

Aus der Klinik für Strahlentherapie  
Geschäftsführende Direktorin: Prof. Dr. Engenhardt-Cabilic

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg

**PHAIR**

–

**Präoxygenierte Hypokapnische und Hyperventilierte Apnoe in der  
Strahlentherapie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten  
Humanmedizin

In dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Johannes Roth aus Heilbronn

Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: PD Dr. Strassmann

1. Korreferent:

**Vince Malum Bono**

Für meine Familie

## Abkürzungsverzeichnis und Symbolverzeichnis

ABC	Active Breath Hold
ALN	axilläre Lymphonodektomie
BH	Breath Hold Atemanhaltenmanöver
BE	Base Excess
BET	Brust erhaltende (chirurgische Mamma) Therapie
BRCA-1 / -2	Breast Cancer – related Gene -1 / -2
CI	Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CT/CCT	Computer Tomographie
CTV	Clinical Target Volume
d.h.	das heisst
DIBH	Deep Inspiration Breath Hold
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Evidence Based Medicine
etc.	Et cetera – des weiteren
et. al.	et altera
FB	Freie Atmung (Free Breathing)
FeCO <sub>2</sub>	relative inspiratorische Sauerstoffmenge
FiO <sub>2</sub>	Expiratorischer Kohlendioxidgehalt der Atemluft
°	Grad
>	grösser als
G1-T0-hbh	Gruppe 1 Zeitpunkt T0 in hBH – analog für Gruppe 2 etc.
GTV	Gross Target Volume
Gy	Gray
hBH/HBH	Apnoe nach Hyperventilation ohne Sauerstoff
HBO	Hyperbaric Oxygen Therapy
HV	Hyperventilation
H <sub>2</sub> O	Wasser
IF1	Intrafraktionell
IF 2	Interfraktionell

IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
i.W.	im Wesentlichen
<	kleiner als
LJ	Lebensjahre
mmHg	Millimeter Quecksilber Säule
mmol/l	Millimol pro Liter
Mio	Millionen
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
n	Anzahl der Teilnehmer einer Stichprobe
NTCP	Normal Tissue Complication Probability
ohBH	Apnoe nach Hyperventilation mit Sauerstoffalimentation
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
paCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
p <sub>av</sub> CO <sub>2</sub>	arteriovenöser Kohlendioxiddruck
p <sub>av</sub> O <sub>2</sub>	arteriovenöser Sauerstoffdruck
PET	Positronen Emissions Tomographie
pH	Protonenanzahl im Blut
PHA	Präoxygenierte Hyperventilierte Hypocapnische Apnoe
PHAIR	Präoxygenierte Hyperventilierte Hypocapnische Apnoe
	Induzierte Radiatio
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
Prozent (%)	Anteile von Hundert
PTV	Planning target Volume
RR	Relatives Risiko
ROS	Reactive Oxygen Species
SaO <sub>2</sub>	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
S <sub>av</sub> O <sub>2</sub>	arteriovenöse Sauerstoffsättigung
SBH	Standard BH ohne Hyperventilation, Hypocapnie, Sauerstoffgabe
SD	Standardabweichung
Sec	Sekunden
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SpO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck in Prozent
s.u.	Siehe Unten

TPR

T0, T1, T2, T3

UICC

v.a.

z.B.

Tissue Phantom Ratio

Zeitpunkte der Messungen

Union internationale contre le cancer

vor allem

zum Beispiel

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>11</b>
1.1	HINTERGRUND .....	11
1.2	STAND DER WISSENSCHAFT.....	13
1.2.1	MAMMAKARZINOM.....	13
1.2.2	INZIDENZ.....	13
1.2.3	THERAPIE BEIM MAMMAKARZINOM.....	13
1.2.4	UNTERSCHIEDE IM LINKS- UND RECHTSSEITIGEN MAMMAKARZINOM .....	14
1.2.5	RISIKOFAKTOREN DES MAMMAKARZINOMS .....	14
1.2.6	PROGNOSE UND MORTALITÄT BEIM MAMMAKARZINOM.....	15
1.2.7	STRAHLENTHERAPIE DES MAMMAKARZINOMS .....	16
1.2.8	ZIELVOLUMENDEFINITION .....	16
1.2.9	GRUNDLAGEN DER DOSISBERECHNUNG.....	17
1.2.10	BESTRAHLUNGSPLANUNG.....	18
1.2.11	INTENSITY MODULATED RADIO THERAPY - IMRT .....	19
1.2.12	LAGERUNG UND ORGANBEWEGUNG.....	20
1.2.13	AUFHEBUNG DER ORGANBEWEGUNG.....	21
1.2.13.1.1	Gating.....	21
1.2.13.1.2	Breath Hold.....	22
1.2.14	APNOE .....	23
1.2.15	APNOEPHASEN .....	23
1.2.16	APNOEPHYSIOLOGIE .....	24
1.2.17	AUFGABENSTELLUNG .....	28
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>29</b>
2.1	STUDIENPLAN .....	29
2.1.1	VERSUCHSPLAN .....	29
2.1.2	VERSUCHSHISTORIE .....	29
2.1.3	STATISTIK.....	30
2.1.4	TESTKONVENTIONEN UND SICHERHEITSKRITERIEN .....	30
2.1.5	HAUPT- UND NEBENZIELKRITERIEN .....	31
2.1.6	EINSCHLUSSKRITERIEN .....	31

2.1.7	AUSSCHLUSSKRITERIEN .....	31
2.1.8	ABBRUCHKRITERIEN .....	31
2.1.9	GRUPPEN .....	32
2.2	TECHNISCHE EINRICHTUNGEN .....	32
2.2.1	VERSUCHSAUFBAU .....	36
2.3	VERSUCHSABLAUF .....	37
2.3.1	TRAINING .....	37
2.3.2	BESCHREIBUNG DES VERSUCHSDURCHFÜHRUNG .....	39
2.4	DATENDOKUMENTATION UND -ANALYSE.....	42
<b>3</b>	<b>VERSUCHSERGEBNISSE.....</b>	<b>44</b>
3.1	SAFETY ANALYSE .....	44
3.1.1	TOXIZITÄT .....	44
3.1.2	BLUTWERTE .....	44
3.1.2.1	pH.....	44
3.1.2.2	Base Excess.....	45
3.1.2.3	Aktuelles Bikarbonat .....	46
3.1.2.4	Laktat .....	47
3.1.2.5	Sauerstoffpartialdruck.....	48
3.1.2.6	Sauerstoffsättigung .....	49
3.1.2.7	pCO <sub>2</sub> .....	50
3.1.3	ATEMGASE UND VITALPARAMETER .....	51
3.1.4	KAPNOMETRIE .....	51
3.1.4.1.1	Gepoolt.....	51
3.1.4.1.2	Subgruppen.....	52
3.1.5	PULS .....	53
3.1.6	ATEMFREQUENZ.....	54
3.1.7	ERGEBNIS DER SAFETY ANALYSE.....	55
3.2	APNOE.....	56
3.2.1	APNOEVERLÄNGERUNG GESAMTGRUPPE.....	56
3.2.2	APNOEVERLÄNGERUNG SUBGRUPPEN.....	58
3.2.2.1.1	Gruppe A (Patientinnen) .....	58
3.2.2.1.2	Gruppe B (Probanden) .....	59
3.2.2.1.3	Interkollektiv.....	60
3.2.3	VERSUCHSDURCHFÜHRUNG.....	61
3.2.4	TRAINING .....	61



3.2.5	VERSUCHE.....	61
3.2.6	ERGEBNIS DER APNOEVERSUCHE .....	62
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>64</b>
4.1	SAFETYANALYSE .....	64
4.1.1	PH.....	64
4.1.2	BASE EXCESS .....	64
4.1.3	LAKTAT.....	66
4.1.4	SAUERSTOFFPARTIALDRUCK .....	66
4.1.5	SAUERSTOFFSÄTTIGUNG.....	67
4.1.6	FE <sub>CO<sub>2</sub></sub> ALS GASFRAKTION .....	69
4.1.7	HERZFREQUENZ .....	72
4.1.8	ATEMFREQUENZ.....	72
4.1.9	ERGEBNIS SAFETY ANALYSE.....	72
4.2	APNOEVERSUCHE.....	73
4.2.1	INTERPRETATION DER APNOEERGEBNISSE .....	73
4.2.2	PSYCHOLOGIE .....	75
4.2.3	INDIZIEN FÜR EINEN ABBRUCH AUS PSYCHISCHEN GRÜNDEN .....	75
4.2.4	INTERNAL-EXTERNAL LOCUS OF CONTROL MODELL.....	76
4.2.5	ELEMENTE DER APNOEVERLÄNGERUNG IN PHAIR.....	76
4.2.6	ANDERE APNOESTUDIEN .....	79
4.3	IMRT .....	80
4.3.1	APNOE UND RADIATIO .....	80
4.3.2	BEWERTUNG DER LITERATURDATEN ZUR ATEMVERSCHIEBLICHKEIT DER ORGANE ....	81
4.3.3	TECHNISCHE ASPEKTE.....	82
4.3.4	ATEMSTOP UND MATERIAL .....	82
4.3.4.1.1	Gruppe 1: “Inhouse” - Systeme .....	82
4.3.4.1.2	Gruppe 2: kommerzielle Systeme.....	83
4.3.4.1.3	In der Studie verwendetes Atemtriggerungs-System.....	83
4.3.5	SAUERSTOFFANREICHERUNG UND DENITROGENISIERUNG .....	85
4.3.6	HYPERVENTILATION .....	86
4.3.7	TECHNISCHE ASPEKTE DER PRÄOXYGENIERUNG.....	87
4.3.8	ATEMTECHNIK .....	88
<b>5</b>	<b>ERGEBNIS DER DISSERTATION.....</b>	<b>90</b>

5.1	KLINISCHE RELEVANZ .....	90
5.2	ATEMABHÄNGIGE ZIELVOLUMINA .....	90
5.3	NOTWENDIGKEIT WEITERER STUDIEN .....	91
<b>6</b>	<b>ANHÄNGE.....</b>	<b>93</b>
6.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	93
6.2	TABELLENVERZEICHNIS.....	94
6.3	FORMELVERZEICHNIS .....	94
6.4	QUELLEN.....	95
6.5	ANHÄNGE.....	105
6.5.1	ANHANG 1 DARSTELLUNG DER TUMORBEWEGUNG UND BESTRAHLUNGSFELDER.....	106
6.5.2	ANHANG 2 DARSTELLUNG DER ORGANBEWEGUNGEN UND LITERATURANGABEN ZU BREATH HOLD ZEITEN .....	110
6.5.3	ANHANG 3 APNOEZEITEN VON GESUNDEN PROBANDEN UND PATIENTEN MIT SOMATISCHEN UND PSYCHISCHEN ERKRANKUNGEN .....	114

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Ungefähr jede 10. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Dabei werden chirurgische, internistische und strahlentherapeutische Konzepte in der Therapie kombiniert, was mit Vorteilen und Risiken behaftet ist. Insbesondere ist verbessertes Outcome, als auch iatrogene Gewebeverluste und -traumata zu nennen [1]. Bis heute wird um ein optimiertes Therapieparadigma gerungen. So wurde mit der Vorstellung der IMRT 1994 [2] ein Verfahren vorgestellt, welches das Potential hat, coplanare opponierende Stehfelder als Standard für die Bestrahlung der Mamma abzulösen [3] und das mit der Tomotherapie eine Erweiterung erfährt. D.h. es stehen mit der IMRT und der Tomotherapie Bestrahlungstechniken zur Verfügung, die es ermöglichen, die Dosisverteilung im Bestrahlungsplanungs CT millimetergenau der Mamma anzupassen, um Lunge und Herz zu schonen. Jedoch stellt insbesondere die physiologische Verschieblichkeit gesunder und tumorös veränderter Gewebe und die atemabhängige Bewegung insbesondere der Mamma während der Bestrahlung einen wesentlichen Hinderungsgrund für diese millimetergenaue Anpassung dar [4]. D.h. diese innovativen Techniken können nur mit zusätzlicher Information über die Atembewegung des Tumors oder des zu bestrahlenden Organs eingesetzt werden. Hierzu werden Ersatzparameter wie die Thoraxwandbewegung oder eine fluroskopiegestützte Markerbewegung eingesetzt um zum Beispiel eine Bestrahlung in einer definierten Atemphase (Gating) zu ermöglichen oder eine Zielvolumenverfolgung (Tracking) durchzuführen. Dabei ist anzumerken, dass diese Techniken nur wenigen spezialisierten Kliniken und somit nur einem Teil der Patienten zur Verfügung stehen.

Demgegenüber zeigte Wong et al. schon 1999 dass Tumorfizierung durch eine Apnoe praktisch möglich ist, und Volhard zeigte 1908 dass Atmung nicht notwendigerweise mit Ventilation einhergeht, sondern kontinuierlich andauert, wenn genug Sauerstoff utilisierbar ist.

So ist mit der Vorstellung dieser Arbeit beabsichtigt, das Defizit des Verfahrens, nämlich die limitierte Apnoezeit, durch eine Hyperventilation unter Sauerstoff zu optimieren und nach Möglichkeiten zu suchen, apnoeische Radiatio in kurativen Konzepten möglich zu machen. Des Weiteren werden in dieser Arbeit die Bedingungen und Möglichkeiten der Apnoe analysiert und der Stand der Wissenschaft diskutiert. Dazu ist es notwendig, die wissenschaftliche Literatur von Fachgebieten wie der Anästhesie, der Sportmedizin und Physiologie einzubringen.

## 1.2 Stand der Wissenschaft

### 1.2.1 Mammakarzinom

### 1.2.2 Inzidenz

In Deutschland traten im Zeitraum von 1997-2000 etwa 1,5 Millionen bösartige Neuerkrankungen mit einer Gesamtinzidenz von 947,31 Menschen pro 100.000 Einwohner auf [5]. Davon entfielen in diesem Zeitraum 197.403 Fälle auf das Mamma Karzinom, die Inzidenz in Deutschland lag im vorgenannten Zeitraum bei 117,36 [6]. Metastasen können früh lymphogen, hämatogen oder per continuitatem in anderen gleichfalls atemverschieblichen Organen entstehen. Von allen atemverschieblichen Neuerkrankungen, und damit auch vom Mammakarzinom, werden 30-50 % in die Lunge metastasiert haben [7,8,9]. Für die USA gilt im Zeitraum 2003-2007, dass bei Diagnosestellung im Median das Alter 61 Jahre betrug. So gut wie keine Fälle (0,0%) traten im Alter von unter 20 Lebensjahren auf; 1.9% zwischen dem 20 und 34 LJ; 10.5% zwischen dem 35 und 44 LJ; 22.6% zwischen dem 45 und 54 LJ; 24.1% zwischen dem 55 und 64 LJ; 19.5% zwischen dem 65 und 74 LJ; 15.8% zwischen 75 und dem 84 LJ; und 5.6% bei über 85 jährigen. Bei Alterskorrigierten Inzidenzraten finden sich in den USA 122.9 Neuerkrankungen pro 100,000 Frauen pro Jahr. Diese Rate basiert auf den in 2003 bis 2007 diagnostizierten Fällen in 17 geographischen Gebieten die in SEER (s.u.) einfließen.

### 1.2.3 Therapie beim Mammakarzinom

Für die Behandlung des Mammakarzinoms gilt die S3 Leitlinie der Deutschen Krebs Gesellschaft (DKG). Die Leitlinie „stellt den aktuellen Wissenssstand zur Mammakarzinom-Erkrankung nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EBM) dar“ [10]. Dabei stellt die Bestrahlung der weiblichen Brustdrüse mit coplanaren tangentialen Stehfeldern mit Keilfiltern bei Dosen von 45-60 Gy in einem adjuvanten Konzept die Therapie der ersten Wahl dar. In neoadjuvanten Konzepten wird nach Chemotherapie ein Downgrading des Tumors vor chirurgischer Intervention erreicht. Dabei stellt, mit zunehmender Früherkennungsrate, die Brusterhaltende Therapie (BET) mit axillärer

Lymphonodektomie (ALN) das am wenigsten aggressive chirurgische Verfahren dar. In fortgeschrittenen Stadien ist die radikale Mastektomie und Radiatio des Tumorbettes ein Muß in der Behandlung. Die präventive Amputation der Brust, vor 15 Jahren noch Standard in der Therapie, ist heute Vergangenheit. Die Entwicklung fortschrittlicher Therapiekonzepte führt zu einer signifikanten Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeiträume und des Überlebens in Deutschland.

#### 1.2.4 Unterschiede im links- und rechtsseitigen Mammakarzinom

Hinsichtlich Inzidenz, Dignität und Therapie unterscheiden sich links- und rechtsseitige MK Tumoren nicht, wohl aber hinsichtlich der Therapiekonsequenzen [11]. Unter zeitgleicher Chemotherapie oder vorangegangener Chemotherapie steigt die Vulnerabilität gesunder und kranker Gewebe, sodass unter adjuvanter Strahlentherapie eine gesteigerte Gewebeschädigung im Zielgebiet unter Inkaufnahme einer höheren Nebenwirkungswahrscheinlichkeit [12,13] erzielt werden kann. Insbesondere bei einer Radiatio birgt das linksseitige MK höhere Risiken als das rechtsseitige, weil auch bei Verwendung flacher Tangenten das Herz regelmäßig im Bestrahlungsgebiet liegt. Bei Berücksichtigung der Cardiotoxizität einer durchgeführten Chemotherapie mit z.B. Doxorubicin oder Epirubicin kommt einer zusätzlichen Herzschädigung durch ionisierende Bestrahlung Bedeutung zu, vor allem deshalb, weil diese Behandlungskombination die Überlebensrate bei Karzinomen signifikant erhöht [14,15]. Dabei sind besonders bei linksseitiger Radiatio des Mamma Karzinoms Herz [16] und Lunge [17] bei einer Kombination von Strahlung und Chemotherapie erhöhten Risiken ausgesetzt [18], Diese Risiken werden aber in Verbindung mit einem besseren Therapieergebnis in Kauf genommen [19]. Dabei gibt es deutliche Hinweise darauf, dass das bestrahlte Lungenvolumen mit dem funktionellen Lungenschaden korreliert [20,21].

#### 1.2.5 Risikofaktoren des Mammakarzinoms

„Das Mammakarzinom (MK) ist die häufigste Krebserkrankung der Frau und für 24,5% aller Malignom-Neuerkrankungen bei Frauen verantwortlich. Das theoretische Risiko, bis zum Alter von 74 Jahren an Brustkrebs zu erkranken,

beträgt für jede anderweitig gesunde Frau ca. 8 %“ [22]. Die Erkrankung ist in Nordamerika und Nordeuropa häufiger als in Asien oder Afrika, Männer haben ein 150-mal geringeres Risiko zu erkranken. Neben den hereditären Risiken der Gene BRCA-1 und -2 [23] werden hormonelle Risiken durch hohe Östrogenspiegel [24] beschrieben, die jedoch geringfügig zu sein scheinen (Relatives Risiko [RR] 1,24). Bemerkenswert ist, dass ein ungleiches Brustvolumen einen Prädiktor für ein MK darstellt [25]. Nach den Daten der California Environmental Protection Agency (Cal/EPA), ist Passivrauchen ein Risikofaktor für junge prämenopausale Frauen mit einem RR von 1,68 bis 2,2 [26]. Ob eine Hormonsubstitution risikofördernd ist, kann noch nicht abschließend beurteilt werden [27], jedoch legen sinkende Inzidenzraten bei gleichzeitig sinkenden Verordnungen für Hormonersatztherapien nahe, dass ein Hormonersatz das Risiko steigert [28]. Zudem legen retrospektive Beobachtungen den Schluss nahe, dass stillende Frauen weniger häufig am Mammakarzinom erkranken als nicht-stillende. Als nutritive Trigger werden Fette und Alkohol angenommen, die einen messbaren Risikoanstieg (RR1,3) verursachen. Bemerkenswert ist eine spontane Inzidenzminderung unbekannter Ursache, die zu einem Verschwinden detektierter Brustkrebsfälle führt [29].

#### 1.2.6 Prognose und Mortalität beim Mammakarzinom

Ab den neunziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts nahm die Mortalität unter den Brustkrebspatientinnen ab, eine Entwicklung, die bis heute anhält. Jedoch steht das MK mit 365000 weiblichen Toten an zweiter Stelle der Europäischen Mortalitätsstatistik. Von ungefähr 2,06 Mio weiblichen Toten in 38 Europäischen Ländern mit Russland im Zeitraum 1995-1999 entfallen 17,7 % auf das MK. Von den 534.186 weiblichen Toten in Deutschland sind dies 17,08%, bzw. 91.232 Personen [30].

Diese vorgenannten Zahlen bedeuten, dass pro Tag in Europa schätzungsweise 203 Frauen an Brustkrebs sterben, von 100 neu diagnostizierten Krebserkrankungen 25 auf das MK entfallen und daraus 17 von 100 krebsbedingten Todesfällen resultieren. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in den USA (SEER) 1996-2002 im UICC-Stadium 0 bei ca. 100 %, im Stadium I bei 100%, im Stadium II bei 89 %, in Stadium III bei 60 % und im Stadium IV bei 21 % [31]. Die Entwicklung in Deutschland liegt schätzungsweise ähnlich wie die

im SEER ermittelten, jedoch fehlen einheitliche Zahlen aufgrund des Mangels eines zentralen Krebsregisters. Nach Vujovic et al liegt das altersunabhängige overall-survival der Stadien T0 N0 und T1 N0 im Zehnjahreszeitraum bei 67%, im Fünfjahreszeitraum bei 79,6% [32].

### 1.2.7 Strahlentherapie des Mammakarzinoms

Nach den Daten der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group aus dem Jahr 2000 muss vermutet werden, dass eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens durch Strahlentherapie bei brusterhaltender Therapie durch eine Erhöhung der nicht tumorbedingten Mortalität bei Langzeitüberlebenden, vor allem mit linksseitigem Mammakarzinom, insbesondere in Form von kardiovaskulären Nebenwirkungen erkaufte wird [33]. Besonderes Augenmerk liegt sowohl auf der „Normal Tissue Complication Probability“ (NTCP), also jenen Geweben, die während der Bestrahlung erfasst werden, ohne erkrankt zu sein, als auch auf der Dosisverteilung im Zielvolumen. Sowohl die Reduzierung der NTCP als auch die Verbesserung der Dosis-Zielvolumenverteilung beim Mammakarzinom haben zu dem Wunsch nach einer Aufhebung der durch die Atmung bedingten Verschiebung des Zielvolumens geführt, denn aufgrund der atembedingten Bewegung der Mamma und deren Repositionierungsungenauigkeiten sowie der sie unterliegenden Gewebe muss unabhängig von der Bestrahlungstechnik bei der Definition des Zielvolumens ein Sicherheitssaum von 1- 2 cm in allen Raumrichtungen berücksichtigt werden [34].

### 1.2.8 Zielvolumendefinition

Ziel jeder strahlentherapeutischen Behandlung ist die Bestrahlung des ehemaligen Tumorbettes unter gleichzeitiger Schonung und Erhaltung gesunder Gewebe. Dabei werden verschiedene Probleme aufgeworfen, die nachfolgend dargestellt werden. Bei der Bestrahlung atemverschieblicher Tumoren muss ein Kompromiss zwischen Dosis, Zielvolumen, Sicherheitsabstand zu gesundem Gewebe, Schonung von gesundem Gewebe, angewendeter Strahlungsart und Erreichbarkeit des Zieles gefunden werden, wobei Fehler durch Patientenlagerung, Dosisinhomogenitäten bei Bestrahlung und Zielvolumen-Planung berücksichtigt werden müssen [35,36]



### 1.2.9 Grundlagen der Dosisberechnung

Bei der Anwendung von Photonen wird dem Strahl ein definierter Widerstand in den Geweben entgegengesetzt, Photonen haben nur im Vakuum unbegrenzte Reichweite, sie gelten nach der Quantenelektrodynamik als Überträger elektromagnetischer Energie. Die Wahrscheinlichkeit ihrer Wechselwirkung hängt von der Strahlenqualität  $E_{ph}$  und dem Spektrum ihrer Energieverteilung ab, sowie von dem Material, aus welchem die Photonen emittiert werden, i.W. von der Ordnungszahl  $z$  und der Materialdichte  $q$ . Ihre Schwächung im durchstrahlten Gewebe folgt der Funktion:

$$(1) I(x) = I_0 \exp^{-\mu^* x}$$

#### Formel 1 Schwächungskoeffizient

Daraus ergibt sich für Photonenstrahlung, dass bei der Durchstrahlung verschiedener Gewebe unterschiedlich Schwächungskoeffizienten geplant werden müssen, um den Dosisaufbaueffekt, durch den Compton -Effekt entstehend [37], in der Tiefe nutzen zu können. Somit muss Formel (1) um den Koeffizienten der Gewebematrix ergänzt werden:

$$(2) \Phi(d) = \Phi_0 \exp\left(-\mu_w \int_0^d (\rho_e(d') / \rho_{e,w}) dd'\right)$$

#### Formel 2 Schwächungskoeffizient mit Berücksichtigung der Gewebematrix

$$(3) d_{rad} := \int_0^d (\rho_e(d') / \rho_{e,w}) dd'$$

#### Formel 3 Elektronendichte und Schwächungskoeffizient in Wasser

Dabei gibt (3) den Elektronendichtewerte und Schwächungskoeffizienten in Wasser an, in dem sich Photonenwirkung entfaltet, wobei  $d_{rad}$  die radiologische Tiefe des Strahls angibt. Die Dichtewerte des durchstrahlten Gewebes werden anhand der Grauwerte in den CT-Schnittbildern bestimmt und angepasst. Die alleinige Berücksichtigung von Wasser ist deshalb zulässig, weil Photonen hauptsächlich durch Bildung von Wasserstoffradikalen wirken, und non-H<sub>2</sub>O-Gewebeunterschiede deswegen vernachlässigt werden dürfen. Da Photonenstrahlung direkte und indirekte Ionisationsprozesse während den

Dosisaufbaueffekten auslöst, liegt ihre Wirkung vor allem bei tiefer liegenden Geweben. Die dort auftretende Dosis wird als eine Relation zwischen dem Gewebe und einem Phantom (Tissue Phantom Ratio, TPR) angegeben [38]:

$$(4) \text{TPR}(d,a) = D_{\text{Tissue}}(d,a) / D_{\text{Phantom}}(d_{\text{ref}},a)$$

**Formel 4 Dosisrelation zwischen Gewebe und Phantom**

Der zwischen dem Eintritt in die Gewebe und  $d_{\text{rad}}$  auftretende Dosisaufbaueffekt wird dargestellt mit der Formel nach Schoknecht [39] für die Tissue Maximum Ratio

$$(5) \text{TMR}(d,F/u) = a_e(d) T_0 e^{(-\mu - G_1 F/u)d} (1 - S_0 e^{-S_1 d})$$

**Formel 5 Formel nach Schoknecht für die Tissue Maximum Ratio**

Die Größen  $A_0$  und  $A_1$  hat Schoknecht tabellarisch für verschiedene Photonenenergiewerte publiziert [40].

$$(6) a_e(d) = 1 - A_0 e^{-A_1 d}$$

**Formel 6 Photonenenergiewerte nach Schoknecht**

Dieser Strahl deckt auf seinem Weg eine geometrische Figur ab, die Umbra. Da indirekte Ionisationsprozesse durch Gammaquanten induziert werden, entstehen im Grenzbereich des gezielten Strahls entlang des geplanten Strahlweges gleichfalls Ionisationsprozesse, wobei gilt, dass diese etwa um 20 bis 80% [41] schwächer sind als im Hauptstrahl. Diese Abschwächung setzt sich entlang der Strahlgrenzen fort, und heisst in der Gesamtheit Penumbra [42]. Die Strahlgeometrie wird auf der Strahlenquellenseite durch Kollimatoren [43] und durch Keile [44] modifiziert, bzw bei der IMRT durch Energiemodulationen und Multi-Leaf-Kollimatoren geformt.

1.2.10..... Bestrahlungsplanung

Die Planung besteht in der radiologischen Diagnostik mit Röntgenbildern und CT-Scans, Errechnung des dreidimensionalen Bestrahlungszieles aus dem CT-Datensatz und der Bestrahlungsplanung, wobei die Strahlengänge, deren Wirkung auf das Zielvolumen und gesunde Gewebe, sowie die Verteilung der Isodosen und die Penumbra berücksichtigt werden. In der Simulation werden die Patientinnen so gelagert, dass die Körperlage und Position achsengerecht zum Drehwinkel des Bestrahlungsgerätes liegt und dem CT-Datensatz entspricht. Diese Position wird auf den Körper des Patienten gezeichnet. Diese

Zeichnungen repräsentieren die Eintrittsstelle der Strahlen und das Dosisisozentrums, und dienen der visuellen Kontrolle der richtigen Repositonierung des Patienten. Aus der Simulation werden Röntgenbilder gewonnen, die bei einer Bestrahlungslagerung der Patientinnen mit der aktuellen Lage verglichen werden. Aus der Notwendigkeit der Senkung der NTCP und Maximierung der Ziel-Dosis-Verteilung heraus wurden verschiedene Ansätze zur Tumormobilisation geprüft, nämlich: Reduzierte Bestrahlungsdosis [45] gesteigerte Blockierung von Strahlen [46] Mehrfelderbestrahlung [47] Echtzeittumorverfolgung [48], Gating [49], Bauchpresse [50], willkürliche tiefe Inspiration, Active Breathing Control und IMRT (s.u.). Andere Ansätze wurden nach Erstbeschreibung nicht mehr weiterverfolgt.

#### 1.2.11 ..... Intensity Modulated Radio Therapy - IMRT

Die Einführung der IMRT hat sich seit 1994 zu einem erfolgreichen Konzept bei einer Bestrahlung entwickelt, bei der ein Dosis-Zielvolumen Ergebnis erzielt werden kann, welches state of the art ist. Insbesondere bei Zielvolumen, die sich schalenartig um eine Risikostruktur legen, wie beim Mammakarzinom, ist die IMRT konventionellen Tangenten überlegen.

Die von der IMRT gelöste Problematik liegt hier in der zielvolumenadäquaten Dosisverteilung im Zielgebiet unter gleichzeitiger Senkung der Dosisleistung in den peripheren Randlagen. Eine Anpassung des Dosisgradienten gelingt hier wesentlich besser als mit tangentialen Stehfeldern, auch wenn mehr als 2 tangentielle Felder und Keilfilter angewendet werden. Dem stehen technische Prozeduren entgegen, deren Komplexität durch eine inverse Bestrahlungsplanung, multiple Bestrahlungsfelder und aufwändige Bestrahlungsplanungen bedingt ist. Die Möglichkeit der IMRT, unsymmetrische Räume zu erfassen, erfährt ihre Grenzen in der Bewegung dieser Zielvolumen, insbesondere dann, wenn Lymphknoten in dem Bestrahlungsgebiet miterfasst werden sollen. Zudem erzwingt der Einsatz hochpräziser Bestrahlungskonzepte, wie IMRT oder Schwerionen, die Optimierung der Zielerfassung, um den erreichten technischen Benefit in klinische Ergebnisse übersetzen zu können. Nach Thilmann et. al [51] steht mit der IMRT eine viel versprechende Alternative bei der zielvolumenkonformen Dosisverteilung im Vergleich zu

anderen lokalen Dosisapplikationen zur Verfügung, insbesondere weil bei tief liegenden Tumoren und bei Tumoren, die in einem konkaven Gebiet von Normalgewebe umgeben sind, bessere Ergebnisse erzielt werden, als bei konventioneller Bestrahlung [52,53].

#### 1.2.12..... Lagerung und Organbewegung

Mit zunehmender Präzision der Bestrahlungsplanung erhält die Lagerung und Repositionierungsgenauigkeit des Körpers als auch des Zielgebietes eine besondere Bedeutung. Die exakte Repositionierung des Körpers geht nicht notwendigerweise mit der exakten Repositionierung des Zielgebietes einher [54], was besonders für die Mamma gilt. Speziell bei der extrathorakal gelegenen Mamma kann es sowohl zu Abweichungen des Tumorbettes im Zielvolumen, als auch zu Abweichungen des Zielvolumens über Risikoorganen, sowie auch zu komplexen Verschiebungen v.a. bei flatulierenden Mammae kommen. Deswegen ist es gängige Praxis mit einem Röntgenbild aus dem Beam-Eyes-View die Kongruenz von geplantes Gebiet und eingestelltem Feld zu überprüfen. Damit addieren sich mehrere Fehlerquellen notwendigerweise, denn in der Abfolge von Bestrahlungs-Planungs-CT, Bestrahlungs-Simulation und repetierter Bestrahlung ergeben sich zwangsläufig Fehler in der Positionsgenauigkeit, die zu einer Strahlenmehrbelastung gesunder Organe und damit zu einer Steigerung der NTCP führen. Um eine exakte Repositionierung zu garantieren müssen Fixationseinrichtungen gewählt werden [55]. Die Genauigkeit der Patientenrepositionierung ist eine notwendige, aber keinesfalls hinreichende Bedingung für eine Bestrahlung.

Die Tumorbeweglichkeit entzieht sich einer exakten Beschreibung. So konnte in Marburg [56] für Tumoren der Lunge gezeigt werden, dass sich apikale Tumoren sowohl in cranio-caudaler als auch in dorso-ventraler Richtung bewegen, oder in einer Bewegung die drei Achsen umfasst. Tatsächlich bewegen sich aber nicht nur Tumoren die in direkter topografischer Beziehung zur Lunge stehen, sondern auch solche, die in von der Lunge räumlich getrennten Organen behandelt werden. So konnte bei transkutaner Bestrahlung der Prostata gezeigt werden, dass die Prostata eine atemabhängige Bewegung von >8 mm Amplitude vollziehen kann [57]. Im Anhang 2 ist dargestellt, dass sich in Leber, Lunge, Brustkorb, Niere und Herz Amplituden von 4 bis 14 mm

vollziehen. Die konventionelle Bestrahlungsplanung erfolgt aber stets auf Basis einer anatomischen Querschnittsdarstellung anhand von CT – Bildern die in einem Zeitraum erfasst wurden, der ein Vielfaches eines einzelnen Atemzyklus entspricht. Die CT - Bestrahlungsplanung mit komplexen Intensitätsmatrizen scheitert letztendlich an der Integration der anatomischen Beweglichkeit von Organen, die sich sowohl in zeitlichen als auch in räumlichen Vektoren ausdrückt, da aktuell keine atemabhängige Bewegung berücksichtigt wird [58]. Zur Verdeutlichung dieses Problems wurden die folgenden, idealisierten Grafiken im Anhang 1 eingefügt.

### 1.2.13..... Aufhebung der Organbewegung

Neben der konkreten Fallsituation ist in den anderen Fächern der Nuklearmedizin Bedarf für Atemanhaltesituationen gegeben. Regelmäßig werden in der Cardioradiographie, der Radiochirurgie, sowie bei bildgebenden Verfahren (CT, MRT, PET) und in anderen klinischen Disziplinen Atemstopp gefordert. Auch in diesen Anwendungen zeichnen sich Vorteile ab, die in verbesserten Bildschärfen, höher auflösenden Details oder physiologischen Prozessdarstellungen als wünschenswerte Verbesserungen angesehen werden. Hier stehen zwei Aspekte gegeneinander, nämlich die Aufhebung der Organbewegung durch Atemstopp oder die Nachverfolgung der Organbewegung in den Gating-Verfahren.

#### 1.2.13.1.1 Gating

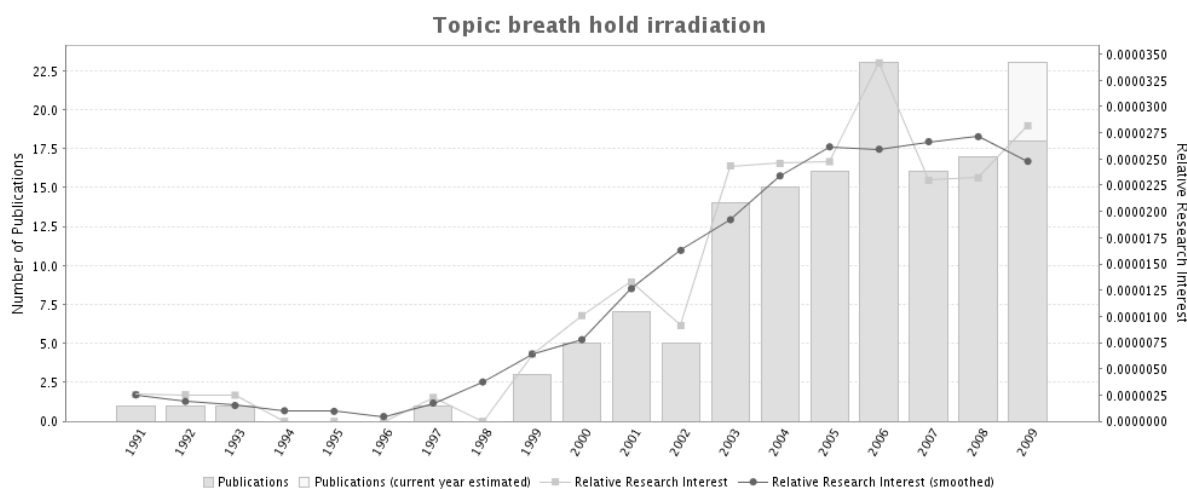
Seit 1988 ist das Gating-Verfahren bekannt [59]. Hierbei wird der Tumor intraoperativ oder in einer separaten Operation mittels Edelmetallsonden markiert, die in das Zielgebiet implantiert werden. Nach Bestrahlungsplanung wird mittels Fluoroskopie die Bewegung der Sonde im Tumor verfolgt und in dem Zeitpunkt  $t_x$ , auf dem die Planung basiert, bestrahlt. Die Vorteile sind offensichtlich, anstatt „blind“ das Integral über  $t_n$  zu bestrahlen, wird stroboskopartig nur in einem Zeitpunkt der Atemphase bestrahlt („adaptive Gating“ [60,61]), Abbildung 2 im Anhang 1 zeigt diese Situation.

Zum anderen wird mittels stereooptischer Infrarot-Systeme die Atemlage des Patienten verfolgt und bei Erreichen der definierten Atemlage die Strahlung getriggert. Die erforderliche Genauigkeit ergibt sich aus der Kombination beider

Verfahren. Ein weiterer Unterschied zu den nach genannten Breath Hold Verfahren besteht darin, dass in einer Expirationsphase bestrahlt wird, weil hier die Organbewegung aufgrund der maximalen physiologischen Muskelrelaxation am geringsten ist. Eine Mitwirkung des Patienten ist nicht erforderlich, da die Patienten während der gesamten Bestrahlung ihre Atmung beibehalten dürfen. Demgegenüber steht eine erhebliche Strahlenbelastung durch fortdauernde Fluoroskopie, enormer apparativer Aufwand und eine Verlängerung der Bestrahlungszeit, was angesichts zunehmender Fallzahlen und steigenden Kostendrucks eine ökonomische und funktionelle Mehrbelastung von Personal und vorhandener apparativer Ausstattung bedeuten kann.

### 1.2.13.1.2 Breath Hold

Nach der Erstpublikation 1999 durch Wong et. al. sind 143 Arbeiten erschienen, die sich direkt oder indirekt mit den Chancen von Atemanhaltenmanövern bei der strahlentherapeutischen Behandlung beschäftigen, davon 15, die sich explizit auf IMRT beziehen. Die Bedeutung der Arbeit von Wong et al [61] muss besonders hervorgehoben werden, weil hier erstmals gezeigt wurde, welcher Benefit durch Apnoe erreicht werden kann. In allen weiteren Arbeiten kommen die Autoren durchgängig zu dem Schluss, dass Atemanhalt in vielfacher Weise die Therapie positiv unterstützt und dass aufgrund der Verbesserungen weitere klinische Studien wünschenswert sind [63].



**Abbildung 1** Zunahme des klinischen Interesses an Breath Hold in der Strahlentherapie,

gemessen an der Zahl von veröffentlichten Publikationen. Vor 1999 erschienene Arbeiten beschäftigen sich mit den Vorteilen der Apnoe in der Bildgebung. Suchkriterien: breath hold AND Irradiation, Quelle: GoPubMed.com.

Dabei stellt jedoch die kurze Dauer des Atemanhalts bisher grundsätzlich einen limitierenden Faktor bei der Planung und der Therapie dar. Insofern sind die bisherigen Ergebnisse prospektiver Natur. Bei Atemstopmanövern sind zwei Verfahren etabliert, Bei der Deep Inspiration Breath Hold (DIBH), auch moderate DIBH (mDIBH), wird bei maximaler oder submaximaler Inspiration die Luft angehalten und der Luftweg mit einem Ventil verriegelt. Bei diesem Verfahren wird automatisch das Problem der Volumenmessung gelöst, da bei definierten Volumen der Luftweg geschlossen wird. Bei den ABC oder auch voluntary-Breath Hold genannten Verfahren wird ein Lungenvolumen festgelegt, bei dessen Erreichen ein Patient die Luft anhält. Das Erreichen der Schwelle wird spirometrisch gemessen und der Apnoebeginn an dieser Schwelle mit Hilfe von Biofeedback-Techniken von den Patienten beim Training erlernt. Dabei betrug die mittlere Atemanhaltezeit spontaner Atemstops im Rahmen der kontrollierten Atemstopmanöver 21,37 Sec [64, Anhang 3].

#### 1.2.14.....Apnoe

Dass Ventilation nicht notwendigerweise mit Atmung gleichzusetzen ist, zeigte Volhard [65]. Volhard wies bereits 1908 nach, dass durch ausreichende Belüftung der Lunge mit Sauerstoff eine Aufrechterhaltung der inneren Atmung möglich ist. Dass allein der Gasfluss ausreicht um Sauerstoff in die innere Atmung zu schleusen, wurde am Menschen mit einer achtminütigen Apnoezeit bereits 1951 bewiesen [66]. Die Gefahr einer Hyperkapnisierung wurde als vernachlässigbar eingestuft [67], auch wenn bei entsprechenden Versuchen an schlafenden Patienten in Intubationsnarkose bis zu 250mm Hg  $\text{paCO}_2$  ohne Konsequenzen anfielen [68].

#### 1.2.15.....Apnoephasen

Apnoephasen finden regelmäßig bei Tauchern und in der Anästhesie statt, jedoch unter Bedingungen, die nicht mit der einer Bestrahlungssituation vergleichbar sind. Die Vorteile einer Apnoe in der Strahlentherapie mit signifikanter Reduzierung der Differenz zwischen PTV und GTV, stehen in der

klinischen Anwendung jedoch nur dann in hinreichender Form zur Verfügung, wenn Apnoephasen ausreichend lang sind.

Apnoetaucher reduzieren ihren Hauptatemtrieb, das akkumulierende Kohlendioxid, durch eine Hyperventilation. Natürlicherweise stehen aber keine vergrößerten Sauerstoffspeicher zur Verfügung, so die Dauer des Tauchganges sowohl durch CO<sub>2</sub> als auch durch eine Hypoxie begrenzt wird. Die Ergänzung dieser Atemtechnik um die Inhalation eines Gasgemisch mit >96% Sauerstoff beinhaltet eine zeitgleiche Denitrogenisierung mit Sauerstoffakkumulation und hat damit das Potential sowohl hyperkapnische als auch hypoxische Zustände für eine längere Zeitdauer zu vermeiden.

In der klinischen anästhesiologischen Routine finden Hyperventilation, Präoxygenierung und Apnoe regelmäßig in der unmittelbaren präoperativen Phase statt. Durch Aufregung kommt es bei den meisten Patienten zu einer reaktiven Hyperventilation. Die iatrogene Präoxygenierung mit hohen Sauerstoffflussraten erfolgt in Erwartung der kurzfristig während der Intubation auftretenden Apnoe nach Gabe von Opioiden und Muskelrelaxantien, die zu einem vollständigen Atemstop führen. Diese Präoxygenierung führt zu einem sicheren Übergang des wachen Patienten in die operative Phase in Anästhesie. Präoxygenierungstechniken sind für Patienten weitaus weniger unangenehm als angenommen, sie sind Bestandteil klinischer anästhesiologischer Routine, da ihre Effektivität und der Zugewinn an Sicherheit die Vorbehalte überwiegen [69].

#### 1.2.16..... Apnoephysiologie

Atemanhaltezeiten sind bei Tauchern Gegenstand vielfältiger Untersuchungen, weil tiefenabhängig der Umgebungsdruck die Dynamik des Gasaustausches zwischen Lungen und Blut verändern [70]. Jedoch sind diese Erkenntnisse nicht auf die Physiologie unter Normalluftdruckbedingungen übertragbar.

In allen Fällen führt die aufgehobene äußere Atmung während der Apnoe zu einer Aufhebung der Kohlendioxidabgabe aus dem Blut an die Alveole und einer progredient abnehmenden Sauerstoffabgabe aus der Alveole in das Blut [71]. Die Aufnahmekapazität des Körpers für CO<sub>2</sub> ist theoretisch nahezu unbegrenzt, wobei neben der Aufnahme von Kohlendioxid im Blut (Haldane Effekt) der



Hauptspeicherort für CO<sub>2</sub> im niedrigperfundierten Organen wie dem Muskelsystem zu suchen ist [72]. Wesentliches Merkmal der Kohlendioxidakkumulation ist die Tatsache, dass diese Akkumulation am wachen Probanden einen Atemantrieb auslöst. Jedoch konnte noch nie ein Versuchsteilnehmer sein Kohlendioxid willentlich so stark anreichern, dass er dadurch einen Bewusstseinsverlust erreichte. So wurde von Schneider 1930 konstatiert:

„it ist practically impossible for a man at sea level to voluntarily hold his breath until he becomes unconscious“ [73].

Demgegenüber stehen nur begrenzte Sauerstoffkapazitäten, die auf die Lunge begrenzt sind, zur Verfügung. Das Vorhandensein der Speicher, ihre Utilisierbarkeit und ihre Verfügbarkeit limitieren die Überlebensdauer spezifischer Gewebe [74], wobei das ZNS in der tödlichen Ecke des Krogh-Gewebezyllinders die geringste Toleranzschwelle aufgrund des nahe Null liegenden Sauerstoffpartialdruckes hat [75].

Der Hypoxiegefahr begegnet der Körper mit verschiedenen physiologischen Reflexbögen. Dabei steht die Messung der Gasfraktionen im Glomus caroticum, Glomus aorticus und dem Stammhirn im Vordergrund, ergänzt durch Muskelspindelaktivitäten, Hering-Breuer-Reflex, Deflationsreflex und Juxtakapillären Reflex [76]. Im Vordergrund des Atemantriebes steht klassischerweise der steigende CO<sub>2</sub>-Spiegel des Blutes, sowie der pH-Spiegel. Der Sauerstoffspiegel ist nachrangig [77], und spielt nur bei Schädigungen der vorgenannten Rezeptoren eine Rolle. So gilt bisher, dass bei willkürlichen Atembewegungen der Atemanhalt solange aufrechterhalten werden kann, bis der Anstieg des CO<sub>2</sub> die willkürliche Apnoe unterbricht.

Nach neuesten Erkenntnissen [78] ist jedoch nicht der steigende Kohlendioxiddruck oder die Lungenkontraktion alleine der Faktor für das Erreichen des Breakpoints, sondern das Missverhältnis zwischen der Aktivität der respiratorischen Neurone und den chemischen und nicht-chemischen Afferenzen (z.B. Muskelspindeln in der Atemmuskulatur) aus der Peripherie in das ZNS und das Atemzentrum. Deswegen gelten Einflüsse durch erhöhtes Lungenvolumen und veränderte Gasfraktionen im Blut als apnoeförderlich. So

wurde dargestellt, dass sich der Atemantrieb ignorieren lässt, und dass durch eine Absenkung des CO<sub>2</sub> durch willkürliche Atemtechnik die Aktivität der respiratorischen Neurone für eine gewisse, individuelle Zeitdauer missachtet werden kann.

Die Voraussetzung zur länger andauernden Aufrechterhaltung einer Apnoe beruht auf ausreichender Sauerstoffzufuhr [79]. In der Hyperventilation lässt sich unter Sauerstoffzufuhr der intrapulmonale Stickstoffspeicher auswaschen, und dieser Auswaschvorgang ist die Voraussetzung zur Sauerstoffaufsättigung und damit zur mehrminütigen Diffusionsatmung [80] in der Apnoe, da bei der Stickstoffauswaschung unter Sauerstoffbelüftung das von Stickstoff befreite Lungenvolumen für Sauerstoff freigegeben wird.

Dazu eine theoretische Bilanzierung. Unter Normalbedingungen bei einem Durchschnittspatienten mit 75 kg Körpergewicht werden 500 ml Atemzugvolumen pro Atemzug bewegt. Davon werden 150 ml in die Totraumventilation investiert, 350 ml können genutzt werden. Von diesen müssen noch einmal etwa 20 ml CO<sub>2</sub> aus dem Alveolarraum abgezogen werden, weil diese Fraktion in die 350 ml Frischgasfraktion geht. So entfallen 21% auf Sauerstoff, aufgrund von Klimaveränderungen mittlerweile 0,0004 % auf Kohlendioxid, 78% auf Stickstoff, etwa 2% auf Wasserdampf, < 1 % auf Edelgase, Aerosole und andere Gase. Bei einer Ausatemgasfraktion von 17% Sauerstoff bezieht sich der physiologische Sauerstoffverbrauch somit auf ca 210 ml\*min<sup>-1</sup> pro Atemzug. Dies gestattet einen Atemanhalt von etwa 79 sec, da 210 ml einer Sättigung von >99% entsprechen und unter Apnoe die Sättigung abfällt, bis eine Hypoxische Schwelle von 80% erreicht ist. Pro Minute steigt der CO<sub>2</sub> Spiegel unter Ruhebedingungen um etwa 4 mmHg. Somit limitiert sich rechnerisch ein Atemanhalt ohne Sauerstoffzufuhr und Hyperventilation auf 79 sec bis zur Hypoxie und 6 Minuten durch ansteigendes CO<sub>2</sub> [81]. Erweitert man durch Stickstoffauswaschung, Hyperventilation und Lungenblähung die Volumenkapazität für reinen Sauerstoff, beträgt der Zugewinn etwa 4500 ml. Bei einem o.a.g. Verbrauch resultieren theoretisch etwa 20 min Atemanhaltezeit bei einem alveolären pCO<sub>2</sub> von 20 mmHg nach der Hyperventilation und 98%

psaO<sub>2</sub> unter suffizienter Hyperventilation und optimalen Umgebungsbedingungen [82].

Hyperventilationstechniken sind im Wesentlichen in der Tauchsportmedizin bekannt, weil sich anderweitig klinisch hierfür keine Notwendigkeit ergibt, sie sind im Rahmen von leistungsmedizinischen Modellen untersucht. Werden solche Techniken eingesetzt, werden für die geleistete Hyperventilationsarbeit weitere 70 ml O<sub>2</sub> pro Minute in Abschlag gebracht. Dabei reichen die gemessenen Zeiten bis zu 1205 sec nach Hyperventilation und Sauerstoffatmung mit Denitrogenisierung [83].

### 1.2.17.....Aufgabenstellung

Diese Dissertation beantwortet die Fragestellung, ob eine Apnoe durch Hyperventilation, Hypokapnie und Sauerstoffzufuhr beim Mammakarzinom zum Zweck der atemgesteuerten Tumorfizierung bei IMRT Hochpräzisionsbestrahlung verlängerbar ist, ob diese Apnoe gefahrlos zu erreichen und von den Teilnehmern durchführbar ist. Es handelt sich somit um eine Phase I Studie, die untersucht, ob weitere Arbeiten einen Benefit für Brustkrebspatientinnen in einer IMRT bieten.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienplan

#### 2.1.1 Versuchsplan

Die Studie ist einfach blind; und soll mit  $n = 20$  aus Quota-Stichprobe  $n=i$  durchgeführt werden. Dabei handelt es sich um zwei Gruppen mit je zwei Armen, nämlich zehn gesunde Probanden (Gruppe A) und zehn Patientinnen mit Mammakarzinom (Gruppe B).

Erster Arm (A):

4 minütige Normoventilation und anschliessender einminütiger Hyperventilation oder Hyperventilation bis  $\geq 19$  und  $\leq 22$  mmHG (Messung des  $\text{CO}_2$  in der Expiration) und anschließende Apnoe in normobarer Umgebungsluft. Messwerte sind die: Dauer des Atemanhaltmanövers, Sauerstoffsättigung,  $\text{FeCO}_2$ ,  $\text{FiO}_2$ ,  $\text{SpO}_2$ , Puls, Laktat und Blutgase.

Zweiter Arm(B):

4 minütige Normoventilation und anschliessende einminütige Hyperventilation unter 100% Sauerstoff oder Hyperventilation bis  $\geq 19$  und  $\leq 22$  mmHG und anschließender Apnoe unter normobaren Bedingungen: Dauer des Atemanhaltmanövers, Sauerstoffsättigung,  $\text{FeCO}_2$ ,  $\text{FiO}_2$ ,  $\text{SpO}_2$ , Puls, Laktat und Blutgase.

#### 2.1.2 Versuchshistorie

Die Fokussierung auf das Mammakarzinom erfolgte im Oktober 2004. Der Studienplan und der damit verbundene Ablaufplan wurden im August 2005 erstellt und vom Institut für Biometrie der Philipps Universität Marburg geprüft. Ein Ethikvotum wurde daraufhin eingereicht und die zuständige Ethikkommission des Universitätsklinikums stimmte im Februar 2006 nach Prüfung des Vorhabens zu.

Vor dem Experiment soll ein maximal einstündiges Training stattfinden, in dem die Teilnehmer die Atemtechnik, den Umgang mit dem System und die Abfolge

des Experimentes erlernen. Der Atemanhalt wird durch die Probanden/Patientinnen willentlich abgebrochen, oder bei einem  $\text{SaO}_2$  (Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung) von  $< 90\%$  vom Versuchsleiter abgebrochen. Ein Versuchsarm pro Gruppe wird unter Raumluft und ein Versuchsarm pro Gruppe wird unter Sauerstoffangebot mit 100% reinem Sauerstoff durchgeführt. Nach Prüfung des Studienvorhabens wurden mit ärztlichen Kollegen erste Versuche unternommen, um die prinzipielle Durchführbarkeit und auftretende Probleme zu erkennen. Daraufhin wurden die Versuchsplanung und das Studienprotokoll erstellt und der Ethikkommission zur Prüfung vorgelegt.

### 2.1.3 Statistik

Wilcoxon Test für zwei verbundene Stichproben mit  $H_0 = \mu_1 = \mu_2$ , Signifikanzniveau 95% mit Konfidenzintervall 95%.

Nullhypothese  $H_0$ :

die Verlängerung der Atemanhaltezeit ist klinisch irrelevant.

Alternativhypothese  $H_1$ :

$H_1^+$  = Die verlängerte Atemanhaltezeit ist klinisch relevant und unschädlich.

$H_1^-$  = Die verlängerte Atemanhaltezeit ist klinisch relevant und schädlich

### 2.1.4 Testkonventionen und Sicherheitskriterien

Die Prüfgröße wird mit 5% (signifikant) angesetzt. Die Schädlichkeit oder Unschädlichkeit wird durch versuchsbedingt normabweichende Blutwerte bestimmt. Die klinische Relevanz ( $H_1^+$ ) wird mit einer Verdopplung der patientenindividuellen Atemanhaltezeit unter Ruhebedingungen angesetzt. Die Kontrolle über die Vergleichbarkeit der Atemanhaltezeiten erfolgt durch ein Pneumotachometer. Gemessen werden im Rahme der Safety-Analyse apnoeassoziierte Serum-Blutwerte als  $H_0$  = „Abweichung von den Normwerten liegt im 95% Intervall der oberen und unteren medianen Normwerte (festgelegt durch das Institut für klinische Chemie, Marburg)“.

Während des Versuchs zählt die Oxygenierung des Patienten ( $> 90\%$  Sauerstoffsättigung) und ein Wohlbefinden als weiteres Safety-Kriterium. Die Probanden wurden angewiesen, bei erheblichen Missempfindungen den

Versuch abubrechen. Die Nullhypothese  $H_0 =$  „Verdopplung der patientenindividuellen Atemanhaltezeit wird nicht erreicht“ wird mittels des Gasflusses im Pneumotachometer überprüft, ergänzt durch kontinuierliche Messung von Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorische  $FeCO_2$  Messung, sowie die arterialisierte Blutentnahme unmittelbar ( $\pm 1$  min) vor und nach Experiment mittels Einweglancette und Einwegkanüle aus den Akren (kapilläre Blutgasanalyse).

#### 2.1.5 Haupt- und Nebenzielkriterien

Hauptzielkriterium war die Messung der Atemstoppzeitverlängerung, Nebenzielkriterium die durch die Safety-Analyse gemessene physiologische und klinische Sicherheit der Patientinnen/Probanden.

#### 2.1.6 Einschlusskriterien

- Patientinnen mit Mammakarzinom und normaler Lungenfunktion oder anamnestisch gesunde Probanden/innen
- Karnofsky Index = 90 – 100 %
- Alter zwischen 40 und 75 LJ
- BMI innerhalb 20% der Norm

#### 2.1.7 Ausschlusskriterien

- Asthma und relevante Erkältungserkrankungen
- Myasthenia gravis
- Klinisch relevanter oder ungenügend pharmakologisch kontrollierte Bradykardie, Tachykardie, Bluthochdruck
- Erhebliche Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2 mg/dl) mit endokriner Beteiligung
- relevante Carotisstenose
- Zeitnaher Abstand nach Operation am Abdomen, Thorax < 4 Wochen
- Raumluftsättigung in Ruhe < 95% Sauerstoff

#### 2.1.8 Abbruchkriterien

Der Atemanhalt wird durch die Probanden bei eklatantem Missempfinden abgebrochen, oder bei einem  $SaO_2$  von < 90% vom Versuchsleiter abgebrochen.

### 2.1.9 Gruppen

Die Teilnehmer waren gesunde Probanden oder Patientinnen die den Einschlusskriterien entsprachen. Die Probanden (Gruppe A) wurden der Reihe nach zufällig rekrutiert, im Falle einer Absage wurde die nächste Person gefragt bis 10 Personen teilgenommen hatten. Die Probanden waren im Mittel 28,4 Jahre alt (SD:  $\pm 5,94$ ), 172 cm gross (SD  $\pm 0,07$ ) und 62,4 kg schwer (SD  $\pm 12,13$ ). Der BMI lag bei 20,84 (SD  $\pm 2,72$ ),

Die Patientinnen wurden bei ihrer ambulanten Aufnahme in die Klinik für Strahlentherapie über die Studie informiert. Zur Gewinnung von Patientinnen wurden 40 Faltblätter ausgegeben, die von den potentiellen Teilnehmerinnen innerhalb von mind. 1 Tag gelesen wurden. Davon wurden 31 Personen rekontaktiert, wovon 20 bereit waren an der Studie teilzunehmen. Von diesen 20 schieden 8 aus folgenden Gründen aus:

Kriterium	n
BMI zu hoch	2
Karnofsky < 90	1
Wiederruf der Mitwirkung	2
Zeitmangel/Anschlussheilbehandlung/Erkrankung	3

**Tabelle 1 Gründe Teilnehmerinnen von der Studie auszuschliessen**

Im Mittel waren die teilnehmenden Frauen 48,1 Jahre alt (SD $\pm$  5,46), 63 kg schwer (SD $\pm$  8,84) und 1,66 m groß (SD $\pm$  0,06), ihr BMI lag bei 22,9 (SD $\pm$  3,29). Die Gruppen unterscheiden sich wesentlich nur im Alter, dabei liegt die Differenz der Mittelwerte bei 15 Jahre und 3 Monate.

## 2.2 Technische Einrichtungen

Die Patienten-Probandenlagerung fand in einem üblichen Klinikbett mit Thorax-hochlagerung in einem Winkel von 20° und einer Kniehochlagerung von 20° in einem Operationsraum der Strahlenapplikation statt, wie dies Abbildung 2 darstellt.



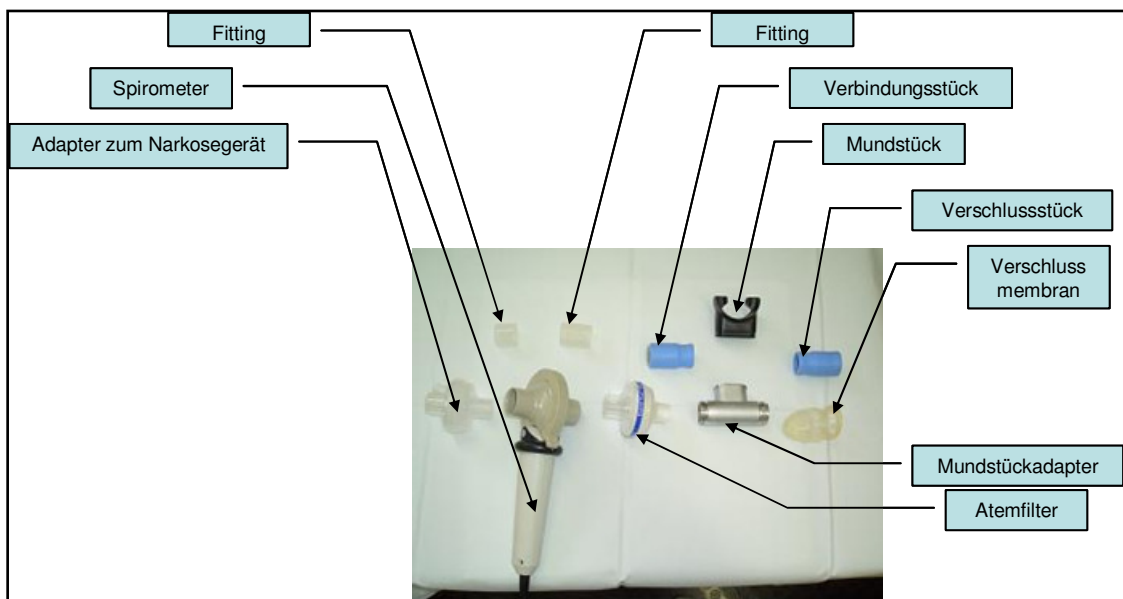


**Abbildung 2 Kopf und Kniehochlagerung**

---

Vor dem Versuch erfolgte eine Blutentnahme durch Punktion der Fingerakren mittels einer handelsüblichen Lanzette in ein heparinisiertes Blutkapillarröhrchen (Hersteller: Radiometer Copenhagen) wobei die Punktionsstelle mit Sterilium (Hersteller: Bode Chemie Hamburg) desinfiziert wurde. Die Blutgasröhrchen des Zeitpunktes T0 wurden bis zum Ende des Versuchs gekühlt und zusammen mit den Röhrchen des Zeitpunktes T3 gemessen. Die Blutanalyse wurde über ein Blutgasanalysegerät vorgenommen (ABL Systeme, Radiometer Copenhagen).

Ab Beginn der Versuchs atmen die Patientinnen/Probanden durch ein Atemgasflussmesssystem, das aus folgenden Einzelteilen besteht (Abbildung 3): Mundstück (Hersteller: Poseidon Tauchprodukte GmbH), Adapter von Mundstück und Atemfilter (Poseidon Mundstückhalterrohr Mod. 16510), Atemfilter (Hersteller: Dräger), Pneumotachometer (Hersteller: Jäger, Membranbasierter Spirometer), Adapter zum Narkosegerät (Hersteller Dräger), Y-Stück und Atemschläuche zum Anschluss an das Narkosegerät (Hersteller: Dräger, Modell Fabius). Organisatorisch bedingt, wurde das Narkosegerät ausgetauscht, die ersten 5 Versuche wurden mit einem Dräger Sulla, die weiteren 15 Versuche mit einem Dräger Fabius vorgenommen.



**Abbildung 3 Spirometer System in Einzelteilen**

Durch die Verbindung mit Fittings aus Silikonrohr mit einer Wandstärke von 1mm welche Mündstückhalter und Narkoseschläuche mit dem Spirometer verbinden (Abbildung 4b), gelang zum einen eine flexible Verbindung, welche Bewegungen der Patienten tolerierten, als auch eine gasdichte Verbindung. Der Systemaufbau wurde auf der Seite des Narkosegerätes um einen 40 Liter fassenden Reservoirsack verbessert, der in Abbildung 4a abgebildet ist. Die unblutige Blutgasüberwachung mittels Pulsoxymeter wurde mit einem handelsüblichen, vor Ort befindlichen Gerät vorgenommen. Die inspiratorischen und expiratorischen Messungen der Atemgasfraktionen wurden am vorgenannten Dräger Narkosegerät vorgenommen.

Die Hebung und Senkung der Thoraxwand wurde zusätzlich berührungsfrei mit einem linearen Lasermesskopf vorgenommen (Hersteller: pulsotronic, Modell R-Las-LT-80-WA-ANA-XL, Laser Klasse 2). Dieser Laser wurde erschütterungsfrei in einer frei verstellbaren Vorrichtung aufgehängt, wobei der Kopf über eine Gewindestange genau auf die optimale Distanz eingestellt werden konnte.



**Abbildung 4 a,b Kapnometer und Narkosegerät mit Reservoirbeutel**

Das Biofeedback über das Atemvolumen per Säulendiagramm wurde über eine Datenbrille gestaltet (Hersteller: Sony Electronics, Abbildung 5) die Nase und den Ohren aufliegt. Die Nasenklammer besteht aus zwei gegeneinander verschiebbaren Flügeln und wird regelmäßig in der Pulmonologie angewendet.

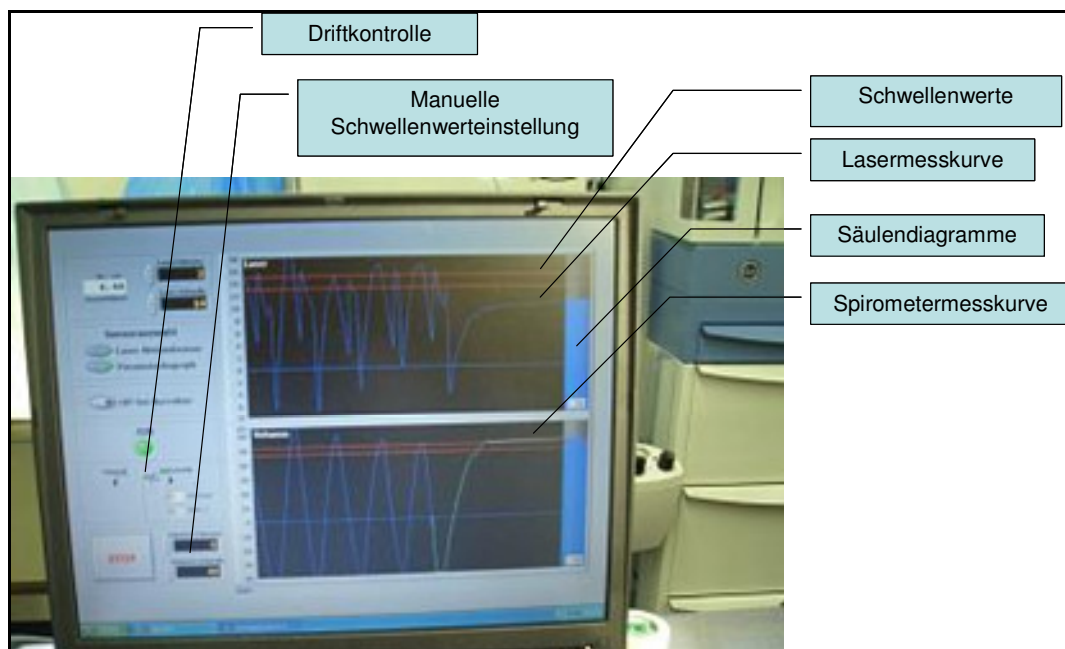
Als zentrale Datenerfassungs- und Versuchssteuerungseinheit wurde ein IBM Notebook R32 mit 1,4 Ghz Intel Chip und 256 MB RAM verwendet. Dieser Computer wurde über eine PCMCIA Karte mit dem zentralen Integrationsmodul verbunden. Das verwendete Betriebssystem ist Windows XP mit Service Pack 1, das Atemtriggerungssystem basiert auf LabView und wurde unter dieser Oberfläche programmiert und betrieben.



**Abbildung 5a,b : Datenbrille , Mundstück und Nasenklammer, montierte einsatzfähige Sensoren**

Abbildung 6 zeigt den Bildschirm der Benutzeroberfläche während eines Apnoeversuchs. Das Atemtriggerungssystem besteht aus den in Abb. 7 beschriebenen Hardware Komponenten und ist anderweitig beschrieben [84].

Die Integration erfolgt über eine Software, die auf der Basis von LabView gestaltet wurde. Dabei bietet das System die Möglichkeit, nach Kalibrierung und Messung des maximalen Atemstromes aus der gemessenen Vitalkapazität einen Schwellenwert zu berechnen, der für diese Messungen bei 75% liegt. Dieser Schwellenwert wird als Strecke definiert, von deren Mittelwert nach oben und unten 5% der Vitalkapazität abweichen. So würde bei einer Vitalkapazität von 42 die obere Schwelle bei 44, die untere bei 40 liegen. Dieser Wert ist dimensionslos. Die bisherige Problematik der Drift des Sensors wurde in diesem System gelöst. Dazu wurde ein Algorithmus Modul integriert, das beim Überschreiten der unteren Grenze automatisch eingeschaltet wird. Mit diesem Modul wird die Drift des Sensors permanent überwacht und korrigiert, so dass nur bei Gasflüssen durch den Sensor eine erneute Veränderung in der Kurve zu sehen ist. Alle technischen Hilfsmittel sind entweder nach der Medizingeräte-Verordnung zugelassen oder anderweitig zur Verwendung am Menschen zertifiziert, von der Universitätsklinik Marburg-Gießen technisch überwacht, passiv betrieben und/oder mit dem CE-Siegel versehen.



**Abbildung 6 Standardbildschirm Atemtriggerungssystem**

### 2.2.1 Versuchsaufbau

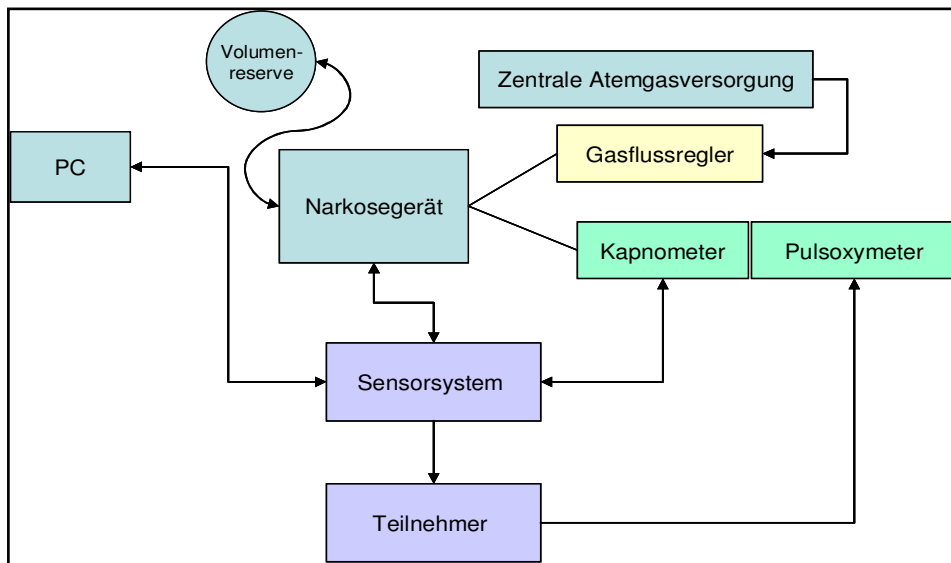


Abbildung 7 Systemaufbau 1

Alle Bestandteile des Versuchsaufbaus wurden oben bereits beschrieben. Die einzelnen Gruppen wurden vor dem Versuch adaptiert und auf ihre Funktion getestet. Abbildung 7 und 8 gibt einen Überblick über die Gruppierung der einzelnen Komponenten.

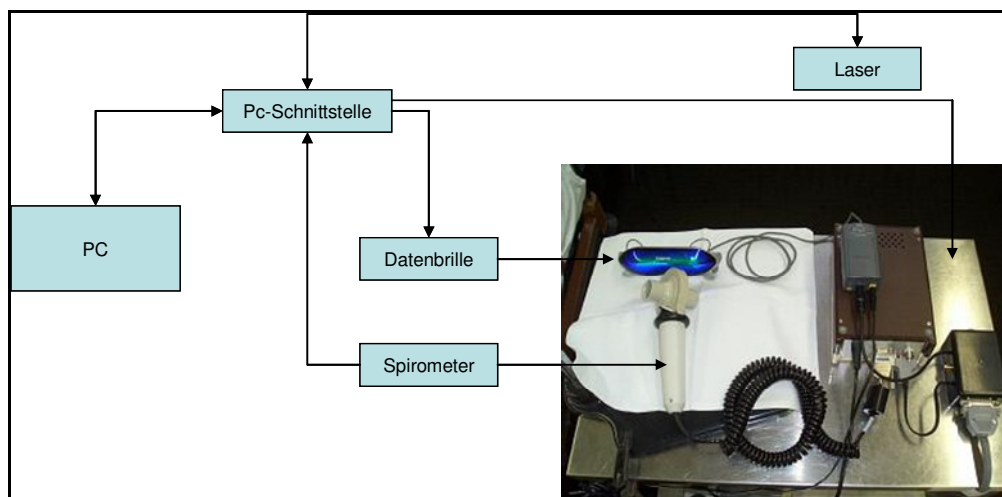


Abbildung 8 Versuchsaufbau 2

## 2.3 Versuchsaufbau

### 2.3.1 Training

Das Training fand unter Versuchsbedingungen statt. Lagerung, verwendete Vorrichtungen und Örtlichkeit entsprachen den späteren Versuchen. Der Laser wurde nicht appliziert. Im Training wurden die Teilnehmer stufenweise an die

Atemtechnik herangeführt. Zuerst wurden die Teilnehmer gelagert und konnten über die Datenbrille ihre Atembewegung nachverfolgen (Abb.11). Dann wurde das System kalibriert, hierzu mussten die Teilnehmer wiederholt maximal ein- und ausatmen um die Vitalkapazität zu messen, und die Luft anhalten um einen Nullwert für das Spirometer zu definieren (Abbildung 10). Nach dieser Messung konnte den Teilnehmern über die Datenbrille der Schwellenwert angezeigt werden, in dem sie später den Atem anhalten sollten. Die erste Übung bestand darin, in Normoventilation den Amplitudenpeak zwischen dem oberen und unteren Schwellenwert zu platzieren (Abbildung 9). Sobald dies erlernt wurde, wurde ein kurzer Atemanhalt in der Schwelle trainiert. Dabei zählte der Versuchsleiter bei dem expiratorischen Amplitudenpeak von drei rückwärts auf eins und assistierte die Inspiration bis in die Schwelle, wobei er kurz vor Erreichen der unteren Schwelle ein verbales Haltesignal gab. Diese Hyperventilation und der Atemanhalt (Abb. 9). wurde mehrfach geübt, bis die Fähigkeit, die Vorgaben zu erfüllen, als sicher erlernt eingestuft wurde.

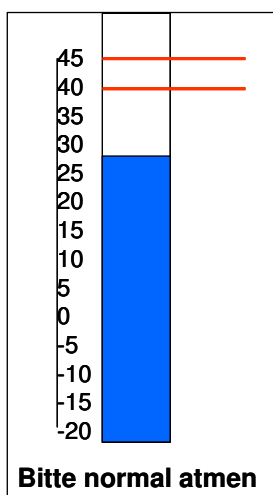


Abbildung 10 Trainingsphase 2

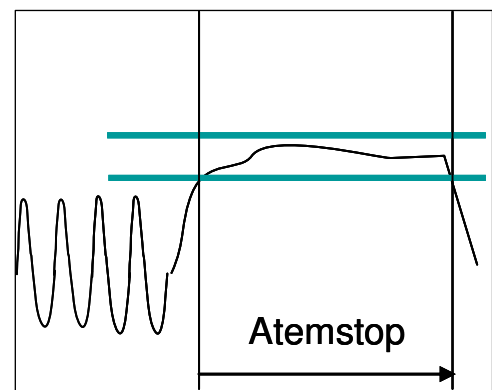
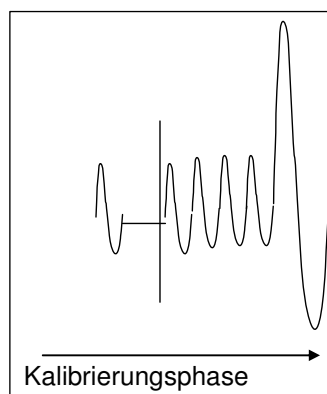


Abbildung 9 Kalibrierungsphase

#### Abbildung 11 Bild in der Datenbrille

In der dritten Stufe übten die Teilnehmer zuerst eine Hyperventilation mit maximal fünf Atemzügen, bis sie die maximale Inspiration und Expiration ohne Missempfindungen durchführen konnten. Jeder der hyperventilierten Abschnitte wurde von einer Normoventilation flankiert. Dieser Übung schloss sich der schwierigste Teil des Trainings an, bei dem nach der Hyperventilation aus der Expiration im Lauf der Inspiration der Atem in der Schwelle angehalten wurde. Die besondere Schwierigkeit liegt darin, dass aus einer schnellen und maximal tiefen Atmung die Inspiration willkürlich verlangsamt, und der Atem bei einem

definierten Punkt angehalten werden muss, wohingegen die Hyperventilation keine definierten Endpunkte hat.

Danach hatten die Teilnehmer phasenweise den gesamten Versuchablauf kennen gelernt. Nach allen Testabschnitten wurden die Teilnehmer über Befinden und Bedingungen befragt.

### 2.3.2 Beschreibung des Versuchsdurchführung

Nach Inbetriebnahme des Verfahrens legten sich die Teilnehmer in das bereitstehende Bett. Nasenklammer und Brille wurden angelegt und das Mundstück mittels der Aufhängung des Spirometers so justiert, dass es bei einer Drehung um  $0^\circ$  bis  $30^\circ$  aus der vertikalen ohne Zug- und Druckspannung oder axiale Torsion von den Versuchsteilnehmern in den Mund genommen werden konnte. Die Bekleidungsoberteile der Patienten wurden entfernt oder so hochgezogen, dass der Laserpunkt auf den Processus xiphoideus ausgerichtet werden konnte (Abbildung 12 bis 13).



Abbildung 12 Lagerung mit angelegtem System

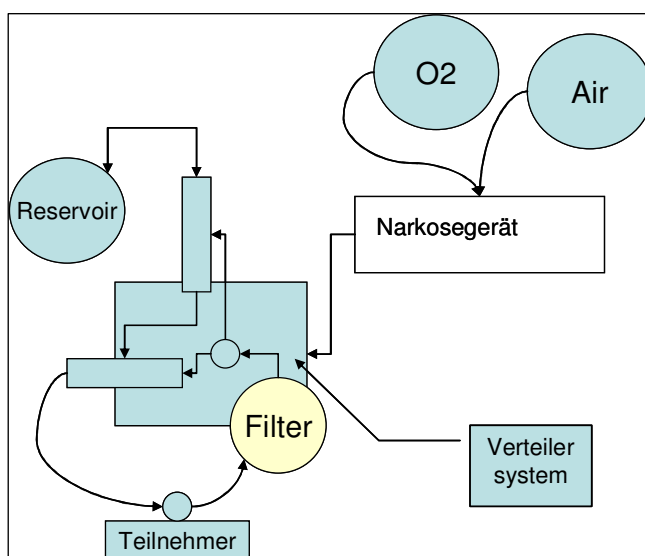


Abbildung 13 Lasereinstellung über dem Sternum, links mit Ausrichtung auf Xiphoid

---

Dann wurde an einem Finger nach Sterilisation punktiert. Das Blut im Kapillarröhrchen wurde mittels eines stählernen Rührfisches nach beidseitigem Verschluss der Kapillare mit dem randständigen Heparin durchmischt, markiert und auf ein Kühlaggregat gelegt.

Die Teilnehmer erhielten ab hier die Informationen über die Datenbrille und durch verbale Anweisungen. Im Arm 1 wurde an dieser Stelle der Reservoirsack aus dem Kreislauf entfernt, womit das Kreislaufsystem in die Umgebungsluft geöffnet werden konnte (Abbildung 14). Im Arm 2 wurde der mit Sauerstoff gefüllte Reservoirsack an das Kreislaufsystem angeschlossen und der Sauerstoffflow auf 12 l/min eingestellt. Dieser Vorgang wurde im Versuch V2 schon 20 Minuten vor Versuchsbeginn durchgeführt, weil aufgrund der Aufsättigung des Kreislaufsystems mit Sauerstoff sonst der  $FiO_2$  unter den geforderten 97% gelegen hätte.



**Abbildung 14 Kreislaufsystem Narkosegerät**

Die Kalibrierung erfolgte wie oben beschrieben und wurde von der vierminütigen Normoventilation gefolgt. Ab der zweiten Minute wurden die Teilnehmer über die verbleibende Restdauer bis zur Hyperventilation (HV) informiert, und 15 bis 30 Sec. vor Beginn der Hyperventilation auf den baldigen Start der Hyperventilation eingestellt. Einen Atemzug vor der HV gab der Versuchsleiter das verbale Kommando für die HV. Die HV wurde solange durchgeführt, bis der Grenzwert erreicht wurde oder eine Minute abgelaufen war. In diesem Ablauf zählte bei Erreichen der jeweiligen Schwelle der Versuchsleiter von drei auf eins, aktivierte



im Atemtriggerungssystem den Schwellenwertmessautomatismus und gab dann das Kommando zur Apnoe. Sobald die Teilnehmer einen grenzverletzenden Gasfluss durch das Spirometer verursachten, teilte der Versuchsleiter das Ende des Experimentes mit. Dann wurden die Teilnehmer aufgefordert das Mundstück aus dem Mund zu nehmen, und ein anderer als der zum Zeitpunkt des Versuchsbeginnes punktierte Finger, wurde sterilisiert und punktiert. Der Versuchsleiter nahm dann beide Blutproben und analysierte sie der Reihe nach im Blutgasanalysator. Eine Messung der Atemfrequenz über den Zeitpunkt T3 wurde nicht vorgenommen.

Abbildung 15 gibt einen grafischen Überblick über die Messpunkte und deren Position im Versuchsablauf, der idealisiert dargestellt wurde. Die Kurven zeigen die Atmungsamplitude in Frequenz und Tiefe, die Grenzen für die Dauer der einzelnen Phase sind eingetragen.

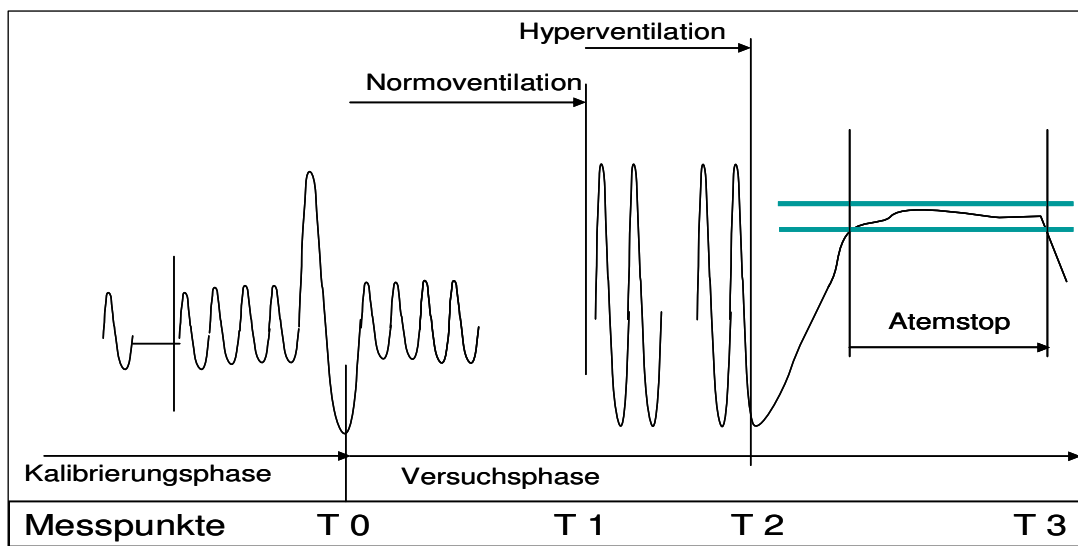


Abbildung 15 Ablauf der Respiration im Versuch

Tabelle 2 zeigt den Ablauf beider Versuchsarme, mit und ohne Sauerstoff mit den darin enthaltenen Aufgaben und Bedingungen für alle Teilnehmer.

hBH	Hyperventilierter Breath Hold
V1Tn	Applikation der Messvorrichtung und SaO <sub>2</sub> . Blutentnahme
V1-T0	Beginn der Normoventilation für 4 Minuten unter Raumluftbedingungen
V1-T1	Hyperventilationsphase mit einer Frequenz von max. 20 Atemzügen pro Minute, die entweder eine Minute dauert, oder bei einem FeCO <sub>2</sub> von $\leq 22$ mmHg beendet wird und unter Raumluftbedingungen durchgeführt wird.
V1-T2	Apnoeversuch
V1-T3	Apnoeende und Blutentnahme
Pause von 7 mindestens Tagen	
ohBH	Oxygenierter Hyperventilierter Breath Hold
V2-Tn.....	Applikation der Messvorrichtung und SaO <sub>2</sub> . Blutentnahme
V2-T0	Beginn der Normoventilation mit $>10$ l/min Sauerstoff, für 4 Minuten
V2-T1	Hyperventilationsphase mit einer Frequenz von max. 20 Atemzügen pro Minute, die entweder eine Minute dauert, oder bei einem FeCO <sub>2</sub> von $\leq 22$ mmHg beendet wird. und durchgehend mit $\geq 10$ l/min Sauerstoff durchgeführt wird.
V2-T2.....	Apnoeversuch
V2-T3	Apnoeende und Blutentnahme

**Tabelle 2 Zeitpunkte der Messungen in den Versuchen**

## 2.4 Datendokumentation und -analyse

Die Rohdaten der Teilnehmer wurden während der Versuche handschriftlich notiert, bzw. die Ausdrücke des Blutgasanalysegerätes gesammelt und an die handschriftlichen Notizen geheftet. Diese Werte wurden in Excel-Tabellen überführt. Die Rohdatenblätter wurden nach Gruppe gruppiert, so dass pro Gruppe eine Mappe vorliegt. In einer weiteren Mappe wurden nach Messwerten gruppiert, so dass die Werte zum einen nach Teilnehmer und zum anderen nach Messwert zusammengefasst wurden. Ebenso wurden die intraexperimentellen und interexperimentellen Differenzen zum jeweiligen Messzeitpunkt quantifiziert und nach Lagemaßen untersucht. Für jeden Messwert wurde Mittelwert, Median, Standardabweichung, die 4 Quartile, Minimal- und Maximalwert, Varianz bestimmt. Die Berechnung und grafische Darstellung erfolgte mit

WinStat Version 2007.1 in Microsoft Excel und mit SPSS. Im nachfolgenden Text sind alle Zahlenangaben Mittelwerte, es sei denn, es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es sich um ein anderes Lagemaß handelt.

## 3 Versuchsergebnisse

### 3.1 Safety Analyse

#### 3.1.1 Toxizität

Hinsichtlich einer Apnoe unter Bestrahlung sind adaptive Veränderungen wie Herzschlag und Atemfrequenz von Relevanz, sowie Veränderung in der klinischen Chemie wie pH, Sauerstoffpartialdruck (pO<sub>2</sub>), Sauerstoffsättigung (SaO<sub>2</sub>), Base Excess, Laktat, Bikarbonat. Systematische Überschreitungen der Normwerte gemessener Parameter stellen eine Verletzung der Safety-Regeln dar. Dabei ist nicht jede Überschreitung ein kritisches Ereignis, sondern kann auch als Ergebnis einer physiologischen Reaktion kritische Ereignisse verhindern oder hinauszögern.

#### 3.1.2 Blutwerte

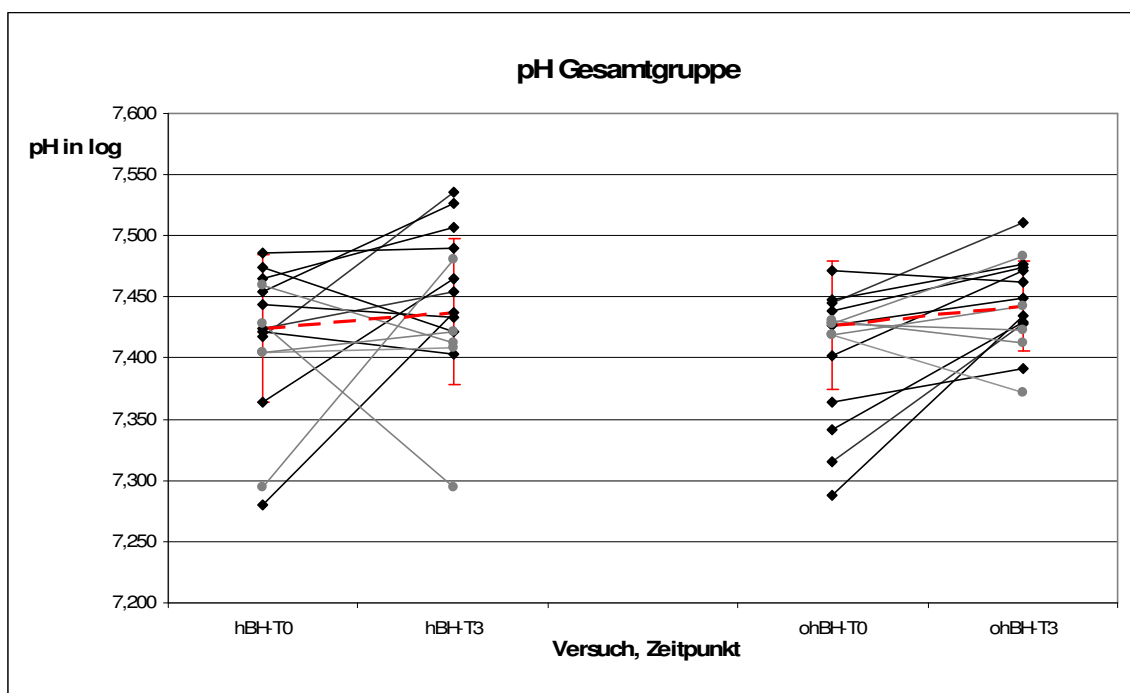
Diese Apnoe-assoziierten Werte wurden mittels Astrup-Kapillarröhrchen aus periphervenösem arterialem Mischblut analysiert. pH, Bikarbonat und Base Excess sind neben Protonen die messbaren Parameter des Bikarbonatpuffersystems. Dieses wichtigste Puffersystem reagiert unmittelbar auf Veränderungen der Protonenkonzentration, was wiederum die Kohlendioxidkonzentration verändert. Die Abatmung des bei Arbeit entstehenden CO<sub>2</sub> unterbleibt bei Apnoe, weswegen die Protonenkonzentration steigen und damit der pH sinken würde. Diese respiratorische Azidose wird durch Erhöhung des Basenanteils und der anderen Parameter abgepuffert, so dass der pH im Normbereich bleibt, auch wenn die Protonenkonzentration und der steigen CO<sub>2</sub> steigen.

##### 3.1.2.1 pH

Die Patientinnen werden signifikant alkalischer im Versuch ohBH (oxygenierter hyperventilierter Breath-Hold), ebenso die gesamte Gruppe in ohBH. Bei den Probanden verändert sich nichts messbar. Im Median bleibt der pH in beiden Versuchen innerhalb der Sicherheitsgrenzen. Es findet sich kein signifikanter Unterschied im pH zwischen beiden Gruppen am Versuchsstart und -ende beider Versuche hBH (hyperventilierter Breath-Hold) und ohBH. Zwischen den

Gruppen finden sich zu den jeweiligen Zeitpunkten T0 (Versuchsbeginn) und T3 (Versuchsende) beider Versuche keine signifikanten Unterschiede.

In sieben Fällen war der pH schon beim Versuchsstart ausserhalb der Norm, an den jeweiligen Versuchsenden wurde der pH in 14 Fällen ausserhalb der zulässigen Grenzen gemessen. Trotzdem konnte die Hyperventilation von allen Patienten ohne versuchsbedingte signifikante Verletzung der Normwerte durchgeführt werden. Daher können die Veränderungen durch den Versuch als laborchemisch signifikant aber ungefährlich eingestuft werden. Insbesondere wurde keine Azidose, sondern eine Alkalose beobachtet.



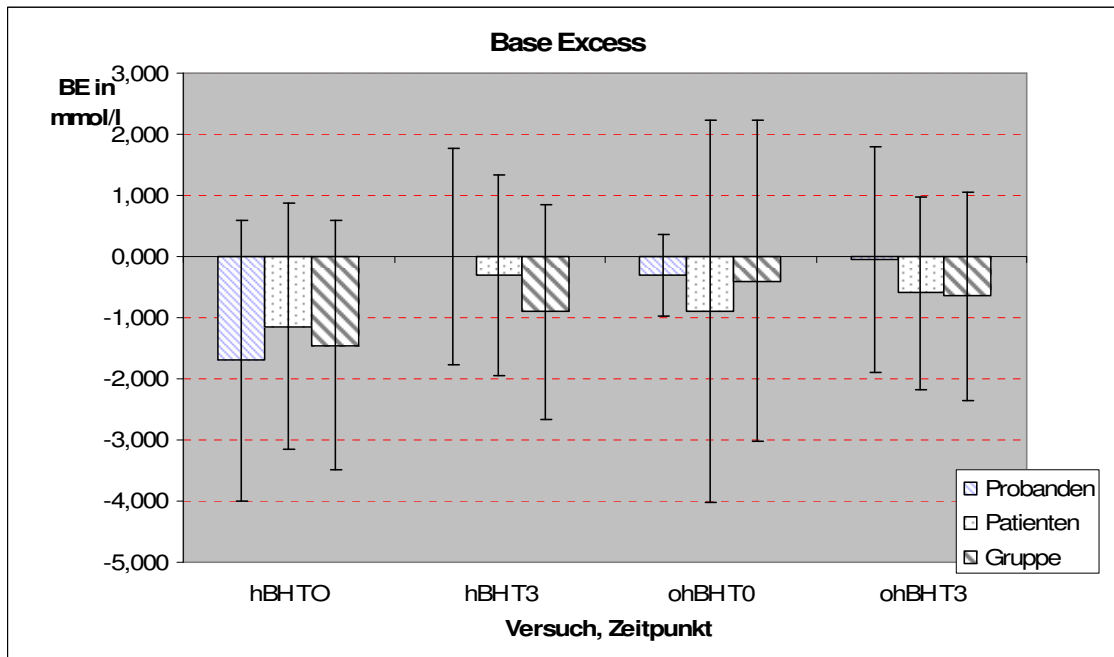
**Abbildung 16 Entwicklung pH**

Gesamtgruppe, je Versuch. Einzelwerte und Median mit Sicherheitsgrenzen. Keine mediane Verletzung der Sicherheitskriterien, einzelne Werte schon zu T0 auffällig. (Grau: Probanden, Schwarz: Patientinnen, Rot: Grenzen und Median mit zugehöriger erster Standardabweichung).

### 3.1.2.2 Base Excess

Eine Veränderung des Base Excess (BE) über die Normwerte  $\pm 2$  zeigt die Aktivität des Bikarbonatpuffersystems an und dimensioniert zugleich die Menge an Säure oder Base die notwendig ist, um den pH stabil zu halten. Unter hBH wurden zu Versuchsbeginn 5 Werte unterhalb, und bei Versuchsende 3 Werte unterhalb der Normgrenzen gemessen. In ohBH wurden in T0 vier zu tiefe und ein zu hoher und in T3 ohBH 3 zu niedrige und ein zu hoher gemessen. Im

Median wurden weder in ohBH noch in hBH Grenzen verletzt. Die Gesamtgruppe verändert sich in beiden Versuchen nicht signifikant. Bei den Patientinnen findet sich in beiden Versuchen ein signifikanter Anstieg des BE von negativen (Mittel hBH/ohBH:  $-1,15 \pm 2,01$  /  $-0,9 \pm 3,1$  mmol/l) auf weniger negative Werte (Mittel hBH/ohBH:  $-0,3 \pm 1,64$  /  $-0,6 \pm 1,58$  mmol/l), der physiologisch dem pH folgt. Bei den Probanden finden sich keine signifikant Veränderungen.



**Abbildung 17 Base Excess im Norm  $\pm 2$  mmol/l.**

Darstellung von Patienten, Probanden, gepoolte Gruppe. Signifikanter Anstieg der Patientinnen auf weniger negative Werte in beiden Versuchen ohBH und hBH.

### 3.1.2.3 Aktuelles Bikarbonat

Das aktuelle Bikarbonat als Bestandteil des Bikarbonatpuffersystems verändert sich für die gesamte Gruppe im Vergleich von T0 zu T3 in beiden Versuchen nicht signifikant. Die Subgruppen unterscheiden sich nicht signifikant in den Start- und Endwerten der jeweiligen Versuche, und die jeweilige Subgruppe hat keine signifikanten Unterschiede zwischen T0 und T3. Die Ausnahme hiervon sind die Patientinnen in hBH. Hier finden sich signifikante Unterschiede von T0 zu T3. Es finden sich drei Werte unterhalb der Normgrenzen, jeweils im Zeitpunkt T0. Insgesamt bleiben die Veränderungen bei Zunahme der Standardpufferbase jedoch im Rahmen der zulässigen Parameter. BE und Bikarbonat korrelieren in beiden Versuchen beider Gruppen miteinander.

Bikarbonat, aber nicht BE korrelieren in der Gesamtgruppe mit dem pH. Für Bikarbonat und BE findet sich keine Korrelation oder Regression mit der Apnoedauer.

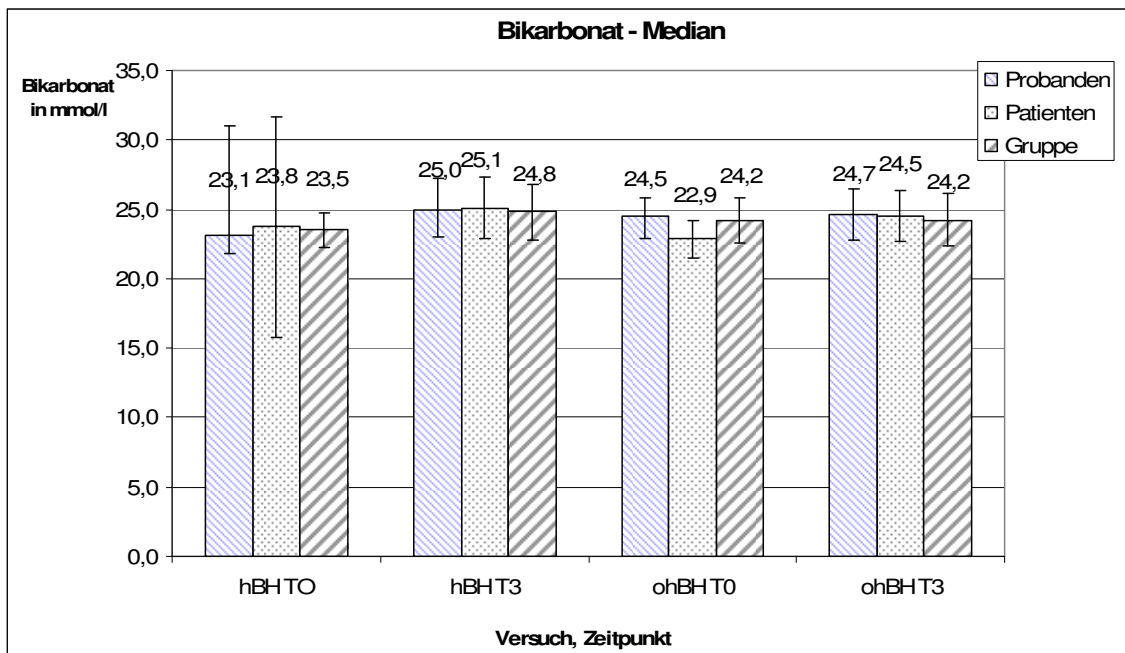


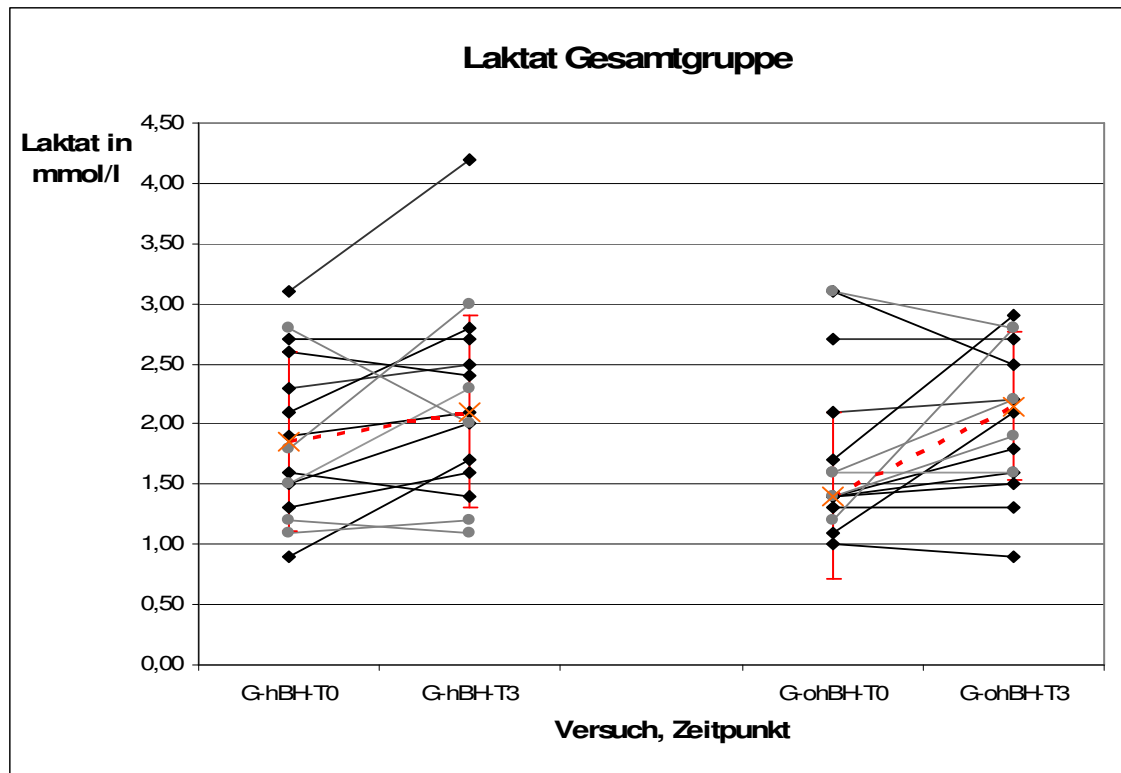
Abbildung 18 Aktuelles Bikarbonat

Alle Gruppen mit Gesamtgruppe und erster Standardabweichung.

### 3.1.2.4 Laktat

Laktat ist ein guter Marker für anaerobe Stoffwechsellagen, wie sie bei Arbeit und Sauerstoffmangel auftreten, zudem können höhere Laktatspiegel bei fortgeschrittenen Tumorleiden messbar werden. Für alle Teilnehmer  $n=16$  gilt, dass der Laktatanstieg im Sinn geleisteter Arbeit in beiden Versuchen signifikant ist (Mittel T3 hBH/ohBH:  $2,10 \text{ mmol/l} \pm 0,74$ ;  $2,15 \text{ mmol/l} \pm 0,61$ ). In ohBH beträgt der p-Wert des Anstiegs jedoch  $0,056$  bei  $n=16$ .

In den Subgruppen verändern sich die Probanden in beiden Versuchen nicht signifikant, die Patientinnen zeigen eine signifikante Veränderung in hBH, die nicht grenzverletzend ist (Mittel:  $2,25 \text{ mmol/l} \pm 0,80$  in T3). Hinsichtlich der Messwerte unterscheiden sich die Subgruppen in T0 und T3 beider Versuche nicht signifikant. Es finden sich in hBH T0 3 Überschreitungen, in T3 6 Überschreitungen. In ohBH finden sich 3 Überschreitungen in T0 und 9 in T3. Die Grenzverletzung im Median durch die Probanden ist irrelevant, da die Überschreitung nicht dem Versuch angelastet werden kann, denn die Veränderungen sind nicht signifikant und damit zufällig.



**Abbildung 19 Laktat mit Median**

Grenzwerte 0,5-2,2 mmol/l, signifikanter Anstieg der Gruppe und der Patientinnen in hBH. Keine mediane Verletzung der Sicherheitskriterien. Hinweis auf geleistete, schwache Arbeit aus Ruhe heraus. (Grau: Probanden, Schwarz: Patientinnen, Rot: Grenzen und Median mit zugehöriger erster Standardabweichung). G bedeutet Gruppe, Zeitpunkte T0 und T3 in hBH und ohBH.

### 3.1.2.5 Sauerstoffpartialdruck

Die Gesamtgruppe verändert sich nicht signifikant in T3 zu T0 in hBH. Im Versuch 2 (ohBH) finden sich starke Veränderungen, am Versuchsende ist der pO<sub>2</sub> im Mittel bei 169 mmHG (+91 mmHG zu T0 und ohBH ± 62,8 mmHG). Demzufolge finden sich zwischen beiden Werten T3 in hBH und ohBH deutliche Unterschiede (+92 mmHG), nicht aber in T0.

Bei den Probanden (V) finden sich gleichfalls diese Unterschiede, hier liegt der pO<sub>2</sub> am Versuchsende in ohBH bei 118 ± 50,6mmHg, ein Plus von 44,75 mmHg.

Bei den Patientinnen ist in hBH keine signifikante Differenz in T0 zu T3 zu verzeichnen, jedoch steigt in ohBH der pO<sub>2</sub> um 104,85 mmHg auf 184,5 ± 48,7 mmHg an, also mehr als doppelt soviel wie bei den Probanden.



In hBH wurden in T0 sechs und in T3 4 Grenzüberschreitungen gemessen (alle unter 70 mmHg), in ohBH 4 unter 70 mmHg in T0 und 12 Werte über 104 mmHg gemessen

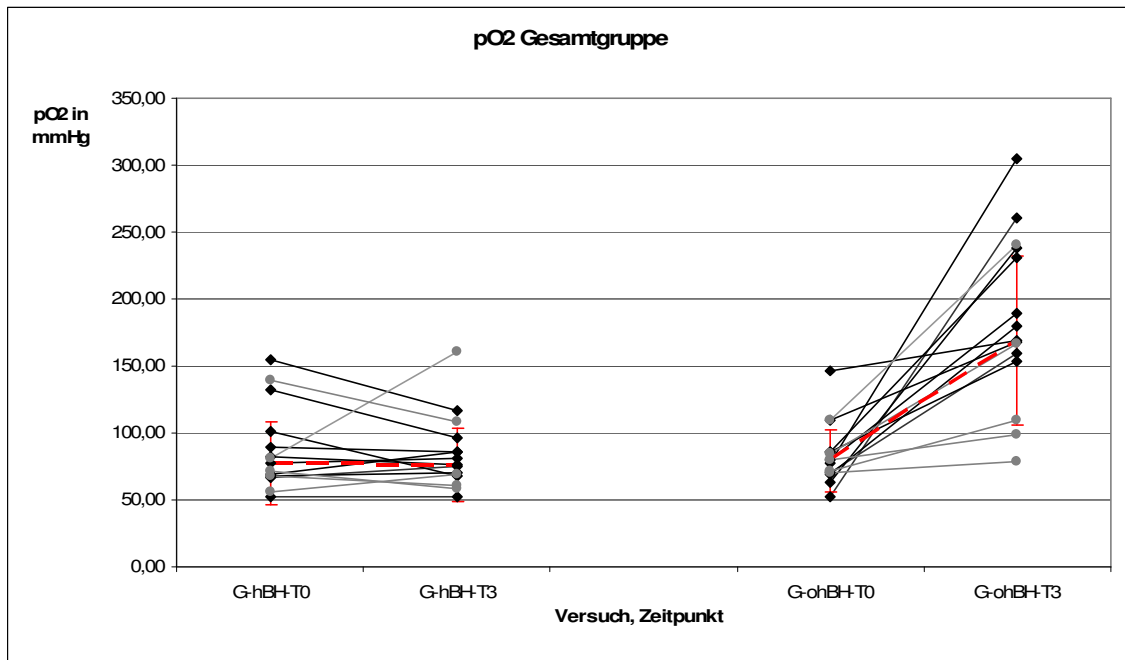


Abbildung 20 Sauerstoff Partialdruck in mmHg

In ohBH findet sich ein signifikanter Anstieg am Versuchsende. (Grau: Probanden, Schwarz: Patientinnen, Rot: Grenzen und Median mit zugehöriger erster Standardabweichung).

### 3.1.2.6 Sauerstoffsättigung

Für die Sauerstoffsättigung SO<sub>2</sub> in % gilt, dass die Sättigung stets über 80% liegen sollte.

Für die Gesamtgruppe findet sich kein signifikanter Unterschied in hBH, jedoch eine signifikante Veränderung in ohBH. Nimmt im Mittel die Sättigung in hBH um 0,2% ab, steigt sie um beachtliche 2,3% in ohBH auf 99,7% ± 0,22%. Gleiche Ergebnisse gelten für beide Subgruppen; Patientinnen und Probanden steigern sich signifikant in ohBH und verändern sich nicht messbar in hBH. Lediglich eine Probandin unterschreitet die zulässige Grenze von 80% Sättigung in T0. Beim Vergleich der beiden Subgruppen findet sich eine signifikante Differenz in ohBH am Apnoeende, wobei die Patientinnen mit 0,25% gegenüber den Probanden besser abschneiden. Aus dem am Versuchsende in hBH nahezu gleichen SO<sub>2</sub> beider Gruppen darf nicht abgeleitet werden, Hyperventilation verbessere die SO<sub>2</sub> – hierfür gibt es keinen Anhalt. Zwei Versuche in hBH bei den Patientinnen

mussten abgebrochen werden, weil der Sauerstoff unter 90% Sättigung fiel und damit eine Verletzung der Sicherheitskriterien drohte.

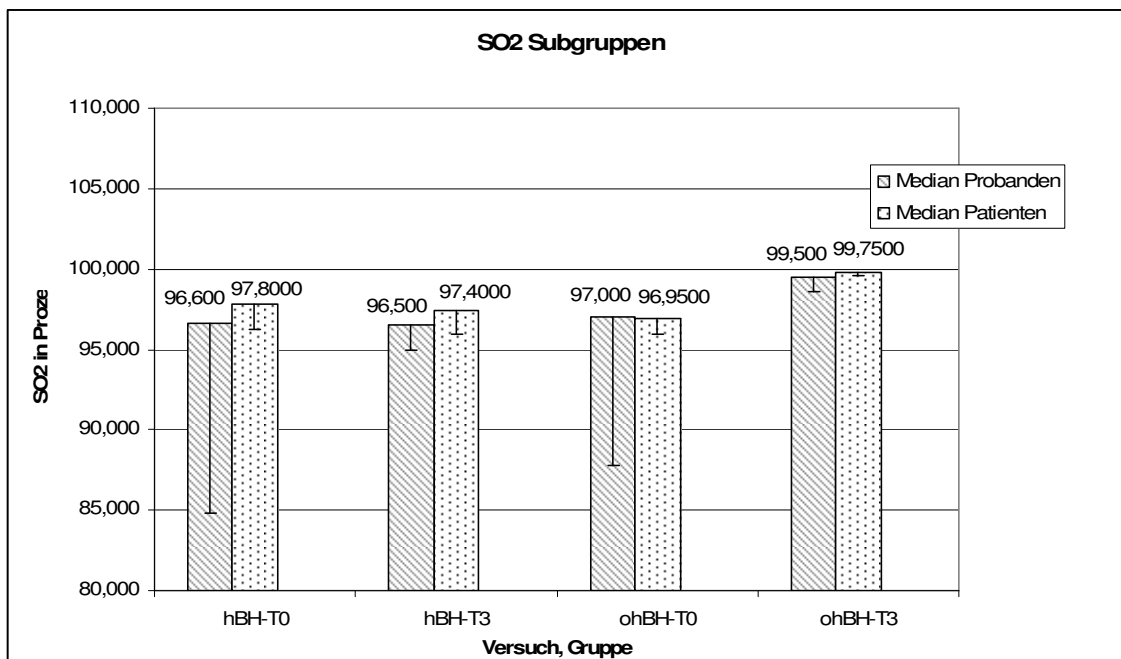


Abbildung 21 Sauerstoffsättigung im Kapillarblut

Darstellung der Verkürzung der Spannweite in Versuch hBH und ohBH, nahezu vollständige Sättigung in ohBH T3 am Versuchsende trotz stattgehabtem Atemanhalt. Keine signifikante Veränderung in hBH. Dieses Ergebnis gilt jeweils auch für die Subgruppen.

### 3.1.2.7 pCO<sub>2</sub>

Dies ist der im Blut gelöste Kohlendioxidanteil, der v.a. im Vergleich zum im Atemgas gelösten CO<sub>2</sub> Aussagekraft erhält. Die Normwerte reichen von 36 bis 44 mmHG im peripheren gemischtvenösen Blut. Sowohl bei den Patienten als auch bei den Probanden und in der Gesamtgruppe findet sich keine signifikante Veränderung, jedoch eine median reduzierte Kohlendioxidkonzentration in T3 beider Versuche, die unter den unteren Grenzwert sinkt. Dies ist mit einer diskreten Hypokapnie in T3 hBH und ohBH vereinbar.

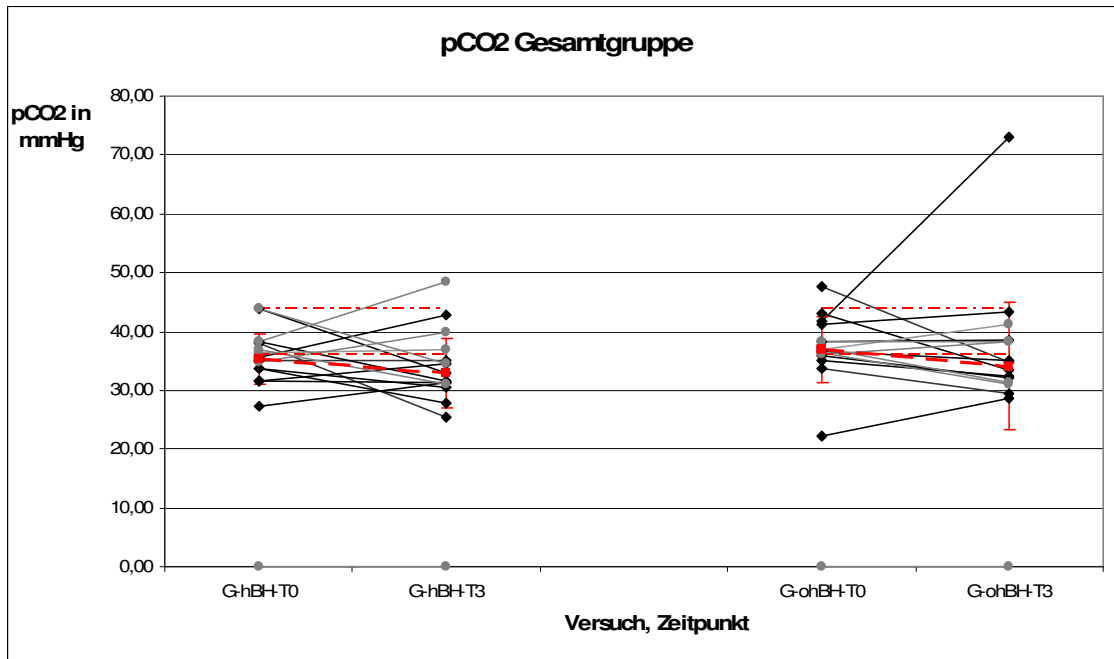


Abbildung 22 akrale Kohlendioxidkonzentration

Hier zeigen sich keine Veränderungen am Versuchsende, jedoch eine diskrete Reduktion die in beiden Versuchen mit einer Hyperventilation vereinbar sind. (Grau: Probanden, Schwarz: Patientinnen, Rot: Grenzen und Median mit zugehöriger erster Standardabweichung)

### 3.1.3 Atemgase und Vitalparameter

Diese umfassen expiratorisches Kohlendioxid und expiratorischen Sauerstoff, Puls und Atemfrequenz.

### 3.1.4 Kapnometrie

#### 3.1.4.1.1. Gepoolt

Signifikante Zuwächse ergeben sich für den Zeitpunkt T3 gegenüber dem Startwert T0 mit im Median 42 mmHG (Mittel:  $43,3 \pm 8,2$  mmHG) resp. 43,5 mmHG (Mittel:  $45,6 \pm 9,56$  mmHG)  $\text{FeCO}_2$ . Dabei betragen die Zuwächse gegenüber T0 7,5 mmHG in hBH und 9 mmHG in ohBH. Gegenüber T2 (Apnoestart) betragen die Zuwächse im Mittel 21,5 und 23,6 mmHG. Im Mittel erreichten die Teilnehmerinnen bei Apnoestart in T2 einen  $\text{FeCO}_2$  von  $23 \pm 3,6$  resp.  $22 \pm 2,3$  mmHG  $\text{FeCO}_2$ . der damit den vorgegebenen Bandbereich von 19-22 mmHG in hBH knapp verfehlt. Bei  $n=16$  findet sich weder in T0 noch in T3 eine signifikante Unterscheidung des  $\text{FeCO}_2$  zwischen den Versuchen hBH und ohBH.

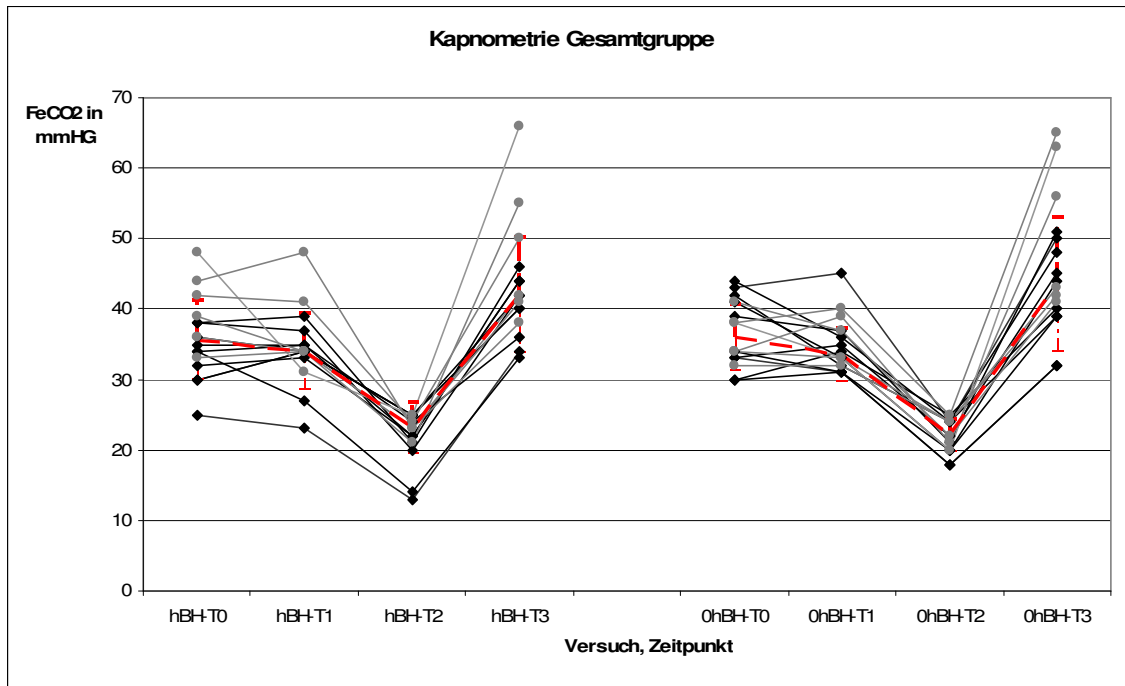
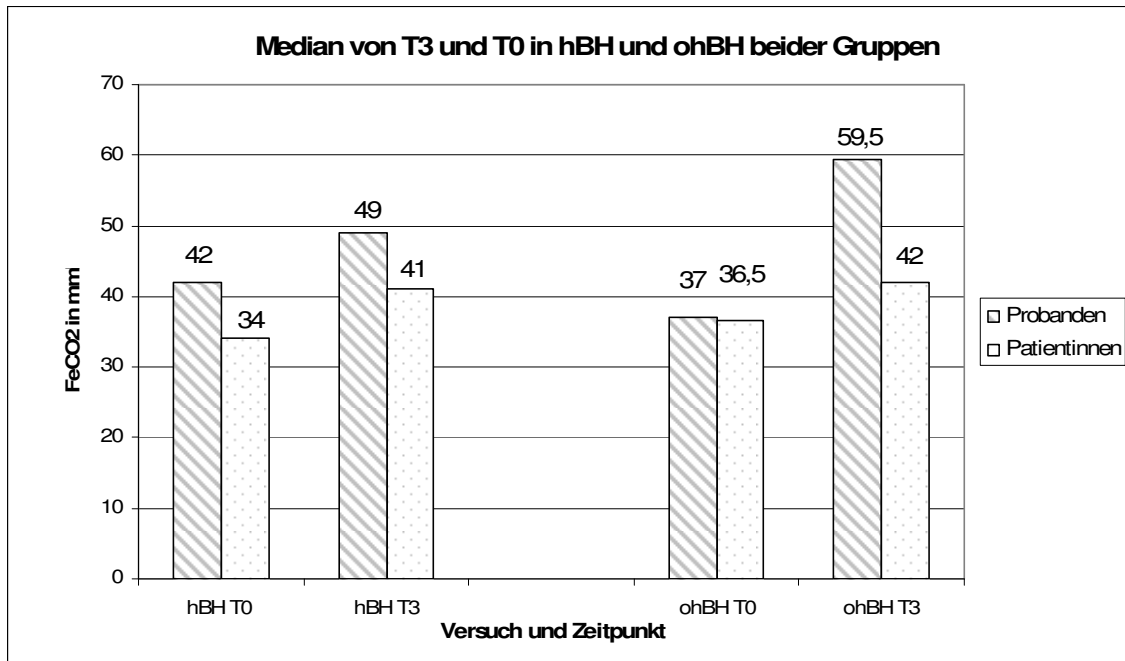


Abbildung 23 Kapnometrie der Gesamtgruppe

Zeitpunkt T0, T3 pro Gruppe und Versuch in mmHG CO<sub>2</sub>. Deutlich wird, dass die Patientinnen bei physiologischen Kohlendioxidwerten den Versuch beendet haben. (Grau: Probanden, Schwarz: Patientinnen, Rot: Grenzen und Median mit zugehöriger erster Standardabweichung).

### 3.1.4.1.2. Subgruppen

Beide Subgruppen unterscheiden sich signifikant zum jeweiligen Zeitpunkt T3 beider Versuche hBH und ohBH voneinander, wenn man die Gruppen zu diesem Zeitpunkt vergleicht. Betrachtet man den FeCO<sub>2</sub> jeder Gruppe zum Zeitpunkt T3 in hBH und ohBH, findet sich kein Unterschied zwischen beiden Versuchen. Bei den Patientinnen ist das weniger überraschend, da die Differenz nur 1 mmHG beträgt. Bei den Probanden findet sich auch kein signifikanter Unterschied, obwohl die Differenz über 10 mmHg beträgt. Grafik 24 zur Übersicht nachfolgend.



**Abbildung 24 Kapnometrie mit FeCO<sub>2</sub>**

Zeitpunkt T0, T3 pro Gruppe und Versuch in mmHG CO<sub>2</sub>. Deutlich wird, dass die Patientinnen bei physiologischen Kohlendioxidwerten den Versuch beendet haben.

### 3.1.5 Puls

Der Puls ist wie Laktat eine Messgrösse der Belastung. Die Ruhewerte sollten zwischen 50/min (Bradykardie) und 100/min (Tachykardie) liegen, bei Belastung sollte der Puls nach der allgemein gültigen Faustformel bei 220/min abzüglich des Lebensalters liegen.

Man findet signifikante Veränderungen zwischen T0 und T1 der Gesamtgruppe mit einem Plus von im Mittel 9 Herzschlägen pro Minuten in hBH und einem grenzwertig signifikanten Abfall ( $p=0,053$ ) von 1 Herzschlag pro Minute im Median in ohBH ( $p=0,053$ ), wobei im Mittel der Herzschlag um 6 Schläge in ohBH ansteigt. Kein Unterschied findet sich am Ende beider Versuche zum Zeitpunkt T3.

Bei den Probanden findet sich ein Spitzenwert von 123 Herzschlägen pro Minute. In hBH und ohBH finden sich keine signifikant Veränderungen zwischen T0 und T3. Die Endwerte T3 in hBH und ohBH sind signifikant verschieden, wobei ohBH 5,5 Schläge niedriger ist als hBH. Zur Übersicht Abbildung 25.

Bei den Patientinnen finden sich in allen Zeitpunkten T2 (+12/+11 Herzschläge in hBH/ohBH) und T3 (+10,5/+12 Herzschläge hBH/ohBH) gegenüber dem Startwert signifikante Veränderungen. Dabei lag das Pulsmaximum bei 120 Herzschlägen pro Minute. Konsequenterweise unterscheiden sich die Zeitpunkte P-T3 in hBH und ohBH nicht voneinander.

Vergleicht man die Ergebnisse der Gruppen, also Probanden (V) und Patientinnen (P) zu den Zeitpunkten T2 und T3 findet sich keine messbare Differenz zwischen beiden Gruppen.

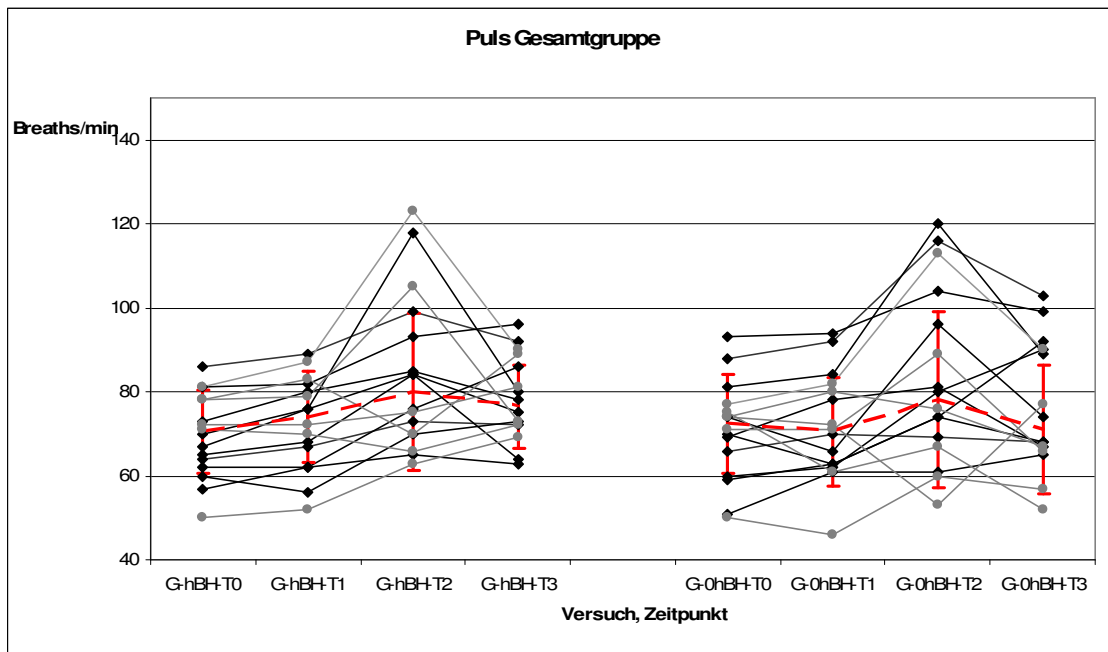


Abbildung 25 Herzfrequenz aller Teilnehmer

Maximum mit 123 in hBH, signifikante Veränderung nur in hBH gegen T0, jeweils signifikante Veränderungen in T2 zu T0. (Grau: Probanden, Schwarz: Patientinnen, Rot: Grenzen und Median mit zugehöriger erster Standardabweichung). G bedeutet Gruppe, Zeitpunkte T0 und T3 in hBH und ohBH.

### 3.1.6 Atemfrequenz

Im Mittel betrug die Frequenz bei Versuchsstart 13,8 Atemzüge/Min (B/min) in Versuch 1 und 13,6 B/min in Versuch 2 ( $\pm$ : 2,4 resp. 2,02 B/min). In beiden Versuchen sank die Frequenz signifikant bis zum Zeitpunkt T1 ab. In der Hyperventilation stiegen dem Versuchsplan folgend die Atemfrequenzen an, auf 20,8 hBH resp. 19,8 B/min ohBH ( $\pm$  4,1 resp.  $\pm$  2,97 B/min), siehe auch Abbildung 26. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Zeitpunkten der beiden Versuche der Gesamtgruppe in hBH und ohBH.

Die Probanden zeigen in allen Aspekten signifikante Veränderungen, nur in T2, also dem Beginn der Hyperventilation finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchen.

Anders bei den Patientinnen, hier finden sich grenzwertig nicht-signifikante Änderungen zwischen T0 und T1 ( $p=0,519$ ), dann aber erwartungsgemäss signifikante Änderungen zwischen T0 und T2 und wie zuvor, keine signifikanten Unterschiede in T2 zwischen hBH und ohBH. Beide Subgruppen unterscheiden sich weder im Zeitpunkt T0 (Versuchsbeginn) noch in T2 (Hyperventilation) beider Versuche hBH und ohBH voneinander.

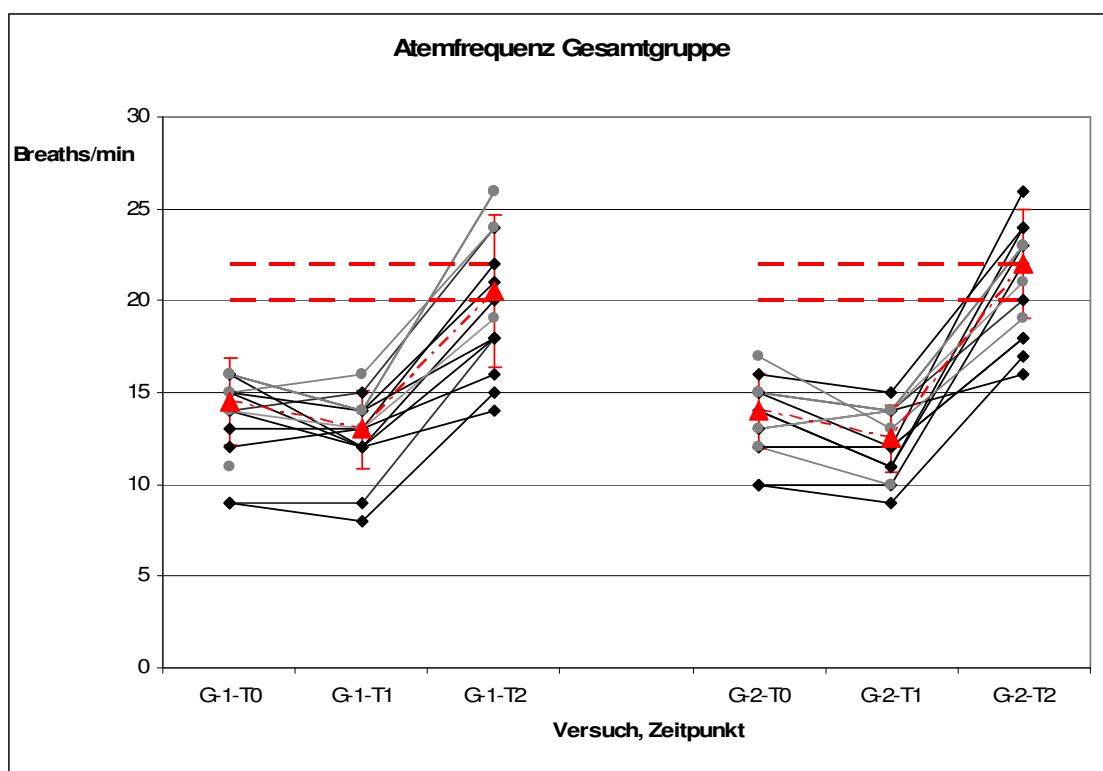


Abbildung 26 Atemfrequenz Gesamtgruppe

Darstellung der Gesamtgruppe mit Median und allen Teilnehmerinnen. Signifikanter Abfall von T0 nach T1, signifikanter Anstieg von T0 nach T2, somit auch signifikanter Anstieg von T1 nach T2. (Grau: Probanden, Schwarz: Patientinnen, Rot: Grenzen und Median mit zugehöriger erster Standardabweichung). G bedeutet Gruppe, Zeitpunkte T0 und T3 in hBH und ohBH.

### 3.1.7 Ergebnis der Safety Analyse

Zusammengefasst finden sich bei den Blutwerten einzelne Abweichungen, die sich signifikant von den Normwerten abheben. Systematisch veränderte Werte

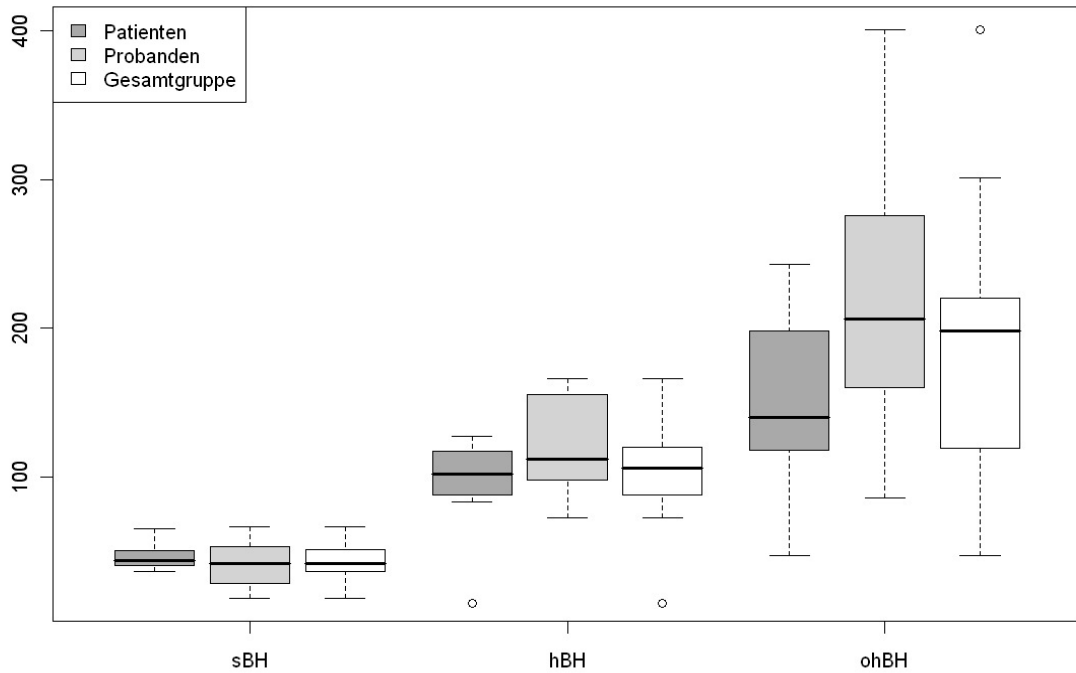
traten wenn, dann ohne Verletzung der Sicherheitskriterien auf. Zudem ist in vielen Fällen die Schwankungsbreite der Werte zum Zeitpunkt T0 (biologische Schwankungsbreite) stärker als die durch den Versuch hervorgerufenen. Aus den erhobenen Messwerten lässt sich keine Gefährdung der Teilnehmer ableiten. Klinisch fand sich zu keinem Zeitpunkt ein Anhalt für eine bemerkenswerte Veränderung, die im schlimmsten Fall sogar einen Versuchsabbruch notwendig gemacht hätte.

## 3.2 Apnoe

### 3.2.1 Apnoeverlängerung Gesamtgruppe

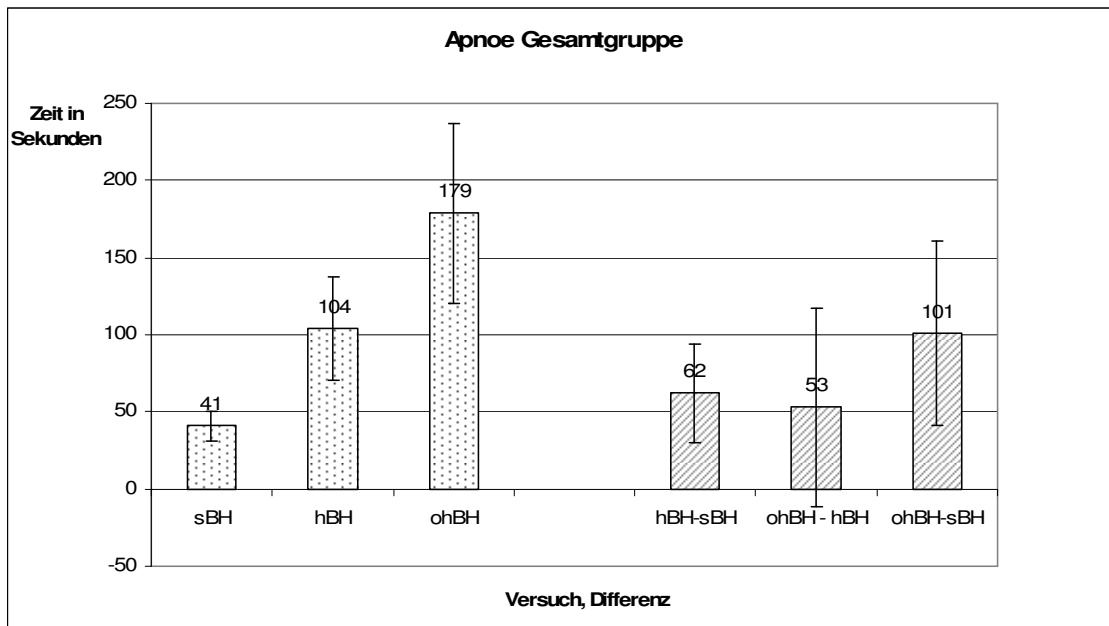
Alle Messwerte der Versuche sBH (spontaner Breath-Hold), hBH (hyperventilierter Breath-Hold) und ohBH (oxygenierter hyperventilierter Breath-Hold) sind signifikant verschieden. Dabei betrug im Median die Dauer der spontanen Apnoe 42 sec (SD 9,6 sec), im Versuch hBH 104 sec ( $p=0,0005$ ; SD 33,5 sec) und im Versuch ohBH 179 sec ( $p=0,0004$ ; SD 58,3). Versuch hBH und ohBH unterscheiden sich signifikant mit  $p=0,003$ . Betrachtet man nun noch die Differenzen (siehe auch Abb. 12), also die tatsächlich dazu gewonnen Zeiten, zeigt sich, dass der Unterschied von sBH zu hBH und von hBH zu ohBH nicht signifikant ist ( $p=0,79$ ), wobei die Standardabweichung in hBH zu ohBH doppelt so hoch ist wie die von sBH zu hBH, dies ist in Abbildung 31 gezeigt. Der Zugewinn von sBH zu hBH und von sBH zu ohBH jedoch ist signifikant verschieden ( $p=0,003$ ).





**Abbildung 27** Box Whisker aller Apnoezeitern aller Gruppen

Hier dargestellt sind die Apnoezeiten der Gesamtgruppe (Weiss), der Patienten (dunkelgrau) und der Probanden (hellgrau). Bemerkenswerterweise ist die Dauer der Apnoe in ohBH bei nicht signifikant erhöhtem CO<sub>2</sub> signifikant verlängert.



**Abbildung 28** Apnoe Gesamtgruppe als Absolut und Differenzwert

Signifikante Verlängerung aller drei Versuche. Keine signifikante Verlängerung der zugewonnenen Apnoezeit zwischen ohBH zu hBH und hBH zu sBH. Standardabweichung am Whisker Plot.

### 3.2.2 Apnoeverlängerung Subgruppen

#### 3.2.2.1.1. Gruppe A (Patientinnen)

Die Patientinnen verlängern im Median Ihren Atemanhalt in den zwei Versuchen signifikant gegenüber sBH von 43,5 (SD 8,74 sec; Mittel 45,4 sec) auf 101,5 sec in hBH ( $p= 0,006$ ; SD 32,1 sec; Mittel 95,7 sec) und auf 140 sec ( $p= 0,005$ ; SD 64,0 sec; Mittel 148,7 sec). Dabei zeigt sich aber, dass die Verlängerung zwischen hBH und ohBH nicht grösser ist als zwischen sBH und hBH. Untermauert wird dies durch den Vergleich der absoluten Beträge, also der reinen Zeitdifferenz, die Patientinnen gewinnen durch die Sauerstoffzugabe einen genauso grossen Betrag (52 sec) hinzu, wie durch Hyperventilation (55 sec) allein. Dennoch gewinnen sie 97 sec auf sBH durch Sauerstoff mit Hyperventilation gegenüber 55 sec durch Hyperventilation allein.

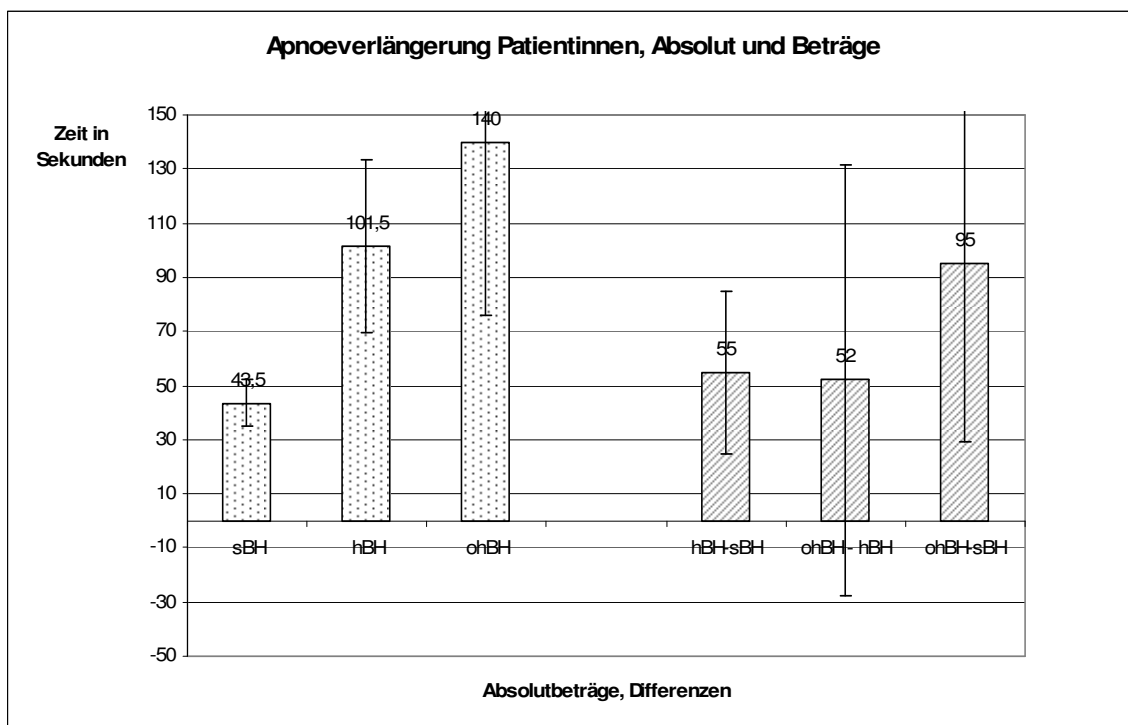


Abbildung 29 Apnoe Patientinnen als Absolut und Differenzwert

Apnoezeiten der Patientinnen. Sichtbar ist die signifikante Verlängerung von hBH und ohBH zu sBH. Der nicht signifikante Unterschied der Zeiten und Beträge zwischen den Versuchen hBH und ohBH ist gleichfalls optisch erkennbar. Standardabweichung am Whisker.

### 3.2.2.1.2. Gruppe B (Probanden)

Bei den Probanden findet sich in beiden Versuchen eine signifikante Verlängerung gegen den Basiswert sBH ( $p=0,005$ ), im Gegensatz zu den Patientinnen findet man aber auch eine signifikante Verlängerung von ohBH zu hBH ( $p=0,006$ ). Im Median findet sich eine Apnoedauer von 40,5 sec (SD: 15 sec, Mittwl 40 sec) für sBH, für Versuch 2 findet sich 104,5 sec (SD 37,2 sec; Mittel 105,6 sec) und bei ohBH wurden 206 sec (SD 92,51 sec; Mittel 217,2 sec) gemessen. Überraschenderweise findet man aber bei der Betrachtung der Differenzen, wie in Abbildung 30 sichtbar, gleichfalls keinen signifikanten Unterschied im Betrag des Zugewinns durch Hyperventilation (hBH) gegenüber oxygenierter Hyperventilation (ohBH) ( $p=0,16$ ). Gleichfalls findet sich im Gegensatz zu den Patientinnen ein signifikanter Unterschied der Differenz von hBH zu sBH und ohBH zu sBH ( $p=0,005$ )

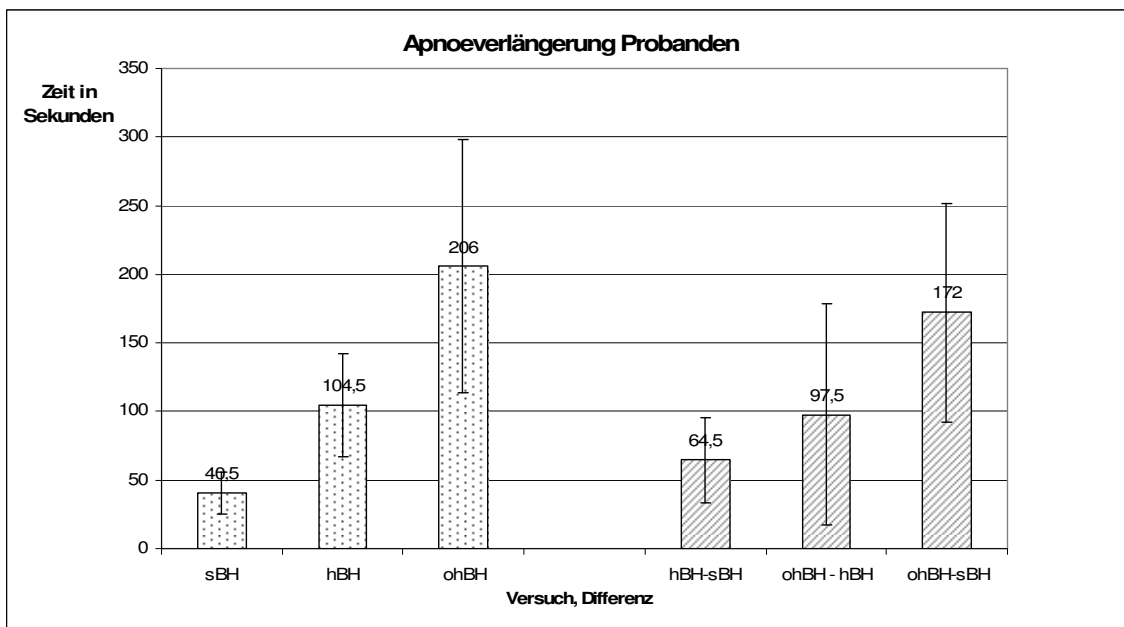


Abbildung 30 Apnoe Probanden als Absolut und Differenzwert

Trotz des grösseren Betrags in ohBH-hBH im Vergleich mit hBH-sBH und aufgrund der Tatsache, dass alle Versuche 0, 1, 2 (sBH, hBH, ohBH) sicher voneinander verschieden sind, ist der Zugewinn in ohBH genauso gross wie

durch Hyperventilation allein, basierend auf der Zeitdauer in hBH. Standardabweichung am Whisker.

### 3.2.2.1.3. Interkollektiv

Beide Subgruppen unterscheiden sich nicht in der Dauer der Apnoe in sBH noch in hBH. Signifikant unterschiedliche Apnoezeit finden sich in ohBH ( $p=0,001$ ). Trotz unterschiedlicher Apnoezeiten lässt sich die Dauer des Apnoezugewinnes (Differenz) von hBH zu ohBH nicht signifikant unterscheiden ( $p= 0,09$ ). Dabei unterscheiden sie signifikant sich im Betrag des Zugewinns zwischen ohBH und sBH ( $p= 0,01$ ), siehe Abbildung 31. Somit sind beide Gruppen in ihrer Verteilung bezüglich der Differenzen hBH-sBH und ohBH-hBH sowohl homogen als auch verschieden.

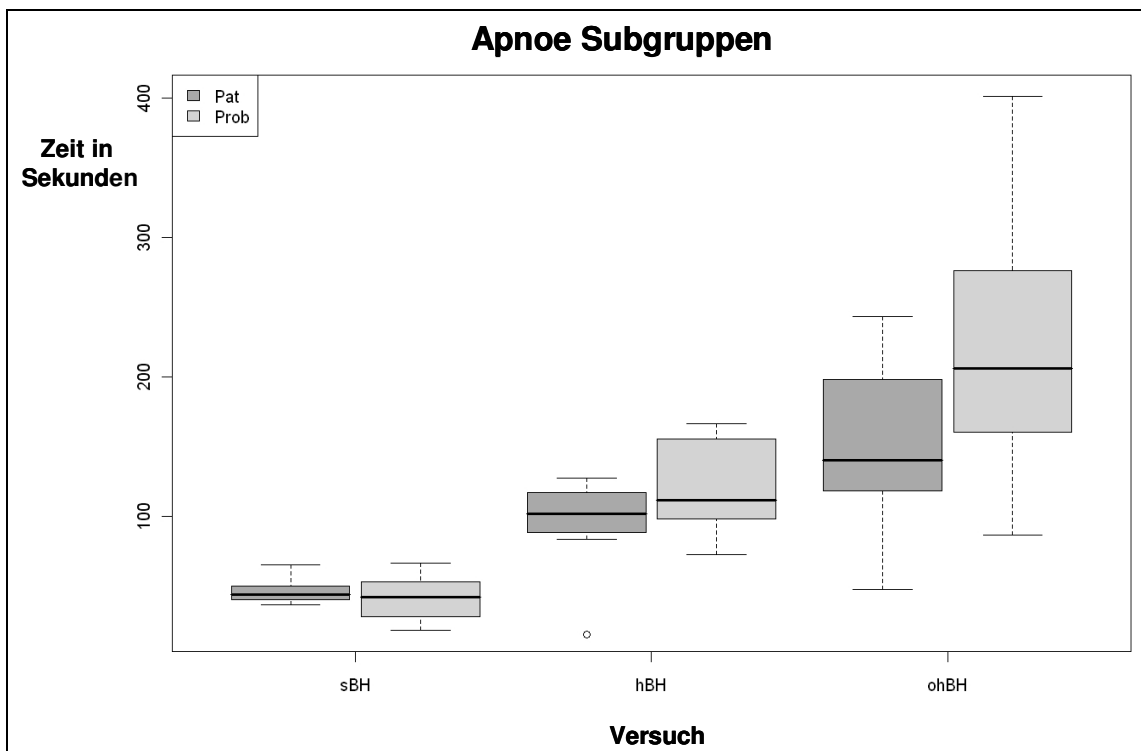


Abbildung 31 Vergleich Apnoe und Differenzen der Subgruppen

Trotz erheblich verschiedener Atemanhaltezeiten unterscheiden sich Patienten und Probanden nur in der Dauer von ohBH und folglich im Zugewinn ohBH zu sBH.

### 3.2.3 Versuchsdurchführung

#### 3.2.4 Training

Alle Teilnehmer erlernten in weniger als einer Stunde die Atemanhaltetechnik und den Umgang mit den technischen Einrichtungen und wurden so ausreichend auf die Versuche vorbereitet. Zu den Problemen gehörte während des Trainings ein Ausfall der Datenbrille, die in den Stand-by-Modus geschaltet hatte, Probleme mit der Positionierung des Mundstückes extraoral, Verständnisprobleme beim Umsetzen der Anweisungen. Zu den besonders hervorzuhebenden Problemen gehörte die Unfähigkeit einzelner Teilnehmer, spontan einen Glottisschluss durchzuführen. es gab bei 40 Messungen zwei Versager (Proband 7, Patientin 2). Es zeigte sich auch, dass mit zunehmender Erfahrung im Training die Teilnehmer offensichtlich weniger Mühe hatten, sowohl zu Hyperventilieren, als auch die Schwelle zu treffen.

#### 3.2.5 Versuche

Im hBH hatten offensichtlich alle Teilnehmer Probleme, durch das Narkosegerät zu atmen, ohne das Gefühl subjektiver Atemnot zu haben. Trotz der technisch umständlichen akralen Blutentnahme in Kapilläröhrchen wurde der Versuchsplan wie vorgegeben eingehalten. Alle Teilnehmer konnten den Versuchsablauf abarbeiten. Im Versuch 2 hatte keiner der Teilnehmer den Anschein einer verstärkten Atemarbeit gezeigt. Die Änderung des Versuchsaufbaus löste bei keinem der Teilnehmer eine Reaktion aus, so dass davon auszugehen ist, dass die Verblindung funktioniert hatte.

Die Versuche wurden regelrecht abgearbeitet, nur eine von zehn Teilnehmerinnen hatte Schwierigkeiten in der Schwelle die Luft anzuhalten. Es mussten drei Versuche im hBH durch den Versuchsleiter aufgrund der pulsoxymetrischen Überwachung in T3 abgebrochen werden, um eine drohende Untersättigung von kleiner 90% PO<sub>2</sub> zu vermeiden. Alle Teilnehmerinnen gaben an, dass die Versuche sehr einfach gewesen seien, und dass es ihnen nicht schwer gefallen sei, die Luft anzuhalten. Hier ist besonders darauf hinzuweisen, dass 4 Teilnehmerinnen aus der Patientengruppe spontan äusserten, sie hätten eigentlich die Luft noch länger anhalten können.

Alle Teilnehmerinnen zeigten großes Interesse an der Integration der Ergebnisse in ihre eigene Therapie oder in zukünftige Therapien. In keinem Fall in allen 40 Messungen kam es spontan oder verspätet zu klinischen Auffälligkeiten, die zu einer Verletzung der Sicherheitskriterien geführt hätten.

Durch die Mundatmung bedingte Störungen wie Mundtrockenheit oder verstärkter Speichelfluss wurden beobachtet.

Desweiteren fanden sich gegen Ende des Atemstops bei einigen Teilnehmerinnen, vor allem der Probandengruppe glottische Schluckbewegungen und Bauchwand-peristaltiken, wobei die Teilnehmerinnen nach Ende der Apnoe von Ösophagus-spasmen berichteten („wie wenn man was isst“).

In drei Fällen klagten Teilnehmerinnen über hitzewallungsähnliche Erscheinungen, die dann ihre Erklärung in der individuell zu hoch empfundenen Raumtemperatur fanden. Eine Teilnehmerin klagte über Ohrrauschen am Versuchstag, welches aber vorbestehend war. In einem Fall musste nach einer Schmerzempfindung über der rechten Lunge im Recessus diaphragmaticus die Lunge auskultiert werden. Eine Pneumothorax oder eine pathologische Lungenventilation wurde durch Auskultieren ausgeschlossen.

Die Patientinnen wurden 4 Wochen nach Versuchsende erneut kontaktiert. Hier kam es zu keinerlei Berichten über Auffälligkeiten.

Von den Patientinnen wurde regelmäßig die Frage gestellt, warum dieses Verfahren nicht bereits in ihren Bestrahlungsprotokollen durchgeführt wurde. Einige Teilnehmerinnen berichteten im direkten Anschluss an das Training, dass sie bereits unter der Bestrahlung regelmäßig flach atmeten.

Die Akzeptanz des Verfahrens war unter den Teilnehmerinnen auffallend hoch, zwei Teilnehmerinnen mussten gebeten werden, den Atem während der Bestrahlung nicht anzuhalten.

### 3.2.6 Ergebnis der Apnoeversuche

Die erreichten Apnoezeiten übertreffen die Erwartungen und zeigen deutliche Unterschiede gegen den spontanen Atemanhalt. Auch findet sich ein weiterer, deutlicher Zuwachs allein durch Sauerstoff. Jedoch scheinen fast alle Teilnehmer den Versuch vor Erreichen der ihnen physiologisch möglichen

Apnoezeiten abgebrochen zu haben. Eine Gefährdung der Teilnehmer durch die Hyperventilation oder durch eine Hyperventilation mit zeitgleicher Sauerstoffgabe kann nach den vorliegenden Versuchsergebnissen ausgeschlossen werden.

Es ist auffallend, dass die Subgruppe Patientinnen häufiger signifikante Abweichungen der Blutwerte zeigt, als die Probanden. In dieser Gruppe zeigen sich im Vergleich mit dem bei den Probanden kürzeren Atemanhalt, Veränderungen die auf einen Nachhang der Hyperventilation schließen lassen.

## 4 Diskussion

### 4.1 Safetyanalyse

#### 4.1.1 pH

Der pH wird durch Hyperventilation physiologischerweise alkalisch. Erwartet werden würde gleichfalls am Versuchsende durch die apnoeische Hypoventilation eine Acidität [85,86]. Die vorliegende Alkalose der Patientinnen und die Tendenz ins Alkalische in beiden Versuchen nach vorausgegangener Hyperventilation ist damit ein Indiz für eine hyperventilatorische respiratorische Alkalose. Da diese besteht, indiziert dies einen verfrühten Abbruch des Versuchs, da keine Azidität durch Hypoventilation eingetreten ist.

Der Subgruppenunterschied, im Zusammenhang mit den Apnoezeiten, unterstreicht diesen unerwarteten Effekt. Bei nicht messbar unterschiedlichem  $\text{FeCO}_2$  in T2 in beiden Subgruppen war die Alkalose bei den Patientinnen stärker und signifikant ausgeprägt.

Im Median waren aber dabei die Änderungen zwischen den Versuchen stärker als die durch die Versuche verursachten Veränderungen, so dass die Änderungen als Reaktion auf die Kohlendioxidanreicherung in hBH interpretiert werden, da im OhBH keine Korrelation nachweisbar war. Trotz der grenzverletzenden Veränderungen in 14 Fällen, bei denen der pH jeweils über die alkalische Grenze hinausging, findet sich im Median kein Anhalt für eine Verletzung des SafetyKriteriums. Dies gilt umso mehr, als bereits bei Versuchsbeginn 7 von 20 Werten ausserhalb der zulässigen Grenzen vorgefunden wurden.

#### 4.1.2 Base Excess

Die Stabilität des BE indiziert, dass der pH überzufällig verändert wurde, oder dass die Zeit zu kurz war, um den BE dem alkalischen pH anzupassen. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass sich der BE durch die geringen versuchsbedingten Protonenanstiege nicht überschießend ins Positive verändert. Da sich BE, pH und Bikarbonat gleichsinnig im Sinne einer



alkalischen Tendenz verändern, kann davon ausgegangen werden, dass es sich um einen Nachhang aus der Hyperventilation handelt. BE und Bikarbonat korrelieren in beiden Versuchen beider Gruppen. Für die Regression der Gruppe A wurde im hBH ein  $r^2$  von 0.973 und im ohBH ein  $r^2 = 0.980$  errechnet, aber für beide Arme keine Korrelation oder Regression mit der Apnoe gefunden. Für die Gruppe B wurde eine Regression von  $r^2 = 0.957$  und für den Versuch 2 eine Regression von  $r^2 = 0.964$  gefunden. Des Weiteren findet sich in der Gesamtgruppe eine klare Korrelation des Bikarbonat mit dem pH (Pearson Korrelationskoeffizient 0,54 und 0,65 bei  $p < 0,05$ ), jedoch keine Korrelation oder Regression mit der Apnoedauer. Diese Veränderungen sind demzufolge den Versuchen zuzuordnen, signifikant und folgen exakt der Pufferung eines alkalischen pH. In T3 speziell der Patientinnen ist folglich genau die Phase abgebildet, in der ein alkalischer pH durch eine Steigerung des Base Excess und einer Zunahme des aktuellen Bikarbonat abgepuffert wird. Dies ist insofern für die Safety Analyse relevant, da hier gezeigt wird, dass unter einer Apnoe von weniger als 180 Sekunden die physiologischen Regelkreise auch bei hohen Sauerstoffpartialdrücken funktionieren.

Zum anderen schützen diese Regelkreise bei einer Hyperventilation. Sie dämpfen die zu erwartende Azidität und zusätzlich die Folgen einer Hypoventilatorischen Phase in dem sie den Protonenanstieg puffern. Unter Sauerstoffgabe und Denitrogenisierung wird die Sauerstoffsättigung und der Sauerstoffpartialdruck so erhöht, so dass auch bei 3 Minuten Atemanhalt kein Sauerstoffmangel eintritt und anfallendes CO<sub>2</sub> primär in den Alveolen gespeichert werden kann, bevor es zu einem Anstieg im Serum kommt. Insofern kann man sagen, dass eine Hyperventilation vor einer Apnoephase protektiv wirkt. Da die Messwerte des aktuellen Bikarbonats statistisch signifikant und damit versuchsbedingt sind, lässt sich der Anstieg, der gleichsinnig mit pH und BE verläuft, als moderate physiologische, den Rahmen der Normwerte nicht verändernde Anpassungsreaktion interpretieren. Dies ist zugleich ein weiterer Hinweis darauf, dass die geleistete Arbeit in der Hyperventilation auch unter Sauerstoff keine Verletzungen der Sicherheitskriterien nach sich zieht.

#### 4.1.3 Laktat

Unsere Versuchsergebnisse zeigen einen leichten Laktatanstieg unter Apnoe, der auch aus der Literatur bekannt ist. Die Literatur weißt auf einen rasch reversiblen Laktatanstieg hin [87].

Für die Patientinnen scheinen die Versuche gemessen an den laborchemischen Daten und dem subjektiven klinischen Eindruck anstrengender als für die gesunden Probanden gewesen zu sein. Es war ausserdem zu bemerken, dass bei gleicher Versuchsanordnung die Teilnehmer in hBH mehr Mühe hatten die Atemtechnik anzuwenden als in ohBH.

#### 4.1.4 Sauerstoffpartialdruck

Es findet sich eine drastische Steigerung der Sauerstoffpartialdrücke am Versuchsende in ohBH, was eine nach wie vor bestehende Vollsättigung der Lunge am Apnoeende mit Sauerstoff indiziert. Die Teilnehmer hatten in ohBH noch enorme Sauerstoff Reserven, die in hBH nicht nachweisbar waren. Sauerstoff scheint also primär der limitierende Faktor der Apnoedauer in hBH zu sein, da die expiratorischen Kohlendioxidwerte keinen Grund für den Versuchsabbruch bieten. Keiner der Teilnehmer unterschritt die zulässige Sättigung von 90%, jedoch mussten drei Versuche im hBH durch den Versuchsleiter abgebrochen werden um eine drohende Untersättigung zu vermeiden. Dass die betroffenen Teilnehmer dies nicht freiwillig getan haben, liegt möglicherweise an dem zu diesem Zeitpunkt immer noch unter 55mmHg liegenden  $p\text{CO}_2$ . Dafür sprechen die folgenden Überlegungen: Nasse Apnoeversuche wiesen  $p\text{O}_2$  Werte von 35 mmHg nach, die von Tauchern überlebt wurden. Waren es im Versuch 2 die gestiegenen Kohlendioxidspiegel und Angst (siehe unten, Kap.4.3.1), die den Versuch beendeten, waren es im hBH gesunkene Sauerstoffspiegel. Bei der Betrachtung der Daten kann der Eindruck entstehen, Sauerstoff desensibilisiere die Kohlendioxidrezeptoren im Versuch 2. Es ist aber wahrscheinlicher anzunehmen, dass vor Erreichen des Kohlendioxid-Atemreizantriebs die Sauerstoffsättigung so stark abfällt, dass aufgrund dieses Spiegels das Bild eines „Lufthungers“ im Vordergrund steht. Prinzipiell gibt es keine Rechtfertigung, Risiken durch gesunkene Sauerstoffspiegel bei Bestrahlungen einzugehen. Die Denitrogenisierung kann auch in kürzerer Zeit z.B. in Verbindung mit einer einminütigen Hyperventilation

erfolgen, da schon hiermit ausreichende Sauerstoffdrücke erreicht werden, um einen dreiminütigen Atemanhalt mit maximaler Sauerstoffpartialdruck-Sättigung durchzuführen, wie das die Apnoezeit der Gruppe A (gesunde Probanden) beweisen kann.

#### 4.1.5 Sauerstoffsättigung

Die am Versuchsende gemessene Sättigung (im Mittel > 99,5%) wird durch den eklatant erhöhten  $pO_2$  (im Mittel > 169 mmHg) unterstrichen und zeigt, dass in ohBH der Sauerstoff nicht der limitierende Faktor der Apnoedauer war, da die Versuche nicht wegen einer Hypoxie beendet wurden.

Aus den Daten der Probanden resultiert ein mittlerer Sauerstoffverbrauch von 3.3% in hBH. Das entspricht etwa einem Verbrauch von einem Prozent pro 30,2 Sec., eine Menge, die in der Sauerstoffbindungskurve keinen nennenswerten Betrag ausmacht. Es errechnen sich, theoretisch aus der Hyperventilation und der Lungenfüllung auf physiologischen Normwerten basierend, ein verfügbares geschätztes mittleres Sauerstoffvolumen von 675 ml im hBH und von 4.5 l im ohBH, Legt man einen physiologischen Verbrauch von 70 ml für die Apnoearbeit pro Minute zu Grunde, und einen Basisbedarf von 250 ml pro Minute in Ruhe, so ergibt sich für hBH ein insgesamt mittlerer Verbrauch von 510 ml und im ohBH von 975 ml. Damit wurden im hBH also über 80% und im ohBH lediglich etwas mehr als 20 % des zur Verfügung stehenden geschätzten mittleren Sauerstoffvolumens von 675 und 4500 ml verbraucht.

Aus den erhobenen Daten lässt sich erneut schlussfolgern, dass sowohl Sauerstoffgabe als auch Hyperventilation die Sicherheit der Patienten durch Vermeidung einer Hypoxie erhöhen, und die Apnoedauer verlängert haben, und weitere Verlängerungen möglich sind.

Sauerstoff in der Apnoe muss unter dem Aspekt der Tumoroxygenation diskutiert werden. Denn insbesondere die Oxygenation des Tumors leidet unter der Bestrahlung. So konnte gezeigt werden, dass hypoxische Tumorgebiete unverändert blieben und normoxische Tumorgebiete unter Bestrahlung weiter an Sauerstoffgehalt einbüßten [88]. Ob sich die Tumoroxygenation speziell von Lungentumoren unter Präoxygenierung verbessert, sollte Gegenstand weiterer

Untersuchungen sein [89]. Tatsächlich finden sich experimentelle Ergebnisse [90], bei denen Gasgemische mit einem hohen Sauerstoffanteil und anderen Gasen wie z.B. Kohlenmonoxid die Strahlensensitivität von Tumoren erhöhen [91]. Experimentelle Untersuchungen stellen bisher einen Zusammenhang zwischen Zellteilungszyklus, Gaszusammensetzung und Effizienz der Bestrahlung her [92].

Strahleninduzierte Schäden und oxidativer Stress sind eng miteinander verbunden. Bestrahlte Zellen produzieren schädliche Reactive Oxygen Species (ROS), wie z.B. Wasserstoffperoxid [93]. Als Reaktion auf ionisierende Strahlung werden verschiedene Signalwege (z.B. ERK1/2, JNK, p38 und ATM) und Transkriptionsfaktoren (z.B. AP1, NFκB, GADD153 und p53) aktiviert. Viele dieser Signal- und Genexpressions-Pathways reagieren empfindlich auf Veränderungen der intrazellulären Oxidations- und -Reduktionsreaktionen. Als Ergebnis der Strahlenexposition, werden möglicherweise Änderungen in der intrazellulären Stoffwechsel-Redox-Reaktionen induziert, welche die Aktivierung der Signaltransduktion und damit die Bildung von Transkriptionsfaktoren initiieren, darunter auch Protoonkogene.

Unabhängig vom Sauerstoffgehalt in spezifischen Geweben sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt Schädigungen durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) während einer Bestrahlung zu befürchten, aber auch erwünscht, da sich diese Reaktion gegen Tumorzellen richtet [94]. Jedoch ist eine verstärkte Gewebeschädigung bei einer Steigerung des Sauerstoffspiegels nicht zu erwarten [95,96,97,98]. Es soll auch bedacht werden, dass bei einer reduzierten Tumorbewegung weniger Strahlungs-dosis pro Volumeneinheit eingebracht werden, was die Wahrscheinlichkeit für das Ansteigen von ROS im Bestrahlungsgebiet weiter reduziert.

Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass eine regelmäßige und intensive Lungenbelüftung mit 100% Sauerstoff das Atelektase-Risiko erhöht [99], der einzige bisher gefundene Einwand gegen die Anwendung von Sauerstoff. Die durch eine ausreichende Inspirationstiefe erreichte Reduzierung von bestrahltem Lungen- und Herzgewebe stellt in einer präoxygenierten Apnoe

durch Reduzierung des bestrahlten Gewebevolumens einen Faktor zur Senkung der Toxizität dar. Positive Seiteneffekte der Tumoroxygenierung durch ein neoadjuvantes Konzept mit Paclitaxel werden möglicherweise verstärkt [100].

Ein Abfall der Sauerstoffsättigung im Rahmen einer Bestrahlung in Apnoe stellt für die Patienten ein Risiko dar. Unter dem Aspekt der Sauerstoffsättigung sollte der Atemanhalt in der Radiatio grundsätzlich mit Sauerstoff erfolgen, da auch durch Hyperventilation ohne O<sub>2</sub> die zwei Minuten Grenze nicht gefahrlos durchbrochen werden kann, da die verfügbare Sauerstoffmenge nach ca 80 Sekunden unter einen pO<sub>2</sub> von 80% sinkt und damit eine Hypoxie eintritt. Unsere Messwerte zeigen, dass diese durch Präoxygenierung verhindert werden kann. Insbesondere stellt eine Sauerstoffaufsättigung unter Sicherheits- und Compliance Aspekten eine Indikation dar. Solange die gewünschten Apnoezeiten mit ausreichend Sauerstoffkapazitäten einhergehen, erhöht die Präoxygenierung die Sicherheit der Patienten Diese Aussage wird durch unsere Versuchsergebnisse bestätigt. Diesbezügliche Bedenken bei COPD Patienten werden weiter unten diskutiert.

#### 4.1.6 FeCo<sub>2</sub> als Gasfraktion

Es finden sich physiologische FeCo<sub>2</sub> bei den Patientinnen ohne wesentliche Unterschiede am Apnoeende in hBH und ohBH, obwohl in ohBH die Apnoedauer erheblich länger war. D.h. die Beendigung der Apnoe fand anscheinend nicht aus physiologischen Gründen statt und die zusätzliche Sauerstoffgabe führte zu einer eindeutigen Apnoeverlängerung.

Auch bei den Probanden sind die Werte nur moderat erhöht und noch keinesfalls in einem Bereich, der einen Abbruch aus physiologischen Gründen wahrscheinlich sein lässt. Hier zeigt sich im Unterschied zu den Patientinnen anhand des FeCo<sub>2</sub> in T3 und der Apnoedauer, dass bei ausreichend langer Apnoe sich alle diesbezüglichen Blutwerte (Laktat, pH, BE, Bikarbonat) in Richtung hypoventilatorischer Azidose bewegen.

Dass im Kapillarblut keine signifikanten Änderungen des Kohlendioxid nachweisbar sind, kann daran liegen, dass es zu keiner wesentlichen Reduzierung des pO<sub>2</sub> gekommen ist, und der Haldane Effekt nicht wirksam

wurde, also der gestiegene  $p\text{CO}_2$  respiratorisch am Ende des Apnoeversuchs kompensiert wurde.

Beide Gruppen reicherten pro Minute in ohBH weniger  $\text{CO}_2$  an, als in hBH. Dieses Ergebnis findet sich auch im  $\text{PCO}_2$ .

Hypo- oder Hyperventilatorische Symptome wurden vereinzelt beschrieben, führten aber in keinem Fall zu einer klinischen oder laborchemischen Beeinträchtigung, noch zu einem Versuchsabbruch. In keinem Fall kam es in dieser Studie während der Hyperventilation oder danach zu einem ernsthaften Symptom einer Hyperventilation, ausgedrückt durch Kribbeln der Hände (Calciumbindung im Blut), Betrunkeneitsgefühl (ZNS) oder Schwindel (ZNS), jedoch aber regelmäßig in den ersten Übungen der Hyperventilation. Aus der Literatur ist bekannt dass Effekte der Hyperventilation durch Training und Erfahrung verschwinden, wenn die kritische Grenze von 18 mmHg nicht unterschritten wird.

Parks et al [101] beschreiben rhythmische Spasmen des Oesophagus und des Diaphragmas während der Apnoe, und interpretieren diese wie Agostini [102] als Ausdruck der unausgesetzten Aktivität des Atemzentrums in der Medulla oblongata. Diese Spasmen wurden in den Versuchen beobachtet, wobei eindeutig die Amplitudengröße zunahm, je länger der Atemanhalt andauerte. Die Teilnehmer mit den längsten Apnoezeiten von vier bis 7 Minuten berichteten über ein Würgen im Hals und hatten in T3 sichtbare Muskelperistaltiken im Oberbauch. Diese Klone sind nach Agostini ein sicheres Zeichen für ein baldiges Ende des Atemanhaltes und sollten als Safety Kriterium angesehen werden. Wenn die Muskelperistaltik sichtbar wird, muss die Radiatio beendet sein, auch weil durch die Muskelbewegungen Organverschiebungen eintreten werden.

Wie oben beschrieben, haben beide Gruppen in unterschiedlichem Maß den Atemanhalt vor der physiologischen Grenze beendet. Es ist von Interesse, welche Apnoezeiten erreichbar wären. Es werden die hypothetischen Apnoezeiten als Funktion des gemessenen und physiologisch möglichen maximalen  $\text{FeCO}_2$  berechnet. Den theoretischen Charakter dieser Berechnung

unterstreichend, zeigt Abbildung 32 ein Histogramm mit Normalverteilung, das auf den Daten der Gesamtgruppe mit  $n = 16$  basiert. Diese Abbildung stellt die Addition der Messwerte mit den errechneten Zeitdistanzen dar, wobei als maximal zumutbarer Breakpoint die Grenze von 50 mmHG festgelegt wird. Die Addition folgte der Rechenregel ( $T = \text{Zeit}$ )

$$T_{\text{erreichbar}} = T^{\text{ohBH}}_{\text{gemessen}} + (50_{\text{mmHG}}^{\text{Max.Breakpoint}} - \text{FeCO}_2^{\text{ohBH}}_{\text{gemessen}}) * \Delta T_{\text{sec}/1 \text{ mmHG CO}_2}$$

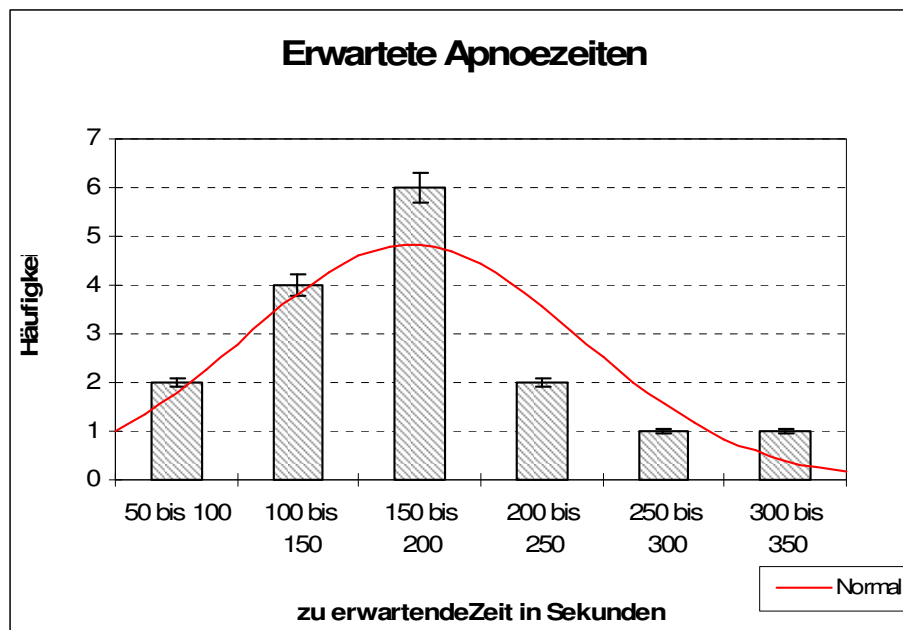


Abbildung 32 Errechnete, physiologisch mögliche Apnoezeiten.

Histogramm und Normalverteilung Diese Zeitspanne basiert auf den Werten aus den Experimenten und ist damit hypothetisch.

Für dieses Modell, basierend auf allen Teilnehmerinnen, errechnet sich ein mittlerer Atemanhalt von 174 sec (Median 175 sec) bei einer Standardabweichung von 69,4 sec. Dabei erreichen 10 von 16 Teilnehmerinnen Apnoezeiten von über 150 Sekunden.

Die gemessenen Kohlendioxidwerte weisen aufgrund der signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen eindeutig auf längere Atemanhaltezeiten der Patientinnen hin. Berücksichtigt man hierbei, dass die Patientinnen erhebliche Sauerstoffspeicher in ohBH hatten, kann davon

ausgegangen werden, dass längere Apnoephasen bei diesem Kollektiv möglich gewesen wären.

#### 4.1.7 Herzfrequenz

Der Puls indiziert in T2, also nach der Hyperventilation milde Arbeit, aber keine Grenzverletzung. Die Arbeit schien für die Patientinnen fordernder als für die Probanden. Die Unterschiede zeigen möglicherweise eine arbeitssparende Wirkung von Sauerstoff. Aus diesen Ergebnissen leitet sich ab, dass die Apnoe in dieser Gruppe keinen Einfluss auf die Herztätigkeit hat, wohl aber die Hyperventilationsarbeit. Bei den Patientinnen indiziert die erhöhte Schlagzahl aufgrund des noch nicht abgeschlossenen Schlagabbaus, dass die Hyperventilationsarbeit nachwirkt.

#### 4.1.8 Atemfrequenz

Die Atemfrequenz wurde in T2 auf etwa 21 Atemzüge pro Minute beschleunigt, was einer Steigerung um 50% des Ruhewertes beträgt. Auch hier gab es keinen Anhalt für eine kritische oder gefährdende Atmung. Viele Teilnehmer beendeten die Versuche mit einem tiefen Atemzug, obwohl sie genug Sauerstoff hatten und die Lungen schon überbläht waren, Da aber alle Teilnehmer maximal Sauerstoffspeicher in T3 hatten, könnte vermutet werden, dass es keine Sensorik gibt, die einen hohen Sauerstoffdruck rezipieren, sondern nur solche, die einen hohen Kohlendioxidgehalt messen Dies könnte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein, da diese Frage noch nie Gegenstand einer physiologischen Fragestellung war.

Bemerkt werden muss, dass die erreichte Atemfrequenz und die Pulsfrequenz aller Teilnehmer immer noch unter der eines untrainierten Läufers am Beginn seiner sportlichen Beanspruchung lag.

#### 4.1.9 Ergebnis Safety Analyse

Aus klinischer Perspektive gab es keinen Anhalt für eine Gefährdung oder Einschränkung der Teilnehmerinnen, insbesondere keinen bei Apnoeversuchen befürchteten Loss of mental control (LOM) oder das Wohlbefinden störende Parästhesien. Die festgelegten Grenzen im Versuchsplan waren in der Übersicht nicht überschritten worden, respektiert man die zusätzlichen Erweiterungen des jeweiligen Grenzwertes nach oben oder unten. Die



Tatsache, dass in allen untersuchten Blutwerten bereits Startwerte ausserhalb der Grenzen zu liegen kamen, und die biologischen Schwankungen am Versuchsstart grösser waren, als die durch die Versuche bedingten Veränderungen weisen darauf hin, dass die Versuche keine schädlichen Auswirkungen auf die Teilnehmer hatten. Bemerkt werden muss, dass sich irreguläre oder auffallende Abweichungen regelmäßig bei vielen onkologischen bzw. stationär therapierten Patienten ohne klinische Relevanz finden und sich auch daher kein Hinweis für eine Gefährdung der Teilnehmer finden lässt.

## 4.2 Apnoeversuche

### 4.2.1 Interpretation der Apnoeergebnisse

In dieser Studie wurden erstmals strahlentherapeutisch relevante Apnoeverlängerungen gemessen.

Gegen den mittleren, in Anhang 3 errechneten Literaturwert von fast 21,37 Sekunden (LBH) für repetitive spontane Breath Hold Versuche findet sich eine Verlängerung von ca. 700% in ohBH.

In hBH vervierfacht sich dann die mediane Atemanhaltezeit auf 104 sec, was gegenüber dem Strahlentherapeutischen Literaturwert mit einem Plus von 372% beziffert wird

In ohBH steigt der Median der Gesamtgruppe auf 179 sec, was einem Plus von 713 Prozent gegenüber dem Literaturwert entspricht.

Für die Patientinnen findet sich ein Plus von 335% in hBH und von 575% in ohBH. Die Gruppe der Probanden steigert sich auf 380% und 817% in ohBH.

Auch in diesen, relativen Ergebnissen findet man, dass Probanden und Patientinnen in hBH sehr eng beieinander liegen, und keine wirklichen Unterschiede zu messen sind. Gerade die Frage, welche Faktoren beeinflussen die ohBH Dauer und wie kann man sie klinisch zugunsten der Patientinnen einsetzen, ist eine der zentralen Fragen, die in Zukunft beantwortet werden sollten, auch wenn die in unseren Versuchen erreichten Apnoezeiten für die Strahlentherapie bisher unerreicht sind.

Obwohl allein durch Sauerstoffzugabe die gleiche Apnoeverlängerung (+ 53 sec  $\pm$  79,6) zusätzlich zur Hyperventilation eintrat, wie durch Hyperventilation allein (+50 sec  $\pm$  29,9) und sich damit die Atemanhaltezeit der Patientinnen auf 148,7 sec verlängerte, waren die FeCO<sub>2</sub> Werte beider Versuche hBH und ohBH der Patientinnen nahezu gleich.

Die gemessenen Kohlendioxidwerte weisen aufgrund der signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in der Apnoedauer eindeutig auf längere Atemanhaltezeiten hin, da die Patientinnen bei völlig normalen, d.h. physiologischem FeCO<sub>2</sub> die Apnoe abbrachen, obwohl sie noch erhebliche Sauerstoffspeicher zur Verfügung hatten, in einer respiratorische Alkalose waren und ohne bemerkenswerten Laktatanstieg die Versuche beendeten.

In Verbindung mit vorstehend genannten Vergleichsstudien und den Unterschieden zwischen hBH und ohBH weisen also insbesondere die FeCO<sub>2</sub> Werte darauf hin, dass vorzeitig die Apnoe beendet wurde und längere Atemanhaltezeiten möglich sind.

Aus Studien anderer Gruppen ist bekannt, dass die alleinige Sauerstoffgabe eine Apnoeverlängerung auf mehrere Minuten gestattet (s.a. Kapitel 4.3.3). Somit kann der nicht-signifikante Zuwachs durch Sauerstoffgabe in ohBH gegenüber hBH als der Zeitanteil gesehen werden, der ohne Hyperventilation alleine oder zusätzlich zu der Hyperventilation sBH verlängert.

Aufgrund der Ergebnisse ist es am wahrscheinlichsten, dass Hyperventilation und Sauerstoffalimentation additiv und nicht synergistisch wirken. Würde Sauerstoff und Hyperventilation synergistisch wirken, wären die Zuwächse in ohBH gegenüber hBH signifikant verschieden.

Dieser Vermutung sollte in weiteren Apnoestudien mit einem gleichgearteten Kollektiv nachgegangen werden. Da Mamma Karzinom Patientinnen als gesunde Frauen gelten, kann aufgrund der von uns erhobenen Daten postuliert werden, dass mit suffizientem Training und Coaching eine mittlere Apnoedauer von 3 Minuten möglich ist.

Dabei finden sich keine Hinweise auf eine Gefährdung der Patientinnen, so dass weitere Studien zur Apnoeevaluation klinisch sinnreich und berechtigt sind. Die hier vorgestellte Methode der Apnoeverlängerung wird im Rahmen dieser Arbeit erstmals als PHAIR bezeichnet – Präoxygenierte Hyperventilatorische Apnoe Induzierte Radiatio, da es sich um eine bisher nicht bekannte und nicht angewendete Maßnahme handelt.

#### 4.2.2 Psychologie

#### 4.2.3 Indizien für einen Abbruch aus psychischen Gründen

Die Messwerte zeigen, dass nur zwei Probanden die physiologischen Grenzen eines Atemanhaltes erreicht hatten. Dies wirft die Frage auf, warum in allen anderen Fällen offenbar weit vor der physiologischen Grenze aufgegeben wurde. Dies kann zum einen an individuellen Breakpoint-Grenzen liegen die jeweils erreicht wurden; als auch an der Tatsache, dass eine allgemeingültige Breakpoint-Grenze bisher in der Literatur nicht definiert wurde. Diese Frage führt zu der Überlegung, ob ein Atemanhalt nicht nur durch einen, wenn auch bisher nicht vollständig bekannten physiologischen Regelkreis geregelt, sondern auch durch einen flankierenden psychologischen Regelkreis überwacht wird. Psychologischer Regelkreis ist hier als eine Form einer Motivations- und Handlungskette gemeint. Hierzu gibt es in der Literatur verschiedene Untersuchungen, und Evidenz dafür, dass Angst und psychische Erkrankung die Atemanhaltezeit reduzieren [103,104,105], auch Anhang 2.

Letztlich ergibt sich aus spontanen Äußerungen der Teilnehmer, dass der Atemanhalt aus psychischen Gründen abgebrochen wurde. Dafür gibt es zudem mehrere Indizien.

Zum einen haben ausnahmslos alle Teilnehmer ihren Atemanhalt damit beendet, dass sie inspiriert haben, obwohl sie genug Sauerstoff und überblähte Lungen hatten, dies wurde oben schon diskutiert. Die Teilnehmer hatten also keine Vorstellung, dass sie ausreichend Sauerstoff zur Verfügung hatten. Der Anstieg des  $p\text{CO}_2$  ergab das Gefühl einer akuten Atemnot, die tatsächlich nicht gegeben war. Zum anderen wurde von Ängsten berichtet, die mit der Dauer des Atemanhaltes gestiegen waren. Dabei ist aber, wie oben beschrieben, mit

zunehmender Erfahrung im Training sowohl das Selbstvertrauen der Teilnehmer, als auch deren Vertrauen in die Technik gestiegen, so dass die Reaktionen der Teilnehmer im Training zunehmend weniger heftig ausfielen. Zum Dritten gaben viele Teilnehmer nach Versuchsende an, „eigentlich noch länger die Luft anhalten zu können“.

Die Herausforderung bestand darin, Patienten im Rahmen eines Trainings beizubringen, die subjektiv erlebte Atemnot als psychologische Warngrenze kennenzulernen, deren Überschreitung zu keiner Gefahr führt, sondern zu einer Reduzierung der Ängste und damit zu einem positiven Trainingserlebnis. Deswegen kann aus den Messergebnissen geschlossen werden, dass die subjektive Erfahrung einer Atemnot eine psychologische Barriere ist, die durch Training und adäquate Unterstützung verändert werden kann. Diese Grenze kennenzulernen wäre im Rahmen einer PHAIR während einer Hochpräzisionsbestrahlung wichtig, weil damit in der Bestrahlungsplanung die individuelle Atemanhaltezeit als Planungsgrundlage verwendet werden kann.

#### 4.2.4 Internal-External locus of Control Modell

Ein wichtiger Aspekt im Bereich der Patientenpsychologie ist, dass mit einer willkürlichen Apnoe nach Training erstmals in einer Bestrahlungssituation Patientinnen die Möglichkeit gegeben wird, aktiv in ihre laufende Behandlung einzugreifen. Nach Levenson et al. [106] und anderen Arbeiten zeigen Menschen, die der Überzeugung anhängen, positiven Einfluss auf ihr Leben nehmen zu können, besseres Outcome, sind complianter und zeigen bessere Lebensqualität [107,108,109]. Insofern ist die aktive Einbindung der Patientinnen in ein apnoisches und kuratives Therapiekonzept ein weiterer Baustein des Therapieerfolges.

#### 4.2.5 Elemente der Apnoeverlängerung in PHAIR

Training ist unverzichtbarer Bestandteil von Atemanhaltetechniken, mit oder ohne Präoxygenierung. Als weiteres Nebenergebnis dieser Studie ist somit die Bedeutung des Trainings festzuhalten.

Trainierte Personen erreichen eine insgesamt längere Anhaltezeit nach Hyperventilation z.B. bis zu 162 sec und eine darin enthaltene längere passive

Atemanhaltezeit von bis zu 78 sec, wohingegen die aktive Phase des Atemanhaltens bei beiden Gruppen etwa gleich lang ist [110]. Als aktive Phase hat die Zeitdauer zu gelten, in der willkürlich gegen den Atemtrieb gearbeitet wird. Somit ist die Dauer der passiven Phase von Training und Erfahrung bestimmt. Diese Erkenntnis wird durch Delapille et. al. bestätigt, die für die chemischen und nicht-chemischen Einflussparameter einer Apnoe einen Trainingseffekt gefunden haben [111,112,113].

Die Phase des passiven Atemanhaltens wird als Zeitdauer zwischen Start und Anstieg des  $p_{av}CO_2$  auf 55 mmHG beschrieben, wobei die Phase des aktiven Atemanhaltens ihr Ende mit einem max. Breakpoint von ca. 71 mmHG  $p_{av}CO_2$  findet, der in dieser Studie in zwei Fällen nach 401 resp 301 sec. erreicht wurde. Hier muss aber noch einmal darauf verwiesen werden, dass die Bandbreite eines Breakpoints von 55 bis 71 mmHg  $CO_2$  reicht, da der Breakpoint von verschiedenen, noch nicht hinreichend erforschten Parametern abhängt. Dabei ist insbesondere die Interaktion dieser Parameter bisher völlig unbekannt. Demzufolge werden auch aktive und passive BH-Zeiten unterschiedlich lange dauern und individuell sein. Die sich explizit mit DIBH und ABC Verfahren auseinandersetzenden Verfahren, vertreten durch die Gruppen die sich um Apnoe in der Radiotherapie besonders verdient machten, Hanley[114], Mah[115], Sixel[116], Rosenzweig [117] und Stromberg [118] geben weder effiziente Trainingsverfahren an, noch wird der Trainingsfähigkeit und dem Trainingseffekt Beachtung geschenkt. Beachtet wurde lediglich die Fähigkeit einen Atemanhalt durchzuführen oder nicht. Dies ist kritisch zu hinterfragen, da auch atemrestringierte oder kranke Patienten durchaus mit einem Training sicher längere Apnoezeiten erreichen könnten, oder sogar sich durch das Training überhaupt für eine apnoeische Radiation qualifizieren könnten.

Alle Teilnehmer hatten initial Mühe sowohl zu hyperventilieren, als auch aus der Hyperventilation heraus in der Schwelle den Atem anzuhalten. Diese Fähigkeit wurde aber mit einer zunehmenden Übung erworben, so dass nach durchschnittlich 10 Übungen dieser Technik alle Teilnehmer geübt genug waren, um die Versuche sicher durchzuführen. Dieser Trainingseffekt zeigt sich auch im Überblick mit Vergleichsgruppen, hier insbesondere in der Verlängerung der Apnoe von bis zu 30% allein durch Training[119].

Trainierte Apnoetaucher erreichen innerhalb kürzester Zeit notwendige Kohlendioxid Reduktionen und haben trainingsbedingt verlängerte Passive-Phase-Atemanhaltezeiten.

Das bedeutet, wie auch in den Apnoeergebnissen gezeigt, dass auch Patientinnen mit ausreichender Lungenfunktion schon nach kurzem Training in der Lage sind, ohne Mühe ihren CO<sub>2</sub> auf 20 mmHg abzusenken, und alleine dadurch den Atemanhalt zu verdoppeln.

Wie bereits oben vorgeschlagen, ist ein Training der Hyperventilation gegenwärtig notwendige Voraussetzung für eine effiziente Radiatio unter Apnoe. Die Angaben der Teilnehmer und die Literaturergebnisse legen nahe, dass die zunehmende Erfahrung mit Hyperventilation und Apnoe einen Apnoedauer förderlichen Trainingseffekt erzeugt. Aus diesem Ergebnis und den Erfahrungen bei trainierten Apnoetauchern lässt sich schlussfolgern, dass dies analog für die Atemanhaltephase von Karzinompatienten gelten könnte. Würde eine reine Hyperventilationsübung ohne Atemtriggerungssystem in Verbindung mit anschließenden Atemanhaltephasen durch die Patienten selbsttätig durchgeführt und dokumentiert werden, würde als wahrscheinliches Ergebnis eine abnehmende Belastung und zunehmende Apnoe-Verlängerung eintreten. Jedoch ist noch deutlich auf die Tatsache hinzuweisen, dass ein forcierter oder exzessiver Atemanhalt ohne Sauerstoffgabe die Gefahr einer Hypoxie birgt. Diese kann, bzw wird sicher am Ende der passiven Phase in einen Apnoeabbruch münden, was während einer Radiatio zu vermeiden ist. Insofern ist bei gegenwärtigen experimentellen Bestrahlungen grundsätzlich ein Training in Verbindung mit einer Sauerstoffgabe sinnvoll.

Betrachtet man die Herzfrequenz in Verbindung mit der Apnoedauer, findet man die Ergebnisse einer trockenen Apnoe. Man unterscheidet in der Literatur eine trockene Apnoe von einer „nassen“, d.h einen durch Kälte oder Feuchtigkeit ausgelöster Apnoereflex [120].

Dieser Effekt, ausgedrückt in sinkender Pulszahl und steigendem Blutdruck bei erhöhtem Herzzeitvolumen könnte, wenn die damit verbundene

Vasokonstriktion und Bradykardie keine Kontraindikation darstellt, für eine weitere Verlängerung der Apnoe eingesetzt werden, indem z.B. im Training und bei der Radiatio Kühlkissen auf das Gesicht aufgelegt werden. Der Unterschied zwischen trockener und nasser Apnoe dürfte nach Schätzung aus der Literatur etwa ein Drittel ausmachen, d.h. die Applikation eines Kältereizes im Gesicht könnte die Apnoedauer ohne weitere Anstrengung erheblich verlängern [121], jedoch sind hier weitere klinische Studien notwendig

#### 4.2.6 Andere Apnoestudien

Drei weitere repräsentative Arbeiten werden im Folgenden zusammen mit den Marburger Ergebnissen in Abbildung 33 abgebildet, die im Text an anderer Stelle bereits erörtert wurden. Dabei ist festzuhalten, dass die in dieser Arbeit genannten Breath-Hold Zeiten sich durchweg im mittleren Bereich der bisher dokumentierten Atemanhaltezeiten bewegen. Dabei erreichen die Probanden Apnoezeit die zwischen 31 % und 99 % der Ergebnisse aus anderen Studien, die in Tabelle 3 aufgeführt sind, betragen.

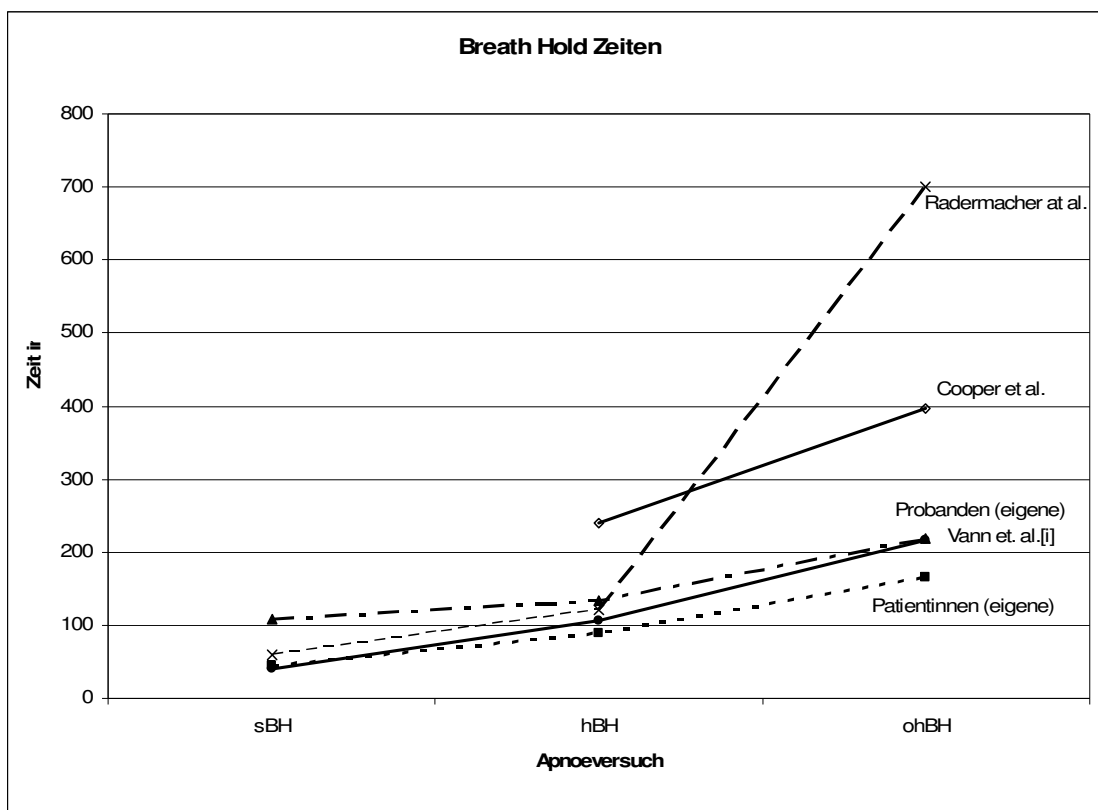


Abbildung 33 Breath Hold Zeiten im Vergleich von vier Arbeiten

	sBH	hBH	ohBH	±SD sBH	± SD hBH	±SD ohBH
Probanden (eigene)	40,00	105,60	217,20	14,25	35,33	87,77
Patientinnen (eigene)	43,80	89,10	164,70	8,42	30,99	42,86
Vann et. al.[122]	107,70	133,10	218,80	37,90	44,70	92,50
Radermacher at al.	60	120	700	.	.	.
Cooper et al.		240	396	.	20	42

**Tabelle 3 Eigene ohBH Breath Hold Zeiten, Vergleich mit Literarergebnissen**

Weitere anzuführende Ergebnisse stammen von Klocke et al. 1959, wobei unter Hypokapnie und Sauerstoffalimentation Apnoephasen von über 10 Minuten gemessen wurden, sowie für sBH in Anhang 3.

Dabei ist bemerkenswert, dass unsere Teilnehmer in explorativen Versuchssettings Werte erreichen, die in der Literatur an erfahrenen Tauchern gemessen wurden. Die vorgenannten Apnoestudien zeigen den physiologisch unbedenklichen Maximalwert zum einen, unterstreichen also die in Marburg gefundenen Daten, nach denen ein längerer Atemanhalt als die bisher in der Strahlentherapie bekannten physiologisch möglich sind. Zum anderen zeigen sie auch in der historischen Rückschau, dass Apnoetechniken nur in Randkollektiven und nur unzureichend erforscht sind.

## 4.3 IMRT

### 4.3.1 Apnoe und Radiatio

Seit der Einführung der ABC oder DIBH Verfahren wurde keine kurative Bestrahlung unter Apnoe vorgenommen, was an den kurzen Apnoephasen liegen mag. In palliativen Konzepten durchgeführte Bestrahlungen waren erfolgreich [123,124,125], jedoch waren auch hier repetitive Atemstopps notwendig, da die mediane Dauer bei 21.37 sec. lag.

Dabei wurden für IMRT Dosisinhomogenitäten im Planungsgebiet von 8 bis 100% berichtet. Diese münden in dosimetrische Fehlverteilungen, welche wiederum durch Apnoemanöver deutlich reduziert werden können [126,127,128,129,130]. Darüber hinaus finden sich in Strahlungsrandgebieten mit hoher Dosiszuteilung durch Breath Hold Verfahren deutliche Reduzierungen



von Herz- und Lungen-NTCP (Normal Tissue Complication Probability). Zugleich wurde aber mit BH-Manövern die Volumenmasse an bestrahltem Lungengewebe um 20 bis 87% reduziert [131]. Als weiteren wesentlichen Effekt von Atemanhaltenmanövern muss gleichfalls die steigende Validität von Planungs- und Dosisverteilungsdaten (CT, MRT, X-Ray) angesehen werden und die daraus folgende gestiegene Genauigkeit von Strahlungsplanung und Dosisgabe [132,133,134].

Immer wieder kehrende kurze Atemstops bisheriger Apnoischer Bestrahlungen sind gegenüber Gating ein deutlicher Nachteil, da immer wieder die Position des Tumors überprüft werden müsste, auch wenn der Zeitaufwand für beide Tumorarrest-Verfahren ähnlich hoch sein mag. Mit den in dieser Studie vorgestellten Ergebnissen mit PHAIR werden diese Nachteile bei einem insgesamt geringeren apparativen Aufwand gegenüber Gating durch eine Verlängerung der Apnoezeit wahrscheinlich kompensiert. Durch PHAIR ist eine höhere Genauigkeit der Strahlenapplikation zu erwarten, da eine Zielvolumenbewegung, wie sie bei der Gating-Methode während der Atemphase vorkommt, bei PHAIR nahezu ausgeschlossen ist.

#### 4.3.2 Bewertung der Literaturdaten zur Atemverschieblichkeit der Organe

Für die Lunge ergeben sich aus den in der Literatur genannten Veränderungen durch Freie Atmung und Apnoe mittelwertige Verschiebungen von 14,88 mm in cranio-caudaler Richtung unter Freier Atmung (FB), eine intrafraktionelle (IF1) Reproduzierbarkeit von 2,03 mm Spannweite und eine interfraktionelle (IF2) Reproduzierbarkeit von 4,12 mm Spannweite durch einen Breath Hold. Details für diese Berechnung finden sich im Anhang 3, „Organverschiebungen und Messwerte aus der Literatur“. Diese Literaturdatensammlung zu Organbewegungen umfasst wissenschaftliche Artikel die zur Begutachtung über die Anwendung von Apnoe in der Strahlentherapie begutachtet wurden, die einzelnen Textstellen werden im folgenden Text nicht aufgeführt.

D.h. auch aus anatomischer Sicht erhöht die Durchführung eines BH die Präzision der RT da die Wahrscheinlichkeit der Tumorfizierung in einem definierten Gebiet steigt. Für das Herz lassen sich aus den Literaturdaten leider keine Mittelwerte darstellen, jedoch finden sich Beschreibungen nach denen das

Herz vollständig aus dem Bestrahlungsgebiet wandert, wenn ein BH praktiziert wird. Für die Leber gelten gleichfalls die auf der Diaphragmaverschiebung beruhenden FB Verschiebungen, für IF1 mag 2 mm Spannweite und für IF 2 mit 4 mm als Näherung gelten.

Für die Sicherheitsränder bei der Bestrahlung der Mamma werden in der klinischen Praxis 11,25 mm bei FB zum PTV addiert [135]. Für PTV in Atemstop kann dieser Sicherheitsrand auf 9,65 mm reduziert werden, Da sich der Sicherheitssaum aus vielen Faktoren (Lagerungsgenauigkeit des Patienten, Weichteilverschieblichkeit der Mamma, Atembewegung, Bewegung des gesamten Patienten, Muskelbewegungen, Bewegungen innerer Organe und des Herzkreislaufsystems) zusammensetzt, kann durch Beeinflussung nur eines Faktors, der Atembewegung durch den Atemstopp, nur ein Teil des Sicherheitssaums (14,22%) reduziert werden. Trotzdem führt die Einsparung zu einer signifikanten Bestrahlungs-Volumenänderung. Betrachtet man also ein solches Zielgebiet als eine Kugel, reduziert sich, durch die Verringerung des Sicherheitssaumes um etwa 14%. das bestrahlte Volumen um den Faktor 1,585. Desweiteren reduziert sich die NTCP als auch der Dosisabfall in den Randlagen um 20-80%.

### 4.3.3 Technische Aspekte

#### 4.3.4 Atemstop und Material

Prinzipiell existieren 2 Gruppen von Systemen in die unser System eingeordnet werden kann. Damit eine Diskussion des verwendeten Systems möglich wird werden diese Gruppen im nächsten Absatz vorgestellt.

##### 4.3.4.1.1. Gruppe 1: "Inhouse" - Systeme

Diese Systeme sind durch Modifikationen bestehender Systeme gekennzeichnet, die so für den Einsatz in Atemanhaltesituationen angepasst wurden. Dazu wurden Beatmungsgeräte mit Monitoren und Ventilen eingesetzt. Während normaler Inspiration und Expiration waren die Ventile offen oder geschlossen. Die Beatmungsgeräte waren an einen PC angeschlossen, und dessen Software adaptiert. Die Atemflusssignale wurden digitalisiert und das korrespondierende Volumen kalkuliert. Eine Software gestattete es, dem

Controller die Flussrichtung und das Lungenvolumen für den Schluss der Ventile zu definieren und die Dauer des DIBH festzulegen.

#### 4.3.4.1.2. Gruppe 2: kommerzielle Systeme

Dazu gehören im Wesentlichen das Elekta- und Varian-System. Das ABC Koordinator System von Elekta besteht aus einem digitalen Spirometer, einem Ballonventil, einem elektronischen Interface und einem Luftkompressor. Datengewinnung und Prozessierung werden über einen Laptop im Kontrollraum kontrolliert. Der Patient konnte mittels Prismenglas auf einem In-Room Monitor seine Atembewegungen verfolgen. Die Kommunikation mit dem Patienten erfolgte über Lautsprecher. Je nachdem ob das vom Patienten zu bedienende Ventil an oder aus war, änderte sich die Farbe der Atmungskurve auf dem Monitor. Damit erfolgte die notwendige Kommunikation zwischen Patient und Koordinator die zwingende Voraussetzung zum Beginn der Radiatio war.

#### 4.3.4.1.3. In der Studie verwendetes Atemtriggerungs-System

In dieser Studie wurde ein Inhouse - ABC Verfahren eingesetzt, das Elemente beider vorab gezeigter Verfahren bietet. Die Softwarebasierte Lösung ist vom apparativen Aufwand gering und für die Messung der Versuche hervorragend geeignet.

Betrachtet man die Literaturdaten und neue Entwicklungen so findet man Verbesserungsvorschläge die im folgenden Absatz diskutiert werden sollen.

Zum ersten sollte der Sensor selbstkalibrierend sein, d.h. eine Eichung und umgebungsbedingte Messgenauigkeit darf nicht zwingende Voraussetzung zur Messgenauigkeit sein. Diese Forderung erfüllen die meisten digitalen Sensoren, bei denen die Drift, die ein solcher Sensor mit sich bringt, ebenfalls durch die Sensortechnik unterdrückt wird.

Zum zweiten weisen keine Studien darauf hin, dass sich unter repetitiven Breath-Hold Manövern die gemessene Grenze des Lungenvolumens verschiebt. In dieser Studie wurden in Gruppe B Unterschiede im 75% Lungenvolumen von 12,5% gemessen, in dem in jedem Versuch die Schwelle neu bestimmt und das Gasvolumen errechnet wurde. Das bedeutet, dass die festgelegte Schwelle von

75 % in Abhängigkeit von der Lungenbeanspruchung schwankte. Das Lungenvolumen erweitert sich in Abhängigkeit von der Kreislauffähigkeit (Euler-Liljestrand-Mechanismus) und eine beanspruchte Lunge kann durch aus ihr belüftetes Volumen um mehr als 30 % erweitern, wobei, wie an andere Stelle erörtert, unter Apnoe die Lunge kontrahiert. Gerade bei kurzen und repetitiven Atemanhaltenmanövern, wie in den oben geschilderten Studien, tritt diese Erweiterung ein, so dass über die Zeit betrachtet, am Anfang das Lungenvolumen zu hoch, und später zu niedrig eingeschätzt wird. Dieser Anpassungseffekt kann durch Training minimiert werden.

Daher ist für kurative Bestrahlungen zu empfehlen, dass Patientinnen, wenn es die Tumorerkrankung erlaubt, möglichst 1 – 3 Wochen vor der Bestrahlung und dem Training regelmässig Apnoeübungen durchführen, um diesen kurzfristigen Anpassungseffekt zu eliminieren. Dabei ist es unerheblich, ob bei einer zeitgleichen Übung des Atemanhaltens eine wie auch immer geartete Schwelle erreicht wird oder nicht. Des Weiteren muss ein Referenzschwellenwert festgelegt werden, der in allen Stadien der Therapie erreicht werden muss. Würde, wie bei dem von uns verwendeten System, die Schwelle jedes Mal neu bestimmt werden, wäre die Schwelle jeweils „tagesaktuell“ und damit wäre keine Vergleichbarkeit zwischen den Anhaltezeiten gegeben.

Ein weiterer Punkt ist die Frage der Überlegenheit einer apparativ gestützten DIBH gegenüber einem ABC Verfahren. Im Wesentlichen unterscheiden sie sich in der apparativen Ausstattung. Auf die Dauer des Atemanhaltens haben beide Verfahren keinen Einfluss, wenn die Patienten trainiert sind. Demgegenüber stehen Sicherheitsaspekte im Vordergrund.

Hier hat das DIBH Verfahren einen Vorteil. Die Verriegelung des Luftweges wird von den Patienten nicht bemerkt, und garantiert für die Dauer der Bestrahlung einen sicheren Atemanhalt. Würde die Verriegelung des Luftweges mit einer Bestrahlungsauslösung kombiniert, wie Onishi et. al. demonstriert haben, würde die Bestrahlungsmöglichkeit in genau dem Moment enden, in dem die Ventile offen sind und damit die Tumorfizierung nicht mehr gewährleistet ist. Dies wäre ein erheblicher Zugewinn an Sicherheit.

Die Datenbrille war ein hervorragendes und gut funktionierendes Biofeedback Instrument. Jedoch ist vorstellbar, dieses teure und aufwändige visuelle System durch andere zu ersetzen. Dabei könnte es sich um vibrierende oder auditive Verfahren handeln. Denkbar sind auch Bildschirme, wie sie in sog. Palmbooks eingesetzt werden. In Anbetracht der Strahlenbelastung in Bestrahlungsräumen sollte Verfahren den Vorzug gegeben werden, die möglichst strahlensicher und simpel konstruiert sind. Wichtig ist jedoch nur das Biofeedback und die verbale Unterstützung. Während der Studie wurde erkannt, dass eine verbale Unterstützung wichtig ist. Es ist deswegen auch vorstellbar, ein Biofeedback allein über die Instruktionen des Versuchsleiters zu geben. Da aber bekannt ist, dass Biofeedback- Verfahren konditionierende Effekte haben, besteht auch die Möglichkeit, dass Patientinnen die Schwelle als Resultat einer Konditionierung unter Zuhilfenahme verbalen Coachings treffen.

#### 4.3.5 Sauerstoffanreicherung und Denitrogenisierung

Da in der vorliegenden Studie nur die inspiratorische Sauerstofffraktion bestimmbar war, muss als Surrogat die signifikante pulsoxymetrische Sättigung mit 99% in  $n=20$  und der durchschnittliche gemischtvenöse  $p_{av}O_2$  von 169,9 mmHG, sowie der gemischtvenöse  $S_{av}O_2$  von 99,36% herangezogen werden. Wie bereits beschrieben, setzt eine suffiziente Präoxygenierung eine Denitrogenisation voraus, wodurch in der beschriebenen Zeit von 3-5 min ein  $FAO_2$  von 85% erreicht werden kann, was die Aufsättigung der FRC mit 100% Sauerstoff und die Auswaschung des Stickstoff beweist [136]. Mit welcher verwendeten Technik wesentlich längere Atemhaltezeiten möglich sind, sollte in weiteren Studien geklärt werden, und damit auch, durch welche Faktoren lange und sichere Atemzeiten generiert werden können.

Die Sauerstoffanreicherung ist bei Patienten mit eingeschränkter Lungen- bzw. Atemfunktion von Bedeutung, weil deren Oxygenierung, gemessen an  $FeO_2$  langsamer und innerhalb 3 min insuffizienter ist, als bei nicht-atemrestringierten Patienten [137]. Bei diesem Kollektiv ist aber die Blutsättigung  $SpO_2$  nach 30 sec ebenso gut wie die einer gesunden Vergleichsgruppe. Dabei wird eine suffiziente Präoxygenierung als Anstieg des intrapulmonalen  $pO_2$  auf etwa 670mmHg beschrieben, was einer Ausatemgasfraktion von 88,2%  $O_2$  entspricht. Direkte Messungen wiesen bei 100% Sauerstoffgabe einen  $P_{av}O_2$  von 480

mmHG nach [138]. D.h. prinzipiell ist auch eine Atemstopptechnik für Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen möglich und die Erweiterung des Indikationsspektrums auf Patienten mit atembeweglichen Lungentumoren denkbar.

#### 4.3.6 Hyperventilation

Über die Frage, welche Technik am besten zur Sauerstoffaufsättigung der Lunge geeignet ist, wurde seit etwa 10 Jahren eine breite Diskussion geführt [139]. Dabei stellt auch die Präoxygenierung von Kindern keine Hürde dar [140]. So wird der Hyperventilation und Sauerstoffinhalation ein wesentlicher Effekt zur Verlängerung der Atemanhaltezeit eingeräumt [141], was die Hyperventilation zum unverzichtbaren Bestandteil effektiver Atemanhalteverfahren macht. Bisher war man der Ansicht, eine effektive Hyperventilation stellt die Voraussetzung für lange Apnoezeiten dar. Kritisch einzuwenden ist hier jedoch, dass sich bei einer Apnoe aus Hypokapnie gleichzeitig eine sinkende Breath-Hold-Schwelle ergibt, und dass eine Apnoe aus Normokapnie nicht unwesentlich kürzer sein muss [142].

Berichtet wurden Effekte der Hyperventilation auf Herztätigkeit [143] und das ZNS [144,145], die aber im Rahmen einer kontrollierten und kurzzeitigen Hyperventilation, wie im Rahmen eines Breath Hold, keinen limitierenden Faktor darstellen. Auftretende Sinusarrhythmien am Herz entstehen im Verlauf des Atemanhalts, und hängen von dem zentralen  $\text{CO}_2$  ab [146]. Dabei ist die Sinusarrhythmie lediglich von Grundlagenphysiologischem Interesse, da sie als Beweis für die fortgesetzte Aktivität respiratorischer Neurone gewertet wird, deren Aktivität durch einen Breath Hold nicht beeinträchtigt wird, wohl aber durch zentralen  $\text{CO}_2$  moduliert.

Vorsicht ist bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COLD/COPD) geboten. Hier wird durch die Präoxygenierung in den sensiblen Regelkreis der Atemtriggerung eingegriffen. Dabei erscheinen die Chancen einer Präoxygenierung höher zu sein als die Risiken. Durch hohe Sauerstoffpartialdrücke kommt es zu einem Verlust des Atemimpulses. Zugleich fällt durch Hyperventilation der Kohlendioxidspiegel. Beides zusammen wird bei COPD Patienten sicher zu einem Ausfall des Atemantriebes führen.

Jedoch kann eine suffiziente Präoxygenierung durch Hyperventilation allein für einen mindestens zweiminütigen Atemanhalt in weniger als 90 sec erreicht werden. In der Apnoephase ist der Ausfall des Atemantriebes enorm hilfreich. Durch die hohen Sauerstoffvolumina der Lunge kann demzufolge bei diesen Patienten ein weitaus längerer Atemanhalt möglich sein. Mit dem Abfall des pO<sub>2</sub> und Anstieg des CO<sub>2</sub> wird der Atemantrieb sicher wieder selbstständig einsetzen. Zur Vermeidung eines Ausfalles des Atemantriebes kann die angebotene Gaszusammensetzung verändert werden und 5% CO<sub>2</sub> inspiratorisch angeboten werden[147].

Eine andere fortgesetzt geführte Diskussion betrifft die Kohlendioxidnarkose. Diese Diskussion ist obsolet. Schneider zeigte 1930 dass: "it is impossible for man to hold their breath voluntarily at sea level until they are unconscious". Parkes und Cooper wiesen dies erneut nach [148,149] und widerlegten die Möglichkeit einer solchen Narkose. Eine sogenannte Kohlendioxidnarkose ist nicht auf den Anstieg von CO<sub>2</sub> sondern auf den Abfall von Sauerstoff, also eine Hypoxie zurückzuführen. Auch dies unterstreicht eine Erkenntnis dieser Studie, nämlich dass Sauerstoff und nicht Kohlendioxid der limitierende Faktor einer Apnoe ist.

#### 4.3.7 Technische Aspekte der Präoxygenierung

Des Weiteren stehen die technischen Aspekte der Präoxygenierung zur Diskussion. Neben Masken und NasOral-System wurden Mundstücke eingesetzt [150]. Dabei zeigt sich, dass die Gasdichtigkeit des gasleitenden Systems am besten mit einem Mundstück erreicht werden kann, wenn endexpiratorischer Sauerstoff (FEO<sub>2</sub>) und Zeitdauer zur Erlangung eines maximalen FEO<sub>2</sub> im Vordergrund stehen.

Erfahrungen mit in der Pulmonologie üblichen Hartplastik oder Silikonmundstücken sind in dieser Studie mit dem Ergebnis beendet worden, dass derartige Einrichtungen die Haltekapazität der Teilnehmer überfordern, und grosse, breitsitzende und flexible Mundstücke sowohl besser toleriert als auch weniger ermüdend sind, und keinen zusätzlichen Halteaufwand von den Teilnehmern erfordern.

Neben der Notwendigkeit der Toleranz durch die Teilnehmer steht bei einem Mundstück auch die Größe des gasführenden Lumens im Vordergrund. So zeigt sich, dass die vorhandenen Lumina des gesamten Gasführenden Systems einer Hyperventilationsatmung kaum gewachsen sind, was zu der Einführung eines Reservoirbeutels (Douglas-Sack) mit einem Volumen von  $> 40$  l führte. Das Volumen dieser Beutel liegt im allgemeinen bei 2,5 l, was bei einer Atemfrequenz von 16 R/min und einem mittleren Atemzugvolumen von 0,5 l (Atemminutenvolumen von etwa 8 l) ausreichend ist. Durch die Vorversuche war aber bekannt, dass bei einer Atemfrequenz von 20 R/min und einem Atemzugvolumen von 4,5 l (Atemminutenvolumen 90l) ein Reservevolumen von weniger als 40 l zu einer Überlastung des Narkosekreissystems führt, da die Rohrdurchmesser von 10 mm einen maximalen Fluss von 20-40 l/min zulassen. Es sind deswegen an allen Systemen ausreichend große Lumen im gasführenden System zu fordern. Die vorgenannten technischen Veränderungen sind verbessern die Anwendung einer präoxygenierten hypokapnischen Atemanhaltetechnik und können zu längeren Apnoezeiten beitragen.

#### 4.3.8 Atemtechnik

Die Präoxygenierungstechnik kann nach dem Kollektiv justiert werden, in dem sie zur Anwendung kommt. So stehen im Wesentlichen zwei Massnahmen in direkter Konkurrenz. Zu diesen gehören die normale, mehrminütige Atmung und die maximale Ein- und Ausatmung in unterschiedlicher Anzahl und Reihenfolge. So zeigt sich, dass die Präoxygenierung nach maximaler Exhalation und mehrminütiger Sauerstoffinhalation stärker ist als ohne maximale Exhalation [151]. Ein einzelner Atemzug mit Ausschöpfen der Vitalkapazität [152] ist teilweise angezeigt zur präoperativen, raschen Präoxygenierung, nicht aber so effizient und sicher wie eine langsamere und gründliche Atemtechnik [153]. Dabei zeigt sich, dass eine normal tiefe Atmung für die Dauer von 3-5 min bei einem Sauerstofffluss von mindestens 5 l beiden Techniken mit tiefen Atemzügen überlegen ist, und tiefe Atemzüge nur dann vorteilhaft sind, wenn das Zeitfenster zur Präoxygenierung knapp ist [154], oder die Dauer mindestens 90 sec bei maximalem Gasfluss beträgt. Damit ergibt sich, dass die vorteilhafte



Methode der normalen Atmung durch das mehrmalige Ausschöpfen der Vitalkapazität unter Sauerstoffzufuhr Konkurrenz erfährt [155].

Aus Gründen der Verblindung und zur Vergleichbarkeit der Versuchsabläufe wurde die Technik der vierminütigen flachen Atmung in Verbindung mit einer Hypervenilation um die Technik der Vitalkapazitätsatmung ergänzt. Nach Abschluss der Studie scheint das Optimum für verschiedene Kollektive auch verschieden zu sein. Es ist grundsätzlich ausreichend eine 60 sek. dauernde Hyperventilation mit 20 Atemzügen pro Minute durchführen zu lassen, oder bei lungengesunden Patientinnen eine 2 minütige normofrequente Atmung mit zusätzlich 60 sek. Hyperventilation. Bei der Unfähigkeit eine Hyperventilation durchzuführen empfiehlt sich eine 4 minütige Präoxygenierung mit maximaler einmaliger Inhalation und Exhalation.

## 5 Ergebnis der Dissertation

Aufgrund der hohen Inzidenzrate, der hohen Qualität und Standardisierung in der MammaCa Therapie, dem oft guten Allgemeinzustand und den hervorragenden Ergebnissen der bisherigen Therapie bietet sich die Überprüfung von PHAIR in diesem Kollektiv besonders an. Die vorab beschriebenen Massnahmen zur Umsetzung von PHAIR sind in Zentren ohne aufwändige Investitionen möglich, die Implementierung erscheint bei diesem Kollektiv von besonders grossem Interesse.

### 5.1 Klinische Relevanz

Hochpräzise Bestrahlungsgeräte erfahren ihre Grenzen in der inhärenten Tumorbewegung. Diese kann nach der gegenwärtigen Datenlage sowohl durch ABC als auch durch DIBH so weit reduziert werden, dass ein Kompromiss zwischen Behandlungsdauer und Genauigkeit erreicht werden kann. Da die bisherigen Studien die patientenseitige Leistung nicht oder nur gering in ihre Analyse einschlossen, erhebt diese Studie den Anspruch, diese Lücke so zu schliessen, so dass einer kurativen Bestrahlung erstmals realistische Aussichten eröffnet werden, wenn die bisherigen Ergebnisse in eine klinischen Implementierung überführt werden können.

### 5.2 Atemabhängige Zielvolumina

Die Dissertation stellt, ausgehend vom Mammakarzinom dar, dass atemabhängige Zielvolumina für die Dauer einer Bestrahlung durch patientenseitige Manöver arretiert werden können. Wie vorab beschrieben, kann dies auch analog für andere Tumorentitäten gelten. So sind sämtliche Organe der Brust und Bauchhöhle, von der Zunge bis zur Prostata, in individuellem Umfang atemverschieblich. Da diese Organe, im Gegensatz zur Mamma, intrakorporal gelegen sind, steht zu erwarten, dass die Eigenbeweglichkeit allein atemabhängig ist, was einen Vorteil gegenüber der Repositionierungsungenauigkeit der Mammae darstellt. Wie in Anhang 1 aufgeführt, sind vor allem die intrathorakalen Organe Lunge und Herz, die intraabdominellen Organe Leber und Darm, sowie in geringerem Umfang die

retroperitoneale Organe Pankreas, Niere, Milz und Dickdarm von Interesse. Dabei könnten insbesondere Organe, die bevorzugt Orte der Fernmetastasierung sind, von einer Hochpräzisionsbestrahlung profitieren, wenn singuläre Metastasen vorhanden sind.

### 5.3 Notwendigkeit weiterer Studien

Die vorliegende Dissertation zeigt die Möglichkeit mit PHAIR einen mehrminütigen Atemanhalt durchzuführen, welcher die Chance bietet, mindestens ein Feld in Apnoe und damit in Tumorfizierung zu bestrahlen. Damit ist eine sichere und effiziente Methode vorgestellt, Hochpräzisionsbestrahlungen auch kurativ einzusetzen. Dem stehen neue Fragen gegenüber, die erstmals gestellt und beantwortet werden müssen.

Durch die Sauerstoffalimentierung mit einhergehenden gestiegenen Sauerstoffpartialdrücken muss aus pathophysiologischen und physikalischen Gründen mit einem Anstieg von Sauerstoffradikalen (ROS) und einhergehenden Signalwegaktivierungen gerechnet werden. Dieser Anstieg umfasst sowohl erwünschte Schädigungen am Tumorbett, als auch unerwünschte Wirkungen in gesunden Geweben. Dabei steht vorwiegend die Wirkung im Gefäßbett im Vordergrund. Da die Datenlage bisher nur normobare Sauerstoffpartialdrücke bzw. Proteinaktivitäten (z.B. p38, Peroxidase, Leukozytenaktivität) berücksichtigt, ist hier weiterer Bedarf an Evidenz gegeben.

Bisherige Nachweise einer Tumorfizierung erfolgten anhand von Phantommodellen, CT-Datensätzen oder fortgesetzter Fluoroskopie, Dabei wurden wiederholte kurze Apnoemanöver durchgeführt, deren Defizit darin besteht, dass mit jeder Apnoe eine weitere Repositionsungenauigkeit eingetreten war.

Es ist somit Bedarf an einer Messung der Tumorfizierung z.B. im Beam Eyes View unter PHAIR gegeben. Dabei muss die Messung die Tumorposition am Anfang und am Ende umfassen. Die vorliegende Arbeit zeigt lediglich die Möglichkeit der mehrminütigen Tumorfizierung, gewährleistet aber keine Aussage darüber ob PHAIR eine bessere Repositionierung als bisher gemessene Fixierungen gestattet. Eine solche Messung ließe sich durch CT-

Akquirierte Bilder, als auch durch Messungen unter dem Beschleuniger durchführen lassen, wenn Patientinnen die Methode erlernt haben und anwenden können.

Bisherige Studien über Atemanhalt fanden in gesunden Kollektiven zum Zwecke der Leistungsmessung oder der Gewinnung neuer grundlagenphysiologischer Erkenntnisse statt. Es kann aus der vorliegenden Dissertation kein Rückschluss gezogen werden, welche Patientenkollektive nicht für PHAIR geeignet sind, noch, welche dafür prädestiniert sind. Es ist aufgrund der zu erwartenden Vorteile notwendig, die Gruppen, Tumorentitäten und Therapiekonzepte zu detektieren, die einen Vorteil durch PHAIR erfahren. In dieser Frage inhärent eingeschlossen ist auch die Frage nach den psychoonkologischen Aspekten.

## 6 Anhänge

### 6.1 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 ZUNAHME DES KLINISCHEN INTERESSES AN BREATH HOLD IN DER STRAHLENTHERAPIE, ...	22
ABBILDUNG 2 KOPF UND KNEIHOCHLAGERUNG .....	33
ABBILDUNG 3 SPIROMETER SYSTEM IN EINZELTEILEN .....	34
ABBILDUNG 4 A,B KAPNOMETER UND NARKOSEGERÄT MIT RESERVOIRBEUTEL .....	35
ABBILDUNG 5A,B : DATENBRILLE , MUNDSTÜCK UND NASENKLEMMER, MONTIERTE EINSATZFÄHIGE SENSOREN .....	35
ABBILDUNG 6 STANDARDBILDSCHIRM ATEMTRIGGERUNGSSYSTEM .....	36
ABBILDUNG 7 SYSTEMAUFBAU 1 .....	37
ABBILDUNG 8 VERSUCHSAUFBAU 2 .....	37
<b>ABBILDUNG 9 KALIBRIERUNGSPHASE      ABBILDUNG 10 TRAININGSPHASE 2</b> .....	38
ABBILDUNG 11 BILD IN DER DATENBRILLE .....	38
ABBILDUNG 12 LAGERUNG MIT ANGELEGTEM SYSTEM .....	39
ABBILDUNG 13 LASEREINSTELLUNG ÜBER DEM STERNUM, LINKS MIT AUSRICHTUNG AUF XIPHOID .....	39
ABBILDUNG 14 KREISLAUFSYSTEM NARKOSEGERÄT .....	40
ABBILDUNG 15 ABLAUF DER RESPIRATION IM VERSUCH .....	41
ABBILDUNG 16 ENTWICKLUNG PH .....	45
ABBILDUNG 17 BASE EXCESS IM NORM +2/-2 MMOL/L. ....	46
ABBILDUNG 18 AKTUELLES BIKARBONAT .....	47
ABBILDUNG 19 LAKTAT MIT MEDIAN .....	48
ABBILDUNG 20 SAUERSTOFF PARTIALDRUCK IN MMHG .....	49
ABBILDUNG 21 SAUERSTOFFSÄTTIGUNG IM KAPILLARBLUT .....	50
ABBILDUNG 22 AKRALE KOHLENDIOXIDKONZENTRATION .....	51
ABBILDUNG 23 KAPNOMETRIE DER GESAMTGRUPPE .....	52
ABBILDUNG 24 KAPNOMETRIE MIT FE <sub>CO2</sub> .....	53
ABBILDUNG 25 HERZFREQUENZ ALLER TEILNEHMER .....	54
ABBILDUNG 26 ATEMFREQUENZ GESAMTGRUPPE .....	55
ABBILDUNG 27 BOX WHISKER ALLER APNOZEITEN ALLER GRUPPEN .....	57
ABBILDUNG 28 APNOE GESAMTGRUPPE ALS ABSOLUT UND DIFFERENZWERT .....	57
ABBILDUNG 29 APNOE PATIENTINNEN ALS ABSOLUT UND DIFFERENZWERT .....	58
ABBILDUNG 30 APNOE PROBANDEN ALS ABSOLUT UND DIFFERENZWERT .....	59
ABBILDUNG 31 VERGLEICH APNOE UND DIFFERENZEN DER SUBGRUPPEN .....	60
ABBILDUNG 32 ERRECHNETE, PHYSIOLOGISCH MÖGLICHE APNOEZEITEN. ....	71
ABBILDUNG 33 BREATH HOLD ZEITEN IM VERGLEICH VON VIER ARBEITEN .....	79
ABBILDUNG 34 BESTRAHLUNG UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES GROSS TARGET VOLUME UND DER ATEMBEWEGLICHKEIT .....	107
ABBILDUNG 35 AM GROSS TARGET VOLUME AUSGERICHTETE BESTRAHLUNGSGRENZEN .....	107

ABBILDUNG 36 AMPLITUDENREDUZIERUNG UND ANPASSUNG DER OBEREN STRAHLGRENZE .....	108
ABBILDUNG 37 AN DIE REDUZIERTE BEWEGUNG AMPLITUDEN ANGEPAßTE BESTRAHLUNGSGRENZEN .....	108

## 6.2 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 GRÜNDE TEILNEHMERINNEN VON DER STUDIE AUSZUSCHLIESSEN .....	32
TABELLE 2 ZEITPUNKTE DER MESSUNGEN IN DEN VERSUCHEN .....	42
TABELLE 3 EIGENE OHBH BREATH HOLD ZEITEN, VERGLEICH MIT LITERARER ERGEBNISSEN .....	80

## 6.3 Formelverzeichnis

FORMEL 1 SCHWÄCHUNGSKOEFFIZIENT .....	17
FORMEL 2 SCHWÄCHUNGSKOEFFIZIENT MIT BERÜCKSICHTIGUNG DER GEWEBEMATRIX .....	17
FORMEL 3 ELEKTRONENDICHTE UND SCHWÄCHUNGSKOEFFIZIENT IN WASSER .....	17
FORMEL 4 DOSISRELATION ZWISCHEN GEWEBE UND PHANTOM .....	18
FORMEL 5 FORMEL NACH SCHOKNECHT FÜR DIE TISSUE MAXIMUM RATIO .....	18
FORMEL 6 PHOTONENENERGIEWERTE NACH SCHOKNECHT .....	18
FORMEL 7 GROSS TARGET VOLUMEN .....	106
FORMEL 8 FUNKTION DER BEWEGUNG DER OBEREN TUMORGRENZE .....	106
FORMEL 9 FUNKTION DER BEWEGUNG DER UNTEREN TUMORGRENZE .....	106
FORMEL 10 BESTRAHLUNGSGRENZE ALS FLÄCHE .....	107

## 6.4 Quellen

- 78 = 141, 137
- 88 Achermann RE, Ohlerth SM, Rohrer Bleiy C, Gassmann M, Inteeworn N, Roos M, Scharz M, Wergin MC, Kaser-Hotz B. Oxygenation of spontaneous canine tumors during fractionated radiation therapy. *Strahlenther Onkol*, Vol. 180 (5): 297-305, 2004
- 102 Agostini E, Diaphragm activity during breath holding: factors related to its onset. 1963 *J Appl Physiol* 18, 30-36
- 95 Altmann S Auswirkungen ionisierender Strahlung auf die intrazelluläre pH- Homöostase und ROS- Bildung unter Einfluss des Zytoprotektivums Amifostin (Ethyol®), Inauguraldissertation Universität Bochum 2004
- 9 Amersi F, Hansen NM. Curr The benefits and limitations of sentinel lymph node biopsy. *Treat Options Oncol*. 2006 Mar;7(2):141-51.
- 3 Arnfield MR, Wu Q, Tong S, Mohan R. Dosimetric validation for multileaf collimator-based intensity-modulated radiotherapy: a review. *Med Dosim*. 2001 Summer; 26(2):179-88.
- 43 Arnfield MR, Wu Q, Tong S, Mohan R.; Dosimetric validation for multileaf collimator-based intensity-modulated radiotherapy: a review. *Med Dosim*. 2001 Summer;26(2):179-88.
- 37 Arthur Holly Compton (\* 10. 09.1892; † 15. März 1962 USA), beschrieb erstmals, dass Photonen nach Kollision mit Elektronen ihre Wellenlänge ändern und damit sowohl Elektron als auch Photon ihre kinetischen Eigenschaften ändern. Damit entsteht ein Dosisaufbau und eine Dosisveränderung bei der Anwendung von Photonen. Sie berechnet sich nach der Formel für das Elektron  $E'_e(\phi) = E_\nu - E'_\nu(\phi) = E_\nu \left( 1 - \frac{1}{1 + \frac{E_\nu}{m_e c^2} (1 - \cos(\phi))} \right)$  und  $E'_\nu(\phi) = \frac{E_\nu}{1 + \frac{E_\nu}{m_e c^2} (1 - \cos \phi)}$  für das Photon.
- 151 AS Samar KT, Mohammad FEKH Faraj MM Dima GJ Mahmoud MA, Oxygenation using tidal volume breathing after maximal exhalation. *Barak Anesth Analg* 2003; 97: 1533-5
- 22 AWMF-Leitlinien-Register Nr. 032/045 Entwicklungsstufe: 3 + IDA , Stand 2008
- 130 Balter JM, Ten Haken RK, Lawrence TS, Lam KL, Robertson JM. Uncertainties in CT-based radiation therapy treatment planning associated with patient breathing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Aug 1;36(1):167-74.
- 136 Baraka AS Samar KT, Mohammad FEKH Faraj MM Dima GJ Mahmoud MA, Oxygenation using tidal volume breathing after maximal exhalation. *Anesth Analg* 2003; 97: 1533-5
- 119 Bartlett D Jr, Effects of Valsalva an Mueller maneuvers on breath-holding time. 1977 *JAppl Physiol* 42, 717-721
- 67 Biedler A, Mertzluft F, Feifel G. Apnoeic oxygenation in Boerhaave syndrome, *Anesthesiol*

- Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 1995 Jun;30(4):257-60.
- 50 Blomgren H, Lay I, Naslund I, et al. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator: Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncologica* 1995;34;861-870
- 123 Boda-Heggemann J, Walter C, Mai S, Dobler B, Dinter D, Wenz F, Lohr F. Frameless Stereotactic Radiosurgery of a Solitary Liver Metastasis Using Active Breathing Control and Stereotactic Ultrasound. *Strahlenther Onkol.* 2006 Apr;182(4):216-221.
- 2 Bortfeld T, Boyer AL, Schlegel W, Kahler DL, Waldron TJ. Realization and verification of three-dimensional conformal radiotherapy with modulated fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994 Nov 15;30(4):899-908
- 33 Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 2000; 355:1757-1770
- 99 Campbell EJM, Freedman S, Clark TJ, Robson JG, Norman J. Effect of curarisation on breath-holding time. *Lancet* 1967, ii 207
- 97 Chae HJ, Chae SW, Kang JS, Bang BG, Han JI, Moon SR, Park RK, So HS, Jee KS, Kim HM, Kim HR. Effect of ionizing radiation on the differentiation of ROS 17/2.8 osteoblasts through free radicals. *J. Radiat. Res.* 1999 Dec;40(4):323-35.
- 72 Chang LP, Lundgren CE. Maximal breath-holding time and immediate tissue CO<sub>2</sub> storage capacity during head-out immersion in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1996;73(3-4):210-8
- 149 Chang LP, Lundgren CE. Maximal breath-holding time and immediate tissue CO<sub>2</sub> storage capacity during head-out immersion in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1996;73(3-4):210-8
- 44 Cheng CW, Tang WL, Das IJ. Beam characteristics of upper and lower physical wedge systems of Varian accelerators. *Phys Med Biol.* 2003 Nov 21;48(22):3667-83
- 146 Cooper HE, Parkes MJ, Clutton Brock TH. CO<sub>2</sub> dependent components of sinus arrhythmia from the start of breath holding in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003 Aug ;285(2), H 841-8
- 148 Cooper HE, Parkes MJ, Clutton Brock TH. CO<sub>2</sub> dependent components of sinus arrhythmia from the start of BHing in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003 Aug ;285(2), H 841-8
- 120 Davis FM, Graves MP, Guy HJ, Prisk GK, Tanner TE. Carbon dioxide response and breath-hold times in underwater hockey players. *Undersea Biomed Res.* 1987 Nov;14(6):527-34.
- 124 Dawson LA, Eccles C, Bissonnette JP, Brock KK. Accuracy of daily image guidance for hypofractionated liver radiotherapy with active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jul 15;62(4):1247-52.
- 53 Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L, et al. Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*



- 2000;47:591-6
- 111 Delapille P, Verin E, Tourny-Chollet C, Pasquis P. Breath-holding time: effects of non-chemical factors in divers and non-divers. *Pflugers Arch.* 2001 Jul;442(4):588-94.
- 112 Delapille P, Verin E, Tourny-Chollet C. Ventilatory adaptations for breath holding in divers *Rev Mal Respir.* 2002 Apr;19(2 Pt1):217-28.
- 80 Draper WB, Whitehead RW. The phenomenon of diffusion respiration. *Curr Res Anesth Analg.* 1949 Nov-Dec;28(6):307-18, illust.
- 87 Duda D, Brandt L, Rudloff B, Merzluft F, Dick W. Effect of different pre-oxygenation procedures on arterial oxygen status. *Anaesthesist.* 1988 Jul;37(7):408-12
- 63 Eccles C, Brock KK, Bissonnette JP, Hawkins M, Dawson LA. Reproducibility of liver position using active breathing coordinator for liver cancer radiotherapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Mar 1;64(3):751-9.
- 17 Emami B, Lyman J, Brown A. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-122
- 35 Engelsman M, Sharp GC, Bortfeld T, Onimaru R, Shirato H. How much margin reduction is possible through gating or breath hold? *Phys Med Biol.* 2005 Feb 7;50(3):477-90.
- 66 Enghoff H, Holmdahl MH, Risholm L. Diffusion respiration in man. *Nature.* 1951 Nov 10;168(4280):830
- 96 Feinendegen LE. Reactive oxygen species in cell responses to toxic agents. *Hum Exp Toxicol.* 2002 Feb;21(2):85-90.
- 68 Frumin MJ, Epstein RM, Cohen G. Apneic oxygenation in man. *Anesthesiology.* 1959 Nov-Dec;20:789-98.
- 20 Gagliardi G, Bjohle J, Lax I, Ottolenghi A, Eriksson F, Liedberg A, Lind P, Rutqvist LE. Radiation pneumonitis after breast cancer irradiation: analysis of the complication probability using the relative seriality model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jan 15;46(2):373-81.
- 153 Galyon Preoxygenation of patients for coronary artery bypass grafting: vital capacity versus tidal breathing. *SW Anaesthesist* 1980 Mar;29(3):125-31
- 5 Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut, Fünfte Ausgabe, 2006
- 121 Gooden BA. Mechanism of the human diving response. *Integr Physiol Behav Sci.* 1994 Jan-Mar;29(1):6-16.
- 91 Griffin RJ, Okajima K, Ogawa A, Song CW. Radiosensitization of two murine tumours with mild temperature hyperthermia and carbogen breathing. *Int J Radiat Biol.* 1999 Oct;75(10):1299-306.
- 114 Hanley J, Debois MM, Mah D, Mageras GS, Raben A, Rosenzweig K, Mychalczak B, Schwartz LH, Gloeggler PJ, Lutz W, Ling CC, Leibel SA, Fuks Z, Kutcher GJ. Deep inspiration breath-hold technique for lung Tumours: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:603-611

- 128 Hanley J, Debois MM, Mah D, Mageras GS, Raben A, Rosenzweig K, Mychalczak B, Schwartz LH, Gloeggler PJ, Lutz W, Ling CC, Leibel SA, Fuks Z, Kutcher GJ. Deep inspiration breath-hold technique for lung Tumours: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:603-611
- 14 Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, et al. Breast cancer. *N Engl J Med* 1992;37:390-398;319-328;473-480
- 36 Haslam JJ, Lujan AE, Mundt AJ, Bonta DV, Roeske JC Setup errors in patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy for gynecological malignancies. *Med Dosim.* 2005 Spring;30(1):36-42.
- 31 Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *BK.Oncologist.* 2007 Jan;12(1):20-37.
- 69 Heck Z Stegmann JU Lorenz C Heck M, Acceptance of preoxygenation in clinical routine by patients and by anaesthesiologists. Heck Z Stegmann JU Lorenz C Heck M, *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2001 Aug;36(8):471-5.
- 135 Hector CL, Webb S, Evans PM, The dosimetric consequences of interfractional patient movement on conventional and intensity modulated breast radiotherapy treatments. *Radiother Oncol*,2000,54(1), 57-64
- 46 Henry Amar M, Somers R. Survival outcome after Hodgkin's disease: A report from the International data base on Hodgkin's Disease. *Semin Oncol* 1990;17;758-768
- 90 Hill SA, Collingridge DR, Vojnovic B, Chaplin DJ. Tumor radiosensitisation by high-oxygen-content gases: influence of the carbon dioxide content of the inspired gas on pO<sub>2</sub>, microcirculation function and radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 199;40;943-51
- 150 Hirsch J, Fuhrer I, Kuhly P, Schaffartzik W. Preoxygenation: a comparison of three different breathing systems. *Br J Anaesth* 2001Dec;87(6): 928-31
- 47 Hoppe R; Coleman C, Cox R. The management of stage I-II Hodgkins disease with irradiation alone or combined modality therapy: The Stanford experience. *Blood* 1982;59;45-465
- 133 Jagsi R, Moran JM, Kessler ML, Marsh RB, Balter JM, Pierce LJ. Respiratory motion of the heart and positional reproducibility under active breathing control. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007 May 1;68(1):253-8.
- 77 Jay B. Dean,<sup>1</sup> Daniel K. Mulkey, Richard A. Henderson III, Stephanie J. Potter, Robert W. Hyperoxia, reactive oxygen species, and hyperventilation: oxygen sensitivity of brain stem neurons *Putnam J Appl Physiol* 96: 784-791, 2004
- 15 Jones EL, Samulski TV, Dewhirst MW, Alvarez-Secord A, Berchuck A, Clarke-Pearson D, Havrilesky LJ, Soper J, Prosnitz LR. A pilot Phase II trial of concurrent radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for locally advanced cervical carcinoma. *Cancer.* 2003 Jul 15;98(2):277-82
- 19 Jones JM, Ribeiro GG. Mortality patterns over 34 years of breast cancer patients in a clinical trial of postoperative radiotherapy. *Clin Radiol.*1989;40;204-208

- 85 Joulia, F, Steinberg, J.-G., Faucher, M., Jamin, T.; Ulmer, C., Kipson, N., Jammes, Y., Breath-hold training of humans reduces oxidative stress and blood acidosis after static and dynamic apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2003 Aug, 137(1):19-27
- 113 Joulia, F., Steinberg, J. G., Wolff, F., Gavarry O., Jammes Y., Reduced oxidative stress and blood lactic acidosis in trained breath-hold human divers. *Respir Physiol Neurobiol* 2002 Oct 133(1-2):121-30
- 4 Kamprad F, Sauer R, Brustdrüse In: Radioonkologie – Klinik, eds: Bamberg M, Molls M, Sack H, Zuckschwerdt Verlag München 2004
- 125 Kissick MW, Boswell SA, Jeraj R Mackie RT, Confirmation, refinement and extension of a study in intrafraction motion interplay with sliding jaw motion, *Med Phys* 2005; 32(7), 2346-2350
- 27 Klaiber EL, Vogel W, Rako S. A critique of the Women's Health Initiative hormone therapy study. *Fertility and Sterility* , 2005 Dez, 84, 6:Pages 1589-1601
- 89 Koch CJ, Oprysko PR, Shuman AL, Jenkins WT, Brandt G, Evans SM. Radiosensitization of hypoxic tumor cells by dodecafluoropentane: a gas-phase perfluorochemical emulsion. 1: *Cancer Res.* 2002 Jul 1;62(13):3626-9.
- 40 Konrad Preiser, Inauguraldissertation, Ein neues Programm zur Einführung der inversen Strahlentherapieplanung in die klinische Praxis, 1997, S.20 folgende
- 6 Krebsregister des Robert Koch Institutes
- 106 Levenson H, Mahler I. Attitudes toward others and components of internal-external locus of control. *Psychol Rep.* 1975 Feb;36(1):209-10.
- 30 Levi F, Lucchini F, Negri E, Bolye P, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe 1995-1999, and an overview of Trends since 1960, *Int. J. Cancer* 2004 (110) 155-169, Supp. 110
- 79 Lin YC, Lally DA, Moore TO, Hong SK. Physiological and conventional breath-hold breaking points. *J Appl Physiol.* 1974 Sep;37(3):291-6.
- 143 Lin YC, Shida KK, Hong SK Effects of hypercapnia, hypoxia and rebreathing on heart response during apnea, *J Appl Physiol.* 1983 Jan;54(1):166-71
- 57 Lotz HT, Pos FJ, Hulshof MC, van Herk M, Lebesque JV, Duppen JC, Remeijer P. Tumor motion and deformation during external radiotherapy of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Apr 1;64(5):1551-8.
- 152 Lungenvolumen abzüglich FRC, Norm: 5,5 l
- 23 Lux MP, Fasching PA, Beckmann MW Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives. *J Mol Med.* 2006 Jan;84(1):16-28
- 147 Macey PM, Woo MA, Harper RM, Hyperoxic brain effects are normalized by addition of CO<sub>2</sub>, *PLOS Med* 4(5)e173, doi:10.1371/journal.pmed.0040173
- 49 Mageras GS, Fuks Z, Leiberl SA, et al. Computerized design of target margins for treatment uncertainties in conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:437-445
- 54 Mageras GS, Fuks Z, Leiberl SA, et al. Computerized design of target margins for

- treatment uncertainties in conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43;437-445
- 115 Mah D, Hanley J, Rosenzweig KE, Yorke E, Braban L, Ling CC, Leibel SA, Mageras G. Technical aspects of the deep inspiration breath-hold technique in the treatment of thoracic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ;48 No 4;1175-1185
- 141 Marks B Mitchell DG Simelaro JP Breath holding in healthy and pulmonary-compromised populations: effects of hyperventilation and oxygen inspiration. *J Magn Reson Imaging*. 1997 May-Jun;7(3):595-7
- 108 Marks G, Richardson JL, Graham JW, Levine A. Role of health locus of control beliefs and expectations of treatment efficacy in adjustment to cancer. *J Pers Soc Psychol*. 1986 Aug;51(2):443-50.
- 104 Masdrakis, V.G; Markianos M; Vaidakis N.; Papakostas Y.G; Oulis P., Caffeine challenge and breath-holding duration in patients with panic disorder; *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009/Feb, 33(1):41-4
- 45 Mauch P, Tarbell N, Winstein H. et al. Stage IA und IIA supradiaphragmatic Hodgkins disease: Prognostic factors in surgically staged patients treated with mantle and paraaortic irradiation. *J Clin Oncol* 1988;6; 1576-1583
- 139 Mertzluft F, Krier C Preoxygenation-a must! But which is the best technique to use? *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2001 Aug; 36(8):451-3
- 26 Miller M D, Marty M A, Broadwin R, Johnson K C., Salmon A G, Winder B, Steinmaus C. The association between exposure to environmental tobacco smoke and breast cancer: A review by the California Environmental Protection Agency, Preventive Medicine, online published 05.10.2006, Article in press
- 103 Mirsky I A, Lipman E, Grinker R R, Breath-holding time in anxiety state, *Federation proceedings* 1946; 5: 74
- 12 Mornex F, Danhier S, Van Houtte P. Non small-cell bronchial cancers: toxicity of the association radiotherapy-chemotherapy. Review of the literature. *Bull Cancer*. 1994 Jan;81(1):5-13.
- 18 Mornex F, Danhier S, Van Houtte P. Non small-cell bronchial cancers: toxicity of the association radiotherapy-chemotherapy. Review of the literature. *Bull Cancer*. 1994 Jan;81(1):5-13.
- 98 Mücke R., Haidenberger A., Micke O., Prott F.J., Schneider O., Glatzel M., de Vries A. Different clinical and radiobiological effects between orthovolt- and megavolt conditions following low-dose radiotherapy (RT) *Strahlenther Onkol* 2007;183 (Sondernr 1):148
- 122 Noch nicht publiziert
- 59 Ohara K, Okumura T, Akisada M, Inada T, Mori T, Yokota H, Calaguas MJ. Irradiation synchronized with respiration gate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 Oct;17(4):853-7.
- 134 Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T, Tanaka S, Sano N, Marino K, Ikenaga S, Araki T, Uematsu M. Clinical outcomes of stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a novel irradiation technique: patient self-controlled breath-hold and beam

- switching using a combination of linear accelerator and CT scanner. *Lung Cancer*. 2004 Jul;45(1):45-55.
- 21 Ooi GC, Kwong DL, Chan KN, Ngan H, Lock DT, Lam WK, Chan FL, Au G, Tsang KW. Serial HRCT lung changes after 3-field radiation treatment of breast cancer. *Clin Radiol*. 2000 Nov;55(11):817-24.
- 94 Pandey B.N., Sarma H.D., Shukla D., Mishra K.P. Low-dose radiation induced modification of ROS and apoptosis in thymocytes of whole body irradiated mice, *International Journal of Low Radiation* 2006 - Vol. 2, No.1/2 pp. 111 - 118
- 101 Parks MJ, Breath-holding and its breakpoint, *Exp Physiology* 2006;91;1-15
- 142 Parks MJ, Breath-holding and its breakpoint, *Exp Physiology* 2006;91;1-15
- 64 Pedersen AN, Korreman S, Nystrom H, Specht L. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiother Oncol*. 2004 Jul;72(1):53-60.
- 42 Penumbra; the region close to the radiation field edge. The penumbral width is typically defined by the distance between the points where 20% and 80% of the dose at central axis is delivered. A small penumbra means a good beam definition which allows to give maximum dose to a target volume with a rapid dose fall off next to it towards the surrounding normal tissue.
- 38 Purdy JA. Relationship between tissue-phantom ratio and percentage depth dose. *Med Phys*. 1977 Jan-Feb;4(1):66-7
- 8 Qiao X, Tullgren O, Lax I, Sirzen F, Lewensohn R. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003 Jul; 41(1):pp.1-11
- 83 Radermacher P, Muth CM, Apnoetaucher-Physiologie und Pathophysiologie, *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 2002 53, 6 pp 185-191
- 145 Rafferty GF, Saisch SG, Gardner WN Relation of hypocapnic symptoms to rate of fall of endtidal PCO<sub>2</sub> in normal subjects. *Respir Med*. 1992 Jul;86(4):33540
- 117 Rosenzweig KE, Hanley J, Mah D, Mageras G, Hunt M, Toner S, Burman C, Ling CC, Mychalczak B, Fuks Z, Leibel SA. The deep inspiration breath-hold-technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48;81-87
- 127 Rosu M, Dawson LA, Balter JM, McShan DL, Lawrence TS, Ten Haken RK. Alterations in normal liver doses due to organ motion. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2003 Dec 1;57(5):1472-9.
- 105 Roth, W T; Wilhelm, F H; Trabert, W, Voluntary breath holding in panic and generalized anxiety disorders; *Psychosom Med* 1998 Nov-Dec, 60(6):671-9
- 28 Rowan T. et al. Breast Cancer after Use of Estrogen plus Progestin in Postmenopausal Women. *NEJM* 2009 360: 573-587
- 86 SA Sasse, RB Berry, TK Nguyen, RW Light and CK Mahutte Arterial blood gas changes during breath-holding from functional residual capacity *Chest*, Vol 110, 958-964
- 138 Saito S, Ishizawa Y, Dohi S, Naito H. Evaluation of noninvasive monitoring of

- preoxygenation. Masui. 1990 Oct;39(10):1310-5
- 137 Samain E, Biard M, Farah E, Holtzer S, Delefosse D, Mary J, Monitoring expired oxygen fraction in preoxygenation of patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Ann Fr Anesth Reanim* 2002 Jan; 21(1):14-9
- 10 Sauer R, Karstens J, Budach W, Dunst J, Feyer P, Haase W, Harms, W, Sutter-Biehl M L, Souchon R Wenz F. Leitlinie: Radiotherapie des Mammakarzinoms. (DEGRO 2005) *J Rad Onc Bio Phys* Feb 2006; Suppl 1.
- 154 Schlack W Heck Z Is a single vital capacity breath a suitable method for preoxygenation? *Can J Anaesth.* 2001 Apr;48(4):423-4
- 110 Schneeberger J, Murray WB, Mouton WL, Stewart RI, Breath holding in divers and non-divers-a reappraisal. *S Afr Med.J.* 1986 Jun;(69):822-824
- 70 Schneeberger J, Murray WB, Mouton WL, Stewart RI. Breath holding in divers and non-divers--a reappraisal. *S Afr Med J.* 1986 Jun 21;69(13):822-4
- 73 Schneider EC, Observations on holding the breath, 1930 *Am J App. Physiol*, 94, 464-470
- 39 Schoknecht,G Die Beschreibung von Strahlenfeldern durch Separierung von Primär- und Streustrahlung. 1968 *Strahlentherapeut.* 136: 24-32
- 144 Schwindel, audiovisuelle Halluzinationen, Tetanie, Bewusstseinsverlust
- 25 Scutt D, Lancaster GA Manning JT Breast asymmetry and predisposition to breast cancer; *Breast Cancer Res.* 2006;8(2):R14. Epub 2006 Mar 20
- 13 Seifart, U; Albert, U-S; Heim, M-E; Hübner, J; Jungkuz, W; Prokein, R; Rick, O; Hoffmann, M; Engenhardt-Cabillic, R; Kopp, I; Wagner, U; Kalder, M, [Lymphedema in patients with breast cancer--a consensus regarding diagnostics and therapy in patients with postoperative lymphedema after primary breast cancer  
*Die Rehabilitation* 2007/Dec, 46(6):340-8
- 55 Shioyama Y, Nakamura K, Anai S, Sasaki T, Ooga S, Saku M, Urashima Y, Yoshitake T, Toba T, Terashima H, Honda H. Stereotactic radiotherapy for lung and liver tumors using a body cast system: setup accuracy and preliminary clinical outcome. *Radiat Med.* 2005 Sep;23(6):407-13.
- 48 Shirato H, Shimizu S, Kitamura K, et al. Four-dimensional treatment planning and fluoroscopic real-time tumor tracking radiotherapy for moving tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:435-442
- 58 Simon L, Giraud P, Servois V, Rosenwald JC. Lung volume assessment for a cross-comparison of two breathing-adapted techniques in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Oct 1;63(2):602-9
- 116 Sixel K, Aznar MC, Yee YC. Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:199-204
- 129 Sixel K, Aznar MC, Yee YC. Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:199-204
- 93 Spitz DR, El Azzam, JJ Li, und D Gius. 2004. "Metabolisches Oxidation / Reduction Reaktionen und zelluläre Reaktionen auf ionisierende Strahlung: einem einheitlichen

- Konzept in Stress Response Biologie." *Cancer and Metastasis Reviews*. 23:311-322
- 107 Spurlock WR, Cullins LS. Cancer fatalism and breast cancer screening in African American women. *ABNF J*. 2006 Jan-Feb;17(1):38-43.
- 92 Stobbe CC, Park SJ, Chapman JD The radiation hypersensitivity of cells at mitosis. *Int J Radiat Biol*. 2002 Dec;78(12):1149-57
- 56 Strassman et al, noch nicht publiziert
- 84 Strassmann G, Voith C et al., Softwaregestütztes Atemtriggerungssystem für dieHochpräzisionsbestrahlung von Lungentumoren, *DEGRO* 2005
- 109 Street RL Jr, Voigt B. Patient participation in deciding breast cancer treatment and subsequent quality of life. *Med Decis Making*. 1997 Jul-Sep;17(3):298-306.
- 118 Stromberg JS, Sharpe MB, Kim LH, Kini VR, Jaffray DA, Martinez AA, Wong JW. Active Breathing control (ABC) for Hodgkins Disease: Reduction in Normal tissue irradiation with deep inspiration and implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48 No 3;797-806
- 24 Suzuki T, Miki Y, Nakamura Y, Moriya T, Ito K, Ohuchi N, Sasano H. Sex steroid-producing enzymes in human breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2005 Dec;12(4):701-20.
- 100 Taghian AG, Abi-Raad R, Assaad SI, Casty A, Ancukiewicz M, Yeh E, Molokhia P, Attia K, Sullivan T, Kuter I, Boucher Y, Powell SN. Paclitaxel decreases the interstitial fluid pressure and improves oxygenation in breast cancers in patients treated with neoadjuvant chemotherapy: clinical implications. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 20; 23(9):1951-61.
- 1 Theodoulou M, Seidman AD. Cardiac effects of adjuvant therapy for early breast cancer. *Semin Oncol*. 2003 Dec;30(6):730-9.
- 16 Theodoulou M, Seidman AD. Cardiac effects of adjuvant therapy for early breast cancer. *Semin Oncol*. 2003 Dec;30(6):730-9.
- 74 Thews G, Mutscheler E, Vaupel P, *Gewebeatmung In: Physiologie des Menschen, WVG, Stuttgart, 5 Auflage 1999, pp 307-308*
- 75 Thews G, Mutscheler E, Vaupel P, *Gewebeatmung In: Physiologie des Menschen, WVG, Stuttgart, 5 Auflage 1999, pp 307-308*
- 76 Thews G, Mutscheler E, Vaupel P, *Gewebeatmung In: Physiologie des Menschen, WVG, Stuttgart, 5 Auflage 1999, pp 307-308*
- 51 Thilmann C, Grosser KH, Rhein B, Zabel A, Wannemacher M, Debus J. Virtual bolus for inversion radiotherapy planning in intensity-modulated radiotherapy of breast carcinoma within the scope of adjuvant therapy, *Strahlenther Onkol*. 2002 Mar;178(3):139-46.
- 41 Urie MM, Sisterson JM, Koehler AM, Goitein M, Zoesman; Proton beam penumbra: effects of separation between patient and beam modifying devices. *J. Med Phys*. 1986 Sep-Oct;13(5):734-41.
- 155 Usharani N Suvarchala D Chiravuri M Ramez S Ninos JJ Yaser Crystal G Mohammad I Preoxygenation with tidal volume and Deep Breathing Techniques: The impact of

- duration of breathing and fresh gas flow. *EO AANA J* 1990 Feb;58 (1): 45-8
- 132 van Baardwijk A, Bosmans G, Boersma L, Buijsen J, Wanders S, Hochstenbag M, van Suylen RJ, Dekker A, Dehing-Oberije C, Houben R, Bentzen SM, van Kroonenburgh M, Lambin P, De Ruyscher D. PET-CT-Based Auto-Contouring in Non-Small-Cell Lung Cancer Correlates With Pathology and Reduces Interobserver Variability in the Delineation of the Primary Tumor and Involved Nodal Volumes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007 Jul 1;68(3):771-8.
- 126 Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV, the probability of correct target dosage: Dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2000, 47(4), 1121-1135
- 81 Van RD, Pollock NW, Natoli MJ, Corkey WB, Oxygen enhanced breath hold diving. Final Report, March 24 2000, Veröffentlichung geplant 8.2005 [www.hyperbaric.mc.duke.edu](http://www.hyperbaric.mc.duke.edu), bisher nicht publiziert
- 61 Verellen D, Soete G, et al.: Quality assurance of a system for improved target localization and patient setup that combines real-time infrared tracking and stereoscopic X-ray imaging. *Radiother Oncol.* 67 (2003) 129–141
- 140 Videira RL Preoxygenation in Children: why not? *Anaesthesiology* 2000 Jun;92(6):1844-5
- 65 Volhard F. Über künstliche Atmung durch Ventilation der Trachea und eine einfache Vorrichtung zur rhythmischen künstlichen Atmung. *Münch Med Wschr* 1908; 55: 209-211.
- 32 Vujovic O, Yu E, Cherian A, Dar AR, Stitt L, Perera F. Eleven-year follow-up results in the delay of breast irradiation after conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Mar 1;64(3):760-4
- 34 Wallgren A. Late effects of radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Acta Oncol* 1992;31:237-42
- 7 Weigel c; Schuchmann S; Kirsch M, Mensel B, Hosten N. Percutaneous thermoablation of lung metastases. Indication, performance, initial results, and imaging findings. *Radiologie* 2004 May;44(5): 491-9
- 11 Weiss HA, Devesa SS, Brinton LA.. Laterality of breast cancer in the United States Cancer. *Causes Control.* 1996 Sep;7(5):539-43
- 131 Wilson EM, Williams FJ, Lyn BE, Wong JW. Validation of active Breathing control in patients with non-small-cell lung cancer to be treated with CHARTWEL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:864-874
- 62 Wong, J W, Sharpe, M B, Jaffray, D A, Kini, V R, Robertson, J M, Stromberg, J S, Martinez, A A, The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 Jul44(4):911-9
- 60 Yan H, et al.: A phantom study on the positioning accuracy of the Novalis system. *Med. Phys.* 30.12., Dec. 2003
- 29 Zahl, P H, Maehlen, J, Welch H G., The natural history of invasive breast cancers detected by screening mammography, *Arch Intern Med* 2008 Nov168(21):2311-6
- 71 Zander R. Spezielle Physiologie der Atmung. In: *Airway Management - Die Sicherung der*



- Atemwege. (Krier C, Georgi R, Hrsg.). Thieme, Stuttgart 2001, pp 50 - 55
- 82 Zander R. Spezielle Physiologie der Atmung. In: Airway Management - Die Sicherung der Atemwege. (Krier C, Georgi R, Hrsg.). Thieme, Stuttgart 2001, pp 52-53
- 52 Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;55:241-9

## 6.5 Anhänge

## 6.5.1 Anhang 1 Darstellung der Tumorbewegung und Bestrahlungsfelder

Durch die Formel

$$(7) r = 0.540 + 0.25 \sin(3)$$

### **Formel 7 Gross Target Volumen**

wird das idealisierte Zielvolumen eines Tumors definiert, dessen Bewegungsgrenzen durch die Formeln 8 und 9 beschrieben werden. Innerhalb dieser Grenzen bewegt sich der Tumor in der y-Achse als Atmungsamplitude entlang der x-Achse in der Zeit. Dieses Gross Target Volume (GTV) ist in den Abbildungen als dunkelrote Kugel gleich bleibender Größe abgebildet. Die z-Achse bleibt aus didaktischen Gründen unbeachtet.

$$(8) Z = 0.05 \sin(2x) + 0.70$$

### **Formel 8 Funktion der Bewegung der oberen Tumorgrenze**

die Frequenz und Weite der oberen Sinuskurve beschrieben, welche die Tumorbeweglichkeit, gemessen am oberen Rand des Tumors in dem Atmungszyklus angibt. Mit der Formel

$$(9) Z = 0.05 \sin(2x) - 0.70$$

### **Formel 9 Funktion der Bewegung der unteren Tumorgrenze**

wird analog zu Formel 8 die untere Grenze des Tumors während seiner Bewegung beschrieben. Diese beiden Sinuskurven sind in den Grafiken als blaue Gitternetzkurven dargestellt. Das Volumen zwischen beiden Strahlungsgrenzen entspricht somit dem Planning target volume (PTV).

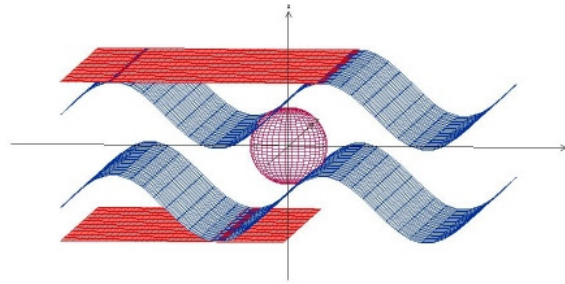
Während der Tumor eine dreidimensionale Form hat, werden mit beiden Sinuskurven nur die Grenzen des Tumors (beschrieben in Formel 7) bei einer Bewegung auf der Y-Achse entlang der Zeit zweidimensional dargestellt.

Die beiden roten Flächen geben die Strahlungsgrenzen an, innerhalb derer ionisierende Strahlung auf das Zielgewebe appliziert werden, und folgen der Formel:

(10)  $Z = i$ ; mit  $i = \langle 0 \rangle$

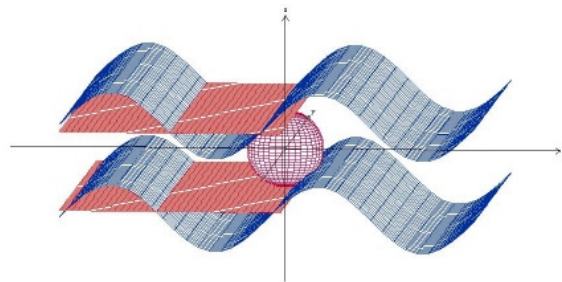
**Formel 10 Bestrahlungsgrenze als Fläche**

Die Variable  $i$  dieser Flächen wurden in den Grafiken an die veränderte Amplitude angepasst, die ja von der Atemtiefe abhängt. Die exakten Zahlenwerte finden sich bei den Grafikbeschreibungen.



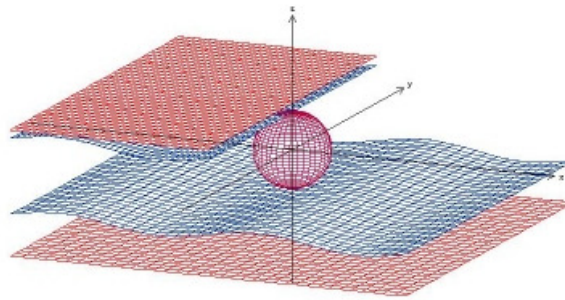
**Abbildung 34 Bestrahlung unter Berücksichtigung des Gross target volume und der Atembeweglichkeit**

$i = \pm 1.2$  cm. Herkömmliche Bestrahlungsgrenzen in coplanaren Stehfeldern bei denen das Planning target volume. (PTV) bestrahlt wird um das Tumervolumen GTV sicher zu erreichen.



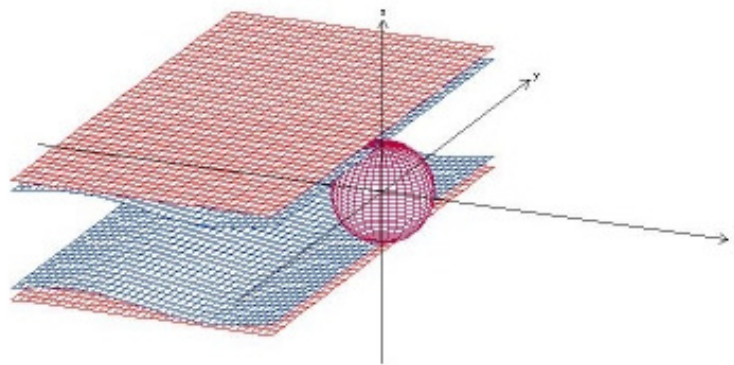
**Abbildung 35 Am Gross target volume ausgerichtete Bestrahlungsgrenzen**

$i = \pm 0.7$  cm. Angepasste Strahlengrenzen mit Reduzierung von  $i$  um je 5 mm, wobei durch die Atembeweglichkeit das „planning target volume“ PTV im Zeitverlauf nicht mehr vollständig in den Bestrahlungsgrenzen liegt. Diese Bestrahlungsform entspricht dem Gating, s.a. Kap. 1.1.3.1



**Abbildung 36 Amplitudenreduzierung und Anpassung der oberen Strahlgrenze**

mit  $i = 0.7$  cm und  $i = 1.2$  cm. In dieser Abbildung wird die Differenz zwischen herkömmlicher Strahlgrenze (unten), angepasster Strahlgrenze (oben) und GTV dargestellt, nachdem sich die Amplitude durch Atemanhalt reduziert hat. Einer möglichen Restbeweglichkeit durch muskuloskeletale Bewegungen wird dadurch Rechnung getragen, dass eine Restamplitude dargestellt ist. Es ist deutlich sichtbar, dass die untere Grenze eine wesentlich größere Distanz zu den Amplitudenspitzen aufweist, als die obere, angepasste Strahlgrenze.



**Abbildung 37 An die reduzierten Bewegungsamplituden angepassten Bestrahlungsgrenzen**

$i = \pm 0.7$ . Die reduzierte Tumorbewegung gestattet es, die Bestrahlungsgrenzen so nahe an das GTV heranzuführen, dass die Differenz zwischen GTV und Weite der Bestrahlungsgrenzen minimal wird. Mehr dazu in Kapitel 1.2.2.6.2

Berechnet man auf der Basis der vorliegenden Grafiken die Änderungen des Planning Target Volume im Zeitpunkt  $t=0$  zwischen den Strahlgrenzen, so ergibt sich für eine herkömmliche Bestrahlungsgrenze, wie in Abbildung 34 gezeigt, ein Volumen von 7.24 ccm für einen PTV von 24 mm Durchmesser (wie in herkömmlicher Bestrahlung), und von 2.15 ccm für ein PTV von 16 mm Durchmesser bei apnoebedingter Tumorfizierung, wie in Abbildung 37 gezeigt.

Dabei beträgt das eigentliche GTV als Kugelvolumen 0.52 ccm bei einem Durchmesser von 0.5 cm.

D.h. durch eine Tumorfizierung durch Apnoe ist eine Reduktion des Bestrahlungsvolumens um den Volumenfaktor -3,4 möglich. Das bedeutet auch, dass die größten Volumenanteile des Bestrahlungsvolumens im Sicherheitssaum mit dem die Bewegung des Tumors erfasst werden soll, zu liegen kommen, also genau in einem Volumen, das eigentlich geschont werden soll.

6.5.2 Anhang 2 Darstellung der Organbewegungen und  
Literaturangaben zu Breath Hold Zeiten

## Anhang 2.1

	Autor und Tumorentität	Organ/Marker	Free Breathing		FB	Breath Hold	Reduktion %/Isodose	Intrafraktionell	Interfraktionell	BH Dauer
			CTV	FB PTV						
1	Hanley Lunge		1,0 /0,3 cm	CTV+2,25cm	26,4 mm	CTV +1,875 cm BH PTV	30% V 25	1,0 -+0,9	2,5+-1,6	12-16 s
2	Wong Lunge	Leber			20 mm			1 mm	4 mm	15-40 s
	Hdogkin	Diaphragma						1,5+-1,8	4,0+-3,3	
	Leber	Thorax Mitte						2,1+-1,7	3,9+-3,1	
3	Lu Brustkrebs	Lungenspitze Lunge Herz			97+-43 ccm 10,2 ccm	MHD 0,1 cm		2,6+-2,1 183+-63 ccm 1,7 ccm	2,0+-2,2	20 s 20 s
4	Rosenzweig	Diaphragma		MHD 1,0 cm	1,5-5,8 cm	CTV+1,25 cm	84ccm+-24%			
						3,00%				10 s
5	Ekberg	Tumorbewegung		Cranio-caudal	27,00%		-24%			
				Mi	0-12 mm					
6	Stromberg Hodgkin	Lunge Herz		Dorso-Ventral	5 mm+-3,2 5 mm2,6					
		Li Niere			1 cm					
7	Mah NSCLC	Zwerchfell		PTV + 1 cm		PTV+-5,7mm		4%+-4% 19% V30 11% V23 Vol.	4%+-4%	43-45 s
								0,757mm	1,3+-5,3mm	10 s
8	Seppenwoolde	Lunge								
9	Zimmermann	Lunge			12+-2 mm 6-22mm					

Anhang 2.2		Organ/Marker	Free Breathing		Breath Hold	BH PTV	Reduktion %/Isodose	Intrafraktionell	Bh-Dauer
Autor und Tumorentität	CTV		FB PTV	FB					
10	<b>Sixel</b> Mamma	Herz Lunge		20/30 mm	18,6/24,4ccm -1,8/-2,2ccm			17 s	
11	<b>Dawson</b> Leber	Leber	CTV+15/35mm	CTV+5/8/8 mm	14,3 mm		5,5+-2,5	14,1+-4,4 20-35 s	
12	<b>Remouchamps</b> Brustkrebs	Herz Lunge Monitor Units	CTV+10 mm	Ctv+7 mm		81% V30 79% V20 -229			
13	<b>Onishi</b> Lungenkrebs	Tumor	GTV+5mm CTV+5mm				2,2+-1,1mm cc 1,4+-0,6mm ap 1,3+-0,5mm rl	36 s	
14	<b>Barnes</b> NSCLC	Tumor	CTV+1cm		32,5% V20			19-52s	
15	<b>Remouchamps</b> Brustkrebs	Herz Herz NTCP		MHD 16,4 mm		87,40%	95% V30	MHD 3,4mm 18-26 s	
16	<b>Remouchamps</b> Brustkrebs	Lunge Lunge	MLD 1,92cm	MLD 2,16cm		-1%V20	1,06/1,9mm 1,25+-1,4mm	2,4/3,2/1,0mm 1,9+-2,2mm	
17	<b>Kubo</b>						2,5 mm	2,8+-1mm	
18	<b>Ford</b>						2,8+-1,7mm		



Anhang 2.3		Organ/Marker	Free Breathing		FB	Breath Hold BH PTV	Reduktion	Intrafraktionell	Interfraktionell	BH Dauer
Autor und Tumorentität	CTV		FB PTV							
19	Wagman				14,7 mm			2mm	3,7mm	
20	Balter							1,9 mm	6,6mm	
21	Kim							2,6+-1,3mm	<5+-1,4mm	
22	Wilson	Lunge/Tumor	GTV +5 mm	+10,2/9,2%	13mm	CTV+5 mm	6,34% V20	-0,26%	-0,71%	15-20s
	NSCLC	Rückenmark								
23	Frazier	Tumor			6 mm					13-23 s
	Brustkrebs									
24	Berson	Lunge			2+-7mm		50% Min/MU			7-17 s
	Brust	Brust								
		Abdomen								
25	Pederson	Sternum		CTV + 10mm	207+-0,5mm	CTV +11,6mm	22,00%			24s
	Brustkrebs	Herz					49,00%			
		Leber					100,00%			

### 6.5.3 Anhang 3 Apnoezeit von gesunden Probanden und Patienten mit somatischen und psychischen Erkrankungen

Kollektiv	N	BHT in Sekunden
Flack M, Some simple tests of physical efficiency, Lancet 1920; 196: 210-212.		
Gesunde Ausbilder	22	46
Militärpiloten	24	49
Britische Piloten	23	47
US Piloten	7	45
Zivile Piloten	27	39
Pilotenausbilder	15	42
Dienstuntaugliche Piloten	n.a	34
Friedman M, Studies concerning the aetiology and pathogenesis of neurocirculatory asthenia III. The cardiovascular manifestations of neurocirculatory asthenia, Am Heart J 1945; 30, 378-391.		
Gesunde Probanden	30	23
“Neurocirculatorische Asthenie”	54	16
Mirsky I A, Lipman E, Grinker R R, Breath-holding time in anxiety state, Federation proceedings 1946; 5: 74.		
Gesunde Probanden	22	33
Angstzustände	62	29
Kohn RM, Cutcher B, Breath-holding time in the screening for rehabilitation potential of cardiac patients, Scand J Rehabil Med 1970; 2(2): 105-107.		
Gesunde Patienten und Herzinsuffizienz NYHA 1	16	16
NYHA 2 und 3	53	13
Emphysempatienten	3	8
Patienten mit KHK	13	5
Davidson JT, Whipp BJ, Wasserman K, Koyal SN, Lugliani R, Role of the carotid bodies in breath-holding, New England Journal of Medicine 1974 April 11; 290(15): p. 819-822.		

Gesunde Probanden	6	28
Asymptomatische Asthmatiker	7	20
Perez-Padilla R, Cervantes D, Chapela R, Selman M, Rating of breathlessness at rest during acute asthma: correlation with spirometry and usefulness of breath-holding time, Rev Invest Clin 1989 Jul-Sep; 41(3): 209-213.		
Asthmatics with symptoms	13	11
Zandbergen J, Strahm M, Pols H, Griez EJ, Breath-holding in panic disorder, Compar Psychiatry 1992 Jan-Feb; 33(1): 47-51.		
Gesunde Probanden	14	25
Panikattacken	14	11
Angststörung	14	16
Gay SB, Siström CL, Holder CA, Suratt PM, Breath-holding capability of adults. Implications for spiral computed tomography, fast-acquisition magnetic resonance imaging, and angiography, Invest Radiol 1994 Sep; 29(9): 848-51.		
Ambulante Patienten	25	17
Hospitalisierte Patienten	25	10
COPD oder Kongenitale Vitien	7	8
Raucher	12	8
Asmundson GJ, Stein MB, Triggering the false suffocation alarm in panic disorder patients by using a voluntary breath-holding procedure, Am J Psychiatry 1994 Feb; 151(2): 264-266		
Gesunde Probanden	26	21
Panikattacken	23	16
Taskar V, Clayton N, Atkins M, Shaheen Z, Stone P, Woodcock A, Breath-holding time in normal subjects, snorers, and sleep apnea patients, Chest 1995 Apr; 107(4): 959-962.		
Gesunde Probanden	30	36
Obstruktive Schlafapnoe	30	20
McNally RJ, Eke M, Anxiety sensitivity, suffocation fear, and breath-holding duration as predictors of response to carbon dioxide challenge, J Abnorm Psychol 1996 Feb; 105(1): 146-149.		
Gesunde Probanden	76	25

Flume PA, Eldridge FL, Edwards LJ, Mattison LE, Relief of the 'air hunger' of breathholding. A role for pulmonary stretch receptors, *Respir Physiol* 1996 Mar; 103(3): 221-232.

Gesunde Probanden	10	38
Post- Lungen-TPX	9	23
Post-Herz-TPX	8	28

= 142 (Marks B, Mitchell DG, Simelaro JP, Breath-holding in healthy and pulmonary-compromised populations: effects of hyperventilation and oxygen inspiration, *J Magn Reson Imaging* 1997 May-Jun; 7(3): 595-597.)

Gesunde Probanden	31	29
Ambulante Patienten mit COPD	87	8

## Lebenslauf

<i>Name.....</i>	Johannes Roth
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Familienstand	Ledig
<i>Geburtstag- und ort</i>	19.03.1970 Heilbronn

## Ausbildung und Werdegang

Bis 1987 ..	Realschulabschluss in Heilbronn
1987 - 1988	Berufsorientierungsjahr
1989 – 1991	Ausbildung als Industriekaufmann
1991 – 1992	Fachhochschulreife
1992 – 1994	Studium BWL in Pforzheim
1995 – 1998	Abitur in Stuttgart
1999 – 2002	Vorklinisches Studium in Mainz
2002 – 2010	

Human und Zahnmedizin in Marburg und Heidelberg, wissenschaftliche Arbeit  
Bestandenes Humanmedizinisches Staatsexamen in Heidelberg

Famulaturen in Strahlentherapie, Anästhesie und Gynäkologie in Marburg und Heidelberg.

Praktisches Jahr in Zürich (Chirurgie), Schwäbisch Hall (Innere) und Kieferchirurgie in Heidelberg (Prof. Mühling)

## Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

### Marburg, Universitätsprofessoren und Professorinnen

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Bertalanffy, Bien, Daut, Engenhardt-Cabillic, Fruhstorfer, Gemsa, Gente, Gotzen, Gressner, Griss, Gröne, Grzeschik, Happle, Hasilik, Hilgermann, Huffmann, Joseph, Kälble, Kern, Klenk, Klose, Koolman, Lang, Lehmann, Lennartz, Lorenz, Maisch, Mennel, Moosdorf, Mueller, Oertel, Radsak, Remschmidt, Rothmund, Schäfer, Schachtschabel, Seitz, Slenczka, Steiniger, Sturm, Vohland, Voigt, Walter, Wagner, Weihe, Wesemann, v. Wichert

## Danksagung

Zuerst habe ich Herrn Privatdozent Dr.med. Dip.Ing. Strassmann zu danken, der mich als Doktorand angenommen hat und ohne dessen Unterstützung meiner Ideen und Vorschläge diese Arbeit undenkbar gewesen wäre. Mein besonderer Dank gebührt Frau Professor Dr.med. Engenhardt-Cabillic, ohne deren Glauben an mich und die Möglichkeiten einer verlängerten Apnoedauer diese Arbeit niemals zustande gekommen wäre. Ich danke beiden akademischen Lehrern für ihre grosszügige Unterstützung, für Ansporn, die Diskussionen und die Herausforderungen die sie mir gestellt haben, jedoch besonders für alles, was ich in dieser Zeit von beiden lernen und zu meinem Erfahrungsschatz hinzufügen durfte. Des Weiteren habe ich Prof. Zander für seinen excellenten Physiologieunterricht zu danken, dem die Idee dieser Arbeit zu verdanken ist.

Die Hauptpersonen und Hauptmotivation dieser Arbeit sind die Patientinnen. Ihnen danke ich für die offene und bereitwillige Mitwirkung, und ebenso für den Ansporn mit dem jene diese Technik für sich selber eingefordert haben. Ohne deren aktive Teilnahme und manches bewegende Gespräch würde die Arbeit nicht so geschrieben worden sein. Meinen Studenten und Probanden danke ich ebenso, denn obwohl sie keinerlei Vorteile genossen haben, haben sie sich bereitwillig und mit grosser Geduld zur Verfügung gestellt und damit das Kollektiv gebildet, an dem sich die Patientinnen haben messen lassen. Ganz besonders möchte ich hier Minrui Ji danken, die sich mit nicht enden wollender Geduld privat und in der Klinik um den Fortgang meiner Versuche bemüht hat und keine Mühe scheute, mich zu unterstützen.

Voller Dankbarkeit bin ich gegenüber meinen Eltern, die mich in festem Glauben an meinen beruflichen Fortgang unter grossen finanziellen Opfern unterstützt haben und denen diese Arbeit gewidmet ist. Ich danke meinem Onkel Eberhard Roth für seine Vorbildfunktion, an der ich mich gemessen habe und die mir immer wieder den Blick auf das Wesentliche geöffnet hat.

Ich danke der Universität Marburg und dem Klinikum Marburg-Giessen, dass mir die Möglichkeit gegeben wurde, diese Arbeit durchzuführen und zu beenden, ich hoffe damit das Haus und die medizinische Forschung bereichert zu haben.

## Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel: PHAIR-Präoxygenierte Hypokapnische und Hyperventilierte Apnoe in der Strahlentherapie, in der Klinik für Strahlentherapie unter Leitung von PD Dr. Strassmann mit Unterstützung durch Frau Dr. rer.nat. Timmesfeld vom Institut für Biometrie ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt. Die Inhalte dieser Dissertation wurden erstmal 2007 im Rahmen eines Vortrages öffentlich gemacht.

Heidelberg

25.05.2010

Unterschrift



