

Aus der Medizinischen Klinik II
der Universität zu Lübeck

Kommissarische Direktion
PD Dr. med. Kai Mortensen
PD Dr. med. Michael Reppel

**Dosiseskalationsstudie für die Hochdosis-Strahlentherapie
zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
(Herzradiochirurgie) in einem Porcinen Modell**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
– Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von
Oliver Blanck
aus Bad Oldesloe

Lübeck 2013

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Frank Bode

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Norbert Guldner

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2013

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 19.12.2013

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	I
II.	Abbildungsverzeichnis	II
III.	Tabellenverzeichnis	III
1.	Einleitung.....	1
1.1.	Vorhofflimmern.....	1
1.1.1.	Definition.....	1
1.1.2.	Ursachen	2
1.1.3.	Klassifikationen	3
1.1.4.	Epidemiologie.....	4
1.1.5.	Symptomatik und Folgen	4
1.1.6.	Behandlungsmöglichkeiten	5
1.1.6.1.	Medikamentöse Behandlung	5
1.1.6.2.	Kardioversion	5
1.1.6.3.	Ablative Behandlung.....	6
1.1.7.	Katheterablation.....	6
1.1.7.1.	Indikation	6
1.1.7.2.	Techniken	7
1.1.7.3.	Risiken	9
1.2.	Radiochirurgie	10
1.2.1.	Definition.....	10
1.2.2.	Physikalische Grundlagen	10
1.2.3.	Biologische Wirkmechanismen.....	11
1.2.4.	Radiochirurgische Behandlungssysteme	12
1.2.5.	Indikationen und Ergebnisse	13
1.2.6.	Strahlenrisiken am Herzen.....	14
1.3.	Herzradiochirurgie.....	15
1.3.1.	Potentielle Indikation bei Herzrhythmusstörungen	15
1.3.2.	Kosteneffektivitätsanalyse	17
1.3.3.	Systeme für die Herzradiochirurgie.....	18

1.3.3.1.	Systemkonzept, Strahlenform und strahlenbiologische Wirkung	19
1.3.3.2.	Bildgestützte Lagebestimmung und Bewegungskompensation	20
1.3.4.	Kenntnisstand nach aktueller Studienlage	21
1.4.	Dosiseskalation im Tiermodell	21
1.4.1.	Studiendesign	21
1.4.2.	Tiermodell.....	23
1.4.3.	Zielsetzung der Arbeit	24
2.	Material und Methoden	26
2.1.	Versuchsplanung	26
2.1.1.	Fallzahlbestimmung.....	26
2.1.2.	Dosiseskalation.....	27
2.1.3.	Randomisierung und Verblindung.....	27
2.1.4.	Bezug und Haltung der Tiere.....	28
2.2.	Versuchsdurchführung	29
2.2.1.	Versuchsaufbau	29
2.2.2.	Narkose und Logistik.....	31
2.2.3.	Bildgebende Diagnostik	32
2.2.3.1.	Computertomographie (CT)	32
2.2.3.2.	Magnetresonanztomographie (MRT)	34
2.2.4.	Elektrophysiologische Katheteruntersuchung	35
2.2.5.	Herzradiochirurgie	36
2.2.5.1.	Konturierung.....	36
2.2.5.2.	Bestrahlungsplanung.....	38
2.2.5.3.	Dosimetrie und Verschreibung	39
2.2.5.4.	Radiochirurgische Bestrahlung.....	42
2.2.6.	Behandlungsende und Nachsorge.....	43
2.3.	Untersuchung des Therapieansprechens.....	44
2.3.1.	Wiederholung der Basisuntersuchungen.....	44
2.3.2.	Pathologie.....	45
2.3.2.1.	Makroskopische Analyse.....	45
2.3.2.2.	Mikroskopische Analyse.....	46
2.4.	Statistik	48

3. Ergebnisse	49
3.1. Versuchsdurchführung und Komplikationen.....	49
3.2. Bildgebende Diagnostik.....	50
3.3. Elektrophysiologie.....	53
3.4. Pathologie.....	59
3.4.1. Makroskopische Analyse	59
3.4.2. Mikroskopische Analyse.....	62
4. Diskussion	68
4.1. Herzradiochirurgie im Tiermodell.....	68
4.2. Herzradiochirurgie versus Katheterablation	71
4.3. Kollateralschäden der Herzradiochirurgie.....	74
4.4. Klinische Implikationen	76
4.5. Limitierungen der Studie	78
5. Zusammenfassung	80
6. Literaturverzeichnis	82
7. Anhang: Tierversuchsgenehmigung	103
8. Danksagung	105
9. Lebenslauf	107

I. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AAA	Anisotroper Analytischer Dosisalgorithmus
ALARA	As Low As Reasonable Achievable
CBCT	Cone Beam Computertomographie (digitale Volumentomographie)
CI	Confidence Interval
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume (klinisches Zielvolumen)
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
ED ₅₀	Effective Dose 50%
EKG	Elektrokardiogramm
EP	Elektrophysiologie
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
EVG	Elastica-van-Gieson Färbung
Gy	Gray (Einheit für Strahlendosis)
H&E	Hämatoxylin-Eosin Färbung
IORT	Intraoperative Radiation Therapy
MeV	Mega-Elektronen-Volt
MLC	Multi-Leaf-Collimator
MRT	Magnetresonanztomographie
mV	Milli-Volt
OAR	Organ at Risk (Risikoorgan)
OR	Odds Ratio (Quotenverhältnis)
PTV	Planning Target Volume (planungstechnisches Zielvolumen)
PV	Pulmonalvene
PVI	Pulmonalvenenisolation
QALY	Quality Adjusted Life Years (Qualitätsadjustierte Lebensjahre)
RA/LA	Rechtes Atrium (Vorhof) / Linkes Atrium (Vorhof)
RV/LV	Rechter Ventrikel / Linker Ventrikel
SSD	Source Surface Distance (Abstand Strahlenquelle zur Oberfläche)

II. Abbildungsverzeichnis

1.1:	Elektrokardiogramm bei Vorhofflimmern und im Sinusrhythmus	1
1.2:	Struktur und Mechanismen des Vorhofflimmerns	2
1.3:	Darstellung möglicher Ablationsläsionen für Vorhofflimmern.....	8
1.4:	Radiochirurgische Bestrahlungssysteme	12
1.5:	Gantrybasiertes Bestrahlungssystem	19
1.6:	Plastisches 3D Modell der Vorhofanatomie des Mini-Schweins	24
2.1:	Flussdiagramm des Behandlungsablaufs	30
2.2.:	Transportwagen	31
2.3:	Computertomographie der Kontrollstudie	33
2.4:	Computertomographie Rekonstruktion für die Bestrahlungsplanung	33
2.5:	MRT Sequenzen zur Diagnostik	34
2.6:	Katheteruntersuchung (Fluoroskopie)	35
2.7:	Konturierung des klinischen Zielvolumens	37
2.8:	Bestrahlungstechnik für die Dosisescalation	38
2.9:	Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) eines Bestrahlungsplans	41
2.10:	3D Darstellung eines Bestrahlungsplans.....	41
2.11:	Digitale Volumetomographie	44
2.12:	Organblock nach Nekropsie.....	45
2.13:	Blockpräparation nach makroskopischer Analyse	46
2.14:	Zuschnitte zur mikroskopischen Analyse	47
3.1:	Verteilung der Basisvariablen der Studie	50
3.2:	MRT Cine Aufnahmen im Vier-Kammer-Blick	51
3.3:	MRT Cine Aufnahmen im Drei-Kammer-Blick	51
3.4:	MRT Aufnahmen der Ziel-Pulmonalvene	52
3.5:	Late Enhancement Aufnahmen der Zielregion	53
3.6:	Messung der elektrischen Potentiale in der Zielvene	54
3.7:	NavX Messung des mit 22.5 Gy behandelten Mini-Schweins.....	55
3.8:	NavX Messung des mit 27.5 Gy behandelten Mini-Schweins.....	56
3.9:	NavX Messung des mit 30 Gy behandelten Mini-Schweins.....	56
3.10:	NavX Messung des mit 32.5 Gy behandelten Mini-Schweins.....	56
3.11:	Vorher-zu-Nachher-Verhältnis der Signalamplituden	59
3.12:	Makroskopische Läsionen durch die Katheteruntersuchung	60
3.13:	Makroskopische Schäden durch Herzradiochirurgie	61

3.14:	Fettgewebsnekrosen um die distale Pulmonalvene	61
3.15:	Darstellung normaler und beschädigter Zielvenenmuskulatur	62
3.16:	Mikroskopische Aufnahmen der Zielregion	63
3.17:	Mikroskopische Aufnahmen nach einer Maximaldosis von 35 Gy	64
3.18:	Aufnahmen umliegender Organe nach einer Maximaldosis von 35 Gy	65
3.19:	Logistische Regression der pathologischen Ergebnisse	66

III. Tabellenverzeichnis

1.1:	Typen und Klassifikationen des Vorhofflimmerns	3
1.2:	Indikation für eine Katheterablation	7
2.1:	Basisdaten der Dosisescalationsstudie	28
2.2:	Klinische Ziele und Dosislimitierungen	40
2.3:	Bestrahlungsparameter der Dosisescalation	42
2.4:	Skala für die histopathologische Analyse	47
3.1:	Auswurffraktion (Ejektionsfraktion) der Experimente	52
3.2:	Elektrophysiologische Messergebnisse	57
3.3:	Kurzbeschreibung der elektrophysiologischen Resultate	58
3.4:	Kovarianzanalyse der elektrophysiologischen Ergebnisse	59
3.5:	Gradierung der histopathologischen Resultate.....	65
3.6:	Spearman Rangkorrelationstest der pathologischen Ergebnisparameter	67

1. Einleitung

Diese Arbeit befasst sich mit der möglichen Behandlung von Herzrhythmusstörungen durch Hochdosis-Röntgenstrahlen, die generell zur Behandlung von Krebstumoren eingesetzt werden. In einer porcinen Tierstudie wird die minimal notwendige, effektive Strahlendosis für die so genannte Herzradiochirurgie untersucht. Der Begriff Radiochirurgie bezieht sich in dieser Arbeit auf eine einmalige Strahlenbehandlung. Für diese Studie wurde das Vorhofflimmern als Behandlungsindikation ausgewählt, welches die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung darstellt. Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich potentiell auch auf andere Herzrhythmusstörungen übertragen, in dem sie Aufschluss über Risiken und Nebenwirkungen hoher Einzelstrahlendosen im Herzen bieten.

1.1. Vorhofflimmern

1.1.1. Definition

Vorhofflimmern ist eine Herzrhythmusstörung, die sich durch ungeordnete elektrische Vorhoferregungen mit tachykarden Vorhoffrequenzen zwischen 350 und 600 Schlägen pro Minute auszeichnet. Diese lösen eine völlig unregelmäßige Kontraktion des Vorhofs aus und dominieren den normalen Sinusrhythmus [1, 2]. Die Diagnose wird üblicherweise anhand eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG) gestellt. Nach Konsens der großen internationalen Kardiologie-Fachgesellschaften [1, 2] sollte das EKG dabei 3 Dinge demonstrieren: (1) absolut unregelmäßige Abstände zwischen zwei R-Zacken in Abwesenheit eines kompletten atrioventrikulären Blocks, (2) keine eindeutigen P-Wellen im Oberflächen-EKG und (3) eine atriale Zykluslänge, die variabel ist und weniger als 200 Millisekunden beträgt. Abbildung 1.1 zeigt ein Beispiel.



Abbildung 1.1: Elektrokardiogramm bei Vorhofflimmern und im Sinusrhythmus

Oben: EKG während Vorhofflimmern (Roter Pfeil: „Flimmern“ der Grundlinie)

Unten: EKG im normalen Sinusrhythmus (Blauer Pfeil: P-Welle) [Quelle: Wikipedia/JHeuser]

1.1.2. Ursachen

Vorhofflimmern kann ohne vorbestehende Grunderkrankung auftreten, entwickelt sich aber in der Regel im Zusammenhang mit verschiedenen kardiovaskulären Grunderkrankungen. So haben Menschen mit einem Herzklappendefekt oder einer Herzinsuffizienz ein deutlich erhöhtes Risiko gegenüber der Normalbevölkerung Vorhofflimmern zu entwickeln [1, 2]. Weitere Risikofaktoren sind koronare Herzkrankheiten und arterielle Hypertonie. Neben den kardiovaskulären Ursachen können genetische Disposition, Diabetes Mellitus, endokrine Stoffwechselstörungen, Alkoholabusus, Niereninsuffizienz, Ausdauersport, sowie psychosoziale Faktoren an der Entstehung von Vorhofflimmern beteiligt sein [1, 2].

Für die pathophysiologische Ursache des Vorhofflimmerns existieren zwei wesentliche Hypothesen: (1) die Existenz fokaler Trigger, die in Zusammenhang mit der Vorhof-anatomie stehen und von denen unkontrolliert schnelle ektope Erregungsimpulse ausgehen und (2) die Existenz abnormalen Vorhofmyokards als Grundlage für Reentry-Kreiserregungen, die die Arrhythmie aufrechterhalten. Eine schematische Darstellung wird in Abbildung 1.2 gezeigt.

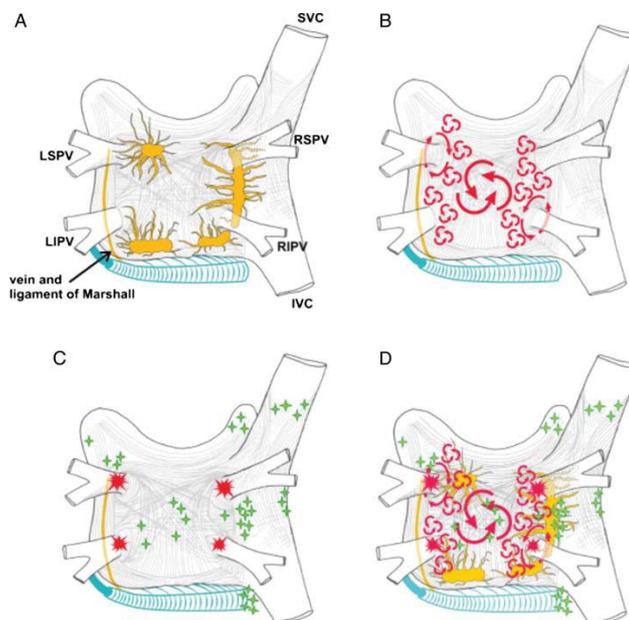


Abbildung 1.2: Struktur und Mechanismen des Vorhofflimmerns

Oben links (A): Gelb dargestellt sind autonome Nervenplexus im Vorhof

Oben rechts (B): Große und kleine Reentry-Kreiserregungen

Unten Links (C): Lokalisation der häufigen Trigger in den Pulmonalvenen (rot) und der selteneren Trigger im linken und rechten Atrium (grün) sowie im koronaren Sinus (blau)

Unten Rechts (D): Pathophysiologisches Zusammenspiel der Mechanismen [Quelle: 1, 2]

PV = Pulmonarvene, VC = Vena Cave, L = Linke, R = Rechte, S = Superior, I = Inferior

Die fokalen Trigger des Vorhofflimmerns befinden sich zu 80% im Mündungsbereich der Pulmonalvenen, was einen entscheidenden Ansatzpunkt für die interventionelle Therapie des Vorhofflimmerns darstellt [3]. Die Arrhythmie chronifiziert im Laufe der Zeit. Eine Kombination aus molekularen und strukturellen Veränderungen macht es im Verlauf der Krankheit immer schwerer, den Sinusrhythmus zu erhalten. Die schnelle elektrische Aktivierung der Herzmuskelzellen bei Vorhofflimmern selbst führt zu einer Änderung ihrer elektrophysiologischen Eigenschaften. Dadurch perpetuieren sich Vorhofflimmerepisoden immer leichter und die Rhythmusstörung erhält sich schließlich selbst aufrecht. Auch werden nach Vorhofflimmerepisoden häufiger atriale Fibrosen und damit ein Verlust der Muskelmasse im Vorhof beobachtet. Dies erzeugt wiederum Vorhofflimmern, was den Ausdruck prägte, dass Vorhofflimmern auch Vorhofflimmern erzeugt [4]. Im Gegensatz zu molekularen oder elektrophysiologischen Veränderungen entwickeln sich strukturelle Veränderungen des Vorhofs über einen längeren Zeitraum, welche meist irreversibel und nur schwer behandelbar sind.

1.1.3. Klassifikationen

Vorhofflimmern wird nach internationalen Konsens [1, 2] in 5 verschiedenen Stadien untergliedert: (1) erste Episode, (2) paroxysmal, (3) persistierend, (4) langanhaltend persistierend und (5) permanent (siehe Tabelle 1.1).

Tabelle 1.1: Typen und Klassifikationen des Vorhofflimmerns

<i>Erste Vorhofflimmerepisode</i>	Im EKG erstmals mit minimaler Dauer von 30 Sekunden dokumentiert
<i>Paroxysmales Vorhofflimmern*</i>	Wiederkehrend und innerhalb von 7 Tagen nach Beginn spontan terminierend oder Episoden von ≤ 48 Stunden, die mittels Kardioversion terminiert werden können
<i>Persistierendes Vorhofflimmern*</i>	Wiederkehrend, aber nicht nach 7 Tagen spontan terminierend oder Episoden ≥ 48 Stunden, die mittels Kardioversion terminiert werden
<i>Lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern</i>	Persistierendes Vorhofflimmern mit einer Dauer von mehr als 12 Monaten
<i>Permanentes Vorhofflimmern</i>	Wird für einen Patienten mit lang anhaltendem Vorhofflimmern keine Therapie mehr durchgeführt, ist es permanentes Vorhofflimmern

* Es ist möglich, dass Patienten sowohl paroxysmales Vorhofflimmern als auch persistierendes Vorhofflimmern zeigen. Die Klassifikation sollte dann nach den jüngsten Episoden bestimmt werden. [Quelle 1, 2]

1.1.4. Epidemiologie

Vorhofflimmern ist die am häufigsten vorkommende Herzrhythmusstörung. Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung liegt bei etwa 1-2% mit steigender Tendenz im Alter [5]. In der Framingham Herzstudie von 1994 zeigten fast 2% der Bevölkerung Vorhofflimmern [6]. In Deutschland sind es nach neuesten Studien 2.5%, wobei ab 80 Jahren die Prävalenz auf etwa 10% steigt [7]. Männer haben dabei eine doppelt so hohe Inzidenz wie Frauen. Jedoch bleibt Vorhofflimmern unterdiagnostiziert, so dass die Häufigkeit vermutlich höher liegt, als derzeit dokumentiert [1, 2].

Aufgrund der Zunahme der beschriebenen Risikofaktoren und aufgrund des Alterns der Gesamtbevölkerung wird mit einer Verdoppelung des Vorkommens innerhalb der nächsten 50 Jahre gerechnet. Die ökonomischen Folgen von Vorhofflimmern sind bereits enorm und werden auf Grund des Anstiegs weiter steigen.

1.1.5. Symptomatik und Folgen

Die Symptomatik des Vorhofflimmerns zeigt sich unterschiedlich. Einige Patienten verspüren selbst bei hoher Herzfrequenz kaum oder gar keine Symptome. Unspezifische Symptome wie Palpitationen, Brustschmerzen, Luftnot, Schwindel, Schweißausbrüche oder Müdigkeit werden jedoch häufig wahrgenommen [8, 9]. Meist gehen diese physischen Symptome mit psychologischen Symptomen wie Angst und Unruhe einher. Viele Patienten mit Vorhofflimmern haben eine signifikant eingeschränkte Lebensqualität [10]. Ein normaler Arbeitsalltag ist für viele Patienten schwierig oder undenkbar. Die Hospitalisierung von Patienten mit Vorhofflimmern ist häufig und schränkt die Lebensqualität und den Lebensalltag weiter ein.

Die gravierendste Folge des Vorhofflimmerns ist die Apoplexie durch arterielle Thromboembolien. Das Risiko der Apoplexie ist abhängig von zusätzlichen Risikofaktoren wie Lebensalter, Bluthochdruck, Diabetes und strukturellen Herzerkrankungen [1, 2, 8-12]. Schlaganfälle verlaufen bei Patienten mit Vorhofflimmern in der Regel schwerer als bei Patienten ohne Vorhofflimmern [11]. Neben einer erhöhten Morbidität bei Vorhofflimmern zeigt zum Beispiel die Framingham Herzstudie, dass unbehandeltes Vorhofflimmern auch eine Erhöhung der Mortalität um das 1,5 bis 1,9-fache nach sich zieht [12].

1.1.6. Behandlungsmöglichkeiten

Bei der Behandlung von Vorhofflimmern sollen zum einen die Symptome der Patienten gelindert und zum anderen die Risiken des Vorhofflimmerns minimiert werden. Um letzteres zu erreichen, steht vor allem die Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen bzw. von Embolien durch Antikoagulation im Vordergrund. Dabei soll die Bildung von Blutgerinnseln im Herzen durch langfristige Behandlung mit gerinnungshemmenden Medikamenten (z.B. Vitamin-K Antagonisten) verhindert werden. Es wurde gezeigt, dass dadurch das Apoplexie-Risiko der Patienten deutlich gesenkt werden kann [13]. Andererseits wird damit auch das Blutungsrisiko erhöht. Zur Behandlung der Symptome des Vorhofflimmerns gibt es die Möglichkeit der Frequenzkontrolle und der Rhythmuskontrolle. Zur Frequenzkontrolle wird eine medikamentöse Normalisierung der Ventrikel- bzw. Puls-Frequenz angestrebt. Zur Rhythmuskontrolle wird durch antiarrhythmische Medikamente, elektrische Kardioversion oder Ablationsbehandlung ein Wieder- bzw. Dauererhalt des Sinusrhythmus angestrebt.

1.1.6.1. Medikamentöse Behandlung

Zur medikamentösen Frequenzkontrolle kommen typischerweise Betablocker, Kalzium-Antagonisten und Digitalis-Präparate zum Einsatz. Meist sind diese nebenwirkungsarm, jedoch ist die antiarrhythmische Potenz dieser Mittel gering und die Symptomatik des Vorhofflimmerns wird nur zum Teil behandelt. Zur medikamentösen Rhythmuskontrolle kommen verschiedene, nach ihren elektrophysiologischen Wirkungsmechanismen in Klassen eingeteilte Antiarrhythmika zum Einsatz. Die Medikamentenauswahl für den einzelnen Patienten hängt dabei vor allem von den Nebendiagnosen ab. Die Erfolgsaussichten für die Etablierung eines anhaltend stabilen Sinusrhythmus sind etwas höher als bei Medikamenten zur Frequenzkontrolle [14, 15], jedoch können proarrhythmische Effekte und extrakardiale Nebenwirkungen auftreten [16]. Ob die Frequenzkontrolle oder die Rhythmuskontrolle im Vergleich eine verbesserte Prognose für den jeweiligen Patienten bringt, bleibt offen. Es wird nach aktueller Studienlage angenommen, dass der Unterschied gering ist [17, 18].

1.1.6.2. Kardioversion

Für Patienten, bei denen es nicht zu einer spontanen Terminierung der Arrhythmie kommt oder ein spontanes Ende des Vorhofflimmerns nicht abgewartet werden kann,

bedarf es bei klinischer Symptomatik einer Kardioversion. Eine Kardioversion kann medikamentös oder elektrisch durchgeführt werden. Die Erfolgsrate einer elektrischen Kardioversion ist höher, allerdings ist eine Kurznarkose erforderlich [19].

1.1.6.3. Ablative Behandlung

Für Patienten, die nach medikamentöser Behandlung oder Kardioversion weiterhin Symptome aufweisen, kann eine invasive Intervention indiziert sein. Diese kann chirurgisch oder katheterinterventionell durchgeführt werden. Die Intervention hat insbesondere die Isolierung der elektrischen Leitfähigkeit der ursächlichen Trigger vom Vorhofmyokard zum Ziel und wird als Ablation bezeichnet. Die chirurgische Ablation kann heute minimal invasiv durchgeführt werden, ist aber sehr aufwendig und wird meist im Rahmen von anderen Herzoperationen und nur ausnahmsweise als Stand-Alone-Prozedur bei hochsymptomatischen Patienten angewendet. Die Prozedur umfasst verschiedene Inzisionen und Ablationen im Bereich des linken und rechten Vorhofs, vor allem an den Antren der Pulmonalvenen. Sie gilt aufgrund der hohen Erfolgsquoten von 80-90% als Goldstandard der Therapie von Vorhofflimmern [20, 21]. Die Katheterablation hingegen wird in der Regel durch perkutane Einführung verschiedener steuerbarer Katheter durch die Leistenvenen in den linken Herzvorhof durchgeführt. Sie ist weniger effektiv (66-89% Erfolgsquote) in Abhängigkeit von der verwendeten Technik und dem Ausmaß der Vorhoferkrankung. Die Ablation birgt jedoch deutlich weniger Komplikationen als die chirurgische Intervention [1, 2, 22, 23]. Oft sind jedoch multiple Katheterablationen notwendig, um einen bestmöglichen Effekt zu erzielen [1, 2].

1.1.7. Katheterablation

1.1.7.1. Indikation

Der Konsensusbericht internationaler Experten empfahl 2007 eine Katheterablation erst bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern durchzuführen, wenn zuvor vergeblich mit Antiarrhythmika behandelt wurde [1]. 2012 wurde dieser Bericht auf Grund neuer klinischer Studien und Ergebnisse überarbeitet [2]. Randomisierte Vergleiche zwischen Antiarrhythmikabehandlungen und Katheterablation haben gezeigt, dass bei paroxysmalem Vorhofflimmern eine Katheterablation auch als Erstlinientherapie sinnvoll einsetzbar ist [24-26]. In Tabelle 1.2 ist die Indikationenliste nach internationalem Konsens für eine Katheterablation bei Patienten mit Vorhofflimmern dargestellt.

Tabelle 1.2: Indikation für eine Katheterablation

Symptomatisches Vorhofflimmern mit vergeblicher Antiarrhythmikatherapie

		Empfehlungsgrad	Evidenz
Paroxysmal	Katheterablation empfohlen	I	A
Persistierend	Katheterablation sinnvoll	IIa	B
Lang anhaltend persistierend	Katheterablation erwägenswert	IIb	B

Symptomatisches Vorhofflimmern vor Antiarrhythmikatherapie

		Empfehlungsgrad	Evidenz
Paroxysmal	Katheterablation sinnvoll	IIa	B
Persistierend	Katheterablation erwägenswert	IIb	C
Lang anhaltend persistierend	Katheterablation erwägenswert	IIb	C

I = Der Nutzen übersteigt die Risiken deutlich, die Behandlung wird empfohlen

IIa = Der Nutzen übersteigt die Risiken, eine Behandlung ist sinnvoll

IIb = Der Nutzen ist mindestens gleichhoch der Risiken, Behandlung kann erwägt werden

III = Die Behandlung hat keinen belegbaren Nutzen und ist nicht empfehlenswert

A = Daten aus mehreren ausreichend großen, randomisierten Studien / Meta-Analysen

B = Daten einer randomisierten Studie / mehreren großen nicht randomisierter Studien

C = Konsensus-Meinung von Experten basierend auf Fallstudien und klinischer Erfahrung

[Quelle: 1, 2, 4]

1.1.7.2. Techniken

Fast alle Ablationstechniken für Vorhofflimmern berücksichtigen die Entdeckungen von Haissaguerre, der 1998 das Auslösen von Vorhofflimmern durch ektope Foci in den Ostien der Pulmonalvenen erstmals beschrieb [3]. Die elektrische Isolierung der Pulmonalvenen bildet seither das Rückgrat der Ablationstherapie bei Vorhofflimmern [1, 2, 27]. Die Katheterablation wird generell unter milder Analgo-Sedierung durchgeführt. Der Zugang der verschiedenen Diagnostik- und Ablations-Katheter zum Herzen erfolgt meist über die Vena femoralis oder über die Vena subclavia mittels Seldinger-Technik [28]. Der Zugang zum linken Vorhof wird durch Schleusen nach transseptaler Nadelpunktion vom rechten Vorhof hergestellt.

Zur Navigation im Herzen wird überwiegend die Fluoroskopie verwendet. Seltener wird auch die Echokardiographie eingesetzt. Um die Strahlenexposition durch die Röntgenaufnahmen zu reduzieren, kommen dreidimensionale elektroanatomische Navi-

gationssysteme zum Einsatz [29]. Diese können auch elektrophysiologische Potentialmessungen graphisch darstellen. Die bekanntesten sind das CARTO-System (Biosense Webster, USA) [30, 31] und das EnSite-NavX-System (St. Jude, USA) [31-33]; letzteres ist am Universitätsklinikum Lübeck installiert. Die Darstellung der Anatomie kann in diesen Systemen durch Registrierung einer zuvor aufgenommenen Computertomographie (CT) realisiert werden. Anhand dieser CT Aufnahmen können Ablationsläsionen vor Behandlung anatomisch geplant und während der Behandlung graphisch visualisiert werden [34-39]. In einigen Systemen werden die Katheter auch durch Roboter oder Magneten ferngesteuert, um die Strahlenbelastung von Patient und Personal zu reduzieren [40, 41].

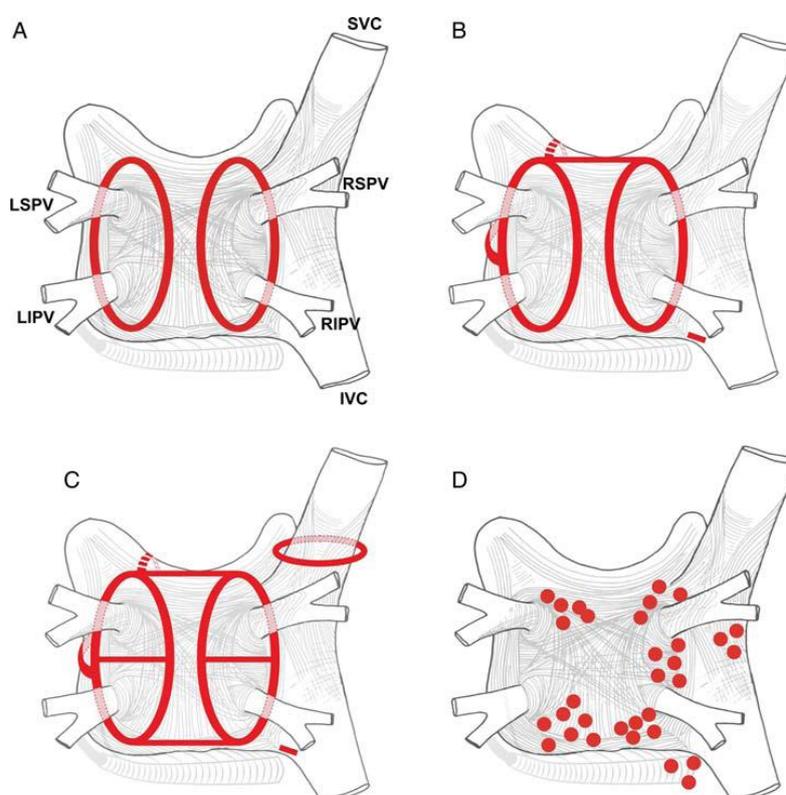


Abbildung 1.3: Darstellung möglicher Ablationsläsionen für Vorhofflimmern

Oben links (A): Zirkumferentielle Pulmonalvenen Ablation; Endpunkt dieser Strategie ist die elektrische Trennung der Pulmonalvenenmuskulatur vom linken Vorhof

Oben rechts und unten links (B & C): Zusätzliche lineare Läsionen bei anhaltendem Vorhofflimmern: Vorhof Dach- & Bodenlinie, Verbindungslinien zur Mitralklappe, Mittellinie zwischen den Pulmonalvenen, umlaufende Ablationslinie der oberen Hohlvene sowie Isthmus Ablation im rechten Vorhof bei zusätzlichem Vorhofflattern

Unten rechts (D): Häufige Lokalisationen von Ablationsläsionen bei Ablation von komplexen fraktionierten Elektrogrammen (Vergleiche auch Abbildung 1.2) [Quelle 1, 2]

PV = Pulmonarvene, VC = Vena Cave, L = Linke, R = Rechte, S = Superior, I = Inferior

Zur Ablation werden verschiedene Energieformen, wie Radiofrequenz, Kryoenergie (Kälte), Laser und Ultraschall verwendet. Die Ablation zielt dabei auf die Isolierung des triggerauslösenden Myokardgewebes um die Pulmonalvenenmündungen vom linken Vorhof ab [1, 2]. Verschiedene Kathetersysteme mit singulären oder multiplen Elektroden sowie Ballonverfahren werden heute verwendet.

Der Konsensusbericht internationaler Experten von 2012 beschreibt im Detail die möglichen Läsionen (siehe Abbildung 1.3), wobei die anatomisch definierte, zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation die Basis der meisten Behandlungen ausmacht und den größten belegten Nutzen zur Suppression des Vorhofflimmerns hat [1-3, 42-46].

1.1.7.3. Risiken

Bei Indikationsstellung zu einer Katheterablation ist die Effektivität der Ablation gegen das mögliche Auftreten von Komplikationen abzuwägen. Grundsätzlich ist die Katheterablation ein schonendes und sicheres Verfahren. Komplikationen während einer Katheterablation sind abhängig von der Erfahrung des Operateurs und treten bei ca. 1/20 Patienten (4.5-5%) auf [1, 2, 47-51]. Häufiger sind Gefäßverletzungen, Hämatome und Blutgerinnselbildung an den Kathetern, die theoretisch einen Schlaganfall auslösen können. Jedoch wird das Schlaganfallrisiko durch hochdosierten Einsatz gerinnungshemmender Mittel (Heparin) reduziert ($\leq 1\%$). Auch Perikardtamponaden können auftreten ($\leq 1\%$).

Eine Verengung oder gar ein Verschluss einer Lungenvene, die mit Beschwerden wie Atemnot bei Belastung, Husten und Anfälligkeit für Lungenentzündungen einhergehen kann, ist durch heutige Ablationstechniken an den Pulmonalvenenmündungen eher selten ($< 0.5\%$). Es kann vereinzelt zu Schädigungen des Nervus phrenicus mit anschließendem Zwerchfellhochstand und Atemproblemen kommen. Eine der schwerwiegendsten Komplikationen ist die Schädigung der zum Teil dicht zu den Pulmonalvenenostia liegenden Speiseröhre.

Bei ca. 0.1% der Ablationen kommt es zur Bildung einer ösophago-atrialen Fistel, die unter Umständen zum Tode des Patienten führt [52]. Eine Temperatur- und Lageverfolgung des Ösophagus und eine vorherige CT-Planung reduzieren dieses Risiko erheblich [34-39, 53-59]. Die periinterventionelle Mortalität liegt bei ca. 0.1% [1, 2, 52].

1.2. Radiochirurgie

1.2.1. Definition

Die Radiochirurgie oder Strahlenchirurgie ist eine Teildisziplin der Strahlentherapie, welche ihren Ursprung bereits 1895 in der Entdeckung der Röntgenstrahlen hat. Strahlentherapie und Radiochirurgie wird meist in der Behandlung von Krebstumoren eingesetzt. Strahlentherapie wird dabei als hyperfraktionierte Anwendung täglich portionierter Strahlendosis, verteilt auf mehrere Wochen verstanden. Der Begriff Radiochirurgie hingegen bezeichnet eine hochdosierte einmalige Strahlenanwendung und wurde vom schwedischen Neurochirurgen Lars Leksell 1951 geprägt [60, 61]. Leksell war der erste, der eine ablative „chirurgische“ Strahlenbehandlung von Kopftumoren durchführte, anstatt mit hohen Risiken zu operieren. Um jedoch überhaupt eine sichere und nebenwirkungsarme Hochdosisbestrahlung zu ermöglichen, ist eine gewisse räumliche Präzision der Zieldefinition und der Strahlenanwendung von wenigen Millimetern erforderlich. Radiochirurgie wurde daher lange auch als Stereotaxie (räumlich gezielt) bezeichnet, wobei heutzutage fast alle Behandlungssysteme vor allem durch integrierte Bildführung stereotaktisch behandeln können. Häufiger wird auch die hypofraktionierte Strahlentherapie als Radiochirurgie bezeichnet, bei der in 2-5 Sitzungen mit hohen Strahlendosen behandelt wird [62, 63]. In dieser Arbeit bezieht sich der Begriff Radiochirurgie jedoch stets auf die einmalige hochdosierte Strahlenanwendung, wie er von Leksell ursprünglich definiert wurde. Die Anzahl an behandelten Patienten durch Radiochirurgie wächst weltweit stetig an, was an verbesserter Früherkennung und zum Teil neuen Indikationsstellungen liegt. Der Anteil der Radiochirurgie an der gesamten Strahlentherapie ist dennoch eher gering (< 10%) und wird nur in wenigen spezialisierten Zentren durchgeführt.

1.2.2. Physikalische Grundlagen

In der medizinischen Anwendung wurden anfänglich Kobalt⁶⁰ und andere radioaktive Substanzen zur Strahlerzeugung verwendet. Heute werden meist Elektronen, Protonen oder andere schwere Teilchen in Linearbeschleunigern mit mehreren Mega-Elektronen-Volt (MeV) so stark akzeleriert, dass diese zur therapeutischen Behandlung tief im Patienten verwendet werden können. Elektronen werden dabei direkt oder als Photonen, die nach Auftreffen der Elektronen auf ein Schwermetall ausgelöst wurden, verwendet. Die Strahlen haben unterschiedliche Wirkkurven, wobei Photonen mit einer Ausgangsenergie von 6 MeV eine maximale Wirkung bei ca. 1.5 cm unter der

Körperoberfläche haben und die derzeit gängigste Strahlenform in der Strahlentherapie und Radiochirurgie darstellen. Zusätzlich werden die Strahlen durch spezielle Blenden (Kollimatoren) fokussiert bzw. geformt. Treffen Photonenstrahlen nun auf einen festen Körper, tritt der so genannte Compton-Effekt ein, wobei einfallende Photonen in Wechselwirkung mit schwach gebundenen äußeren Elektronen der Atome treten und unter gewissen Winkeln gestreut werden. Durch die Wechselwirkung verliert ein Photon ein Teil seiner Energie unter Freisetzung so genannter Bremsstrahlung. Der Verlust der Energie wird in Gray (Gy) gemessen, wobei 1 Gy etwa 1 J/Kg Energieverlust entspricht [64, 65]. In der Strahlentherapie bzw. Radiochirurgie wird dann eine bestimmte Dosis und ein bestimmtes Fraktionierungsschema auf ein wohl definiertes Ziel verschrieben [66]. Dabei wird auf Grund der physikalischen Eigenschaften der verwendeten Strahlen fast ausschließlich aus multiplen Richtungen bestrahlt, um im Schnittpunkt der Strahlen eine möglichst hohe Dosis im Zielgebiet zu erreichen.

1.2.3. Biologische Wirkmechanismen

Die Hauptwirkmechanismen der Strahlung sind DNA Einzel- und Doppelstrangbrüche, die bedingt durch deren Anzahl und Schwere den Zelltod der betroffenen Zellen auslösen können [67]. Bei niedrigen Strahlendosen von täglich unter 3 Gy entstehen meist nur Einzelstrangbrüche, die insbesondere in der Reproduktions- oder Zellteilungsphase den Zelltod hervorrufen. In der Strahlentherapie ist dies von Vorteil, da sich Tumorzellen anders als gesunde Zellen häufig in diesen Phasen befinden. Gesunde Zellen, die häufiger in Ruhephase sind, können nach Bestrahlung hingegen durch DNA-Reparaturmechanismen regeneriert werden. Auf Grund dieser Vorgänge wird in der Strahlentherapie generell in 20-30 Sitzungen mit niedrigen Dosen von 1.5-2.5 Gy behandelt. Bei hypoxischen Zellen, die oft im Tumorrinneren zu finden sind und sich nur langsam teilen, wirkt eine niedrigdosierte Bestrahlung allerdings deutlich schwächer als bei aktiveren Tumorzellen. Zudem gibt es auch Tumorzellen, die sich generell langsamer teilen als Zellen umliegender gesunder Organe. In der Radiochirurgie werden daher hohe Strahlendosen mit zum Teil weit über 10 Gy in einer Sitzung verwendet. Hier entstehen hauptsächlich DNA-Doppelstrangbrüche, die zum sofortigen Tod der bestrahlten Zellen führen. Damit soll die strahlenbiologische Wirksamkeit der Behandlung besonders für solide Tumore verbessert werden, auch wenn die physikalische Gesamtdosis generell niedriger ist, als in der hyperfraktionierten Strahlentherapie [68, 69, 70]. Weiterhin werden nicht-tumoröse Strahlenanwendungen, wie zum Beispiel die Ablation von Nervenzellen bei Trigeminalneuralgie, mit hohen Dosen überhaupt erst ermöglicht. Bei radio-

chirurgischen Behandlungen wird unmittelbar die Notwendigkeit von Hochpräzisions-systemen und klaren Zieldefinitionen deutlich, da auch dem Zielgebiet nahe liegende gesunde Zellen durch die verwendeten hohen Einzeldosen abgetötet werden können.

1.2.4. Radiochirurgische Behandlungssysteme

Leksell benutzte in seinem ersten dedizierten Radiochirurgiesystem starre Metall-rahmen, so genannte „Stereotaktische Rahmen“, die am Schädel der Patienten befestigt wurden und die als Koordinatensystem dienten bzw. noch heute dienen. Im Jahre 1967 wurde das erste kommerzielle System, das GammaKnife (Elekta, Schweden) mit 179 Kobalt⁶⁰ Quellen entwickelt, welches bis heute im Einsatz ist [71]. Seit den 80er Jahren wurden dann hauptsächlich Modifikationen an Linearbeschleunigern für die intrakranielle Radiochirurgie, wie zum Beispiel das X-Knife (Radionik, USA) oder später das Novalis System (BrainLab, Deutschland) entwickelt [72, 73]. Siehe auch Abbildung 1.4.



Abbildung 1.4: Radiochirurgische Bestrahlungssysteme

Oben links: GammaKnife mit Stereotaxie Helm zur Zielnavigation und Strahlführung

Oben rechts: Linearbeschleuniger mit integrierter CT und Novalis Tracking System, das über stereoskopische Röntgenbilder die Position des Patienten erkennen kann

Unten links: Robotergestütztes CyberKnife, das über Stereoskopische Röntgenbilder die Position des Patienten erkennen und die Bewegung der Tumore im Raum nachverfolgt

Unten rechts: Gimbal-basiertes Vero mit integrierter CT- und Röntgenfähigkeit, das ebenfalls die Bewegungen der Patienten oder der Tumore im Raum nachverfolgen kann

[Quelle: 71, 73, 76, 77; Elekta, Varian, Accuray und Brainlab Webseite]

Heute ersetzen moderne Bildgebungsverfahren mittels Röntgen, Magnetresonanz oder Ultraschall sowie Trackingverfahren die stereotaktischen Rahmen und verbessern den Patientenkomfort der Behandlung. Eine besondere Herausforderung bleibt jedoch die Behandlung von Zielen in bewegten Organen wie Lunge, Leber oder Herz. Dafür werden heute unterschiedliche Methoden wie Bewegungskompensation durch Mehrbestrahlung (4D-Planung), Atemkompression (z.B. durch Atemgurte) oder Gating (Triggern des Behandlungsstrahls in einem Atemzustand) verwendet [74, 75]. Auch besteht die Möglichkeit, den Behandlungsstrahl aktiv mit dem Ziel mitzubewegen. Für diese Form der Anwendung wurden spezielle Systeme, wie das CyberKnife (Accuray, USA), das Vero (BrainLab, Deutschland) oder der dynamische Multilamellen-Kollimator (Varian, USA) entwickelt [76-79]. Alle diese Systeme sorgen dafür, dass die Radiochirurgie präziser und sicherer und damit auch häufiger bei Patienten eingesetzt wird.

1.2.5. Indikationen und Ergebnisse

Die Radiochirurgie war lange Zeit durch Limitierungen der Bestrahlungssysteme rein auf Bestrahlungen intrakranieller Tumore beschränkt. Durch die neuen bildgeführten Behandlungssysteme besteht heute auch die Möglichkeit, spinale und extrakranielle Tumore zu behandeln. Eine radiochirurgische Tumorbehandlung kann 3 Ziele verfolgen: 1) kurative Behandlung von bislang nicht-metastasierten Primär-Tumoren, 2) lokal-kurative Behandlung einzelner Metastasen mit dem Ziel der systemischen Kontrolle und 3) rein palliative Behandlung.

Vor allem durch hohe lokale Kontrollraten von über 90% und geringer schwerer Nebenwirkungen von unter 1% gilt die Radiochirurgie bzw. die hypofraktionierte Strahlentherapie als etablierte primäre und palliative Behandlungsform von Tumoren, die vorbehandelt oder nur mit hohem operativen Risiko zu entfernen sind [62, 63, 80-84]. Behandelt werden vor allem ausgewählte gut- und bösartige Tumore in Kopf und Wirbelsäule, primäre und sekundäre Lungen- und Lebertumore und vereinzelt Tumore der Bauchspeicheldrüse, Niere, Brust und Prostata sowie einzelne Lymphknoten.

Relativ kurz nach Einführung der Radiochirurgie in die klinische Routine wurden auch nicht-tumoröse Erkrankungen behandelt. Fehlbildung der Blutgefäße (arteriovenöse Malformation) und Schmerzsyndrome wie Trigeminusneuralgie, bei der der Nervus trigeminus mit Dosen zum Teil weit über 60 Gy radiochirurgisch „abladiert“ wird, wurden bereits 1970 therapiert [85, 86, 87]. Vereinzelt werden auch Funktionsstörungen wie Tremor, Epilepsie und seit kurzem auch Depressionen behandelt [88, 89, 90].

1.2.6. Strahlenrisiken am Herzen

Die Herzradiochirurgie befindet sich noch in einem präklinischen Stadium. Daher müssen Nebenwirkungen und Risiken aus anderen relevanten radiochirurgischen Behandlungen, wie zum Beispiel aus Bestrahlungen von spinalen und pulmonalen Tumoren und aus der Literatur abgeleitet werden. Für Strahlenanwendungen wird das Ausmaß der Toxizität mit Hilfe von Scoring-Systemen angegeben, wobei die in der Medizin üblichen „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) Anwendung finden [91]. Diese klassifizieren die Nebenwirkungen in 5 Schweregrade für jedes betroffene Organ. Gewöhnlich hat eine Toxizität 1. Grades nur geringe Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten und klingt meist nach einigen Tagen wieder ab. Ab dem Schweregrad 2 ist generell eine Symptombehandlung mittels Medikamenten notwendig. Ab Grad 3 ist eine medizinische Intervention angezeigt und es kann zu dauerhaften Einschränkungen kommen. Grad 4 beschreibt eine lebensbedrohliche Nebenwirkung mit dringender Interventionsnotwendigkeit und Grad 5 entspricht dem Tod des Patienten.

In der Strahlentherapie wird in der Regel zwischen akuten Nebenwirkungen, die bis zu einem Jahr nach der Behandlung auftreten, und späten Nebenwirkungen differenziert, die sich noch Jahrzehnte nach der Bestrahlung manifestieren können. Hinsichtlich der Strahlenwirkung auf unterschiedliche Organe wird zwischen seriellen Organen, wie Oesophagus, Medulla spinalis und Trachea und parallelen Organen, wie Lunge und Leber unterschieden [66]. Serielle Organe versagen in der Regel nach bestimmter zirkumferentieller Dosis in einem beliebigen Abschnitt des Organs, während parallele Organe erst nach einer bestimmten Gesamtdosis versagen [92-96]. Das heißt, einzelne Segmente paralleler Organe können durchaus mit einer hohen Einzeldosis belastet werden, ohne dass das Organ seine Funktionalität verliert. Der Oesophagus als seriell Organ beispielsweise, der sich zudem in mehr als 50% der Fälle anliegend zu einer der Pulmonalvenenostia befindet [34-39, 53-59], ist eher als strahlensensitiv einzustufen [95-105]. Das radiochirurgische Dosislimit scheint für den Oesophagus bei ca. 20 Gy zu liegen, bevor erhöhte Raten an Grad 3 Nebenwirkungen auftreten [101, 102, 103]. Für die Trachea bzw. den Bronchus scheinen diese Grad 3 Dosislimitierungen nur geringfügig höher zu liegen [95, 96]. Eine deterministische Dosislimitierung dieser Organe besonders hinsichtlich Partialvolumeneffekten bleibt aber aus Mangel an Daten weiter unbekannt.

Andere Nebenwirkungen der Herzradiochirurgie könnten auch strahlungsinduzierte Herzkrankheiten zusätzlich zu den bereits vorhandenen Herzrhythmusstörungen sein. Das Herz, besonders das Perikard und die Blutgefäße, haben generell die Eigenschaften

von seriellen Organen. Die Vorhöfe bzw. Kammern hingegen haben eher die Eigenschaften von parallelen Organen und vertragen potenziell hohe Dosen in kleinen, wohl definierten Bereichen. Eine Dosiswirkungsbeziehung im Herzen wurde zwar bereits 1970 untersucht, jedoch sind Dosislimitierungen für Grad 3 Nebenwirkungen auf Grund mangelnder Daten wiederum nur bedingt abschätzbar [106, 107, 108]. Interventionspflichtige Stenosen der Koronararterien, Myokardverletzungen oder eine verzögerte Perikarditis treten potentiell ab radiochirurgischen Dosen von mehr als 22 Gy auf [95, 96, 106-109]. Eine Gewebenekrotisierung und damit verbundene Reizleitungsstörungen zählen zwar auch zu den schweren Nebenwirkungen, sind aber für die Herzradiochirurgie im Zielgebiet ausdrücklich erwünscht.

Durch hyperfraktionierte Strahlentherapie induzierte Langzeitfolgen am Herzen werden besonders nach Behandlungen von linksseitigem Brustkrebs oder Morbus Hodgkin deutlich. Diese treten nach ca. 5 Jahren und ohne zeitliche Grenze noch mehrere Jahrzehnte nach Behandlung auf. Sie können zu schweren Komplikationen bis hin zum Tode führen [110-116]. Jedoch können Risiken für radiochirurgisch induzierte Herzkrankheiten nicht direkt abgeschätzt werden. Notwendige Daten hierzu werden vermutlich erst in 10-20 Jahren verfügbar sein, da es kaum Langzeiterfahrungen mit extrakranieller Radiochirurgie gibt.

1.3. Herzradiochirurgie

Der Begriff Herzradiochirurgie bezeichnet in dieser Arbeit die radiochirurgische Behandlung mit der Intention, Herzmuskelgewebe zu vernarben und dadurch elektrische Signale im Herz zu blockieren, um Herzrhythmusstörungen bzw. Vorhofflimmern zu behandeln. Dabei geht die Grundlage dieser Idee auf die umfangreichen Arbeiten von Fajardo und Stewart zurück [106, 107, 108]. Sie beschreiben in ihren Arbeiten, wie sich Strahlenreaktionen im Herzen pathologisch durch Fibrose bzw. Nekrose darstellen, wobei die Verteilung der Blutgefäße bzw. deren Schädigung das Ausmaß der Nekrose nach der Bestrahlung zu bestimmen scheint. Erstmals theoretisch beschrieben wurde die Herzradiochirurgie dann im Patent von Pankratov 2005 [117].

1.3.1. Potentielle Indikation bei Herzrhythmusstörungen

Primäre Indikation zur Radiochirurgie ist die Behandlung von Krebstumoren. Kardiale Tumore bzw. Sarkome sind jedoch selten und werden kaum mittels Radiochirurgie

behandelt [118]. Der bislang einzige größere Patienteneinsatz von zielgerichteter Radiochirurgie am Herzen wurde durch die vaskuläre Brachytherapie realisiert. Hier wurden Radionuklide intravaskulär mit hoher Einzeldosis verwendet, um nach Stent-implantation eine Restenose der Koronararterien zu verhindern [119, 120]. Es wurde auch darüber nachgedacht, diese Behandlung mit externer Bestrahlung durchzuführen [121]. Heute wird die vaskuläre Brachytherapie auf Grund der Entwicklung neuer Zytostatikabeschichteter Stents jedoch nicht mehr angewandt [122]. Mittels Brachytherapie wurde jedoch zumindest im Tiermodell gezeigt, dass mit Strahlung prinzipiell lineare, elektrisch isolierende Läsionen im Herzen erzeugt werden können [123]. Auf Grund des klinischen Einsatzes der nicht-ionisierenden Radiofrequenz-Ablation zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen wurde die Brachytherapie jedoch nie im Patienten zur Behandlung von Arrhythmien eingesetzt.

Eine komplett nicht-invasive Behandlung von Herzrhythmusstörungen d.h. ohne invasiven Eingriff könnte allerdings eine potentielle Indikation für die Radiochirurgie darstellen. Die sonst übliche Katheterablation bei Vorhofflimmern ist zwar ein allgemein sicheres Verfahren, aber besonders bei älteren Patienten über 75 Jahren wird eine Zunahme schwerer Komplikationen befürchtet [50, 51, 52]. Auch wird bei Patienten mit Ko-Morbiditäten eine Katheterablation oft nicht durchgeführt. Eine nicht-invasive Behandlungsmöglichkeit wäre somit für Patienten, bei denen ein invasiver Eingriff als zu riskant angesehen wird, zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen wünschenswert. Vorrangig wird die Indikation zur Herzradiochirurgie in der Behandlung von Vorhofflimmern gesehen, da sich dort die Isolation der Pulmonalvenen als anatomisch geführter Ansatz realisieren lässt. Aber auch die Behandlung von Vorhofflattern oder einer ventrikulären Tachykardie wäre denkbar. Die katheterbasierte Behandlung von Vorhofflattern ist allerdings komplikationsarm durchführbar [124]. Bei ventrikulärer Tachykardie ist, anders als bei Vorhofflimmern, die Ursache der Arrhythmie nur schwer anatomisch zu definieren, was eher als Kontraindikation zur Radiochirurgie gesehen wird [125].

Erste experimentelle Studien zur Herzradiochirurgie wurden von der Firma CyberHeart (USA) durchgeführt, bei der ich von 2008 bis zur Teilauflösung der Firma im Jahr 2010 angestellt war. In den ersten CyberHeart Studien wurde das CyberKnife (Accuray, USA) verwendet, um verschiedene Regionen des Herzen mit unterschiedlichen radiochirurgischen Strahlendosen (25-80 Gy) zu behandeln [126]. Es konnte gezeigt werden, dass durch externe fokussierte Röntgenstrahlung im rechten Vorhof Narben erzeugt und damit elektrische Signale gestört bzw. ganz blockiert werden können. Als Beispiel konnte damit die Isthmus-Ablation, die klinisch bei Vorhofflattern durchgeführt wird, mit Dosen zwischen 25 und 60 Gy simuliert werden. In den letzten CyberHeart Studien wurden zwei

Versuche einer Pulmonalvenenisolation mit radiochirurgischen Dosen von 25 und 35 Gy durchgeführt, was zum Teil auch gelang [127]. Zudem wurde die Strahlendosis in einem Experiment durch in vivo Dosismessungen validiert [128]. Patienten mit Vorhofflimmern wurden bislang nicht behandelt, obwohl das Bestreben hierzu groß ist. Ein Patient mit ventrikulärer Tachykardie wurde vor kurzem radiochirurgisch mit dem CyberKnife und einer Dosis von 25 Gy an der Stanford Universität behandelt. Der Patient ist 7 Monate nach Behandlung an der Tachykardie verstorben; der Effekt der Behandlung ist ungewiss.

1.3.2. Kosteneffektivitätsanalyse

Im Vorfeld dieser Arbeit wurde untersucht, in wie weit eine hypothetische radiochirurgische Behandlung von Vorhofflimmern im Vergleich zur Katheterablation überhaupt ökonomisch effektiv sein kann [129]. In dieser Studie wurden sowohl die beabsichtigten als auch die unbeabsichtigten Effekte wie Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität beider Interventionen berücksichtigt. Vorrangig wurde der Patientennutzen, insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, die Verringerung der Krankheitsdauer, die Nebenwirkungen und die Verbesserung der Lebensqualität, für die Analyse berücksichtigt. Die Kostennutzeneffektivität der Herzradiochirurgie und der Katheterablation wurde mit einem Markov-Modell simuliert, welches mit Daten aus Literaturrecherchen, angenommene Erfolgsquoten für die Herzradiochirurgie und Kostenaufstellungen beider Methoden unterlegt wurde. Für die Katheterablation ergaben sich 12.92 QALYs (qualitätsadjustierte Lebensjahre) und für die Herzradiochirurgie 12.31 QALYs. Die abschließende Sensitivitätsanalyse mittels Monte-Carlo Simulation zeigte, dass nach 20 Jahren die verursachten Kosten der Katheterablation bei 14022 € und der Herzradiochirurgie bei 15851 € mit Standardabweichungen von 1294 € bzw. 1411 € lagen.

Das würde bedeuten, dass in diesem Modell bei angenommener gleicher Effektivität und unter dem Gesichtspunkt der aktuellen Kostenlage die Katheterablation der Radiochirurgie überlegen ist. Hinsichtlich der Effektivität besteht ein Vorteil der Katheterablation durch Wiederholbarkeit, die dann zu einer besseren Gesamtrezidivfreiheit führen kann. Für die Herzradiochirurgie ist eine Wiederholung der Behandlung auf Grund der Strahlenbelastung jedoch eher unwahrscheinlich. Potentiell wurde in dieser Arbeit unter Umständen das Nebenwirkungspotential der Herzradiochirurgie auf Grund des experimentellen Stadiums der Methode zu hoch gewählt. Relevant für die Kosteneffektivitätsanalyse ist aber das ungleich höhere Risiko einer strahleninduzierten

Karzinogenese oder strahleninduzierten Herzkrankheit durch die Behandlung. Dies gewinnt umso mehr an Bedeutung, je jünger die behandelten Patienten sind und je größer somit die erwartete Restlebenszeit ist. Nach Entfernung der Möglichkeit der Wiederholung der Ablation aus dem Modell und der Anpassung der Nebenwirkungs- bzw. Effektivitätsraten zeigt sich die Katheterablation auf Grund der geringen Kosten dennoch überlegen. Die Herzsadiochirurgie müsste also effektiver als die Katheterablation sein, um die potentiellen Langzeitriskien und die höheren Kosten zu rechtfertigen.

Zur Katheterablation gibt es klare Indikationsleitlinien und die Behandlungsmethode zeigt sich im Vergleich zur abwartenden Strategie ohne Therapie Kosten-Nutzen-effizient [130, 131]. Für Patienten, bei denen eine invasive Katheterablation kontraindiziert wäre und eine medikamentöse Therapie gescheitert ist (siehe Tabelle 1.2), kann die Herzsadiochirurgie potentiell eine Kosten-Nutzen-effiziente Alternative zur abwartenden Strategie ohne Therapie bieten. Eine mögliche Indikation zur Herzsadiochirurgie besteht somit möglicherweise bei Hochrisikopatienten, die für eine katheterinterventionelle Ablation nicht geeignet sind oder für Patienten, bei denen aufgrund ihres Alters die Erhöhung des Krebsrisikos nach Bestrahlung nicht mehr relevant ist.

1.3.3. Systeme für die Herzsadiochirurgie

Derzeit besteht die Möglichkeit, drei verschiedene Systemtypen für die extrakranielle Radiochirurgie bzw. die Herzsadiochirurgie einzusetzen (siehe Abbildung 1.4). Das roboterbasierte CyberKnife (Accuray, USA) verfügt über stereoskopische Röntgenbildgebung, über die die Position des Patienten bzw. der Ziele im Raum erkannt werden kann, sowie über einen roboterbasierten Linearbeschleuniger, der die Bewegung anvisierter Ziele nachverfolgt [76, 77]. In Organen homogener Röntgendichte wie Leber, Prostata oder Herz ist zur Lagebestimmung und Zielverfolgung die Implantation von Goldmarkern (Fiducial) notwendig. Eine zweite Systemvariante für die Herzsadiochirurgie sind CT-basierte Systeme wie das Vero (BrainLab, Deutschland). Das Vero ist in Funktion sehr ähnlich zum CyberKnife, verfügt aber zusätzlich über die Möglichkeit, eine digitale Volumetomographie (Cone-Beam CT) aufzunehmen, diese zur Planungs-CT zu registrieren und dadurch die Lage des Patienten auf dem Behandlungstisch zu bestimmen. Der Bewegungsausgleich wird über Lineargelenke realisiert und benötigt ebenfalls die Implantation von Fiducials [78]. Diese Systeme sind jedoch nicht sehr verbreitet. Die dritte Systemvariante für die Herzsadiochirurgie sind gantrybasierte Cone-Beam CT-fähige Linearbeschleuniger wie der Clinac DHX (Varian, USA), der am UKSH, Campus Lübeck installiert ist (Abbildung 1.5). Solche Systeme sind in vielen Kliniken

verfügbar, jedoch sind die radiochirurgischen Behandlungen deutlich aufwendiger als beim CyberKnife oder beim Vero. Für die Herzradiochirurgie haben CyberKnife und Vero entscheidende Nachteile, die im Folgenden beschrieben werden.



Abbildung 1.5. Gantrybasiertes Bestrahlungssystem

Clinac DHX mit Möglichkeit der digitalen Volumentomographie (Cone-Beam CT) und Intensitätsmodulierter Rotationsbestrahlung (RapidArc) (Varian, USA)

[Quelle: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck]

1.3.3.1. Systemkonzept, Strahlenform und strahlenbiologische Wirkung

Das aus der Katheterablation abgeleitete Zielgebiet für die Herzradiochirurgie sind die Ostia der Pulmonalvenen. Die Pulmonalvenenostia haben links bzw. rechts jeweils einen Durchmesser von 6-10 cm. Das CyberKnife verwendet zylinderförmige Strahlen mit Durchmessern von 5-60 mm, die auf Grund von Systemlimitierungen nicht unterhalb der Patientencouch appliziert werden können. Um komplex geformte Ziele konform zu bestrahlen, müssen viele kleine Strahlen aus mehreren Richtungen angewendet werden. Dies führt nicht nur zu einer langen Behandlungsdauer, sondern auch zu einer hohen integralen Strahlenbelastung des Herzens und anderer umliegender Organe.

Die Behandlungsdauer mit dem CyberKnife dauerte in den CyberHeart Experimenten 1-2 Stunden [126, 127]. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Reparaturmechanismen in gesunden Zellen schon kurz nach Bestrahlungsbeginn einsetzen, was dafür spricht, eine möglichst kurze Behandlungszeit für die Herzradiochirurgie anzustreben [68, 69, 132]. Der Clinac DHX hingegen verwendet für die Bestrahlung einen Multi-Lamellen-Kollimator (MLC), der das Bestrahlungsfeld dem Zielgebiet individuell anpassen kann. Zudem kann der Clinac DHX durch Vollrotation des Beschleunigerkopfes um die Körperachse des Patienten Strahlenfelder applizieren und Rotations-

bestrahlungen durchführen und - anders als Vero und CyberKnife - höhere Energien über 6 Mega-Elektronen-Volt (MeV) verwenden. Beides kann besonders für die posterior gelegenen Pulmonalvenen zu einer Reduktion der Strahlenbelastung und der Behandlungszeit führen.

1.3.3.2. Bildgestützte Lagebestimmung und Bewegungskompensation

Das CyberKnife und das Vero benötigen zur Lagebestimmung von bewegten Zielen in radiologisch homogenen Organen wie Leber, Prostata oder Herz Fiducials. In den bislang einzigen Studien zur Herzradiochirurgie mit dem CyberKnife wurde die Fiducial-Implantation durch annähernd multipler Goldmarker an die Perikardwand während einer posterolateralen Thorakotomie realisiert [126, 127, 128]. Dies negiert jedoch die Idee einer nicht-invasiven Behandlung von Vorhofflimmern und ist am Patienten nicht praktikabel. Trackingverfahren ohne Fiducial für radiologisch homogene Organe befinden sich für das CyberKnife noch in der Entwicklung [133, 134]. Der Clinac DHX hat hingegen die Möglichkeit, eine Cone-Beam CT aufzunehmen und darüber die Position der Pulmonalvenen zu bestimmen.

Die Bewegungskompensation in der Radiochirurgie bezieht sich generell auf atembedingte Bewegungen, die ohne Ausgleich eine Verschmierung der Strahlendosis im bewegten Gebiet nach sich ziehen. In der Herzradiochirurgie können zwar pulsierende Herzkontraktionen ebenfalls Dosisverschmierungen auslösen, jedoch sind diese in den Pulmonalvenen eher gering [135]. Das CyberKnife und das Vero setzen derzeit beim aktiven Bewegungsausgleich auf die Korrelation zwischen interner Bewegung der Fiducials und kontinuierlich verfolgter externer Bewegung, zum Beispiel Infrarot-Sensoren auf dem Bauch des Patienten [77, 136]. Dies setzt jedoch voraus, dass die Fiducials sich präzise mit dem Ziel bewegen und dass sich diese Bewegung auch zum externen Signal korrelieren lässt. Dies ist für die Herzradiochirurgie nicht notwendigerweise der Fall, da beispielsweise die Pulmonalvenen unterschiedliche, komplexe Bewegungsmuster aufweisen [137]. Daher kann das Gating, also die Bestrahlung nur im ausgeatmeten Zustand, einen Präzisionsvorteil für die Herzradiochirurgie mit sich bringen [138]. Diese Technik ist in vielen konventionellen Linearbeschleunigern wie dem Clinac DHX verfügbar und es müssen keine Fiducials implantiert werden. Bei kontrolliert beatmeten Patienten oder bei Behandlungen unter Atemkompression ist auch die Bestrahlung des gesamten Bewegungsraums des Ziels ohne Atemausgleich denkbar. Eine Bestimmung der realen, verschmierten Dosis durch eine 4D-Dosis-Simulation ist dann sinnvoll [139, 140, 141].

1.3.4. Kenntnisstand nach aktueller Studienlage

Eine Indikation für eine Herzradiochirurgie bei bestimmten Patientenkollektiven könnte gegeben sein, wenn diese sicher durchgeführt werden kann. Besonders für ältere Patienten bzw. Patienten mit Ko-Morbiditäten könnte ein nicht-invasives Behandlungsverfahren Vorteile bringen [129]. Bislang wurden einzelne Tierstudien zur Herzradiochirurgie durchgeführt. Diese zeigten jedoch keine belastbaren Ergebnisse, um eine erste Patientenstudie zur Behandlung des Vorhofflimmerns zu rechtfertigen [126, 127]. Vorherige Studien mit dem CyberKnife haben drei wichtige Aspekte nicht klären können: (1) Die Etablierung einer minimal notwendigen nekrotisierenden Strahlendosis für die Blockierung der elektrischen Signale in den Pulmonalvenen nach dem ALARA Prinzip (As Low As Reasonably Achievable), (2) die Wiederholbarkeit der Versuchsergebnisse und (3) die Übertragbarkeit von den Tiermodell-Ergebnissen auf die Patientenbehandlung. Zudem birgt die CyberKnife Behandlung durch die Notwendigkeit der Fiducial-Implantation eine deutliche Schwäche hinsichtlich der eigentlich nicht-invasiven Behandlungsidee. Eine Markerimplantation mittels Thorakotomie, wie sie in den CyberKnife Studien durchgeführt wurde, ist für Patienten nicht geeignet. Auch ist unklar, ob eine Herzradiochirurgie mit anderen Radiochirurgiesystemen ohne die Notwendigkeit einer Fiducialimplantation durchgeführt werden kann. Dieses wurde bislang nicht erprobt. Es ist notwendig, eine Antwort auf diese offenen Fragen geben zu können, bevor diese neue Therapieform potentiell erstmals im Menschen Anwendung finden kann.

1.4. Dosiseskulation im Tiermodell

1.4.1. Studiendesign

Zunächst wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, um potentiell eine ALARA Dosis für die Herzradiochirurgie zur Behandlung von Vorhofflimmern zu bestimmen. Es zeigte sich jedoch, dass die minimal notwendige, nekrotisierende und elektrophysiologisch blockierende Strahlendosis durch publizierte Studien nicht hinreichend abgeschätzt werden kann. Behandlungsstudien und Experimente zur Radiochirurgie zeigten zwar die Wirkweisen der Röntgenstrahlung im Herzen, verwendeten jedoch meist große Bestrahlungsfelder oder hyperfraktionierte Strahlentherapie [67-70, 92-116, 142]. Eine Rückrechnung auf eine hohe, präzise und lokal fokussierte Strahlung im Herzen ist nach aktueller Studienlage strahlenbiologisch nicht modellierbar [68, 69, 95, 96, 106-108, 142]. Die vorherigen Studien mit dem CyberKnife bieten zwar einen Anhalt für die ALARA Dosis, klären diese Fragestellung auf Grund mangelnder Fallzahlen aber nicht eindeutig

[126-128]. Vor kurzem wurde das europäische Großprojekt CardioRisk gestartet, das die Untersuchung der genauen Wirkweise von niedrig-, mittel- und hochdosierter externer Strahlentherapie in Kleintiermodellen zum Gegenstand hat [143]. Dies ist zwar für die Risikoabschätzung der Herzbestrahlung am Menschen hilfreich, jedoch untersuchen diese Studien nicht die elektrophysiologischen Auswirkungen der Bestrahlung. Die Ergebnisse des CardioRisk Projekts sind bislang nicht vollständig veröffentlicht.

Weiter wurde geprüft, ob die ALARA Dosis mit einem in vitro-Modell oder einer Simulation untersucht werden kann. Dies ist jedoch nicht hinreichend möglich, da das Herz eines lebenden Säugetiers nicht ausreichend modelliert werden kann. In vitro-Studien werden zwar in der Strahlentherapie als Verfahren zur Dosis- und Fraktionierungsbestimmung und für Tumor- und Organzelllinien eingesetzt, können aber einen elektrophysiologischen Effekt der Strahlung nicht abschätzen [67]. Eine Computermodellierung für Vorhofflimmern ist prinzipiell möglich, jedoch existiert keine zuverlässige Modellierung für die Auswirkung von radiochirurgischer Strahlung auf solch ein Modell [144]. Potentiell wären auch Kadaver- oder pathologische Studien denkbar. In frühen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass der Effekt der Strahlung im Herzen nicht unmittelbar sondern zeitabhängig einsetzt, was wiederum eine Kadaver-Studie ausschließt [106, 107]. Studien zeigten, dass die Fibrosierung von Herzzellen zum einen von unmittelbaren Strahlenschäden aber auch von Schädigungen der Blutgefäße, die etwa 70-90 Tage nach Bestrahlung einsetzt, abhängt. Auch durch pathologische Untersuchungen an verstorbenen Menschen, die an Herzstrahlenschäden gestorben sind, kann keine Aussage über die Wirkweise von Radiochirurgie auf die Elektrophysiologie des Herzens getroffen werden [145].

Da die Herzradiochirurgie ein Behandlungspotential bietet, die ALARA Dosis für diese Behandlung aber nicht bekannt ist, ist eine Validierung der genauen Dosierung und die Determinierung eventueller Nebenwirkungen in Versuchen mit zum Menschen ähnlichen Tieren unter Berücksichtigung des Tierschutzgesetzes §7 Abs. 2 Satz 2 erster Halbsatz unerlässlich. Um die Strahlenwirkungen im Herzen realistisch zu erforschen, sind in vivo-Studien mit längeren Beobachtungsphasen nach der Behandlung notwendig. Dies belegt, dass unter Berücksichtigung des zweiten Halbsatzes des Tierschutzgesetzes §7 Abs. 2 Satz 2, das Versuchsergebnis nicht durch andere Verfahren als einen Tierversuch erreicht werden kann. Die Genehmigung des Tierversuchsvorhabens mit dem Titel „Experimentelle Strahlentherapie / Strahlenchirurgie zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen mit Hilfe eines modernen Linearbeschleunigers“ wurde an die zuständige Tierschutzabteilung des Ministeriums für Landwirtschaft, Umwelt und ländliche Räume

des Landes Schleswig Holstein gestellt. Die Genehmigung des Ministeriums wurde nach §8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes im November 2010 erteilt.

1.4.2. Tiermodell

Ein ausgewachsenes Tiermodell war notwendig, da durch regeneratives Zell- und Organwachstum bei Jungtieren Strahlenreaktionen und potentielle therapie-assoziierte Nebenwirkungen im Herzen möglicherweise nicht eindeutig klassifiziert werden können. In vorherigen Studien wurden ausgewachsene Hanford Mini-Schweine (Sinclair Research Center, USA) verwendet [126, 127, 128]. Dieses ist dem Menschen in Anatomie, Elektrophysiologie, Pathologie und Gewicht sehr ähnlich, was es als Modell für die durchzuführende Studie prädestiniert [146, 147, 148]. Es bestehen jedoch auch Unterschiede, wie ein dominantes linkes Vorhofohr und ein gemeinsames Ostium der unteren linken und rechten Pulmonalvene sowie eine vergleichsweise kleine linke obere Pulmonalvene (Abbildung 1.6). Dennoch werden porcine Modelle vielfältig in bio-medizinischer Forschung und in Studien zu Vorhofflimmern, Strahlentherapie und intrakoronarer Brachytherapy als bevorzugtes Modell verwendet [119, 149-161].

Normale Mast-Schweine, die ausgewachsen über 200 Kilo wiegen, oder andere größere Tiermodelle wie Pferde sind für diese Studien auf Grund von Limitierungen der Bestrahlungs-, Diagnostik- und Operations-Systeme ungeeignet. Studien mit kleinen Tieren, wie Katzen, Hasen, Ratten oder Mäusen, werden zwar verbreitet zur Untersuchung von Herzstrahlenschäden verwendet, sind aber für elektrophysiologische Untersuchungen mit Kathetern auf Grund der geringen Größe nicht geeignet [106, 107, 143, 150]. Hundemodelle werden hingegen häufig für Bestrahlungs- und Vorhofflimmerexperimente eingesetzt [104, 109, 123, 142, 162, 163]. Jedoch erwiesen sich Beagle im Gegensatz zu Mini-Schweinen in CyberHeart Studien als schlechtes Modell für die Herzradiochirurgie [126, 127]. Sie haben einen kleinen und durch die Körperform schlecht im Brustkorb verankerten linken Vorhof, was eine präzise Bestrahlung selbst unter Beatmung deutlich erschwert. Zudem sind die Blutgefäßanordnungen im linken Vorhof von Hunden unterschiedlich zum Schwein und zum Menschen. Dies ist jedoch ein wichtiger Faktor der Nekrotisierung nach radiochirurgischer Bestrahlung. Eine Translation der Ergebnisse auf eine menschliche Behandlung wäre dadurch deutlich erschwert. Schafe bzw. Ziegen ähneln dem Menschen in Anatomie und werden bei Vorhofflimmerexperimenten häufig eingesetzt [150]. Jedoch wird dieses Modell nur selten bei Bestrahlungsexperimenten verwendet, so dass die Pathophysiologie nach Herzbestrahlung derzeit gänzlich unbekannt ist.

Das Hanford Mini-Schwein erschien daher als das am besten geeignete Tiermodell für diese Studie. Unglücklicherweise gibt es spezielle Züchtungen für Hanford Mini-Schweine jedoch nur in den USA, die nicht in die EU eingeführt werden dürfen. Das in Europa vorkommende gemeine Hängebauch-Schwein hätte zwar hinsichtlich Größe und Form als Alternative in Frage kommen können, es zeigt jedoch oft genetisch bedingte Probleme bei der Narkose, die unter Umständen zu maligner Hyperthermie führen. Das dem Hanford Mini-Schwein am nächsten liegende Modell ist das in Europa gezüchtete Göttinger Mini-Schwein (früher Uni Göttingen, heute Ellegaard A/S, Dänemark). Es ist in Größe und Gewicht nur geringfügig kleiner und wurde daher für diese Studie verwendet.

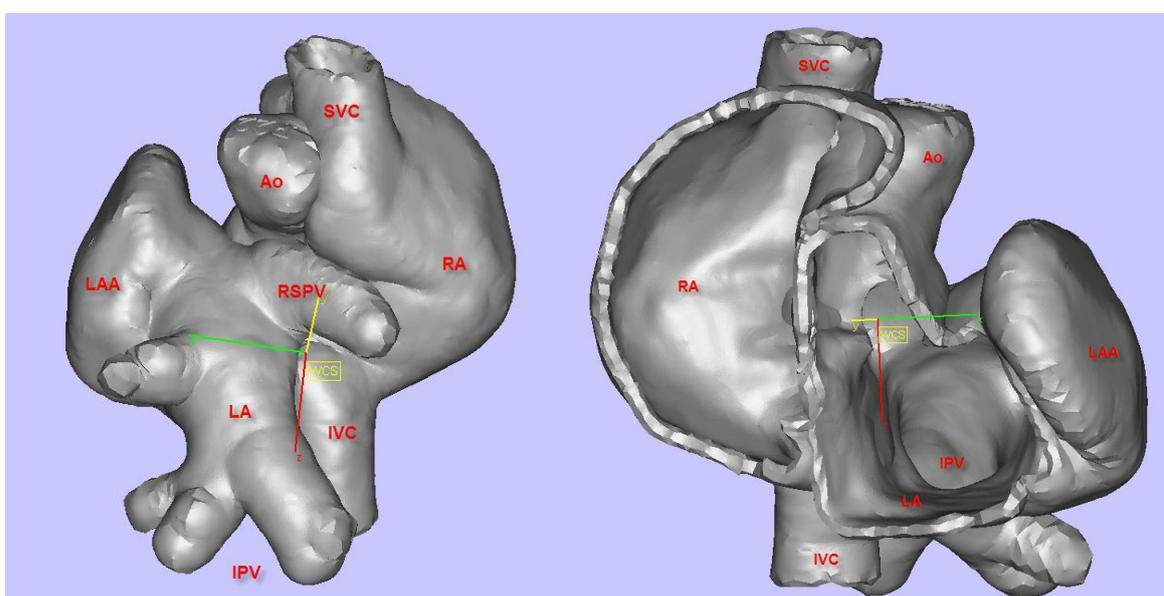


Abbildung 1.6: Plastisches 3D Modell der Vorhofanatomie des Mini-Schweins

CT Oberflächenrekonstruktion in anteriorer (links) und posteriorer (rechts) Sicht.

LA = Linker Vorhof, RA = Rechter Vorhof, Ao = Aorta,

SVC/ IVC = Vena Cava Superior bzw. Inferior,

RSPV = Rechte Pulmonalvene Superior,

IPV = Rechte und Linke Pulmonalvene Inferior,

LAA = Linkes Vorhofohr

1.4.3. Zielsetzung der Arbeit

In einer experimentellen Tierstudie sollte der Einsatz einer vollständig nicht-invasiven Applikation der Herzradiochirurgie d.h. ohne invasiven Eingriff zur potentiellen Behandlung von Vorhofflimmern untersucht werden. Dabei sollten Fragen zur Toxizität und Wirksamkeit der vorgeschlagenen Behandlung unter Anwendung verschiedener Strahlendosen beantwortet werden. Die wissenschaftliche Zielsetzung dieser Arbeit war

es, über eine Machbarkeits- und Dosiseskulationsstudie die minimale nekrotisierende Strahlendosis zu bestimmen, welche zu einer Pulmonalvenenisolation führt. Eine Isolation der Pulmonalvenen wird als wichtigster Endpunkt einer katheterinterventionellen- oder chirurgischen Ablation gesehen und führt bei Patienten häufig zur Heilung von Vorhofflimmern [1, 2]. Weiterhin sollten mögliche Kurzzeitschäden der Herzradiochirurgie bestimmt werden. Damit sollte diese Arbeit die Grundlage für potentielle Behandlungen an Patienten bieten. Drei wichtige Fragestellungen sollten beantwortet werden:

1) Führt die geplante Dosis zur Vernarbung des Herzmuskelgewebes und dadurch zur Verminderungen der elektrischen Amplituden und zu einer Blockierung der elektrischen Leitung aus den Pulmonalvenen in den linken Vorhof?

Zur Beantwortung dieser Fragestellung sollten vor der Behandlung und nach 6 Monaten Potentialmessungen im Zielgebiet und Messungen der veno-atrialen Leitung durchgeführt werden [126, 127, 151-156]. Abschließend sollten diese Ergebnisse mit pathologischen Untersuchungen des Zielgebiets post mortem korreliert werden [127].

2) Führt die Restdosis in den Nachbarorganen und -strukturen (Lunge, Arterien, Herz, Speise- und Luftröhre) zu Strahlenschäden und wie schwerwiegend sind diese Schäden?

Dieses sollte einerseits mittels funktioneller Magnetresonanzaufnahmen sowie EKG- und Potentialmessungen außerhalb des Zielgebiets vor und nach Behandlung und andererseits über die pathologischen Analysen ermittelt werden. Ferner sollten Verhaltensbeobachtungen während der Nachsorge über mögliche Nebenwirkungen Auskunft geben.

3) Wie präzise war die Bestrahlung?

Hier sollten pathologische und elektrophysiologische Ergebnisse zum Bestrahlungsplan korreliert werden. Die elektrophysiologischen Messwerte sollten durch Registrierung der Planungs-CT im 3D-Mappingsystem räumlich zugeordnet werden [31-33, 153]. Für die pathologischen Ergebnisse sollte eine Lokalisierung der Strahlenschäden mit visueller Registrierung zum Bestrahlungsplan erfolgen. Zusätzlich sollte mittels kardialer MRT eine mögliche Visualisierung der Strahlenschäden (Narbengewebe) untersucht werden.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchsplanung

2.1.1. Fallzahlbestimmung

In dieser Arbeit sollte nekrotisches, elektrisch nicht leitendes Herzmuskelgewebe zirkumferentiell hinter dem Antrum der Pulmonalvenen erzeugt werden unter der Voraussetzung, dass dieses vor Behandlung noch nicht vorlag. Gleichzeitig sollte damit eine elektrische Pulmonalvenenisolation nach Bestrahlung einer Pulmonalvene erreicht werden unter der Voraussetzung, dass diese ebenfalls nicht vor Behandlung vorlag. Primär sollte der Schwellenwert der wirksamen Dosis für eine zirkumferentielle Muskelnekrotisierung der proximalen Pulmonalvenen bestimmt werden. Sekundäre Zielgrößen dieser Arbeit waren das Ausmaß der Nekrose bzw. Fibrose im Zielgebiet und die gemessene elektrische Potenzialdifferenz vor und nach Herzradiochirurgie. Weitere Zielgrößen waren Strahlenschäden im Herzen und an benachbarten Organen außerhalb des Zielgebietes jeweils im Vergleich zu Basis- bzw. Kontrolldaten.

Zur Fallzahlbestimmung der geplanten Dosisescalationsstudie wurden zwei Fälle unterschieden. Im ersten Fall zeigt kein Tier unter der gesuchten Schwelle einen elektrischen Block, aber jedes Tier über der Schwelle. In diesem Fall würde die Schwelle eindeutig gefunden. Die Schwelle kann dabei eine der verwendeten Dosen oder eine Interpolation zwischen den verwendeten Dosen sein. Im zweiten Fall gibt es keine solche offensichtliche Schwelle oder die Schwelle liegt außerhalb des Dosisescalationsbereichs. Dann wird aus einer logistischen Regression die Dosis geschätzt, bei der eine 5% bzw. 95%ige Wahrscheinlichkeit für einen elektrischen Block besteht. Mit diesen Annahmen wurde die Anzahl der Studientiere auf 10 festgelegt, um zudem eine gleichmäßige Verteilung um den potentiellen Schwellenwert zu erreichen. Dabei wurde der minimale bzw. maximale Dosiswert so gewählt, dass die Wahrscheinlichkeit einer Pulmonalvenenisolation annähernd 0 bzw. 1 ist.

In vorausgegangenen Experimenten trat der frühzeitige Tod eines Tieres entweder nach bestrahlungsinduzierter Lungenentzündung oder nach einer operativen Implantation von Fiducials oder eines Herzschrittmachers ein [126, 127]. Letztere Interventionen sind nicht in dieser Studie vorgesehen. Jedoch erlaubt die Fallzahl von 10 Tieren den Ausfall eines Tieres in der statistischen Analyse.

2.1.2. Dosiseskulation

In früheren Studien führte eine Dosis von mindestens 25 Gy zu einer Blockierung der elektrophysiologischen Signale im Herzen [126, 127]. Daher wurde die Dosiseskulation so gewählt, dass die Dosen je zur Hälfte über und unter diesem angenommenen Schwellenwert liegen und ein Tier mit der theoretischen Schwellendosis behandelt wurde ($n = 9$). Ein Kontrolltier ($n = 1$) ohne Bestrahlung wurde für notwendig erachtet, da es für Göttinger Mini-Schweine und die radiochirurgische Behandlung der Pulmonalvenen keine elektrophysiologischen oder pathologischen Basisdaten gibt.

Ein möglichst großer Dosisbereich sollte zwar getestet werden, jedoch ist bekannt, dass die Differenz zwischen ungefährlicher und desaströser Dosis zum Beispiel im Rückenmark sehr gering ist [158]. Es ist daher potentiell möglich, dass dies auch im Herzen der Fall ist. Eine Dosiseskulation mit möglichst kleinen Inkrementen wäre daher von Vorteil für die Bestimmung der genauen Schwellendosis. Wichtig für die Dosiseskulation und der Bestimmung des Schwellenwertes ist zudem eine weitestgehend homogene Dosisverteilung im Zielgebiet mit steilem Dosisabfall außerhalb des Zielgebietes. Dieses wird in der Radiochirurgie normalerweise nicht beachtet und die Dosisverteilungen sind generell inhomogen [61-63, 95, 96, 99, 100]. In einer radiochirurgischen Bestrahlungsplanungsstudie eines Göttinger Mini-Schweins konnte bestimmt werden, dass bei praxisnaher Bestrahlungstechnik und guter Schonung kritischer Organe eine minimale Inhomogenität der Dosisverteilung im Zielgebiet von 7% erreicht werden kann. Dies ergab für die Dosiseskulation einen minimalen Abstand zwischen den einzelnen Dosen von 2.5 Gy. Mit dem angenommenen Schwellenwert von 25 Gy lagen die maximale Dosis somit bei 35 Gy und die minimale Dosis bei 15 Gy. Bedingt durch die Anatomie des Göttinger Mini-Schweins wurde die rechte obere Pulmonalvene als Zielvene definiert. Dies war in Größe und Zugänglichkeit des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen begründet.

2.1.3. Randomisierung und Verblindung

Zunächst wurden die Tiere von der Tierhaltung bzw. Studienleitung mit Nummern und Farben versehen. Ein Biometriker führte die Permutation dieser Nummern durch, die dann die Zuteilung auf die jeweiligen Behandlungsdosen ergab (siehe Tabelle 2.1). Die Dosis- und Behandlungsreihenfolge wurde dabei so gewählt, dass die Korrelation von Alter und Gewicht mit der Dosis sehr gering war und damit eine möglichst große statistische Signifikanz mit geringen Abhängigkeiten für die Ergebnisse entstand.

Begonnen wurde mit dem Kontrolltier ohne Bestrahlung, um Erfahrungen mit dem Umgang mit diesem Tiermodell zu sammeln. Im Vorfeld der Dosisescalation wurden die Behandlungen jeweils durch nummerierte, verschlossene Umschläge randomisiert, die durch unabhängige Dritte vor Behandlung geöffnet wurden. Die Studie konnte jedoch nur bis zum dritten Experiment nach Plan durchgeführt werden. Das dritte Versuchstier verstarb während der Katheteruntersuchung durch einen Perikarderguss nach transseptaler Punktion. Danach wurden die Tiere gewichtsabhängig zum Versuchstag zugewiesen beginnend mit dem schwersten Tier. Dies sollte wiederum zu geringen Abhängigkeiten von Gewicht, Alter und Dosis bei den statistischen Auswertungen führen. Auch die Dosisreihenfolge wurde daraufhin angepasst und die minimale Dosis (15 Gy) wurde dem verstorbenen Tier zugewiesen. Dies führte zum Auslassen dieser Dosis in der Dosisescalation. Die Nachsorgen und Nachuntersuchungen erfolgten durch das medizinische Fachpersonal jeweils verblindet ohne Wissen der jeweilig applizieren Dosis. Bei der Pflege, Beobachtung und Beurteilung des Therapieerfolgs war somit nur die Nummer und Farbe der Tiere bekannt.

Tabelle 2.1: Basisdaten der Dosisescalationsstudie

<i>Nr.</i>	<i>Dosis in Gy</i>	<i>Studientier Nummer, Farbe</i>	<i>Behandlungs- alter in Tagen</i>	<i>Behandlungs- gewicht in kg</i>	<i>Nachsorge in Tagen</i>	<i>Nachsorge- gewicht in kg</i>
1	0	205279, Farblos	416	34	22	36.5
2	27.5	205383, Grün	502	37	182	55
3	15	205842, Farblos	475	37	0	n/a
4	22.5	205607, Grün	691	57	188	69
5	35	205690, Rot	688	60	188	66
6	17.5	205731, Blau	693	56	230	69
7	32.5	205494, Gelb	711	55	190	59
8	20	206090, Blau	675	53	194	60
9	30	206024, Rot	685	53	195	63
10	25	205412, Gelb	732	50	209	56

Zuteilung der Dosis zu den Mini-Schweinen mit Nummer und Farbmarkierung, sowie Alter und Gewicht bei Behandlung, Nachsorgedauer und Gewicht am Nachsorgetag

2.1.4. Bezug und Haltung der Tiere

Die Göttinger Mini-Schweine werden derzeit nur in Dänemark durch die Firma Ellegaard Göttingen Minipigs A/S kontrolliert für die Forschung gezüchtet. Die Pathogen-

Freiheit dieser Tiere ist sehr hoch [165]. Zudem werden die Tiere in sehr homogenen Gruppen gezüchtet. Das ist ideal für die Dosisescalation. An der Universität zu Lübeck werden diese Tiere regelmäßig in Studien verwendet und haben sich als robustes und qualitativ hochwertiges Tiermodell bewiesen. Die Bestellung, der Transport von Dänemark, die Haltung und die Entsorgung nach Versuchsende wurden über die Allgemeine Tierhaltung der Universität zu Lübeck unter Einhaltung der Tierschutzgesetze realisiert. Für Großtiere gibt es eine Großtierhaltung mit artgerechten Ställen und Pflegeversorgung. Nach Eintreffen der Tiere in Lübeck wurden diese zur Akklimatisierung mindestens 14 Tage unter enger Beobachtung gehalten und dann in zwei 5er Gruppen unter art- und versuchsgerechten Konditionen gehalten [166].

2.2. Versuchsdurchführung

2.2.1. Versuchsaufbau

Ein Behandlungsprozess, der mit minimalen Lageveränderungen der Tiere die Diagnose und die Behandlung an einem Tag ermöglichte, musste entwickelt werden. Die Behandlung und die Nachuntersuchung wurden jeweils unter Vollnarkose durchgeführt. Am Behandlungstag war zur Bestrahlung und elektrophysiologischen Katheteruntersuchung (EPU) eine Computertomographie (CT) notwendig. Mit einem engen Vakuumkissen wurde sichergestellt, dass die Lagerung des Tieres während der CT im Bestrahlungsraum exakt reproduziert werden konnte. Nach der CT wurden Magnetresonanztomographie-Aufnahmen (MRT) zur Überprüfung der Herzfunktion durchgeführt. Nach der MRT folgte die EPU zur Untersuchung der elektrischen Leitfähigkeit im Bereich des späteren Zielgebiets.

Nach der EPU folgte die radiochirurgische Behandlung am Linearbeschleuniger. Die Bestrahlungsplanung fand parallel zur MRT und zur EPU statt. Abschließend wurde das Tier aus der Narkose ausgeleitet und in die Tierhaltung zurückgebracht. Aus der Literatur ist bekannt, dass sich Strahlenschäden im Herzen nach 3-6 Monaten weitestgehend manifestiert haben [67, 106, 107, 126, 127]. Dies ist durch die Zellteilungszyklen und die Reaktionen an den Blutgefäßen zu erklären. Nach 6 Monaten sind die Veränderungen nur noch gering. Für diese Studie wurde daher eine Beobachtungsphase von 6 Monate nach Behandlung gewählt. Für die Untersuchung auf das Ansprechen der Behandlung wurden erneut MRT Aufnahmen und eine EPU durchgeführt. Die histopathologische Analyse erfolgte abschließend nach Euthanasie. Ein Flussdiagramm des Behandlungsablaufs ist in Abbildung 2.1 präsentiert.

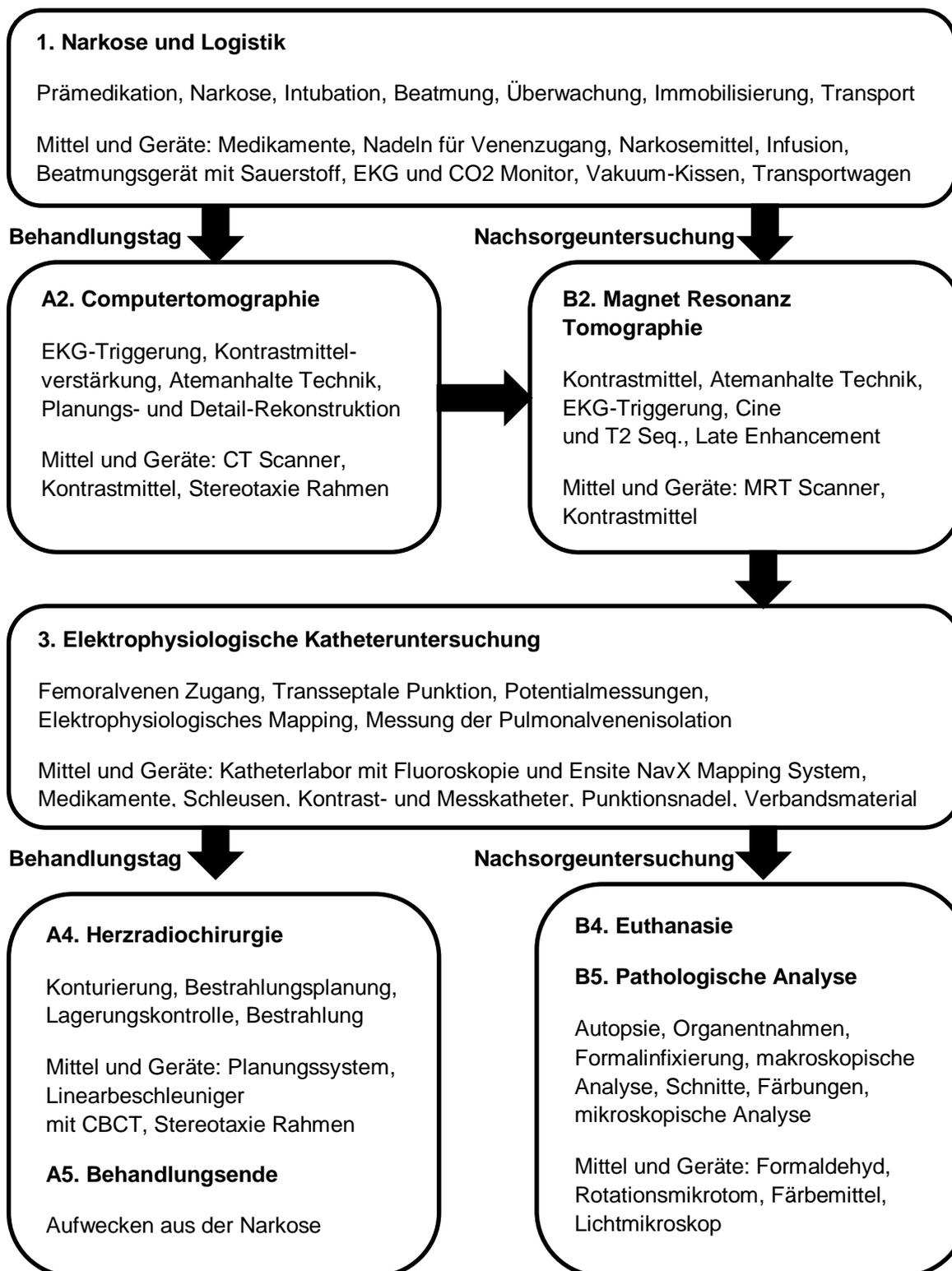


Abbildung 2.1: Flussdiagramm des Behandlungsablaufs

Kurzbeschreibung des Versuchs. Am Behandlungstag wurde jeweils eine CT durchgeführt, welches für die Nachsorgeuntersuchung entfiel. Nach EPU wurde am Behandlungstag die Herzradiochirurgie und am Tag der Nachsorgeuntersuchung die pathologische Analyse durchgeführt.

2.2.2. Narkose und Logistik

Das jeweils behandelte Tier war 24 Stunden vor Behandlung nüchtern und wurde zunächst gewogen. Eine Mischung aus Ketamin (Ketavet, Pfizer, USA) und Xylazin (Rompun, Bayer, Deutschland) mit je 6 ml wurde intramuskulär injiziert, um das Tier zum Schlafen zu bringen [167]. Es wurde dann am Rücken und Brustkorb rasiert, um während der Untersuchungen EKG- und andere Elektroden anbringen zu können. Zudem wurde es zur stabilen Lagerung während der Behandlung auf dem Rücken in einem Vakuumkissen (BlueBag 820X1500/40L, Elekta, Schweden) fixiert. Nach Setzen eines venösen Ohrzugangs wurde die Narkose durch Injektion von Propofol (Disoprivan, AstraZeneca, Deutschland) fortgeführt. Durch Gabe einer Ringerlösung mit zusätzlich 20 ml Propofol pro Stunde über einen Perfusor wurde die Narkose aufrechterhalten. Kontinuierliches Messen von EKG, Blutdruck und Atemgas stellten die Überwachung des Narkoseverlaufs sicher. Direkt nach Einleitung der Narkose wurde zur künstlichen Beatmung des Tieres der Kiefer geöffnet und die Position der Epiglottis bestimmt. Die Kehlkopföffnung wurde mit Lidocain (Xylocain, AstraZeneca, Deutschland) besprüht, um reflektorische Krämpfe zu verhindern. Ein Laryngoskop wurde in den Rachenraum geschoben, um die Einführung des endotrachealen Tubus in die Luftröhre bis etwa 1 cm vor die tracheale Bifurkation zu ermöglichen. Abschließend wurde der Tubus an der Schnauze fixiert. Die mobile Beatmung des Tieres wurde durch einen pneumatisch angetriebenen Oxylog BW Respirator (Draeger, Deutschland) sichergestellt. Dazu wurde ein 6 Meter langer Beatmungsschlauch verwendet bei einer gewichtsabhängigen Beatmungsfrequenz von 12-18 Zügen mit einem Beatmungsminutenvolumen von 8-12 Liter. Zudem wurden Heizdecken verwendet, um das Auskühlen des Tieres während der Prozedur zu verhindern. Vorsorglich wurde vor Behandlungsbeginn ein Antibiotikum intramuskulär injiziert, um eventuelle Wundheilungsstörungen zu verhindern. Ein zweistöckiger Transportwagen erlaubte den schnellen und sicheren Transport während der Behandlung (Abbildung 2.2).



Abbildung 2.2.: Transportwagen

Oxylog BW Beatmungsgerät (orange) mit Beatmungsschlauch, Sauerstoffflaschen (weiß), Perfusor zur Propofolinjektion (grün, hinter Oxylog) und Vitalfunktionsmessgeräte (unter Oxylog)

2.2.3. Bildgebende Diagnostik

2.2.3.1. Computertomographie (CT)

Die Computertomographie dient zum einen als Planungsgrundlage für die Herzradiochirurgie am Linearbeschleuniger und zum anderen als Navigationsgrundlage für die NavX gestützte Katheteruntersuchung [33]. Die CT Untersuchung wurde an einem 64-Zeilen CT Scanner (Somatom Definition 64, Siemens, Deutschland) mit Möglichkeit zur EKG-getriggerten Aufnahme durchgeführt [168]. Dazu wurden EKG-Elektroden am Tier angebracht. Als Zugang für die Kontrastmittelgabe wurde der bereits gelegte Ohrvenenzugang verwendet. Das Tier im Vakuumkissen wurde dann zur späteren Lagebestimmung auf der Behandlungscouch mit einem Stereotaxie-Rahmen umschlossen [169]. Gescannt wurde Head-First-Supine mit intravenöser Injektion von 60ml des angewärmten jodhaltigen Kontrastmittels Imeron 400 (Bracco Imaging, Deutschland) mit einer Durchflussrate von 6 ml pro Sekunde. Die Kontrastmittelverstärkung reichte von 200 bis 400 Hounsfield Einheiten (HU = Hounsfield Unit), was vor allem an den unterschiedlichen Laufgeschwindigkeiten des Kontrastmittels in den jeweiligen Tieren lag.

Zunächst wurde ein Topogramm durchgeführt, um Lagerung und Anschüsse zu testen und den Scanbereich am CT-Scanner zu bestimmen (siehe Abbildung 2.3). Dann wurde auf einer transversalen Schicht die Aortenbifurkation zur Triggerung des Scanbeginns nach Kontrastmittelgabe bestimmt, um während des Scans einen Peak der Kontrastmittelkonzentration in den Pulmonalvenen zu erreichen. In Abbildung 2.3. ist eine axiale Schicht der Kontrollstudie auf Höhe der rechten oberen Pulmonalvene zu sehen. Die jeweilige 3D Spirale begann mindestens 2cm oberhalb der trachealen Bifurkation und endete mindestens 2cm unterhalb der Herzens. Während des Scans wurde das Tier in Endexpiration durch Abschaltung des Beatmungssystems unter Atemstillstand gehalten. Anschließend sollte der Scan in Endinspiration wiederholt werden, was jedoch auf Grund fehlender Druckerhaltung des Oxylog Beatmungssystems nur eingeschränkt möglich war. Daher wurde der Scan in freier Atmung wiederholt, um die Atembewegung approximativ zu bestimmen.

Für die Navigation während der Katheteruntersuchung wurde vom linken Vorhof und den Pulmonalvenen eine dünn-schichtige CT Rekonstruktion mit maximaler Auflösung in Endexpiration und Systole angefertigt. Für die Bestrahlungsplanung wurden vier Rekonstruktionen berechnet: 1) in Endexpiration und Enddiastole, 2) in Endexpiration und Systole, 3) in freier Atmung und Enddiastole, 4) in freier Atmung und Systole. Damit wurden jeweils die respiratorischen und kardialen Extremauslenkungen der Pulmonalvenen für die Bestrahlungsplanung erfasst. Die Rekonstruktionen beinhalteten den

stereotaktischen Rahmen zur Lagebestimmung im Planungssystem und am Linearbeschleuniger und hatten eine axiale Auflösung von 1.25mm für die präzise Konturierung des Zielgebietes (siehe Abbildung 2.4).



Abbildung 2.3: Computertomographie der Kontrollstudie

Links: Topogramm bzw. Scout Scan zur Lokalisation des Herzens

Rechts: Axiale CT Schicht mit rechter oberer Pulmonalvene (PV) mit linkem Vorhof (LA), Aorta (Ao), Pulmonalarterie (PA), Speiseröhre (Eso) und Luftröhre (Tr)

Im rechten Bild wird die Kontrastverstärkung im linken Vorhof und in der Aorta deutlich, während das Kontrastmittel aus dem rechten Vorhof und den Pulmonalarterien bereits entwichen war.



Abbildung 2.4: Computertomographie Rekonstruktion für die Bestrahlungsplanung

Axiale Schicht mit Tier im Vakuum-Kissen auf Höhe der rechten oberer Pulmonalvene (PV) mit linkem Vorhof (LA) und rechtem Vorhof (RA) und Stereotaxie Rahmen zur Lokalisation des Referenzpunktes während der Bestrahlungsplanung und Bestrahlung

2.2.3.2. Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT diente zur Diagnostik eventueller Stenosen in den Pulmonalvenen und -arterien, der Kontrolle der Myokardstruktur und der Funktionalität der Herzklappen sowie des Blutflusses durch Berechnung der Auswurffraktion (Ejektionsfraktion) jeweils vor und nach Behandlung. Ein Vorher-Nachher-Vergleich sollte zeigen, dass durch die Bestrahlung keine Schäden in Anatomie und Funktion des Herzens eingetreten waren. Ferner sollte mittels Kontrastmittelgabe und verzögertem Scan („Late Enhancement“) potentiell Narbengewebe im linken Vorhof und den Pulmonalvenen nach Herz-radiochirurgie sichtbar gemacht werden [164].

Die Untersuchung wurde an einem 1.5 Tesla MRT Scanner (Achieva 1.5T, Philips, Niederlande) mit Möglichkeit zur EKG-getriggerten Aufnahme durchgeführt [170]. Dazu wurden MR-fähige EKG-Elektroden am Tier angebracht. Da das Beatmungssystem und der Perfusor magnetisch und somit nicht MRT-fähig sind, wurden der 6m lange Beatmungsschlauch und die Narkoseinfusionsleitung durch einen kleinen Arbeitskanal am MRT-Schaltraum in den Untersuchungsraum geschoben. Die MRT Aufnahmen wurden jeweils in Atemstillstand durchgeführt, welcher durch kurze manuelle Abschaltung des Oxylog realisiert wurde. Gescannt wurde Feet-First-Supine.

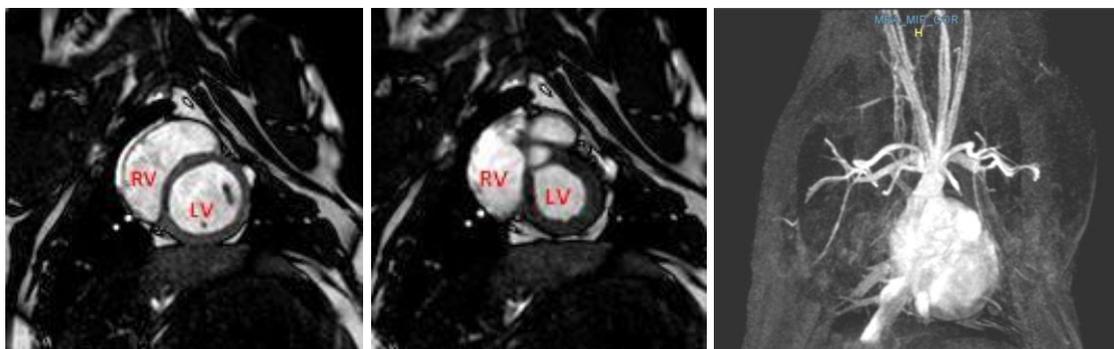


Abbildung 2.5: MRT Sequenzen zur Diagnostik

Links: Cine Aufnahme des rechten und linken Ventrikels (RV / LV) in Enddiastole

Mitte: Cine Aufnahme des rechten und linken Ventrikels (RV / LV) in Endsystole

Rechts: 3D Angiographie Aufnahme nach Kontrastmittelgabe

Zunächst erfolgte eine Cine-Bewegungs-Untersuchung zur Beurteilung regionaler und globaler Funktionalität von Vorhof und Ventrikel (Abbildung 2.5). Ziele dieser Aufnahmen waren die Berechnung der Auswurffraktion (Ejektionsfraktion) und der Ausschluss von eventuellen Hypo-, A- oder Dyskinesien. Danach folgten kontrastreiche Turbo-Spin-Echo-Sequenzen zur Darstellung eventuellen Myokardödems im Zielgebiet. Weiter wurde zur Beurteilung etwaiger Pulmonalvenenstenosen eine kontrastmittelverstärkte 3D-Angio-

grafie der thorakalen GefäÙe mit 6ml Gadovist (Bayer, Deutschland) durchgeführt (Abbildung 2.5). Abschließend erfolgten zur potentiellen Darstellung von Narben an den radiochirurgischen Ablationsstellen „Late Enhancement“ Scans nach jeweils 10 und 18 Minuten.

2.2.4. Elektrophysiologische Katheteruntersuchung

Nach Fixierung und steriler Präparation des Tieres auf dem Behandlungstisch sowie Platzierung von Oberflächenelektroden zur späteren Katheternavigation [32, 33] wurde eine der Femoralvenen unter Zuhilfenahme eines Ultraschall-Systems [171] punktiert. Eine steuerbare Führungsschleuse (St. Jude Medical, USA) wurde mittels Seldinger-Technik bis zum Septum durch die Vena cava inferior vorgeführt [28]. Unter Kontrastmittelapplikation und biplanarer Fluoroskopie wurde das atriale Septum im rechten Vorhof aufgesucht. Anschließend wurde eine transeptale Punktion [172] mit Vorbringen der Führungsschleuse in das linke Atrium durchgeführt (Abbildung 2.6). Zur Thrombus-Bildungsprophylaxe wurde gewichtsabhängig Heparin verabreicht. Unter biplanarer Fluoroskopie wurde ein NIH-Katheter (Cordis, USA) durch eine Schleife (Loop) im linken Vorhof in die rechte obere Zielvene vorgeführt. Die Zielvene wurde dann mittels Kontrastmittelgabe dargestellt (Abbildung 2.6). Siehe zum Vergleich auch das plastische Modell (Abbildung 1.6). Nach Phlebographie der rechten oberen Zielvene wurde der NIH Katheter gegen einen vierpoligen Elektrodenkatheter (St. Jude, USA) mit 1.67 mm Durchmesser (5 French) ausgewechselt.

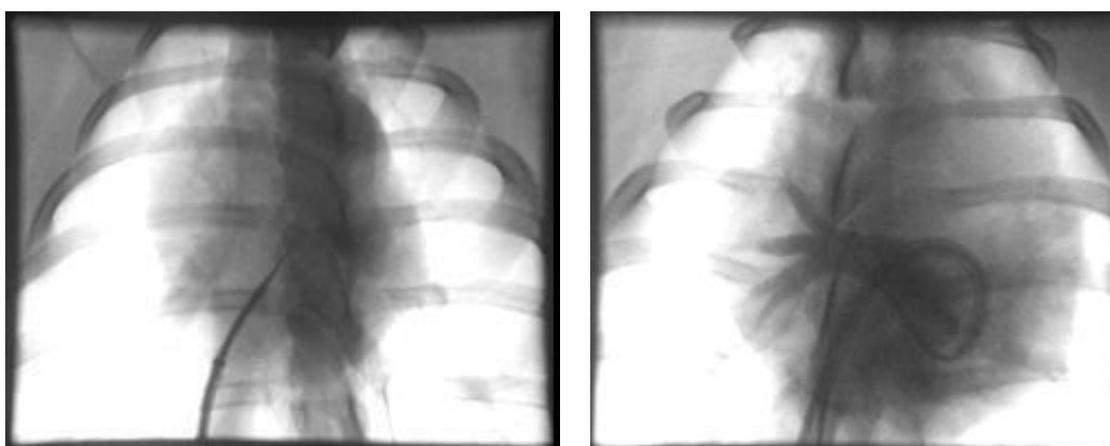


Abbildung 2.6: Katheteruntersuchung (Fluoroskopie)

Links: Transeptale Punktion vom rechten in linken Vorhof mit Schleuse in Vena cava inferior
Rechts: Phlebographie der Zielvene mit distalen Ästen. Der NIH Katheter wurde durch eine Schleife im linken Vorhof in die Zielvene gebracht.

Zur Katheternavigation wurden aus der Dünnschicht-CT zunächst der linke Vorhof und die Pulmonalvenen mit einem elektroanatomischen Mapping-System (EnSite NavX Velocity, St. Jude, USA) segmentiert [33]. Dann wurde der Elektrodenkatheter in der Zielvene bewegt. So wurden Lokalisationspunkte der Zielvene und des linken Vorhofs zur Rekonstruktion der Anatomie aufgezeichnet. Die Rekonstruktion wurde dann zur weiteren Navigation mit der CT registriert [33]. Mit dem Elektrodenkatheter wurden lokale Aktionspotentiale in der Zielvene von proximal nach distal gemessen. Aus den Messungen der lokalen Aktionspotentiale wurde mit dem NavX System eine elektro-physiologische Landkarte (Voltage-Map) des linken Vorhofs und der Zielvene erzeugt. Abschließend wurde die Zielvene elektrisch stimuliert (UHS20, Biotronik, Germany) und die Miterregung der Vorhöfe im EKG gemessen. Alle Daten wurden zusammen mit den 6-Kanal EKG Ableitungen in einem designierten Programm (Cardiolab, GE Healthcare, USA) gespeichert. Danach wurden alle Katheter und Schleusen entfernt, sowie die Femoralvene mit einem Druckverband verschlossen.

2.2.5. Herzradiochirurgie

2.2.5.1. Konturierung

Die Zielvolumenmarkierung (Konturierung) und die Bestrahlungsplanung fanden parallel zur MRT und EPU statt. Zur Konturierung der Zielregion und anderer Organe wurde das Eclipse Planungssystem (Version 10.0, Varian, USA) verwendet. Als Risikoorgane (OAR = Organs At Risk), die bei einer Bestrahlung besonders geschont werden sollen, wurden Oesophagus, Trachea, linker und rechter Bronchus, Spinalkanal und linke Koronararterie konturiert.

Das Ziel dieser Studie war die zirkumferentielle Nekrotisierung hinter dem Antrum der oberen rechten Pulmonalvene mit sukzessiver elektrischer Pulmonalvenenisolation ähnlich einer Katheterablation bei Vorhofflimmern [1, 2]. Durch Kontrastmittelgabe während der EKG-getriggerten CT konnte das Zielgebiet präzise bestimmt werden. Das klinische Zielvolumen (CTV = Clinical Target Volume) wurde als zirkumferentielle 8-10 mm lange und 3-5 mm tiefe „Ablationslinie“ entlang der rechten oberen Pulmonalvene definiert (Abbildung 2.7). Das Blut in der Vene wird auf Grund der physikalischen Eigenschaft der Photonenstrahlen mitbestrahlt, erhält aber durch die Blutzirkulation während der Bestrahlung nur sporadische Dosen. Das klinische Zielvolumen wird in der Strahlentherapie und Radiochirurgie generell um einen Sicherheitssaum für diverse Behandlungsunsicherheiten erweitert. Die Größe des Sicherheitssaums richtet sich

dabei nach der kumulativen Größe der Ungenauigkeiten bei 1) Konturierung, 2) Dosisberechnung und 3) gerätetechnische Dosisapplikation. Da das Tier unter Narkose lag und sich nicht selbstständig bewegen konnte, wurde der für die extrakranielle Radiochirurgie am Linearbeschleuniger übliche Sicherheitssaum von 5-6 mm in alle Richtungen verwendet [173, 174].

In dieser Studie konnte aktives Tracking oder Gating während der Behandlung aus technischen Gründen nicht verwendet werden. Der Sicherheitssaum musste daher auch die Bewegungen des Zielgebiets mit einschließen. Anhand der CT Aufnahmen in End-expiration und in freier Atmung und diese jeweils in Enddiastole und Endsystole und auf Grund der gleichmäßigen künstlichen Beatmung konnten diese Bewegungen annähernd abgeschätzt werden. Die Hauptachse der Bewegung war primär (be)atmungsbedingt und lag in kranial-kaudaler Richtung. Die pulsierenden Bewegungen der Vene während des Herzkreislaufs waren hingegen gering, wurden aber nicht vernachlässigt. Die potentiellen Dosisverschmierungen durch pulsierende Bewegungen wurden auf Grund vorheriger Experimente jedoch als sehr gering (< 1mm) eingeschätzt [135]. Durch die Erweiterung des klinischen Zielvolumens um die beschriebenen Sicherheitssäume wurde schließlich das Zielvolumen für die Bestrahlungsplanung (PTV = Planning Target Volume) erzeugt.

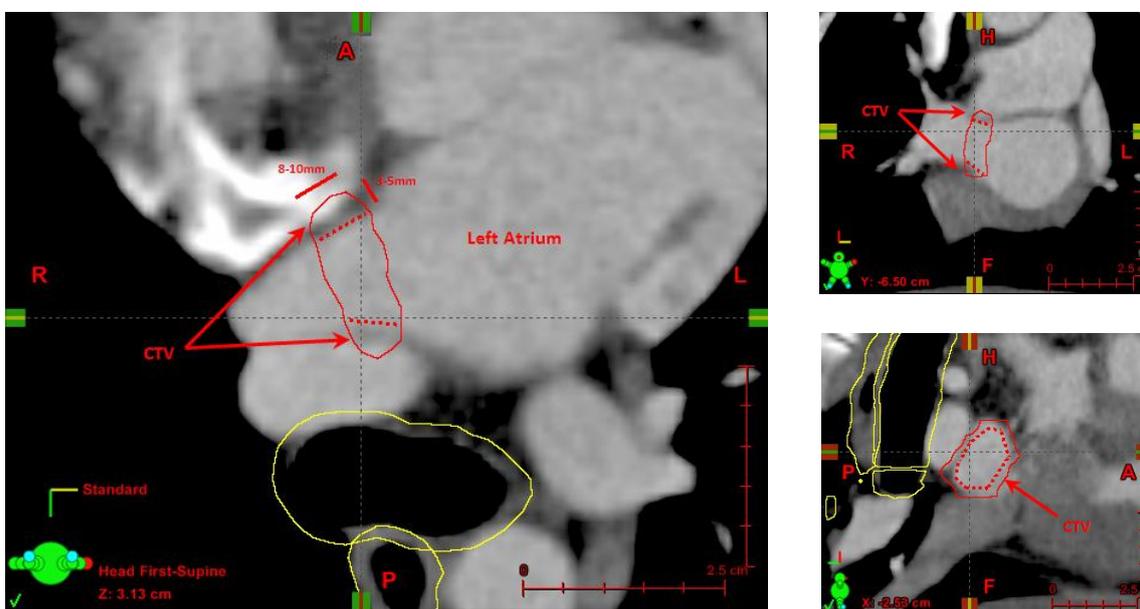


Abbildung 2.7: Konturierung des klinischen Zielvolumens

Axiale (links), koronare (oben rechts) und sagittale (unten rechts) Schnittebenen durch die Planungs-CT. CTV (Clinical Target Volume) als zirkumferentielle „Ablationslinie“ hinter dem Antrum der rechten oberen Pulmonalvene. Trachea und Oesophagus als Risikoorgane posterior zum CTV (gelb).

2.2.5.2. Bestrahlungsplanung

Zu einem Bestrahlungsplan gehören Bestrahlungsrichtungen, -felder und -intensitäten sowie die Dosisberechnung und -verschreibung. Die Bestrahlungsplanung wurde auf Grund der Wiederholbarkeit und der nur kurzen Planungszeit während des Experiments in vorherigen Simulationen festgelegt. Dabei lag der Hauptfokus auf einer möglichst homogenen Dosisverteilung im Zielgebiet, um die Dosiseskulation nicht zu verfälschen. Die Bestrahlungstechnik sollte aber auch möglichst einfach sein und sich an übliche radiochirurgische Patientenbehandlungen anlehnen. Die ausgewählte Technik wurde für jedes Tier der Studie wiederholt, um die Vergleichbarkeit der einzelnen Experimente hinsichtlich der Dosisapplikation zu gewährleisten. Als Orientierungspunkt zur späteren Ausrichtung des Tieres auf dem Behandlungstisch wurde die Mitte des stereotaktischen Rahmens bestimmt. Zur Bestrahlung wurden 7 koplanare Bestrahlungsfelder verwendet, die auf ein Isozentrum zentral im Zielgebiet fokussiert wurden (siehe Abbildung 2.8).

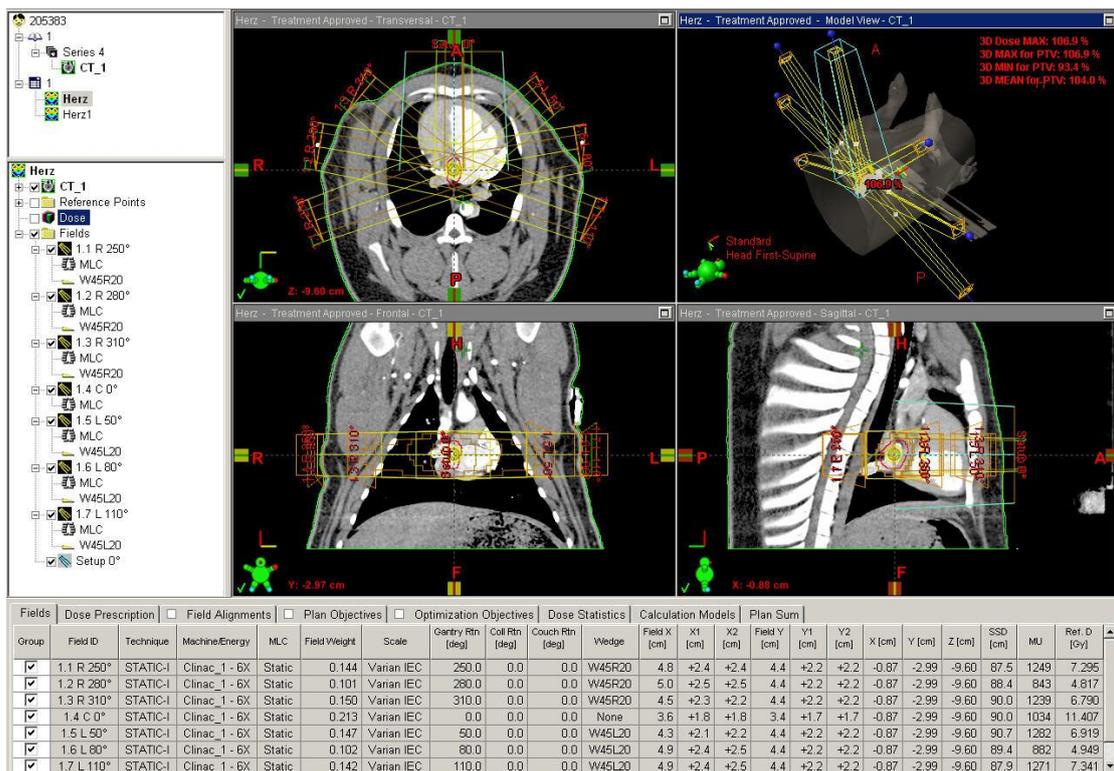


Abbildung 2.8: Bestrahlungstechnik für die Dosiseskulation

7-Felder Technik mit statischen Multi-Leaf-Collimatoren, Bleikeilen (Wedge) jeweils für die rechten und linken Felder und unterschiedlichen Bestrahlungszeiten (Field Weight bzw. MU = Monitor Units, wobei 400 MU einer Minute Bestrahlungszeit entspricht). Die Feldgrößen lagen zwischen 3.6 x 3.4 cm und 5.0 x 4.4 cm bei einem Strahlquellen – Hautabstand von ca. 90 cm (SSD = Source Surface Distance). Die Referenzdosen der einzelnen Felder entsprechen einem Referenzpunkt im Zielvolumen mit 100% Dosis.

7 Felder waren minimal notwendig, um eine homogene Dosisverteilung im PTV bei gleichzeitiger akzeptabler Dosisverteilung in den Risikoorganen und der Haut auch bei Dosen um 35 Gy zu ermöglichen. Vorteil dieser Technik war, dass das Tier bzw. der Behandlungstisch während der Bestrahlung nicht bewegt werden musste. Die Felder wurden dabei in jeweils drei Felder auf der linken und der rechten Seite mit jeweils 30 Grad Abstand und in ein zentrales anteriores Feld aufgeteilt. Die Felder wurden jeweils durch einen Multi-Lamellen-Kollimator (MLC) statisch an die Form des Ziels angepasst. Diese Technik wird häufig in der Radiochirurgie eingesetzt und garantiert durch die Sicherheitssäume, die ins PTV eingeflossen sind, eine kontinuierliche Bestrahlung des CTV, auch wenn sich dieses bewegt [173, 174]. Ein Bleikeil zur Verstärkung der posterioren Dosisintensität wurde für die rechten und linken Felder verwendet, welches eine Verbesserung des Dosisabfalls besonders zum Bronchus bewirkte. Die Bestrahlungslänge der einzelnen Felder wurde dann für jede Bestrahlung angepasst bzw. optimiert. Eine Intensitäts-Modulation der Felder, eine Rotationsbestrahlung oder eine Kombination aus beidem wurde nicht durchgeführt. Diese komplexeren Techniken erwiesen sich in Simulationen nicht als Vorteilhaft für diese Behandlung.

2.2.5.3. Dosimetrie und Verschreibung

Die Dosis wurde mit dem anisotropen analytischen Dosisalgorithmus (AAA) berechnet [175]. Dabei wurde im Planungssystem die Dichte des Kontrastmittels im Herzen mit der Dichte von Wasser ersetzt. In der CT hat das Kontrastmittel gewollt eine hohe Dichte zur besseren Darstellung der Venen und der Vorhöfe. Jedoch ist das Kontrastmittel während der Bestrahlung nicht vorhanden und löst damit eine fehlerhaft niedrigere Dosisberechnung aus. Der AAA gilt als Standard für die Dosisberechnung in homogenen Medien, jedoch gibt es auch Abweichungen um bis zu 10% bei Lungenbestrahlungen [176, 177] und geringe Differenzen bei kleinen Segmenten [178]. Um potentielle Unsicherheiten in der Dosisberechnung zu bestimmen, wurde ein Bestrahlungsplan in einer MonteCarlo Simulation [179-181] am British Columbia Cancer Institut (Vancouver, Kanada) verifiziert. Die Unterschiede waren klein (< 1%).

Bei der Verschreibung der Dosis wurde versucht, mindestens 95% des Zielvolumens abzudecken. Gleichzeitig sollte die maximale Dosis kleiner als 107% der verschriebenen Dosis sein. Dies garantiert eine maximale Dosis kleiner der nächsten Dosisstufe bei einem Dosisabstand von 2.5 Gy für die Dosisescalation bis 35 Gy. Zudem wurde versucht, auf die dosimetrischen Richtwerte für Risikoorgane bei Radiochirurgie im Menschen zu achten (siehe Tabelle 2.2). Ein Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) für

einen Bestrahlungsplan ist in Abbildung 2.9 dargestellt. Ein DVH spiegelt die Dosisverteilung eines definierten Volumens wieder, in dem es anzeigt, welches Volumen (Y-Achse) mehr als eine bestimmte Dosis (X-Achse) bekommt. Ein Beispiel einer 3D Darstellung der auf die Pulmonalvene projizierten Dosisverteilung ist in Abbildung 2.10 dargestellt. Die Vorschriften für die Dosisverschreibung wurden bei allen Behandlungen eingehalten (siehe Tabelle 2.3). Die Richtwerte für die Radiochirurgie (siehe Tabelle 2.2) wurden für die Haut (30 Gy Behandlung), die Koronararterie (35 Gy Behandlung), für Trachea und Bronchus (35 Gy Behandlung) und für die Aorta (ab 20 Gy Behandlung) überschritten.

Tabelle 2.2: Klinische Ziele und Dosislimitierungen

<i>Klinisches Ziel</i>	<i>Grenze</i>	<i>Begründung</i>
<i>PTV Dosis</i>	Zugeteilte Studien-Dosis der Dosisescalation verschrieben mit mindestens 95% PTV-Abdeckung mit weniger als 107% Maximaldosis	- 95% Dosisverschreibungen sind in der extrakraniellen Radiochirurgie erprobt und üblich - Eine homogene Dosis mit hoher Abdeckung ist notwendig, um in eine Dosisescalation mit 2.5 Gy Dosis-schritten durchführen zu können
<i>Speiseröhre</i>	Ein Volumen von mehr als 4cm ² sollte mit nicht mehr als 9 Gy bestrahlt werden; eine Dosis von mehr als 12 Gy sollte das gesamte Lumen des Organs nicht umschließen	- Die Grenzen für die kritischen Organe werden zum größten Teil in der strahlentherapeutischen Praxis bei Behandlungen von Menschen verwendet - Die Werte beziehen sich in der Regel auf den klinischen Endpunkt, bei dem nur minimale oder gar keine Nebenwirkungen auftreten.
<i>Jeweils Obere Luftröhre bis zur Bifurkation und untere Luftröhre nach der Bifurkation</i>	Ein Volumen von mehr als 8cm ² sollte mit nicht mehr als 9 Gy bestrahlt werden; eine Dosis von mehr als 12 Gy sollte das gesamte Lumen des Organs nicht umschließen	- Die Werte für die Dosis-schranken in dieser Tabelle sind aus den folgenden Quellen abgeleitet worden: [95-105]
<i>Spinalkanal</i>	Eine maximale Dosis von 7 Gy sollte nicht überschritten werden	- Grenzen für Lunge und Herz werden nicht vorgegeben, da nur geringe Teile der Lunge bestrahlt werden und Kurzzeitschäden im Herzen durch die Bestrahlung nur in der behandelten Pulmonalvene erwartet werden.
<i>Linke Koronar Arterie / Haut</i>	Eine maximale Dosis von 14 Gy sollte nicht überschritten werden	
<i>Aorta</i>	Eine maximale Dosis von 20 Gy sollte nicht überschritten werden	

Verwendet wurden Richtlinien aus humanen radiochirurgischen Behandlungen

2. Material und Methoden

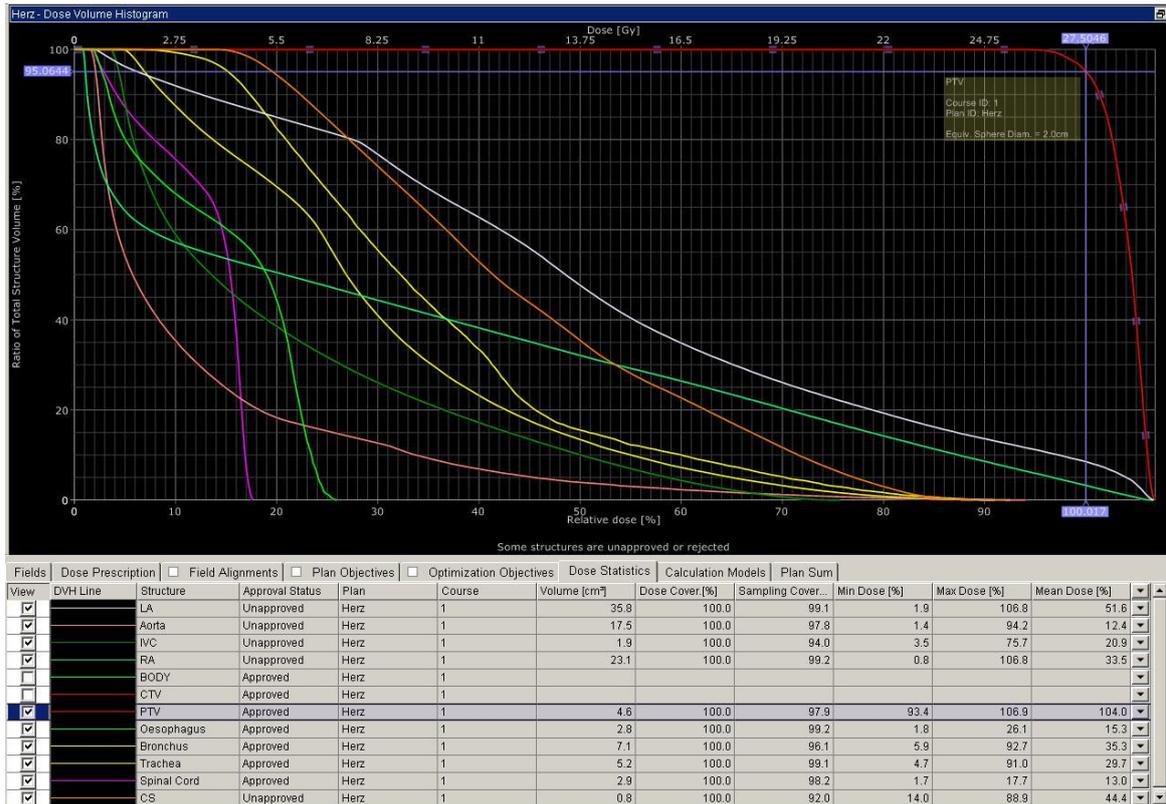


Abbildung 2.9: Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) eines Bestrahlungsplans

Der Plan zeigt bei verschriebener Dosis von 27.5 Gy eine Dosisabdeckung von 95.05% und ein Dosismaximum von 106.9% (29.4 Gy). Der Bronchus erhält ein Maximum von 92.7% (25.5 Gy).

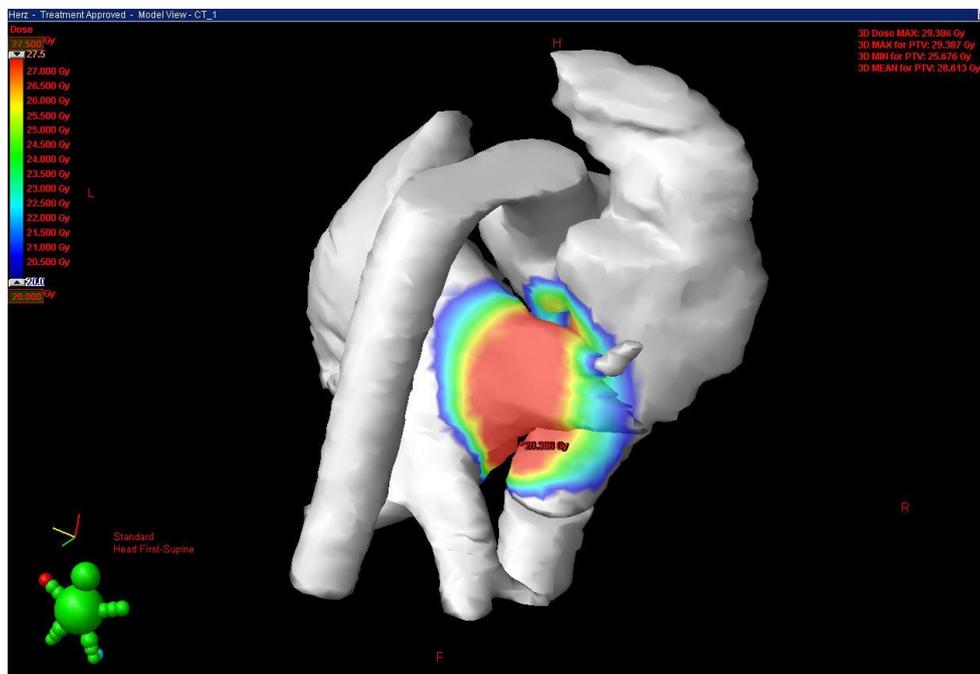


Abbildung 2.10: 3D Darstellung eines Bestrahlungsplans

Projektion einer farbkodierten Dosisverteilung eines Bestrahlungsplans auf die rechte obere Zielvene, den linken und rechten Vorhof und die Aorta

Tabelle 2.3: Bestrahlungsparameter der Dosisescalation

	<i>PTV</i>	<i>PTV</i>	<i>PTV</i>	<i>PTV</i>	<i>CTV</i>	<i>CTV</i>	<i>CTV</i>	<i>Haut</i>	<i>KA.</i>
<i>Rx</i>	<i>Min</i>	<i>Mean</i>	<i>Max</i>	<i>Cover</i>	<i>Min</i>	<i>Mean</i>	<i>Max</i>	<i>Max</i>	<i>Max</i>
<i>(Gy)</i>	<i>(Gy)</i>	<i>(Gy)</i>	<i>(Gy)</i>	<i>(%)</i>	<i>(Gy)</i>	<i>(Gy)</i>	<i>(Gy)</i>	<i>(Gy)</i>	<i>(Gy)</i>
17.5	16.9	18.4	18.9	97.0	18.0	18.6	18.9	9.5	< 6
20.0	19.3	20.9	21.4	98.5	20.5	21.1	21.4	9.5	< 8
22.5	21.2	23.5	24.0	97.0	23.2	23.8	24.0	14.0	< 10
25.0	23.7	26.1	26.8	95.0	25.8	26.4	26.8	10.0	< 10
27.5	25.7	28.6	29.4	95.0	27.8	29.0	29.4	11.5	< 11
30.0	29.6	31.3	32.3	97.9	30.3	31.5	32.3	15.0	< 14
32.5	31.0	34.0	35.0	96.0	33.5	34.4	35.0	17.0	< 14
35.0	34.0	36.4	37.4	96.9	35.9	36.9	37.4	17.5	< 18
	<i>Spinal</i>	<i>Bronchus</i>			<i>Trachea</i>			<i>Oeso.</i>	<i>Aorta</i>
<i>Rx</i>	<i>Max</i>	<i>Max</i>	<i>Mean</i>	<i>V_{9Gy}</i>	<i>Max</i>	<i>Mean</i>	<i>V_{9Gy}</i>	<i>Max</i>	<i>Max</i>
<i>(Gy)</i>	<i>(Gy)</i>	<i>(Gy)</i>	<i>(Gy)</i>	<i>(cc)</i>	<i>(Gy)</i>	<i>(Gy)</i>	<i>(cc)</i>	<i>(Gy)</i>	<i>(Gy)</i>
17.5	3.8	13.9	4.6	0.8	15.9	4.5	0.8	5.3	< 17.5
20.0	0.6	12.1	3.3	0.2	16.3	4.7	1.5	5.2	< 20.0
22.5	5.2	19.3	8.0	2.6	20.3	7.6	3.5	7.8	< 22.5
25.0	4.1	23.0	3.2	0.6	23.0	4.8	2.8	5.8	< 25.0
27.5	4.9	25.5	9.7	3.5	25.0	8.2	1.8	8.2	< 27.5
30.0	5.6	29.3	8.6	4.3	29.2	6.6	5.5	8.8	< 30.0
32.5	6.2	22.8	4.5	1.5	27.6	5.6	4.6	8.5	< 32.5
35.0	6.4	31.8	11.9	4.8	33.6	7.4	5.0	9.5	< 35.0

Rx = Verschiebene Dosis, PTV = Planning Target Volume, CTV = Clinical Target Volume, KA. = Koronararterie, Spinal = Spinalkanal, Oeso = Oesophagus, V_{9Gy} = Volumen eines Organs, welches 9 Gy Dosis oder mehr erhält in Kubikzentimeter, Min= Minimum, Max = Maximum, Mean = Durchschnitt, Cover = Coverage (Dosisabdeckung) (vergleiche auch Tabelle 2.2)

2.2.5.4. Radiochirurgische Bestrahlung

Nachdem der Bestrahlungsplan von allen Beteiligten akzeptiert wurde bzw. nach Abschluss der Voruntersuchungen wurde das Tier auf dem Behandlungstisch positioniert. Dabei wurde sichergestellt, dass keine Kollision des Linearbeschleunigers mit Tier oder Ausrüstung möglich war. Zur initialen Ausrichtung des Tieres auf dem Behandlungstisch wurde der stereotaktische Rahmen mit Hilfe des Raumlasers ausgerichtet. Der Raumlaser ist stets auf das Isozentrum des Linearbeschleunigers kalibriert. Danach wurde das Tier auf das eigentliche Isozentrum mit Hilfe einer Koordinatentransformation, welche aus dem Bestrahlungsplan berechnet wurde, verschoben.

Vor Behandlung wurde eine digitale Volumentomographie (CBCT = Cone Beam Computertomographie) durchgeführt, die mit der Planungs-CT registriert wurde. Abweichungen in der Positionierung des Mini-Schweins wurden damit ausgeglichen (siehe Abbildung 2.11). Die CBCT wurde zudem nach der Behandlung für eine Dosisüberprüfung zur Qualitätskontrolle der Bestrahlung [182] verwendet (siehe Abbildung 2.11). Nach vollständiger Ausrichtung des Tieres begann die eigentliche Bestrahlung nach dem vorgesehenen Bestrahlungsplan.

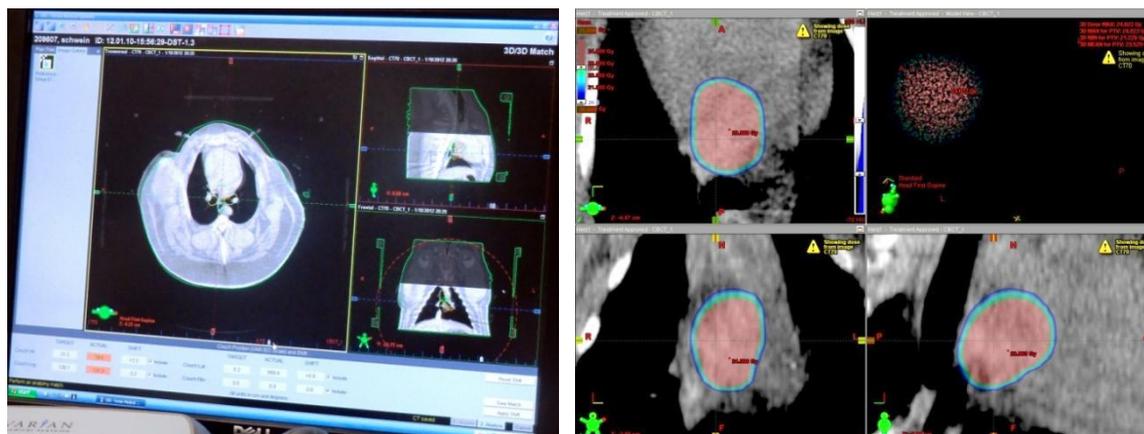


Abbildung 2.11: Digitale Volumentomographie

Links: Registrierung der Cone Beam Computertomographie mit dem Bestrahlungsplanungs-CT. In diesem Fall wurde eine Abweichung von 2.2 cm ventral, -3.2 cm longitudinal und 0.8cm lateral zum geplanten Isozentrum erkannt und durch Tischverschiebung ausgeglichen.

Rechts: Dosisprojektion des Bestrahlungsplans auf die digitale Volumentomographie

2.2.6. Behandlungsende und Nachsorge

Direkt nach der Bestrahlung wurde die Infusion von Propofol beendet, so dass beim Tier bereits bei Wiederankunft im Vorbereitungsraum die Eigenatmung einsetzte. Nach kurzer Überwachung der Vitalfunktionen wurde die künstliche Beatmung beendet. Alle Anschlüsse wurden entfernt und Wunden z.B. an der Femoral- und Ohrvene soweit kontrolliert, bis die Hämostase gewährleistet war. Druckverbände oder Pflaster waren nicht notwendig. Das Tier wurde abschließend in die Tierhaltung gebracht, wo es zugedeckt unter Rotlicht die Nacht verbrachte. Eine erste Kontrolle des Tieres erfolgte durch die Tierhaltung am Morgen nach dem Versuch.

Durch die Behandlungen konnten Wunden an den Ohrvenen durch Infusion und Kontrastmittelgabe entstehen. Des Weiteren konnte es durch die Punktion an den Femoralvenen und durch die Narkoseinjektion im Muskelgewebe zu Wunden kommen.

Vorsorglich wurde aus diesen Gründen während der Behandlung ein Antibiotikum verabreicht. Weiter kam es in den ersten Tagen nach der Narkose häufiger zu hartem Stuhlgang. Dafür wurde ein Stuhlweichmacher (Bifiteral, Abbott, Deutschland) bis wenige Tage nach der Behandlung gegeben.

Durch die Punktion der Femoralvenen konnte es auch zu kurzweiligen Schmerzen in der Leistengegend des Schweins kommen. Eine Verabreichung von Schmerzmitteln wurde dann durchgeführt. Das jeweilige Versuchstier wurde nach ein bis zwei Tagen unter enger Beobachtung wieder in die Gruppe integriert. Für die Dauer der 6 monatigen Beobachtungszeit wurde eine tägliche Kontrolle der Tiere durchgeführt um eventuelle Schäden durch die Bestrahlung oder Verletzungsfolgen durch die invasive Prozedur zu erkennen.

2.3. Untersuchung des Therapieansprechens

2.3.1. Wiederholung der Basisuntersuchungen

Die Nachfolgeuntersuchungen verliefen identisch zu den Untersuchungen am Behandlungstag. Eine CT war jedoch nicht notwendig, da keine Bestrahlung durchgeführt und für die Navigation während der Elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) die vorherige CT verwendet wurde. Gelegentlich wurde die Reihenfolge von EPU und MRT aus logistischen Gründen getauscht.

Für die Nachfolgeuntersuchung wurde das Tier wiederum in Narkose versetzt (siehe Abschnitt 2.2.2). Anschließend folgte die MRT, welches zur Diagnostik eventueller Stenosen, der Myokardstruktur und der Funktionalität der Herzklappen diente (siehe Abschnitt 2.2.3.2). Die Untersuchung wurde zur vorherigen MRT am Behandlungstag verglichen. Während der EPU wurden die gleichen Messungen wie am Behandlungstag durchgeführt (siehe Abschnitt 2.2.4), allerdings mit einem Softwareupdate des 3D Mappingsystems. Im Vergleich mit den vorherigen Messungen gab die EPU Aufschluss über den Erfolg oder Misserfolg der Behandlung.

Nach Diagnostik wurde das Tier durch eine letale Injektion mit einem Kombinationspräparat aus Embutramid, Mebezonium und Tetracain (T61, Intervet, Deutschland) nach den Vorschriften des Tierschutzgesetzes euthanasiert. Nach Feststellung des Todes und Abbau der Beatmungs- und Messsysteme wurde das Tier in die Pathologie transportiert.

2.3.2. Pathologie

2.3.2.1. Makroskopische Analyse

Während der Nekropsie wurden die für diese Studie relevanten Organe Herz, Lungen, Speise- und Luftröhre als Ganzes zusammenhängend entfernt und oberflächlich auf Auffälligkeiten untersucht. Der rechte Vorhof wurde distal des Septums von der Vena cava inferior zur Vena cava superior aufgeschnitten. Das linke Vorhofrohr wurde abgetrennt und der linke Ventrikel nach Virchow präpariert [183]. Der Organblock wurde gereinigt, nochmals oberflächlich auf Auffälligkeiten untersucht und zur weiteren Bearbeitung in eine Formalinlösung eingelegt (siehe Abbildung 2.12). Nach Formalinfixierung wurden die Zielvene und dicht benachbarte Strukturen wie Aorta, Trachea, Bronchus oder Pulmonalarterien farbmarkiert. Der Organblock wurde in verschiedene Teilbereiche kompartimentiert, wobei der linke Vorhof inklusive der Pulmonalvenen und -arterien und Mitral-Klappe als Block separiert wurde (siehe Abbildung 2.13). Bereiche außerhalb des Zielgebiets, die makroskopische Schäden wie Entzündungen oder Fibrose aufwiesen, wurden zugeschnitten und zur mikroskopischen Analyse eingebettet, geschnitten und gefärbt.

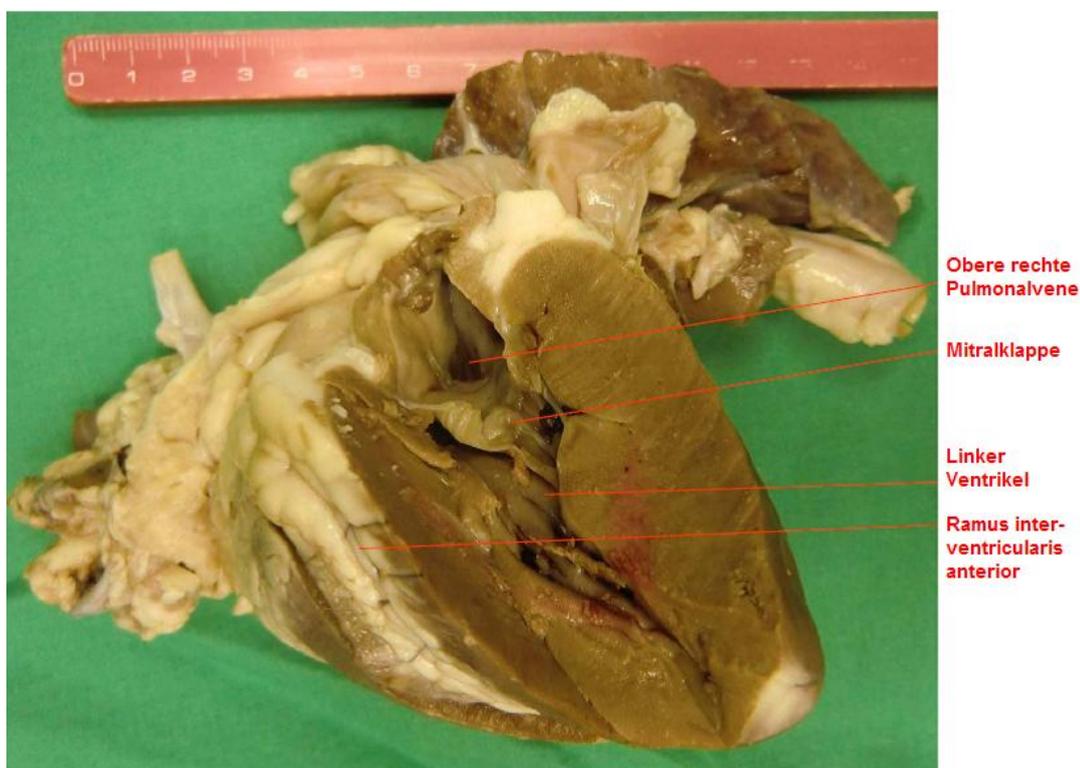


Abbildung 2.12: Organblock nach Nekropsie

Geöffneter linker Ventrikel mit Blick auf linken Vorhof und obere rechte Pulmonalvene

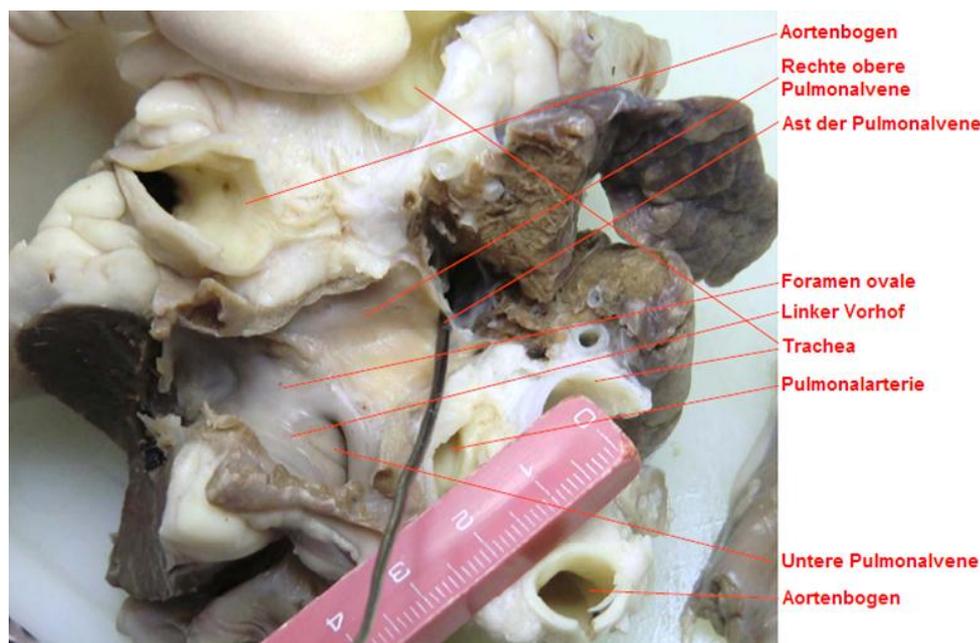


Abbildung 2.13: Blockpräparation nach makroskopischer Analyse

Blick auf die geöffnete rechte obere Pulmonalvene mit angrenzenden Risikoorganen nach Formalinfixierung. Die Vene ist ca. 2 cm lang bis zur ersten Bifurkation.

2.3.2.2. Mikroskopische Analyse

Zur mikroskopischen Analyse wurde der Block mit den Pulmonalvenen longitudinal in Abständen von 3-5mm in Richtung des linken Vorhofs in Segmente zerteilt (siehe Abbildung 2.14). Der linke Vorhof und die dicht liegenden Risikoorgane wurden ebenfalls in Segmente von ca. 1-2 cm x 1-2 cm zugeschnitten. Die Zuschnitte wurden entwässert und mit Paraffin ausgegossen. Mittels Rotationsmikrotom wurden dann Schichten mit Schnittdicken von ca. 1-4 Mikrometer abgetragen und mit verschiedenen Färbungen (Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H&E), Trichrom, Elastica-van-Gieson (EVG)) eingefärbt. Dies ermöglichte die Unterscheidung verschiedener Gewebestrukturen wie Bindegewebe, elastischen Fasern und Muskulatur im mikroskopischen Bild [184]. Eine semiquantitative Detailanalyse der mikroskopischen Zuschnitte mit Vermessung der Detailbereiche erfolgte mittels Lichtmikroskopie. Im Vergleich zur Basisstudie ohne Bestrahlung wurden strahleninduzierte Fibrose bzw. Nekrose (Vernarbungen) sowie potentielle katheterinterventionelle Schäden wie Punktionslöcher am Septum und Hämatome quantifiziert. Das Ausmaß der Schäden wurde anhand einer zuvor festgelegten Skala beurteilt (siehe Tabelle 2.4). Zudem wurden die Ausbreitungen der strahlenerzeugten Fibrose und Nekrose in der Muskulatur und im Fettgewebe entlang der Pulmonalvene sowie in deren Zirkumferenz vermessen.



Abbildung 2.14: Zuschnitte zur mikroskopischen Analyse

Die Schnitte zeigen die Pulmonalvene und -arterie und Bronchus von proximal (PVR I) bis distal (PVR V) des linken Vorhofs. Blau = Bronchus, Rot = Pulmonalvene, Grün = Pulmonalarterie

Tabelle 2.4: Skala für die histopathologische Analyse

<u>Thrombus</u>	<u>Klassifizierung</u>
Keine signifikanten Veränderungen	0+ nicht vorhanden
Schichten von Thrombozyten auf dem Endokard (< 20 µm)	1+ minimal
Predominante Thrombozyten ohne Fibrin Schichten (> 20 µm)	2+ mild
Thrombus mit Fibrin Schichten (< 0.5cm)	3+ moderat
Thrombus mit Fibrin Schichten (> 0.5cm)	4+ schwer
<u>Entzündung</u>	<u>Klassifizierung</u>
Keine Entzündung	0+ nicht vorhanden
Verstreute neutrophile Granulozyten oder Lymphozyten	1+ minimal
Aggregierte Entzündungszellen (< 25 Zellen mit < 10 Foci)	2+ mild
Aggregierte Entzündungszellen (25-50 Zellen mit < 10 foci)	3+ moderat
Aggregierte Entzündungszellen (> 50 Zellen mit < 10 foci oder 1 Zelle mit > 10 foci)	4+ schwer
<u>Erythrozyten</u>	<u>Klassifizierung</u>
Keine Erythrozytenextravasate	0+ nicht vorhanden
Verstreute Erythrozyten ohne Aggregationen	1+ minimal
Aggregationen oder Pool roter Zellen (< 25 Zellen mit < 10 Foci)	2+ mild
Aggregationen oder Pool roter Zellen (25-50 Zellen mit < 10 foci)	3+ moderat
Aggregationen oder Pool roter Zellen (> 50 Zellen mit < 10 foci oder 1 Zelle mit > 10 foci)	4+ schwer
<u>Ausbreitung der Schäden in der Pulmonalvene</u>	<u>Klassifizierung</u>
Leichte Texturstörung oder Ödem	1+ minimal
Fleckförmige Vernarbung	2+ mild
Grobfleckige konfluierende und fokal transmurale Vernarbung	3+ moderat
Überwiegend transmurale zirkumferentielle Vernarbung	4+ schwer

Für die Detailanalyse wurde diese Skala anhand von vorherigen Studien [106-109, 123, 126, 127] zur Bestimmung von Strahlenschäden im Zielgebiet nach Herzradiochirurgie entworfen

2.4. Statistik

Zur statistischen Analyse der pathologischen Ergebnisse wurde mit JMP (Version 9.0.2, SAS Institute, USA) eine Maximum-Likelihood-Schätzung der binären, ordinalen und nichtlinearen logistischen Regression auf die Dosis durchgeführt. Verwendet wurde ein Emax-Model mit je einem Hill Exponenten je nichtlinearer Regression, um die 95%-Konfidenzintervalle (95% CI) für das Quotenverhältnis pro Gy (Odds Ratio) und die 50% Effektivdosen (ED_{50}) zu berechnen [185-188]. Approximative Standardfehler und t-Quantile wurden für die Konfidenzintervalle verwendet, wenn die Likelihood-Ratio-Methode nicht konvergiert hat. Die ED_{50} der ordinalen Merkmale der Ergebnisse wurde für eine sinnvolle Schwelle durch binäre logistische Regression auf die Dosis geschätzt. Die Fallzahlplanung basierte zwar auf Annahmen für die 95% Effektivdosis, jedoch wird die ED_{50} häufig in der Literatur zitiert und dient damit für einen Vergleich der Ergebnisse.

Zur statistischen Analyse der elektrophysiologischen Ergebnisse wurden gemischte Kovarianzanalysen verwendet, da diese robuster in Hinblick auf unterschiedliche Messbedingungen sind [189]. Die elektrophysiologische Messung wurde dabei durch folgende Parameter definiert: 1) Zeitpunkt (vor bzw. nach Behandlung), 2) Dosis und 3) Messort (Atrium, Antrum, Zielgebiet, distale Pulmonalvene). Effekte wie die inter- und intra-individuellen unterschiedlich hohen Amplituden bei Ausgangsmessung wurde berücksichtigt. Ferner wurden die pathologischen und elektrophysiologischen Ergebnisse anhand einer Skala empirisch nach der Stärke der Strahlenschäden in Ränge von 1 bis 10 eingeteilt.

Die statistischen Abhängigkeiten der unterschiedlichen Dosen mit dem Alter und dem Gewicht der Tiere und mit der Nachsorgedauer wurden mit einem Spearman Rangkorrelationstest bewertet [190].

3. Ergebnisse

3.1. Versuchsdurchführung und Komplikationen

Die Kontrollstudie ohne Bestrahlung wurde zu Beginn der Dosisescalation durchgeführt. Dies ermöglichte eine anatomische Exploration und eine Bestrahlungssimulation an diesem Tiermodell. In der Kontrollstudie wurde festgestellt, dass das Tier während der CT auf Grund fehlender Vorrichtungen im Beatmungsgerät nicht in Endinspiration gehalten werden konnte. Die Luft entwich relativ schnell. Ein anderes Beatmungssystem stand für Tierversuche jedoch nicht zur Verfügung. Multiple Bestrahlungspläne mit verschiedenen Bestrahlungstechniken wurden daher simuliert, so dass nach Begutachtung die in Abschnitt 2.2.5 beschriebene Technik für die Dosisescalation verwendet wurde.

In der Kontrollstudie war die notwendige, venöse Leistenpunktion nicht möglich, woraufhin auf die elektrophysiologische Basisuntersuchung verzichtet werden musste. Das Tier wurde 22 Tage nach dem ersten Versuch euthanasiert, um die Anatomie für nachfolgende Behandlungen zu untersuchen. Die Leistenpunktion für folgende Tiere ebenfalls schwierig. So musste die Katheteruntersuchung bei der Behandlung mit 17.5 Gy und 20 Gy sowie bei der Nachsorge des Tieres, welches mit 25 Gy behandelt wurde, abgebrochen werden. Häufigstes Problem war dabei die Thrombosierung bzw. die Kompression der Vene durch perivaskuläre Hämatome der zum Teil sehr kleinen Venen nach frustriertem Punktionsversuch. Weiter konnte bei der Behandlung mit 35 Gy das NavX-System nicht verwendet werden. Der Grund war vermutlich mangelnder Kontakt der NavX Elektrodenpatches mit der Haut, der trotz Rasur nicht hergestellt werden konnte. Für dieses Tier wurden jedoch planungsgemäß die lokalen Potentiale aufgezeichnet. Probleme während der eigentlichen Bestrahlung gab es für die Behandlung mit 27.5 Gy. Die Volumetomographie des Linearbeschleuniger konnte nicht verwendet werden, so dass nur mit stereotaktischem Rahmen und ohne Bildführung bestrahlt wurde. Grund war eine falsche Einstellung im Bestrahlungsplan.

Ein Tier (geplant mit 22.5 Gy) verstarb unerwartet während der Katheteruntersuchung durch einen Perikarderguss nach transeptaler Punktion. Die Dosisreihenfolge wurde daraufhin geändert, so dass letztlich 15 Gy in der Dosisescalation ausgelassen wurde (siehe Tabelle 2.1). Andere unerwartete Nebenwirkungen entstanden durch Narkoseinjektion bei zwei Tieren, die jeweils mit 35 Gy und 17.5 Gy behandelt wurden. Deutliche

Hautreaktionen mit Nekrosebildung wurden am Nacken / Rücken beobachtet, die mit Wundheilungssalbe behandelt wurden. Die Narkoseinjektion wurde daraufhin umgestellt. Alle behandelten Tiere konnten 1 bis 2 Tage nach der Behandlung wieder in ihre Gruppen integriert werden. Oberflächliche Strahlenschäden, Reaktionen der Atemwege (z.B. Husten) bzw. der Speiseröhre (z.B. Essstörungen) oder Gewichtsverluste wurden während der Nachsorge bei keinem Tier bemerkt. Das Fressverhalten war bei allen Tieren normal. Aktivitäts- oder Verhaltensveränderungen wurden nicht beobachtet.

Die statistische Analyse hinsichtlich der Unabhängigkeit der Basisvariablen (siehe Tabelle 2.1) zeigte mit den berechneten Spearman Rangkorrelationskoeffizienten (r_s), dass die unterschiedlichen Dosen wie geplant nicht vom Alter ($r_s = 0.13$) oder vom Gewicht ($r_s = 0.17$) der Tiere abhängig waren. Die Verteilungen der unterschiedlichen Variablen sind in Abbildung 3.1 dargestellt.

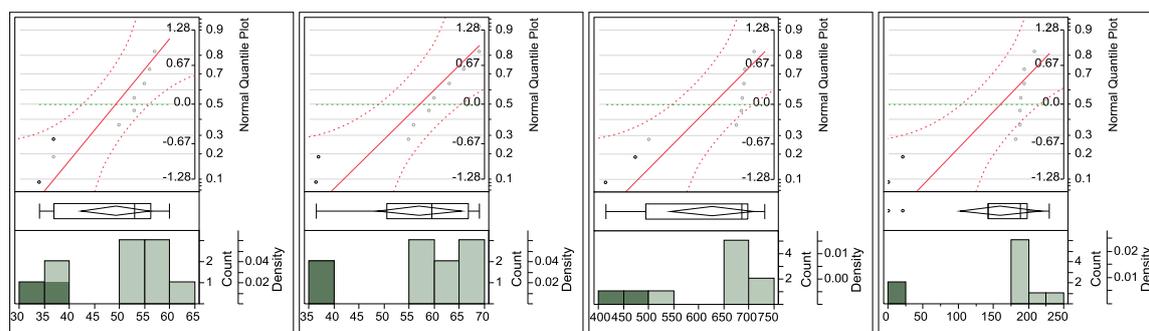


Abbildung 3.1: Verteilung der Basisvariablen der Studie

Außen links: Gewichtsverteilung bei Behandlung in kg

Mitte links: Gewichtsverteilung bei Untersuchung des Therapieansprechens in kg

Mitte rechts: Alter bei Behandlung in Tagen

Außen rechts: Nachsorgezeit nach Behandlung in Tagen

* Die Basisvariablen finden sich in Tabelle 2.1

3.2. Bildgebende Diagnostik

Zur bildgebenden Diagnostik vor und nach Behandlung wurden verschiedene Magnetresonanztomographiesequenzen (MRT) aufgenommen, die zur Begutachtung eventueller Stenosen in den Pulmonalvenen und -arterien, der Myokardstruktur und der Funktionalität der Herzklappen sowie des Blutflusses dienen. Bei keinem Tier wurden nach der Behandlung Myokardödeme oder andere grobe Schäden festgestellt. In allen Untersuchungen wurde eine Normokinesie des Herzens festgestellt (Abbildung 3.2 / 3.3).

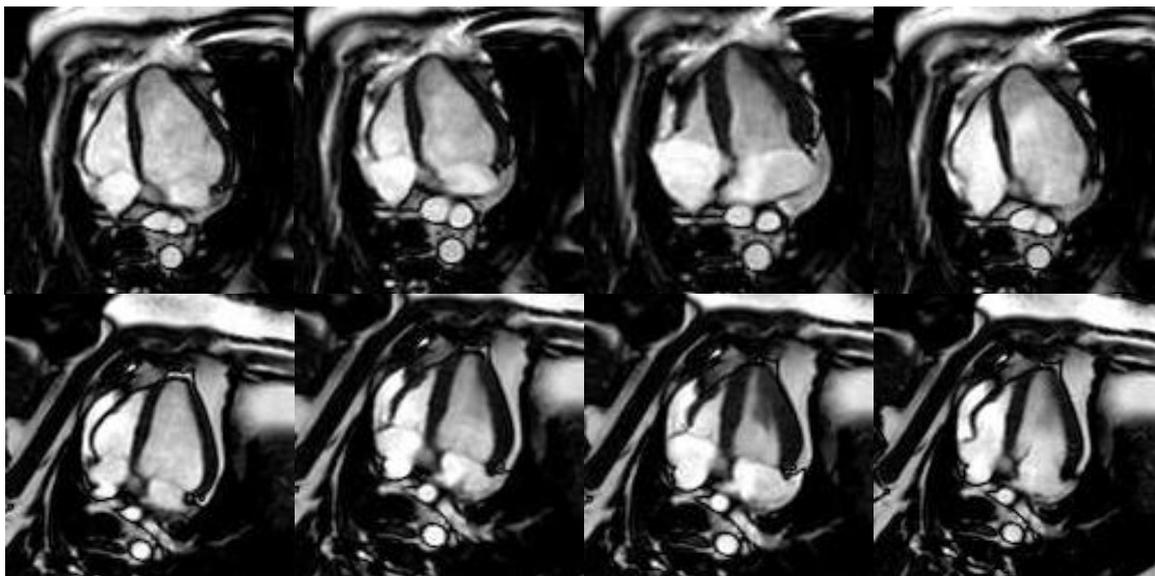


Abbildung 3.2: MRT Cine Aufnahmen im Vier-Kammer-Blick

Oben: Vor Behandlung *Unten:* 6 Monate nach 35 Gy ohne Funktionsverlust der Klappen
Links: Gefüllte Kammern bei geschlossener Mitral- und Trikuspidalklappe
Mitte links: Das Blut strömt aus den Kammern in den Truncus Pulmonalis und die Aorta
Mitte rechts: Endsystole mit entleerten Kammern und nun gefüllten Vorhöfen
Rechts: Öffnung der Mitral-/Trikuspidalklappe und ausströmen des Bluts in die Kammern



Abbildung 3.3: MRT Cine Aufnahmen im Drei-Kammer-Blick

Oben: Vor Behandlung *Unten:* 6 Monate nach 30 Gy ohne Funktionsverlust
Links: Gefüllte linke Herzkammer und geschlossene Mitral- und Aortenklappe
Mitte links: Das Blut strömt bei geöffneter Aortenklappe aus der Kammer in den Körper
Mitte rechts: Endsystole mit entleerter linker Kammer und nun gefüllten linken Vorhof
Rechts: Öffnung der Mitralklappe und Ausströmen des Bluts in die linke Kammer

Klinisch relevante Veränderungen der Auswurffraktion wurden nicht erkannt (Tabelle 3.1). Die Volumengrößenunterschiede beim Mini-Schwein nach 30 Gy Behandlung könnte durch unterschiedliche Haltungsbedingungen erklärt werden. Anhand der Cine-Aufnahmen und der 3D-Angiografie der thorakalen Gefäße konnten vereinzelt Stenosen der kleinen Venen festgestellt werden. Diese zeigten sich jedoch auch in den Basisuntersuchungen vor Behandlung. Eine Zunahme der Einengung der Pulmonalvenen nach Behandlung konnte ausgeschlossen werden (Abbildung 3.4). Dies bestätigte sich auch in der pathologischen Aufarbeitung. Im Vergleich zu den Voruntersuchungen ergaben sich somit keine Veränderungen der Herzfunktion.

Tabelle 3.1: Auswurffraktion (Ejektionsfraktion) der Experimente

Dosis (Gy)	Vorhof	Volumen Enddiastole mm ³		Volumen Endsystole mm ³		Auswurffraktion		
		Vorher	Nachher	Vorher	Nachher	Vorher	Nachher	Diff.
20	Links	59	52	15	16	75%	69%	-6%
	Rechts	56	62	23	23	60%	63%	+3%
22.5	Links	62	69	28	24	56%	65%	+9%
	Rechts	62	68	26	28	58%	58%	+/- 0%
27.5	Links	65	62	27	25	58%	61%	+3%
	Rechts	69	75	29	30	58%	60%	+3%
30	Links	76	44	36	14	61%	68%	+7%
	Rechts	86	53	33	12	61%	77%	+16%
35	Links	59	52	21	20	65%	62%	-3%
	Rechts	65	60	29	29	56%	51%	-4%

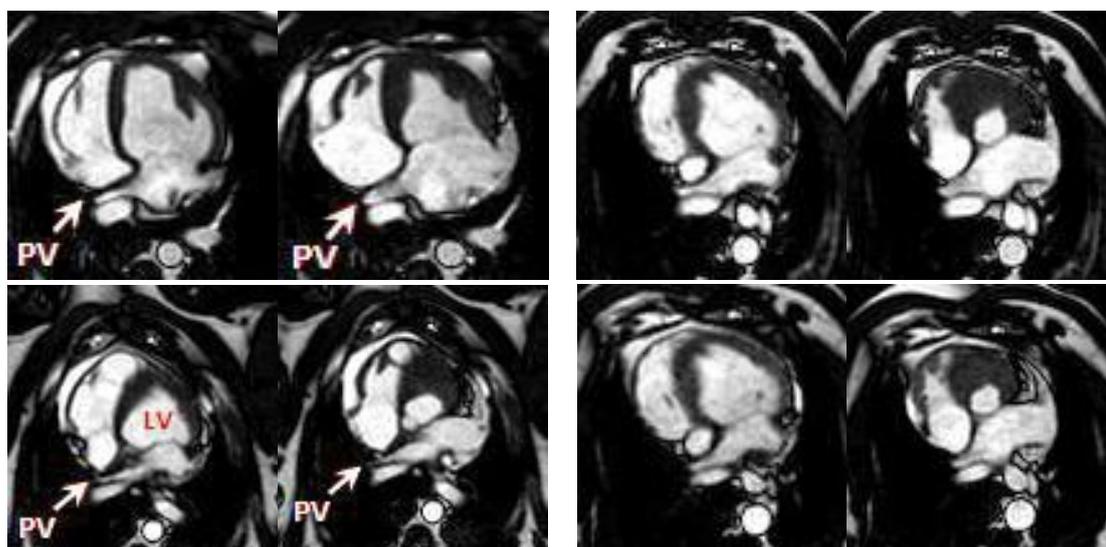


Abbildung 3.4: MRT Aufnahmen der Ziel-Pulmonalvene

Darstellung der Pulmonalvene (PV) mit angrenzendem Vorhof und linken Ventrikels (LV) in einer Cine Aufnahme jeweils in Enddiastole (linkes Bild) und Endsystole (rechtes Bild)

Oben: Vor Behandlung;

Unten: 6 Monate nach Behandlung

Linke Bildpaare: Mit 35 Gy behandelt

Rechte Bildpaare: Mit 17.5 Gy behandelt

Anhand der „Late Enhancement“ Scans konnten keine Narben an den radiochirurgischen Ablationsstellen im linken Vorhof und den Pulmonalvenen sichtbar gemacht werden (Abbildung 3.5). Da sich aber später in der pathologischen Aufarbeitung Narben zeigten, stellt sich die Frage, ob diese Methode sensitiv genug ist, um kleine radiochirurgische Narben zu erkennen.

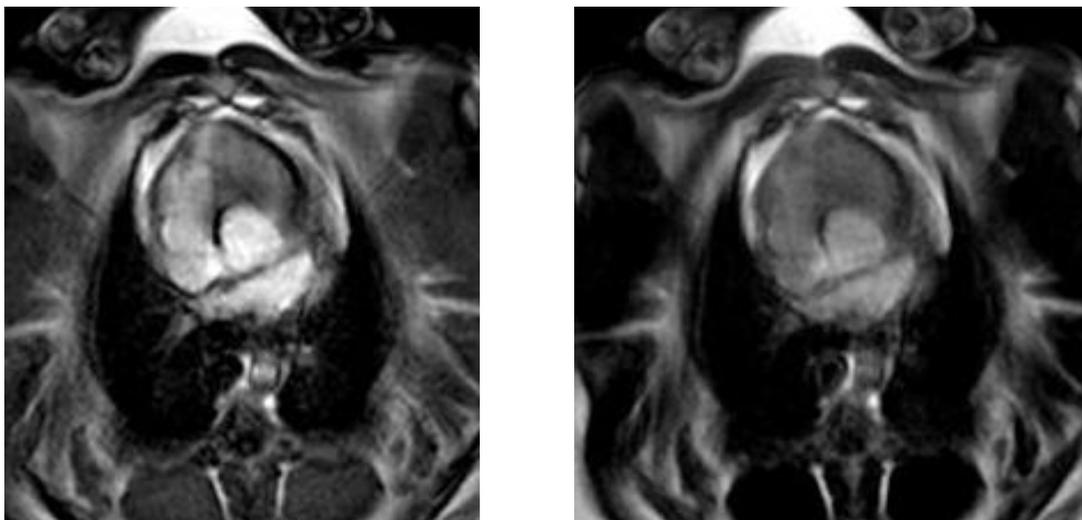


Abbildung 3.5: Late Enhancement Aufnahmen der Zielregion

Links: 8 Minuten nach Kontrastmittelgabe Rechts: 16 Minuten nach Kontrastmittelgabe

Die Aufnahmen stammen von der Nachuntersuchung des mit 35 Gy bestrahlten Mini-Schweins. Das Narbengewebe stellt sich deutlich hell dar. Narben sind auf der MRT nicht zu erkennen.

3.3. Elektrophysiologie

In den Voruntersuchungen konnten elektrische Signale hoher Amplitude im linken Vorhof und im Antrum der Ziel-Pulmonalvene gemessen werden. Distal in der Vene hingegen konnten nur Signale kleiner Amplitude gemessen werden, da dort kaum perivenöses Muskelgewebe existiert (siehe Abbildung 3.6). Weiter konnte unter Stimulation in der Pulmonalvene die elektrische Kopplung der Pulmonalvene mit dem Vorhof belegt werden. Dies zeigt, dass im gewählten Schweinmodell eine ähnliche pulmonalvenös-atriale elektrische Verbindung besteht, wie sie aus der Humanbiologie bekannt ist. Der wichtigste Endpunkt einer Katheterablation bei der Behandlung von Vorhofflimmern und damit auch der Herzradiochirurgie ist die Blockierung dieser Konnektion. Das Modell zeigte sich damit unter elektrophysiologischem Aspekt sehr geeignet, um den Effekt einer radiochirurgischen Behandlung im Bereich der rechten oberen Pulmonalvene zu untersuchen.

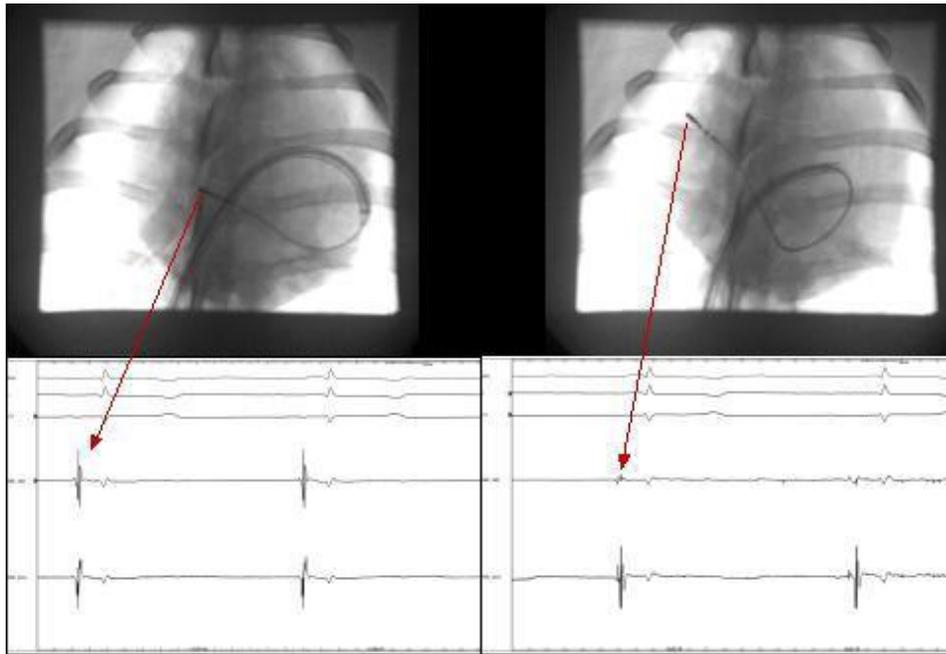


Abbildung 3.6: Messung der elektrischen Potentiale in der Zielvene

Links: Ableitung der elektrischen Signale in der proximalen Pulmonalvene mit normaler Aktivität

Rechts: Ableitung in der distalen Pulmonalvene mit geringer elektrischer Aktivität

Zur graphischen Darstellung wurden die gemessenen Signalamplituden mit dem elektroanatomischen Mapping-System NavX farbcodiert auf die Planungscomputer-tomographie projiziert, die später auch zur visuellen Korrelation zu den pathologischen Ergebnissen verwendet wurde. Die Messungen vor Behandlung wurden mit einer älteren Version des NavX Systems durchgeführt, die Messung nach Behandlung mit einer neueren Programmversion. Dies führte zu geringfügig divergenten Darstellungen der CT-Rekonstruktionen durch die unterschiedlichen Segmentierungsalgorithmen der NavX Versionen.

Normale Signalamplituden im Bereich von 1-5 Millivolt (mV) wurden vor Behandlung im Zielbereich nur in der Hälfte der Tiere gezeigt (behandelt mit 25 Gy, 32.5 Gy und 35 Gy). In den anderen Tieren (behandelt mit 22.5 Gy, 27.5 Gy und 35 Gy) waren auch Signalamplituden im Zielbereich unter 1 Millivolt bereits vor Behandlung nachweisbar. Dieses kann auf unterschiedliche Dicken der perivenösen Muskulatur zurückgeführt werden. Für die Tiere, die mit jeweils 17.5 und 20 Gy behandelt wurden, konnte auf Grund der frustranen Leistenpunktion keine Messungen durchgeführt werden.

Nach 6 Monaten zeigten sich im Zielgebiet für das Mini-Schwein, welches mit 22.5 Gy behandelt wurde, nur minimale Änderungen in den Signalamplituden von durchschnittlich 0.6 mV bei der Nachuntersuchung gegenüber 0.8 mV bei der Ausgangsuntersuchung

(Abbildung 3.7). Es wurde jedoch eine Signalreduktion im Antrum von durchschnittlich 1 mV im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung festgestellt. Nach einer Dosis von 27.5 Gy wurde bei der Nachuntersuchung keine Amplitudenreduktion gemessen (siehe Abbildung 3.8). Nach einer Dosis von 30 Gy wurde eine Signalreduktion im Zielgebiet mit durchschnittlichen Signalamplituden von 1.3 mV nach Behandlung gegenüber 3.0 mV vor Behandlung festgestellt (siehe Abbildung 3.9). Jedoch waren alle Signale grösser als 0.5 mV und damit noch über Grenze, die als Narbe klassifiziert wurden (≤ 0.3 mV).

Nach einer Dosis von 32.5 Gy zeigte sich dann im Vergleich zu den Behandlungen mit weniger Dosis eine deutliche Signalreduktion im Zielgebiet mit durchschnittlichen Signalamplituden von 0.5 mV nach Behandlung gegenüber 4.7 mV vor Behandlung (Abbildung 3.10). Auch wurden Areale mit minimalen Signalamplituden von ≤ 0.1 mV bei der Nachuntersuchung gegenüber minimalen Signalamplituden ≥ 1 mV bei der Ausgangsuntersuchung festgestellt, die elektrophysiologisch als Narben klassifiziert wurden (≤ 0.3 mV). Die Signalamplituden in der distalen Pulmonalvene und im Antrum waren durchschnittlich ebenfalls niedriger im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung. Dennoch wiesen einige Teile des Zielgebiets noch elektrische Aktivität mit maximalen Signalamplituden ≥ 1.5 mV auf.

Nach einer Dosis von 35 Gy wurde eine Amplitudenreduktion von 1.25 mV vor Behandlung auf 0.45 mV nach Behandlung festgestellt. In diesem Tier wurden in der Nachuntersuchung ebenfalls Areale mit niedrigen Signalamplituden ≤ 0.3 mV (Narben) beobachtet. Die maximalen Signalamplituden lagen in diesem Tier vor Behandlung bei 1.4 mV bis 1.9 mV in der Pulmonalvene und nach Behandlung bei 0.4 mV bis 0.6 mV. Eine Übersicht über die Messergebnisse ist in Tabelle 3.2 präsentiert.

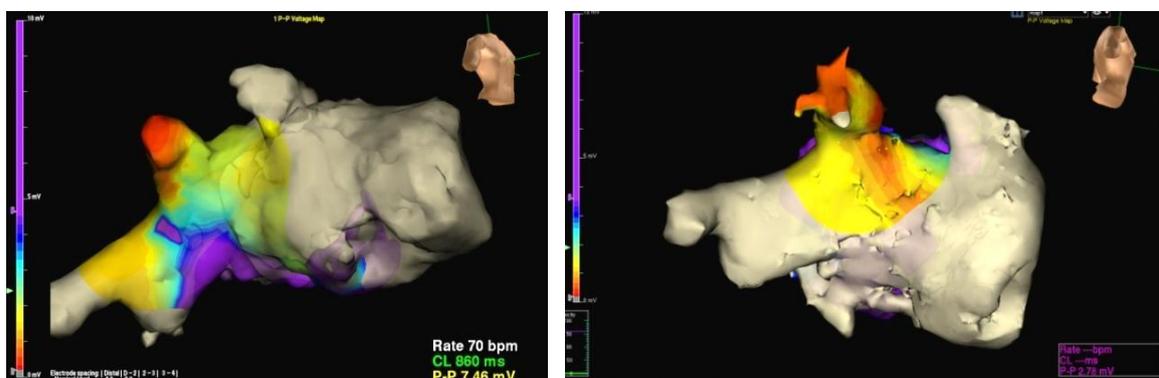


Abbildung 3.7: NavX Messung des mit 22.5 Gy behandelten Mini-Schwein

Links: Niedrige Signalamplituden bereits vor Behandlung

Rechts: Im Wesentlichen unveränderter Darstellung 6 Monate nach 22.5 Gy Dosis

3. Ergebnisse

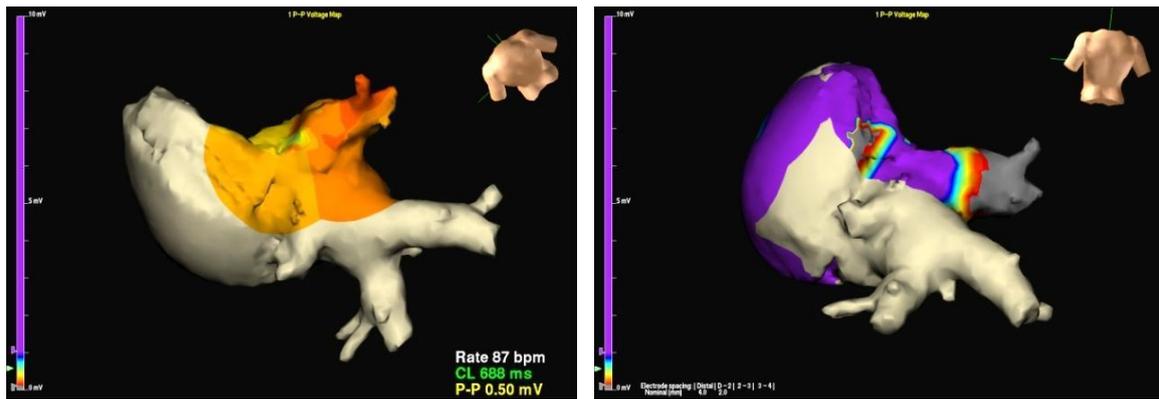


Abbildung 3.8: NavX Messung des mit 27.5 Gy behandelten Mini-Schwein

Links: Vor Behandlung

Rechts: 6 Monate nach 27.5 Gy Dosis mit normalen Signalen im Antrum und Narben (grau) in der distalen Vene. (Vergleiche auch Abbildung 3.5)

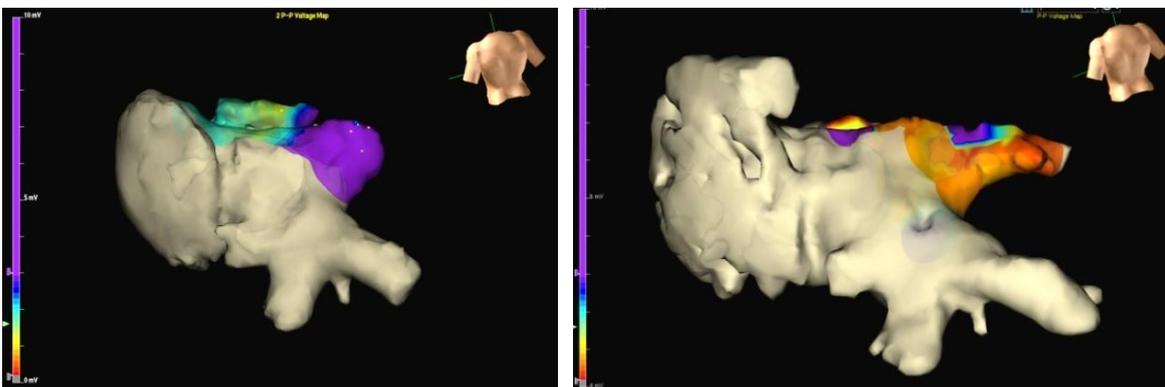


Abbildung 3.9: NavX Messung des mit 30 Gy behandelten Mini-Schwein

Links: Hohe Signalamplituden im Zielgebiet vor Behandlung

Rechts: Niedrigere Signalamplituden im Zielgebiet 6 Monate nach 30 Gy Dosis

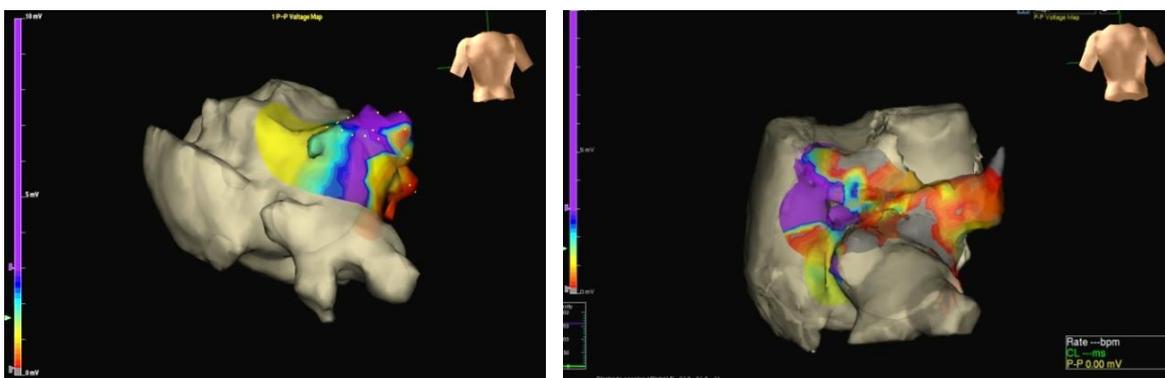


Abbildung 3.10: NavX Messung des mit 32.5 Gy behandelten Mini-Schwein

Links: Hohe Signalamplituden im Zielgebiet vor Behandlung

Rechts: Kleinere Amplituden (rot) mit vernarbten Arealen (grau). 6 Monate nach 32.5 Gy Dosis Der superiore Teil der Pulmonalvene (Zielgebiet) weist noch kleine Signalamplituden auf

3. Ergebnisse

Tabelle 3.2: Elektrophysiologische Messergebnisse

<i>Dosis</i> (Gy)		<i>Vor Behandlung</i>				<i>Nach Behandlung</i>			
		<i>Vorhof</i>	<i>Antrum</i>	<i>Ziel</i>	<i>Distal</i>	<i>Vorhof</i>	<i>Antrum</i>	<i>Ziel</i>	<i>Distal</i>
22.5	<i>Mean</i>	3.0	1.4	0.8	0.6	2.1	0.4	0.6	0.4
	<i>Max</i>	4.0	1.8	1.0	0.7	5.7	0.6	1.5	0.6
	<i>Min</i>	1.4	1.0	0.7	0.5	1.0	0.2	0.3	0.3
25	<i>Mean</i>	4.6	1.9	4.4	3.2	n/a	n/a	n/a	n/a
	<i>Max</i>	5.2	3.7	5.2	5.2	n/a	n/a	n/a	n/a
	<i>Min</i>	3.9	0.1	3.7	0.5	n/a	n/a	n/a	n/a
27.5	<i>Mean</i>	n/a	0.4	0.3	0.2	0.9	0.6	0.6	n/a
	<i>Max</i>	n/a	0.6	0.5	0.3	1.7	1.4	1.4	n/a
	<i>Min</i>	n/a	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	n/a
30	<i>Mean</i>	1.0	1.7	3.0	1.4	1.6	2.1	1.3	0.7
	<i>Max</i>	1.0	4.3	5.1	4.6	5.4	5.8	4.4	1.0
	<i>Min</i>	0.9	0.6	1.0	0.1	0.4	0.4	0.5	0.4
32.5	<i>Mean</i>	n/a	1.7	4.7	3.6	2.6	0.5	0.5	0.4
	<i>Max</i>	n/a	2.4	8.0	8.0	7.7	1.8	1.5	0.7
	<i>Min</i>	n/a	0.9	1.0	0.2	0.5	0.1	0.1	0.1
35	<i>Mean</i>	2.1	1.0	0.9	1.0	0.9	0.3	0.4	0.3
	<i>Max</i>	3.4	1.9	1.4	1.7	1.0	0.4	0.6	0.4
	<i>Min</i>	0.4	0.5	0.6	0.7	0.6	0.2	0.3	0.1

Angaben in Millivolt (mV). Maximale (Max), minimale (Min) und durchschnittliche (Mean) Werte vor und 6 Monate nach Behandlung im Vorhof, im Antrum der Zielvene, im Zielgebiet (proximale Pulmonalvene) und in der distalen Zielvene

Neben den elektrophysiologischen Amplitudenmessungen wurde in jeder durchgeführten Studie vor und nach Behandlung die Pulmonalvene elektrisch stimuliert und die Miterregung der Vorhöfe gemessen. In allen Ausgangsuntersuchungen wurde die elektrische Konnektivität zwischen Vene und Vorhof belegt. In allen Nachuntersuchungen wurde die elektrische Konnektivität zwischen Vene und Vorhof ebenfalls bestätigt, so dass trotz Signalreduktionen kein kompletter elektrischer Block der veno-atrialen Leitung nach Bestrahlung vorlag. Damit wurde auch keine vollständige Pulmonalvenenisolation erreicht (siehe Tabelle 3.3).

Nach statistischer Analyse der elektrophysiologischen Ergebnisse zeigten sich normale, unabhängige, lineare Residuen mit homogenen Varianzen nach logarithmischer Transformation der Signalamplituden. Die gemischte Kovarianzanalyse aller 301 Einzelmessungen zeigte eine Varianz bei 15 Parametern und Variationskoeffizienten zwischen

91% (Tiere) und 100% (Residuen). Die Bestrahlung reduzierte die Amplituden um 63.5% (95%CI = 52-72%). Die Reduktion war dosisabhängig mit einer mittleren Wechselwirkung von -5% pro Gy (95%CI = -2% bis -8% pro Gy). Der Bestrahlungseffekt war statistisch signifikant abhängig von der verabreichten Dosis und dem Zeitpunkt der Messung vor bzw. nach Behandlung (Tabelle 3.4). Der Bestrahlungseffekt und die Dosisabhängigkeit unterschieden sich auch in den einzelnen Messpunkten Vorhof, Antrum, proxymale und distale Vene (Abbildung 3.11), die Abhängigkeit war aber statistisch nicht signifikant (Tabelle 3.4). Die Rangeinteilung der elektrophysiologischen Ergebnisse (siehe Tabelle 3.3) war auf Grund der wenigen Messdaten zwar unterbesetzt, zeigte aber ein Odds Ratio von 1.19 pro Gy (95% CI = 0.77-2.38 pro Gy) und eine ED₅₀ für ≥ Rang 8 von 32.2 Gy (95%CI = 12.9-51.5 Gy).

Tabelle 3.3: Kurzbeschreibung der elektrophysiologischen Resultate

Dosis (Gy)	Messungen der Signalamplituden	Stimulation der Pulmonalvene	Empirischer Rang der Ergebnisse
0	Nicht durchgeführt auf Grund frustrierender Leistenpunktion		0
15.0	Bei Untersuchung verstorben		
17.5	Nicht durchgeführt auf Grund frustrierender Leistenpunktion		
20.0	Nicht durchgeführt auf Grund frustrierender Leistenpunktion		
	<i>Vorher</i>	<i>Nachher</i>	
22.5	Niedrige Signale	Gering reduzierte Signalamplituden	7
		<i>Vorher</i> Normale Erregung	
		<i>Nachher</i> Normale Erregung	
25.0	Normale Signale	Frustrante Leistenpunktion	
		<i>Vorher</i> Normale Erregung	
		<i>Nachher</i> Frustrante Leistenpunktion	
27.5	Niedrige Signale	Gering höhere Signalamplituden	6
		<i>Vorher</i> Normale Erregung	
		<i>Nachher</i> Normale Erregung	
30.0	Normale Signale	Reduzierte Signalamplituden	9
		<i>Vorher</i> Normale Erregung	
		<i>Nachher</i> Normale Erregung	
32.5	Normale Signale	Reduzierte Signalamplituden mit Narben	10
		<i>Vorher</i> Normale Erregung	
		<i>Nachher</i> Normale Erregung	
35.0	Niedrige Signale	Reduzierte Signalamplituden mit Narben	8
		<i>Vorher</i> Normale Erregung	
		<i>Nachher</i> Normale Erregung	

Der empirische Rang wurde anhand einer relativen Skala von 0 (keine Schäden) bis 10 (maximale Schäden) bestimmt. Das Ergebnis nach 35 Gy wurde mit Rang 8 bewertet, da vor Behandlung bereits niedrige Signalamplituden vorhanden waren und die Amplitudenreduktion im Vergleich zu 30 Gy und 32.5 Gy nicht so deutlich war.

Tabelle 3.4: Kovarianzanalyse der elektrophysiologischen Ergebnisse

Quelle der Varianz	Freiheitsgrade		F	p-Wert
	Zähler	Nenner		
Dosis	1	3.968	0.0219	0.8897
Zeitpunkt der Messung	1	284.6	53.2647	<.0001*
Messort	3	281.5	9.3784	<.0001*
Dosis*Zeitpunkt	1	284.4	12.4220	0.0005*
Messort*Zeitpunkt	3	281.8	1.7193	0.1632
Dosis*Messort	3	281.6	0.9930	0.3965
Dosis*Messort*Zeitpunkt	3	281.8	2.3902	0.0690

F-Test der Kovarianzanalyse mit logarithmierten Signalamplituden *statistisch signifikant

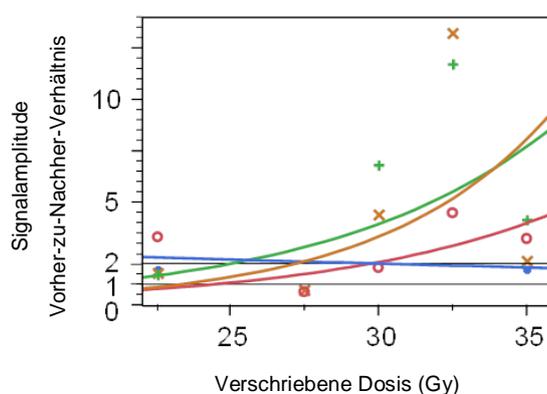


Abbildung 3.11: Vorher-zu-Nachher-Verhältnis der Signalamplituden

Das Vorher-zu-Nachher-Verhältnis der Signalamplituden zeigt einen dosisabhängigen Trend. Linker Vorhof (blau), Antrum (rot), proximale Vene = Zielgebiet (orange), distaler Vene (grün).

3.4. Pathologie

3.4.1. Makroskopische Analyse

Äußerlich waren alle Tiere in einem normalen Ernährungszustand und ohne Fellveränderungen. Außer den frischen Punktionsstellen inguinal und aural vom selben Tag fanden sich keine weiteren frischen Verletzungen. Gelegentlich wurden Narben von Biss- und Kratzwunden beobachtet, die typisch für Schweine in der Gruppenhaltung sind. Bei den Tieren, die mit 35 Gy und 17.5 Gy behandelt wurden, wurde am Rücken eine tiefe Narbe bzw. Exkavation festgestellt, die durch die Narkoseinjektion am Behandlungstag hervorgerufen wurde. Innerlich war das Peritoneum in allen Tieren glatt und reizlos. Die Abdominalorgane waren äußerlich regelhaft. Die Lungen fielen nach Öffnung der Pleura zusammen und hatten eine zur Kontrollstudie vergleichbare Konsistenz. Die Pleura parietalis und visceralis war beidseits in allen Tieren glatt und reizlos. Es wurde keine

Vernarbung oder Verschwielung und kein Hämatothorax oder Pneumothorax beobachtet. In allen Tieren zeigte die Mukosa von Ösophagus und Trachea durchgängig regelhaftes Relief mit intakter Schleimhautauskleidung ohne Abnormitäten. Die Pulmonalarterien und die Aorta waren glatt mit üblichen Abgängen. Die dünnwandige Vena cava superior und inferior waren unauffällig. Das Perikard war normal zart und transparent. Am Endokard des linken Herzohres fanden sich in allen Tieren plaqueartige, flach erhabene, gelblich-weiße Läsionen, die ebenfalls in der Kontrollstudie vorkamen. Zwischen den einzelnen Strukturen war feinlobuliertes, leicht präparierbares, weißliches Fettgewebe zu erkennen.

Das Epikard und das Myokard des rechten Ventrikels war während der Nachuntersuchung bei den Behandlungen mit Katheterintervention (22.5 Gy und 27.5-35 Gy) in der Nähe des transarteriellen Septum dorsalseitig mit einer frischen 0.5 cm großen Einblutung versehen. In den gleichen Tieren fand sich in der Fossa ovalis des rechten Vorhofs ein frischer 0.3-0.5 cm großer, schlitzförmiger Defekt. Das gegenüberliegende Endokard des Vorhofes zeigte zum Teil einen organisierten, endothelständigen, flachen, alten Thrombus, welcher auf die Katheteruntersuchung am Behandlungstag zurückgeführt werden kann. Für das mit 25 Gy behandelte Tier, bei dem keine EPU während der Nachuntersuchung durchgeführt wurde, war der am Behandlungstag entstandene Defekt vernarbt. Die Narbe bzw. der frische Fossa ovalis Defekt, sowie die Einblutungen bzw. die Thromben waren vereinbar mit der Punktion des atrialen Septums und der Durchtrittsstelle der Katheter an den Untersuchungstagen (Abbildung 3.10).

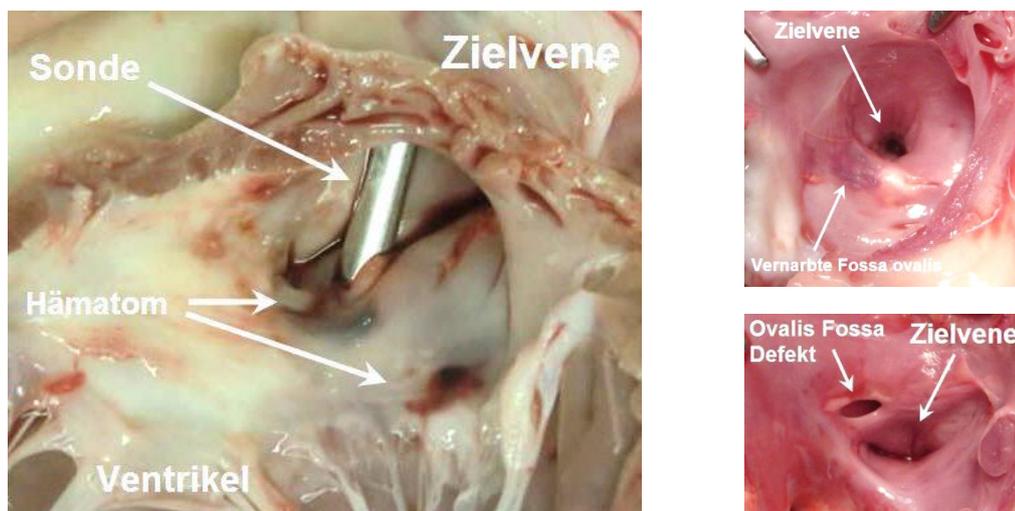


Abbildung 3.12: Makroskopische Läsionen durch die Katheteruntersuchung

Links: Behandlung mit 27.5 Gy Dosis. Die Sonde beschreibt den Katheterdurchstoß vom rechten Vorhof über das atriale Septum. Rechts davon die obere rechte Pulmonalvene (Zielvene)

Rechts oben: Behandlung mit 25 Gy Dosis und Narbe nach Septum-Punktion 6 Monate zuvor

Rechts unten: Behandlung mit 30 Gy Dosis und frischen Fossa ovalis Defekt.

Am Übergang vom rechten Vorhof in die Zielvene wurde ein Umschlag zwischen rötlich schimmerndem Myokard in eher beige schimmernde Gefäßwand identifiziert. Dies wurde auch in der Kontrollstudie festgestellt. In allen Tieren die mit 30 Gy Dosis oder weniger behandelt wurden, fanden sich in dieser Region außer dem Fossa ovalis Defekt keine weiteren Texturveränderungen. Im Tier das mit 32.5 Gy Dosis behandelt wurde, fanden sich distal des Überganges vom Vorhof in die Zielvene kleine punktförmige Texturstörungen des Endothels. Im Tier welches mit 32.5 Gy Dosis behandelt wurde fanden sich am Antrum der oberen rechten Pulmonalvene deutliche Vernarbungen, die nicht von der Katheteruntersuchung stammen (Abbildung 3.13). Nach Formaleinlage des Organblocks wurden in allen Tieren außer der Kontrollstudie und dem Tier mit 27.5 Gy Dosis unterschiedlich starke Fettgewebsnekrosen beobachtet (Abbildung 3.14).

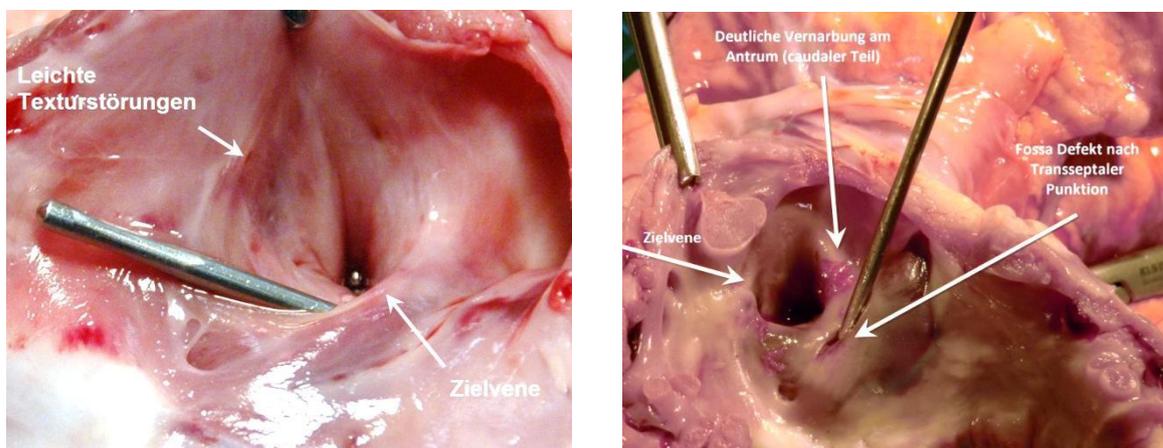


Abbildung 3.13: Makroskopische Schäden durch Herzradiochirurgie

Links: Behandlung mit 32.5 Gy Dosis zeigt leichte Texturstörungen in der Zielregion

Rechts: Behandlung mit 35 Gy Dosis zeigt Vernarbungen am Antrum der Zielvene



Abbildung 3.14: Fettgewebsnekrosen um die distale Pulmonalvene

Links: Nach 22.5 Gy zeigt sich eine ausgeprägte Fettgewebsnekrose um die distale Zielvene

Rechts: Nach 32.5 Gy zeigt sich eine ähnlich ausgeprägte Fettgewebsnekrose

3.4.2. Mikroskopische Analyse

In den mikroskopischen Schnitten der Zielvene fanden sich innenseitig Endothel, eine feine Myokardschicht, die 3-5 mm dicke Muskelfaserschicht, welche für die Kontraktion der Vene verantwortlich ist, und das umliegende Fettgewebe. Als Basisvergleich diente die Kontrollstudie (Abbildung 3.15). Anhand der mikroskopischen Analyse und dem makroskopischen Korrelat konnten folgenden Schäden klassifiziert werden: 1) Strahlenschäden an der Zielvene durch Fibrosierung der Myokard- und Muskelzellen und 2) strahleninduzierte Fettgewebnekrosen in den umliegenden Regionen (Abbildung 3.15).

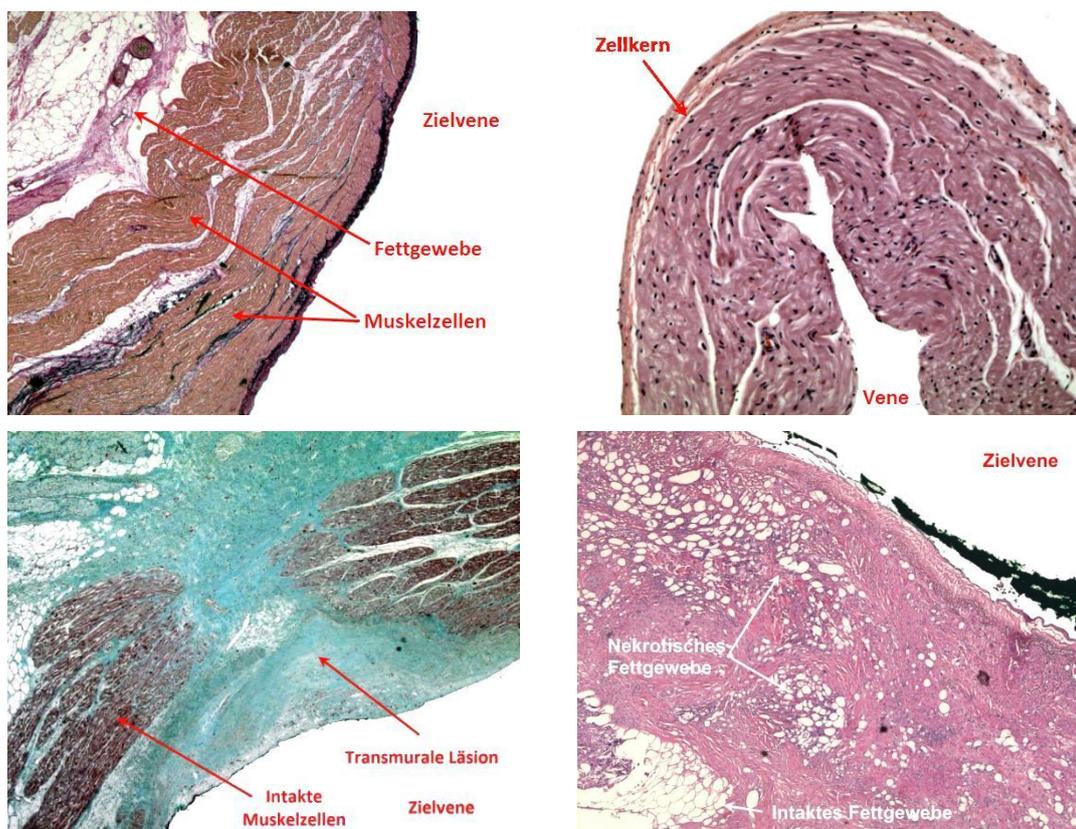


Abbildung 3.15: Darstellung normaler und beschädigter Zielvenenmuskulatur

Oben links: Normale Textur der oberen rechten Pulmonalvene der Kontrollstudie

Oben rechts: Normale Zellkerne der Muskelfasern der Pulmonalvene (50-fache Vergrößerung)

Unten links: Fokale transmurale Disruption der Muskelfaserstruktur nach 27.5 Gy Dosis

Unten rechts: Ausgeprägte Fettgewebnekrose nach 22.5 Gy Dosis

Das Tier welches mit 17.5 Gy behandelt wurden zeigte keine fibrösen Veränderungen an der Zielvene (Abbildung 3.16), aber eine milde perivenöse Fettgewebnekrose mit schaumigen Makrophagen von 1.5 x 1.2 x 0.5 cm. Das Tier welches mit 20 Gy behandelt wurde zeigte eine leichte Fibrose in einem Viertel des Umfangs der Zielvene von etwa 0.5 cm Ausdehnung. Zudem zeigte sich eine ausgeprägte Fettgewebnekrose von ca.

2 cm Durchmesser um die Zielvene. Nach 22.5 Gy Dosis zeigte sich eine ausgeprägte Fibrose der glatten Muskulatur der rechten oberen Lungenvene auf 2 cm in Längsrichtung und der Hälfte des transmuralen Umfangs. Es zeigte sich eine sporadische Fibrose in drei Viertel des Umfangs der Vene bis in den Vorhof hinein. Beobachtet wurden auch ausgedehnte Fettgewebsnekrosen von mindestens 2.5 cm Durchmesser um die Zielvene (Abbildung 3.15). Die Muskelzellen der Lungenarterie zeigten zudem leicht veränderte elastische Fasern in der EVG-Färbung. Auch wurden Anzeichen einer chronischen Polyserositis mit Maximum in der Nähe des Apex cordis beobachtet. Die Endokarditis im linken Vorhof sowie die Perikarditis und Pleuritis waren zum Teil ausgeprägt. Eine infektiöse Reaktion kann hierbei Ursache sein. Nach 25 Gy Dosis zeigte sich nur leichte Fibrose mit 1 cm Ausprägung entlang der Zielvene und in einem Viertel der Zirkumferenz. Die Fettgewebsnekrose war nur gering (Abbildung 3.16). Das Tier das mit 27.5 Gy behandelt wurde zeigte in der rechten oberen Pulmonalvene eine fokale teilweise transmurale Fibrose auf ca. 0.5 cm in Längsachse und in einem Viertel des Umfangs der Vene (Abbildung 3.15). Eine Fettgewebsnekrose wurde nicht beobachtet.

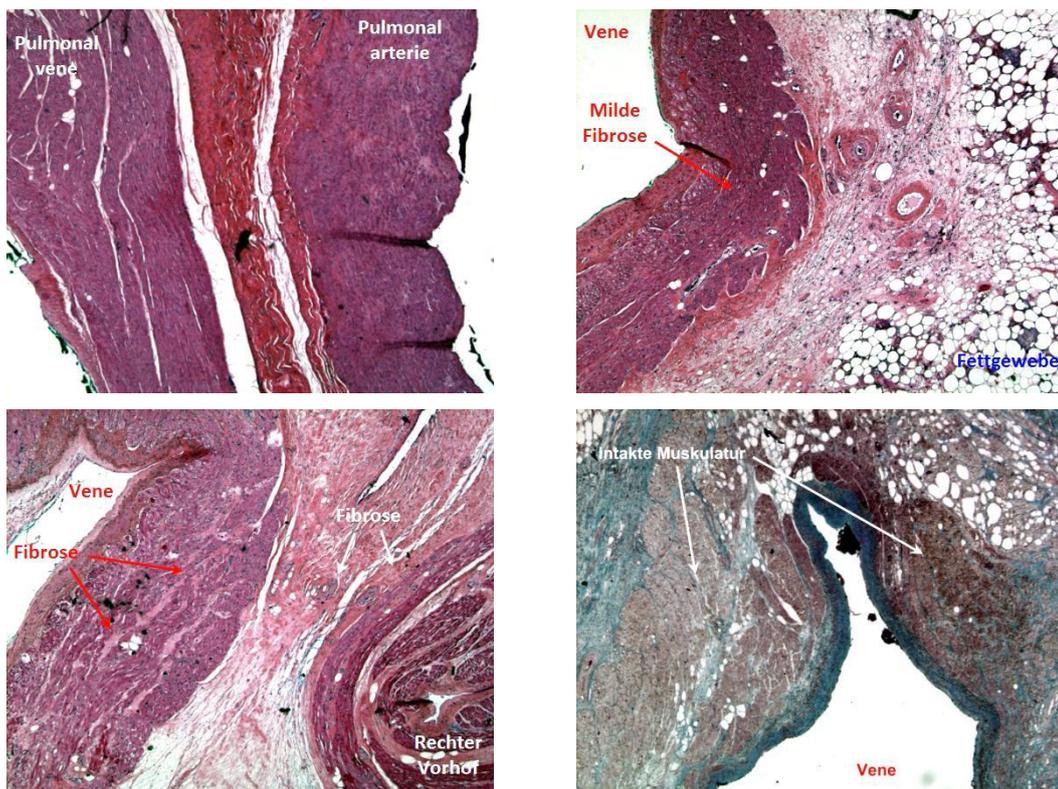


Abbildung 3.16: Mikroskopische Aufnahmen der Zielregion

- Oben links:* Nach 17.5 Gy Dosis zeigt sich eine komplett intakte Struktur der Pulmonalvene
- Oben rechts:* Nach 25 Gy Dosis zeigt sich eine milde Fibrose und leichte Fettgewebsnekrose
- Unten links:* Mäßige interstitielle Fibrose der Muskulatur der Zielvene nach 30 Gy
- Unten rechts:* Noch intakte Muskulatur am Dach der Zielvene nach 32.5 Gy

Das mit 30 Gy Dosis behandelte Tier zeigte eine zu den vorherigen Untersuchungen ausgeprägtere Fibrose von ca. 2 cm in Längsachse und über die Hälfte des Umfangs der Vene (Abbildung 3.16). Das mit 32.5 Gy Dosis behandelte Tier zeigte erstmals eine intensive, aber nicht vollständig transmurale Fibrose in der Zielvene von ca. 1.5 cm in Längsrichtung und über drei Viertel des Umfangs der Vene mit einer perivenösen Fettgewebsnekrose von 2 cm Durchmesser. Jedoch fand sich am Dach der Pulmonalvene noch eine intakte Muskelstruktur (Abbildung 3.16), was gut zu den elektrophysiologischen Messungen korrelierte (Abbildung 3.10). Das mit 35 Gy Dosis behandelte Tier zeigte eine ausgeprägte strahleninduzierte Fibrose der rechten oberen Pulmonalvene mit ca. 2 cm in Längsrichtung und über drei Viertel des Umfangs der Vene (Abbildung 3.17). Die Fibrose war fokale und überwiegend transmural. Am Dach der Vene fand sich wiederum normales Muskelgewebe. Zudem zeigten sich eine Fettgewebsnekrose von 1.5 cm Durchmesser mit verstreuten schaumigen Makrophagen und eine fokale Fibrose des rechten Vorhofmyokards (siehe Tabelle 3.5). Anhaltspunkte für Strahlenschäden umliegender Strukturen wie Oesophagus oder Trachea fanden sich in keiner Studie (Abbildung 3.18).

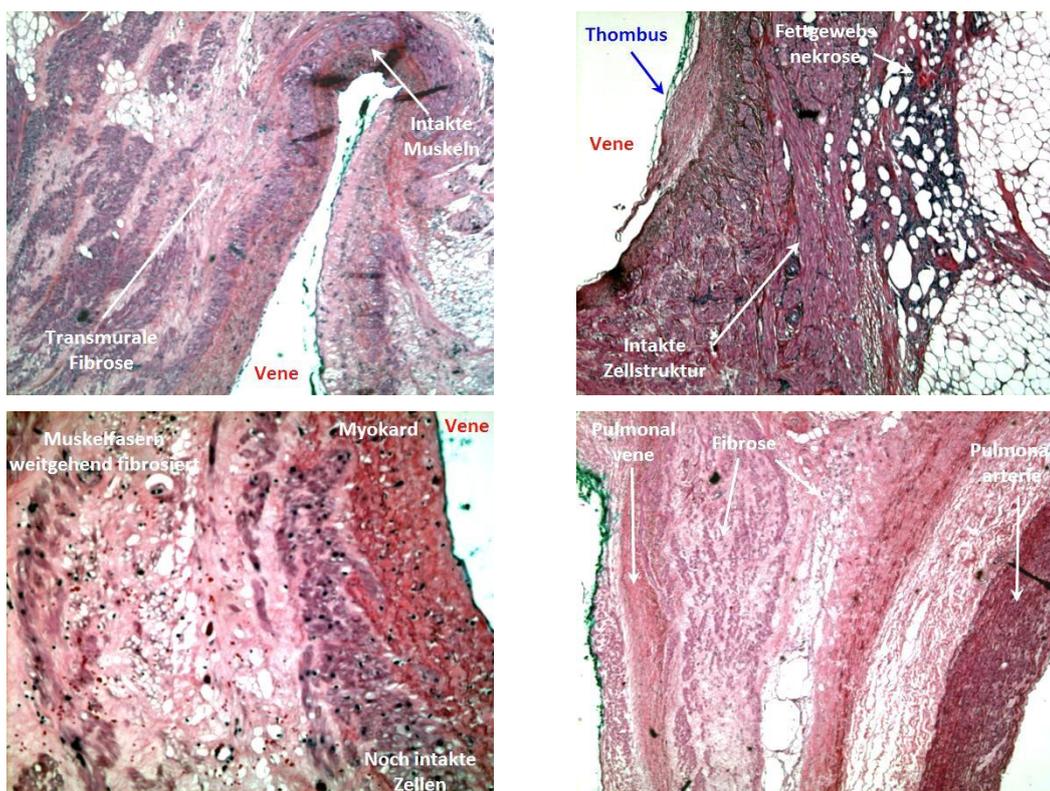


Abbildung 3.17: Mikroskopische Aufnahmen nach einer Maximaldosis von 35 Gy

Oben links: Inferiorer Teil der Zielvene mit deutlich transmuralen Vernarbungen

Oben rechts: Superiorer Teil mit intaktem Muskelgewebe und Fettgewebsnekrose

Unten links: Diffus vernarbtes Muskelgewebe (hell rosa) und intaktes Muskelgewebe (lila)

Unten rechts: Grobfleckige Vernarbung der Venenmuskulatur mit intakter Pulmonalarterie

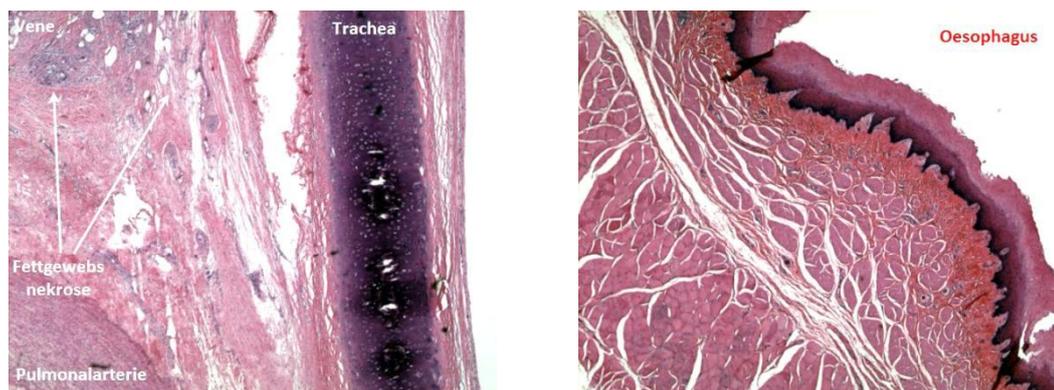


Abbildung 3.18: Aufnahmen umliegender Organe nach einer Maximaldosis von 35 Gy

Links: Bronchus mit Muskelfasern und Knorpel (dunkel lila) ohne Texturstörungen, jedoch mit umliegender Fettgewebsnekrose in Richtung Pulmonalvene und -arterie
 Rechts: Normaler Ösophagus mit Mukosa ohne Hinweise auf Strahlenschäden

Tabelle 3.5: Gradierung der histopathologischen Resultate

Dosis (Gy)	Ausdehnung Fibrose längs der Vene (cm)	Ausdehnung der Fibrose in der Venen Zirkumferenz	Intensität Fibrose	Intensität Fettgewebsnekrose	Ausdehnung Fettgewebsnekrose (cm)	Empirischer Rang der Ergebnisse
0	0	0	Keine	Keine	0	0
15.0	nicht bestrahlt					
17.5	0	0	Minimal = 1	Mild = 2	1.5	3
20.0	0.5	1/4	Mild = 2	Moderat = 3	2	5
22.5	2	3/4	Moderat = 3	Moderat = 3	2	9
25.0	1	1/4	Mild = 2	Minimal = 1	0.6	4
27.5	0.5	1/8	Moderat = 3	Keine	0	6
30.0	2	1/2	Moderat = 3	Mild = 2	1.5	7
32.5	1.5	3/4	Schwer = 4	Moderat = 3	2	8
35.0	2	1	Schwer = 4	Mild = 2	1.5	10

Leichte Texturstörung oder Ödem	1+ minimal
Fleckförmige Vernarbung	2+ mild
Grobfleckige konfluierende und fokal transmurale Vernarbung	3+ moderat
Überwiegend transmurale zirkumferentielle Vernarbung	4+ schwer

Der empirische Rang wurde anhand einer relativen Skala von 0 (keine Schäden) bis 10 (maximale Schäden) bestimmt. Das Ergebnis nach 22.5 Gy wurde mit Rang 9 bewertet, da die Fibrose im Vergleich zu 32.5 Gy ausgedehnter war, obwohl eine Infektion Ursache sein könnte.

Die statistische Analyse der pathologischen Ergebnisse zeigte für die Ausdehnung der Fibrose längs der Zielvene (siehe Abbildung 3.19) eine ED_{50} von 23.8 Gy (95% CI = 21 bis 26 Gy gegeben $E_{max} = 2$; Hill Exponent = -1.65). Für die Zirkumferenz der Fibrose ergab sich eine ED_{50} von 28.0 Gy (95% CI = 20.1 bis 41.9 Gy; Hill Exponent = -1.735). Die ordinale logistische Regression für die Intensität der Fibrose ergab einen Odds Ratio von 2.47 pro Gy (95% CI = 1.36 bis 9.72) und eine ED_{50} für eine schwere Fibrose von 31.3 Gy bzw. für eine moderate Fibrose (siehe Abbildung 3.19) von 23.7 Gy (95% CI = 18.4 bis 29 Gy).

Die Ausdehnung der Fettgewebsnekrose war nicht monoton von der Dosis abhängig (Spearman Rangkorrelationskoeffizient $r_s = 0.18$; 95% CI = -0.55 bis 0.75). Die Intensität der Fettgewebsnekrose war bei einem Odds Ratio von 0.92 pro Gy (95% CI = 0.79 bis 1.06 pro Gy) ebenfalls nicht dosisabhängig. Schäden am linken Vorhof wurden bei 22.5 Gy (Endokarditis), 27.5 Gy (Hämatom) und 35 Gy (Fibrose) festgestellt, wobei nicht eindeutig geklärt wurde, ob die Schäden durch die Bestrahlung hervorgerufen wurden. Mit einem Odds Ratio von 1.2 pro Gy (95% CI = 0.94 bis 1.55 pro Gy) und einer ED_{50} von 31.1 Gy (95% CI = 12.8 bis 49.4 Gy) ergab sich zudem kein monotoner Dosistrend hinsichtlich der Schäden.

Die Rangeinteilung der pathologischen Ergebnisse (siehe Tabelle 3.3) ergab ein Odds Ratio von 1.47 pro Gy (95% CI = 1.15 bis 2.13 pro Gy) und eine ED_{50} für \geq Rang 8 von 29.4 Gy (95% CI = 20.0 bis 38.7 Gy wenn dichotomisiert). Die Fibrose war in Ausdehnung und Intensität signifikant ($p < 0.05$) abhängig von der Dosis (siehe Tabelle 3.6).

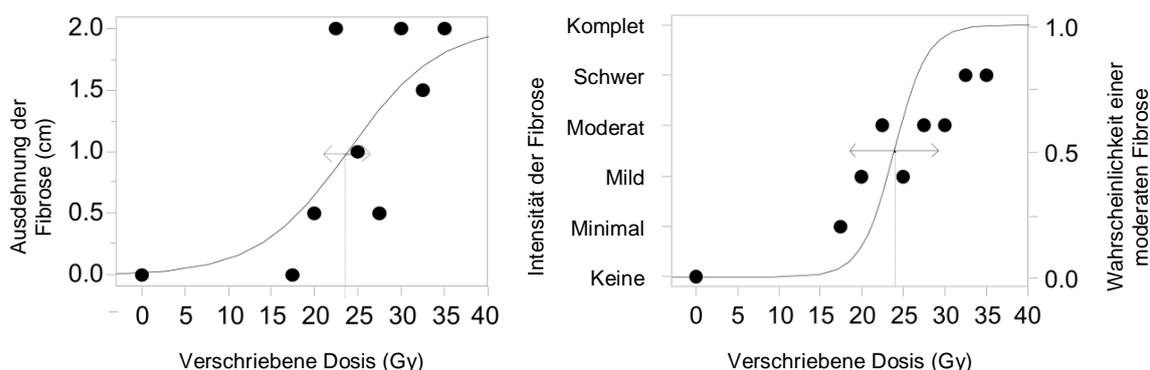


Abbildung 3.19: Logistische Regression der pathologischen Ergebnisse

Links:: Logistische Regression der Längsausdehnung der Fibrose mit $ED_{50} = 23.8$ Gy

Rechts: Logistische Regression der moderaten Fibrosewahrscheinlichkeit mit $ED_{50} = 23.7$ Gy

Doppelpfeil = 95% Konfidenzintervall

3. Ergebnisse

Tabelle 3.6 Spearman Rangkorrelationstest der pathologischen Ergebnisparameter

<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>	r_s	<i>p-Wert</i>
Intensität der Fibrose	Dosis [Gy]	0.8072	0.0085*
Empirischer Rang	Dosis [Gy]	0.8000	0.0096*
Zirkumferentielle Ausdehnung	Dosis [Gy]	0.7849	0.0122*
Längsausdehnung Fibrose [cm]	Dosis [Gy]	0.7524	0.0193*
Fettgewebsnekrose [cm]	Dosis [Gy]	0.1820	0.6394
Zirkumferentielle Ausdehnung	Längsausdehnung Fibrose [cm]	0.9222	0.0004*
Empirischer Rang	Längsausdehnung Fibrose [cm]	0.8892	0.0013*
Intensität der Fibrose	Längsausdehnung Fibrose [cm]	0.8546	0.0033*
Fettgewebsnekrose [cm]	Längsausdehnung Fibrose [cm]	0.4445	0.2306
Empirischer Rang	Intensität der Fibrose	0.9704	<.0001*
Zirkumferentielle Ausdehnung	Intensität der Fibrose	0.9132	0.0006*
Fettgewebsnekrose [cm]	Intensität der Fibrose	0.4822	0.1887
Empirischer Rang	Zirkumferentielle Ausdehnung	0.9368	0.0002*
Fettgewebsnekrose [cm]	Zirkumferentielle Ausdehnung	0.5923	0.0928
Empirischer Rang	Fettgewebsnekrose [cm]	0.5199	0.1514

r_s = Spearman Rangkorrelationskoeffizient

Der empirische Rang (siehe Tabelle 3.5) spiegelt die Intensität und der Ausdehnung der Fibrose wider. Die Intensität und Ausdehnung der Fibrose hing statistisch signifikant von der Dosis ab. Die Fettgewebsnekrose hing nicht von der Dosis ab.

*statistisch signifikant

4. Diskussion

Die vorliegende Studie zeigt erstmals, dass durch fokussierte externe Röntgenbestrahlung mit einem konventionellen Linearbeschleuniger Herzmuskelgewebe in einem kleinen, wohl definierten Bereich an den Pulmonalvenen vernarbt und dadurch elektrophysiologisch Potentiale in den Pulmonalvenen reduziert werden können. Durch die Experimente konnte erstmalig eine signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung hinsichtlich der Fibroseerzeugung nach Herzradiochirurgie nachgewiesen werden. Die Intensität und Ausdehnung der Fibrose stieg mit zunehmender Dosis an und konnte eindeutig als Schaden durch Bestrahlung klassifiziert werden. Mit Ausnahme eines Tieres wurde eine streng monotone Dosiswirkungsbeziehung gesehen. Die elektrophysiologische Analyse zeigte ebenfalls einen monotonen Dosiswirkungstrend für die Reduktion der Potentiale im Zielgebiet. Elektrisch inaktive Regionen wurden mit Dosen über 32.5 Gy beobachtet, die histopathologisch mit Regionen intensiver Fibrose in Lage und Ausdehnung korrelierten. Das ließ darauf schließen, dass eine Dosis von mindestens 32.5 Gy notwendig ist, um den gewünschten Effekt einer Vernarbung des elektrisch aktiven Muskelgewebes und damit eine Unterbrechung des venös-atrialen Reizleitungssystems zu erreichen. Dennoch konnte in dieser Studie keine vollständig zirkumferentielle und transmurale Vernarbung der Zielvene mit der verwendeten Bestrahlungstechnik und Strahlendosen bis 35 Gy demonstriert werden. Auch elektrophysiologisch konnte keine komplette Blockierung der Reizleitung zwischen der Pulmonalvene und dem linken Vorhof gezeigt werden. Somit konnte durch Herzradiochirurgie eine Pulmonalvenenisolation histopathologisch und elektrophysiologisch nicht erreicht werden.

4.1. Herzradiochirurgie im Tiermodell

Zunächst stellt sich die Frage, ob das verwendete Tiermodell richtig gewählt wurde. Das Mini-Schwein wird in der Forschung häufig für kardiologische und strahlentherapeutische Anwendungen verwendet, da es dem Menschen in Anatomie, Elektrophysiologie, Pathologie und Gewicht sehr ähnlich ist [119, 126-128, 146-161]. Die bislang einzigen Studien zur Herzradiochirurgie sind ebenfalls an Mini-Schweinen durchgeführt worden [126, 127]. Die Zellanordnungen im linken Vorhof und die Muskelmanschetten in den Pulmonalvenen sind dem Menschen sehr ähnlich [191], was die Übertragung der pathologischen und elektrophysiologischen Ergebnisse dieser Studie auf den Menschen

ermöglicht. Zudem scheinen beobachtete strahleninduzierte Reaktionen im Herzen in vielen Tiermodellen dem Menschen ähnlich zu sein [192]. Dennoch gibt es in diesem Tiermodell Unterschiede zum Menschen, besonders in der Vorhofanatomie [191, 193-195]. So hat das Mini-Schwein im Gegensatz zum Menschen ein gemeinsames Ostium der unteren linken und rechten Pulmonalvene sowie eine sehr kleine obere linke Pulmonalvene (Abbildung 1.6). Die rechte obere Pulmonalvene hingegen kann von der Größe generell mit Pulmonalvenen von Kindern verglichen werden [196, 197].

Die Zielvene war durch das kleine linke Atrium nur schwer zugänglich. Dennoch konnten Kathetermessungen unter einer Schleifenbildung von Führungsschleuse und Katheter im linken Vorhof durchgeführt werden. In einigen Tieren fanden sich große (> 3 mV) und in anderen Tieren nur sehr niedrige (< 1 mV) Potentialamplituden vor Behandlung. Die individuell unterschiedlichen Signalamplituden korrespondierten gut mit Befunden am Menschen, die ebenfalls individuell unterschiedliche hohe Amplituden der Pulmonalvenen Potentiale aufweisen bis hin zu inaktiven Venen [198]. Dies unterstreicht, dass eine Basismessung vor Behandlung zwingend notwendig war, um den Therapieeffekt der Radiochirurgie messen zu können. Auf Grund der limitierenden Zugänglichkeit der Pulmonalvenen wurde nur eine Vene radiochirurgisch behandelt. Bei Patienten mit Vorhofflimmern werden generell alle Pulmonalvenen isoliert, was bei der Translation der Ergebnisse dieser Arbeit zu bedenken ist. Das Göttinger Mini-Schwein erwies sich dennoch als robustes und sehr geeignetes Versuchsmodell für sowohl die elektrophysiologischen als auch für die bilddiagnostischen und pathologischen Untersuchungen.

Damit stellt sich die Frage, warum in der vorgelegten Studie erst mit 32.5 Gy ein relevanter Effekt der Herzradiochirurgie beobachtet wurde, obwohl nach der bisherigen Literatur scheinbar auch 25 Gy für eine Vernarbung des Muskelgewebes und für die Blockierung der Reizleitungsbahnen im Herzen ausreichen [126, 127]. Zunächst ist anzumerken, dass in einer ersten CyberHeart Studie hauptsächlich der cavotrikuspidale Isthmus im rechten Vorhof behandelt wurde [126]. Hier zeigte sich bei einer Dosis von 40 Gy ein bidirektionaler Block am Isthmus, was mit der in dieser Arbeit präsentierten Dosiswirkung übereinstimmen würde. Auf die Resultate mit 25 Gy wird in der CyberHeart Publikation [126] hingegen nicht direkt eingegangen, obwohl die Aussage getroffen wurde, dass 25 Gy notwendig sind, um den gewünschten elektrophysiologischen Effekt zu erzielen. Eine klare Dosiswirkung lässt sich aus den bislang präsentierten Daten nicht ableiten. Auch fehlen meist Basisstudien vor Behandlung, so dass unklar bleibt, welche Dosis welchen Effekt erzielt hat. Auf der anderen Seite zeigten Studien mit intrakardinaler Beta-Strahlung im caninen Modell, dass nach Applikation von 25 Gy im rechten Vorhof nicht immer eine elektrische Blockierung der Reizleitungsbahn erreicht wurde [123].

In weiteren CyberHeart Studien zur Pulmonalvenenisolation mit zwei Mini-Schweinen gibt es Basisuntersuchungen, jedoch fehlt wiederum die klare Korrelation der Ergebnisse zu diesen Untersuchungen [127]. Es fehlten Registrierungen der elektrophysiologischen Messungen zur Planungs-CT und zum Bestrahlungsplan [31-33], was eine Interpretation der Ergebnisse deutlich erschwert. Zudem wurden in der CyberHeart Publikation [126, 127] niedrige Signalamplituden von < 1 mV nach Behandlung mit einem elektrischen Block gleichgesetzt. Da in der hier präsentierten Arbeit einige Mini-Schweine bereits niedrige Signalamplituden von < 1 mV vor Behandlung aufwiesen, erscheint diese Schlussfolgerung äußerst bedenklich. Schließlich fehlen in der CyberHeart Publikation [127] eindeutige Belege einer transmuralen Pulmonalvenenisolation mit beiden Dosen (25 Gy bzw. 35 Gy). Die vorliegende Arbeit ging erstmals mittels Dosisescalation und Vorher-, Nachher- bzw. Kontrollerhebungen elektrophysiologischer und histologischer Daten sowie deren Korrelation zur geplanten Behandlung auf die Fragestellung ein und konnte keine komplette Pulmonalvenenisolation mit Dosen bis 35 Gy feststellen.

In einer weiteren CyberHeart Studie im caninen Modell zeigte sich auf der anderen Seite, dass nach radiochirurgischen Dosen von 15-25 Gy keine ausgedehnte Fibrose im linken Vorhof und den Pulmonalvenen entstanden ist [199]. Diese Studie wurde jedoch nicht ausreichend publiziert. Zunächst wurde angenommen, dass auf Grund nur gering ausgeprägter Kapillaren der canine Vorhof strahlenresistenter ist als der porcine Vorhof [106, 107]. Auch wurde angenommen, dass durch die lange Dauer der radiochirurgischen Behandlung am CyberKnife (ca. 2 Stunden) die Effektivität der Bestrahlung reduziert wurde. Nach strahlenbiologischen Überlegungen setzen bereits wenige Minuten nach Bestrahlungsbeginn Zellreparaturvorgänge ein, die besonders bei gesunden Zellen eine Schwächung der Bestrahlungseffekte hervorrufen können [68, 69, 132]. Nun waren die Behandlungszeiten in der hier vorgelegten Arbeit deutlich kürzer (< 1 Stunde). Im direkten Vergleich der hier präsentierten Experimente zu den caninen CyberHeart Studien wurde mit gleicher Dosis jedoch ein ähnlich schwacher Effekt der Bestrahlung beobachtet. Dies lässt zum einen darauf schließen, dass die Anordnung der Kapillaren und die Behandlungslänge vermutlich keinen entscheidenden Einfluss auf die Fibrosierung des Herzmuskelgewebes haben und zum anderen, dass eine Dosis von 25 Gy nicht für eine intensive Narbenbildung ausreicht.

Eine mögliche Erklärung der Diskrepanz zwischen den CyberHeart Studien [126, 127] und den Studien dieser Arbeit könnte auch das Bestrahlungskonzept sein. In der vorgelegten Studie wurde ein Linearbeschleuniger ohne Atemausgleichssystem und in den CyberHeart Studien ein robotergestütztes System mit Atemausgleichssystem (CyberKnife, Accuray, USA) verwendet. In den CyberHeart Experimenten wie auch in den

Behandlungen dieser Arbeit wurde die gleiche Strahlenart (6 MeV Photonenstrahlung) verwendet. Das CyberKnife arbeitet bei der Bestrahlung bewegter Ziele mit Submillimeter-Genauigkeiten [76, 77, 200]. Die Genauigkeit der Herzradiochirurgie mit dem CyberKnife wurde in-vivo im Tiermodell demonstriert [128]. Für die Behandlung waren jedoch Fiducial notwendig, die implantiert werden mussten [78, 126, 127]. Es stellt sich damit die Frage, ob die Bestrahlung mit einem nicht-invasivem Behandlungskonzept am konventionellen Linearbeschleuniger ohne Fiducial ungenauer ist und deshalb höhere Dosen benötigt werden. Die pulsierenden Bewegungen der Pulmonalvene scheinen nach Simulationsstudien keine Auswirkungen auf die Dosisapplikation zu haben [135]. Zudem waren die Lagerung während der Experimente der vorgelegten Studie und der Transport im Vakuum-Kissen stabil und zu radiochirurgischen Behandlungen am Menschen vergleichbar [169]. Zudem ist die klinische Genauigkeit einer radiochirurgischen Behandlung mit einem konventionellen Linearbeschleuniger ähnlich der dem CyberKnife [201]. Bei homogener Dosisverteilung und ausreichenden Sicherheitssäumen [139-141] besteht für eine Dosisescalationsstudie somit kein Unterschied zwischen den beiden Systemen.

Damit zeigt sich durch die hier präsentierten Ergebnisse, dass die vermutete Dosis von 25 Gy eindeutig nicht für eine Pulmonalvenenisolation ausreicht. Dieses Ergebnis geht mit anderen Studien und Reviews zu strahleninduzierten Herzkrankheiten und vor allem zur intraoperativen Strahlentherapie konform, die besagen, dass erst ab Dosen über 30 Gy eine intensive Fibrose bzw. bei Dosen unter 30 Gy nur eine milde Fibrose im Herzen erzeugt wird [202-207].

4.2. Herzradiochirurgie versus Katheterablation

Die Herzradiochirurgie ist in drei wesentlichen Punkten different zur Katheterablation: 1) nicht-invasive Behandlung von außen, 2) keine elektrophysiologische Messung zum Nachweise der elektrischen Isolierung der Pulmonalvenen während oder nach der Behandlung und 3) längere Dauer bis zur Entfaltung des Therapieeffekts. Die Zeit bis zum Eintreten des Therapieeffekts spielt dabei eine bedeutende Rolle. Während bei einer Katheterablation die Freiheit von Vorhofflimmern bzw. die Linderung der Symptome unmittelbar nach der Therapie einsetzen kann, wird es bei Herzradiochirurgie zwischen 70 und 100 Tagen dauern, bis sich die volle Wirkung der Strahlung manifestiert [67, 106, 107, 126, 127, 192]. In der vorgelegten Studie wurde daher eine 6 monatige Nachbeobachtungszeit gewählt, um eine Aussage über den Therapieeffekt treffen zu können.

Anders als in dieser Tierstudie werden bei einer Herzradiochirurgie im Menschen elektrophysiologische Messungen zur Bestimmung der Behandlungseffektivität fehlen. Ein wichtiger Endpunkt für eine Katheterablation ist jedoch die Messung der Pulmonalvenenisolation, die nicht während oder nach einer Herzradiochirurgie gezeigt werden kann, da eine invasive Katheterintervention bei Indikation zur Herzradiochirurgie primär vermieden werden soll. Der Vorteil einer nicht-invasiven Herzradiochirurgie könnte den Nachteil des zeitabhängigen Behandlungseffekts aufwiegen. Voraussetzung wäre allerdings der Nachweis einer vollständigen Pulmonalvenenisolation mittels invasiver Messungen in einer humanen Pilotstudie.

Die statistische Modellierung der Ausdehnung und Intensivität der Fibrose nach Radiochirurgie (Abbildung 3.18) lässt auf eine flache Dosiswirkungskurve und auf eine hohe Strahlenresistenz des Herzmuskelgewebes schließen. Mit einer Dosis von 20 Gy wurde bereits eine leichte Fibrose im Herzmuskelgewebe erkannt, wobei erst mit einer Dosis von 32.5 Gy eine intensive transmurale Fibrose beobachtet wurde. Die ED_{50} für eine moderate Fibrose lag bei 23.7 Gy mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 18.4 Gy bis 29 Gy. Im Gegensatz hierzu zeigt die Medulla spinalis in Studien am gleichen Tiermodell eine ED_{50} von 19.7 Gy für das Vorkommen einer Paralyse mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 17.4 Gy bis 21.4 Gy [158]. Die histologische Analyse der Medulla spinalis zeigte in diesen Studien keine oder kaum Zellveränderungen bei Tieren ohne motorischem Defizit und eine deutliche Nekrose bei Tieren mit motorischem Defizit, so dass die ED_{50} der Paralyse auch für die pathologischen Zellveränderungen galt. Die ED_{50} kann damit mit den Ergebnissen der Herzmuskelveränderungen nach Herzradiochirurgie verglichen werden. Die ED_{50} für die Medulla spinalis ist um 4 Gy niedriger als für das Herzmuskelgewebe und weist zudem durch ein 6 Gy kleineres Konfidenzintervall eine deutlich steilere Dosiswirkungsbeziehung auf. Studien zur intraoperativen Strahlentherapie bestätigten die höhere Strahlenresistenz des Herzens im Vergleich zur Medulla spinalis, aber auch zum Oesophagus und Duodenum [205-207].

Für den Oesophagus zeigt sich eine steilere Dosiswirkungsbeziehung durch eine ED_{50} für eine klinische Symptomatik nach hyperfraktionierter Bestrahlung im caninen Modell von 67.2 Gy mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 61.45 Gy bis 79.7 Gy [208]. Mit einem Alpha-Beta-Verhältnis von 3 Gy für den Oesophagus [68, 69, 104, 208] kommt man für die Radiochirurgie auf eine ED_{50} von 16.7 Gy bei einem 95%igen Konfidenzintervall von 16.1 Gy bis 18.6 Gy. Dies zeigt für den Oesophagus im Vergleich zum Herzmuskelgewebe die deutlich höhere Strahlensensibilität mit steilerer Dosiswirkungsbeziehung. Dies ist vor allem im Menschen wichtig, da der Oesophagus sehr dicht an den Pulmonalvenen gelegen ist.

Wie ist diese Dosiswirkung der Herzradiochirurgie im Vergleich zu einer Katheterablation zu bewerten? Aus den pathologischen Analysen der vorgelegten Studie lässt sich schließen, dass das Herzmuskelgewebe nicht homogen auf die radiochirurgische Bestrahlung reagiert. In den elektrophysiologischen Messungen bestätigt sich diese Inhomogenität. Es wurde zwar gezeigt, dass eine Reduktion der Potentialamplituden und Vernarbungen im Zielgebiet mit Dosen über 32.5 Gy möglich sind, jedoch wurden Vernarbungen und Amplitudenreduktionen nicht im kompletten Zielgebiet beobachtet. Vereinzelt Signalreduktionen entstanden mit niedrigeren Dosen (< 32.5 Gy) und mit hohen Dosen (> 30 Gy) im distalen Teil der Vene, der nicht unmittelbares Zielgebiets war. Dies zeigt für die Herzradiochirurgie im Vergleich zu anderen Energieformen wie Radiofrequenz (RF), Kryoenergie (Kälte), Mikrowelle, Laser oder hoch fokussiertem Ultraschall (HIFU), die bei einer Katheterablation verwendet werden, eine großflächigere, diffusere Reaktion im Zielgewebe mit der beschriebenen flachen Wirkungskurve [209-214]. So können nach Herzradiochirurgie mit hohen Dosen Läsionen mit Ausdehnungen von 2 cm beobachtet werden, während andere Energieformen nach erfolgreicher Pulmonalvenenisolation Läsionen unter 1 cm aufweisen [214].

Eine mögliche Erklärung hierfür sind unterschiedliche Wirkmechanismen der Strahlung auf die einzelnen Zellen. So entsteht Fibrose nicht ausschließlich durch strahleninduzierte DNA Einzel- und Doppelstrangbrüche, sondern auch durch nachfolgende Veränderungen der Blutkapillaren sowie verschiedener Zellproteine und Genexpressionen [215]. Akute Gefäßveränderungen werden dabei in den ersten 24 Stunden durch strahleninduzierte Apoptose der Endothelzellen dominiert. Spätere vaskuläre Effekte, die bis einige Monate nach Bestrahlung auftreten, umfassen Teleangiektasien bzw. Okklusionen der Kapillaren sowie Verdickungen der Basalmembran, Verlust der klonogenen Kapazität der Zellen und schließlich die für die Herzradiochirurgie gewollte Vernarbung des umgebenden Gewebes. Die späten Veränderungen können dabei lokal sehr unterschiedlich auftreten. Auf Grund dieser Vorgänge und der Ergebnisse der vorgelegten Studie scheint eine präzise Anwendung der notwendigen Strahlung (32.5 Gy) mit steilen Dosisgradienten (bis auf 20 Gy) notwendig, um die Herzradiochirurgie für eine Pulmonalvenenisolation einsetzen zu können.

Potentiell sind noch andere Energieformen als die in der vorgelegten Studie verwendete Photonenenergie von 6 MeV denkbar. Protonen weisen eine zum Teil bessere physikalische Dosisverteilung mit tiefenvariablen Dosisgradienten der einzelnen Strahlen auf [216]. Protonen haben jedoch nur eine 10%ig erhöhte strahlenbiologische Effektivität [217], während Schwerionen eine bis zu 300%ig erhöhte strahlenbiologische Effektivität in den Dosismaxima der Strahlen (Bragg-Peak) im Vergleich zu Photonen

aufweisen [218]. Damit ist potentiell eine Verbesserung des Wirkungsprofils der Strahlen für eine Herzradiochirurgie möglich. Dies wird derzeit in Planungsstudien erforscht [219].

4.3. Kollateralschäden der Herzradiochirurgie

Die Dosisreaktionen im Zielgebiet verhielten sich weitgehend monoton steigend zur Dosis. Nebenwirkungen oder Veränderungen im Herzkreislaufsystem nach Bestrahlung bzw. pathologisch nachweisbare Zellschädigungen an dicht liegenden kritischen Organen wie Trachea oder Gefäßen wurden in dieser Studie nicht beobachtet. Die Hautreaktionen an den Narkoseinjektionsstellen konnten auf infektiöse Entzündungen zurückgeführt werden und sind somit nicht relevant. Es entstanden jedoch zum Teil starke, dosis-unabhängige Fettgewebsnekrosen um die Zielvene, die jedoch keinen klinisch fassbaren Defekt erzeugten. Zusätzliche Stenosierungen der zum Teil bereits natürlich stenosierten oberen rechten Pulmonalvene konnten nicht beobachtet werden.

Ist Herzradiochirurgie generell sicher bzw. wie sieht das Risikoprofil dieser Behandlungsform aus? In der Literatur wurde von deutlichen Schäden an der Trachea nach Bestrahlung mit Dosen von über 20 Gy berichtet [105, 206]. Die maximalen Dosen an der Trachea in der vorliegenden Studie waren mit bis zu 35 Gy deutlich höher, umschlossen jedoch nur einen geringen Anteil des Organs (vergleiche Tabelle 2.3). Damit zeigte sich, dass auch serielle Organe wie die Trachea vermutlich deutlich mehr Dosis tolerieren als bislang angenommen [95, 96, 105, 206]. Dies gilt auch für andere Organe solange die hohen Dosen nur einen kleinen Anteil des jeweiligen Organs umschließt [116, 220].

Der Oesophagus liegt im porcinen Modell fern der Pulmonalvenen, so dass die Oesophagusdosis in der vorliegenden Studie nur gering war (vergleiche Tabelle 2.3). Im Menschen ist der Oesophagus jedoch dichter zu den Pulmonalvenen gelegen, häufig sogar anliegend an ein Pulmonalvenenantrum [34-39], was auch die Katheterablation durch Risikoabwägung hinsichtlich oesophagealer Fistelbildung limitieren kann [52-59]. Der Oesophagus ist strahlensensibler als das zu bestrahlende Herzmuskelgewebe [205-208]. Eine radiochirurgische Maximaldosis von 20 Gy scheint erforderlich, bevor ein Risiko für die Ausbildung einer oesophagealen Fistel entsteht [95-105]. Die tatsächliche Maximaldosis liegt bei kleinvolumiger Bestrahlung vermutlich auch in diesem Organ höher als angenommen, kann aber derzeit nicht sicher bestimmt werden. Sicher ist jedoch, dass bei einer Herzradiochirurgie mit mindestens 32.5 Gy der potentielle Oesophagusschaden ein der primär limitierender Faktor sein wird.

Auf der anderen Seite liegt das derzeitige radiochirurgische Dosismaximum für das Herz bei 22 Gy, bevor das Risiko einer Perikarditis Grad 3 [91] stark erhöht ist [95, 96, 221]. Diese Daten beruhen jedoch auf Abschätzungen und Hochrechnungen. Myokardveränderungen bis hin zu Nekrosen konnten auch in der vorliegenden Dosisescalation gezeigt werden, wobei die Dosislimitierung für das Herz in kleinvolumiger Bestrahlung wiederum höher erschien als bislang angenommen. Dabei ist zu bedenken, dass in dieser Studie nur eine Pulmonalvene bestrahlt worden ist, wobei im Menschen generell vier Pulmonalvenen isoliert werden, um Vorhofflimmern zu behandeln [1, 2]. Zum Vergleich werden in der extrakraniellen Radiochirurgie für Krebstumore keine Dosen über 30 Gy verwendet. Selbst Dosen über 25 Gy sind eher selten und werden dann nur für Tumore in peripheren parallelen Organen wie Lunge oder Leber und auch nur für Tumore kleiner 1200 mm³ verwendet [99, 100, 102, 222]. Für die intrakranielle Radiochirurgie von Tumoren ist dies ähnlich [84]. Bei einzelnen Indikationen wie Trigeminusneuralgie werden hingegen Dosen von über 60 Gy verwendet [86, 87]. Diese Dosen werden aber ausschließlich für Ziele kleiner als 1 cm bzw. 50 mm³ verwendet, da sonst das Nebenwirkungsrisiko zu hoch wäre. Die bestrahlte Zielregion in den vorliegenden Experimenten beträgt ca. 10 x 20 x 20 mm = 4000 mm³. Im Menschen wäre mit vier Pulmonalvenen die zu bestrahlende Region deutlich größer, so dass das Nebenwirkungsprofil für eine radiochirurgische Dosis von 32.5 Gy unklar bleibt. Weiter bleibt auch unklar, ob die kleinvolumige Herzbestrahlung andere Nebenwirkungsrisiken erhöht. So korreliert bei hyperfraktionierter Strahlentherapie vermutlich das Risiko einer strahleninduzierten Lungenentzündung zur mittleren Strahlenbelastung des Herzens [223].

Die in der vorliegenden Studie beschriebenen Auswirkungen nach Herzradiochirurgie beziehen sich jeweils auf maximal 6 Monate Beobachtungsintervall nach Behandlung. Langfristige Manifestationen nach Herzradiochirurgie bleiben daher weiter unbekannt. In einer aktuellen retrospektiven Studie zeigte sich eine Erhöhung des Risikos von kardiovaskulären Ereignissen nach konventioneller Brustbestrahlung bei Frauen um 7.4% pro Gy mittlerer Herzdosis [115]. Diese manifestieren sich einige Jahre nach Therapie und sind zeitlich unbegrenzt. Zurückgerechnet auf die Radiochirurgie mit dem Linear-Quadratischen Modell und einem Alpha-Beta-Verhältnis von 2 Gy für das Herz [68, 69, 203, 208] entsteht eine potentielle Risikoerhöhung der kardiovaskulären Ereignisse nach Herzradiochirurgie von 10.1% pro Gy mittlerer Herzdosis. Die mittlere Herzdosis reichte in dieser Studie von 4.8 Gy (Behandlung mit 17.5 Gy Dosis) bis zu 7 Gy (Behandlung mit 35 Gy) und somit zu einer potentiellen Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Ereignisse von 48.5 % bis 70.7%. Das Herz im Menschen ist zwar grösser als im Mini-Schwein, jedoch

wurde in dieser Studie nur eine Pulmonalvene bestrahlt. Damit kann die Risikoerhöhung der kardiovaskulären Ereignisse im Menschen noch höher liegen.

Weiter müssen karzinogene Langzeitriskien nach Bestrahlung berücksichtigt werden, die scheinbar kein unteres Dosislimit aufweisen [224]. Das Risiko für die Erzeugung von Tumoren durch Herzradiochirurgie wäre besonders hoch in der Lunge und bei Frauen zusätzlich in der Brust. Es gibt zwar kein geeignetes Modell zur Risikoabschätzung nach kleinvolumiger, hochdosierter Radiochirurgie des Herzens, aber intrakranielle Radiochirurgiestudien zeigen, dass das relative Risiko für eine Dosis von 1 Gy zwischen 1.57 und 8.75 variiert und zwischen 20 und 25 Jahren nach Behandlung maximal ist [225].

4.4. Klinische Implikationen

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass externe fokussierte Röntgenstrahlung als Energieform zur „nicht-invasiven Katheterablation“ prinzipiell in Frage kommen kann. Dabei bleibt offen, ob das Herzmuskelgewebe homogen auf die Bestrahlung reagiert und ob man vom jungen gesunden Schwein auf den Menschen schließen kann. Dieses vorausgesetzt könnte nach den Ergebnissen dieser Arbeit mit ausreichend hoher Dosis eine Pulmonalvenenisolation im Menschen erreicht werden. Eine nicht-invasive Behandlung mittels Herzradiochirurgie setzt voraus, dass die Ursache des Vorhofflimmerns in den fokalen Triggern und den Kreiserregungen in den Pulmonalvenen liegt. Dann kann das Vorhofflimmern durch eine rein anatomisch geführte „Ablation“ behandelt werden. Dies ist bei paroxysmalem Vorhofflimmern häufig der Fall, so dass hier die primäre Indikation zur Behandlung mit Herzradiochirurgie bestehen könnte [1-3, 226]. Die Kosteneffektivitätsanalyse (Abschnitt 1.3.2) zeigte hingegen, dass die Herzradiochirurgie unter ökonomischen Aspekten nicht der Katheterablation überlegen ist [129], so dass potentiell nur Patienten in Frage kommen, bei denen eine Katheterablation nicht durchgeführt werden kann oder diese zu risikoreich erscheint [47-59].

Dabei muss sichergestellt sein, dass die Bestrahlung höchst präzise und ohne Fiducialimplantation durchgeführt werden kann. Mit heutigen modernen Linearbeschleunigern besteht diese Möglichkeit. Mit Volumetomographie- und Gating-Verfahren wird die extrakranielle Radiochirurgie routinemäßig an Krebspatienten durchgeführt [138, 201]. Die Herzbewegung im posterioren Atrium hat dabei kaum einen Einfluss auf die Dosisapplikation [128, 135]. Zukünftig werden weitere externe Trackingverfahren wie Ultraschall oder MRT die Präzision der Herzradiochirurgie noch verbessern [133, 171, 227]. Limitierend scheint bisherigem Kenntnisstand nur die Lage

und Dosislimitierung des Oesophagus zu sein [34-39, 52-59, 95-105, 205-208]. Dieser befindet sich bei mehr als 50% aller Patienten mit Vorhofflimmern an mindestens einem Pulmonalvenenostium [38], so dass für diese Patienten mit derzeitigem Oesophagus-Dosislimit von 20 Gy die Herzradiochirurgie mit einer notwendigen Dosis von 32.5 Gy ausgeschlossen werden müsste. Das Risiko kann letztlich nur in Patienten-Simulationsstudien bestimmt werden. Zudem sind kardiovaskuläre und karzinogene Langzeitriskien nach Herzradiochirurgie als zum Teil erheblich einzustufen [106-116, 202-208, 223-225], so dass junge Patienten mit einer hohen Lebenserwartung nicht für eine Herzradiochirurgie in Frage kommen. Zur Bestimmung der Langzeitriskien sind Langzeitstudien im Tiermodell zu erwägen.

Der Vorteil einer Herzradiochirurgie für Herzrhythmusstörungen liegt zum einen in der Nichtinvasivität der Methode und zum anderen in der vielfältigen Platzierungsmöglichkeit der Läsionen. Mit heutigen Bestrahlungssystemen ist die radiochirurgische Erzeugung von Läsionen im gesamten Körper präzise möglich. Dies könnte auch bei anderen Herzrhythmusstörungen wie ventrikulärer Tachykardie [228] von Vorteil sein. Die Katheterablation zur Behandlung ventrikulärer Tachykardie ist zum Teil komplex [125] und die Lebenserwartung oft nur gering [229], so dass die Langzeitriskien der Herzradiochirurgie dort kaum eine Rolle spielen dürften. Zudem sind kritische Strukturen wie die Trachea und der Oesophagus weit entfernt von den Infarktgebieten, was die Behandlung deutlich vereinfacht. Anfang 2013 wurde in den USA der erste Patient mit ventrikulärer Tachykardie am CyberKnife mit einem temporär implantierten Katheter als Fiducial und einer radiochirurgischen Dosis von 25 Gy behandelt [230]. Der Patient verstarb 7 Monate nach Behandlung. Die Auswertung der Behandlungseffekte dauert noch an. Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit erscheint die Dosis aber zu niedrig und besonders bei ventrikulärer Tachykardie erscheint die lange Dauer bis zum Eintritt des therapeutischen Effekts der Radiochirurgie (70-100 Tage [67, 106, 107, 126, 127, 192]) kritisch.

Für Patienten mit Vorhofflimmern hingegen ist die Lebenserwartung höher [1, 2], so dass der verspätete Effekt der Herzradiochirurgie (70-100 Tage) eine untergeordnete Rolle spielen könnte, wenn man auf Grund hoher Risiken auf eine Katheterisierung mit transeptaler Punktion verzichten kann. Die Nicht-Invasivität der Methode ist aber zugleich ein Nachteil, da dann keine elektrophysiologischen Messungen der Ursache der Herzrhythmusstörung durchgeführt werden. Die Herzradiochirurgie bietet daher nur eine rein anatomisch geführte Behandlungsmöglichkeit. Zusätzliche externe Diagnostik wie PET-CT [230, 231] oder neue Bildgebungsverfahren [232] könnten zwar helfen, die Herzradiochirurgie auch funktionell zu lenken, jedoch wird der bislang geforderte

Nachweis einer Pulmonalvenenisolation für die Behandlung von paroxysmalem Vorhofflimmern bei einer Herzradiochirurgie nicht individuell gezeigt werden können. Kontrastmittelverstärkte MRT Messungen [164] können potentiell die Ablationslinien nach Behandlung visualisieren, jedoch kann auch dadurch keine elektrische Pulmonalvenenisolation belegt werden. Als Endpunkt der Behandlung durch Herzradiochirurgie bleibt daher nur die Freiheit von Vorhofflimmerepisoden, womit die Effektivität der Behandlungsmethode vermutlich nur in großen Patientenserien gezeigt werden kann. Eine konservative Patientenselektion und große Vorsicht bei der Abschätzung potentieller Nebenwirkungen sind daher notwendig, bevor erstmals Patienten mit Vorhofflimmern radiochirurgisch behandelt werden sollten.

4.5. Limitierungen der Studie

Limitierungen dieser Studie waren die geringe Fallzahl ($n = 1$ für jede Dosisstufe), der Ausfall eines Tieres während der Basisuntersuchung und die fehlenden elektrophysiologischen Messungen bei einigen Tieren bedingt durch eine frustrane Femoralvenenpunktion. Eine CT-gestützte Punktion ist potentiell für zukünftige Studien denkbar. Es wurden relativ junge Tiere mit durchschnittlichem Alter von 2 Jahren verwendet. Die Homogenität der Gruppe war bei den Experimenten wichtig. Ältere Tiere standen in der Anzahl nicht zur Verfügung. Das Wachstum der Tiere hätte potentielle strahleninduzierte Schäden maskieren oder verstärken können. Die pathologischen Ergebnisse waren jedoch eindeutig. Eine Translation der radiochirurgischen Behandlungsergebnisse nur einer Pulmonalvene vom jungen Mini-Schweine mit kurzen Nachbeobachtungszeiten von 6 Monaten ist auf den Menschen nicht ohne weiteres möglich.

Limitierung der Behandlung war die fehlende Möglichkeit des aktiven Bewegungsausgleichs am Linearbeschleuniger, was potentiell zu Dosisverschmierungen geführt haben könnte. Durch CT Aufnahmen in verschiedenen Atem- und Herzphasen sollte dieses ausgeglichen werden. Jedoch war mit dem verwendeten Beatmungsgerät die CT Aufnahme nicht in konstanter Endexhalation möglich, so dass der Sicherheitssaum potentiell nicht ausreichend gewesen sein könnte. Auswirkungen auf die Bewertung der Dosisescalation hinsichtlich pathologischer und elektrophysiologischer Veränderungen im Zielgebiet hat diese Limitierung jedoch nicht, da nur an den Rändern des Zielgebiets Unterdosierungen aufgetreten sein können. Gating, 4D-CT oder die Verwendung neuerer Beatmungsgeräte sind für zukünftige Studien denkbar [138-141, 201, 233, 234].

Im vorliegenden Modell wurde eine Behandlung von Vorhofflimmern simuliert. Die Arrhythmie selbst lag jedoch nicht vor, so dass Aussagen über das klinische Arrhythmieauftreten vor und nach radiochirurgischer Behandlung nicht möglich waren. Jedoch ist die Pulmonalvenenisolation am Menschen eine anatomisch geführte Prozedur mit dem Endpunkt der elektrischen Diskonnektion von Pulmonalvene und linkem Vorhof. Die Prozedur wird unabhängig vom Vorliegen der Vorhofflimmerns, sogar idealerweise bei Sinusrhythmus durchgeführt. Geforderter Endpunkt ist nicht die Beendigung von Vorhofflimmern sondern das Erreichen der Pulmonalvenenisolation. Daher ist die Überprüfung des Effekts der Radiochirurgie an einem Nicht-Arrhythmie-Modell gerechtfertigt, um die Eignung des Verfahrens als Alternative zur Katheterablation zu evaluieren. Der klinische Effekt einer radiochirurgischen Behandlung im Sinne einer Reduktion der Vorhofflimmerlast wäre nur durch Studien an erkrankten Patienten zu belegen.

5. Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung beim Menschen und hat ihren Ursprung oft in den Pulmonalvenen. Die Blockierung der veno-atrialen elektrischen Reizleitung durch eine Katheterablation ist als Standardbehandlung für paroxysmales Vorhofflimmern etabliert. Allerdings ist die Katheterablation eine invasive und zum Teil komplexe Prozedur, die nicht immer verfügbar ist und Risiken durch Narkose und Katheterisierung vor allem bei älteren Patienten birgt. Eine neue Methode zur potentiellen nicht-invasiven Behandlung von Vorhofflimmern ist die Radiochirurgie, die bislang nur in Tiermodellen getestet wurde. Eine Dosiswirkungsbeziehung für die Herzradiochirurgie war bislang jedoch nicht etabliert, so dass diese nun in einer Dosisescalationsstudie im Tiermodell untersucht wurde.

Zehn Göttingen Mini-Schweine wurden mittels Herzradiochirurgie behandelt. Die Behandlungen wurden fixiert im Vakuumkissen und unter Vollnarkose durchgeführt. Am Behandlungstag wurden zur Bestrahlungsplanung und Diagnostik CT- und MRT- Untersuchungen sowie Kathetermessungen zur Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit zwischen dem linkem Vorhof und den Pulmonalvenen durchgeführt. Nach der Diagnostik wurde eine 1 cm breite Ablationslinie am Antrum der rechten oberen Pulmonalvene unter Berücksichtigung von Atem- und Herzbewegungen sowie von Systemungenauigkeiten geplant. Eine radiochirurgische Dosis von 0 Gy (Kontrollstudie) und 15-35 Gy in 2.5 Gy Schritten wurde im jeweiligen Tier randomisiert auf die Ablationslinie appliziert. Die Tiere wurden am konventionellen Linearbeschleuniger (Varian DHX, USA) unter Verwendung eines stereotaktischen Rahmens und Volumetomographie behandelt. Zur Untersuchung des Therapieansprechens wurden 6 Monate nach Bestrahlung MRT und Kathetermessungen wiederholt. Abschließend wurde nach Euthanasie die Zielregion histopathologisch analysiert.

Ein Tier starb an einem Perikarderguß während Kathetermessungen, so dass 15 Gy nicht appliziert wurden. Klinische Nebenwirkungen, pathologische Veränderungen in den der Zielregion benachbarten Organen und Strukturen sowie Veränderungen der Herzkreislauffunktion durch die Bestrahlung wurden nicht beobachtet. Die elektrophysiologischen Messungen zeigten eine statistisch signifikante dosisabhängige Reduktion der elektrischen Potentialamplituden ($p=0.0005$) mit Narbenbildung im Zielgebiet ab einer Dosis von 32.5 Gy. Eine komplette elektrische Pulmonalvenenisolation konnte hingegen nicht gezeigt werden. Die histopathologische Analyse zeigte eine mit der Dosis signifikant

steigende strahleninduzierte Fibrose im Zielgebiet ($p=0.003$), die wiederum ab 32.5 Gy ausgeprägt und zum Teil transmural war. Am Dach der Pulmonalvene zeigten sich als histopathologisches Korrelat einer fehlenden Pulmonalvenenisolation auch mit 32.5 und 35 Gy Dosis noch aktive Muskelzellen. Die logistische Regression der pathologischen Ergebnisse ergab eine 50%ige Effektivdosis für intensive bzw. moderate Fibrose von 31.3 Gy bzw. 23.7 Gy (95% CI 18.4-29 Gy). Das Ausmaß der beobachteten umliegenden Fettgewebnekrose war hingegen nicht strikt dosisabhängig.

Die vorgelegte Studie zeigt erstmals, dass durch Radiochirurgie mit einem konventionellen Linearbeschleuniger nicht-invasiv Herzmuskelgewebe in einem wohl definierten Bereich an den Pulmonalvenen vernarbt und somit elektrische Potentiale reduziert werden können. Die vorgelegte Studie zeigt für die Hochdosisbestrahlung erstmalig eine signifikante Dosiswirkungsbeziehung für die Fibroseerzeugung im Herzen mit Vernarbungen ab 32.5 Gy. Damit wurde belegt, dass die aus vorherigen Studien vermutete Dosis von 25 Gy eindeutig nicht für eine Pulmonalvenenisolation ausreicht. Im Vergleich zu anderen Organen wie Rückenmark oder Oesophagus zeigt sich für die Herzradiochirurgie auf Grund inhomogener Zellreaktionen eine diffusere und flachere Dosiswirkungsbeziehung im Herzmuskelgewebe. Dennoch scheint sich die Radiochirurgie als Energieform für die Behandlung von Vorhofflimmern potentiell zu eignen. Besonders Patienten mit hohem Risiko für eine invasive Katheterablation könnten von der Behandlung profitieren. Kollateralschäden wurden in dieser Studie nicht beobachtet, jedoch bleibt unklar, ob von einem jungen gesunden Schwein bei einer maximalen Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten auf ältere Patienten mit Vorhofflimmern geschlossen werden kann. Für eine radiochirurgische Behandlung der Pulmonalvenen mit 32.5 Gy beim Menschen könnte der Oesophagus mit Dosisgrenzen um 20 Gy ein limitierender Faktor sein. Zudem werden strahleninduzierte karzinogene Risiken und Herzkrankheitsrisiken Kontraindikationen zur Herzradiochirurgie junger Patienten darstellen. Weitere Studien oberhalb der gefundenen Mindestdosis sind daher erforderlich, bevor möglicherweise erste Anwendungen am Menschen erfolgen können.

6. Literaturverzeichnis

- [1] European Heart Rhythm Association (EHRA); European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); American College of Cardiology (ACC); American Heart Association (AHA); Society of Thoracic Surgeons (STS), Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007 Jun;4(6):816-61.
- [2] Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D: 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. *Europace*. 2012 Apr;14(4):528-606.
- [3] Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):659-66.
- [4] European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society, Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL; American College of Cardiology; American Heart

- Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Aug 15;48(4):854–906.
- [5] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001; 285:2370-2375.
- [6] Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994 Mar 16;271(11):840-4.
- [7] Schnabel RB, Wilde S, Wild PS, Munzel T, Blankenberg S. Vorhofflimmern: Prävalenz und Risikofaktorenprofil in der Allgemeinbevölkerung. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(16): 293-9.
- [8] Kerr CR, Boone J, Connolly SJ, Dorian P, Green M, Klein G, Newman D, Sheldon R, Talajic M. The Canadian Registry of Atrial Fibrillation: A Noninterventional Follow-up of Patients After the First Diagnosis of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 1998 Oct 16;82(8A):82N-85N.
- [9] European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* 2010 Oct;12(10):1360-420.
- [10] Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2006 May;119(5):448.e1-19.
- [11] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991 Aug;22(8):983-8.
- [12] Benjamin EJ et al.: Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study, *Circulation* 1998; 98:946-952.
- [13] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent

- stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):857-67.
- [14] Duray GZ, Schmitt J, Hohnloser SH. Dronedaron Therapy in Atrial Fibrillation: A Summary of Recent Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010 Dec;15(4 Suppl):19S-23S.
- [15] McNamara RL, Bass EB, Miller MR, Segal JB, Goodman SN, Kim NL, Robinson KA, Powe NR. Management of new onset atrial fibrillation. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2000 May;(12):1-7.
- [16] Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD005049.
- [17] Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002 Dec 5;347(23):1825-33.
- [18] Ionescu-Iltu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Wynant W, Richard H, Pilote L. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2012 Jul 9;172(13):997-1004.
- [19] Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Böcker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet.* 2002 Oct 26;360(9342):1275-9.
- [20] Cox JL, Schuessler RB, Cain ME, Corr PB, Stone CM, D'Agostino HJ Jr, Harada A, Chang BC, Smith PK, Boineau JP. Surgery for atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1989 Jul;1(1):67-73.
- [21] Weimar T, Schena S, Bailey MS, Maniar HS, Schuessler RB, Cox JL, Damiano RJ Jr. The cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Feb;5(1):8-14.
- [22] Chen HS, Wen JM, Wu SN, Liu JP. Catheter ablation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Apr 18;4:CD007101.
- [23] Boersma LV, Castella M, van Boven W, Berruezo A, Yilmaz A, Nadal M, Sandoval E, Calvo N, Brugada J, Kelder J, Wijffels M, Mont L. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation.* 2012 Jan 3;125(1):23-30.

- [24] Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA; ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy and Radiofrequency Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Controlled Trial, *JAMA*. 2010 Jan 27;303(4):333-40.
- [25] Pappone C, Vicedomini G, Augello G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, Petretta A, Giannelli L, Calovic Z, Guluta V, Tavazzi L, Santinelli V. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011 Dec;4(6):808-14.
- [26] Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2012 Oct 25;367(17):1587-95.
- [27] Markowitz SM. Ablation of Atrial Fibrillation: Patient Selection, Technique, and Outcome. *Curr Cardiol Rep*. 2008 Sep;10(5):360-6.
- [28] Higgs ZC, Macafee DA, Braithwaite BD, Maxwell-Armstrong CA. The Ultrainger technique: 50 years on. *Lancet*. 2005 Oct 15-21;366(9494): 1407-9.
- [29] Rotter M, Takahashi Y, Sanders P, Haïssaguerre M, Jaïs P, Hsu LF, Sacher F, Pasquié JL, Clementy J, Hocini M. Reduction of fluoroscopy exposure and procedure duration during ablation of atrial fibrillation using a novel anatomical navigation system. *Eur Heart J*. 2005 Jul;26(14):1415-21.
- [30] Weiss C, Willems S, Risius T, Hoffmann M, Ventura R, Meinertz T. Functional disconnection of arrhythmogenic pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation guided by combined electroanatomical (CARTO) and conventional mapping. *J Interv Card Electrophysiol*. 2002 Jul;6(3):267-75.
- [31] Caponi D, Corleto A, Scaglione M, Blandino A, Biasco L, Cristoforetti Y, Cerrato N, Toso E, Morello M, Gaita F. Ablation of atrial fibrillation: does the addition of three-dimensional magnetic resonance imaging of the left atrium to electroanatomic mapping improve the clinical outcome? A randomized comparison of Carto-Merge vs. Carto-XP three-dimensional mapping ablation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2010 Aug;12(8):1098-104.
- [32] Brooks AG, Wilson L, Kuklik P, Stiles MK, John B, Shashidhar, Dimitri H, Lau DH, Roberts-Thomson RL, Wong CX, Young GD, Sanders P. Image integration using NavX Fusion: initial experience and validation. *Heart Rhythm*. 2008;5(4):526-35.

- [33] Eitel C, Hindricks G, Dagres N, Sommer P, Piorkowski C. EnSite Velocity cardiac mapping system: a new platform for 3D mapping of cardiac arrhythmias, *Expert Rev Med Devices*. 2010 Mar;7(2):185-92.
- [34] Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, Farré J, Anderson RH, Sánchez-Quintana D. Architecture of the Pulmonary Veins: Relevance to Radiofrequency Ablation. *Heart*. 2001 Sep;86(3):265-70.
- [35] Lacomis JM, Wigginton W, Fuhrman C, Schwartzman D, Armfield DR, Pealer KM. Multi-Detector Row CT of the Left Atrium and Pulmonary Veins before Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation, *Radiographics*. 2003 Oct;23 Spec No:S35-48; discussion S48-50.
- [36] Cronin P, Sneider MB, Kazerooni EA, Kelly AM, Scharf C, Oral H, Morady F. MDCT of the Left Atrium and Pulmonary Veins in Planning Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation: A How-To Guide, *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Sep;183(3):767-78.
- [37] Saremi F, Krishnan S. Cardiac Conduction System: Anatomic Landmarks Relevant to Interventional Electrophysiologic Techniques Demonstrated with 64-Detector CT. *Radiographics*. 2007 Nov-Dec;27(6):1539-65; discussion 1566-7.
- [38] Piorkowski C, Kircher S, Arya A, Gaspar T, Esato M, Riahi S, Bollmann A, Husser D, Staab C, Sommer P, Hindricks G. Computed Tomography Model Based Treatment of Atrial Fibrillation and Atrial Macroreentrant Tachycardia. *Europace*. 2008 Aug;10(8):939-48.
- [39] Sohns C, Sohns JM, Bergau L, Sossalla S, Vollmann D, Lühje L, Staab W, Dorenkamp M, Harrison JL, O'Neill MD, Lotz J, Zabel M. Pulmonary vein anatomy predicts freedom from atrial fibrillation using remote magnetic navigation for circumferential pulmonary vein ablation. *Europace*. 2013 Aug;15(8):1136-42.
- [40] Bai R, Di Biase L, Valderrabano M, Lorgat F, Mlcochova H, Tilz R, Meyerfeldt U, Hranitzky PM, Wazni O, Kanagaratnam P, Doshi RN, Gibson D, Pisapia A, Mohanty P, Saliba W, Ouyang F, Kautzner J, Gallingshouse GJ, Natale A. Worldwide experience with the robotic navigation system in catheter ablation of atrial fibrillation: methodology, efficacy and safety. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Aug;23(8):820-6.
- [41] Bradfield J, Tung R, Mandapati R, Boyle NG, Shivkumar K. Catheter ablation utilizing remote magnetic navigation: a review of applications and outcomes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012 Aug;35(8):1021-34.
- [42] Oral H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, Veerareddy S, Pelosi F Jr, Morady F. Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Segmental Pulmonary Vein Ostial Ablation Versus Left Atrial Ablation. *Circulation*. 2003 Nov

- 11;108(19):2355-60.
- [43] Di Biase L, Elayi CS, Fahmy TS, Martin DO, Ching CK, Barrett C, Bai R, Patel D, Khaykin Y, Hongo R, Hao S, Beheiry S, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Santarelli P, Potenza D, Fanelli R, Massaro R, Wang P, Al-Ahmad A, Arruda M, Themistoclakis S, Bonso A, Rossillo A, Raviele A, Schweikert RA, Burkhardt DJ, Natale A. Atrial Fibrillation Ablation Strategies for Paroxysmal Patients: Randomized Comparison Between Different Techniques. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009 Apr;2(2):113-9.
- [44] Eitel C, Hindricks G, Sommer P, Gaspar T, Kircher S, Wetzel U, Dagres N, Esato M, Bollmann A, Husser D, Hilbert S, Zaker-Shahrak R, Arya A, Piorkowski C. Circumferential pulmonary vein isolation and linear left atrial ablation as a single-catheter technique to achieve bidirectional conduction block: The pace-and-ablate approach, *Heart Rhythm.* 2010;7(2):157-64.
- [45] Arentz T, Weber R, Bürkle G, Herrera C, Blum T, Stockinger J, Minners J, Neumann FJ, Kalusche D. Small or Large Isolation Areas Around the Pulmonary Veins for the Treatment of Atrial Fibrillation? Results From a Prospective Randomized Study. *Circulation.* 2007 Jun 19;115(24):3057-63.
- [46] Mun HS, Joung B, Shim J, Hwang HJ, Kim JY, Lee MH, Pak HN. Does additional linear ablation after circumferential pulmonary vein isolation improve clinical outcome in patients with paroxysmal atrial fibrillation? Prospective randomised study. *Heart.* 2012 Mar;98(6):480-4.
- [47] Shah RU, Freeman JV, Shilane D, Wang PJ, Go AS, Hlatky MA. Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Jan 10;59(2):143-9.
- [48] Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Packer D, Skanes A. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation.* 2005;111(9):1100-5.
- [49] Spragg DD, Dalal D, Cheema A, Scherr D, Chilukuri K, Cheng A, Henrikson CA, Marine JE, Berger RD, Dong J, Calkins H. Complications of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Incidence and Predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008 Jun;19(6):627-31.
- [50] Takahashi A, Kuwahara T, Takahashi Y. Complications in the catheter ablation of atrial fibrillation: incidence and management. *Circ J.* 2009 Feb;73(2):221-6.
- [51] Dagres N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, Arya A, Husser D, Rallidis LS, Kremastinos DT, Piorkowski C. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009 Sep;20(9):1014-9.

- [52] Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(19):1798-803.
- [53] Liu E, Shehata M, Liu T, Amorn A, Cingolani E, Kannarkat V, Chugh SS, Wang X. Prevention of esophageal thermal injury during radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012 Oct;35(1): 35-44.
- [54] Cury RC, Abbara S, Schmidt S, Malchano ZJ, Neuzil P, Weichet J, Ferencik M, Hoffmann U, Ruskin JN, Brady TJ, Reddy VY. Relationship of the esophagus and aorta to the left atrium and pulmonary veins: Implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2005 Dec;2(12):1317-23.
- [55] Kottkamp H, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Dorszewski A, Schirdewahn P, Gerds-Li JH, Hindricks G. Topographic variability of the esophageal left atrial relation influencing ablation lines in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005 Feb;16(2):146-50.
- [56] Daoud EG, Hummel JD, Houmsse M, Hart DT, Weiss R, Liu Z, Augostini R, Kalbfleisch S, Smith MC, Mehta R, Gangasani A, Raman SV. Comparison of computed tomography imaging with intraprocedural contrast esophagram: Implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008 Jul;5(7):975-80.
- [57] Good E, Oral H, Lemola K, Han J, Tamirisa K, Igic P, Elmouchi D, Tschopp D, Reich S, Chugh A, Bogun F, Pelosi F Jr, Morady F. Movement of the esophagus during left atrial catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Dec 6;46(11):2107-10.
- [58] Sra J, Krum D, Malloy A, Bhatia A, Cooley R, Blanck Z, Dhala A, Anderson AJ, Akhtar M. Posterior left atrial-esophageal relationship throughout the cardiac cycle. *J Interv Card Electrophysiol*. 2006 Aug;16(2):73-80.
- [59] Koruth JS, Reddy VY, Miller MA, Patel KK, Coffey JO, Fischer A, Gomes JA, Dukkipati S, D'Avila A, Mitnacht A. Mechanical esophageal displacement during catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Feb;23(2):147-54.
- [60] Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*. 1951 Dec 13;102(4):316-9.
- [61] Lasak JM, Gorecki JP. The history of stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *Otolaryngol Clin North Am*. 2009 Aug;42(4):593-9.
- [62] Martin A, Gaya A. Stereotactic body radiotherapy: a review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 Apr;22(3):157-72.
- [63] Chang BK, Timmerman RD. Stereotactic body radiation therapy: a comprehensive

- review. *Am J Clin Oncol*. 2007 Dec;30(6):637-44.
- [64] Hanno Krieger, Wolfgang Petzold: *Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz I: Grundlagen*. 1992. Teubner B.G. GmbH. ISBN 978-3-51923-052-6.
- [65] Hanno Krieger, Wolfgang Petzold: *Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz II: Strahlungsquellen, Detektoren und klinische Dosimetrie*. 1997. Teubner B.G. GmbH. ISBN 3-519-13078-5.
- [66] Michael Goitein: *Radiation Oncology: A Physicist's-Eye View*. 2008. Springer. ISBN-10: 0387726446.
- [67] Eric J. Hall, Amato J. Giaccia: *Radiobiology for the Radiologist*. 2005. Lippincott Williams & Wilkins. ISBN-10: 0781741513.
- [68] Fowler JF. 21 years of biologically effective dose. *Br J Radiol*. 2010 Jul;83(991):554-68.
- [69] Fowler JF. Sensitivity analysis of parameters in linear-quadratic radiobiologic modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Apr 1;73(5): 1532-7.
- [70] Park C, Papiez L, Zhang S, Story M, Timmerman RD. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Mar 1;70(3):847-52.
- [71] Andrews DW, Bednarz G, Evans JJ, Downes B. A review of 3 current radiosurgery systems. *Surg Neurol*. 2006 Dec;66(6):559-64.
- [72] Pattaranutaporn P, Wannissorn J, Chansilpa Y, Kakanaporn C, Onnomdee K, Mungkung N. Linac based radiosurgery (X-knife) for brain metastases. *J Med Assoc Thai*. 1997 May;80(5):282-6.
- [73] Dosimetric characteristics of Novalis shaped beam surgery unit. Yin FF, Zhu J, Yan H, Gaun H, Hammoud R, Ryu S, Kim JH. *Med Phys*. 2002;29(8):1729-38.
- [74] Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB, Kapatoes JM, Low DA, Murphy MJ, Murray BR, Ramsey CR, Van Herk MB, Vedam SS, Wong JW, Yorke E. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys*. 2006 Oct;33(10):3874-900.
- [75] Dieterich S, Cleary K, D'Souza W, Murphy M, Wong KH, Keall P. Locating and targeting moving tumors with radiation beams. *Med Phys*. 2008;35(12):5684-94.
- [76] Adler JR Jr, Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1997;69(1-4 Pt 2):124-8.
- [77] Kilby W, Dooley JR, Kuduvali G, Sayeh S, Maurer CR Jr. The CyberKnife Robotic Radiosurgery System in 2010. *Technol Cancer Res Treat*. 2010 Oct;9(5):433-52.
- [78] Kamino Y, Takayama K, Kokubo M, Narita Y, Hirai E, Kawawda N, Mizowaki T, Nagata Y, Nishidai T, Hiraoka M. Development of a four-dimensional image-

- guided radiotherapy system with a gimbaled X-ray head. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Sep 1;66(1):271-8.
- [79] Papiez L, Rangaraj D, Keall P. Real-time DMLC IMRT delivery for mobile and deforming targets. *Med Phys.* 2005 Sep;32(9):3037-48.
- [80] Naff, N.J. CyberKnife Radiosurgery in Neurosurgical Practice. *Neurosurg Q,* 2007;17(4):273-282.
- [81] Mantel F, Flentje M, Guckenberger M. Stereotactic body radiation therapy in the re-irradiation situation-a review. *Radiat Oncol.* 2013 Jan 5;8:7
- [82] Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007 Jan 15;32(2):193-9.
- [83] Gibbs IC, Patil C, Gerszten PC, Adler JR Jr, Burton SA. Delayed radiation-induced myelopathy after spinal radiosurgery. *Neurosurgery.* 2009 Feb;64(2 Suppl):A67-72.
- [84] Rades D, Veninga T, Hornung D, Wittkugel O, Schild SE, Gliemroth J. Single brain metastasis: whole-brain irradiation plus either radiosurgery or neurosurgical resection. *Cancer.* 2012 Feb 15;118(4):1138-44.
- [85] Niranjana A, Lunsford LD. A brief history of arteriovenous malformation radiosurgery. *Prog Neurol Surg.* 2013;27:1-4.
- [86] Leksell L. Stereotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia. *Acta Chir Scand.* 1971;137(4):311-4.
- [87] Adler JR Jr, Bower R, Gupta G, Lim M, Efron A, Gibbs IC, Chang SD, Soltys SG. Nonisocentric radiosurgical rhizotomy for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery.* 2009 Feb;64(2 Suppl):A84-90.
- [88] Kooshkabi A, Lunsford LD, Tonetti D, Flickinger JC, Kondziolka D. Gamma Knife thalamotomy for tremor in the magnetic resonance imaging era. *J Neurosurg.* 2013 Apr;118(4):713-8.
- [89] Quigg M, Broshek DK, Barbaro NM, Ward MM, Laxer KD, Yan G, Lamborn K. Radiosurgery Epilepsy Study Group. Neuropsychological outcomes after Gamma Knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsia.* 2011 May;52(5):909-16.
- [90] Solvason HB. Radiosurgical Neuromodulation for Refractory Depression. *Clinical Trials Gov.* 2011. NCT01403441.
- [91] National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03. 2010 June 14.
- [92] Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Irradiation. *Int J Radiat*

- Oncol Biol Phys. 1991 May 15;21(1):109-22.
- [93] Milano MT, Constine LS, Okunieff P. Normal Tissue Tolerance Dose Metrics for Radiation Therapy of major Organs. *Semin Radiat Oncol*. 2007 Apr;17(2):131-40.
- [94] Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, Ten Haken RK, Yorke ED. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S3-9.
- [95] Timmerman RD: An Overview of Hypofractionation and Introduction to This Issue of Seminars in Radiation Oncology. *Semin Radiat Oncol*. 2008 Oct;18(4):215-22.
- [96] Grimm J, LaCouture T, Croce R, Yeo I, Zhu Y, Xue J. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys*. 2011 Feb 8;12(2):3368.
- [97] Schipani S, Wen W, Jin JY, Kim JK, Ryu S. Spine radiosurgery: a dosimetric analysis in 124 patients who received 18 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Dec 1;84(5):e571-6.
- [98] Gomez DR, Hunt MA, Jackson A, O'Meara WP, Bukanova EN, Zelefsky MJ, Yamada Y, Rosenzweig KE. Low rate of thoracic toxicity in palliative paraspinal single-fraction stereotactic body radiation therapy. *Radiother Oncol*. 2009 Dec;93(3):414-8.
- [99] Hara R, Itami J, Kondo T, Aruga T, Uno T, Sasano N, Ohnishi K, Kiyozuka M, Fuse M, Ito M, Naoi K, Kohno Y. Clinical Outcomes of Single-Fraction Stereotactic Radiation Therapy of Lung Tumors, *Cancer*. 2006 Mar 15;106(6):1347-52.
- [100] Hof H, Muentner M, Oetzel D, Hoess A, Debus J, Herfarth K. Stereotactic Single-Dose Radiotherapy (Radiosurgery) of Early Stage NSCLC. *Cancer*. 2007 Jul 1;110(1):148-55.
- [101] Cox BW, Jackson A, Hunt M, Bilsky M, Yamada Y. Esophageal toxicity from high-dose, single-fraction paraspinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1;83(5):e661-7.
- [102] Le QT, Loo BW, Ho A, Cotrutz C, Koong AC, Wakelee H, Kee ST, Constantinescu D, Whyte RI, Donington J. Results of a Phase I Dose-Escalation Study Using Single-Fraction Stereotactic Radiotherapy for Lung Tumors. *J Thorac Oncol*. 2006 Oct;1(8):802-9.
- [103] Abelson JA, Murphy JD, Loo BW Jr, Chang DT, Daly ME, Wiegner EA, Hancock S, Chang SD, Le QT, Soltys SG, Gibbs IC. Esophageal tolerance to high-dose stereotactic ablative radiotherapy. *Dis Esophagus*. 2012 Sep-Oct;25(7):623-9.
- [104] Sindelar WF, Hoekstra HJ, Kinsella TJ, Barnes M, DeLuca AM, Tochner Z, Pass HI, Kranda KC, Terrill RE. Response of Canine Esophagus to Intraoperative

- Electron Beam Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988 Sep;15(3):663-9.
- [105] Tochner ZA, Pass HI, Sindelar WF, DeLuca AM, Grisell DL, Bacher JD, Kinsella TJ. Long Term Tolerance of Thoracic Organs to Intraoperative Radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;22(1):65-9.
- [106] Fajardo LF, Stewart JR. Experimental Radiation-Induced Heart Disease, *Am J Pathol.* 1970 May;59(2):299-316.
- [107] Fajardo LF, Stewart JR. Pathogenesis of radiation-induced myocardial fibrosis. *Lab Invest.* 1973 Aug;29(2):244-57.
- [108] Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, Constine LS. Radiation Injury to the Heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar 30;31(5):1205-11.
- [109] Stryker JA, Lee KJ, Abt AB. The Effects of X Radiation on the Canine Heart, *Radiat Res.* 1980 Apr;82(1):200-10.
- [110] Martinou M, Gaya A. Cardiac complications after radical radiotherapy. *Semin Oncol.* 2013 Apr;40(2):178-85.
- [111] Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, Mabuchi K, Marks LB, Mettler FA, Pierce LJ, Trott KR, Yeh ET, Shore RE. Radiatio-Related Heart Disease: Current Knowledge and Future Prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 1;76(3):656-65.
- [112] Andratschke N, Maurer J, Molls M, Trott KR. Late radiation-induced heart disease after radiotherapy. Clinical importance, radiobiological mechanisms and strategies of prevention. *Radiother Oncol.* 2011 Aug;100(2):160-6.
- [113] Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, Vagelos RH, Lee BK, Mariscal CS, Tate DJ, Horning SJ, Hoppe RT, Hancock SL. Screening for Coronary Artery Disease After Mediastinal Irradiation for Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol.* 2007 Jan 1;25(1):43-9.
- [114] Carr ZA, Land CE, Kleinerman RA, Weinstock RW, Stovall M, Griem ML, Mabuchi K. Coronary Heart Disease After Radiotherapy for Peptic Ulcer Disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Mar 1;61(3):842-50.
- [115] Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(11): 987-98.
- [116] Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, Marks LB. Radiation Dose-Volume Effects in the Heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S77-85.
- [117] Pankratov M, Benetti F, Vivian J. Method for non-invasive heart treatment. 2005. U.S. patent 6,889,695.

- [118] Soltys SG, Kalani MY, Cheshier SH, Szabo KA, Lo A, Chang SD. Stereotactic Radiosurgery for a Cardiac Sarcoma: A Case Report. *Technol Cancer Res Treat*. 2008 Oct;7(5):363-8.
- [119] Kaluza GL, Raizner AE, Mazur W, Schulz DG, Buergler JM, Fajardo LF, Tio FO, Ali NM. Long-Term Effects of Intracoronary β -Radiation in Balloon- and Stent-Injured Porcine Coronary Arteries. *Circulation*. 2001 Apr 24;103(16):2108-13.
- [120] Grise MA, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Cloutier DA, Leon MB, Tripuraneni P, Teirstein PS. Five-Year Clinical Follow-Up After Intracoronary Radiation: Results of a Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2002 Jun 11;105(23):2737-40.
- [121] Leter EM, Nowak PJ, Nieman K, Marijnissen JP, Carlier SG, de Pan C, Serruys PW, Levendag PC. Dosimetric comparison between high-precision external beam radiotherapy and endovascular brachytherapy for coronary artery in-stent restenosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Nov 15;54(4): 1252-8.
- [122] Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1315-23.
- [123] Guerra PG, Talajic M, Thibault B, Dubuc M, Roy D, Macle L, Leung TK, Arsenault A, Harel F, Grégoire J, Bonan R. Beta-Radiation for the Creation of Linear Lesions in the Canine Atrium. *Circulation*. 2004 Aug 24;110(8):911-4. Epub 2004 Aug 9.
- [124] Gilligan DM, Zakaib JS, Fuller I, Shepard RK, Dan D, Wood MA, Clemo HF, Stambler BS, Ellenbogen KA. Long-term outcome of patients after successful radiofrequency ablation for typical atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 Jan;26(1 Pt 1):53-8.
- [125] Winterfield JR, Mahapatra S, Wilber DJ. Catheter ablation of ventricular arrhythmias: targets, tactics, and tools. *Curr Opin Cardiol*. 2013 May;28(3):344-53.
- [126] Sharma A, Wong D, Weidlich G, Fogarty T, Jack A, Sumanaweera T, Maguire P. Noninvasive stereotactic radiosurgery (CyberHeart) for creation of ablation lesions in the atrium. *Heart Rhythm*. 2010 Jun;7(6):802-10.
- [127] Maguire P, Gardner E, Jack A, Zei P, Al-Ahmad A, Fajardo L, Ladich E, Takeda P. Cardiac radiosurgery (CyberHeart™) for treatment of arrhythmia: physiologic and histopathologic correlation in the porcine model. *Cureus*. 2011;3(8):e32.
- [128] Gardner EA, Sumanaweera TS, Blanck O, Iwamura AK, Steel JP, Dieterich S, Maguire P. In vivo dose measurement using TLDs and MOSFET dosimeters for cardiac radiosurgery. *J Appl Clin Med Phys*. 2012 May 10;13(3):3745.
- [129] Bizek P. Kosteneffektivitätsanalyse von Radiochirurgie bei Vorhofflimmern.

- Fachhochschule Lübeck. Masterarbeit. 2012.
- [130] Weerasooriya R, Jaïs P, Le Heuzey JY, Scaveé C, Choi KJ, Macle L, Raybaud F, Hocini M, Shah DC, Lavergne T, Clémenty J, Haïssaguerre M. Cost analysis of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003 Jan;26(1 Pt 2):292-4.
- [131] Chan PS, Vijan S, Morady F, Oral H. Cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(12):2513-20.
- [132] Fowler JF, Welsh JS, Howard SP. Loss of Biological Effect in Prolonged Fraction Delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 May 1;59(1):242-9.
- [133] Bruder R, Ernst F, Schlaefer A, Schweikard A. Real-Time PV Tracking in 3D Ultrasound of the Beating Heart. *Med Phys* 2009;36(6):2804.
- [134] Ernst F, Bruder R, Schlaefer A, Schweikard A. Forecasting pulsatory motion for non-invasive cardiac radiosurgery: an analysis of algorithms from respiratory motion prediction, *Int J CARS.* 2001; 6:1(93-101).
- [135] Teo BK, Dieterich S, Blanck O, Sumanaweera T, Gardner E: Effect of Cardiac Motion On the Cyberknife Synchrony Tracking System for Radiosurgical Cardiac Ablation. *Med Phys* 2009;36:2653.
- [136] Schweikard A, Glosser G, Bodduluri M, Murphy MJ, Adler JR. Robotic motion compensation for respiratory movement during radiosurgery. *Comput Aided Surg.* 2000;5(4):263-77.
- [137] Ector J, De Buck S, Loeckx D, Coudyzer W, Maes F, Dymarkowski S, Bogaert J, Heidbüchel H. Changes in left atrial anatomy due to respiration: impact on three-dimensional image integration during atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008 Aug;19(8):828-34.
- [138] Nicolini G, Vanetti E, Clivio A, Fogliata A, Cozzi L. Pre-clinical evaluation of respiratory-gated delivery of volumetric modulated arc therapy with RapidArc. *Phys Med Biol.* 2010 Jun 21;55(12):N347-57.
- [139] Werner R, Ehrhardt J, Schmidt-Richberg A, Heiss A, Handels H: Estimation of motion fields by non-linear registration for local lung motion analysis in 4D CT image data. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2010;5:595-605.
- [140] Ehrhardt J, Werner R, Schmidt-Richberg A, Handels H.: Statistical modeling of 4D respiratory lung motion using diffeomorphic image registration. *IEEE Trans Med Imaging.* 2011;30(2):251-65.
- [141] Werner R, Ehrhardt J, Schmidt-Richberg A, Albers D, Frenzel T, Petersen C, Cremers F, Handels H: Towards Accurate Dose Accumulation for Step-&-Shoot IMRT: Impact of Weighting Schemes and Temporal Image Resolution on the Estimation of Dosimetric Motion Effects. *Z Med Phys* 2012;22:109-22.

- [142] Gavin PR, Gillette EL. Radiation Response of the Canine Cardiovascular System. *Radiat Res.* 1982 Jun;90(3):489-500.
- [143] Molls M. CARDIORISK: An Integrated Project Funded by the European Commission in the 7th Framework Program for Nuclear Research and Training. FP7-Fission-2007-3.1.1. www.cardiorisk.eu (Tag des Zugriffs 27.09.2013)
- [144] Kharche S, Zhang H. Simulating the Effects of Atrial Fibrillation Induced Electrical Remodeling: A Comprehensive Simulation Study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2008;2008:593-6.
- [145] Veinot JP, Edwards WD. Pathology of Radiation-Induced Heart Disease: A Surgical and Autopsy Study of 27 Cases. *Hum Pathol.* 1996 Aug;27(8):766-73.
- [146] Crick SJ, Sheppard MN, Ho SY, Gebstein L, Anderson RH. Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure. *J Anat.* 1998; 193(1):105-19.
- [147] Swindle MM: Comparative Anatomy of the Pig. Technical Bulletin Sinclair Research Center. 2008.
- [148] Stricker-Krongrad A, Madsen TJ, Hanks BC, Brocksmith D, Liu J, Brown LD, Bouchard GF. Differential Cardiovascular Physiology and Pathology In Selected Lineages of Miniature Swine And Comparison To Human. Technical Bulletin Sinclair Research Center. 2013.
- [149] Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Clubb FJ Jr, Frazier KS. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Vet Pathol.* 2012 Mar;49(2):344-56.
- [150] Nishida K, Michael G, Dobrev D, Nattel S. Animal models for atrial fibrillation: clinical insights and scientific opportunities. *Europace.* 2010 Feb;12(2):160-72.
- [151] Voeller RK, Zierer A, Lall SC, Sakamoto S, Schuessler RB, Damiano RJ Jr. Efficacy of a novel bipolar radiofrequency ablation device on the beating heart for atrial fibrillation ablation: a long-term porcine study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Jul;140(1):203-8.
- [152] Hoffmann BA, Koops A, Rostock T, Müllerleile K, Steven D, Karst R, Steinke MU, Drewitz I, Lund G, Koops S, Adam G, Willems S. Interactive real-time mapping and catheter ablation of the cavotricuspid isthmus guided by magnetic resonance imaging in a porcine model. *Eur Heart J.* 2010 Feb;31(4):450-6.
- [153] Li XK, Pemberton J, Thomenius K, Dentinger A, Lowe RI, Ashraf M, Shung KK, Chia R, Stephens DN, O'Donnell M, Mahajan A, Balaji S, Shivkumar K, Sahn DJ. Development of an electrophysiology (EP)-enabled intracardiac ultrasound catheter integrated with NavX 3-dimensional electrofield mapping for guiding cardiac EP interventions: experimental studies. *J Ultrasound Med.* 2007 Nov;26(11):1565-74.

- [154] Schmidt EJ, Mallozzi RP, Thiagalingam A, Holmvang G, d'Avila A, Guhde R, Darrow R, Slavin GS, Fung MM, Dando J, Foley L, Dumoulin CL, Reddy VY. Electroanatomic mapping and radiofrequency ablation of porcine left atria and atrioventricular nodes using magnetic resonance catheter tracking. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009 Dec;2(6):695-704.
- [155] Nakahara S, Ramirez RJ, Buch E, Michowitz Y, Vaseghi M, de Diego C, Boyle NG, Mahajan A, Shivkumar K. Intrapericardial balloon placement for prevention of collateral injury during catheter ablation of the left atrium in a porcine model. *Heart Rhythm.* 2010 Jan;7(1):81-7.
- [156] Aidonidis I, Poyatzi A, Stamatiou G, Lymberi M, Molyvdas PA. Assessment of local atrial repolarization in a porcine acetylcholine model of atrial flutter and fibrillation. *Acta Cardiol.* 2009 Feb; 64(1):59-64.
- [157] Hopewell JW, Rezvani M, Moustafa HF. The pig as a model for the study of radiation effects on the lung. *Int J Radiat Biol.* 2000 Apr;76(4):447-52.
- [158] Medin PM, Foster RD, van der Kogel AJ, Sayre JW, McBride WH, Solberg TD. Spinal cord tolerance to reirradiation with single-fraction radiosurgery: a swine model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jul 1;83(3):1031-7
- [159] Radfar L, Sirois DA. Structural and functional injury in minipig salivary glands following fractionated exposure to 70 Gy of ionizing radiation: an animal model for human radiation-induced salivary gland injury. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 Sep;96(3):267-74.
- [160] Jahan R, Solberg TD, Lee D, Medin P, Tateshima S, De Salles A, Sayre J, Vinters HV, Viñuela F. An arteriovenous malformation model for stereotactic radiosurgery research. *Neurosurgery.* 2007 Jul;61(1):152-9; discussion 159.
- [161] Verheye S, Coussement PK, Salame MY, Fallahi P, Cui J, Chronos NA, King SB, Crocker IR, Robinson KA. High-dose external beam irradiation inhibits neointima formation in stented pig coronary arteries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Nov 1;51(3):820-7.
- [162] Verheule S, Wilson EE, Arora R, Engle SK, Scott LR, Olgin JE. Tissue structure and connexin expression of canine pulmonary veins. *Cardiovasc Res.* 2002 Sep;55(4):727-38.
- [163] Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH, Nattel S. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol.* 2003 Sep 15;551(Pt 3):801-13.
- [164] McGann CJ, Kholmovski EG, Oakes RS, Blauer JJ, Daccarett M, Segerson N, Airey KJ, Akoum N, Fish E, Badger TJ, DiBella EV, Parker D, MacLeod RS, Marrouche NF. New Magnetic Resonance Imaging-Based Method for Defining the

- Extent of Left Atrial Wall Injury After the Ablation of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 7; 52(15):1263-71.
- [165] Madsen LW, Jensen AL, Larsen S. Spontaneous lesions in clinically healthy, microbiologically defined Göttingen minipigs. *Scand. J Lab Anim Sci*. 1998;25:159-166.
- [166] Smith AC, Swindle MM. Preparation of swine for the laboratory. *ILAR J*. 2006;47(4):358-63.
- [167] Alstrup AKO. Anaesthesia and Analgesia in Ellegaard Göttingen Minipigs. 2010 May; http://minipigs.dk/fileadmin/filer/Publications/Anaesthesia_and_Analgesia_in_Ellegaard_Goettingen_Minipigs.pdf (Tag des Zugriffs 29.07.2013)
- [168] Nikolaou K, Flohr T, Knez A, Rist C, Wintersperger B, Johnson T, Reiser MF, Becker CR. Advances in cardiac CT imaging: 64-slice scanner. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2004 Dec;20(6):535-40.
- [169] Wulf J, Hädinger U, Oppitz U, Olshausen B, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of extracranial targets: CT-simulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame. *Radiother Oncol*. 2000 Nov;57(2):225-36.
- [170] Manka R, Buehrer M, Boesiger P, Fleck E, Kozerke S. Performance of simultaneous cardiac-respiratory self-gated three-dimensional MR imaging of the heart: initial experience. *Radiology*. 2010 Jun;255(3):909-16.
- [171] Bruder R, Ernst F, Schlaefer A, Schweikard A. A Framework for Real-Time Target Tracking in Radiosurgery using Three-dimensional Ultrasound. *Proc CARS 2011*;25:S306–S307.
- [172] Haegeli LM, Wolber T, Ercin E, Altwegg L, Krasniqi N, Novak PG, Sterns LD, Brunckhorst CB, Lüscher TF, Leather RA, Duru F. Double transseptal puncture for catheter ablation of atrial fibrillation: safety of the technique and its use in the outpatient setting. *Cardiol Res Pract*. 2010 Dec 13;2010: 295297.
- [173] Wang L, Feigenberg S, Fan J, Jin L, Turaka A, Chen L, Ma CM. Target repositional accuracy and PTV margin verification using three-dimensional cone-beam computed tomography (CBCT) in stereotactic body radiotherapy (SBRT) of lung cancers. *J Appl Clin Med Phys*. 2012 Mar 8;13(2):3708.
- [174] Grills IS, Hugo G, Kestin LL, Galerani AP, Chao KK, Wloch J, Yan D. Image-guided radiotherapy via daily online cone-beam CT substantially reduces margin requirements for stereotactic lung radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Mar 15;70(4):1045-56.
- [175] Van Esch A, Tillikainen L, Pyykkonen J, Tenhunen M, Helminen H, Siljamäki S, Alakuijala J, Paiusco M, Lori M, Huyskens DP. Testing of the analytical anisotropic algorithm for photon dose calculation. *Med Phys*. 2006 Nov;33(11):4130-48.

- [176] Herman Tde L, Hibbitts K, Herman T, Ahmad S.: Evaluation of pencil beam convolution and anisotropic analytical algorithms in stereotactic lung irradiation. *J Med Phys.* 2011 Oct;36(4):234-8.
- [177] Kroon PS, Hol S, Essers M. Dosimetric accuracy and clinical quality of Acuros XB and AAA dose calculation algorithm for stereotactic and conventional lung volumetric modulated arc therapy plans. *Radiat Oncol.* 2013 Jun 24;8(1):149.
- [178] Kron T, Clivio A, Vanetti E, Nicolini G, Cramb J, Lonski P, Cozzi L, Fogliata A. Small field segments surrounded by large areas only shielded by a multileaf collimator: comparison of experiments and dose calculation. *Med Phys.* 2012 Dec;39(12):7480-9.
- [179] Belec J, Ploquin N, La Russa DJ, Clark BG. Position-probability-sampled Monte Carlo calculation of VMAT, 3DCRT, step-shoot IMRT, and helical tomotherapy dose distributions using BEAMnrc/DOSXYZnrc. *Med Phys.* 2011;38(2):948-60.
- [180] Lobo J, Popescu IA. Two new DOSXYZnrc sources for 4D Monte Carlo simulations of continuously variable beam configurations, with applications to RapidArc, VMAT, TomoTherapy and CyberKnife. *Phys Med Biol.* 2010 Aug 21;55(16):4431-43.
- [181] Teke T, Bergman AM, Kwa W, Gill B, Duzenli C, Popescu IA. Monte Carlo based, patient-specific RapidArc QA using Linac log files. *Med Phys.* 2010;37(1):116-23.
- [182] van Elmpt W, Petit S, De Ruyscher D, Lambin P, Dekker A. 3D dose delivery verification using repeated cone-beam imaging and EPID dosimetry for stereotactic body radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2010 Feb;94(2):188-94.
- [183] Virchow R. *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre.* 1966. Olms Georg Ag. ISBN-10: 3487012650.
- [184] Avwioro G: *Histochemical Uses Of Haematoxylin - A Review.* *Int J Res Rev App Sci.* 2011;1:24-34.
- [185] Fisher RA. An absolute criterion for fitting frequency curves. *Messenger of Math.* 1912;41:155.
- [186] Fisher RA. *Statistical Methods and Scientific Inference.* 1973. Hafner Press. ISBN-10: 0028447409
- [187] Haley TJ. An Instrument for Plotting ED50 Curves. *Science.* 1947 Aug 15;106(2746):151.
- [188] Hill AV. The possible effects of the aggregation of the molecules of hemoglobin on its dissociation curves. *J. Physiol.* 1910;40:iv-vii.
- [189] Bortz J, Schuster C. *Kovarianzanalyse. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler.* 2010. 7. Auflage (S. 305–323). Springer. ISBN 978-3-642-12769-4.

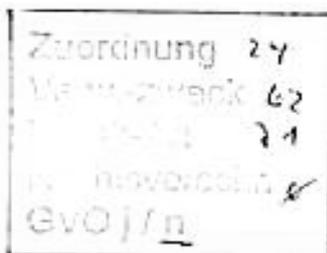
- [190] Horn D. A correction for the effect of tied ranks on the value of the rank difference correlation coefficient. *Educational Psychological Measurement*. 1942;3:686-690.
- [191] Calkins H, Ho S, Cabrera JA, Bella PD, Farre J, Kautzner J, Tchou P. Anatomy of the left atrium and pulmonary veins. In *Atrial Fibrillation Ablation: The State of the Art Based on the Venicechart International Consensus Document* (Natale A, Raviele A). 2008. Blackwell Publishing. ISBN: 9781405180382.
- [192] Schultz-Hector S. Radiation-induced heart disease: review of experimental data on dose response and pathogenesis. *Int J Radiat Biol*. 1992 Feb;61(2):149-60.
- [193] Saremi F, Krishnan S. Cardiac conduction system: anatomic landmarks relevant to interventional electrophysiologic techniques demonstrated with 64-detector CT. *Radiographics*. 2007 Nov-Dec;27(6):1539-65.
- [194] Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, Farré J, Anderson RH, Sánchez-Quintana D. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart*. 2001 Sep;86(3):265-70.
- [195] Ito H, Dajani KA. Evaluation of the Pulmonary Veins and Left Atrial Volume using Multidetector Computed Tomography in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rev*. 2009 January; 5(1): 17–21.
- [196] Sairanen H, Louhimo I, Tolppanen EM. Pulmonary vein diameter in normal children. *Pediatr Cardiol*. 1986;6(5):259-61.
- [197] Ou P, Marini D, Celermajer DS, Agnoletti G, Vouhé P, Sidi D, Bonnet D, Brunelle F. Non-invasive assessment of congenital pulmonary vein stenosis in children using cardiac-non-gated CT with 64-slice technology. *Eur J Radiol*. 2009 Jun;70(3):595-9.
- [198] Hertervig E, Kongstad O, Ljungstrom E, Olsson B, Yuan S. Pulmonary vein potentials in patients with and without atrial fibrillation. *Europace*. 2008 Jun;10(6):692-7.
- [199] Al-Ahmad A, Zei PC, Hsia HH, Gardner EA, Sumanaweera T, Blanck O, Jack A, Maguire P: Cardiac Ablation With CyberHeart (Robotic Radiosurgery): Pre-clinical Correlation Of EP Findings, Dose And Pathology In The Canine Left Atrium. *Proc Heart Rhythm*. 2010.
- [200] Hoogeman M, Prévost JB, Nuyttens J, Pöll J, Levendag P, Heijmen B: Clinical accuracy of the respiratory tumor tracking system of the cyberknife: assessment by analysis of log files. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 May 1;74(1):297-303.
- [201] Li R, Mok E, Chang DT, Daly M, Loo BW Jr, Diehn M, Le QT, Koong A, Xing L. Intrafraction verification of gated RapidArc by using beam-level kilovoltage X-ray images. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1;83(5):e709-15.
- [202] Boerma M. Experimental radiation-induced heart disease: past, present, and

- future. *Radiat Res.* 2012 Jul;178(1):1-6.
- [203] Schultz-Hector S, Trott K-R. Radiation induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:10-8.
- [204] Gillette SM, Gillette EL, Shida T, Boon J, Miller CW, Powers BE. Late radiation response of canine mediastinal tissues. *Radiother Oncol.* 1992 Jan;23(1):41-52.
- [205] Sindelar WF, Hoekstra H, Restrepo C, Kinsella TJ. Pathological tissue changes following intraoperative radiotherapy. *Am J Clin Oncol.* 1986 Dec;9(6):504-9.
- [206] Sindelar WF, Kinsella TJ. Normal tissue tolerance to intraoperative radiotherapy. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003 Oct;12(4):925-42.
- [207] de Boer WJ, Mehta DM, Timens W, Hoekstra HJ. The short and long term effects of intraoperative electron beam radiotherapy (IORT) on thoracic organs after pneumonectomy an experimental study in the canine model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Sep 1;45(2):501-6.
- [208] Gillette SM, Poulson JM, Deschesne KM, Chaney EL, Gillette EL. Response of the canine esophagus to irradiation. *Radiat Res.* 1998 Sep;150(3):365-8.
- [209] Guerra JM, Jorge E, Raga S, Gálvez-Montón C, Alonso-Martín C, Rodríguez-Font E, Cinca J, Viñolas X.: Effects of Open-Irrigated Radiofrequency Ablation Catheter Design on Lesion Formation and Complications: In Vitro Comparison of 6 Different Devices. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013 May 7. [Epub ahead of print]
- [210] Zheng X, Walcott GP, Rollins DL, Hall JA, Smith WM, Kay GN, Ideker RE.: Comparison of the temperature profile and pathological effect at unipolar, bipolar and phased radiofrequency current configurations. *J Interv Card Electrophysiol.* 2001 Dec;5(4):401-10.
- [211] Nakagawa H, Yamanashi WS, Pitha JV, Arruda M, Wang X, Ohtomo K, Beckman KJ, McClelland JH, Lazzara R, Jackman WM. Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with a saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation. *Circulation.* 1995 Apr 15;91(8):2264-73.
- [212] Pilcher TA, Saul JP, Hlavacek AM, Haemmerich D. Contrasting effects of convective flow on catheter ablation lesion size: cryo versus radiofrequency energy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008 Mar;31(3):300-7.
- [213] Hsiao YS, Kumon RE, Deng CX. Characterization of Lesion Formation and Bubble Activities during High Intensity Focused Ultrasound Ablation using Temperature-Derived Parameters. *Infrared Phys Technol.* 2013;60:108-117.
- [214] Aupperle H, Doll N, Walther T, Ullmann C, Schoon HA, Wilhelm Mohr F. Histological findings induced by different energy sources in experimental atrial

- ablation in sheep. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2005 Oct;4(5):450-5.
- [215] Rodemann HP, Blaese MA. Responses of normal cells to ionizing radiation. *Semin Radiat Oncol*. 2007 Apr;17(2):81-8.
- [216] Patyal B. Dosimetry aspects of proton therapy. *Technol Cancer Res Treat*. 2007 Aug;6(4 Suppl):17-23.
- [217] Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, Gerweck LE, Goitein M, Loeffler JS, Suit HD. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Jun 1;53(2):407-21.
- [218] Suzuki M, Kase Y, Yamaguchi H, Kanai T, Ando K. Relative biological effectiveness for cell-killing effect on various human cell lines irradiated with heavy-ion medical accelerator in Chiba (HIMAC) carbon-ion beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Aug 1;48(1):241-50.
- [219] Constantinescu A, Blanck O, Durante M, Bert C. Non-invasive treatment of atrial fibrillation with a scanned carbon ion beam. *Proc ICTR*. 2012.
- [220] Nam J, Deasy JO. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S10-9.
- [221] Barnes M, Pass H, DeLuca A, et al: Response of the mediastinal and thoracic viscera of the dog to intraoperative radiation therapy (IORT). *Int J Radiat Biol Phys* 13:371-378, 1987
- [222] Trakul N, Chang CN, Harris J, Chapman C, Rao A, Shen J, Quinlan-Davidson S, Fillion EJ, Wakelee HA, Colevas AD, Whyte RI, Dieterich S, Maxim PG, Hristov D, Tran P, Le QT, Loo BW Jr, Diehn M. Tumor volume-adapted dosing in stereotactic ablative radiotherapy of lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Sep 1;84(1):231-7.
- [223] Huang EX, Hope AJ, Lindsay PE, Trovo M, El Naqa I, Deasy JO, Bradley JD Heart irradiation as a risk factor for radiation pneumonitis. *Acta Oncol*. 2011 Jan;50(1):51-60.
- [224] Lindsay KA, Wheldon EG, Deehan C, Wheldon TE. Radiation carcinogenesis modelling for risk of treatment-related second tumours following radiotherapy. *Br J Radiol*. 2001 Jun;74(882):529-36.
- [225] Muracciole X, Régis J. Radiosurgery and carcinogenesis risk. *Prog Neurol Surg*. 2008;21:207-13. doi: 10.1159/000157166.
- [226] Sullivan RM, Mazur A. Stereotactic robotic radiosurgery (CyberHeart): a cyber revolution in cardiac ablation? *Heart Rhythm*. 2010;7(6):811-2.
- [227] Lagendijk JJ, Raaymakers BW, Raaijmakers AJ, Overweg J, Brown KJ, Kerkhof EM, van der Put RW, Hårdemark B, van Vulpen M, van der Heide UA. MRI/linac integration. *Radiother Oncol*. 2008;86(1):25-9.

- [228] Natale A, Raviele A, Al-Ahmad A, Alfieri O, Aliot E, Almendral J, Breithardt G, Brugada J, Calkins H, Callans D, Cappato R, Camm JA, Della Bella P, Guiraudon GM, Haïssaguerre M, Hindricks G, Ho SY, Kuck KH, Marchlinski F, Packer DL, Prystowsky EN, Reddy VY, Ruskin JN, Scanavacca M, Shivkumar K, Soejima K, Stevenson WJ, Themistoclakis S, Verma A, Wilber D; Venice Chart members. Venice Chart International Consensus document on ventricular tachycardia/ventricular fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010 Mar;21(3):339-79.
- [229] Nabar A, Rodriguez LM, Batra RK, Timmermans C, Cheriex E, Wellens HJ. Echocardiographic predictors of survival in patients undergoing radiofrequency ablation of postinfarct clinical ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002 Jan;13(1 Suppl):S118-21.
- [230] Zei PC, Soltys SG, Loo B, Al-Ahmad A, Gardner E, Maguire P: First-In-Man Treatment of Arrhythmia (Ventricular Tachycardia) Using Stereotactic Radiosurgery. *Proc HRS*. 2013.
- [231] Holz A, Lautamäki R, Sasano T, Merrill J, Nekolla SG, Lardo AC, Bengel FM. Expanding the versatility of cardiac PET/CT: feasibility of delayed contrast enhancement CT for infarct detection in a porcine model. *J Nucl Med*. 2009 Feb;50(2):259-65.
- [232] Pfeifer B, Hanser F, Seger M, Fischer G, Modre-Osprian R, Tilg B. Patient-specific volume conductor modeling for non-invasive imaging of cardiac electrophysiology. *Open Med Inform J*. 2008;2:32-41.
- [233] Frank GE, Trimmel H, Fitzgerald RD. Inspiratory oscillatory flow with a portable ventilator: a bench study. *Crit Care*. 2005 Aug;9(4):R315-22
- [234] Thomas CF, White JG.: Four-dimensional imaging: the exploration of space and time. *Trends Biotechnol*. 1998 Apr;16(4):175-82.

7. Anhang: Tierversuchsgenehmigung



Ministerium für Landwirtschaft,
Umwelt und ländliche Räume
des Landes Schleswig-Holstein



Ministerium für Landwirtschaft, Umwelt und ländliche Räume |
Postfach 71 51 | 24171 Kiel

Herrn
Prof. Dr. Dirk Rades
Klinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

02. Dec. 2010

Ihr Antrag vom: 11.10.2010

Mein Zeichen: V 312-72241.122-17 (100-10/10)

Herr Buttchereit

Telefon: 0431 988-7128
Telefax: 0431 988-7042

nachrichtlich:

Herrn Dr. R. Noël
Gemeinsame Tierhaltung
der Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

November 2010

Genehmigung zur Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Sehr geehrter Herr Prof. Rades,

gemäß § 8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 18. Mai 2006 (BGBl. I S. 1206), zuletzt geändert durch Gesetz vom 15. Juli 2009 (BGBl. I S. 1950), erteile ich Ihnen die Genehmigung, im Rahmen des Versuchsvorhabens

**Experimentelle Strahlentherapie / Strahlenchirurgie zur Behandlung
von Herzrhythmusstörungen mit Hilfe eines Linearbeschleunigers**

zu Versuchszwecken Eingriffe und Behandlungen an Tieren vorzunehmen.

Die Genehmigung ist mit folgenden Nebenbestimmungen verbunden:

1. Es dürfen bis zu 10 Mischweine verwendet werden.
2. Die Genehmigung ist bis zum 30. November 2012 befristet.
Sie kann auf formlosen, hinreichend begründeten Antrag um ein Jahr verlängert werden, sofern keine wesentlichen Änderungen der Genehmigungsvoraussetzungen eingetreten sind.
3. Leiter des Versuchsvorhabens:
Herr Prof. Dr. Dirk Rades

- 2 -

4. Sein Stellvertreter:
Herr PD Dr. Frank Bode
5. Wechselt der Leiter des Versuchsvorhabens oder sein Stellvertreter, so ist mir diese Änderung unverzüglich anzuzeigen; die Genehmigung gilt weiter, wenn sie nicht innerhalb eines Monats widerrufen wird.
6. Verantwortlicher Tierarzt nach § 9 Abs. 2 Nr. 8 Tierschutzgesetz:
Herr Dr. R. Noël
7. Weitere Nebenbestimmungen:
Die Genehmigung beschränkt sich zunächst auf die erste Phase der Versuchsplanung. Anschließend ist ein Zwischenbericht vorzulegen.

Die Bestimmungen der §§ 8, 9 und 9a Tierschutzgesetz sowie der §§ 116 und 117 des Landesverwaltungsgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 2. Juni 1992 (GVOBl. Schl.-H. S. 243) sind zu beachten.

Ich weise insbesondere darauf hin, dass Tierversuche nur durch den in § 9 Abs. 1 Tierschutzgesetz genannten Personenkreis durchgeführt werden dürfen.

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Zustellung schriftlich oder zur Niederschrift des Urkundsbeamten der Geschäftsstelle Klage beim Verwaltungsgericht Schleswig-Holstein in 24837 Schleswig, Brockdorff-Rantzau-Straße 13, erhoben werden.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Sekulla

8. Danksagung

Ich möchte mich als erstes bei den Menschen bedanken, die diese Studie möglich gemacht haben, insbesondere bei meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Frank Bode und der Abteilung für Elektrophysiologie der Medizinischen Klinik II sowie bei Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Dunst und Herrn Prof. Dr. med. Dirk Rades und der Klinik für Strahlentherapie für die großartige Unterstützung.

Großer Dank gebührt vorrangig der Klinik für Anästhesiologie, insbesondere Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Martin Grossherr und Herrn Dr. med. Sebastian Brandt für ihren großartigen Einsatz während der praktischen Durchführung der Studien. Ohne die Anästhesie wäre die Umsetzung der Studie nicht möglich gewesen.

Herrn Maximilian Gebhard und seinen Assistentinnen und Assistenten aus dem Institut für Pathologie gilt mein ganz besonderer Dank für die Leitung der Nekropsien und die Aufarbeitung der mikroskopischen Schnitte sowie den Klassifizierungen der pathologischen Ergebnisse.

Die biometrische Betreuung vor, während und nach den Experimenten, die Fallzahlplanung und die statistischen Auswertungen wurden von Herrn Dr. rer. pol. Reinhard Vonthein aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Statistik durchgeführt und begleitet. Dafür möchte ich ihm meinen tiefsten Dank aussprechen.

Für die diagnostische Begleitung, die Möglichkeiten der Benutzung der CT und MRT Geräte, seine Zeit und Mühen möchte ich herzlich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Peter Hunold aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin für danken.

Ohne die Medizin-Technischen, Operations- und Klinischen-Assistenten wären die Studien ebenfalls nicht denkbar gewesen, deshalb auch hier der Ausdruck meiner tiefen Dankbarkeit, insbesondere an Frau Katharina Franz (Medizinische Klinik II), Herrn Stefan Peters (St. Jude Medical), Frau Gabriele Seifarth, Herrn Karsten Gerüll, Herrn Roger Nadrowitz (Klinik für Strahlen-therapie), Herrn Armin Herzog und allen anderen beteiligten MTRA der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin.

Ein besonderer Dank geht an Frau Daniela Leverenz, Frau Anja Sennert und Frau Sandra Finke sowie Herrn Dr. vet. Ralf Noel und Herrn Dr. Dr. med. vet. Barthel Schmelting für die Überwachung der Studie. Vielen Dank auch an Herrn Dr. rer. nat. Dirk Theisen-Kunde für die Unterstützung. Für die Auswertungen der MonteCarlo- und 4D-

Dosis-Simulationen möchte ich mich bei Herrn Dr. Tony Popescu (BC Cancer, Canada) und Herrn Dr. rer. nat. Rene Werner (UKE, Hamburg) bedanken.

Persönlicher Dank gebührt auch den Helfern dieser Studie, die den Transport ermöglicht und den Zeitrahmen überhaupt realistisch umsetzbar machten, insbesondere Herrn Ralf Bruder mit großartiger Ultraschall Unterstützung (Institut für Robotik und Kognitive Systeme), Frau Jessica Leikel (UKSH), Frau Bettina Scharf, Frau Claudia Becker, Herrn Peter Rothenpieler (Universität zu Lübeck), Frau Marie-Christin Damme (Technische Universität Ilmenau) und allen anderen Helfern. Ohne Euch wäre die parallele Bestrahlungsplanung während MRT und EPU nicht möglich gewesen, daher verdient dies mehr als nur ein Dankeschön.

Für die spannenden Diskussionen um diese Studien zur Behandlung von Vorhofflimmern mittels Radiochirurgie möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. John Adler (Stanford und Varian, USA) und Herrn Prof. Dr. Ing. Achim Schweikard (Universität zu Lübeck) herzlich bedanken. Herr Prof. Schweikard brachte mich als Erster mit der Herzradiochirurgie in Kontakt.

Schließlich danke ich meiner Frau für den wirklich hervorragenden und herausragenden Support, die mir mit unglaublichem Einsatz den Rücken frei hielt und so diese Arbeit deutlich erleichtert hat.

Schlusswort

An dieser experimentellen Tierstudie waren 8 Kliniken und Institute der Universität zu Lübeck und mehr als 30 Personen unterstützend beteiligt. Ihnen gelten meine größte Anerkennung und mein tiefster Dank. Ich hoffe, dass eines Tages Patienten von dieser Behandlungsmethode profitieren können.

9. Lebenslauf

Persönliche Informationen

Name **Oliver Blanck**

Nationalität Deutsch

Geburtsdatum 09.08.1981

Geburtsort Lübeck

Berufsausbildung Diplom Informatiker (Dipl. Inf.)
Medizinphysik-Experte für
CyberKnife (MPE)



Beruflicher Werdegang

Zeitraum Mai 2005 bis Februar 2008

Positionen Werksstudent und Studentischer Mitarbeiter
für diverse Radiochirurgie Projekte

Arbeitgeber Institut für Robotik und Kognitive Systeme
Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck, Deutschland

Zeitraum Februar 2008 bis August 2010

Positionen Research Intern (J1 Visa)
Senior Radiation Planning Engineer (H1B Visa)

Arbeitgeber CyberHeart Inc
570 Del Ray Ave, Sunnyvale, CA-94085, USA

Zeitraum September 2010 bis heute

Positionen Wissenschaftlicher Mitarbeiter
für das Herzradiochirurgie Projekt

Arbeitgeber Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH)
Campus Lübeck, Klinik für Strahlentherapie
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck, Deutschland

Zeitraum Oktober 2010 bis heute

Positionen Leitender Medizinphysik-Experte
Koordinator für Forschung und Entwicklung

Arbeitgeber CyberKnife Mecklenburg-Vorpommern GmbH
Friedrich-Trendelenburg-Allee 2,
D-18273 Güstrow, Deutschland

Schulische und Berufliche Ausbildung

Zeitraum	August 1987 bis Juni 2001
Titel	Abitur mit Schwerpunkt Informatik/Mathe. Note: Gut (2.0)
Einrichtung	Ostsee-Gymnasium, Timmendorfer Strand, Deutschland
Zeitraum	Oktober 2002 bis Februar 2008
Titel	Diplom Informatiker (Dipl. Inf.) mit Nebenfach Medieninformation. Note: Gut (1.6)
Einrichtung	Universität zu Lübeck, Deutschland
Zeitraum	September 2010 bis Juni 2012
Titel	Medizinphysik-Experte für CyberKnife (MPE)
Einrichtung	UKSH, Klinik für Strahlentherapie, Lübeck, Deutschland CyberKnife Zentrum Norddeutschland, Güstrow, Deutschland

Besondere Auszeichnungen

Innovationspreis 2013 der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) für die Entwicklung der „**Radiochirurgie zur Behandlung von Vorhofflimmern**“

Patente

Sumanaweera T, Gardner E, Blanck O, Cai T, Uecker D, Maguire P. Heart Tissue Surface Contour-Based Radiosurgical Treatment Planning. United States Patent Application 20110166408

Sumanaweera T, Gardner E, Blanck O, Cai T, Uecker D, Maguire P. Heart Treatment Kit, System, and Method for Radiosurgically Alleviating Arrhythmia. United States Patent Application 20110166407

Klinische Betreuung wissenschaftlicher Arbeiten

Ipsen S. Ortung eines Ultraschallkopfes in stereoskopischen Röntgenbildern für den hybriden Bewegungsausgleich in der bildgestützten Strahlentherapie. Bachelorarbeit. Universität zu Lübeck. Institut für Robotik und Kognitive Systeme. 2013.

Bizek P. Kosteneffektivitätsanalyse von Radiochirurgie bei Vorhofflimmern. Masterarbeit. Fachhochschule Lübeck. 2012.

Savyon M. Radiochirurgische Bestrahlung bei Lungenkrebs: Eine Kosten-Nutzen-Analyse. Masterarbeit. Fachhochschule Lübeck. 2012

Anton S. Erarbeitung einer Marketingkonzeption eines medizinischen Netzwerkes für die zielgerichtete Entwicklung des internationalen Gesundheitstourismus. Diplomarbeit. Staatliche Studienakademie Dresden. 2012.

Klinische Betreuung wissenschaftlicher Arbeiten (cont.)

Bizek P, Savyon M. Beurteilung der medizinischen Effektivität stereotaktischer Strahlentherapie bei Patienten mit malignen Lungentumoren. Ein Literaturreview. Bachelorarbeit. Fachhochschule Lübeck. 2011

Damme MC. Filmbasierte Qualitätssicherung für die robotergestützte Radiochirurgie. Bachelorarbeit (In Vorbereitung). Technische Universität Ilmenau. 2013.

Wissenschaftliche Veröffentlichungen (Journal)

Schlaefer A, Blanck O, Schweikard A: Auto stereoscopic display of 3D dose distribution to assess beam placement for robotic radio surgery. Med Phys. 2005;32(6):2122.

Echner G, Kilby W, Lee M, Earnst E, Sayeh S, Schlaefer A, Rhein B, Dooley JR, Lang C, Blanck O, Lessard E, Maurer CR, Schlegel W: The design, physical properties, and clinical utility of an iris collimator for robotic radiosurgery. Phys Med Biol. 2009 Sep 21;54(18):5359-80.

Gardner E, Sumanaweera T, Blanck O, Iwamura A, Steel J, Dieterich S, Maguire P In vivo dose measurement using TLDs and MOSFET dosimeters for cardiac radiosurgery Journal of Applied Clinical Medical Physics, Vol. 13, No. 3, 2012

Stender B, Blanck O, Wang B, Schlaefer A. An active shape model for porcine whole heart segmentation from multi-slice computed tomography images. J CARS. Accepted.

Wolff K, Zhivov A, Blanck O, Hildebrandt G, Guthoff R, Walter U. Doppler-Duplex-Sonographie nach radiochirurgischer Behandlung mittels CyberKnife bei Aderhautmelanomen. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. Accepted.

Poppinga D, Schoenfeld A, Poppe B, Doerner KJ, Blanck O, Harder D. A new correction method serving to eliminate the parabola effect of flatbed scanners used in radiochromic film dosimetry. Med Phys. Accepted.

Blanck O, Bode F, Gebhard M, Hunold P, Brandt S, Bruder R, Vonthein R, Grossherr M, Rades D, Dunst J. Dose Escalation Study for Cardiac Radiosurgery in a Porcine Model. Radiother Oncol. Submitted.

Wissenschaftliche Veröffentlichungen (Kongressvorträge / Präsentierender Autor oder Erstautor)

Blanck O, Schlaefer A, Schweikard A. 3D visualization of radio surgical treatment plans - Experience with Java3D and VTK. ComplImage. 2006.

Blanck O, Dieterich S, Andratschke N, Hildebrandt G, Rades D. Treatment Planning and Delivery Quality Assurance for Robotic Radiosurgery. RSS. 2012.

Dürichen R, Blanck O, Ernst F, Dunst J, Rades D, Hildebrandt G, Schweikard A. Evaluation of a wavelet-based least mean square motion prediction algorithm for lung and liver patients. ESTRO. 2012.

**Wissenschaftliche Veröffentlichungen (Kongressvorträge /
Präsentierender Autor oder Erstautor) (cont.)**

Blanck O, Andratschke N, Wurster S, Rades D, Dunst J, Hildebrandt G. Monte Carlo Dosisberechnungen für robotergestützte Radiochirurgie in 150 Fällen: Verschreiben wir die richtige Dosis? DEGRO. 2012.

Blanck O, Krause J, Dürichen R, Andratschke N, Rades D, Dunst J, Hildebrandt G, Schweikard A, Schlaefer A. Clinical error analysis for robotic guided liver radiosurgery. AAPM. 2012.

Blanck O, Breyer HW, Schütt C, Ipsen S, Grimm J, Dunst J, Hildebrandt G. Qualitätssicherung und Ergebnisse zur Dosismessung für die CyberKnife Röntgen-Bildgebung. DGMP. 2012.

Blanck O, Andratschke N, Breyer HW, Stubert C, Schlaefer A, Schweikard A, Rades D, Dunst J, Hildebrandt G. Erweiterte Qualitätssicherung für die robotergestützte Radiochirurgie. DGMP 2012.

Blanck O, Andratschke N, Wurster S, Rades D, Dunst J, Hildebrandt G. Monte Carlo Dosisberechnungen für robotergestützte Radiochirurgie in 175 Fällen: Planen und verschreiben wir die richtige Dosis? DGMP 2012.

Blanck O, Bode F, Gebhard M, Hunold P, Brandt S, Bruder R, Schweikard A, Grossherr M, Rades D, Dunst J. Radiosurgery to create Lesions in the Pulmonary Vein Antrum: Preliminary Results in a Porcine Model and Possible Implications for the Treatment of Atrial Fibrillation. RSS. 2013.

Savyon M, Blanck O, Andratschke N, Hildebrandt G, Rentzsch O, Dunst J. Kosten-Nutzwert-Analyse der hypofraktionierte Strahlentherapie beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) im frühen Stadium. DEGRO. 2013.

Blanck O, Bode F, Gebhard M, Hunold P, Brandt S, Bruder R, Schweikard A, Grossherr M, Rades D, Dunst J. Radiochirurgisch erzeugte Läsionen im Antrum der Pulmonalvenen: Vorläufige Ergebnisse im Tiermodell und mögliche Implikationen für die Behandlung von Vorhofflimmern. DEGRO 2013.

Blanck O, Damme MC, Breyer HW, Dunst J, Hildebrandt G. Patientenspezifische Qualitätssicherung mittels EBT 3 und 3-Kanal-Dosimetrie mit Re-Kalibrierung für die robotergestützte Radiochirurgie. DGMP. 2013.

Blanck O, Bruder R, Jauer P, Ernst F, Schweikard A. Pilot-Phantomstudie zur ultraschallgeführten, robotergestützten Radiochirurgie. DGMP. 2013.