug ist, um seine maximale Schwelle zu bestimmen. Aktuelle Bestrahlungstechniken mit niedriger Strahlenenergie und variablen Dosisleistungen sowie klinische Überwachung des Patienten und CIED vor, während und nach der Strahlentherapie gewährleisten die Sicherheit des Patienten während der Durchführung der erforderlichen Tumorthherapie.

5.2.1 Limitationen der in-vitro Experimente

Die Hauptlimitation des durchgeführten Experiments ist die kleine Anzahl der untersuchten CIEDs, was die statistische Auswertung der Ergebnisse erschwert. Darüber hinaus wurden unterschiedliche Modelle nur von einem Hersteller eingeschlossen. Zudem wurden sowohl neue als auch explantierte Modelle verwendet. Außerdem wurden die CIEDs vor und nach den Bestrahlungsfractionen kontrolliert. Somit kann das Auftreten einer intermittierenden Fehlfunktion während der Bestrahlung nicht ausgeschlossen

werden. Aufgrund der kleinen Anzahl der CIED wurden nur zwei Parameter untersucht: die kumulative Dosis und die Dosisleistung.

Des Weiteren wurden die CIEDs während eines Tages bestrahlt. Es entspricht nicht den klinischen Bedingungen bei Tumorpatienten, wo die Bestrahlungszyklen auf Tage/Wochen verteilt sind. Darüber hinaus hat das Design des in-vitro Experiments eine Limitation bei der Verwendung von Phantomen, welche das menschliche Gewebe simulieren sollen. Die Heterogenität des menschlichen Gewebes kann nicht vollständig reproduziert werden und dadurch können die Ergebnisse nicht mit in-vivo Studien verglichen werden. Zudem wurden während dieses Experiments die Elektroden nicht mit bestrahlt, so dass keine Aussage zu dem Einfluss der Röntgenstrahlung auf die Elektroden gemacht werden kann. Darüber hinaus haben die CIED-Abfragen sich auf die Herzschrittmachern-Funktionen konzentriert. Die ICD-Funktionen wie antitachykarde Stimulation oder Schockabgaben wurden während des Experiments nicht geprüft. Letztlich fehlt ein langfristiger Verlauf um spät auftretende Defekte zu erkennen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Strahlentherapie bei Trägern von Herzschrittmachern und Kardioverter-Defibrillatoren ist weniger gefährlich als bisher angenommen. Eine gründliche Analyse der Literatur hat gezeigt, dass nicht die kumulative Dosis, sondern die Strahlenenergie der wichtigste Parameter für das Risiko eines Versagens des kardialen implantierbaren elektronischen Gerätes (CIEDs - cardiac implantable electronic devices) ist. Für die Patienten mit CIED soll vorzugsweise eine Strahlenenergie von 6 MV verwendet werden. Die Energien von 10 MV und mehr sollten wegen der Erzeugung von Neutronen gemieden werden (Abstracts DEGRO 2022).

Der experimentelle Teil der Arbeit zeigt, dass moderne CIEDs bei Verwendung einer Strahlenenergie von 6 MV, bedeutsam höheren kumulativen Dosen, als in der Leitlinie empfohlen, standhalten.

Im Experiment kam es zu einem Versagen aller Kardioverter-Defibrillatoren bei kumulativer Dosis von 40 bis 70 Gy. Darüber hinaus zeigten 2 von 7 Herzschrittmachern eine Fehlfunktion bei 70 Gy. Damit ergab sich eine größere Empfindlichkeit der Kardioverter-Defibrillatoren gegenüber Strahlung im Vergleich zu Herzschrittmachern. Diese Dosen sind zumindest 20-mal höher als die von der Leitlinie empfohlene kumulative Dosis von 2 Gy.

Schließlich zeigte das Experiment auch keine dauerhaften Fehler bei Verwendung variabler Dosisraten von 0,4 Gy/min bis zu 6 Gy/min. Das Ergebnis dieses Experiments und die analysierte Literatur zur Dosisleistung zeigen, dass der angegebene sichere Wert von 0,2 Gy/min zu restriktiv und nicht zeitgemäß ist (Abstracts DEGRO 2022). Gegenwärtige Strahlentechniken verwenden eine variable Dosisleistung, die bei der Entwicklung neuer Leitlinien berücksichtigt werden sollte.

Eine neue Leitlinie, die auf den neuen verbesserten und heute verwendeten Technologien basiert, ist überfällig. Moderne CIEDs sind multifunktional und multiprogrammierbar. Jedes neue Modell, das auf dem Markt kommt, sollte individuell vor der Marktzulassung getestet werden, um die Auswirkung der Bestrahlung vorhersagen zu können.

Die deutsche Leitlinie zum Management von Tumorpatienten mit CIEDs aus dem Jahr 2015 ist veraltet und zu restriktiv. Es kann mit Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die Zahl der Patienten mit CIEDs, die einer Strahlentherapie unterzogen werden müssen, weiter zunehmen wird. Jeder Patient, der sich derzeit für eine CIED-Implantation qualifiziert (insbesondere jeder Tumorpatient), sollte ein MRT-fähiges Gerät erhalten.

7. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Die Arbeit wurde in der Klinik für Strahlentherapie im Klinikum Bielefeld unter Betreuung von Prof. Dr. med. Peter Hirnle durchgeführt.

Die Konzeption der Dissertation und des experimentellen Anteils erfolgten in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Peter Hirnle.

Der experimentelle Anteil wurde in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Peter Hirnle und dem Medizinphysikexperten Herrn Hahm durchgeführt.

Die Schrittmacherkontrollen und die Auswertung der Daten wurden eigenständig durchgeführt.

Die Recherche, die Analyse und die Auswertung der Literatur erfolgte eigenständig durch mich. Die Tabellen wurden selbständig erstellt. Drei Tabellen (Tabelle 2, 3 und 4) wurden in Anlehnung an die angegebenen Quellen erstellt. Die übrigen Tabellen wurden anhand der Literaturanalyse oder des eigenen in-vitro Experiments selbständig aufgebaut. Die Abbildungen 2 und 3 wurden durch mich mit Hilfe von Prof. Hirnle und Herrn Hahm im Klinikum Bielefeld erstellt. Die Abbildung 1 wurde selbständig während des in-vitro Experiments im Klinikum Bielefeld aufgenommen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Bielefeld, den 05.04.2022

Agata Kuc

8. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter Hirnle für die enorme sachliche Unterstützung und sein Vertrauen in den Erfolg dieser Dissertation.

Außerdem bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Jürgen Schreieck, für die konstruktive Gespräche und für seine Unterstützung bei der Verfassung der Dissertation.

Ein Dank geht auch an Herrn Dietmar Hahm, den Medizinphysikexperten in der Klinik für Strahlentherapie im Bielefeld, für technische Unterstützung während des Experiments.

Frau Dr. Ninja Katja Horr danke ich für die Unterstützung bei den statistischen Berechnungen.

Literaturverzeichnis

1. Abbott Medical GmbH: Assurity MRI (2018) URL: <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/cardiac-rhythm-management/assurity-mri-pacemaker.html> [Zugriff 04.06.21].
2. Abbott Medical GmbH: Endurity (2018) URL: <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/cardiac-rhythm-management/endurity-pacemaker.html> [Zugriff 04.06.21].
3. Abbott/St. Jude Medical GmbH (2014) Auswirkungen von therapeutischer Röntgenbestrahlung auf implantierbare St. Jude Medical Herzschrittmacher und Defibrillatoren [Zugriff 04.11.20].
4. Abbott/St. Jude Medical GmbH (2017) Auswirkungen von therapeutischer Röntgenbestrahlung auf implantierbare St. Jude Medical Herzschrittmacher und Defibrillatoren [Zugriff 04.11.20].
5. Abstracts DEGRO 2022. Strahlentherapie Und Onkologie : Organ Der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et Al] Suppl 1: 74.
6. Adamec R, Haefliger JM, Killisch JP, Niederer J and Jaquet P (1982) Damaging effect of therapeutic radiation on programmable pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 5: 146–150.
7. Ahmed I, Zou W and Jabbour SK (2014) High dose radiotherapy to automated implantable cardioverter-defibrillator: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol Med* 2014: 989857.
8. Akerström F, Arias MA, Pachón M, Jiménez-López J, Puchol A and Juliá-Calvo J (2013) The importance of avoiding unnecessary right ventricular pacing in clinical practice. *World J Cardiol* 5: 410–419.
9. Alt E, Heinz S (1997): Schrittmacher-und Defibrillatortherapie des Herzens: Grundlagen und Anwendung : Teil 1: Schrittmachertherapie. Spitta: Balingen.
10. Ammannaya GKK (2020) Implantable cardioverter defibrillators - the past, present and future. *Arch Med Sci Atheroscler Dis* 5: e163-e170.
11. Ampil FL and Caldito G (2006) Radiotherapy for palliation of lung cancer in patients with compromised hearts. *J Palliat Med* 9: 241–242.
12. Ampil FL, Nathan C-A, Ghali G and Kim D (2014) Postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer in patients with cardiac pacemakers. *J Radiother Pract* 13: 115–118.
13. Aslian H, Kron T, Watts T, Akalanli C, Hardcastle N, Lonski P, Montaseri A, Hay B, Korte J, Berk K, Longo F and Severgnini M (2020) The effect of stereotactic body radiotherapy (SBRT) using flattening filter-free beams on cardiac implantable electronic devices (CIEDs) in clinical situations. *J Appl Clin Med Phys* 21: 121–131.
14. Augustynek M, Korpas D, Penhaker M, Cvek J and Binarova A (2016) Monitoring of CRT-D devices during radiation therapy in vitro. *Biomed Eng Online* 15: 29.
15. Bagur R, Chamula M, Brouillard É, Lavoie C, Nombela-Franco L, Julien A-S, Archambault L, Varfalvy N, Gaudreault V, Joncas SX, Israeli Z, Parviz Y, Mamas MA and Lavi S (2017) Radiotherapy-Induced Cardiac Implantable Electronic Device Dysfunction in Patients With Cancer. *Am J Cardiol.* 119: 284–289.
16. Baumann RC (2005) Soft Errors in Advanced Computer Systems. *IEEE Design and Test of Computers* 22: 258–266.
17. Beurskens NE, Tjong FV and Knops RE (2017) End-of-life Management of Leadless Cardiac Pacemaker Therapy. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 6: 129–133.

18. Bhuva AN, Moralee R, Moon JC and Manisty CH (2020) Making MRI available for patients with cardiac implantable electronic devices: growing need and barriers to change. *Eur Radiol* 30: 1378–1384.
19. Biotronik SE & Co. KG (2017) CRM//Product Support//Technical Information. Pacemakers, ICDs and CRT-devices Active Implants [Zugriff 01.05.21].
20. Biotronik SE & Co. KG: Edora (2017) URL: <https://manuals.biotronik.com/emanuals-professionals/?country=DE&product=Pacemaker/Edora/Edora> [Zugriff 05.06.21].
21. Blamires NG and Myatt J (1982) X-ray effects on pacemaker type circuits. *Pacing Clin Electrophysiol* 5: 151–155.
22. Bock DC, Marschilok AC, Takeuchi KJ and Takeuchi ES (2012) Batteries used to Power Implantable Biomedical Devices. *Electrochim Acta* 84: 1–31.
23. Boston Scientific: Accolade MRI (2018) URL: https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/Rhythm%20Management/portfolio-group/Pacemakers/ACCOLADE/CRM-324101-AD_ACCOLADE%20MRI%20Pacemaker%20Family%20spec%20sheet_FINAL.pdf [Zugriff 05.06.21].
24. Boston Scientific: Essentio MRI (2018) URL: https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/Rhythm%20Management/portfolio-group/Pacemakers/ESSENTIO/CRM-324104-AE_ESSENTIO%20MRI%20Family%20spec%20sheet_FINAL.pdf [Zugriff 05.06.21].
25. Boston Scientific Co.: Therapeutische Bestrahlung und implantierbare Geräte (2012) URL: https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/quality/education-resources/german/DE_ACL_Therapeutic_Radiation_20120925.pdf [Zugriff 05.06.21].
26. Böttcher W, Merkle F and Weitkemper H-H (2003) Historische Entwicklung der künstlichen Stimulation des Herzens. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 17: 24–34.
27. Bovenschulte H, Schlüter-Brust K, Liebig T, Erdmann E, Eysel P and Zobel C (2012) MRI in patients with pacemakers: overview and procedural management. *Deutsches Arzteblatt International* 15: 270–275.
28. Bradley PD and Normand E (1998) Single event upsets in implantable cardioverter defibrillators. *IEEE Transactions on Nuclear Science* 45: 2929–2940.
29. 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 and Healey JS (2015) Management of patients with implantable cardioverter-defibrillators and pacemakers who require radiation therapy. *Heart Rhythm* 12: 2148–2154.
30. Brooks C and Mutter M (1988) Pacemaker failure associated with therapeutic radiation. *Am J Emerg Med* 6: 591–593.
31. Brucker GJ and Heagerty W (1976) Radiation Effects in a CMOS/SOS/AL-GATE D/A Converter and On-Chip Diagnostic Transistors. *IEEE Transactions on Nuclear Science* 23: 1617–1622.
32. Bruns A (2015): Die Geschichte des Computers: Wie es bis zur Form des heutigen 'PC' kam. neobooks Self-Publishing: München.
33. Chris Newmarker: St.Jude Medical halts Nanostim Implants (2016) URL: <https://www.mddionline.com/st-jude-medical-halts-nanostim-implants> [Zugriff 05.06.21].
34. Croshaw R, Kim Y, Lappinen E, Julian T and Trombetta M (2011) Avoiding mastectomy: accelerated partial breast irradiation for breast cancer patients with pacemakers or defibrillators. *Ann Surg Oncol* 18: 3500–3505.

35. Crossley GH, Padeletti L, Zweibel S, Hudnall JH, Zhang Y and Boriani G (2019) Reactive atrial-based antitachycardia pacing therapy reduces atrial tachyarrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 42: 970–979.
36. Dasgupta T, Barani IJ and Roach M (2011) Successful radiation treatment of anaplastic thyroid carcinoma metastatic to the right cardiac atrium and ventricle in a pacemaker-dependent patient. *Radiat Oncol* 6: 16.
37. Defaye P, La Cruz I de, Martí-Almor J, Villuendas R, Bru P, Sénéchal J, Tamisier R and Pépin J-L (2014) A pacemaker transthoracic impedance sensor with an advanced algorithm to identify severe sleep apnea: the DREAM European study. *Heart Rhythm* 11: 842–848.
38. Dell'Oca I, Tsiachris D, Oppizzi M, Della Bella P and Gulletta S (2017) Radiotherapy and implanted cardioverter defibrillators: novel techniques make it feasible. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 18: 715–716.
39. Dorenkamp M, Stromberger C, Heymann C von, Haverkamp W, Wust P and Roser M (2013) Strahlentherapie bei Patienten mit Herzschrittmachern oder implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren. *Interdisziplinäre Sicherheitsempfehlungen. Strahlenther Onkol* 189: 5–17.
40. Elders J, Kunze-Busch M, Smeenk RJ and Smeets JLRM (2013) High incidence of implantable cardioverter defibrillator malfunctions during radiation therapy: neutrons as a probable cause of soft errors. *Europace* 15: 60–65.
41. Falco MD, Genovesi D, Caravatta L, Di Carlo C, Bliakharskaia E, Appignani M, Faustino M, Furia N and Di Girolamo E (2021) A randomized in vitro evaluation of transient and permanent cardiac implantable electronic device malfunctions following direct exposure up to 10 Gy. *Strahlenther Onkol* 197: 198–208.
42. Ferrara T, Baiotto B, Malinverni G, Caria N, Garibaldi E, Barboni G, Stasi M and Gabriele P (2010) Irradiation of Pacemakers and Cardio-Defibrillators in Patients Submitted to Radiotherapy: A Clinical Experience. *Tumori* 96: 76–83.
43. Frantz S, Wagner J and Langenfeld H (2003) Schrittmacherschaden durch Bestrahlung. *Z Kardiol* 92: 415–417.
44. Freund T (2006): *Software Engineering durch Modellierung wissensintensiver Entwicklungsprozesse*. Dissertationsschrift, Potsdam, Universität Potsdam.
45. Garrigue S, Pépin J-L, Defaye P, Murgatroyd F, Poezevara Y, Clémenty J and Lévy P (2007) High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation* 115: 1703–1709.
46. Gauter-Fleckenstein B, Israel CW, Dorenkamp M, Dunst J, Roser M, Schimpf R, Steil V, Schäfer J, Höller U and Wenz F (2015) DEGRO/DGK guideline for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices. *Strahlenther Onkol* 191: 393–404.
47. Gauter-Fleckenstein B, Barthel C, Büttner S, Wenz F, Borggreffe M and Tülümen E (2020) Effectivity and applicability of the German DEGRO/DGK-guideline for radiotherapy in CIED-bearing patients. *Radiother Oncol* 152: 208–215.
48. Gelblum DY and Amols H (2009) Implanted cardiac defibrillator care in radiation oncology patient population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73: 1525–1531.
49. Gomez DR, Poenisch F, Pinnix CC, Sheu T, Chang JY, Memon N, Mohan R, Rozner MA and Dougherty AH (2013) Malfunctions of implantable cardiac devices in patients receiving proton beam therapy: incidence and predictors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87: 570–575.
50. Gossman MS and Blohm CM (2014) Beam profile disturbances from interactions with implantable pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators. *Med Dosim* 39: 320–324.

51. Grant JD, Jensen GL, Tang C, Pollard JM, Kry SF, Krishnan S, Dougherty AH, Gomez DR and Rozner MA (2015) Radiotherapy-Induced Malfunction in Contemporary Cardiovascular Implantable Electronic Devices: Clinical Incidence and Predictors. *JAMA Oncol* 1: 624–632.
52. Hamza M, Rice S, Lamichhane N, Chen S and Mohindra P (2021) Conformal Radiotherapy in Patients with Cardiovascular Implantable Electronic Devices: Proposed Practical Implementation of the TG-203 Risk-Stratified Interrogation Schedule. *Pract Radiat Oncol* 3: S1879-8500(21)00104-1.
53. Hashii H, Hashimoto T, Okawa A, Shida K, Isobe T, Hanmura M, Nishimura T, Aonuma K, Sakae T and Sakurai H (2013) 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.
54. Hashimoto T, Isobe T, Hashii H, Kumada H, Tada H, Okumura T, Tsuboi K, Sakae T, Aonuma K and Sakurai H (2012) Influence of secondary neutrons induced by proton radiotherapy for cancer patients with implantable cardioverter defibrillators. *Radiation Oncology* 7: 10.
55. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES and Hohnloser SH (2012) Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *The New England Journal of Medicine* 366: 120–129.
56. Hoecht S, Rosenthal P, Sancar D, Behrens S, Hinkelbein W and Hoeller U (2002) Implantable cardiac defibrillators may be damaged by radiation therapy. *J Clin Oncol* 20: 2212–2213.
57. Hristova Y, Köhn J, Preuß S, Rödel C and Balermipas P (2017) Ein klinisches Beispiel für extreme Dosisexposition eines implantierten Kardioverter-Defibrillators : Jenseits der DEGRO-Leitlinien. *Strahlenther Onkol* 193: 756–760.
58. Hudson F, Coulshed D, D'Souza E and Baker C (2010) Effect of radiation therapy on the latest generation of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: A systematic review. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 54: 53–61.
59. Hurkmans CW, Scheepers E, Springorum BGF and Uiterwaal H (2005a) Influence of radiotherapy on the latest generation of implantable cardioverter-defibrillators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 282–289.
60. Hurkmans CW, Scheepers E, Springorum BGF and Uiterwaal H (2005b) Influence of radiotherapy on the latest generation of pacemakers. *Radiother Oncol* 76: 93–98.
61. Hurkmans CW, Kneijens JL, Oei BS, Maas AJJ, Uiterwaal GJ, van der Borden AJ, Ploegmakers MMJ and van Erven L (2012) Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: a new comprehensive practical guideline in The Netherlands. *Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (NvRO). Radiation Oncology* 7: 198.
62. Indik JH, Gimbel JR, Abe H, Alkmim-Teixeira R, Birgersdotter-Green U, Clarke GD, Dickfeld T-ML, Froelich JW, Grant J, Hayes DL, Heidbuchel H, Idriss SF, Kanal E, Lampert R, Machado CE, Mandrola JM, Nazarian S, Patton KK, Rozner MA, Russo RJ, Shen W-K, Shinbane JS, Teo WS, Uribe W, Verma A, Wilkoff BL and Woodard PK (2017) 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 14: e97-e153.
63. Jaeger M and Mirimanoff RO (1991) Le danger de la radiothérapie en présence d'un stimulateur cardiaque. *Schweiz Rundsch Med Prax* 80: 109–111.
64. John J and Kaye GC (2004) Shock coil failure secondary to external irradiation in a patient with implantable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol* 27: 690–691.

65. Kalin R and Stanton MS (2005) Current clinical issues for MRI scanning of pacemaker and defibrillator patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 28: 326–328.
66. Kapa S, Fong L, Blackwell CR, Herman MG, Schomberg PJ and Hayes DL (2008) Effects of scatter radiation on ICD and CRT function. *Pacing Clin Electrophysiol* 31: 727–732.
67. Katzenberg CA, Marcus FI, Heusinkveld RS and Mammana RB (1982) Pacemaker failure due to radiation therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 5: 156–159.
68. Kesek M, Nyholm T and Asklund T (2012) Radiotherapy and pacemaker: 80 Gy to target close to the device may be feasible. *Europace* 14: 1595.
69. Keshtgar MR, Eaton DJ, Reynolds C, Pigott K, Davidson T, Gauter-Fleckenstein B and Wenz F (2012) Pacemaker and radiotherapy in breast cancer: is targeted intraoperative radiotherapy the answer in this setting? *Radiat Oncol* 7: 128.
70. Kikuchi D, Iizuka T, Hoteya S, Miyata Y, Mitani T, Ochiai Y, Sakurada T, Hirano N, Hayashi T, Nakamura M and Yahagi N (2009) Safe and successful chemoradiotherapy for a patient with cardiac pacemaker and triple cancers. *Gan To Kagaku Ryoho* 36: 1025–1027.
71. King EE and Martin RL (1977) Effects of Total Dose Ionizing, Radiation on the 1802 Microprocessor. *IEEE Transactions on Nuclear Science* 24: 2172–2176.
72. Kirova YM, Menard J, Chargari C, Mazal A and Kirov K (2012) Case study thoracic radiotherapy in an elderly patient with pacemaker: the issue of pacing leads. *Med Dosim* 37: 192–194.
73. Koglek W (2013) Technische Grundlagen implantierbarer Herzschrittmacher und Cardioverter-Defibrillatoren. In: Fröhlig, G., Carlsson, J., Jung, J., Koglek, W. & Lemke, B. (Eds.) *Herzschrittmacher- und Defibrillator-Therapie: Indikation ; Programmierung ; Nachsorge*, 2nd edition. Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart, New York, pp. 220–233.
74. Last A (1998) Radiotherapy in patients with cardiac pacemakers. *Br J Radiol* 71: 4–10.
75. Lau DH, Wilson L, Stiles MK, John B, Shashidhar, Dimitri H, Brooks AG, Young GD and Sanders P (2008) Defibrillator reset by radiotherapy. *Int J Cardiol* 130: e37–8.
76. Lee JW and Seol KH (2019) Inevitable high-dose irradiation to lead of implantable cardioverter defibrillator in small cell lung cancer: a case report. *J Med Case Rep* 13: 187.
77. Lee RW, Huang SK, Mechling E and Bazgan I (1986) Runaway atrioventricular sequential pacemaker after radiation therapy. *Am J Med* 81: 883–886.
78. Lewin AA, Serago CF, Schwade JG, Abitbol AA and Margolis SC (1984) Radiation induced failures of complementary metal oxide semiconductor containing pacemakers: a potentially lethal complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 1967–1969.
79. Leyva F, Nisam S and Auricchio A (2014) 20 years of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 64: 1047–1058.
80. Li D-M, Xu B and Xu X-N (2004) Radiotherapy of tumor patients implanted with permanent cardiac pacemaker: 4 cases report. *Ai Zheng* 23: 722–723.
81. López-Honrubia V, Hidalgo-Olivares VM, Dobón-Roux M, Martí-Laosa MM, Castro-Larefors S, Fernandez-Lopez J, Andres I, Roche O, Roviroso A, Arenas M, Martinez-Terol F, López FT and Sabater S (2020) Radiotherapy is safe in patients with implantable cardiac devices. Analysis of a systematic interrogation follow-up. *Clin Transl Oncol* 22: 2286–2292.
82. Lucà F, Parrini I, Cipolletta L, Di Fusco S, Rao C, Iorio A, Pozzi A, Gelsomino S, Gabrielli D, Ingianni N, Zecchin M and Gulizia M (2019) Radiotherapy and devices in cancer patients: What is new in clinical practice? *Int J Heart Rhythm* 4: 4–13.
83. 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 and Pelosi F (2012) Effect of radiation therapy on permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator function. *Heart Rhythm* 9: 1964–1968.
84. Malavasi VL, De MG, Imberti JF, Placentino F, Vitolo M, Mazzeo E, Cicoria G, Casali E, Turco V, Lohr F and Boriani G (2020) Radiotherapy-induced malfunctions of cardiac implantable electronic devices in cancer patients. *Intern Emerg Med* 15: 967–973.
85. Marbach JR (1989) Recommended precautions in the management of radiation oncology patients with implanted pacemakers. *ASTRO Newsletter* VIII: 7–8.
86. Marbach JR, Sontag MR, van Dyk J and Wolbarst AB (1994) 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.
87. Marti-Almor J, Marques P, Jesel L, Garcia R, Di Girolamo E, Locati F, Defaye P, Venables P, Dompnier A, Barcelo A, Nägele H and Burri H (2020) Incidence of sleep apnea and association with atrial fibrillation in an unselected pacemaker population: Results of the observational RESPIRE study. *Heart Rhythm* 17: 195–202.
88. Ma TP, Dressendorfer PV (1989): *Ionizing radiation effects in MOS devices and circuits*. Wiley: New York.
89. Matteucci AJ and Schneider MF (1977) Radiation Testing Complementary (Symmetry) Metal Oxide Semi-Conductor (CMOS) Arrays for Satellites. *IEEE Transactions on Nuclear Science* 24: 2285–2288.
90. Maxted KJ (1984) The effect of therapeutic x-radiation on a sample of pacemaker generators. *Phys Med Biol* 29: 1143–1146.
91. McCollough CH, Zhang J, Primak AN, Clement WJ and Buysman JR (2007) Effects of CT irradiation on implantable cardiac rhythm management devices. *Radiology* 243: 766–774.
92. Medtronic, Inc.: MAXIMO II VR: D284VRC (2008) URL: https://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/crdm/M928124A003_CONT_20090303.pdf [Zugriff 04.06.21].
93. Medtronic, Inc.: Adapta: ADDR01/03/06, ADDRS1, ADDRL1 (2016) URL: https://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/crdm/CONTRIB_244487.pdf [Zugriff 04.06.21].
94. Medtronic, Inc.: Sensia DR: SEDR01/SEDRL1 (2016) URL: https://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/crdm/CONTRIB_244900.pdf [Zugriff 04.06.21].
95. Medtronic, Inc.: Sensia SR: SESR01 (2016) URL: https://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/crdm/CONTRIB_244928.pdf [Zugriff 04.06.21].
96. Medtronic, Inc.: EMI-Warnhinweise und -Vorsichtsmaßnahmen bei medizinischen Behandlungen für implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (2017a) URL: https://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/crdm/M974409A005A_view.pdf [Zugriff 05.06.21].
97. Medtronic, Inc.: EMI-Warnhinweise und -Vorsichtsmaßnahmen bei medizinischen Behandlungen für Schrittmacher (2017b) URL: http://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/crdm/CONTRIB_244577.pdf [Zugriff 05.06.21].
98. Medtronic, Inc.: EGIDA VR: D394VRG (2017) URL: https://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/crdm/M971192A005A_view.pdf [Zugriff 04.06.21].
99. Medtronic, Inc.: VIVA XT: DTBA2D1 (2017) URL: https://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/crdm/M971311A005A_view.pdf [Zugriff 04.06.21].
100. Medtronic, Inc.: Advisa MRI: SURESCAN A3DR01, ADVISA SR MRI SURESCAN A3SR01 (2018) URL: https://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/crdm/M975546A005A_view.pdf [Zugriff 05.06.21].

101. Medtronic, Inc.: Astra XT: SR MRI SureScan X2SR01 (2018) URL: https://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/crdm/M977348A005A_view.pdf [Zugriff 04.06.21].
102. Medtronic, Inc.: Azure S SR: MRI SureScan W3SR01 (2018) URL: https://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/crdm/M977345A005A_view.pdf [Zugriff 05.06.21].
103. Medtronic, Inc.: Azure XT DR: MRI SureScan W2DR01 (2018) URL: https://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/crdm/M977342A005A_view.pdf [Zugriff 05.06.21].
104. Medtronic, Inc.: Ensura SR/DR: MRI SureScan EN1DR01/EN1SR01 (2018) URL: https://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/crdm/M975549A005A_view.pdf [Zugriff 04.06.21].
105. Medtronic, Inc.: Evera MRI: S DR SureScan DDMC3D1 (2019a) URL: https://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/crdm/M980297A005A_view.pdf [Zugriff 04.06.21].
106. Medtronic, Inc.: Evera MRI: S VR SureScan DVMC3D1 (2019b) URL: https://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/crdm/M980302A005A_view.pdf [Zugriff 04.06.21].
107. Medtronic, Inc.: Micra: AV and VR (2020) URL: <https://europe.medtronic.com/content/dam/medtronic-com/xd-en/hcp/documents/digitalhub/pacing-system/micra-av/UC202002938aEE%20Micra%20Portfolio%20Brochure%20VR%20AV%20cor4.pdf> [Zugriff 05.06.21].
108. Menard J, Campana F, Kirov KM, Bollet M-A, Dendale R, Fournier-Bidoz N, Marchand V, Mazal A, Estève M, Fourquet A and Kirova YM (2011) Radiothérapie pour un cancer du sein et stimulateur cardiaque. *Cancer Radiother* 15: 197–201.
109. MicroPort CRM/Sorin: Kora 250 SR (2018) URL: <https://www.microportmanuals.com/flipbook/PDF-1214041/mri-solutions-kora-250.html> [Zugriff 06.06.21].
110. MicroPort CRM/Sorin: AutoMRI (2018) URL: <https://www.crm.microport.com/therapies/automri/> [Zugriff 05.06.21].
111. MicroPort CRM/Sorin: Dual Sensor (2018) URL: <https://www.crm.microport.com/therapies/dual-sensor/> [Zugriff 05.06.21].
112. MicroPort CRM/Sorin: SAM (2018) URL: <https://www.crm.microport.com/therapies/sam/> [Zugriff 05.06.21].
113. 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 and Wilkinson J (2019) Management of radiotherapy patients with implanted cardiac pacemakers and defibrillators: A Report of the AAPM TG-203. *Med Phys* 46: e757-e788.
114. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, Langer A, Heilman MS, Kolenik SA, Fischell RE and Weisfeldt ML (1980) Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 303: 322–324.
115. Mitra D, Ghosh K, Gupta P, Jayanti J, Dev AR and Sur PK (2006) Radiation dose monitoring in a lung cancer patient with a pacemaker - a case report. *Indian J Radiol Imaging* 16: 875–877.
116. Mollerus M, Naslund L, Lipinski M, Meyer A, Libey B and Dornfeld K (2014) Radiation tolerance of contemporary implantable cardioverter-defibrillators. *Interv Card Electrophysiol* 39: 171–175.

117. Mond HG and Freitag G (2014) The cardiac implantable electronic device power source: evolution and revolution. *Pacing Clin Electrophysiol* 37: 1728–1745.
118. Mouton J, Haug R, Bridier A, Dodinot B and Eschwege F (2002) Influence of high-energy photon beam irradiation on pacemaker operation. *Physics in Medicine and Biology* 16: 2879–2893.
119. Munshi A, Wadasadawala T, Sharma PK, Sharma D, Budrukkar A, Jalali R and Dinshaw KA (2008) Radiation therapy planning of a breast cancer patient with in situ pacemaker--challenges and lessons. *Acta Oncol* 47: 255–260.
120. Nakamura K, Aoyama T, Kaneda N, Otsuji M, Minami Y, Sakuragi A and Nakamura M (2020) Effect of X-ray dose rates higher than 8 Gy/min on the functioning of cardiac implantable electronic devices. *J Radiat Res* 61: 419–425.
121. Napp A, Kolb C, Lennerz C, Bauer W, Schulz-Menger J, Kraus T, Marx N and Stunder D (2019) Elektromagnetische Interferenz von aktiven Herzrhythmusimplantaten im Alltag und im beruflichen Umfeld. *Der Kardiologe* 13: 216–235.
122. Nemeč J (2007) Runaway implantable defibrillator--a rare complication of radiation therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 30: 716–718.
123. Nibhanupudy JR, Jesus MA de, Fujita M and Goldson AL (2001) Radiation dose monitoring in a breast cancer patient with a pacemaker: a case report. *J Natl Med Assoc* 93: 278–281.
124. Niehaus M and Tebbenjohanns J (2001) Electromagnetic interference in patients with implanted pacemakers or cardioverter-defibrillators. *Heart* 86: 246–248.
125. Oshiro Y, Sugahara S, Noma M, Sato M, Sakakibara Y, Sakae T, Hayashi Y, Nakayama H, Tsuboi K, Fukumitsu N, Kanemoto A, Hashimoto T and Tokuyue K (2008) Proton beam therapy interference with implanted cardiac pacemakers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72: 723–727.
126. Poole JE, Gleva MJ, Mela T, Chung MK, Uslan DZ, Borge R, Gottipaty V, Shinn T, Dan D, Feldman LA, Seide H, Winston SA, Gallagher JJ, Langberg JJ, Mitchell K and Holcomb R (2010) Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation* 122: 1553–1561.
127. Prisciandaro JJ, Makkar A, Fox CJ, Hayman JA, Horwood L, Pelosi F and Moran JM (2015) Dosimetric review of cardiac implantable electronic device patients receiving radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 16: 254–263.
128. Quertermous T, Megahy MS, Das Gupta DS and Griem ML (1983) Pacemaker failure resulting from radiation damage. *Radiology* 148: 257–258.
129. Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, Nielsen JC, Hindricks G, Heidbuchel H and Camm J (2017) A Decade of Information on the Use of Cardiac Implantable Electronic Devices and Interventional Electrophysiological Procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association. *Europace* 19: ii1-ii90.
130. Raitt MH, Stelzer KJ, Laramore GE, Bardy GH, Dolack GL, Poole JE and Kudenchuk PJ (1994) Runaway pacemaker during high-energy neutron radiation therapy. *Chest* 106: 955–957.
131. Ramdas Y, Benn C-A, Grubnik A, Mayat Y and Holmes DR (2020) Targeted Intraoperative Radiotherapy Is a Safe Approach for Patients with Pacemakers: A Case Study and Literature Review. *Case Rep Oncol* 13: 916–922.
132. Riley B, Garcia J and Guerrero T (2004) The utilization of a 3-dimensional noncoplanar treatment plan to avoid pacemaker complications. *Med Dosim* 29: 92–96.

133. Riva G, Alessandro O, Spoto R, Ferrari A, Garibaldi C, Cattani F, Luraschi R, Rondi E, Colombo N, Giovenzana FL, Cipolla CM, Winnicki M, Persiani M, Castelluccia F, Fiore MS, Orecchia R and Jereczek-Fossa BA (2018) Radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices: clinical and dosimetric aspects. *Med Oncol* 35: 73.
134. Rodriguez F, Filimonov A, Henning A, Coughlin C and Greenberg M (1991) Radiation-induced effects in multiprogrammable pacemakers and implantable defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 14: 2143–2153.
135. Röthig H, Herrmann T and Kopcsek H (1995) Erfahrungen im Umgang mit Herzschrittmacher-Patienten während einer Therapie mit ionisierender Strahlung. *Strahlenther Onkol* 171: 398–402.
136. Salmi J, Eskola HJ, Pitkänen MA and Malmivuo JA (1990) The influence of electromagnetic interference and ionizing radiation on cardiac pacemakers. *Strahlenther Onkol* 166: 153–156.
137. Sepe S, Schaffer P, Krimmel K and Schaffer M (2007) Irradiation Treatment of Laryngeal Cancer in a Patient with an Implantable Cardioverter-Defibrillator (ICD). *Onkologie* 30: 378–380.
138. Sharifzadehgan A, Laurans M, Thuillot M, Huertas A, Baudinaud P, Narayanan K, Mirabel M, Bibault JE, Frey P, Waldmann V, Varlet E, Amet D, Juin C, Lavergne T, Jouven X, Giraud P, Durdux C and Marijon E (2020) Radiotherapy in Patients With a Cardiac Implantable Electronic Device. *Am J Cardiol* 128: 196–201.
139. Soejima T, Yoden E, Nishimura Y, Ono S, Yoshida A, Fukuda H, Fukuhara N, Sasaki R, Tsujino K and Norihisa Y (2011) Radiation therapy in patients with implanted cardiac pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a prospective survey in Japan. *J Radiat Res* 52: 516–521.
140. Solan AN, Solan MJ, Bednarz G and Goodkin MB (2004) Treatment of patients with cardiac pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 897–904.
141. Sorin Group Italia S.r.l.: Intensia DR 154 (2013) URL: <https://www.manualslib.com/products/Sorin-Intensia-Dr-154-10407715.html> [Zugriff 06.06.21].
142. Souliman SK and Christie J (1994) Pacemaker failure induced by radiotherapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 17: 270–273.
143. Sperzel J, Hamm C and Hain A (2018) Nanostim – sondenloser Schrittmacher. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 29: 327–333.
144. Statistisches Bundesamt: Krebs war 2019 für ein Viertel aller Todesfälle in Deutschland verantwortlich (2021) URL: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/02/PD21_N010_231.html [Zugriff 03.06.21].
145. Steger F, Hautmann MG, Süß C, Hubauer U, Ücer E, Maier L, Kölbl O and Jungbauer C (2019) Radiotherapie von Patienten mit kardialen implantierbaren elektronischen Geräten entsprechend der DEGRO/DGK-Leitlinie – wird das Risiko für relevante Fehlfunktionen überschätzt? *Strahlenther Onkol* 195: 1086–1093.
146. Stockburger M, Defaye P, Boveda S, Stancak B, Lazarus A, Sipötz J, Nardi S, Rolando M and Moreno J (2016) Safety and efficiency of ventricular pacing prevention with an AAI-DDD changeover mode in patients with sinus node disease or atrioventricular block: impact on battery longevity-a sub-study of the ANSWER trial. *Europace* 18: 739–746.
147. Sundar S, Symonds RP and Deehan C (2005) Radiotherapy to patients with artificial cardiac pacemakers. *Cancer Treat Rev* 31: 474–486.

148. Tajstra M, Blamek S, Skoczylas I, Majsnerowska A, Niedziela JT, Gadula-Gacek E, Bobek-Billewicz B, Gąsior M and Jarząb M (2021) Two professions against two killer diseases: the rationale, organization, and initial experience of a cardio-oncology service. *Kardiol Pol* 79: 139–146.
149. Thomas D, Becker R, Katus HA, Schoels W and Karle CA (2004) Radiation therapy-induced electrical reset of an implantable cardioverter defibrillator device located outside the irradiation field. *J Electrocardiol* 37: 73–74.
150. Tondato F, Ng DW, Srivathsan K, Altemose GT, Halyard MY and Scott LR (2009) Radiotherapy-induced pacemaker and implantable cardioverter defibrillator malfunction. *Expert Rev Med Devices* 6: 243–249.
151. Tousoulis D (2019) Magnetic resonance imaging in cardiology: Necessity or extravagance? *Hellenic J Cardiol* 60: 1–2.
152. Trigano A, Hubert G, Marfaing J and Castellani K (2012) Experimental study of neutron-induced soft errors in modern cardiac pacemakers. *J Interv Card Electrophysiol* 33: 19–25.
153. Tsekos A, Momm F, Brunner M and Guttenberger R (2000) The cardiac pacemaker patient--might the pacer be directly irradiated? *Acta Oncol*: 39: 881–883.
154. Ueyama T, Arimura T, Ogino T, Kondo N, Higashi R, Nakamura F, Ito S, Yoshiura T and Hishikawa Y (2016) Pacemaker malfunction associated with proton beam therapy: a report of two cases and review of literature--does field-to-generator distance matter? *Oxf Med Case Reports* 8: 190-194.
155. Uiterwaal GJ, Springorum BGF, Scheepers E, Ruiter GS de and Hurkmans CW (2006) Interference detection in implantable defibrillators induced by therapeutic radiation therapy. *Neth Heart J* 14: 330–334.
156. Venselaar JL, van Kerkoerle HL and Vet AJ (1987) Radiation damage to pacemakers from radiotherapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 10: 538–542.
157. Vitatron Holding B.V.: Q20 SR: Q20A2 (2017) URL: https://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/crdm/CONTRIB_256356.pdf [Zugriff 04.06.21].
158. Wadasadawala T, Pandey A, Agarwal JP, Jalali R, Laskar SG, Chowdhary S, Budrukkar A, Sarin R, Deshpande D and Munshi A (2011) Radiation therapy with implanted cardiac pacemaker devices: a clinical and dosimetric analysis of patients and proposed precautions. *Clin Oncol* 23: 79–85.
159. Walz BJ, Reder RE, Pastore JO, Littman P and Johnson R (1975) Cardiac pacemakers. Does radiation therapy affect performance? *JAMA* 234: 72–73.
160. Wilkinson JD, Bounds C, Brown T, Gerbi BJ and Peltier J (2005) Cancer-radiotherapy equipment as a cause of soft errors in electronic equipment. *IEEE Trans. Device Mater. Reliab.* 5: 449–451.
161. Wilm M, Kronholz HL, Schütz J and Koch T (1994) Beeinflussung programmierbarer Schrittmacher durch therapeutische Bestrahlungen. *Strahlenther Onkol* 170: 225–231.
162. Woitowitz R, Urbanski K (2007): *Digitaltechnik: Ein Lehr- und Übungsbuch*. Springer: Berlin, Heidelberg.
163. Zaremba T, Thøgersen AM, Eschen O, Hjortshøj SP, Jakobsen AR and Riahi S (2010) High-dose radiotherapy exposure to cardiac pacemakers may be safe in selected patients. *Radiother Oncol* 95: 133–134.
164. Zaremba T, Jakobsen AR, Thøgersen AM, Oddershede L and Riahi S (2014) The effect of radiotherapy beam energy on modern cardiac devices: an in vitro study. *Europace* 16: 612–616.

165. Zaremba T, Jakobsen AR, Sogaard M, Thøgersen AM, Johansen MB, Madsen LB and Riahi S (2015) Risk of device malfunction in cancer patients with implantable cardiac device undergoing radiotherapy: a population-based cohort study. *Pacing Clin Electrophysiol* 38: 343–356.
166. Zecchin M, Morea G, Severgnini M, Sergi E, Baratto Roldan A, Bianco E, Magnani S, Luca A de, Zorzin Fantasia A, Salvatore L, Milan V, Giannini G and Sinagra G (2016) Malfunction of cardiac devices after radiotherapy without direct exposure to ionizing radiation: mechanisms and experimental data. *Europace* 18: 288–293.
167. Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A, Malavasi VL, Menegotti L, Alongi F, Catanzariti D, Jereczek-Fossa BA, Stasi M, Russi E and Boriani G (2018) Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy: A consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardiolazione (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM). *Int J Cardiol* 255: 175–183.
168. Zecchin M, Artico J, Morea G, Severgnini M, Bianco E, Luca A de, Zorzin FA, Salvatore L, Milan V, Lucarelli M, Dissegna R, Cannata A and Sinagra G (2018) Radiotherapy and risk of implantable cardioverter-defibrillator malfunctions: experimental data from direct exposure at increasing doses. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 19: 155–160.
169. Zweng A, Schuster R, Hawlicek R and Weber HS (2009) Life-threatening pacemaker dysfunction associated with therapeutic radiation: a case report. *Angiology* 60: 509–512.