INAUGURAL-DISSERTATION zur Erlangung der Doktorwürde der Naturwissenschaftlich - Mathematischen Gesamtfakultät der Ruprecht - Karls - Universität Heidelberg

> vorgelegt von Dipl.-Phys. Lars Dietrich aus Lüneburg

Tag der mündl. Prüfung: 05.07.2005

Berücksichtigung von inter- und intrafraktionellen Organbewegungen in der adaptiven Strahlentherapie

Gutachter: Prof. Dr. Uwe Oelfke Prof. Dr. Josef Bille

Berücksichtigung von inter- und intrafraktionellen Organbewegungen in der adaptiven Strahlentherapie

Die modernen Verfahren in der heutigen Strahlentherapie wurden dazu entwickelt, das Bestrahlungsfeld optimal auf den Tumor zu konzentrieren und dabei die applizierte Dosis im umgebenden gesunden Gewebe zu minimieren. Organbewegungen und Lagerungsfehler verhindern jedoch, dass mit diesen Techniken eine Präzision im Millimeterbereich erreicht werden kann. Daher setzt sich diese Arbeit zum Ziel, den Einfluss solcher Veränderung auf die Strahlentherapie zu analysieren und Strategien vorzustellen, die eine bessere Konformität der Bestrahlung gewährleisten. Für die interfraktionellen Variationen, also solche, die von einer Fraktion zu nächsten auftreten, wurden mit Hilfe von vier Patientendatensätzen aus mehreren CT-Aufnahmen Strategien zur täglichen Neuplanung, Lagerungskorrektur bzw. Korrektur eines systematischen Lagerungsfehlers untersucht, wobei eine signifikante Verbesserung der Dosisverteilung erreicht werden konnte. Die intrafraktionellen Variationen, wie z.B. atmungsbedingte Organbewegungen, wurden mit Hilfe eines bewegten Lungenphantoms analysiert. Hier müssen verschiedene Aspekte der Bildgebung und Bestrahlung zu einer vierdimensionalen Behandlungsstrategie vereint werden. Alle dafür benötigten Schritte wurden im Rahmen dieser Arbeit untersucht. Hierzu zählt im letzten Schritt auch eine atemgesteuerte Bestrahlungstechnik, mit der es möglich war, für Messungen mit dem dynamischen Lungenphantom eine mittlere Dosissteigerung im Zielvolumen von 90% auf etwa 99% der verschriebenen Dosis zu erreichen.

Consideration of inter- and intrafractional organ motion in the adaptive radiation therapy

The recent highly conformal radiation therapy techniques have been developed to restrict the radiation field to the tumor and to minimize the applied dose in the surrounding healthy tissue. However, often it is not possible to achieve an accuracy in the range of a few millimeters due to organ motions and setup errors. Therefore the aim of this work is to study the impact of these variations on the radiation therapy and to analyze strategies which allow for a better conformity of the irradiation. Interfractional variations of the anatomy, which occur in-between different fractions were analyzed using data sets of multiple CT scans. Different strategies like daily replanning, daily setup error correction or correction of a systematic error have been studied and a significant improvement of the dose distributions has been achieved. The intrafractional variations like respiratory organ motions were investigated using a moving lung phantom. In this field different aspects of image acquisition and radiation therapy have to be combined into a four-dimensional treatment strategy. The different steps required for such a treatment course have been studied in the thesis at hand. The last step in this chain is a respiration guided treatment technique. Using a gated dose delivery approach it was possible to increase the mean dose inside the target volume from 90% up to 99% of the prescribed dose.

Inhaltsverzeichnis

1	Einl	Einleitung				
2	Gru	Grundlagen				
	2.1	Definition dosimetrischer Größen	7			
	2.2	Definition der Behandlungsvolumina	8			
	2.3	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie	10			
	2.4	Bestrahlungsplanung	11			
3	Inte	Interfraktionelle Organbewegungen				
	3.1	Einleitende Betrachtungen	13			
	3.2	Strategien zur Berücksichtigung interfraktioneller Variationen \ldots	16			
	3.3	Untersuchung und Quantifizierung interfraktioneller Variationen $\ .$.	18			
		3.3.1 Untersuchung von Prostatapatienten	20			
		3.3.2 Untersuchung von Paraspinalpatienten	22			
		3.3.3 Vorhersage eines systematischen Fehlers	27			
	3.4	Simulation verschiedener Behandlungsstrategien	29			
		3.4.1 Behandlungsstrategien für die Prostatapatienten	29			
		3.4.2 Behandlungsstrategien für die Paraspinalpatienten	32			
	3.5	Diskussion der Ergebnisse	37			
4	Intr	afraktionelle Organbewegungen	41			
	4.1	Einleitende Betrachtungen	41			
	4.2	Vierdimensionale Behandlungsstrategien	43			
		4.2.1 Anpassung der Sicherheitssäume	43			
		4.2.2 Tracking des Zielvolumens	44			
		4.2.3 Gating der Bestrahlung	44			
	4.3	Vorstellung der verwendeten Hardware	47			

		4.3.1	Aufbau des Lungenphantoms	47						
		4.3.2	Das atmungsbasierte Gating-System	50						
4.4 Auswirkung von Organbewegungen auf die Bildgebung am CT .										
		4.4.1	Miss detektion bewegter Zielvolumina aus CT-Daten	52						
		4.4.2	Rekonstruktion des wahren Zielvolumens	55						
	4.5	Vierdi	mensionale Bildgebung mit einem Spiral-CT	57						
	4.6	.6 Vierdimensionale Bildgebung mit einem Cone-Beam-CT $\ldots \ldots \ldots$								
		4.6.1	Durchführung der Messungen	62						
		4.6.2	Ergebnisse der Messungen	65						
	4.7	Kompe	ensation von Atembewegungen durch gegatete Bestrahlung	71						
		4.7.1	Durchführung der Messungen	71						
		4.7.2	Ergebnisse der Messungen	74						
	4.8	Diskus	sion der Ergebnisse	82						
		4.8.1	Vierdimensionale Bildgebung am Spiral-CT	82						
		4.8.2	Bestrahlungsplanung für eine definierte Atemphase \ldots .	83						
		4.8.3	Lagerungskontrolle mit phasenkorreliertem 4D-ConeBeam-CT	84						
		4.8.4	Gegatete Bestrahlung für eine definierte Atemphase	85						
5	Zusa	ammen	fassung und Ausblick	89						
Abbildungsverzeichnis 95										
Tabellenverzeichnis 99										
Lit	Literaturverzeichnis 101									

1 Einleitung

In Deutschland erkranken derzeit ungefähr 400.000 Menschen pro Jahr an Krebs, von denen etwa 30% geheilt werden können. Bei der Behandlung der Krebspatienten spielt neben der Chirurgie die Strahlentherapie eine außergewöhnlich wichtige Rolle: Zirca 60% aller Patienten werden im Rahmen der Behandlung einer Bestrahlung unterzogen, die entweder als alleinige Behandlungsmethode oder in Kombination mit der Chirurgie oder der Chemotherapie durchgeführt wird. Das Ziel der kurativen Strahlentherapie ist dabei, eine lokale Tumorkontrolle zu erzielen, also alle Tumorzellen zu zerstören, und dabei Nebenwirkungen im umliegenden gesunden Gewebe zu vermeiden. Zu diesem Zweck wurde die dreidimensionale konformierende Bestrahlung (3D-CRT) entwickelt, welche sich zum Ziel setzt, für beliebige Tumorformen die Strahlendosis auf den Tumorbereich zu konzentrieren.

Durch die Einführung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) ist es möglich geworden, die Bestrahlungsfelder so anzupassen, dass im Zielvolumen eine hohe, gleichmäßig verteilte Dosis appliziert werden kann und dabei das umliegende Gewebe und speziell nahe gelegene Risikoorgane nur in geringem Maße von der Bestrahlung betroffen sind. Als Weiterentwicklung zur 3D-CRT werden nun zusätzlich die Fluenzintensitäten moduliert, wodurch selbst für Tumore, die sich z.B. konkav um ein Risikoorgan legen, eine geeignete Bestrahlung durchgeführt werden kann. Aufgrund der Komplexität der Bestrahlungsfelder musste jedoch für die Therapieplanung einer IMRT-Bestrahlung ein neues Prinzip entwickelt werden: Mit Hilfe der inversen Therapieplanung ist es möglich, den Planungsprozess »umzukehren«, d.h. die gewünschte Dosisverteilung vorzugeben und den Computer die dafür benötigten Bestrahlungsfelder berechnen zu lassen. Die IMRT-Bestrahlungsfelder werden heute meist über Multileaf-Kollimatoren eingestellt, die mit bis zu 160 paarweise gegenüberliegenden Lamellen aus Schwermetall die Feldformen automatisch und softwaregesteuert generieren können.

All diese Techniken setzen jedoch bildgebende Verfahren, wie z.B. die Computertomographie (CT) voraus, deren Qualität mit den an sie gestellten Anforderungen



Abbildung 1.1: Prozentualer Anteil an der geschätzten Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2000 (Gesamtanzahl: Männer: 200.018, Frauen: 194.662). Entnommen aus [Kid2004].

Schritt halten muss. Durch die Weiterentwicklungen in den vergangenen Jahren sind in punkto Qualität und Geschwindigkeit auch auf diesem Gebiet enorme Fortschritte gemacht worden. Dennoch stellt das Erkennen und Einzeichnen der zu bestrahlenden Regionen in den CT-Aufnahmen eine der Hauptfehlerquellen dar. Um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen, wird das sichtbare Tumorvolumen um einen Bereich erweitert, der evtl. ebenfalls noch Tumorzellen enthalten kann und somit mitbestrahlt werden muss.

Leider gibt es noch eine zweite große Fehlerquelle, die eine exakte Bestrahlung im Millimeterbereich mit Hilfe der neu entwickelten modernen Verfahren erschwert. Hierzu zählen alle Veränderungen der Patientenanatomie bezogen auf das Planungs-CT, die sich im Verlauf der Behandlung ergeben. Das Planungs-CT stellt dabei lediglich eine Momentaufnahme der aktuellen Anatomie des Patienten dar, die bis zur eigentlichen Bestrahlung, die meist in vielen Einzelfraktionen über mehrere Wochen erfolgt, möglichen Variationen unterworfen ist. Diese Veränderungen lassen sich in zwei Kategorien unterteilen:

- Interfraktionelle Variationen: Veränderungen, die sich von einer Fraktion zur nächsten ergeben. Hierzu zählen in erster Linie die Positionierungs-Fehler des Patienten vor jeder Fraktion, aber auch langsame Veränderungen der Patientenanatomie (Volumenveränderungen der Blase, Verkleinerung des Tumors im Verlauf der Behandlung, usw.).
- Intrafraktionelle Variationen: Veränderungen, die sich im Verlauf einer

einzelnen Fraktion ergeben. Hierzu zählen in erster Linie schnelle Veränderungen der Patientenanatomie, hauptsächlich hervorgerufen durch die Atmung und den Herzschlag.

Bisher wurden solche Variationen nur berücksichtigt, indem das Zielvolumen um einen Sicherheitssaum erweitert wurde, der so groß gewählt werden muss, dass alle Veränderungen innerhalb dieses Planungs-Zielvolumens zu liegen kommen. Dies widerspricht jedoch dem Ziel der konformierenden Bestrahlung, da durch die Vergrößerung des zu bestrahlenden Gebiets automatisch auch vermehrt gesundes Gewebe im Bereich der Bestrahlungsfelder liegt.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen sowohl inter- als auch intrafraktionelle Organbewegungen untersucht und verschiedene Strategien diskutiert werden, wie auf solche Variationen reagiert werden kann. In Kapitel 2 werden zunächst einige physikalische und technische Grundlagen sowie Methoden der modernen Strahlentherapie erläutert. Das Kapitel 3 beschäftigt sich dann mit dem ersten Teil der Arbeit: den interfraktionellen Variationen. Hierzu wurden Patientendaten von wöchentlichen bzw. täglichen Kontroll-CT's verwendet, um die Effekte zu quantifizieren und mit Hilfe von Simulationen Strategien entwickeln zu können, die es ermöglichen, auf Variationen der Patientengeometrie bzw. Lageveränderungen des Patienten zu reagieren. Mit den intrafraktionellen Organbewegungen, die z.B. durch die Atmung hervorgerufen werden, beschäftigt sich der zweite Teil der Arbeit in Kapitel 4. Hierzu wurde ein bewegliches Lungenphantom entwickelt, mit dem sowohl die Effekte, die bei der Bildgebung auftreten, untersucht wurden, aber auch Dosismessungen eines bewegten Zielvolumens durchgeführt werden können. In diesem Zusammenhang wurden auch Verfahren analysiert, die dazu dienen, die durch die Atmungsbewegung hervorgerufenen Effekte zu kompensieren.

In Kapitel 5 werden schließlich die Ergebnisse dieser Arbeit noch einmal zusammengefasst und ein kurzer Ausblick gegeben, welche Entwicklungen auf dem Weg zu einer vollständigen und effizienten 4D-Behandlungsstrategie in der näheren Zukunft noch zu erwarten sind.

2 Grundlagen

Dieses Kapitel liefert eine kompakte Zusammenfassung einiger Grundlagen und Methoden, deren Kenntnis der Verständlichkeit dieser Arbeit dient, wobei einige der im weiteren Verlauf verwendeten Begriffe und Größen definiert werden.

2.1 Definition dosimetrischer Größen

Im folgenden sollen kurz die in dieser Arbeit am häufigsten verwendeten dosimetrischen Größen erläutert werden.

Dosis: Die (Energie-) Dosis beschreibt die pro Massenelement dm absorbierte Energie $d\bar{\epsilon}$. Als Benennung wird die SI-Einheit Gray (Gy) verwendet, wobei 1 Gy einer Dosis von 1 J \cdot kg⁻¹ entspricht.

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm} = \frac{d\bar{\epsilon}}{\rho \cdot dV} \ [Gy] \tag{2.1}$$

Dosisleistung: Sie gibt die Dosis dD an, die pro Zeiteinheit dt absorbiert wird.

$$\dot{D} = \frac{dD}{dt} \quad \left[\frac{Gy}{s}\right] \tag{2.2}$$

Fluenz: Sie gibt die Anzahl der Photonen dN wieder, die ein Flächenelement dA der Kugelfläche um einen Dosispunkt durchqueren.

$$\Phi(\vec{r}) = \frac{dN}{dA} \left[\frac{1}{m^2}\right]$$
(2.3)

Intensität: Sie gibt den Energiefluss wieder, also die Energie dE, die pro Zeiteinheit dt das Flächenelement dA_{\perp} senkrecht zur Ausbreitungsrichtung passiert.

$$I = \frac{dE}{dA_{\perp} \cdot dt} \left[\frac{W}{m^2}\right] \tag{2.4}$$



Abbildung 2.1: Schematische Darstellung der Volumendefinition nach dem ICRU Report 50 (erweitert durch ICRU Report 62).

Monitoreinheit: Die Monitoreinheit (MU) stellt ein Maß für die Strahlendosierung am Linearbeschleuniger dar. Dieser Wert, der von zwei Monitorkammern (Ionisationskammern) im Beschleuniger gemessen wird, kann auf die tatsächlich applizierte Dosis unter definierten Bedingungen kalibriert werden. An dem verwendeten Linearbeschleuniger entspricht 1 MU bei einem quadratischen Feld von 10 cm Kantenlänge im Isozentrum einer Dosis von 10 mGy auf dem Zentralstrahl in 5 cm Wassertiefe eines ausreichend großen Phantoms.

2.2 Definition der Behandlungsvolumina

Als Grundlage für die Verschreibung einer strahlentherapeutischen Maßnahme dient eine Definition der Behandlungsvolumina, wie sie die *International Commission* on Radiation Units and Measurements (ICRU) in ihrem Report 50 aus dem Jahr 1993 und in Ergänzung dem Report 62 aus dem Jahr 1999 bestimmt ([Icr1993] und [Icr1999]). Das Ziel dieses mittlerweile international akzeptierten Standards ist die Einhaltung von Richtlinien für eine konsistente Bestrahlungsplanung und eine Vergleichbarkeit von Ergebnissen durchgeführter Therapien. In Abbildung 2.1 ist die Lage der jeweiligen Volumina schematisch dargestellt.

Makroskopisches Tumorvolumen

Das *Gross Tumor Volume* (GTV) umschließt den makroskopischen Bereich des Tumors, der mit Hilfe bildgebender oder anderer klinischer Verfahren gegen das gesunde Gewebe abgrenzbar ist. Hierzu zählen der Primärtumor, befallene Lymphknoten bzw. Lymphabflusswege und mögliche Metastasen. Wird die Bestrahlung nach einer Operation durchgeführt, so kann kein GTV, wohl aber ein Zielvolumen festgelegt werden.

Klinisches Zielvolumen

Das *Clinical Target Volume* (CTV) schließt neben dem GTV weitere Bereiche subklinischer oder vermuteter Ausbreitung mit ein. Hierzu zählen einzelne maligne Zellen bzw. Zellcluster, sowie nicht detektierbare Tumorzellen und Mikroabsiedelungen. Für eine Bestrahlung nach operativer Entfernung des Tumors wird meist die nähere Umgebung des entfernten Gewebes als CTV festgelegt.

Planungs-Zielvolumen

Das *Planning Target Volume* (PTV) enthält neben dem CTV noch einen Sicherheitssaum, der alle physikalisch-technischen und medizinischen Unsicherheiten mit einschließen soll. Hierzu zählen einerseits Faktoren wie die Genauigkeit der Feldeinstellungen und die Reproduzierbarkeit der Patientenlagerung, aber auch inter- und intrafraktionelle Organbewegungen und Bewegungen des Patienten. Im Gegensatz zu CTV wird hier auch gesundes Gewebe unvermeidbar mit eingeschlossen. Ohne das Konzept des PTV aufzugeben, wurden im Report 62 die Definition des Sicherheitssaumes präzisiert und aufgeteilt in den *Setup Margin* (SM), der alle technischen Ungenauigkeiten, wie Patientenlagerung, mechanische Ungenauigkeiten des Zubehörs und dosimetrische Unsicherheiten enthält, und den *Internal Margin* (IM), der alle pysiologischen Prozesse, wie Variationen in Größe, Form und Lage des CTV beinhaltet.

Risiko-Organe

Die Organs at Risk (OAR) sind Regionen gesunden Gewebes, deren Strahlungs-Sensitivität die Bestrahlungsplanung bzw. die verschriebene Dosis signifikant beeinflussen kann. Je nach Schwere der zu erwartenden Strahlenschäden klassifiziert man die OAR in verschiedene Kategorien. Außerdem wird zwischen seriellen und parallelen Organen unterschieden: Bei seriellen Organen wie dem Rückenmark darf eine festgelegte Maximaldosis nirgends im OAR überschritten werden, da ein Ausfall einer seriellen Untereinheit einem Totalausfall des gesamten Organs entspricht. Bei parallelen Organen wie der Lunge können dagegen kleine Bereiche des OAR durchaus eine sehr hohe Dosis erhalten, da der Ausfall einzelner Untereinheiten keine schwerwiegenden Folgen auf die Funktion des gesamten Organs hat.

Es lässt sich nicht immer vermeiden, dass sich der Bereich eines Risiko-Organs und des Planungs-Zielvolumens überlappen.



Abbildung 2.2: Vergleichende Darstellung von konformierender und intensitätsmodulierter Strahlentherapie. Die gelbe Region entspricht dem Bereich hoher Dosis.

2.3 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie

Im Gegensatz zur konformierenden Bestrahlung, bei der homogene Felder, die optimal an die Tumorform angepasst sind, aus verschiedenen Richtungen Anwendung finden, wird die Intensität (genauer wäre hier: die *Fluenz*) der einzelnen Strahlen so angepasst, dass zwar die Gesamtdosis im Tumor möglichst homogen verteilt ist, Risikoorgane, die sich im Therapiestrahl befinden, aber über eine Herabsetzung der Fluenz in diesem Bereich geschont werden. Dieses Prinzip ist in Abbildung 2.2 schematisch dargestellt. Während bei der konformierenden Bestrahlung die Region hoher Dosis durch das Volumen bestimmt ist, welches von allen Einzelstrahlen erreicht wird, werden bei der IMRT die inhomogenen Einzelfelder zu einer homogenen Gesamtdosis im Zielvolumen akkumuliert.

Heute werden die Bestrahlungsfelder meist mit Hilfe von Mulitleaf-Kollimatoren erzeugt. Mit Hilfe der bis zu 160 paarweise angeordneten Lamellen, lassen sich verschiedenste Feldformen erzeugen. Die inhomogene Fluenzverteilung wird dadurch erreicht, dass diese in mehrere Segmente unterschiedlicher Feldformen zerlegt wird, die in der Summe das geforderte Fluenzprofil ergeben. Da die Segmente einzeln abgestrahlt werden und dazwischen die Neueinstellung des Multileaf-Kollimators erfolgt, nennt man dieses Vorgehen auch »Step-and-Shoot« IMRT [Kel1999]. Ein Beispiel für die Erzeugung eines Dosisprofils mittel Step-and-Shoot-Technik ist in Abbildung 2.3 dargestellt. Eine Alternative dazu wäre eine kontinuierliche Bewegung



Abbildung 2.3: Dosisakkumulation mittels Step-and-Shoot-Technik unter Verwendung eines MLC.

der Lamellen mit unterschiedlicher Geschwindigkeit (dynamische IMRT), dies findet jedoch im Rahmen dieser Arbeit keine Anwendung.

2.4 Bestrahlungsplanung

Bei der gewöhnlichen Konformations-Strahlentherapie ist die Anzahl der Freiheitsgrade auf die Einstrahlrichtungen, die jeweiligen Feldgrößen der Einzelfelder und deren Fluenz beschränkt. Die Planung einer solchen Bestrahlung erfolgt vorwärtsgerichtet, d.h. der behandelnde Arzt passt diese Parameter solange an, bis die berechneten Dosisverteilungen seinen Vorstellungen entsprechen. Dieses Vorgehen ist jedoch aufgrund der imensen Anzahl von möglichen Parametern in der intensitätsmodulierten Strahlentherapie nicht möglich. Daher bedient man sich in diesem Fall der inversen Planung. Sie kehrt den Planungsprozess praktisch um: Es werden zwar - um die Berechnung der Parameter zu beschleunigen - die Anzahl der Felder und deren Einstrahlrichtungen zuvor festgelegt, dann werden jedoch auf Basis der zu berücksichtigenden Organe Dosisvorgaben getätigt, die sowohl die Minimal- und Maximaldosis im Zielvolumen, als auch die Maximaldosen in den Risikoorganen enthalten. Für jede Angabe kann dabei ein Wichtungsfaktor angegeben werden, der die Einhaltung dieser Vorgaben festlegt. Dies ist besonders dann wichtig, wenn der Tumor und ein Risikoorgan sehr nahe beieinander liegen. In diesem Fall kann über den Wichtungsfaktor der Dosisgradient zwischen beiden Strukturen beeinflusst werden.

Bei der eigentlichen Optimierung werden dann iterativ für die eingegebenen Dosiswerte die Fluenzverteilungen der Bestrahlungsfelder berechnet, die die geforderte Dosisverteilung auf Basis der Wichtungsfaktoren bestmöglich reproduzieren. Anschließend müssen noch mit Hilfe eines »Sequenzers«, der in das Bestrahlungsplanungs-Tool integriert ist, die kontinuierlichen Fluenzmatrizen in eine vorgegebene Anzahl diskreter Fluenzwerte umgewandelt werden, die auch über die Anzahl der später benötigten Feldsegmente entscheiden. Da diese Diskretisierung auch einen Einfluss auf die resultierende Dosisverteilung hat, muss also letztendlich ein Kompromiss zwischen der Genauigkeit der Dosisapplikation und der Bestrahlungszeit gefunden werden, welche sich mit einer steigenden Zahl von Feldsegmenten verlängert. Als inverse Planungssoftware wird am DKFZ das im Hause entwickelte Programm KonRad [Pre1997] eingesetzt.

Zuletzt werden von der Planungssoftware Steuerungsdateien erstellt, die alle Informationen über Felder und simulierte Dosisverteilungen enthalten und für die Ablaufsteuerung der Bestrahlung vom Linearbeschleuniger verarbeitet werden können.

In den meisten Fällen wird die Bestrahlung über einen Zeitraum von mehreren Wochen fraktioniert durchgeführt. Durch das Einstrahlen von jeweils nur einer kleinen Dosisportion von ca. 2 Gy pro Tag lassen sich Nebenwirkungen im gesunden Gewebe vermeiden. Es hat sich gezeigt, das sich nach einer Bestrahlung gesunde Zellen deutlich schneller wieder erholen als Tumorzellen; dieser Erkenntnis wird mit einer fraktionierten Bestrahlung daher Rechnung getragen.

3 Interfraktionelle Organbewegungen

3.1 Einleitende Betrachtungen

Zu den interfraktionellen Organbewegungen zählt man die Veränderungen, die sich von einer Bestrahlungsfraktion zur nächsten ergeben, jedoch innerhalb einer einzelnen Fraktion keine Auswirkungen zeigen. Hierzu zählen insbesondere Lagerungsfehler des Patienten und tatsächliche Organbewegungen, die jedoch im Gegensatz zur Atmung oder dem Herzschlag auf einer so großen Zeitskala ablaufen, dass während einer einzelnen Fraktion keine nennenswerten Veränderungen festzustellen sind. Solche Organbewegungen können z.B. durch variierende Volumina der Blase oder des Rektums ausgelöst werden, aber auch durch andere signifikante Veränderungen im Laufe des Bestrahlungszyklus, wie z.B. einen Rückgang des Tumors, oder unterschiedliche Körperhaltungen des Patienten, z.B. hervorgerufen durch eine Entspannung im Verlauf der Behandlung. Die dadurch entstehenden Variationen der Anatomie lassen sich in zwei Kategorien einteilen:

- Systematische Fehler: Diese entstehen während der Vorbereitung bzw. Planung der Behandlung und wirken sich daher auf den gesamten Behandlungsverlauf aus. Ein Lagerungsfehler des Patienten während der Aufnahme des Planungs-CT's beispielsweise würde einen fehlerhaften Bestrahlungsplan nach sich ziehen, der einen systematischen Fehler für alle Fraktionen darstellt. Ebenso wirken sich fehlerhaft eingezeichnete Organstrukturen auf die Gesamtbehandlung aus.
- Statistische Fehler: Diese entstehen während der Durchführung der Behandlung und führen zu Variationen von Fraktion zu Fraktion. Auch dies können Lagerungsfehler sein, die bei jeder einzelnen Fraktion unterschiedlich stark ausfallen. Andere Faktoren sind hier physiologischer Natur und können z.B. durch

unterschiedliche Füllungsgrade der Blase bzw. des Magen-Darm-Trakts oder auch durch andere natürliche Bewegungsspielräume bestimmter Organe hervorgerufen werden.

Diese Einteilung ist häufig in der Literatur anzutreffen und ist von Bedeutung für mögliche Korrekturen und Anpassungen der Bestrahlung. Sie lässt jedoch nicht direkt Rückschlüsse auf die Ursache zu. So kann z.B. ein Lagerungsfehler - wie oben beschrieben - zu einem systematischen und zufälligen Fehler führen. Daher sollen die drei Hauptfehlerquellen im folgenden noch einmal benannt und erläutert werden:

- Segmentierungsfehler: Für bestimmte Krebserkrankungen, wie z.B. das Prostatakarzinom, können sich durchaus beträchtliche Abweichungen in den Einzeichnungen des Zielvolumens durch verschiedene Ärzte ergeben. Hierzu gibt es mittlerweile viele Untersuchungen, die sowohl diese interärztlichen als auch mögliche intraärztliche Variationen, also solche, die sich bei Einzeichnungen durch denselben Arzt ergeben, untersuchen und quantifizieren (siehe hierzu z.B. [Fio1998], [Val1999], [Liv2004]). Die verschiedenen Studien kommen dabei zu recht unterschiedlichen Ergebnissen. Insgesamt fallen jedoch für die Einzeichnung des Prostatavolumens die intraärztlichen Variationen erwartungsgemäß mit ca. 5% (bezogen auf die Größe des Zielvolumens) deutlich kleiner aus als die interärztlichen Variationen, die durchaus über 20% betragen können. Leider gibt es bis heute keine befriedigende Antwort auf die Frage, wie auf diese Abweichungen ragiert werden kann. Daher hängt es von der Erfahrung des behandelnden Arztes ab, das Zielvolumen so zu bemessen, dass auch mögliche nicht erkennbare Ausläufer des Tumors dem Zielvolumen zugerechnet werden, ohne dabei Risikoorgane oder zu viel gesundes Gewebe mit einzuschließen. Vielleicht wird in Zukunft das Einbeziehen weiterer bildgebender Verfahren, wie der funktionellen Magnetresonanz-Tomographie die Definition der Zielvolumina revolutionieren.
- Lagerungsfehler: Tägliche Lagerungsfehler lassen sich dagegen deutlich besser kontrollieren und minimieren. Zur exakten Repositionierung des Patienten in den einzelnen Fraktionen werden verschiedene Methoden und Konstruktionen verwendet. Auch auf diesem Gebiet gibt es viele Studien, die verschiedene Vorrichtungen vergleichen und bewerten (z.B. [Gil2001], [Mal2000]). Am DKFZ Heidelberg werden überwiegend Kopf-Masken aus Scotchcast verwendet, die an den Schädel des Patienten angepasst werden und praktisch keinen



Abbildung 3.1: Vakuummatratze als Lagerungshilfe, wie sie am DKFZ-Heidelberg verwendet wird.

Spielraum für Bewegungen in der Maske mehr lassen. Der Körper des Patienten liegt ebenfalls in einer der Körperform optimal angepassten Schale, die auch aus Scotchcast hergestellt werden kann [Loh1999]. Heute werden außerdem so genannte Vakuum-Matratzen verwendet, die ebenfalls den Körper des Patienten stützen und durch eine spezielle Technik nach Absaugen der darin enthaltenen Luft formstabil sind. Die gesamte Lagerungs-Konstruktion ist an einem stereotaktischen Rahmen befestigt, der eine optimale Einstellbarkeit der Patientenposition gewährleistet. In Abbildung 3.1 ist eine solche am DKFZ verwendete Vakuummatratze abgebildet.

• Organbewegungen: Die dritte Hauptursache von Variationen sind innere Organbewegungen. Diese fallen je nach Art und Lage des Tumors sehr unterschiedlich aus. Beim Prostatakarzinom beispielsweise kann durch unterschiedliche Füllungsgrade des Rektums und der Blase das relativ starre Zielvolumen zu ausweichenden Translations- bzw. Rotationsbewegungen gezwungen werden. Daher lassen sich solche Variationen durch vergleichbare Füllungsstadien in den verschiedenen Fraktionen minimieren [Wu2001]. Auch wird versucht, durch aufblasbare Ballone, die in das Rektum eingebracht werden, die Lage der Prostata reproduzierbar zu stabilisieren [Wac2002]. Solche z.T. recht unangenehmen Maßnahmen lassen sich aber unter Umständen durch eine geeignete Bildgebung direkt vor oder sogar während der Bestrahlung vermeiden, indem mögliche Organbewegungen erkannt und berücksichtigt werden können.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden interfraktionelle Veränderungen an Prostataund Paraspinalpatienten untersucht. Da bei letzteren der Tumor die Wirbelsäule umschließt, sind hier praktisch alle Variationen auf Lagerungsfehler zurückzuführen, während bei den Prostatapatienten durch Lage- und Volumenveränderungen einzelner Strukturen zusätzlich massive innere Organbewegungen hinzukommen. Daher lassen sich selbst mit dem zur Verfügung stehenden geringen Datenmaterial Untersuchungen zu beiden Fehlerquellen durchführen.

3.2 Strategien zur Berücksichtigung interfraktioneller Variationen

Um interfraktionelle Variationen von vornherein möglichst gering zu halten, sollten zunächst vermeidbare Fehler oder Ungenauigkeiten weitestgehend ausgeschlossen werden. Hierzu zählt natürlich ein adäquates Training der Ärzte, deren Aufgabe es ist, die Zielvolumina und Risikoorgane in die Schichtaufnahmen des CT's einzuzeichnen. Da hierfür viel ärztliche Erfahrung benötigt wird, ist es bisher nicht möglich, eine ebenso gute oder sogar bessere Segmentierung mit Hilfe automatischer Tools durchzuführen. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, können neue bildgebende Verfahren in Zukunft evtl. die Detektion des zu bestrahlenden Volumens verbessern oder sogar neu definieren.

Lagerungsfehler und innere Organbewegungen lassen sich dagegen auf vielfältige Weise berücksichtigen. Zunächst sollten natürlich auch hier die möglichen Variationen durch eine geeignete Lagerungshilfe und bewegungshemmende Konstruktionen (wie z.B. eine Bauchpresse) minimiert werden, sofern die Beeinträchtigungen für den Patienten vertretbar sind. Das weitere Vorgehen hängt nicht nur von der Art der Variationen ab, sondern auch von den technischen Möglichkeiten. Daher soll die folgende Aufstellung den Bereich der im Rahmen dieser Arbeit betrachteten Strategien gliedern:

Online-Strategien

Hierzu zählen Strategien, die direkt auf aktuelle Variationen reagieren. Die jeweilige Patientenanatomie und -lage muss dabei unmittelbar vor der Bestrahlung ermittelt bzw. überprüft werden. Anschließend ergeben sich hauptsächlich zwei Möglichkeiten:

- Neuplanung: Eine Neuplanung stellt den Goldstandard dar, erfordert jedoch auch den größten technischen Aufwand. Insbesondere für Organe, die starken Deformationen unterworfen sind, ist eine Neuplanung aber sicher von großem Vorteil. Da hierfür jedoch segmentierte CT-Daten benötigt werden, und die Erkennung der Organe bisher nicht vollautomatisch erfolgen kann, ist aus zeitlicher Sicht ein solches Vorgehen (bisher) nicht durchführbar.
- Lagerungskorrektur: Weist der Patient lediglich eine Verschiebung gegenüber dem Planungs-CT auf, so kann die Position des Patienten durch eine entgegengesetzte Verschiebung des Tisches korrigiert werden. Unter Umständen ist ein solches Vorgehen auch möglich, um innere Organbewegungen auszugleichen, die überwiegend aus einer Translation bestehen. Mit Hilfe geeigneter *Matching*-Algorithmen, also Software-Tools, die eine solche Verschiebung (semi-) automatisch bestimmen, ist eine Lagerungs-Korrektur bereits heute praktikabel.

Offline-Strategien

Hierzu zählen Strategien, die erst bei einer nachträglichen Bestimmung der Organbewegungen angewandt werden können. In diesem Fall kommt die in der Einleitung dieses Kapitels beschriebene Trennung von systematischen und zufälligen Fehlern ins Spiel:

- Korrektur systematischer Fehler: Da diese Fehler einem mittleren Lagerungsfehler entsprechen, lassen sich diese ebenfalls durch eine Lagerungskorrektur beheben. Der Vorteil dieses Vorgehens ist, dass die Bestimmung der Positionsabweichungen auch nachträglich erfolgen kann und erst bis zur Folge-Fraktion abgeschlossen sein muss. Es wird also nur ein möglicher systematischer Fehler korrigiert, der auf Basis der Daten der ersten Fraktionen bestimmt wird. Aufgrund der immer besser werdenden Matching-Algorithmen verliert diese Korrektur jedoch zunehmend an Bedeutung, da damit eine schnelle tägliche Repositionierung möglich wird.
- Korrektur zufälliger Fehler: Diese Fehler beschreiben die verbleibende Tag-zu-Tag-Variation. Wurde die Größe des Fehlers auf Basis der ersten Frak-

tionen abgeschätzt (hierfür können evtl. auch Werte eines größeren Patientenpools gleicher Indikation verwendet werden), so sollten die Sicherheitssäume entsprechend dieser Schwankungen angepasst werden.

Welche der unterschiedlichen Strategien bei der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen jeweils zum Einsatz kamen, ist den Erläuterungen in Kapitel 3.4 zu entnehmen. Hier wird auch auf mögliche Probleme eingegangen, die sich bei der Anwendung der verschiedenen Strategien ergeben können.

3.3 Untersuchung und Quantifizierung interfraktioneller Variationen

Um die Effekte, die durch interfraktionelle Organbewegungen und Lagerungsfehler auftreten, untersuchen zu können, muss man solche Variationen der Patientenanatomie zunächst bestimmen und quantifizieren. Dies ist am genauesten durch eine bildgebende Maßnahme direkt vor der Bestrahlung möglich. Hierfür wird am DKFZ Heidelberg ein PRIMATOM CT-Scanner von Siemens verwendet. Dieser Verbund aus einem Computertomographen und einem Linearbeschleuniger ist in Abbildung 3.2 zu sehen. Das besondere an dieser Konstellation ist, dass der Patient bereits für die Bestrahlung vorbereitet auf dem Lagerungstisch positioniert ist, und dann mit Hilfe des CT-Scanners eine Aufnahme des Patienten in dieser Position erfolgen kann. Dazu wird der Tisch lediglich um 90° gedreht und bleibt unbewegt, während für die Aufnahme der gesamte CT-Scanner auf Schienen bewegt wird. Anschließend wird der Tisch wieder zurück in die Bestrahlungsposition gedreht und es können mögliche Maßnahmen zur Repositionierung oder ähnlichem eingeleitet werden. Bei dem eigentlichen CT-Scanner handelt es sich um ein SOMATOM Einzeilen-Scanner mit einer Rotationszeit von einer Sekunde.

Für diese Arbeit standen insgesamt die Daten von vier Patienten zur Verfügung:

- Zwei Prostatapatienten mit je vier (wöchentlichen) Kontroll-CT's
- Zwei Paraspinalpatienten mit 26 bzw. 29 (täglichen) Kontroll-CT's

Alle Datensätze waren vollständig segmentiert, d.h. dass das Zielvolumen und die Risikoorgane mit Hilfe der Planungssoftware eingezeichnet worden sind, indem die entsprechenden Strukturen in jeder einzelnen CT-Schicht mittels Polygonzügen umrandet wurden. Diese Einzeichnungen sind sowohl für die eigentliche Bestrahlungs-



3.3 Untersuchung und Quantifizierung interfraktioneller Variationen

Abbildung 3.2: PRIMATOM-Aufbau am DKFZ Heidelberg, bestehend aus einem auf Schienen bewegten Computertomographen und dem Linearbeschleuniger.

planung, als auch für die Quantifizierung der zu bestimmenden Variationen von Bedeutung. Für die Untersuchung dieser Variationen wurden zwei verschiedene Software-Tools entwickelt, deren Funktion kurz vorgestellt werden soll.

Tool zur Bestimmung von Volumen- und Positionsänderungen

Auf Basis der Organ-Einzeichnungen werden in jeder Schicht die 2D-Schwerpunkte und Flächen der einzelnen Organe bestimmt, wobei ein schneller Algorithmus verwendet wird, der aus den Eckpunkten des umschreibenden Polygons dessen Schwerpunkt und Fläche berechnet. Anschließend wird daraus der 3D-Schwerpunkt sowie das Gesamtvolumen berechnet. Für relativ starre Volumina erhält man mit dieser Methode daher aus dem Vergleich der Schwerpunkte verschiedener Fraktionen einen relativ genauen translatorischen Verschiebevektor, wohingegen bei Organen, die großen Volumenänderungen unterworfen sind (wie z.B. der Blase) die Schwerpunktsverschiebung nicht unbedingt als Translationsvektor gedeutet werden kann, da hier der Schwerpunkt durch eine inhomogene Expansion bzw. Kontraktion variiert.

Tool zur Visualisierung von Aufenthaltswahrscheinlichkeiten

Das zweite Softwaretool bietet einen anderen Ansatz und dient insbesondere der Visualisierung der Variationen: Hierbei wird ebenfalls auf Basis der Einzeichnungen eine »Karte« mit den Aufenthaltswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Organe erstellt, d.h. für jeden (raumfesten) Punkt wird die Häufigkeit berechnet, mit der an dieser Stelle ein bestimmtes Organ angetroffen wurde. Dies wird realisiert, indem einfach für jeden Punkt die Anzahl der Kontroll-CT's bestimmt wird, in denen das betreffende Organ diesen Raumpuntk enthält. Anschließend müssen alle Werte noch durch die Gesamtanzahl der verwendeten Kontroll-CT's geteilt werden, um die Häufigkeitsverteilung auf 100% zu normieren. Eine solche Darstellung kann beispielsweise dazu dienen, die Einzeichnungen der Sicherheitssäume zu korrigieren und auf die tatsächlichen Variationen anzupassen. Das Tool wurde daher bewusst so konstruiert, dass es die Häufigkeitsverteilungen als Dosiswürfel herausschreibt, die in das Planungssystem eingelesen werden können.

Da durch die Lage des Tumors und der Risikoorgane große Unterschiede in der Art der möglichen Variationen zwischen den Prostata- und Paraspinalpatienten zu erwarten sind, sollen diese beiden Gruppen getrennt voneinander betrachtet werden.

3.3.1 Untersuchung von Prostatapatienten

Für die Prostatapatienten standen jeweils ein Planungs-CT und vier Kontroll-CT's zur Verfügung. Die Lage der Prostata (und damit des Zielvolumens) sowie der wichtigsten Risikoorgane - des Rektums und der Blase - ist in Abbildung 3.3 dargestellt. Da die Prostata relativ starr ist, und somit keinen großen Volumenänderungen bzw. Verformungen unterworfen ist, lassen sich für diese aussagekräftige Verschiebevektoren bestimmen. In den Datensätzen waren sowohl das klinische Zielvolumen (CTV) als auch das Planungszielvolumen (PTV) segmentiert. Da ersteres jedoch ein objektiveres Maß für die tatsächliche Bewegung des Zielvolumens liefert, wurde für die Bestimmung der Schwerpunkte das CTV verwendet. Die mittleren Verschiebevektoren aus den jeweils vier Kontroll-CT's bezogen auf das Planungs-CT betrugen für



Abbildung 3.3: Lage des Zielvolumens und der wichtigsten Risikoorgane der Prostatapatienten.

die beiden Prostatapatienten:

$$\vec{x}_{Pat1} = \begin{pmatrix} 0.9 \\ -2.5 \\ -0.5 \end{pmatrix} \pm \begin{pmatrix} 0.8 \\ 1.6 \\ 1.4 \end{pmatrix} mm \quad \text{bzw.} \quad \vec{x}_{Pat2} = \begin{pmatrix} 0.5 \\ -0.8 \\ -0.7 \end{pmatrix} \pm \begin{pmatrix} 0.8 \\ 1.7 \\ 0.3 \end{pmatrix} mm$$

Hierbei stellt die x-Koordinate die Links-Rechts-Achse (LR), die y-Koordinate die Anterior-Posterior-Achse (AP) und die z-Koordinate die Cranial-Caudal-Achse (CC) dar. Der jeweils zweite Vektor entspricht der Standardabweichung. Diese gibt gerade die Variation in der Lage des Zielvolumens an, und quantifiziert damit den zufälligen Fehler, wohingegen der erste Wert, also der mittlere Verschiebevektor, den systematischen Fehler beschreibt. Als maximale Schwerpunktsabweichung aus allen acht Kontroll-CT's wurden für das CTV folgende Werte bestimmt: x = 1.6 mm, y = -4.2 mm und z = -2.6 mm.

Wie aufgrund der anatomischen Gegebenheiten zu erwarten ist, wurden für die Prostata nur geringe Schwankungen des Volumens gemessen, die sich allein dadurch ergeben können, dass die Einzeichnungen der Umrandung nicht immer exakt das tatsächliche Volumen der Prostata wiedergeben. Für das Rektum und besonders für die Blase wurden aber recht deutliche Variationen gemessen, die sich aus einem unterschiedlichen Füllungsgrad ergeben können. Die Ergebnisse für diese beiden

Kontroll-CT	Patient 1		Patient 2	
Nummer	Rektum	Blase	Rektum	Blase
1	+3.2%	-46,1%	+23.0%	-41.6%
2	-7.8%	-40.6%	-24.4%	+31.1%
3	+15.2%	-21.1%	+3.5%	+55.4%
4	-1.8%	-20.1%	-5.0%	+74.6%

Tabelle 3.1: Volumenänderung des Rektums und der Blase in den Kontroll-CT's gegenüber dem Planungs-CT.

Risikostrukturen sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst. Für Patient 2 verdreifacht sich beispielsweise das Volumen der Blase vom ersten zum vierten Kontroll-CT. Dies hat natürlich auch Auswirkungen auf die Schwerpunktsverschiebung: Da sich die Blase aufgrund der unmittelbar angrenzenden relativ starren Prostata kaum in diese Richtung ausdehnen kann, erfolgt die Ausdehnung inhomogen überwiegend in CC-Richtung, wodurch sich damit auch der Schwerpunkt verschiebt. Diese Verschiebung beträgt beispielsweise für die gerade angesprochene Volumenänderung ca. 13 mm.

Ein deutlich besserer Weg, die Veränderungen von sich stark verformenden Organen zu bestimmen, ist daher sicherlich die Darstellung der Aufenthaltswahrscheinlichkeiten. Für den angesprochenen Patienten 2 sind diese Darstellungen für das CTV und die beiden Risikoorgane Rektum und Blase in Abbildung 3.4 für einen Sagittal-Schnitt gezeichnet. Die jeweilige Umrandung des im Planungs-CT segmentierten Organs ist ebenfalls eingezeichnet. Damit lässt sich sehr einfach feststellen, ob und in welche Richtungen die Konturen gegebenenfalls korrigiert werden sollten. Insbesondere kann man mit einer solchen Darstellung überprüfen, ob das Planungs-Zielvolumen mit seinem zusätzlichen Sicherheits-Saum alle Positionsvariationen mit einschließt. Für die Blase ist sehr deutlich die Ausdehnung nach oben zu erkennen. In diesem Bereich ist jedoch eine Anpassung der Einzeichnungen nicht unbedingt erforderlich, da sich diese Regionen außerhalb des Bestrahlungsfeldes befinden. Für das Zielvolumen zeigte sich, dass mit Ausnahme der Bereiche, wo dieses direkt an die Blase bzw. das Rektum heranreicht, das PTV den Bewegungsbereich des CTV recht gut umschließt.

3.3.2 Untersuchung von Paraspinalpatienten

Für die beiden untersuchten Paraspinalpatienten standen tägliche Kontroll-CT's für alle 26 bzw. 29 Fraktionen zur Verfügung. In allen CT's wurde der Tumor und



Abbildung 3.4: Aufenthaltswahrscheinlichkeiten für das CTV und die Risikoorgane für einen Sagittal-Schnitt bei Prostata-Patient 2 unter Einbeziehung des Planungs-CT's. Die rote Kernregion entspricht einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 100%, aufgrund der insgesamt fünf CT-Aufnahmen erfolgt die Abstufung in 20%-Schritten.

als Risikoorgan das Rückenmark segmentiert. Aufgrund der schwierigen anatomischen Gegebenheiten ist bei der Bestrahlung solcher Patienten eine genaue Überprüfung der Lagerung sehr wichtig. Wie in Abbildung 3.5 zu sehen ist, umschließt das Zielvolumen teilweise oder in einem Fall sogar vollständig das strahlenempfindliche Rückenmark, welches in jedem Fall vor einer zu hohen Strahlendosis geschützt werden muss. Für beide Patienten wurde auch hier ein mittlerer Verschiebevektor mit der jeweiligen Standardabweichung für das Zielvolumen (und aufgrund der umschließenden Lage auch für das Rückenmark im Bereich des Tumors) bestimmt:

$$\vec{x}_{Pat1} = \begin{pmatrix} -0.4 \\ 1.3 \\ 0.4 \end{pmatrix} \pm \begin{pmatrix} 1.8 \\ 1.0 \\ 0.8 \end{pmatrix} mm \quad \text{bzw.} \quad \vec{x}_{Pat2} = \begin{pmatrix} -4.3 \\ -0.7 \\ -4.9 \end{pmatrix} \pm \begin{pmatrix} 2.4 \\ 0.7 \\ 2.6 \end{pmatrix} mm$$

Dabei zeigten sich in allen Raumrichtungen z.T. recht deutliche systematische Fehler und besonders in LR- und CC-Richtung auch relativ große zufällige Fehler. Um



Abbildung 3.5: Lage des Zielvolumens und des Rückenmarks der Paraspinalpatienten. Zur besseren Erkennbarkeit ist für Patient 1 eine frontale und für Patient 2 eine sagittale Sicht gewählt.

die Verteilung der Einzelabweichungen der Fraktionen besser darstellen zu können, wurde ein Streuungsdiagramm für die LR-AP-Ebene erstellt, in dem alle gemessenen Positionsabweichungen bezogen auf das Planungs-CT vereint sind. In dieser Darstellung (Abbildung 3.6) kann man deutlich den systematischen Fehler in der AP-Richtung für Patient 1 und LR- und AP-Richtung für Patient 2 erkennen. Hierbei sind die unterschiedlichen Achsenskalierungen zu beachten, wodurch die Streuung der Punkte, also der zufällige Fehler, in LR-Richtung verkleinert erscheint. Da sich Fehler in dieser Ebene in hohem Maße auch auf die Dosisverteilung im Rückenmark auswirken (welches annähernd in CC-Richtung verläuft), müssen insbesondere diese Fehler genau bestimmt und korrigiert werden.

Durch die Menge der zur Verfügung stehenden Daten lassen sich auch mögliche Trends der Positionsvariation im Verlauf der Behandlung bestimmen. Solche systematischen Veränderungen können z.B. dadurch hervorgerufen werden, dass sich ein Patient von Fraktion zu Fraktion immer mehr entspannt, da er den Ablauf der Bestrahlung kennen gelernt hat und mögliche Ängste abnehmen. Eine solche Tendenz konnte in der Tat bei einem Patienten beobachtet werden. Bei Patient 1 ist ein langsames Absinken der Wirbelsäulen- und damit der Tumor-Position in AP-Richtung festzustellen. Da die gemessenen Effekte mit ca. 2 mm relativ klein sind, muss dem Patienten eine solche Verspannung zu Beginn der Behandlung nicht unbe-



Abbildung 3.6: Streuungsdiagramm der ermittelten Positionsabweichungen des Zielvolumens vom Planungs-CT für alle Kontroll-CT's beider Patienten.

dingt bewusst sein, wodurch nur mit Hilfe eines Kontroll-CT's vor der Bestrahlung diese Veränderungen festgestellt werden können. In Abbildung 3.7 ist die Positionsabweichung in AP-Richtung in Abhängigkeit von der Fraktion dargestellt und eine Trendgerade an die Daten gefittet. Aus der Steigung ergibt sich ein mittleres Absinken des Tumors von 0.09 mm pro Fraktion. Berücksichtigt man diesen Trend schließlich auch noch bei der Bestimmung des zufälligen Fehlers, berechnet also die Streuung der Daten um diese Trendlinie, so ergibt sich eine Standardabweichung in AP-Richtung von nur noch 0.63 mm, was fast genau der für Patient 2 gemessenen Standardabweichung in AP-Richtung entspricht. Nach Abzug des Trends spiegelt dieser Wert daher die eigentliche Streuung des Positionierungsfehlers wieder. Ob sich auch für Prostatapatienten Trends im Volumen oder in der Lage der Organe ergeben, konnte aufgrund des geringen Datenmaterials nicht untersucht werden. Hierzu gibt es aber beispielsweise eine Publikation von Mechalakos et al. [Mec2002], in der zwar Trends im Blasenvolumen, jedoch keine signifikanten Trends in der Lage der Prostata gefunden werden konnten.

Auch für die beiden Paraspinalpatienten wurden Darstellungen der Aufenthaltswahrscheinlichkeiten erstellt. Der hohe systematische Fehler, der bereits in den Streuungsdiagrammen in Abbildung 3.6 deutlich wurde, ist hier auf den ersten Blick erkennbar. Aufgrund der enormen Bedeutung von Fehlern in der LR-AP-Ebene wur-



Abbildung 3.7: Verlauf der zunehmenden Positionsabweichung in AP-Richtung für Paraspinal-Patient 1 und die daran angepasste Trendlinie.



Abbildung 3.8: Aufenthaltswahrscheinlichkeits-Verteilung für den Tumor und den Spinalkanal in zwei verschiedenen transversalen Schichten für Paraspinal-Patient 2.

de für diese Verteilung eine Darstellung der Transversal-Schichten gewählt. Dies entspricht auch der Darstellung, in der der behandelnde Arzt eine Anpassung der Einzeichnungen bzw. der Sicherheitssäume vornehmen könnte. Für Patient 2 sind diese Verteilungen in Abbildung 3.8 für das Zielvolumen und den Spinalkanal als Risikoorgan für zwei verschiedene Schichten dargestellt. Die Lage der beiden Strukturen wurde dabei auseinandergezogen, damit es in der Darstellung nicht zu Überlappungen kommt.

Der Vergleich der beiden Schichten macht noch etwas anderes deutlich: Je nach Lage der Schicht in CC-Richtung kann es durch eine unterschiedliche Beweglichkeit des Patienten in der Lagerungshilfe durchaus zu unterschiedlichen Verteilungen kommen. So ist in der linken Schicht die Variation in LR- und AP-Richtung ungefähr gleich groß, was an der in etwa kreisförmigen Aufenthaltswahrscheinlichkeit der Wirbelsäule zu erkennen ist. In der rechten Schicht dagegen ist die Beweglichkeit in AP-Richtung signifikant eingeschränkt, wodurch es zu einer ellipsenartigen Form kommt. Solche Unterschiede lassen sich bei der Anpassung der Einzeichnungen durchaus berücksichtigen.

3.3.3 Vorhersage eines systematischen Fehlers

Um einen möglichen systematischen Fehler in der Patientenpositionierung zu korrigieren, muss man diesen nach einigen Kontroll-CT-Aufnahmen abschätzen. Hierbei stellt sich die Frage, wie viele Aufnahmen dafür benötigt werden. Nach einer Veröffentlichung von Yan et al. [Yan1997] hängt diese Anzahl n von der Größe der Standardabweichung σ (in mm), die mit Hilfe der ersten vier Lagerungskontrollen abgeschätzt werden muss, ab und lässt sich wie folgt berechnen:

$$n = \min\{9; 4 + 2(\sigma - 1)\}$$
(3.1)

Es handelt sich dabei um eine empirische Formel, die eine Hilfe bei der Festlegung der benötigten Anzahl von Kontroll-Aufnahmen im Bereich von $n = 4 \dots 9$ zur Bestimmung eines systematischen Fehlers bietet. Die Autoren weisen aber ausdrücklich darauf hin, dass Verschiebungen, die einem Drift unterworfen sind, gesondert betrachtet werden müssen. Zur Vorhersage des systematischen und zufälligen Fehlers wird in dieser Veröffentlichung ein Kalman-Filter verwendet, der auch Daten aus einem größeren Patienten-Pool in die Berechnung mit einfließen lässt. Außerdem lassen sich Drifts damit erkennen, so dass im Falle einer Automation eine Warnung ausgegeben werden kann. Da in den beiden Datensätzen der Paraspinalpatienten mit täglichen Kontroll-CT's sowohl driftende als auch nicht-driftende Verschiebungen gemessen wurden, sollte obige Gleichung anhand dieser Daten überprüft werden. Dazu wurde für jede Fraktion der bis dato bestimmte systematische Fehler aufgetragen, der sich aus den Einzelabweichungen der vorangegangenen Kontroll-CT's ergab. Diese Darstellung ist für Bewegungen in der LR- und AP-Richtung in Abbildung 3.9 zu sehen. Für Patient 1 lässt sich aufgrund des Trends in AP-Richtung kein fester Wert für einen systematischen Fehler ermitteln, in LR-Richtung lässt sich bei einer Toleranz von ± 0.5 mm ab der 6. Fraktion der letztendliche systematische Fehler abschätzen (rechnerisch ergibt sich nach Gleichung 3.1 eine benötigte An-



Abbildung 3.9: Systematischer Fehler, der auf Basis der vorangegangenen Fraktionen ermittelt wurde, in Abhängigkeit von der Fraktion bei den Paraspinalpatienten. Der Fehler, der aus allen Kontroll-CT's bestimmt wurde, ist gestrichelt dargestellt.

zahl von 5.5). Für Patient 2 ergibt sich die Abschätzung des systematischen Fehlers in AP Richtung nach der 3. Fraktion (rechnerisch: 3.3) und in LR-Richtung nach der 10. Fraktion (rechnerisch: 6.7). Mit Hilfe der Gleichung 3.1 lässt sich also die Anzahl der zur Abschätzung des systematischen Fehlers benötigten Messungen der Lagerungsfehler in etwa berechnen, wobei sich jedoch im letztgenannten Beispiel ein Fehler von ca. 1 mm in LR-Richtung ergeben hätte, wenn man nur die Ergebnisse der ersten 7 Kontroll-CT's zur Bestimmung des statistischen Fehlers herangezogen hätte. Auch um mögliche Trends zu erkennen, ist es daher sicherlich ratsam, auch für spätere Fraktionen die Patientenlagerung zu verifizieren.

3.4 Simulation verschiedener Behandlungsstrategien

Um die Auswirkung möglicher Strategien zur Berücksichtigung interfraktioneller Variationen, wie sie im Abschnitt 3.2 vorgestellt wurden, auf die Dosisverteilung zu untersuchen, wurde ein Software-Tool verwendet, welches es ermöglicht, die tatsächlich applizierte Dosis in jeder einzelnen Fraktion zu simulieren. Dazu wird der gesamte Bestrahlungsplan auf die weiteren Kontroll-CT's angewendet, um die Dosisverteilungen für die veränderten Patientenanatomien zu berechnen. Bei diesem Schritt ist es auch möglich, eine translatorische Verschiebung des Patienten (z.B. im Rahmen einer Lagerungskorrektur) zu simulieren, indem der gesamte Satz aus allen Therapie-Strahlen in die entgegengesetzte Richtung verschoben wird.

Aufgrund der unterschiedlichen Art und Lage der Tumore und der Anzahl an Kontroll-CT's für die Prostata- bzw. Paraspinal-Patienten sollen diese wieder getrennt voneinander betrachtet werden.

3.4.1 Behandlungsstrategien für die Prostatapatienten

Aufgrund der geringen Anzahl von Kontroll-CT's ist es bei der Untersuchung von möglichen Behandlungsstrategien für die Prostatapatienten nicht möglich, Methoden anzuwenden und zu überprüfen, die auf statistischen Mittelwerten beruhen. Aufgrund von Deformationen und Volumenänderungen ist es auch nicht möglich, eine Gesamtdosisverteilung aus mehreren Fraktionen zu bestimmen, da hierfür eine voxelbasierte Zuordnung des Planungs-CT's zu den einzelnen Kontroll-CT's benötigt würde. Solche voxelbasierte Matching-Algorithmen sind zwar zurzeit in der Entwicklung, es stellt sich jedoch die Frage, wie die Gesamtdosis der einzelnen Voxel bestimmt werden kann. Um eine bijektive Zuordnung zu gewährleisten, muss die Anzahl der Voxel konstant gehalten werden. Dies würde bei Volumenänderungen zu einer Vergrößerung der Voxel oder zu Zwischenräumen zwischen den Voxeln führen. Auch die Frage nach einer mit der Volumenänderung verbundenen Dichteänderung muss zunächst geklärt werden. Lediglich für deformierte Volumina wird es in naher Zukunft evtl. möglich sein, über Modelle elastischer Verformungen die (ungefähre) Lage einzelner Voxel in verschiedenen CT-Aufnahmen zu bestimmen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher für die Prostatadaten auf die Abschätzung einer Gesamtdosisverteilung verzichtet und lediglich Dosisverteilungen einzelner Fraktionen

untersucht. Das Ergebnis verschiedener Behandlungsstrategien kann daher in diesem Fall nur über die Betrachtung einzelner Dosisverteilungen für die Fraktionen mit aufgenommenem Kontroll-CT bewertet werden. Hierbei wurden drei Strategien miteinander verglichen:

- Erstellung eines Bestrahlungsplanes für jede Fraktion: Für jede Fraktion wurde auf Basis der Einzeichnungen des Zielvolumens und der Risikostrukturen ein neuer Bestrahlungsplan erstellt. Dies stellt gewissermaßen den Goldstandard dar. Hierbei wurde jedoch, um eine schnelle Berechnung der Pläne zu gewährleisten, eine inverse Bestrahlungsplanung verwendet, bei der die Parameter nicht jedesmal neu angepasst wurden, sondern vom Ursprungsplan übernommen wurden. Die reine Planung ist so in ca. 3 - 5 Minuten zu realisieren.
- Keine Berücksichtigung von Variationen: Dies entspricht der Berechnung der Dosisverteilung auf Basis der geänderten anatomischen Gegebenheiten ohne Anwendung irgendwelcher Korrekturen. Damit ergibt sich die Dosisverteilung für den Fall, dass der Patient ohne Lagerungskorrektur bestrahlt wird.
- Lagerungskorrektur des Patienten auf Basis des Zielvolumens: Die Schwerpunkts-Verschiebung des Zielvolumens eines Kontroll-CT's gegenüber dem Planungs-CT wurde als Basis festgelegt, um die Lage des Patienten in Bezug auf diesen Translationsvektor zu korrigieren. Das Zielvolumen soll also in allen Fraktionen relativ zum Isozentrum an der gleichen Stelle liegen.

Als erstes Beispiel wurde das erste Kontroll-CT des Patienten 1 ausgewählt. In diesem Datensatz wurde eine große Verschiebung des CTV von -4.2 mm in AP-Richtung gemessen, welche annähernd auch der gemessenen Schwerpunkts-Verschiebung des Rektums (-4.9 mm) entspricht. Da das Rektum sich aufgrund seiner Lage bei einer solchen Verschiebung in Richtung des Zielvolumens bewegt, ist mit einer deutlichen Überdosierung in diesem Risikoorgan zu rechnen, wohingegen sich das Zielvolumen etwas aus dem Bestrahlungsfeld herausbewegt, und somit unterdosiert wird. Genau dieser Effekt ist auch zu beobachten und in Abbildung 3.10 zu sehen. Diese Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) geben die Dosisverteilung in den Zielvolumina und den Risikoorganen für die ausgewählte Fraktion wieder. In schwarz ist dabei die geplante, in rot die tatsächlich bestrahlte Dosisverteilung zu sehen. Die


Abbildung 3.10: DVH's der Zielvolumina und Risikoorgane für das 1. Kontroll-CT des Prostata-Patienten 1 bei drei verschiedenen Behandlungsstrategien.

grünen DVH's entsprechen einer simulierten Lagerungskorrektur um den ermittelten Verschiebevektor des CTV's. Sowohl die Überdosierung im Rektum als auch die Unterdosierung im Zielvolumen kann deutlich minimiert werden. Letztere ist zwar bezogen auf die mittlere Dosis nicht besonders groß, zeigt sich aber insbesondere in der Herabsetzung der Minimaldosis im CTV für eine unkorrigierte Bestrahlung. Ein zweites Beispiel (Abbildung 3.11) soll verdeutlichen, dass eine Lagerungskorrektur des Patienten auf Basis der Positionsänderung des CTV auch gewisse Risiken birgt. Zwar wird die Unterdosierung im Zielvolumen dadurch praktisch immer vermindert, die Folgen für die Dosis in den Risikoorganen können jedoch nicht grundsätzlich abgeschätzt werden. Im zweiten Kontroll-CT des Patienten 2 wurde eine deutliche Verschiebung des CTV um +3.2 mm in AP-Richtung gemessen, das Rektum weist jedoch in dieser Richtung nur eine Veränderung um +0.5 mm auf. Wird das Bestrahlungsfeld um +3.2 mm nachgeführt (bzw. der Patient in die entgegengesetzte Richtung verschoben), so bewegt sich das Rektum weiter in das Bestrahlungsfeld hinein, wodurch sich die Überdosierung noch verstärkt. Für diesen Fall sind die DVH's in Abbildung 3.11 aufgetragen. Während die Dosis im Rektum durch die Lagerungskorrektur deutlich erhöht wurde, wurde die Unterdosierung im Zielvolumen erwartungsgemäß verringert. Hier sieht das DVH des lagerungskorrigierten Patienten sogar ein wenig besser aus als das des neuberechneten Plans, was darauf zurückzuführen ist, das das Zielvolumen in diesem Datensatz um ca 6% kleiner als im Planungs-CT eingezeichnet ist. Zum anderen rücken Zielvolumen und Rektum



Abbildung 3.11: DVH's der Zielvolumina und Risikoorgane für das 2. Kontroll-CT des Prostata-Patienten 2 bei drei verschiedenen Behandlungsstrategien.

den gemessenen Verschiebevektoren nach zu beurteilen näher zusammen. Da die Vorgaben für die Maximaldosis im Rektum im inversen Planungsprogramm sehr streng eingehalten werden sollen, wird dies ein wenig auf Kosten der Minimaldosis im CTV realisiert.

Wie bereits in Abschnitt 3.3.1 beschrieben, weist Patient 2 eine sehr starke Volumenvariation der Blase auf. Da sich bei einer Expansion der größte Teil der Blase aus dem Strahl herausbewegt, hat dies auch einen entscheidenden Einfluss auf das Dosis-Volumen-Histogramm. Das »Mehr-« Volumen senkt in den DVH's den Anteil, der innerhalb des Bestrahlungsfeldes eine gewisse Dosis akkumuliert. Dieser Effekt ist in Abbildung 3.12 zu sehen, in der für alle fünf CT's unter Angabe der jeweiligen Volumenveränderung die resultierenden DVH's für eine Neuplanung des Patienten aufgetragen sind.

3.4.2 Behandlungsstrategien für die Paraspinalpatienten

Für die beiden Paraspinalpatienten eröffneten sich aufgrund des starren Zielvolumens und der großen Anzahl an Kontroll-CT's noch weitere Möglichkeiten der Untersuchung und Bewertung möglicher Behandlungsstrategien. Auf der einen Seite besteht die Möglichkeit, Veränderungen in der Dosisverteilung bei einer nachträglichen Berücksichtigung der Variationen z.B. basierend auf dem ermittelten systematischen Fehler vorangegangener Fraktionen zu untersuchen. Dies hat in der Praxis



Abbildung 3.12: DVH's der Blase für alle aufgenommenen CT's des Patienten 2 unter Angabe der jeweiligen Volumenveränderung. Alle Diagramme ergeben sich für eine Neuplanung des Patienten.

den Vorteil, dass die Segmentierung der Strukturen erst nach der jeweiligen Fraktion erfolgen muss und sich damit im laufenden Bestrahlungsbetrieb keine Verzögerungen ergeben. Zum anderen kann aufgrund der starren Struktur für diese beiden Patienten eine Gesamtdosisverteilung aller Fraktionen bestimmt werden. Da sowohl das Zielvolumen als auch der Spinalkanal als Risikoorgan lediglich einer Translation (und in geringem Maße einer Rotation) unterworfen sind, ist es möglich, in diesem Fall über die Verschiebung des Schwerpunktes die exakte Lage eines jeden Voxels in allen Kontroll-CT's zu erhalten. Mit Hilfe der oben bereits beschriebenen Methode werden zunächst die Einzeldosisverteilungen für jede Fraktion bestimmt, und diese dann mit Hilfe eines im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Tools um die jeweils berechnete Schwerpunktsverschiebung korrigiert und aufaddiert. Mit dieser Methode lassen sich also auch Gesamt-DVH's für den Bestrahlungszyklus berechnen und so der Gesamterfolg einer Behandlungsstrategie bewerten.

Folgende Strategien wurden untersucht:

- Keine Berücksichtigung von Variationen: Dies entspricht der Berechnung der Dosisverteilung auf Basis der geänderten anatomischen Gegebenheiten; durch die Aufsummierung erhält man die tatsächlich applizierte Gesamtdosisverteilung, falls keinerlei Lagerungskorrekturen durchgeführt wurden.
- Lagerungskorrektur des Patienten auf Basis des Zielvolumens: Die



Abbildung 3.13: DVH's des Zielvolumens und des Rückenmarks für verschiedene Behandlungsstrategien bei Paraspinal-Patient 1. Die verschriebene Dosis betrug in diesem Fall 58 Gy.

Schwerpunkts-Verschiebung des Zielvolumens eines Kontroll-CT's gegenüber dem Planungs-CT wurde als Basis genommen, um die Lage des Patienten um diesen Translationsvektor zu korrigieren. Auf diese Weise erhält man eine Dosisverteilung, die sich bei täglicher Korrektur der Positionierung um den aktuell bestimmten Verschiebevektor ergibt.

• Lagerungskorrektur des Patienten auf Basis des systematischen Fehlers: Die Schwerpunkts-Verschiebung des Zielvolumens aller vorangegangenen Fraktionen wird dazu genutzt, einen systematischen Fehler für alle drei Raumrichtungen zu bestimmen. Um diesen Vektor wird die Lagerung des Patienten korrigiert.

Die resultierenden Dosis-Volumen-Histogamme geben in diesem Fall durch die korrekte Überlagerung der Einzeldosisverteilungen also die Gesamtdosisverteilung für den gesamten Bestrahlungszyklus wieder. Für Patient 1 sind diese DVH's in Abbildung 3.13 dargestellt. Die geplante Dosisverteilung ist hier als schwarze Linie dargestellt; die verschriebene Dosis betrug 58 Gy. Da die Abweichungen für diesen Patienten nicht besonders groß waren, sind die Unterschiede besonders für das Zielvolumen nicht sehr ausgeprägt. Dennoch lässt sich erkennen, dass mit einer täglichen Lagerungskorrektur (dies entspricht der grünen Kurve) die leichte Unterdosierung fast vollständig kompensiert werden kann. Insbesondere für das Rückenmark lässt sich aber mit Hilfe einer solchen Korrektur die Maximaldosis wieder deutlich senken. Die nachträgliche Korrektur auf Basis des ermittelten systematischen Fehlers der vorangegangenen Fraktionen zeigt hier jedoch fast keine Verbesserung der Dosisverteilungen. Der Grund hierfür ist einfach zu erklären: Da den Hauptfehler bei diesem Patienten das allmähliche Absenken der Wirbelsäule darstellt, lässt sich dieser Fehler durch eine Mittelwertbildung nur sehr schlecht korrigieren. Man »hinkt« dem Trend damit praktisch immer hinterher. Dies wird deutlich, wenn man sich vergleichend noch einmal die Abbildungen 3.7 und 3.9 in Erinnerung ruft. Die Steigung der Trendlinie in Abbildung 3.7 ist dabei etwa doppelt so groß wie die des ungefähr linearen Verlaufes der jeweiligen Mittelwerte in Abbildung 3.9. Daher liefert bei einem signifikanten Trend eine Korrektur über die Mittelwerte immer ein unbefriedigendes Ergebnis.

Ein weiterer deutlicher Unterschied in den DVH's ist im Niederdosisbereich des Rückenmarks zu erkennen: Hier steigt die Kurve des ursprünglichen Therapieplans an, während die übrigen Kurven diesem Anstieg nicht folgen. Der Grund hierfür ist direkt in den Kontroll-CT's zu finden: Um die Dosis durch die CT-Aufnahmen für den Patienten möglichst niedrig zu halten, wurde in den Folge-CT's nur noch der unmittelbare Tumorbereich gescannt. Dadurch fehlen gegenüber dem Planungs-CT einige Schichten ober- und unterhalb des Tumors, in denen keine Dosis berechnet werden kann (die sich z.B. durch Streuung auch in dieser Region ergibt), das Rückenmark als Risikoorgan ist jedoch auch in diesen Schichten anzutreffen. Daher fehlt in den akkumulierten Dosisverteilungen die Dosis aus diesen Schichten.

In Abbildung 3.14 sind vergleichend noch einmal die Dosisverteilungen für einen zentralen Sagittal-Schnitt dargestellt, der sowohl den Tumor, als auch das Rückenmark als Risikoorgan enthält. Für die unkorrigierte Bestrahlung (Mitte) ist die leichte Verschiebung in AP-Richtung zu erkennen, die durch eine tägliche Lagerungskorrektur (rechts) vermieden werden kann. Da aufgrund des Trends der Bewegung in dieser Richtung die aus einer Korrektur des systematischen Fehlers resultierende Dosisverteilung keine signifikante Verbesserung zeigte, wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit auf die Darstellung dieses Falles verzichtet.

Die entsprechenden DVH's für Patient 2 sind in Abbildung 3.15 dargestellt. Aufgrund des großen systematischen Fehlers in CC-Richtung kommt es bei einer unkorrigierten Bestrahlung zu einer deutlichen Unterdosierung des Zielvolumens, wohingegen die systematische Verschiebung in LR-Richtung dramatische Auswirkungen auf die Dosis im Rückenmark hat. Im Tumor sinkt hierbei die Minimaldosis



Abbildung 3.14: Gesamt-Dosisverteilungen für einen Sagittalschnitt bei Paraspinal-Patient 1 für drei verschiedene Bestrahlungsmodalitäten. Für die unkorrigierte Bestrahlung (Mitte) ist eine minimale Verschiebung in AP-Richtung, besonders im Bereich des Rückenmarks, zu erkennen.



Abbildung 3.15: DVH's des Zielvolumens und des Rückenmarks für verschiedene Behandlungsstrategien bei Paraspinal-Patient 2. Die verschriebene Dosis betrug in diesem Fall 46.8 Gy.

auf ca. 12 Gy, während die Maximaldosis im Spinalkanal um ca. 5 Gy ansteigt. Im Gegensatz zu Patient 1 weist dieser Patient jedoch keinen Trend in der Bewegung auf, wodurch es möglich ist, einen systematischen Fehler frühzeitig zu erkennen und zu korrigieren. Daher zeigen die DVH's für eine solche nachträgliche Korrektur eine deutlich bessere Dosisverteilung im Vergleich zu einer unkorrigierten Bestrahlung an. Auch hier lässt sich aber die Dosis im Rückenmark durch eine tägliche Lagerungskorrektur noch weiter senken.

Eine weitere Besonderheit weisen die DVH's dieses Patienten auf: Die Dosis, die bei einer täglichen Lagerungskorrektur im Zielvolumen erreicht wird, ist überraschenderweise sogar etwas höher als die Dosis, die der Plan vorgibt. Die Ursache dafür ist in der Art der Korrektur zu suchen: Bei einer Korrektur der Patientenposition wird lediglich der Lagerungstisch in den drei Raumrichtungen translatorisch bewegt. Mit Hilfe eines automatischen Matching-Algorithmus, der zusätzlich jedoch auch Rotationen berücksichtigt, wurde festgestellt, dass der Patient in vielen Fraktionen auch eine signifikante Rotation von bis zu 2° um die CC-Achse aufwies. Dadurch können aber einzelne Felder, die nach Planung durch einen Knochen (z.B. den Rippenbogen) verlaufen, nun knapp daran vorbei durch Gewebe führen. In diesem Fall ist die Dosis, die in der Tumorregion appliziert wird, etwas höher und akkumuliert sich so auf eine mittlere Gesamtdosis, die etwa 0.7 Gy über der verschriebenen Dosis liegt.

Auch für diesen Patienten sollen die unterschiedlichen Bestrahlungsmodalitäten noch einmal mit Hilfe von grafischen Dosisdarstellungen visualisiert werden. Hierfür wurde ein zentraler Transversalschnitt gewählt (Abbildung 3.16). Aufgrund des großen mittleren Fehlers in LR-Richtung und des kleineren Fehlers in AP-Richtung scheint die Gesamt-Dosisverteilung der unkorrigierten Bestrahlung nach rechts-unten verschoben. Beide Korrekturen können diesen Fehler weitestgehend vermeiden, wobei eine tägliche Lagerungskorrektur die geplante Dosisverteilung am besten reproduziert.

3.5 Diskussion der Ergebnisse

Es gibt schwerpunktmäßig drei Fehlerquellen, die zu interfraktionellen Variationen führen können: Segmentierungsungenauigkeiten des Arztes, tägliche Lagerungsfehler des Patienten und wirkliche innere Organbewegungen und -veränderungen. Fehler, die sich bereits bei der Bestrahlungsplanung ereignen, führen dabei zu einem



Abbildung 3.16: Gesamt-Dosisverteilungen für einen Transversalschnitt bei Paraspinal-Patient 2 für vier verschiedene Bestrahlungsmodalitäten. Für die unkorrigierte Bestrahlung ist sowohl eine leichte Verschiebung in AP-Richtung als auch der große Fehler in LR-Richtung zu erkennen. Beide Korrekturen führen zu einer deutlich verbesserten Dosisverteilung.

systematischen Fehler in allen Fraktionen, während Tag-zu-Tag-Variationen zu unterschiedlichen Fehlern in jeder einzelnen Fraktion führen. Diese Einteilung in systematische und zufällige Fehler ergibt sich bei der Berechnung des Mittelwertes und der Standardabweichung aus den gemessenen Einzelabweichungen.

Es wurde gezeigt, dass je nach Art und Lage des Tumors die verschiedenen Fehlerquellen unterschiedlich stark ausgeprägt sind. So lässt sich beispielsweise ein Spinalkanal aufgrund der umgebenden Knochenstruktur der Wirbelsäule sehr einfach segmentieren, wohingegen die Prostata aufgrund des niedrigeren Weichteilkontrastes schwieriger einzuzeichnen ist. Dadurch sind mögliche Unterschiede in der Einzeichnung durch verschiedene Ärzte bei letzterem Beispiel wesentlich ausgeprägter. Auch innere Organbewegungen sind stark von der Lage des Tumors abhängig: Während die Blase und das Rektum der Prostatapatienten in Volumen und Form großen Veränderungen unterworfen sind (und dies auch zu einer inneren translatorischen Bewegung der Prostata führt) sind für die Paraspinalpatienten solche Variationen aufgrund der anatomischen Gegebenheiten praktisch ausgeschlossen. Hier sind als Hauptfehlerquelle die Lagerungsfehler des Patienten auszumachen, welche am einfachsten durch ein Matching der Knochenstrukturen bestimmt werden können.

Im Rahmen der Untersuchung der Prostatapatienten wurde auch die Auswirkung des Volumens der Blase auf die Dosisverteilung quantifiziert. Dabei zeigte sich, dass durch die anisotrope Ausdehnung der Blase die DVH's mit wachsendem Volumen einen besseren Verlauf zeigten. Hier stellt sich natürlich die Frage, in wieweit ein Dosis-*Volumen*-Histogramm bei einem Hohlorgan wie der Blase bei der Dosisberechnung überhaupt Sinn macht. Es gibt verschiedene Ansätze, wie das Dosis-*Oberflächen*-Histogramm oder das Dosis-*Wand*-Histogramm, die die anatomischen Gegebenheiten sicherlich besser beschreiben (siehe hierzu z.B. [Mei1999]). Da die Maximaldosis der Blase oder des Rektums aber in der Nähe des Zielvolumens und somit auf dem Rand des Hohlorgans liegt, lassen sich auch aus den DVH's dieser Organe die für die Bestrahlungsplanung nötigen Schlüsse ziehen. Die volumenabhängigen Unterschiede in den Dosiskurven haben daher sicherlich nur eine untergeordnete Bedeutung.

Nicht immer lassen sich innere Organbewegungen und Lagerungsfehler zweifelsfrei unterscheiden z.B. wenn sich innerhalb eines begrenzten CT-Scanbereichs keine geeigneten Knochenstrukturen für eine dreidimensionale Lagerungskontrolle befinden oder die Knochenstrukturen selbst nicht als starr anzusehen sind (wie z.B. im Bereich der Gelenke). Es stellt sich jedoch die Frage, ob eine solche Unterscheidung überhaupt in allen Fällen nötig ist. Das grundsätzliche Ziel sollte sein, die Tumorregion in den einzelnen Fraktionen immer an der gleichen Stelle anzutreffen, damit sich das Isozentrum des Bestrahlungsfeldes immer im gleichen Punkt des Tumors befindet. Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Lagerungskorrektur immer auf Basis der Tumorposition durchgeführt bzw. simuliert, wobei sich diese Korrektur auf eine translatorische Bewegung des gesamten Patienten beschränkte. Mit Hilfe eines solchen Vorgehens lässt sich eine Unterdosierung im Zielvolumen vermeiden oder zumindest verringern und in den meisten Fällen auch eine mögliche Uberdosierung in den Risikoorganen verhindern. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass sich in einem Fall bei einer Annäherung des Tumors und eines Risikoorgans die applizierte Dosis im Risikoorgan durch eine Lagerungskorrektur auch erhöht hatte. Für solche Fälle, in denen die Bewegungen von Zielvolumina und Risikostrukturen nicht etwa gleichgerichtet ist, es also zu größeren inneren Organbewegungen kommt, sollte in Erwägung gezogen werden, auf Basis des Kontroll-CT's den eigentlichen Bestrahlungsplan zu modifizieren. Die hierfür benötigten schnellen Algorithmen zur automatischen Segmentierung stecken zurzeit jedoch noch in der Entwicklung. Ein anderer Ansatz besteht möglicherweise darin, die applizierte Dosis pro Fraktion je nach Lage der Organe zu variieren und so beispielsweise für Tage mit günstigen anatomischen Verhältnissen die Dosis zu erhöhen. Hierbei müssen dann jedoch auch strahlenbiologische Faktoren der geänderten fraktionierten Bestrahlung berücksichtigt werden; dieser Ansatz wurde daher im Rahmen dieser Arbeit nicht betrachtet.

Des weiteren zeigte die Untersuchung des zweiten Paraspinal-Patienten neben der

translatorischen Verschiebung eine deutlich erkennbare Rotation. Da diese Effekte im Bereich bis maximal zwei Grad lagen, ist eine Neulagerung des Patienten in der Lagerungshilfe sicherlich nicht praktikabel. Hier sind Bestrahlungstische vorstellbar, die eine Rotation um die drei Raumachsen in einem begrenzten Winkelbereich erlauben. Zwei der drei Rotationen lassen sich theoretisch jedoch auch an einem herkömmlichen Bestrahlungstisch realisieren: Eine Rotation um die AP-Achse lässt sich bereits heute durch eine isozentrische Drehung des Tisches erreichen, und eine Rotation um die CC-Achse kann durch eine entgegengesetzte Rotation der Gantry simuliert werden. Der Vorteil dieses Vorgehens ist, dass der Tisch nicht wirklich gekippt werden muss, wodurch möglicherweise resultierende innere Organbewegungen vermieden werden können.

Insgesamt wurde deutlich, dass wöchentliche Lagerungskontrollen kaum zu einer Verbesserung der Bestrahlung beitragen können, da systematische Lagerungsfehler so erst erkannt werden können, wenn die Bestrahlung praktisch abgeschlossen ist. Daher wäre eine Folgerung, die man aus der Untersuchung des vorliegenden Datenmaterials ziehen könnte, dass für die ersten fünf bis zehn Fraktionen tägliche Lagerungskontrollen durchgeführt werden, und - falls möglich - jeweils eine Lagerungskorrektur zu realisieren. Falls sich dabei ein systematischer Fehler zeigt, so sollte die Patientenpositionierung um diesen Wert für die übrigen Fraktionen korrigiert werden. Ob stattdessen eine tägliche Lagerungskorrektur für den Rest der Behandlung vorzuziehen ist, hängt von der Größe des zufälligen Fehlers, also der Tag-zu-Tag-Variation und von der Lage des Tumors und der Risikoorgane ab; dies gilt insbesondere auch für den Fall, dass während der ersten Fraktionen ein Bewegungstrend festgestellt worden ist.

4 Intrafraktionelle Organbewegungen

4.1 Einleitende Betrachtungen

Zu den intrafraktionellen Organbewegungen zählt man alle Veränderungen der Patientenanatomie, die in sehr kurzen Zeiträumen ablaufen und somit schon während einer einzelnen Fraktion, die üblicherweise nicht länger als 15 Minuten dauert, von Bedeutung sind. Hierfür sind insbesondere zwei Ursachen zu nennen: Die Atmung des Patienten und sein Herzschlag, wobei der Herzschlag eine untergeordnete Rolle spielt, da dieser nur auf das unmittelbar umgebende Gewebe eine signifikante Auswirkung hat und die durch ihn hervorgerufenen Effekte im allgemeinen kleiner sind als solche, die durch die Atmung hervorgerufen werden. Die atmungsbedingten Bewegungen betreffen dagegen den gesamten Brustkorb und führen sogar zu Bewegungen anderer Organe, wie z.B. der Leber. Durch die Häufigkeit von Lungenkrebs-Erkrankungen kommt der Untersuchung von atmungsbedingten Organbewegungen und deren Folgen daher eine übergeordnete Rolle zu.

Mit Hilfe von fluoroskopischen Aufnahmen wurde von Balter et al. [Bal1998] die Bewegung des Zwerchfells während der Atmung an 15 Patienten untersucht und festgestellt, dass diese zwar periodisch, doch in den meisten Fällen asymmetrisch verläuft, wobei die Verweilzeit nach dem Ausatmen (exspiratorische Atemlage) gegenüber der nach dem Einatmen (inspiratorische Atemlage) verlängert ist. Auf Basis dieser Messungen entwickelten Lujan et al. [Luj1999] ein mathematisches Modell, welches (zunächst eindimensional) die Bewegung entsprechend der gemessenen Daten beschreibt. Demnach kann die Position des Zwerchfells in Abhängigkeit von der Zeit durch die folgende Gleichung beschrieben werden:

$$s(t) = s_0 + A \cdot \cos^{2n}(\pi t/\tau + \phi)$$
(4.1)



Abbildung 4.1: Atemverlaufskurven nach dem Modell von Lujan et al. für Formfaktoren n = 1...5.

wobei s_0 der Position nach dem Ausatmen entspricht; A ist die Amplitude der harmonischen Bewegung, so dass $s_0 + A$ die Position nach dem Einatmen beschreibt; τ ist die Periode der Atmung und ϕ die Startphase. Der Faktor n variiert die Form der Atemkurve: Für n > 1 ist die Zeit in der Ausatem-Lage im Vergleich zur Einatem-Lage verlängert und entspricht somit einer kurzen Atempause, die bei vielen Patienten beobachtet werden kann. Dieser Faktor wird im Folgenden einfach »Formfaktor « genannt. Für n = 1...5 sind die entsprechenden Kurvenverläufe in Abbildung 4.1 dargestellt.

Das Modell wurde später durch Seppenwoolde et al. [Sep2002] basierend auf fluoroskopischen Echtzeit-Messungen von Lungentumor-Bewegungen validiert und erweitert. Dabei wurden dreidimensionale Bewegungskurven für im oder nahe dem Tumor eingebrachte Goldmarker gemessen, die jedoch annähernd als (z.T. phasenverschobene) Überlagerung von eindimensionalen Bewegungsverläufen in den drei kartesischen Raumrichtungen gesehen werden können, welche sich durch obiges Modell beschreiben lassen. Die größten Bewegungen treten hierbei in der cranial-caudalen (CC) Richtung auf, da in dieser Richtung die durch das Zwerchfell hervorgerufene Kontraktion und Expansion der Lunge erfolgt. Die mittlere Amplitude in dieser Richtung beträgt für Tumore im unteren Lungenvolumen ca. 12 mm, wobei durchaus bei manchen Patienten auch Werte von über 20 mm gemessen wurden. Für den Formfaktor n ergaben sich meist Werte von n = 1 oder n = 2.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein bewegliches Lungenphantom entwickelt, an dem mögliche Effekte von Lungentumor-Bewegungen auf die Bildgebung und die Dosisakkumulation untersucht werden können. Um die oben beschriebenen Erkenntnisse über die Bewegung von Lungentumoren in die Konzeption des Phantoms einfließen zu lassen, wurde eine periodische Bewegung nach Gleichung 4.1 in CC-Richtung für das Phantom realisiert. Auf den genauen Aufbau des Lungenphantoms soll in Kapitel 4.3.1 noch genauer eingegangen werden. Zunächst sollen jedoch mögliche Strategien zur Behandlung von sich während der Bestrahlung bewegenden Tumoren vorgestellt werden, anhand derer die dafür benötigten Techniken und Abläufe entwickelt bzw. evaluiert wurden.

4.2 Vierdimensionale Behandlungsstrategien

Erst seit wenigen Jahren wird in ersten Ansätzen begonnen, die vierte Dimension - die Zeit - in die Behandlungsstrategie mit einzubeziehen. Es war zwar hinlänglich bekannt, dass es durchaus zu größeren atmungsbedingten Tumorbewegungen in bestimmten Bereichen des Körpers kommen kann, doch diese Bewegungen konnten nicht in angemessener Form quantifiziert und während der Bestrahlung berücksichtigt werden.

4.2.1 Anpassung der Sicherheitssäume

Die Standard-Methode, auf die Bewegungen zu reagieren, besteht derzeit darin, die Sicherheitssäume zu vergrößern, um das Bestrahlungsfeld auf alle möglichen Tumorpositionen während der Bestrahlung anzupassen. Hierzu muss man jedoch streng genommen den Pfad, den der Tumor bei seiner Bewegung bestreitet, kennen, um zu kleine oder zu große Säume zu vermeiden. Ein Ansatz, um bereits bei der 3D-Bildgebung die Bewegung des Zielvolumens zu berücksichtigen, besteht darin, die CT-Daten mit einer sehr geringen Rotationsgeschwindigkeit des CT's aufzunehmen, um eine Art »einbeschreibendes« Zielvolumen zu erhalten, welches bereits die möglichen Positionsvariationen enthält. Solche Messungen wurden z.B. von Lagerwaard et al. [Lag2001] durchgeführt, wobei in der Tat ein ausgedehnteres und reproduzierbareres Zielvolumen festgestellt werden konnte. Eine einzelne langsame CT-Aufnahme enthielt aber im Mittel nur ca. 80% des mit drei aufeinander folgenden Aufnahmen bestimmten Zielvolumens, so dass man entweder mehrere langsame CT-Scans hintereinander durchführen oder zusätzlich einen statischen Sicherheitssaum um den Tumor legen muss. Diese Methode bringt daher zwar sicherlich eine Verbesserung gegenüber einer normalen 3D-CT-Aufnahme mit sich, liefert aber dennoch nicht genügend Information, um damit einen optimal angepassten Sicherheitssaum zu erstellen. Außerdem führt eine Vergrößerung des Bestrahlungsfeldes auch immer zu einer erhöhten Strahlenbelastung des gesunden Gewebes. Das Ziel einer

wirklichen vierdimensionalen Behandlungsstrategie sollte daher sein, das tatsächliche Zielvolumen zu erfassen und die Bestrahlungsfelder auf dieses zu begrenzen.

4.2.2 Tracking des Zielvolumens

Die logische Konsequenz im Hinblick auf dieses Ziel wäre, während der Bestrahlung zu jedem Zeitpunkt die exakte Patientengeometrie zu erfassen, und praktisch instantan die Bestrahlungsfelder an die sich laufend verändernden Gegebenheiten anzupassen. Einen solchen Ansatz nennt man Tracking und bezeichnet dies auch als »aktive« 4D-Methode. Dass ein solcher Ansatz prinzipiell möglich ist, wurde z.B. durch Keall et al. [Kea2001] in einer Machbarkeitsstudie mit Hilfe eines Phantoms gezeigt, bei der ein dynamischer Multileaf-Kollimator (MLC) zum Einsatz kam. Hier waren jedoch die Bewegungstrajektorien des Phantoms vorher bekannt, so dass die Frage nach einer schnellen Erfassung der Organbewegungen nicht betrachtet wurde. Einen Schritt weiter gehen Neicu et al. [Nei2003], die bereits eine Studie mit realen dreidimensionalen Tumorbewegungen bei Lungenkrebs-Patienten durchgeführt haben. Auch bei diesem Ansatz wird zunächst die 3D-Trajektorie des Tumors vermessen und die benötigten dynamischen Anpassungen des MLC's berechnet. Während der Bestrahlung wird dann die Tumorbewegung über ein fluoroskopisches System ausgewertet und die vorher berechneten Variationen des Bestrahlungsfeldes phasenkorreliert »abgespielt«. Weicht die Tumorposition zu stark von der zuvor bestimmten Trajektorie ab, so wird der Therapiestrahl angehalten. Auch dieser Ansatz passt die Bestrahlungsfelder nicht dynamisch an eine tatsächliche, laufend zu erfassende Tumorbewegung an. Im Übrigen weisen die Autoren darauf hin, dass ohne gezieltes Atemtraining oder eine Atmungskontrolle noch eine zu niedrige Effizienz erreicht wird und das Prinzip der gemittelten Tumor-Trajektorie nur für einige Patienten konzeptionell gültig ist.

4.2.3 Gating der Bestrahlung

Da es in der nächsten Zeit technisch noch nicht möglich sein wird, der Tumorbewegung laufend auf Basis tatsächlich gemessener Trajektorien zu folgen, so muss man weiterhin mit statischen Bestrahlungsfeldern arbeiten, jedoch dafür Sorge tragen, dass die Dosis korrekt im Zielvolumen appliziert wird. Dies kann durch eine gesteuerte Bestrahlung erreicht werden, bei der der Therapiestrahl des Beschleuni-



Abbildung 4.2: Ablauf einer atemphasenkorrelierten Bestrahlung bei Tumoren, die atmungsbedingten Bewegungen unterworfen sind.

gers nur dann freigeschaltet wird, wenn sich der Tumor an der vorgesehenen Stelle befindet. Das *Gating* wird daher auch als »passive« Methode bezeichnet. Da der Tumor nicht nur während der Bestrahlung, sondern bereits zuvor auch während der Bildgebung einer Bewegung unterworfen ist, muss bereits bei der Erstellung eines Planungs-CT's eine vierdimensionale Bildgebung zum Einsatz kommen, aus der eine für die Bestrahlung geeignete Bewegungsphase ausgewählt wird. Die Lage des Tumors während der Bestrahlung kann dann mit Hilfe des bereits für die Bildgebung verwendeten Gating-Systems abgeschätzt werden und durch ein neues Bildgebungs-Verfahren, das Cone-Beam-CT überprüft werden. Die vollständige vierdimensionale Behandlungsstrategie ist in Abbildung 4.2 zusammengefasst. Dieser Ablauf soll kurz anhand der dabei notwendigen Schritte erläutert werden, woraufhin in den folgenden Abschnitten dieses Kapitels detailliert auf die Entwicklung bzw. Evaluierung der dafür benötigten Techniken eingegangen wird.

Atemphasenkorrelierte Bildgebung am 4D-CT

Werden CT-Aufnahmen während der normalen Atembewegung durchgeführt, so kann dies zu Artefakten und massiven Missdetektionen des zu untersuchenden Volumens führen. In einem ersten Schritt wurden daher die Effekte der Bewegung auf die Bildgebung untersucht, und mit Hilfe einer phasenkorrelierten Umsortierung der rekonstruierten CT-Schichten versucht, aus einem gewöhnlichen 3D-CT-Datensatz das wirkliche Tumorvolumen zu rekonstruieren. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in Kapitel 4.4 vorgestellt. Der Nachteil dieser Methode ist, dass die Ortsinformation für jede rekonstruierte Schicht aus dieser gewonnen werden muss, was zwar bei dem Phantom, welches für diese Messungen verwendet wurde, mit Hilfe eines Markersystems möglich war, bei Aufnahmen am Patienten jedoch kaum zu realisieren sein wird. Erste Ansätze einer vierdimensionalen CT-Bildgebung am Patienten durch eine Sortierung von CT-Aufnahmen auf Basis von spirometrischen Messungen der Atemphase werden z.B. von Low et al. [Low2003] vorgestellt.

Computertomographen der neuesten Generation bieten jedoch meist bereits die Möglichkeit, vierdimensionale Bildgebung durchzuführen, wodurch es möglich ist, die Patientengeometrie zu verschiedenen, frei wählbaren Atemphasen zu rekonstruieren. Damit lassen sich statische, phasenkorrelierte Aufnahmen des Zielvolumens erhalten, die die Voraussetzung für eine auf das Zielvolumen begrenzte Bestrahlungsplanung sind. Auch wenn Untersuchungen zur Bildgebung am 4D-CT nicht direkt in den Bereich der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Themen fallen, wurden dennoch einige Messungen am neu installierten 4D-Computertomographen der Kopfklinik Heidelberg durchgeführt, um auch diesen Aspekt der gesamten vierdimensionalen Behandlungsstrategie mit einzubeziehen und eine Basis für vergleichende Untersuchungen mit dem Cone-Beam-CT zu haben. Die Ergebnisse dieser Messungen werden in Kapitel 4.5 vorgestellt.

Bestrahlungsplanung für eine definierte Atemphase

Die Bestrahlungsplanung unterscheidet sich nicht von der bisherigen Bestrahlungsplanung, da die dafür verwendeten CT-Aufnahmen bereits als quasi-statische Aufnahmen einer ausgewählten Atemphase aus dem 4D-Datensatz rekonstruiert wurden. Lediglich die Größe der Sicherheitssäume muss auf die spätere atmungsgesteuerte Bestrahlung angepasst werden. Darauf wird unter anderem in Kapitel 4.7 eingegangen.

Lagerungskontrolle mit einem phasenkorrelierten 4D-Cone-Beam-CT

Das Cone-Beam-CT ist ein ganz neues Bildgebungs-Verfahren, welches es ermöglicht, einen vollständigen CT-Datensatz direkt vor der Bestrahlung zu rekonstruieren, wobei der Patient bereits in der Bestrahlungsposition gelagert ist. Dies wird dadurch realisiert, dass das Cone-Beam-CT in den Beschleuniger integriert ist. Diese Anordnung erlaubt es auch, wie bei einem 4D-CT zu verschiedenen Atemphasen zu rekonstruieren, um die Lage der sich bewegenden Organe direkt vor der Bestrahlung zu verifizieren. Außerdem ist es mit dieser Technik möglich, Organbewegungen im laufenden Bestrahlungsbetrieb mittels Fluoroskopie zu detektieren. Auf die Entwicklung und Validierung dieser Techniken wird in Kapitel 4.6 eingegangen.

Gegatete Bestrahlung für eine definierte Atemphase

Wird die CT-Aufnahme einer bestimmten Atemphase für die Bestrahlungsplanung verwendet, würde eine Bestrahlung des Patienten bei freier Atmung dazu führen, dass sich das Zielvolumen ständig aus dem Bestrahlungsfeld herausbewegt. Daher muss der Therapiestrahl ebenfalls phasenkorreliert gesteuert werden, d.h. die Bestrahlung muss automatisch angehalten werden, solange sich der Patient nicht in der richtigen Atemphase befindet. Dieses Vorgehen nennt man »gegatete« Bestrahlung. Hierfür wird - wie auch bereits für das 4D-CT - das Atemphasen-Signal des Patienten benötigt. Dieses sollte für die Bildgebung und Bestrahlung mit der gleichen Methode gewonnen werden, um mögliche Abweichungen durch unterschiedliche Systeme zu vermeiden. Die Auswirkungen einer Bewegung des Zielvolumens während der Bestrahlung und die zu erzielenden Verbesserungen durch eine gegatete Bestrahlung werden in Kapitel 4.7 untersucht.

4.3 Vorstellung der verwendeten Hardware

In diesem Kapitel wird das Lungenphantom, mit dem ein großer Teil der Messungen durchgeführt wurde, vorgestellt und dessen Aufbau und Funktion erläutert. Das Phantom wurde im Rahmen dieser Arbeit entwickelt und kann sowohl in der CT-Bildgebung als auch zur Dosismessung während der Bestrahlung eingesetzt werden.

Für die Messungen am 4D-CT sowie für alle Messungen mit Patienten wurde ein externes Atem-Triggersignal benötigt. Ein *Trigger* ist eine Art »Auslöser« der bei Erreichen einer bestimmten Bedingung einen Impuls (z.B. in Form einer Spannungsänderung) abgibt. Hierfür wurde eine kommerzielle Lösung der Firma *Anzai Medical* verwendet, das atembasierte Gating-System »AZ-733V«. Auch dieses System wird in diesem Kapitel vorgestellt. Weitere Angaben zur Hardware, wie z.B. den verwendeten Computertomographie-Geräten und dem Beschleuniger werden dann in den entsprechenden Abschnitten zur Durchführung der Messungen gemacht.

4.3.1 Aufbau des Lungenphantoms

Das eigentliche Lungenphantom ist aus 10 mm dicken RW3-Platten aufgebaut, deren Größe und Form dem Querschnitt des menschlichen Oberkörpers nachempfunden sind. Bei dem Material RW3 handelt es sich um ein spezielles Polystyrol, das aufgrund seiner hohen Wasseräquivalenz häufig in der Dosimetrie verwendet wird. Innerhalb dieser Platten werden die Lungenflügel durch ein Material entsprechend geringerer Dichte - dem Polyurethanschaum Obomodulan - angedeutet. Veränderungen in der Außenkontur sowie der Form der Lungenflügel erfolgen dabei nicht kontinuierlich sondern nur von einer Platte zur nächsten, wodurch es zu »Sprüngen«



Abbildung 4.3: Aufbau des Lungenphantoms aus RW3-Platten mit eingearbeiteten Lungenflügeln und einem Tumor.

zwischen den Platten kommt. Anders verhält es sich mit dem eingebetteten Tumor: Dieser Tumor (wiederum aus RW3), der in einen Lungenflügel eingepasst wurde und sich über eine Länge von etwa 75 mm erstreckt, bildet eine kontinuierliche Form, was sowohl für die Bildgebung als auch für die Dosismessungen von besonderer Bedeutung ist. Der modulare Aufbau des Phantoms ermöglicht es, zwischen den Platten Filme einzuspannen, um damit Filmdosimetrie betreiben zu können. Der Aufbau des Phantoms und der einzelnen Platten ist in Abbildung 4.3 zu sehen.

Das gesamte Phantom mit einem Umfang von ca. zwölf Platten ist auf einem beweglichen Schlitten montiert, der sich eindimensional in cranial-caudaler (CC) Richtung bewegen kann. Diese Bewegung, die der Bewegung von Lungentumoren nachempfunden ist, sollte nicht grundsätzlich auf eine bestimmte Form, Amplitude oder Periode beschränkt sein. Als Basis für mögliche Bewegungsformen und -parameter diente das Modell für die Bewegung von Lungentumoren, welches durch Gleichung 4.1 beschrieben wird. Daher wurde die Bewegung des Schlittens mit Hilfe von auswechselbaren Steuerscheiben realisiert, deren Prinzip kurz erläutert werden soll.

Prinzip der Steuerscheiben

Um periodische, aber nicht zwingend sinusförmige Bewegungen mit einfachen Mitteln zu erzeugen, bieten sich rotierende Scheiben an, deren Form auf die gewünsch-



Abbildung 4.4: Mögliche Scheibenformen für eine cos^2 - (rot), cos^4 - (grün) und cos^6 -Bewegung (blau). Auf der rechten Seite ist ein Foto einer cos^4 -Steuerscheibe mit dem Laufrädchen zu sehen. Der dunkle Bereich entspricht gerade dem inneren Kreis mit dem Radius r_{min} .

te Bewegungsform des Schlittens angepasst wird. Am Schlitten ist ein Laufrädchen fest montiert, welches auf dem Rand der rotierenden Scheibe abrollt (Abbildung 4.4, rechts). Eine Rückstellfeder sorgt dafür, dass der Schlitten mit dem Rädchen nie den Kontakt zur Scheibe verliert. Die Form der Steuerscheibe wird berechnet, indem die gewünschte Bewegungsgleichung in Polarkoordinaten aufgetragen wird. Hierzu muss die Gleichung vollständig positiv sein, und es muss ein beliebiger (aber genügend großer) Offset hinzuaddiert werden. Dies kann an Abbildung 4.4 (links) verdeutlicht werden: Hier sind drei mögliche Scheibenformen für eine cos^2 -, cos^4 - und cos^6 -Bewegung nach Gleichung 4.1 gezeigt. Der besagte Offset ist gerade der Wert r_{min} und die Amplitude der Bewegung beträgt somit $r_{max} - r_{min}$. Der Offset verändert dabei nicht die Form der Bewegung, sondern lediglich die Form der Scheibe: Wird er zu klein gewählt, vertieft sich die Einbuchtung auf der 180°-Position, was ein sauberes Abrollen des Laufrädchens erschwert. Als ein Richtwert für die Größe des Offsets kann die folgende Formel dienen:

$$r_{min} \ge \frac{n}{2} \cdot A \tag{4.2}$$

Sie beschreibt gerade den Wert des Offsets r_{min} , bei dem es für einen gegebenen Formfaktor n der Bewegung und einer Amplitude A nicht zu einer Einbuchtung in der Form der Scheibe auf der 180°-Position kommt.

Die Periode der Bewegung lässt sich mit Hilfe der Rotationsgeschwindigkeit der

Scheibe einstellen, wobei als Antrieb ein einfacher Motor gewählt wurde, der allerdings keine Variation der Geschwindigkeit innerhalb einer Messung (z.B. zur Simulation unregelmäßiger Atmung) erlaubt.

Das externe Positionssignal

Um zu jedem Zeitpunkt die aktuelle Position des Phantoms bestimmen zu können, wurde an dem Schlitten ein Potentiometer in Form eines Schiebewiderstandes montiert. Den Wert des Widerstandes, der linear von der Position des Phantoms abhängt, kann man sowohl als Information über die aktuelle Bewegung des Phantoms aufzeichnen, als auch mit einer zusätzlichen Schaltung z.B. als Triggersignal zum Ansteuern des Linearbeschleunigers nutzen. Hierauf wird später noch genauer eingegangen. Das Signal wurde auch dazu verwendet, die Umsetzung der Bewegung mit Hilfe der Steuerscheiben auf die Korrektheit und Reproduzierbarkeit (z.B. Gleichlauf des Motors) hin zu überprüfen. Die so erhaltenen Daten für die am häufigsten verwendeten Steuerscheiben - die cos^2 - und cos^4 -Scheibe mit einer Amplitude von jeweils 25 mm - sind in Abbildung 4.5 dargestellt. Die in blau gestrichelte Linie stellt dabei das mathematische Modell der Bewegung dar. Wie man sieht, liegen die Messwerte und das zu simulierende Bewegungsmodell perfekt übereinander, was die exakte Fertigung der Steuerscheiben bestätigt. Gleichlauftests über einen Zeitraum von einer Stunde zeigten eine Varianz in der Rotationsgeschwindigkeit von unter 0.5%.

4.3.2 Das atmungsbasierte Gating-System

Um bei den Messungen mit Patienten die jeweilige Phase der Atmung bestimmen zu können, wurde das Gating-System »AZ-733V« des Herstellers *Anzai Medical* verwendet. Es handelt sich um ein kommerzielles und für die medizinische Anwendung zertifiziertes System, bei dem man das Atemsignal über einen Drucksensor registriert, welcher mit Hilfe eines elastischen Brustgurtes auf dem Oberkörper des Patienten fixiert wird. Hierzu stehen drei Brustgurte mit verschiedenen Umfängen, sowie zwei Sensoren unterschiedlicher Empfindlichkeit zur Verfügung. Die durch die Atmung hervorgerufene Ausdehnung des Brustkorbs und Hebung der Bauchdecke wird dabei vom Sensor als Druckdifferenz gemessen und das Signal elektronisch von dem so genannten »Wave Deck« weiterverarbeitet. Über einen angeschlossenen Rechner lassen sich die meisten Einstellungen vornehmen und Auswahlen bezüglich der Steuerungs-Optionen treffen.



Abbildung 4.5: Testdaten für die am häufigsten verwendeten Steuerscheiben, die \cos^{2} - (oben) und \cos^{4} -Scheibe (unten) mit einer Amplitude von jeweils 25 mm. Die in blau gestrichelte Linie stellt dabei das mathematische Modell der Bewegung dar.

Nach der elektronischen Anlage einer Patientenakte wird im ersten Schritt das vom Drucksensor erhaltene Signal justiert. Dabei wird über einen Verstärkungsfaktor die Amplitude des Signals normiert und die Lage des Signals so angepasst, dass das Signal nach dem Ausatmen im Mittel auf einer festgelegten Nulllinie zu Liegen kommt. Dies ist besonders wichtig für die spätere Stabilität eines daraus generierten Gating-Signals.

Für das Gating-Signal selbst werden verschiedene Optionen angeboten, wie z.B. Gating-Fenster fester Breite zu genau definierten Atemphasen oder jeweils zur Ausatem- und/oder Einatemlage. Bei der für eine gegatete Bestrahlung wohl wichtigsten Option passt sich die Breite des Fensters automatisch dem Atemsignal an, indem bei Unterschreiten einer definierten Schwelle ein Startsignal und bei anschließendem Überschreiten der Schwelle ein Stoppsignal generiert wird.

Für die Messungen mit dem oben beschriebenen Lungenphantom wurde die Bewegungsphase im Allgemeinen über das externe Positionssignal des am Phantom montierten Potentiometers bestimmt. Lediglich die Messungen am 4D-CT wurden stattdessen ebenfalls mit dem Gating-System von Anzai durchgeführt, da die Schnittstelle des CT's auf dieses System angepasst worden war.



Abbildung 4.6: Aufbau des Gating-Systems »AZ-733V« des Herstellers Anzai Medical, bestehend aus einem elastischen Brustgurt mit Drucksensor und dem entsprechenden Auslesegerät, dem »Wave Deck« zur Weiterverarbeitung der Daten und einem Notebook zur Steuerung und Justierung.

4.4 Auswirkung von Organbewegungen auf die Bildgebung am CT

Um die Auswirkungen von Organbewegungen auf die Bildgebung zu untersuchen, wurden an einem Siemens »Emotion« CT-Scanner Aufnahmen des ruhenden und des bewegten Lungenphantoms gemacht. Bei dem verwendeten Gerät handelt es sich um einen 1-Zeilen-Scanner, der mit einer Rotationszeit von einer Sekunde arbeitet. Bei einem Tischvorschub von 3 mm ergibt sich somit eine relativ lange Aufnahmezeit von ca. 40 Sekunden für das gesamte Phantom. Der CT-Scanner befindet sich am DKFZ Heidelberg und wird in Verbindung mit einem Siemens Primus-Beschleuniger zur Lagerungskontrolle unmittelbar vor der Bestrahlung eingesetzt.

4.4.1 Missdetektion bewegter Zielvolumina aus CT-Daten

Durch die Bewegung des Lungenphantoms während der Bildakquisition kann es in zweierlei Hinsicht zu einer Missdetektion der untersuchten Patientengeometrie kommen: Zum einen kann es - hervorgerufen durch die relativ langsame Rotationszeit bezogen auf die Atemfrequenz - direkt zu Bildartefakten in den einzelnen rekonstruierten Schichten kommen, da Projektionen, die zu unterschiedlichen Atemphasen



Abbildung 4.7: CT-Schichtaufnahme des Tumors bei ruhendem Lungenphantom (links) und bei bewegtem Lungenphantom (rechts). An den Rändern der Organstrukturen treten deutliche Artefakte auf.

aufgenommen wurden, die Rekonstruktion einer einzelnen CT-Schicht beeinflussen. Dieser Effekt wird z.B. in Abbildung 4.7 deutlich: Auf der linken Seite ist eine CT-Aufnahme des Tumors bei ruhendem Lungenphantom zu sehen, auf der rechten Seite die gleiche CT-Schicht, die unter Bewegung aufgenommen wurde. An den Rändern des Tumors und der Lungenflügel treten deutliche Artefakte auf, die es erschweren, die Umrandung der tatsächlichen Tumorform in dieser Schicht korrekt zu erkennen. Da die Einzeichnungen dieser Umrandung in allen Schichten das für die Bestrahlungsplanung verwendete 3D-Zielvolumen ergeben, haben solche Artefakte auch einen direkten Einfluss auf die Qualität der Bestrahlungsplanung. Je höher die Geschwindigkeit ist, mit der sich das Phantom durch die Aufnahmeebene des CT's hindurchbewegt, desto stärker können im Allgemeinen auch die Artefakte ausfallen. Streng genommen spielt natürlich die Anatomie des gescannten Körpers auch eine Rolle. Variieren benachbarte Schichten des untersuchten Volumens nicht besonders stark, so sind auch keine starken Artefakte zu erwarten. Dadurch ist z.B. nahe der Mitte des Tumors, wo die Querschnittsfläche über einen Bereich von ca. 30 mm kaum variiert, mit deutlich weniger Artefakten zu rechnen als beispielsweise am Rand. Die Bildartefakte können daher durch eine langsamere Bewegung des Phantoms verringert werden, was bei Experimenten mit unterschiedlichen Perioden in der Tat beobachtet werden konnte. Im auf den Patienten übertragenen Sinne entspräche dies einer Verlangsamung der Atmung und einer Verringerung der Amplitude, also der Atemtiefe. Eine davon unabhängige Methode wäre eine Verkürzung der Rotationszeit des CT's; eine mögliche Verbesserung durch diesen Faktor konnte



Abbildung 4.8: Tatsächliche Tumorform (links), wie sie sich bei einem unbewegten Lungenphantom ergibt, und scheinbare Tumorform eines unter Bewegung aufgenommenen CT's (rechts).

aber an diesem CT-Scanner nicht untersucht werden.

Der zweite, deutlich größere Effekt entsteht dadurch, dass sich das Phantom ständig in der Aufnahmeebene des CT's hin- und herbewegt. Dadurch werden aufeinander folgende CT-Schichten zu unterschiedlichen Atemphasen und somit von einer verschobenen Tumorposition aufgenommen. Das hat zur Folge, dass die Zuordnung der Position einer CT-Schicht zu der tatsächlichen Position innerhalb des Phantoms gewissermaßen verloren geht, die Schichten geraten also bildlich gesprochen »durcheinander«. Die Auswirkung davon ist leicht vorstellbar: Die Form des Tumors scheint sich zu verändern und es können sich - falls sich das Tumorvolumen aufgrund der periodischen Bewegung aus der Aufnahmeebene des CT's heraus- und wieder hineinbewegt - sogar Bereiche des Tumors scheinbar abspalten. Ein Beispiel für diese Effekte wird in Abbildung 4.8 gezeigt: Auf der linken Seite ist die tatsächliche Tumorform abgebildet, wie sie sich bei einem unbewegten Lungenphantom ergibt, auf der rechten Seite die scheinbare Tumorform eines unter Bewegung aufgenommenen CT's (hier bei einer cos^2 -Bewegung mit einer Amplitude von 25 mm und einer Periode von 6.7 Sekunden). An diesem Beispiel wird deutlich, dass die Aufnahme eines bewegten Zielvolumens in hohem Maße von dem tatsächlichen Aussehen des (ruhenden) Zielvolumens abweicht. Diese CT-Aufnahmen wurden mit einer veränderten Startphase wiederholt. Hierzu wurde die Startposition des CT's nicht verändert, der Start des CT-Scans jedoch um jeweils eine weitere Sekunde verzögert (bezogen auf eine vorher beliebig ausgewählte Bewegungsphase des Phantoms). Obwohl alle

anderen Parameter jeweils identisch waren, wiesen die resultierenden scheinbaren Tumorformen gravierende Unterschiede auf. Zusätzlich wurden noch die Auswirkungen auf die resultierende Tumorform untersucht, die sich bei einer Variation der anderen Parameter, wie der Periode, der Amplitude, aber auch der CT-Parameter, wie dem Pitch, ergeben. Hierbei zeigte sich, dass eine Variation dieser Parameter zu noch massiveren Veränderungen der Tumorform führt. So kann sich z.B. die scheinbare Länge des Tumors im Maximum gerade um den Wert der Amplitude vergrößern oder verkleinern, je nachdem, zu welcher Phase sich das Zielvolumen in die Aufnahmeebene des CT's hinein- und wieder herausbewegt.

4.4.2 Rekonstruktion des wahren Zielvolumens

Es wurde nun nach einer Möglichkeit gesucht, um die tatsächliche Tumorform wieder aus dem CT-Datensatz extrahieren zu können. Hierzu wurde an dem bewegten Phantom ein Lokalisationssystem aus zwei dünnen Drähten befestigt, durch die auf jeder rekonstruierten CT-Schicht zwei Punkte (die sich aufgrund der Bewegung jedoch teilweise zu kurzen Strichen auseinander ziehen) zu erkennen sind, aus deren Abstand wiederum die tatsächliche Position dieser CT-Schicht innerhalb des Phantoms abgelesen werden kann. Trägt man den Abstand der Punkte für alle Schichten auf, so ergibt sich der in Abbildung 4.9 (oben) gezeichnete Graph. Der Verlauf des Graphen stellt eine Uberlagerung aus der Phantombewegung und dem Tischvorschub des CT's (hier blau gestrichelt) dar. Die horizontale Linie macht deutlich, dass durch diese Überlagerung teilweise mehrere Schichtaufnahmen von der gleichen Position innerhalb des Phantoms gemacht werden (hier sind das die Schichten 21, 25 und 26). Um die reine Phantombewegung zu erhalten, muss nun zunächst der Tischvorschub, der aus den eingestellten Parametern des CT's berechnet werden kann, abgezogen werden, und man erhält dadurch den Graphen in Abbildung 4.9 (unten). Die einzelnen Werte zu jeder Schicht geben gerade die Abweichung der jeweiligen Schicht von ihrer Sollposition wieder, die sie in einem Ruhe-CT hätte. Die gestrichelte Linie stellt hierbei lediglich einen Fit des zugrunde liegenden mathematischen Modells dar, mit dessen Hilfe man die Amplitude, Periode und Phasenlage der simulierten Atmung aus den Messungen zurückgewinnen kann. Um nun die eigentliche Tumorform rekonstruieren zu können, müssen nachträglich die einzelnen CT-Schichten umsortiert und an die richtige Position verschoben werden.



Abbildung 4.9: Oben: Gemessene Markerabstände in Abhängigkeit von der CT-Schicht. Die gestrichelte Linie entspricht dem Tischvorschub. Die horizontale Linie verdeutlicht das Entstehen verschiedener Schichtaufnahmen von der gleichen Position im Phantom. Unten: Extrahierte Phantombewegung nach Abzug des Tischvorschubs.

Ergebnisse der Umsortierung

Für zwei verschiedene Bewegungsperioden sind die Ergebnisse der oben beschriebenen Umsortierung in Abbildung 4.10 dargestellt. Zunächst fällt sofort der Unterschied der Tumorform für die beiden verschiedenen Bewegungen ins Auge. Durch die schnellere Bewegung des Tumors im unteren Bild zeigt sich ein unruhigerer Rand mit einer deutlich dichter liegenden wellenartigen Struktur, was sich durch die schnellere Abfolge und der damit verbundenen größeren Zahl an Bewegungsperioden während der CT-Akquisition ergibt. Während die rekonstruierte Tumorform nach der Umsortierung für die langsame Bewegung dem Ruhe-CT sehr nahe kommt, sind für die schnelle Bewegung deutliche Unterschiede zu sehen. Insbesondere sind hier die kantenartigen Strukturen zu nennen. Diese ergeben sich dadurch, dass die einzelnen Schichten, wie oben bereits beschrieben, wesentlich stärkere Artefakte aufweisen, und dadurch die Ungenauigkeit der Einzeichnung des Tumors (auf der die 3D-Darstellung beruht) zunimmt.



Abbildung 4.10: 3D-Darstellung des Tumors in Ruhe und unter Bewegung, mit zwei unterschiedlichen Perioden aufgenommen. Auf der rechten Seite sind jeweils die mittels Umsortierung der Schichten erhaltenen Tumorformen abgebildet.

4.5 Vierdimensionale Bildgebung mit einem Spiral-CT

Der für die Aufnahmen verwendete CT-Scanner befindet sich in der Kopfklinik Heidelberg und wurde erst kürzlich zur Untersuchung der atemphasenkorrelierten Bildakquisition mit einer 4D-Option nachgerüstet. Es handelt sich dabei um ein Siemens »Sensation« Spiral-CT mit 24 Zeilen. Um eine vierdimensionale Bildgebung zu ermöglichen wird ein zusätzliches System benötigt, welches die Atemphase eines Patienten registrieren kann. Hierfür wird das in Kapitel 4.3.2 beschriebene atmungsbasierte Gating-System von Anzai Medical verwendet. Die Kalibrierung des Signals und die Erkennung der einzelnen Atemphasen wird dabei jedoch direkt über die Syngo-Software, mit der auch die gesamte Bildakquisition gesteuert wird, durchgeführt. Die Software versucht, jeweils die Maxima und Minima der Atemkurve zu detektieren, also die Position nach dem Ausatmen bzw. Einatmen, wobei



Abbildung 4.11: Bildschirmfoto des Atemsignals und der erkannten Minima und Maxima in der Syngo-Software des 4D-CT's. Die grauen Balken entsprechen dem ausgewählten Bereich für die Rekonstruktion.

falsch erkannte Positionen nachträglich entfernt oder verschoben werden können. Jede volle Periode teilt sich also in zwei Bereiche: einen Bereich des Einatmens (von einem Minimum zu einem Maximum) und einen Bereich des Ausatmens (von einem Maximum zu einem Minimum). Um eine statische CT-Aufnahme einer bestimmten Atemphase zu rekonstruieren, muss man angeben, in welchem der beiden Bereiche und für welche Phase(n) man Rekonstruktionen erstellen möchte. Man gibt also an, für welche Stelle (in Prozent) zwischen zwei erkannten Extremstellen der Atemkurve eine Rekonstruktion erstellt werden soll, wobei zwischen der Einatem- und Ausatem-Phase unterschieden wird. Ein Bildschirmfoto des Atemsignals mit den detektierten Minima und Maxima (erkennbar an den Punkten oberhalb und unterhalb der Kurve) aus der Syngo-Software ist in Abbildung 4.11 dargestellt. Die grauen Balken entsprechen dem ausgewählten Bereich für die Rekonstruktion, der in der Kopfzeile festgelegt werden kann (hier: 100% der Einatmung).

Für die Messungen mit dem Lungenphantom wurde eine Periode von 4.5 Sekunden und eine cos^4 -Bewegung mit einer Amplitude von 25 mm gewählt. Durch die genaue Kenntnis der Tumorform aus statischen CT-Aufnahmen bietet die Messung mit dem Phantom die Möglichkeit einer Überprüfung, ob die rekonstruierte Tumorform der bewegten 4D-CT-Aufnahme unter optimalen Bedingungen die tatsächliche Tumorform wiedergibt. »Unter optimalen Bedingungen« bedeutet hier, dass das externe Atemsignal, das mit dem Anzai-System aufgenommen wird, exakt die tatsächliche Bewegung des Phantoms widerspiegelt. Die Messungen wurden auch mit einem angewinkelten Phantom durchgeführt, bei dem die Richtung der Tumorbewegung nicht parallel zur Richtung des Tischvorschubs verläuft. Rekonstruiert wurde jeweils zu vier Phasen während des Einatmens, und zwar bei 0%, 30%, 70% und 100%. Die rekonstruierte Form des Tumors in der Ausatem-Position



Abbildung 4.12: Sagittal-Schnitte durch das Zentrum des rekonstruierten Tumors für ein unter Bewegung aufgenommenes 4D-CT für die Ausatem-Lage (links) und die Einatem-Lage (rechts).

bei 0% und der Einatem-Position bei 100% sind in Abbildung 4.12 basierend auf dem gleichen Koordinatensystem dargestellt. Aus dem Abstand der beiden Positionen lässt sich so direkt die Amplitude der Bewegung ermitteln. Diese ist mit 24 mm geringfügig kleiner als die tatsächliche Amplitude von 25 mm. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass die Schichtdicke der Rekonstruktion 3 mm beträgt, und dies somit auch in etwa der Auflösung in CC-Richtung entspricht.

Um die Reproduzierbarkeit der Tumorform zu überprüfen, wurde auch für die 4D-Datensätze das Zielvolumen segmentiert. Dabei zeigte sich, dass sowohl Form als auch Größe des Tumors der des tatsächlichen Tumors, wie sie aus einer statischen Aufnahme gewonnen wurden, entsprechen. Dies gilt sowohl für die normale Bewegung in CC-Richtung als auch für die Bewegung des angewinkelten Phantoms. Voraussetzung dafür ist natürlich, dass das externe Phasensignal mit der inneren Organbewegung korreliert. Für das Phantom ist dies in der Tat gegeben, für reale Patienten muss diese Korrelation aber noch untersucht werden.

Für bisher einen Patienten mit einem Lungenkarzinom, der anschließend auch an dem im nächsten Kapitel beschriebenen Cone-Beam-CT untersucht wurde, wurde eine 4D-CT-Aufnahme bei regulärer Atmung des Patienten gemacht. Da diese Aufnahme zusätzlich zu einer für die Bestrahlungsplanung erstellten normalen CT-Aufnahme erfolgte, wurde für die Bildgebung im 4D-Modus nur der unmittelbare Tumorbereich gescannt, wodurch leider nicht der gesamte Lungenbereich auf unterschiedlich stark ausgeprägte atmungsbedingte Veränderung der Anatomie hin untersucht werden konnte. Für zwei verschiedene Schichten wurde diese Veränderung zwischen dem Minimum und Maximum der Atemkurve einmal in Abbildung 4.13 dargestellt.



Abbildung 4.13: Überlagerte Darstellung aus jeweils derselben CT-Schicht für die Ausatem- und Einatem-Position (links); nicht gelbe Bereiche weisen auf Unterschiede in der Geometrie hin. Für die Überlagerungsbilder auf der rechten Seite wurde die Lage des Tumors aus beiden Bildern aufeinander abgeglichen.

Dafür wurde eine Darstellung beider Phasen in einem Bild gewählt, bei der die Aufnahmen der Phasen in rot bzw. grün eingefärbt sind. Durch die Überlagerung werden solche Gebiete, in denen die Geometrie in beiden Phasen übereinstimmt, in gelb dargestellt; in Gebieten, in denen es zu Verschiebungen gekommen ist, sind die Unterschiede durch die rote bzw. grüne Färbung zu erkennen. In der Abbildung sind auf der linken Seite die direkt überlagerten Bilder dargestellt, was man an der perfekten Übereinstimmung der Lokalisatoren und einer guten Übereinstimmung der Knochenstrukturen erkennen kann. Das Herz jedoch und insbesondere der Tumor weist dagegen eine deutliche Abweichung auf. Für die Bilder auf der rechten Seite wurde ein *Matching* durchgeführt, dass sich speziell auf den Tumor beschränkte; es wurde also versucht, den Tumor in beiden Phasen zur Deckung zu bringen. Dadurch weisen nun der Lokalisator und auch die Knochenstrukturen deutliche Abweichungen auf. Durch ein solches Matching erhält man einen Translationsvektor, der gerade die Verschiebung der Strukturen (in diesem Fall des Tumors) beschreibt. Es ergibt sich daraus eine Amplitude der Tumorbewegung von 3.0 mm in CC-Richtung, 1.9 mm in AP-Richtung und 1.0 mm in LR-Richtung. Die Größe der Amplitude bezogen auf die drei Raumrichtungen passt recht gut zu den durchschnittlichen Werten, die Seppenwoolde et al. [Sep2002] in ihrer breit angelegten Studie zu Lungentumorbewegungen gemessen haben.

4.6 Vierdimensionale Bildgebung mit einem Cone-Beam-CT

Einen ganz neuen Ansatz in der Bildgebung stellt das Cone-Beam-CT dar: Hierbei rotiert eine Röntgenquelle und - ihr gegenüberliegend - ein Flächendetektor um den Patienten. Mit dieser Anordnung ist es möglich, digitale Röntgenaufnahmen des gesamten zu untersuchenden Volumens zu machen. Mit einer Serie solcher Aufnahmen aus verschiedenen Richtungen lässt sich wie bei einem normalen CT die dreidimensionale Patientengeometrie rekonstruieren. Im Gegensatz zu dem normalen CT mit einer Rotationszeit von unter einer Sekunde rotiert das Cone-Beam-CT in etwa zwei Minuten einmal um den Patienten, es wird jedoch aufgrund der Detektorgröße nur eine Rotation benötigt, um die entsprechende Patientenanatomie zu erfassen. Es ist hierbei zwar auch möglich, für die Bildgebung den Therapiestrahl im MV-Bereich zu verwenden, eine separate Röntgenröhre mit einem Strahl im kV-Bereich bietet jedoch deutliche Vorteile bezüglich der Bildqualität (siehe hierzu z.B. [Gro2002]).



Abbildung 4.14: Aufbau des in den Beschleuniger integrierten Cone-Beam-CT, bestehend aus Röntgenröhre und Flächendetektor.

4.6.1 Durchführung der Messungen

Das im Rahmen dieser Arbeit verwendete Cone-Beam-CT ist ein experimenteller Aufbau, der in den bestehenden Primus-Beschleuniger von Siemens integriert wurde. Der Flächendetektor wurde dabei direkt vor dem Bestrahlungskopf des Beschleunigers montiert, so dass während einer Bestrahlung durch den Detektor hindurchgestrahlt wird und mit dieser Anordnung auch Eingangs-Dosimetrie betrieben werden kann. Die Röntgenröhre ist auf der gegenüberliegenden Seite, also mit einem Winkel von 180° bezogen auf den Therapiestrahl montiert. Durch diese Anordnung ist die Lage des Patienten also bei Bestrahlung mit dem MV-Strahl und der CT-Bildgebung mit dem kV-Strahl unverändert. Dies ermöglicht es, eventuelle Veränderungen der Patientenlagerung oder der inneren Organstrukturen während der Bestrahlung zu detektieren. Um Aufnahmen des Patienten aus den verschiedenen Richtungen zu machen, rotiert die gesamte Gantry des Beschleunigers um den Patienten. Die Geschwindigkeit der Bildaufnahme ist zurzeit durch die Auslesegeschwindigkeit des Detektors (ca. 400 ms) begrenzt. Für eine Vollwinkel-Aufnahme mit 360 Projektionen wird also in etwa eine Zeit von 2:30 min benötigt. Der gesamte Aufbau ist in Abbildung 4.14 zu sehen.



Abbildung 4.15: Verteilung der simulierten Atemphasen (und damit der jeweiligen Position des Phantoms) für alle 720 Projektionen bei einer cos^2 -(oben) und cos^4 -Bewegung (unten).

Durchführung der Phantom-Messungen

Unter verschiedenen Bedingungen, also z.B. unter Variation der Bewegungsperiode oder der Form der Bewegung, wurden Aufnahmen des ruhenden und des bewegten Lungenphantoms gemacht. Hierzu wurden in Abständen von 0.5° Projektionen für eine volle Rotation der Gantry aufgenommen, dies entspricht also einer Gesamtzahl von 720 Projektionen. Jede einzelne Projektion stellt gewissermaßen einen »Schnappschuss« zu einer bestimmten Atemphase dar. Um diese Atemphase für jede einzelne Projektion zu registrieren, wurde das externe Positionssignal des Phantoms verwendet. Die Verteilung dieser Phasen für alle 720 Projektionen ist exemplarisch für eine \cos^2 - und \cos^4 -Bewegung in Abbildung 4.15 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass für eine cos⁴-Bewegung in der Ausatem-Position aufgrund des Plateaus deutlich mehr Projektionen liegen als in der Einatem-Position, wohingegen für eine cos²-Bewegung die Projektionen gleichmäßig verteilt sind. Um nun 4D-Rekonstruktionen zu verschiedenen Atemphasen zu erzeugen, definiert man einen Bereich um eine bestimmte Position (bzw. Phase), so dass nur Projektionen aus diesem Bereich für die Rekonstruktion verwendet werden sollen. So empfiehlt sich insbesondere aufgrund der höheren Zahl der Projektionen eine Rekonstruktion für die beiden Extrema der exspiratorischen und inspiratorischen Atemlage, zumal für eine spätere gegatete Bestrahlung üblicherweise die Ausatem-Position verwendet wird. Bei der Auswahl der Projektionen wurde in diesem Fall nicht ein Phasen-Intervall, sondern ein Amplituden-Intervall gewählt. Dies hat den Vorteil, dass insbesondere für Bereiche mit nur marginaler Bewegung (wie z.B. dem gerade erwähnten Plateau) deutlich mehr Projektionen zur Verfügung stehen, als für ein Phasen-Intervall fester Breite.

In vielen Fällen wird die Rekonstruktion nicht für verschiedene, sondern nur für bestimmte, vorher festgelegte Atemphasen (meist der Ausatem-Phase) benötigt, z.B. wenn eine Lagerungskontrolle durchgeführt werden soll, und das Planungs-CT ebenfalls auf der entsprechenden Phase aus einem 4D-CT beruht. Für diesen Fall ist es auch möglich, nur dann eine Projektion aufzunehmen, wenn durch ein externes Triggersignal die richtige Atemphase angezeigt wird. Dadurch kann die Strahlenbelastung deutlich reduziert werden, indem unnötige Projektionen gar nicht erst aufgenommen werden. Die Gantry des Beschleunigers dreht dabei kontinuierlich weiter und ein Schaltkreis schaltet die Röntgenröhre frei, falls das externe Atemsignal innerhalb des definierten Toleranzbereichs liegt. Auch diese Gating-Option wurde an dem experimentellen Cone-Beam-CT getestet, wobei für die Generierung des Signals im Falle des Phantoms das daran montierte Potentiometer verwendet wurde.

Durchführung der Patienten-Messung

Das oben beschriebene Verfahren der phasenkorrelierten Rekonstruktion wurde erstmals auch für einen Patienten mit einem Lungentumor angewandt. Das externe Signal, dass die Atemphase enthält, wurde mit Hilfe des in Abschnitt 4.3.2 beschriebenen Gating-Systems aufgenommen. Für diese erste Messung wurde der Strahl der Röntgenröhre nicht gesteuert, sondern das System diente lediglich der Aufzeichnung des Atemsignals. Durch die anschließende Zuordnung der einzelnen Projektionen zu bestimmten Atemphasen lässt sich mit Hilfe dieses Systems die Patientenanatomie zu verschiedenen Atemphasen rekonstruieren, wie dies bereits für die Messungen am Lungenphantom durchgeführt wurde.

Eine andere Möglichkeit, das Atemsignal zu erhalten, ist, es direkt aus den einzelnen Projektionen zu generieren. Hierzu bietet sich die Lage des Zwerchfells an, da dieses während der Atmung eine starke Bewegung ausführt und sich sehr kontraststark gegen das Lungenvolumen abhebt. Von Hand wurde daher für alle Projektio-

Form der	Toleranz-	Anzahl Projektionen	
Bewegung	bereich	Ausatmen	Einatmen
cos^2	50%	360	360
	20%	213	214
	10%	150	150
cos^4	50%	457	263
	20%	341	153
	10%	276	104

Tabelle 4.1: Anzahl der Projektionen innerhalb eines gegebenen Toleranz-Bereichs für eine 4D-Rekonstruktion am Cone-Beam-CT. Die Gesamtanzahl aller Projektionen beträgt 720.

nen die Position des Zwerchfells in CC-Richtung vermessen und das daraus erhaltene Atemsignal mit dem des Gürtels verglichen. Da diese Vermessung in Einheiten von Detektor-Pixeln erfolgte, können diese Werte anschließend in die tatsächliche Bewegungsamplitude (z.B. in Millimetern) umgerechnet werden.

4.6.2 Ergebnisse der Messungen

Ergebnisse der Phantommessungen

Wie bereits erwähnt, hängt die Anzahl der zur Verfügung stehenden Projektionen von der Größe des Toleranz-Bereichs ab, aus dem Projektionen verwendet werden sollen. Tabelle 4.1 fasst daher diese Anzahl in Abhängigkeit von der Form der Bewegung (\cos^2, \cos^4) , dem Toleranzbereich (50%, 20%, 10%) der Amplitude, die in diesen Messungen 25 mm beträgt) und der Atemphase zusammen. Abbildung 4.16 zeigt Sagittal-Schnitte durch das Zentrum des rekonstruierten Tumors für eine cos²-Bewegung (oben) im Vergleich zu einer cos^4 -Bewegung (unten). Das erste Bild entspricht jeweils einer Rekonstruktion unter Verwendung aller 720 Projektionen, das zweite mit einem Toleranzbereich von 50% und das dritte mit einem Toleranzbereich von 10% jeweils bezogen auf die Ausatem-Position. Die vertikalen Striche hohen Kontrasts entstehen durch kleine Metallkügelchen, die in dem Tumor des Phantoms eingearbeitet sind. Aus ihrer Länge kann man die scheinbare Längenvariation des rekonstruierten Tumors in Abhängigkeit vom Toleranzbereich direkt ablesen. Für die cos²-Bewegung stammt ein Großteil der Projektion in etwa gleichverteilt aus der Ausatem- und Einatem-Phase. Dies führt dazu, dass für die entsprechende Rekonstruktion aus allen 720 Projektionen ein hoher Kontrast für beide Phasen erreicht wird und der Tumor somit um die Amplitude der Bewegung verlängert er-



Abbildung 4.16: Sagittal-Schnitte durch das Zentrum des rekonstruierten Tumors für eine cos²-Bewegung (oben) im Vergleich mit einer cos⁴-Bewegung (unten). Das erste Bild entspricht jeweils einer Rekonstruktion unter Verwendung aller 720 Projektionen, das zweite mit einem Toleranzbereich von 50% und das dritte mit einem Toleranzbereich von 10% jeweils bezogen auf die Ausatem-Position.

scheint. Der Kernbereich, also die Region, in der in allen Projektionen der Tumor anzutreffen ist, weist einen noch höheren Kontrast auf und erscheint gegenüber der wahren Tumorgröße um den Wert der Amplitude verkürzt. Für eine cos^4 -Bewegung verhält es sich etwas anders: Durch die asymmetrische Verteilung zwischen beiden Phasen scheint der Tumor eher in der Ausatem-Position zu liegen und weist einen verschmierten Bereich in nur einer Richtung auf.

Für beide Bewegungsformen lässt sich bereits durch einen Toleranzbereich von 50% eine deutliche Verbesserung des Bildes und somit der Tumorabgrenzung erzielen, und mit einer Toleranz von 10% entsprechen die rekonstruierten Bilder praktisch


Abbildung 4.17: Sagittal-Schnitte durch das Zentrum des rekonstruierten Tumors für eine cos^4 -Bewegung für die Ausatem-Phase (links) und die Einatem-Phase (rechts) und einem Toleranzbereich von 10 %.

denen der statischen Aufnahme.

Es ist natürlich auch möglich, aus einem Datensatz das zu untersuchende Volumen zu verschiedenen Atemphasen zu rekonstruieren. Exemplarisch für eine cos⁴-Bewegung mit einem schmalen Toleranzbereich von 10% kann dies in Abbildung 4.17 gezeigt werden. Da es sich bei der Bewegungsvariation des Phantoms lediglich um eine Translation handelt, lässt sich aus der Verschiebung des Tumors relativ einfach die Amplitude der Bewegung ablesen. Aufgrund des für die Rekonstruktion verwendeten Toleranzbereichs ist dieser gemessene Wert mit 23.5 mm etwas kleiner als die tatsächliche Amplitude von 25 mm. Ein zweiter Punkt, der bei diesem Beispiel augenscheinlich wird, ist, dass die Qualität des Bildes für die Ausatem-Position offensichtlich besser ist als die für die Einatem-Position, da für erstere Rekonstruktion deutlich mehr Projektionen zur Verfügung standen (siehe Tabelle 4.1).

Gegatete Bildakquisition

Wie bereits im Methodenteil angesprochen, lässt sich die Phasenselektion bereits vor der Aufnahme festlegen, um die für die Aufnahme benötigte Dosis zu reduzieren. Das Ergebnis dieser Messungen entspricht exakt dem der vorangegangenen Messungen mit einer nachträglichen Phasenselektion, da lediglich die Aufnahme von Projektionen außerhalb des Toleranzbereichs unterdrückt wurde. Somit entspricht auch die Anzahl der Projektionen und deren radiale Verteilung fast vollständig derer der nicht-gegateten Messungen. Mit dieser Methode lässt sich also für einen gegebenen Toleranzbereich ein phasenkorreliertes Cone-Beam-CT mit einer deutlich niedrigeren Strahlenbelastung erstellen. Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass die Atmung relativ gleichmäßig ist. Da die Gantry während der Bildakquisition unentwegt weiter rotiert, würde eine größere Variation der Atmung, z.B. hervorgerufen durch einen Hustenanfall, bedeuten, dass für einen größeren Winkelbereich keine Projektionen zur Verfügung stehen. Um dieses Problem zu vermeiden bieten sich zwei Möglichkeiten an: Zum einen wäre es möglich, in einem solchen Fall die Bildaufnahme (und die Rotation der Gantry) anzuhalten und bei einer kontinuierlichen Atmung wieder fortzusetzen. Die Alternative wäre eine Art »Step-and-Shot«-Verfahren, bei dem die Gantry auf die gewünschten Winkel gefahren wird, und für jede Position auf das Gating-Signal gewartet wird. Der Vorteil dieser Methode wäre, dass von vornherein die Winkel der einzelnen Projektionen feststehen würden und größere Lücken vermieden werden könnten. Auf der anderen Seite würde dies die benötigte Zeit für die Bildakquisition extrem verlängern und ist aus der derzeitigen Sicht kaum praktikabel.

Ergebnisse der Patienten-Messung

Die Aufnahme mit dem Cone-Beam-CT erfolgte hier als 360°-Scan in 1°-Schritten. Leider ließen sich nicht alle 360 Projektionen für die Rekonstruktion verwenden, da für einige Projektionen der Detektor für bestimmte Bereiche des Lungenvolumens in Sättigung war und diese Projektionen zu Artefakten in den rekonstruierten Aufnahmen geführt hätten. Daher wurden zunächst 120 Projektionen herausgefiltert und nicht für die Rekonstruktion verwendet. Dadurch reduziert sich insbesondere für die phasenkorrelierten Rekonstruktionen die Anzahl der zur Verfügung stehenden Projektionen dramatisch. Die mit dem Atemsensor gemessene Amplitude wurde in vier gleich große Bereiche unterteilt, so dass für die exspiratorische und inspiratorische Atemlage jeweils mit einer Toleranzschwelle von 25% ein 3D-Datensatz rekonstruiert werden konnte, der deutlich den Effekt der Atmung auf die Bewegung der inneren Organstrukturen zeigt. Diese ersten Ergebnisse sind in Abbildung 4.18 zusammengefasst. Es handelt sich dabei um Frontalansichten des Patienten für eine normale 3D-Rekonstruktion aus allen 240 Projektionen (links) und für eine phasenkorrelierte Rekonstruktion für die Ausatem- (Mitte) und Einatem-Position (rechts). Deutlich ist die Verschmierung der Strukturen, insbesondere die des Zwerchfells aufgrund



Abbildung 4.18: Frontalansicht der Patientenaufnahme für eine Rekonstruktion aus allen Projektionen (links) und für phasenkorrelierte Rekonstruktionen der Ausatem- (Mitte) bzw. Einatem-Position (rechts).

der Bewegungen in der linken Aufnahme zu sehen. In den phasenkorrelierten Aufnahmen werden die Strukturen deutlich schärfer abgebildet und es ist zwischen den beiden verschiedenen Atemphasen auch die unterschiedliche Lage des Zwerchfells zu erkennen. Obwohl die Bildqualität aufgrund der wenigen Projektionen insbesondere für die Rekonstruktion in der Einatem-Position schon relativ schlecht ist, war es dennoch möglich die jeweils phasengleichen Rekonstruktionen aus dem 4D-CT und dem Cone-Beam-CT mit Hilfe eines Tools aufeinander abzustimmen. Durch die Verwendung phasengleicher Aufnahmen ließ sich so ein Verschiebevektor zwischen den Aufnahmen bestimmen, der den reinen Lagerungsfehler beschreibt und frei von atmungsbedingten Einflüssen ist. Für diese Patienten-Messung wurde ein Lagerungsfehler von 8 mm in CC-Richtung und 3 mm in LR-Richtung gemessen.

In ähnlicher Weise wie bei den 4D-CT-Aufnahmen wurde auch hier ein Matching der Cone-Beam-Aufnahmen der exspiratorischen und inspiratorischen Atemlage durchgeführt, welches sich nur auf die Tumorregion beschränkt. Damit lässt sich die maximale Tumorbewegung abschätzen. Die Ergebnisse dieser Messungen fallen etwas größer aus als beim 4D-CT und betragen 5.6 mm in CC-Richtung, 2.1 mm in AP-Richtung und 1.3 mm in LR-Richtung. Insbesondere in CC-Richtung erscheint die Bewegung hier um 2.6 mm größer. Eine mögliche Ursache (neben einer tatsächlichen Variation aufgrund einer veränderten Atmung) könnte die hohe Schichtdicke von 3 mm bei der 4D-CT-Aufnahme und der damit verbundenen niedrigeren Genauigkeit in der Bestimmung der Verschiebung sein.



Abbildung 4.19: Vergleich des Atemsignals des Gating-Systems (rot) mit der scheinbaren Bewegung des Zwerchfells, gemessen in Pixeln des Detektors (blau) für alle bzw. die letzten 100 Projektionen.

Überprüfung der Korrelation zwischen dem Signal des Gating-Systems und der inneren Organbewegung

Im Rahmen dieser Untersuchung zeigte sich zunächst, dass sich das Zwerchfell aufgrund des hohen Kontrastes gegenüber dem des Lungenvolumens und aufgrund der starken atmungsbedingten Bewegung in idealer Weise zur Bestimmung der Atemphase eignet. In allen 360 Projektionen ließ sich die cranial-caudale Position des Zwerchfellrandes sehr einfach ablesen. Diese Daten wurden nun in einer vergleichenden Darstellung zusammen mit dem Sensor-Signal aufgetragen. Für alle 360 Projektionen und eine Ausschnittsvergrößerung der letzten 100 Projektionen ist dies in Abbildung 4.19 zu sehen. Das Atemsignal wurde dabei direkt übernommen und mit seinem Prozentwert als Ordinate aufgetragen (aufgrund der flachen Atmung ließ sich dieses Signal nicht auf eine Amplitude von 100% kalibrieren). Die Ordinate der Zwerchfellbewegung ist in Pixeln bezogen auf die Detektorfläche angegeben. Die tatsächlichen Werte der Bewegung in Millimetern sind aufgrund der Geometrie des Cone-Beam-CT's und des Detektors um den Faktor 2.84 kleiner. Die untere Darstellung wurde auf 100 Projektionen begrenzt, um die Übersichtlichkeit zu wahren, und es wurden die letzten Projektionen gewählt, da in diesem Bereich ein abnormales Signal mit dem Gürtel aufgrund eines Hustens o.ä. gemessen wurde. Dieser starke

Ausschlag zeigte sich mit einem Wert von umgerechnet etwa 42 mm überraschenderweise jedoch auch bei der Vermessung des Zwerchfells, was eine erste vorsichtige Aussage zulässt, dass (zumindest für diesen Patienten) das Gating-System nicht nur die exakte Phasenlage der tatsächlichen Bewegung des Zwerchfells wiedergibt, sondern sogar eine recht gute Korrelation in Bezug auf die Amplitude der Bewegung zeigt. Diese Aussage muss sicherlich noch durch breit angelegte Studien bestätigt werden. Die ersten Ergebnisse stimmen aber durchaus positiv, dass ein solches atmungsbasierte System einmal als alleiniges Gating-System in der Bildgebung und Strahlentherapie eingesetzt werden kann. Eine gute Korrelation zwischen internen und externen Markern wurde auch von Gierga et al. [Gie2005] gemessen, wobei die Autoren jedoch auf die Notwendigkeit einer genauen Kenntnis der tatsächlichen Tumor-Bewegung hinweisen. Messungen zur Stabilität und Vergleichbarkeit von Signalen unterschiedlicher externer Markersysteme wurden z.B. von Ozhasoglu und Murphy [Ozh2002] durchgeführt. Die Autoren dieser Studie kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass für den Einsatz solcher Systeme in der atemgesteuerten Bestrahlung die Kenntnis der wirklichen Tumor-Bewegung erforderlich ist.

4.7 Kompensation von Atembewegungen durch gegatete Bestrahlung

4.7.1 Durchführung der Messungen

Um die Auswirkungen von atmungsbedingten Tumorbewegungen während der Bestrahlung auf die resultierende Dosisverteilung und das Potential einer gegateten Bestrahlung zu untersuchen, wurde für den im Phantom eingebetteten Lungentumor ein Bestrahlungsplan erstellt. Hierbei handelte es sich um einen koplanaren IMRT-Plan mit fünf Einstrahlrichtungen und insgesamt 29 Strahl-Segmenten unter Verwendung der Step-and-Shoot-Technik. Hierfür wurde das inverse Bestrahlungsplanungssystem KonRad (siehe Preiser et al. [Pre1997]) und die Therapie-Simulationssoftware VIRTUOS (siehe Bendl et al. [Ben1993]) verwendet. Der Bestrahlungsplan basiert dabei auf einer statischen CT-Aufnahme, die zuvor in der Ausatem-Position des Phantoms gemacht wurde.

An einem Primus-Beschleuniger von Siemens wurde das Zielvolumen zunächst statisch bestrahlt, d.h. in derselben exspiratorischen Atemlage, in der auch das Planungs-CT aufgenommen wurde. Anschließend wurde nach demselben Plan er-



Abbildung 4.20: Positionsabweichung des bewegten Phantoms von seiner Ruhelage in Abhängigkeit von der Zeit für eine cos^2 - (grün) und cos^4 -Bewegung (rot) und die Triggerschwelle von 3 mm (blau). Darunter ist das entsprechende Triggersignal zur Ansteuerung des Beschleunigers dargestellt.

neut bestrahlt, diesmal jedoch für das bewegte Phantom. Um die dabei zu erwartenden Effekte auf die Dosisverteilung zu kompensieren, wurde schließlich das externe Positionssignal des Phantoms genutzt, um die Bestrahlung phasengerecht zu steuern. Mit Hilfe eines Schaltkreises ist es möglich, ein so genanntes Triggersignal abhängig von der Bewegungsphase bzw. der Lage des Phantoms zu generieren, d.h. jedes Mal, wenn die Positionsabweichung des Phantoms von seiner Ruhelage (welche der Ausatem-Position entspricht) einen bestimmten, frei wählbaren Wert überschreitet, wird die Bestrahlung angehalten und erst wieder fortgesetzt, wenn die Positionsabweichung wieder unter diese Schwelle fällt. Um dies zu verdeutlichen ist in Abbildung 4.20 (oben) einmal das analoge Signal (umgerechnet in die tatsächliche Positionsabweichung) für eine cos^2 - und cos^4 -Bewegung mit einer Triggerschwelle von 3 mm aufgetragen. Darunter ist das dazugehörige Triggersignal dargestellt, welches für die Ansteuerung des Beschleunigers benötigt wird. Für verschiedene Triggerschwellen wurde die Bestrahlung wiederholt, um die Auswirkung auf die daraus resultierende Dosisverteilung zu untersuchen. Da sich durch das Gating des Beschleunigers auch die für die Bestrahlung des Tumors benötigte Zeit ändert, wurde



Abbildung 4.21: Form des eingebetteten Tumors des Lungenphantoms mit den drei ausgewählten Filmebenen. Die Ebenen haben einen Abstand von jeweils 20 mm. Der Pfeil verdeutlicht die Richtung der simulierten Bewegung.

jeweils auch die Dauer der verschiedenen Bestrahlungsmodalitäten untersucht, da der Zeitfaktor im regulären klinischen Alltagsbetrieb ebenfalls eine wichtige Rolle spielt. Ähnliche Untersuchungen unter Verwendung bewegter Phantome wurden etwa zeitgleich auch von anderen Arbeitsgruppen ([Hug2003], [Dua2003], [Jia2003]) durchgeführt.

Die Dosismessungen innerhalb des Tumors wurden unter Verwendung von Kodak EDR-Filmen gemacht. Wie bereits auf Seite 48 beschrieben, lassen sich zwischen den einzelnen Scheiben des Lungenphantoms Filme einspannen. Die Lage der drei Ebenen, die für diese filmdosimetrischen Messungen verwendet wurden, ist in Abbildung 4.21 dargestellt. Insbesondere die Filmebenen 1 und 3 sind für die Dosismessungen interessant, da durch ihre randnahe Lage mit größeren Dosisvariationen zu rechnen ist.

Die jeweils gemessenen Dosisverteilungen wurden mit der Verteilung der statischen Messung verglichen, wobei unter anderem der Gamma-Index zu Rate gezogen wurde. Der Gamma-Index ist ein Qualitätsindex für die Übereinstimmung zweier Dosissätze, der die Differenz der Dosiswerte in einer gegebenen Position sowie die Ortsdifferenz bis zur Übereinstimmung der Dosiswerte in einem gemeinsamen Faktor vereinigt (Low et al. [Low1998]). Abhängig von den vorgegebenen Akzeptanzkriterien der Dosis- und Ortsdifferenz (bei dieser Auswertung: 3% Dosisdifferenz und 3 mm Ortsdifferenz) werden so schnell Bereiche offensichtlich, für die der Gamma-Index größer als eins ist und folglich die Akzeptanzkriterien verletzt werden.

Da es nicht möglich ist, im gesamten Tumor an frei definierbaren Stellen die Dosis zu messen, um eine vollständige 3D-Dosisverteilung zu erhalten, wurde die Bewegung des Phantoms mit Hilfe eines Softwaretools folgendermaßen simuliert: Zunächst wurde eine Periode der Bewegung in 100 Abschnitte unterteilt. Für jeden einzelnen Abschnitt wurde nun die jeweilige Positionsabweichung bestimmt und durch ein Verschieben aller Strahlsegmente in die entgegengesetzte Richtung simuliert. Im nächsten Schritt wurde basierend auf der neuen Strahlgeometrie die Dosisverteilung für jeden Abschnitt neu berechnet und anschließend die einzelnen Dosisverteilungen wieder zur Gesamtdosisverteilung aufsummiert. Für die Simulation einer gegateten Bestrahlung wurden am Ende nur die Dosisverteilungen solcher Abschnitte aufsummiert, die unterhalb der vorgegebenen Triggerschwelle liegen. Mit diesem Verfahren lässt sich die Gesamtdosisverteilung generieren und es stehen somit auch Bewertungskriterien, wie z.B. Dosis-Volumen-Histogramme zur Verfügung.

4.7.2 Ergebnisse der Messungen

Behandlungsdauer für gegatete Bestrahlung

Die gesamte Bestrahlungsdauer für eine normale Bestrahlung ohne Gating betrug 8:47 min für den erstellten Plan mit 29 Strahlsegmenten und insgesamt 570 MU (Monitoreinheiten). Bei der verwendeten Rate von 250 MU/min ergibt sich eine reine Strahlzeit von 2:17 min, so dass die übrige Zeit von 6:30 min für die Einstellung der einzelnen Strahl-Segmente benötigt wird. Dazu zählen insbesondere das Rotieren der Gantry und das Einstellen der Felder durch den Lamellen-Kollimator. Diese Einstellzeit sollte für die verschiedenen Bestrahlungsprozeduren in etwa identisch sein und wird verwendet, um die zu erwartende Bestrahlungsdauer für die gegatete Bestrahlung rechnerisch abzuschätzen. Dies wird weiter unten noch beschrieben. In Tabelle 4.2 sind die Ergebnisse der gemessenen Bestrahlungsdauer im Vergleich mit der nicht-gegateten Bestrahlung zusammengefasst. Die ersten drei Messungen, bei denen nur die Startphase variiert wurde, zeigen, dass diese praktisch keinen Einfluss auf die Bestrahlungsdauer hat. Der Nullpunkt der Phase ist dabei eine beliebig festgelegte Position der Steuerscheibe, die in diesem Fall der Ausatem-Position des Phantoms entspricht. Für die Messung mit unterschiedlichen Startphasen wurde also die Bestrahlungsprozedur nach dem Durchgang durch diese Position um das

Nr.	Form-	Trigger-	Periode	Phase	Gemessene	Zeit-
	Faktor n	Schwelle (mm)	au (s)	ϕ	Zeit (min)	Faktor
1	1	3.0	4.7	0	17:20	97%
2	1	3.0	4.7	$(1/3)\pi$	17:22	98%
3	1	3.0	4.7	$(2/3)\pi$	17:12	96%
4	2	3.0	4.7	0	12:15	40%
5	2	3.0	6.3	0	12:30	42%
6	2	3.0	3.3	0	12:36	43%
7	1	12.5	4.7	0	11:23	30%
8	2	12.5	4.7	0	10:25	19%

Tabelle 4.2: Gemessene Gesamt-Bestrahlungsdauer für verschiedene Gating-Prozeduren, verglichen mit der Zeit, die für eine nicht-gegatete Bestrahlung benötigt wird. Alle Messungen wurden mit derselben Amplitude von 25 mm durchgeführt.

entsprechende Zeitintervall von $(1/3) \cdot \tau$ bzw. $(2/3) \cdot \tau$ verzögert. Da die Einstellung der einzelnen Bestrahlungsfelder und die Drehung der Gantry bei mehreren Durchläufen niemals exakt die gleiche Zeit benötigt, ist es leicht verständlich, dass sich mögliche geringe Effekte der unterschiedlichen Startphase im zeitlichen Verlauf einer Bestrahlung herausmitteln.

Beim Vergleich von Messung 1 und 4 wird unmittelbar die wesentlich kürzere Bestrahlungsdauer bei einer cos^4 -Bewegung deutlich, die durch das breite Plateau in der Ausatem-Position, die vollständig innerhalb der Triggerschwelle liegt, hervorgerufen wird. Die somit längeren Bestrahlungs-Zeitfenster wurden in Abbildung 4.20 bereits im Vergleich zur cos^2 -Bewegung gezeigt.

Des Weiteren wurde bei den Messungen 4 - 6 lediglich die Periode der Bewegung variiert, die ebenfalls kaum einen Einfluss auf die Bestrahlungsdauer hat. Da der Anteil der Gesamtzeit, für den sich das Phantom innerhalb der Positions-Toleranz befindet, nicht von der Periode abhängt, sollten die gemessenen Werte keine großen Unterschiede aufweisen. Ein möglicher Einfluss könnte unter Umständen dadurch hervorgerufen werden, dass beispielsweise innerhalb eines Bestrahlungs-Zeitfensters acht Monitoreinheiten abgegeben werden können, aber für viele Einzelfelder neun oder zehn Monitoreinheiten benötigt werden. In diesem Fall würden für jedes Feld mindestens zwei Zeitfenster (mit der dazwischen liegenden strahlfreien Zeit) benötigt werden. Da jedoch die Einzelfelder im Allgemeinen unterschiedlich viele Monitoreinheiten und außerdem die aktuelle Bewegungs-Phase zu Beginn eines jeden Feldes beliebig verteilt ist, sind größere Effekte durch unterschiedliche Atemperioden kaum zu erwarten.

Messungen 7 und 8 wurden schließlich mit einer deutlich vergrößerten Triggerschwelle von 12.5 mm gemacht, was gerade der halben Amplitude der Bewegung entspricht. Insbesondere für die cos^2 -Bewegung führt dies zu einer merklich verkürzten Bestrahlungsdauer aufgrund der aufgeweiteten Bestrahlungs-Zeitfenster.

Um die benötigte Bestrahlungszeit abschätzen zu können, muss man zunächst den Anteil der reinen Strahlzeit berechnen, für den die Positionsabweichung des Phantoms unterhalb der Triggerschwelle liegt. Dieser Anteil ergibt sich rechnerisch zu

$$f_{Strahlzeit} = 1 - \frac{2}{\pi} \cdot \arccos\left(\frac{Schwelle}{A}\right)^{\frac{1}{2n}}$$
 (4.3)

In diese Gleichung geht nur das Verhältnis der Triggerschwelle zur Amplitude und der Formfaktor *n* der Bewegung ein. Um die zu erwartende Gesamt-Bestrahlungszeit zu berechnen, muss die reine Strahlzeit (hier: 2:17 min) durch diesen Faktor geteilt und die Einstellzeit der Felder (hier: 6:30 min) hinzuaddiert werden. Man muss also einmalig für jeden Plan die nicht-gegatete Bestrahlungsdauer bestimmen (die sich vermutlich nur experimentell ermitteln lässt) und diese über die eingestellte Dosisrate in die reine Strahlzeit sowie die Einstellzeit für Felder etc. aufteilen. Anschließend kann man für verschiedene Gating-Prozeduren die zu erwartende Gesamtzeit ermitteln.

Die so berechnete Bestrahlungsdauer beträgt für die Messungen 1 - 3 aus Tabelle 4.2 16:38 min und für die Messungen 4 - 6 12:12 min, was jeweils eine um ca. 4% zu niedrige Schätzung ist. Für Messungen 7 und 8 erhält man einen Erwartungswert von 11:04 min bzw. 10:04 min. Man kann also durchaus eine solche rechnerische Abschätzung der zu erwartenden Bestrahlungsdauer in den Planungsprozess mit einbringen, um bei der Wahl einer geeigneten Triggerschwelle auch den zeitlichen Aspekt zu berücksichtigen. Diese Abschätzung gilt natürlich nur für den Fall, dass sich die Ruhelage, also die Ausatem-Position, und die Amplitude nicht gravierend ändern. In wieweit solche Abschätzungen auch unter realen Bedingungen bei Patienten verwendet werden können, muss noch überprüft werden.

Vergleich der Dosisverteilungen

Um die Auswirkung der Phantombewegung während der Bestrahlung auf die Dosisverteilung innerhalb des Zielvolumens zu untersuchen, wurden in drei ausgewählten Ebenen filmdosimetrische Messungen für verschiedene Bestrahlungsmodalitäten ge-



4.7 Kompensation von Atembewegungen durch gegatete Bestrahlung

Abbildung 4.22: Dosisverteilung für eine statische (Spalte 1), nicht-gegatete (Spalte 2) und gegatete Bestrahlung mit zwei verschiedenen Triggerschwellen (Spalte 3: 12.5 mm, Spalte 4: 3.0 mm) für Filmebene 1 (siehe Abbildung 4.21 für die Zuordnung). In der zweiten und dritten Zeile sind die entsprechenden Dosisabweichungen und Gamma-Faktoren aufgetragen.

macht. In Abbildung 4.22 sind die Ergebnisse dieser Messungen für die Ebene 1 aufgeführt. Wie in Abbildung 4.21 gezeigt, bewegt sich diese Ebene während der Bestrahlung zeitweise aus dem Strahlenfeld heraus, wodurch es zu einer starken Unterdosierung in dieser Schicht kommt. Dies wird in der oberen Reihe in Abbildung 4.22 deutlich: In der ersten Spalte ist die Dosisverteilung für die statische Bestrahlung gezeigt, daneben in der zweiten Spalte die für die nicht-gegatete Bestrahlung des bewegten Phantoms. Wie man an den letzten beiden Spalten sehen kann, lässt sich die Unterdosierung deutlich reduzieren durch eine gegatete Bestrahlung mit einer relativ hohen Triggerschwelle von 12.5 mm (Spalte 3) und - noch etwas besser - mit einer kleinen Schwelle von lediglich 3 mm (Spalte 4). In der zweiten Zeile sind die zugehörigen Dosisabweichungen visualisiert. Die grünen Bereiche entsprechen hier einer korrekten Dosierung, während die violetten Regionen auf eine Unterdosierung von mehr als 20% hinweisen. In der dritten Zeile schließlich ist je-



Abbildung 4.23: Dosisverteilung für eine statische (Spalte 1), nicht-gegatete (Spalte 2) und gegatete Bestrahlung mit zwei verschiedenen Triggerschwellen (Spalte 3: 12.5 mm, Spalte 4: 3.0 mm) für Filmebene 3 (siehe Abbildung 4.21 für die Zuordnung). In der zweiten und dritten Zeile sind die entsprechenden Dosisabweichungen und Gamma-Faktoren aufgetragen.

weils der Gamma-Index für eine Dosistoleranz von 3% und eine Ortstoleranz von 3 mm aufgetragen. Hier weisen die roten Regionen auf Bereiche außerhalb der Toleranzgrenze hin. Wie man erwarten könnte, liefert die niedrige Triggerschwelle die beste Übereinstimmung mit dem statischen Fall, für diese Bestrahlung wird jedoch auch die längste Gesamtzeit benötigt.

Die gleiche Zusammenstellung von Dosisauswertungen, jedoch für Filmebene 3 ist in Abbildung 4.23 zu sehen. Diese Schicht bewegt sich in das Strahlenfeld hinein. Aufgrund ihrer Randlage ist der Querschnitt des Tumors in dieser Schicht noch relativ klein. Daher führt eine Bewegung dieser Schicht in Richtung des Isozentrums zu einer erhöhten Dosisbelastung um den Tumor herum. Besonders mit Hilfe des Gamma-Indexes lässt sich auch hier die deutliche Verbesserung visualisieren, wie sie durch eine gegatete Bestrahlung erreicht werden kann.

Die 2. Filmebene zeigte aufgrund ihrer zentralen Lage keine nennenswerten Ab-

Bestrahlungs-	Form-	Mittlere	Minimal-	Maximal-	Anteil
Prozedur	Faktor n	Dosis (Gy)	Dosis (Gy)	Dosis (Gy)	< 90%
statisch	-	2.00	1.28	2.29	4.4%
ohne Gating		1.82	0.56	2.22	30.4%
Gating (12.5 mm)	1	1.96	0.97	2.27	9.6%
Gating (3.0 mm)		1.99	1.27	2.28	5.0%
ohne Gating		1.86	0.83	2.22	28.2%
Gating (12.5 mm)	2	1.97	1.25	2.28	7.1%
Gating (3.0 mm)		1.99	1.28	2.29	4.8%

4.7 Kompensation von Atembewegungen durch gegatete Bestrahlung

weichungen in der Dosisverteilung selbst für die nicht-gegatete Bestrahlung, weshalb auf diese Schicht hier nicht näher eingegangen werden soll.

Simulation der 3D-Dosisverteilungen

Um die resultierende 3D-Dosisverteilung im gesamten Tumorvolumen zu berechnen, wurde die Phantombewegung mit Hilfe der Planungssoftware simuliert. Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in Tabelle 4.3 zusammengefasst.

Die Mittlere, Minimal- und Maximal-Dosis für eine Fraktion (mit einer verschriebenen Dosis von 2 Gy) sind für den statischen Fall und verschiedene Bestrahlungsprozeduren mit dem bewegten Phantom bei einer Amplitude von A = 25 mm aufgeführt. Wie zu erwarten führt eine nicht-gegatete Bestrahlung zu einer signifikanten Unterdosierung in Bereichen des Tumors und zu einer sehr niedrigen Minimaldosis, wohingegen die Verwendung einer gegateten Bestrahlung (abhängig von der Triggerschwelle) für die mittlere Dosis und insbesondere für die Minimaldosis zu Werten nahe denen einer statischen Bestrahlung führt. Die insgesamt sehr niedrigen Werte für die Minimaldosis - selbst für den statischen Fall - haben ihre Ursache darin, dass das zu bestrahlende Volumen in der Planung dem tatsächlichen Tumorvolumen ohne jegliche Sicherheitssäume entspricht. Die Dosiswerte für die cos^4 -Bewegung fallen in allen Bereichen etwas besser aus als die der cos^2 -Bewegung, da sich der Tumor aufgrund des Plateaus in der Ausatem-Position etwas länger nahe der optimalen Bestrahlungsposition befindet.

Tabelle 4.3: Mittlere, Minimal- und Maximal-Dosis für den Tumor bei unterschiedlichen Bestrahlungsprozeduren. Ebenfalls angegeben ist in der letzten Spalte der Anteil des Zielvolumens mit einer Dosis von unter 90% der verschriebenen Dosis. Die niedrige Minimal-Dosis selbst für den statischen Fall hat seine Ursache in einer Planung ohne Verwendung von Sicherheitssäumen.



Abbildung 4.24: Dosis-Volumen-Histogramme für die in Tabelle 4.3 aufgeführten Bestrahlungsmodalitäten, berechnet für einen gesamten Bestrahlungszyklus von 30 Fraktionen mit je 2 Gy verschriebener Dosis. Das DVH für ein Gating-Fenster von 3 mm ist aufgrund seiner nahen Lage zum statischen Fall nur schwer zu erkennen.

In der letzten Spalte der Tabelle ist der Anteil des Zielvolumens aufgeführt, der eine Dosis von unter 90% der verschriebenen Dosis erhält. Dieser Faktor steigt für die nicht-gegatete Bestrahlung eines bewegten Zielvolumens dramatisch an, was die lokale Tumorkontrolle im realen Fall deutlich reduzieren würde. Durch Gating lässt sich dieser Faktor wieder signifikant verkleinern.

Da bei der Simulation ein vollständiger Dosiswürfel erzeugt wurde, lassen sich damit natürlich auch Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) erstellen. Für alle in Tabelle 4.3 aufgeführten Bestrahlungsmodalitäten sind diese DVH's in Abbildung 4.24 aufgeführt. Die DVH's für die nicht-gegatete Bestrahlung weisen auf eine deutliche Unterdosierung in ca. 30% des Zielvolumens hin, die mit einer hohen Triggerschwelle von 12.5 mm schon fast vollständig vermieden werden kann. Hier lassen sich jedoch noch recht deutliche Unterschiede zwischen einer cos^2 - und cos^4 -Bewegung erkennen. Für die niedrige Triggerschwelle von 3 mm ist praktisch kein Unterschied mehr zum statischen Fall erkennbar.

Aufgrund der Bauart des Phantoms ist es nur für transversale Schichten möglich, mittels Filmdosimetrie auf experimentellem Wege eine Dosisverteilung zu messen. Da die Bewegung jedoch in cranial-caudaler Richtung erfolgt, wäre eine Darstellung der Dosisverteilung für sagittale oder frontale Schichten wünschenswert. Auf Basis



Abbildung 4.25: Simulierte Dosisverteilung für eine cos^2 - (oben) bzw. cos^4 -Bewegung (unten) mit einer Amplitude von 25 mm, dargestellt für die Sagittal-Ebene durch den Zielpunkt für drei verschiedene Bestrahlungsmodalitäten.

der beschriebenen Simulation der Bewegung ist es auch möglich, die resultierenden Dosisverteilungen in diesen Schichten darzustellen. Für die im DVH aufgeführten Gating-Optionen wurden daher in Abbildung 4.25 für die cos^2 - (oben) und cos^4 -Bewegung (unten) jeweils die Dosisverteilung in der Sagittal-Ebene durch den Zielpunkt dargestellt. In dieser Ansicht lässt sich unmittelbar die durch die Bewegung des Tumors hervorgerufene Unterdosierung auf einer Seite des Tumors erkennen (da die Ruhelage des Phantoms, auf der die Bestrahlungsplanung beruht, der exspiratorischen Atemlage entspricht). Auch lässt sich für die nicht-gegatete Bestrahlung ein deutlicher Unterschied zwischen den Dosisverteilungen der beiden Bewegungskurven ausmachen. Durch eine gegatete Bestrahlung wird in beiden Fällen die applizierte Dosis wieder auf das Tumorvolumen begrenzt.

4.8 Diskussion der Ergebnisse

Bei einer vierdimensionalen Behandlungsstrategie für bewegte Zielvolumina müssen verschiedene Schritte der Bildgebung und der Bestrahlung ineinander greifen. Für eine solche Strategie gibt es verschiedene Ansätze, bei denen das Bestrahlungsfeld entweder dem sich bewegenden Zielvolumen nachgeführt wird (Tracking) oder der Therapiestrahl in Abhängigkeit von der Atemphase ein- bzw. ausgeschaltet wird (Gating). Aufgrund der schnelleren zeitlichen Umsetzbarkeit wurde in dieser Arbeit die zweite Strategie - das Gating - verfolgt.

Mit Hilfe eines Lungenphantoms wurden die einzelnen Schritte, die für eine solche, in Abbildung 4.2 vorgestellte Strategie benötigt werden, untersucht und mögliche Techniken entwickelt. Alle Schritte mit Ausnahme der gegateten Bestrahlung wurden erstmals auch für einen Patienten mit einem Lungenkarzinom durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen in diesem Kapitel noch einmal reflektiert und diskutiert werden.

4.8.1 Vierdimensionale Bildgebung am Spiral-CT

Den ersten Schritt einer vierdimensionalen Behandlungsstrategie stellt die Bildgebung dar, mit deren Hilfe anschließend die Bestrahlung geplant werden kann. Zunächst wurde versucht, durch eine Umsortierung von CT-Schichten aus einem normalen dreidimensionalen CT-Datensatz das statische Zielvolumen zu rekonstruieren, was mit Hilfe eines sich mitbewegenden Markersystems auch gelang (Kapitel 4.4). Eine Umsetzung für die Bildakquisition am Patienten ist aber im Hinblick auf zwei Punkte unrealistisch: Zum einen ist ein Markersystem, wie es hier verwendet wurde, für einen Patienten nicht direkt umsetzbar, da sich dieses im sich bewegenden Zielvolumen befinden müsste, was in dieser Form nicht realisierbar ist. Zum anderen werden bei der Umsortierung die gesamten CT-Schichten in eine neue Anordnung gebracht. Dies ist im Falle des Phantoms korrekt, da sich hier das gesamte Phantom bewegt hat. Bei einem realen Patienten bewegen sich dagegen verschiedene Strukturen unterschiedlich stark, so dass zwar das Zielvolumen unter Umständen richtig rekonstruiert werden könnte, das umgebende Gewebe dann jedoch starke Abweichungen aufweist. Es ist daher bei einem Spiral-CT nicht möglich, nur mit Hilfe der aufgenommenen CT-Daten die Bewegung zu quantifizieren und die Atembewegung zu kompensieren. Die einzige Möglichkeit besteht also darin, durch eine extrem schnelle Bildakquisition von wenigen Sekunden eine kurze Atempause des Patienten

zur Aufnahme von statischen Bildern bestimmter Atemphasen zu nutzen. Dies ist aber sicherlich nicht allen Patienten zumutbar, da bei vielen von ihnen bereits eine Schädigung der Lunge vorliegt.

Eine Lösung, die ebenfalls mit einer Neusortierung der Schichten arbeitet, aber auch für reale Patientenaufnahmen realisierbar ist, wurde von Vedam et al. [Ved2003] vorgestellt. Hierbei werden zwar die unter Bewegung aufgenommenen Schichten regulär rekonstruiert, anschließend aber nicht verschoben, sondern je nach Atemphase, die mit externen Markern registriert wurde, in Gruppen aufgeteilt. Damit für alle Phasen genügend viele Schichten zur Verfügung stehen, müssen die Aufnahmen mit einem sehr geringen Pitch gemacht werden. So erhält man für verschiedene Atemlagen jeweils einen CT-Datensatz, der aus (nicht äquidistanten) Schichten besteht. Der Nachteil hierbei ist jedoch wieder, dass es durch die Organbewegungen zu Artefakten in den rekonstruierten Schichten kommen kann.

Der elegantere Weg ist daher der Einsatz eines modernen 4D-Computertomographen, bei dem die Bildaufnahme bei regulärer Atmung erfolgt. Das Atemsignal muss jedoch über ein externes Markersystem registriert und für die phasenkorrelierte Rekonstruktion verwendet werden. Sowohl die Messungen mit dem Phantom als auch die Patientenmessung haben gezeigt, dass die technischen Voraussetzungen für die Verwendung eines solchen Systems geschaffen sind und sich dieses jetzt noch im klinischen Alltag bewähren muss (Kapitel 4.5). Hierfür werden sicherlich noch verschiedene Methoden und Tools benötigt, die es erleichtern, aus der 4D-Information die richtigen Schlüsse für die weitere Bestrahlungsplanung zu ziehen. Damit beschäftigt sich unter anderem eine Veröffentlichung von Rietzel et al. [Rie2005]. Die Kehrseite der vierdimensionalen Bildgebung ist jedoch, dass die Strahlenbelastung für den Patienten höher ist, da die Aufnahmen mit einem sehr niedrigen Pitch gemacht werden, damit für alle Atemphasen genügend Projektionen zur Verfügung stehen. Eine alternative Aufnahmetechnik, bei der der Tisch jeweils um eine Aufnahmebreite weitergefahren wird und dann die Bildakquisition gegatet erfolgt, führt dagegen zu einer deutlichen Verlängerung der Aufnahmezeit. Besonders im Hinblick auf eine spätere Bestrahlung spielt eine Erhöhung der Strahlendosis jedoch nur eine untergeordnete Rolle.

4.8.2 Bestrahlungsplanung für eine definierte Atemphase

Da aus einem vollständigen 4D-CT-Datensatz die für die Bestrahlung vorgesehene Atemphase rekonstruiert wird, unterscheidet sich diese Rekonstruktion prinzipiell nicht von der eines normalen 3D-Datensatzes. Aufgrund dessen, dass der 4D-CT-Scanner zum Zeitpunkt der Dosismessungen mit dem Phantom noch nicht installiert war, wurde die Bestrahlungsplanung auf Basis einer regulären 3D-Aufnahme des statischen Phantoms durchgeführt. Die Planung selbst unterscheidet sich nur in einem Punkt: Wenn die anschließende Bestrahlung gegatet erfolgen soll, müssen die Sicherheitssäume auf diese Gegebenheit hin angepasst werden. Da die Gating-Fenster nicht beliebig klein gewählt werden können, bleibt dem Tumor noch ein gewisser »Bewegungsspielraum«, der bei der Wahl dieser Ränder berücksichtigt werden muss. Zusätzlich muss noch ein Rand für die Lagerungsfehler einberechnet werden, die sich jedoch durch eine Lagerungskontrolle vor der Bestrahlung mit Hilfe des Cone-Beam-CT's weitestgehend vermeiden lassen. Schließlich muss noch eine mögliche Abweichung der Tumorbewegung von der mittels eines externen Markersystems gemessenen Atemkurve in die Festlegung des Sicherheitssaumes mit eingehen.

4.8.3 Lagerungskontrolle mit phasenkorreliertem 4D-ConeBeam-CT

Es wurde im Rahmen dieser Arbeit gezeigt, dass eine atemphasenkorrelierte Rekonstruktion aus Cone-Beam-CT-Daten möglich ist (Kapitel 4.6). Ahnliche Ansätze werden zurzeit auch für andere Beschleuniger mit integriertem Cone-Beam-CT verfolgt (z.B. [Jaf2002], [Son2005]). Die so erzeugten Rekonstruktionen ließen sich anschließend auf die entsprechende Aufnahme aus dem Planungs-CT abgleichen, und so konnte ein Lagerungsfehler bestimmt werden. Ebenso ist es möglich, durch die Rekonstruktion verschiedener Atemphasen die Tumorbewegung zu quantifizieren. Dabei stellt sich die Frage nach einem Kompromiss zwischen Bildqualität und Genauigkeit des Phasenbezugs, denn für die Rekonstruktion muss ein bestimmter Bereich der Amplitude gewählt werden, aus dem Projektionen für die Rekonstruktion verwendet werden. Wird dieser Bereich sehr klein gewählt, so führt dies zwar zu einer genaueren Abgrenzung der entsprechenden Atemphase, auf der anderen Seite stehen für die Rekonstruktion dann nur sehr wenige Projektionen zur Verfügung, so dass die Bildqualität darunter leidet. Deshalb wurden für die Phantommessungen bei insgesamt 720 Projektionen Amplituden-Fenster von 10% gewählt, wohingegen für die Patientenmessungen mit nur 240 Projektionen ein Fenster von 25% gerade noch genügend Projektionen für eine Rekonstruktion enthielt.

Ein anderer Punkt, der bei der vergleichenden Betrachtung von 4D-CT- und 4D-

Cone-Beam-CT-Aufnahmen berücksichtigt werden muss, ist, dass die Art der Festlegung der Phase unterschiedlich erfolgt. Bei dem 4D-CT wird zwischen Einatem- und Ausatem-Bereich unterschieden und für jede einzelne (halbe) Periode der zeitliche Phasen-Wert in Prozent zwischen den beiden Umkehrpunkten nach dem Einatmen bzw. Ausatmen für die Rekonstruktion verwendet. Das Zeit-Fenster hat hier eine feste Breite von z.B. 200 ms. Dadurch steht zwar für verschiedene Rekonstruktionen immer die gleiche Menge an Daten zur Verfügung, der Amplitudenbereich, der innerhalb einer so festgelegten Phase liegt, variiert jedoch je nach Phase. Dadurch werden für einen Patienten mit stark schwankender Atemtiefe zum Teil sehr unterschiedliche Amplitudenwerte für die Rekonstruktion verwendet. Bei der Festlegung der zu rekonstruierenden Atemphase beim 4D-Cone-Beam-CT wird dagegen (zurzeit) nicht zwischen Einatem- und Ausatem-Phase unterschieden, sondern es wird ein festes Amplituden-Fenster gewählt, wodurch je nach Lage des Fensters unterschiedlich viele Daten für die Rekonstruktion zu Verfügung stehen. Dafür ist jedoch sichergestellt, dass - eine entsprechende Korrelation der Amplitude zwischen Atemsignal und tatsächlicher Organbewegung vorausgesetzt - auch nur Projektionen einer bestimmten phasenabhängigen Patientenanatomie für die Rekonstruktion verwendet werden. Für eine gleichmäßige Atmung stimmen aber die phasen- und amplitudenbasierte Rekonstruktion insbesondere für die Ausatem- und Einatem-Position überein, so dass zumindest für die in dieser Arbeit durchgeführte Patientenmessung beide Bildakquisitionssysteme vergleichbare Resultate liefern.

4.8.4 Gegatete Bestrahlung für eine definierte Atemphase

Ein Siemens Primus-Beschleuniger wurde erstmals im Rahmen dieser Arbeit für eine gegatete Bestrahlung auf Basis eines externen Signals verwendet. Dieses Signal wurde bei diesen Messungen mit Hilfe eines Potentiometers generiert, dass die tatsächliche Positionsabweichung des Phantoms misst. Bei der Bestrahlung von Patienten muss dieses Signal auf anderem Wege gewonnen werden. Hierfür bietet sich das bereits für die 4D-Bildakquisition verwendetet Gating-System von Anzai Medical an. Im Rahmen der Cone-Beam-CT-Messung mit dem Lungenkrebs-Patienten wurde dieses System auf die Stabilität des Signals und die Korrelation mit der tatsächlichen Bewegung des Zwerchfells hin untersucht. Diese Messungen zeigten, dass sich ein solches System in der Tat für eine gegatete Bestrahlung eignen könnte. Da jedoch bisher diesbezüglich keine weiteren Untersuchungen gemacht wurden, ist es derzeit noch zu früh, tatsächlich eine gegatete Bestrahlung am Patienten durchzuführen.

Da eine gegatete Bestrahlung immer auch eine Verlängerung der Behandlungszeit mit sich bringt, stellt sich die Frage, wie ein möglicher Kompromiss zwischen der steigenden Behandlungszeit und der wachsenden Genauigkeit der Dosisapplikation gefunden werden kann. Wählt man das Gating-Fenster sehr schmal, so entsprechen die Dosisverteilungen nahezu denen einer statischen Bestrahlung, doch die Behandlungszeit verlängert sich dadurch um bis zu 100%. Eine Bestrahlung mit breiteren Gating-Fenstern vergrößert dagegen den Spielraum für mögliche Tumorpositionen während der Bestrahlung, was wiederum die Notwendigkeit von breiteren Sicherheitssäumen mit sich bringt. Es wurde im Kapitel 4.7 festgestellt, dass der Faktor des Zeitzuwachses nur von der Triggerschwelle (in Prozent der Amplitude) und der Form der Atmung (also der Länge der Atempause nach dem Ausatmen) abhängt. Es gibt daher, abgesehen von einer Erhöhung der Dosisrate, nur zwei Möglichkeiten, eine Verkürzung der Behandlungszeit zu erreichen: Zum einen ließe sich unter Umständen durch ein Atemtraining mit gezielten kurzen Pausen die Zeit signifikant verringern; dies entspräche also übersetzt auf das mathematische Modell eine Vergrößerung des Formfaktors n. Ein solcher Ansatz ist aber sicherlich nicht für alle Patienten denkbar. Zum anderen kann die Triggerschwelle erhöht und somit der Toleranzbereich für die Tumorbewegung vergrößert werden. In diesem Fall müssen jedoch auch - wie eben bereits angesprochen - die Sicherheitssäume angepasst werden.

Um eine mögliche 3D-Dosisverteilung in Abhängigkeit des Gating-Fensters vorab berechnen zu können, wurde eine Methode vorgestellt, mit der die Dosisakkumulation im bewegten Zielvolumen berechnet werden kann. Mit Hilfe einer solchen Simulation ist es möglich, die Sicherheitssäume an die entsprechenden Gating-Modalitäten anzupassen. Diese Simulation ist jedoch streng genommen nur für eine unendlich lange Behandlung gültig, da die Atmung vollständig regelmäßig angenommen wird und sich die Bestrahlung absolut gleichmäßig auf die Atemphasen verteilt, was nur für eine solche Behandlung aufgrund von Mittelungseffekten vollständig richtig ist. Auch mögliche Effekte, die bei der intensitätsmodulierten Strahlentherapie dadurch entstehen könnten, dass bewegte Teile wie der Multileaf-Kollimator bei der Dosisapplikation von sich ebenfalls bewegenden Zielvolumina zur Anwendung kommen, wurden hier nicht berücksichtigt. Bortfeld et al. [Bor2004] haben jedoch solche so genannten »Interplay«-Effekte untersucht und festgestellt, dass diese nur eine untergeordnete Rolle spielen. Zusammenfassend bietet sich für die Findung eines möglichen Kompromisses folgender Ablauf an: Zunächst wird eine vertretbare Bestrahlungszeit festgesetzt, aufgrund derer dann die Triggerschwelle und damit die Größe der Amplituden-Toleranz berechnet wird. Die maximale Amplitude der Tumorbewegung lässt sich bei gegebener Triggerschwelle aus einer 4D-CT-Aufnahme erhalten. Diese Amplitude wird dann bei der Bestimmung des Sicherheitssaumes berücksichtigt. Über eine Simulation der Dosisakkumulation lässt sich schließlich für das bewegte Zielvolumen die resultierende Dosisverteilung berechnen und der Bestrahlungsplan gegebenenfalls anpassen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Die heutigen modernen Verfahren der Strahlentherapie, wie die konformale Feldbegrenzung (CRT) oder die Intensitätsmodulierte Bestrahlung (IMRT) wurden dazu geschaffen, um die Dosis im Millimeterbereich genau auf das Zielvolumen zu begrenzen und dabei das umgebende gesunde Gewebe und mögliche Risikoorgane bestmöglich zu schonen. Leider führen unvermeidliche Organbewegungen, Lagerungsfehler des Patienten und Ungenauigkeiten in der Erkennung des karzinomatösen Gewebes dazu, dass diese Genauigkeit für einige Indikationen unter klinischen Bedingungen nicht erreicht werden kann. Daher setzt sich diese Arbeit zum Ziel, den Einfluss dieser Faktoren auf die Bildgebung und die Dosisapplikation zu untersuchen und Strategien vorzustellen, wie trotz solcher Fehlerquellen eine bessere Konformität der Bestrahlung gewährleistet werden kann. In dieser Arbeit wurde strikt nach interfraktionellen und intrafraktionellen Variationen unterschieden, da die Möglichkeiten, wie auf solche Variationen reagiert werden kann, für beide Gruppen sehr unterschiedlich ausfallen. Während für die interfraktionellen Bewegungen eine Kontroll-Aufnahme vor jeder Bestrahlung genügt, müssen die intrafraktionellen Organbewegungen laufend erfasst werden, was einen wesentlich höheren technischen Aufwand erfordert. Die Ergebnisse der Untersuchungen sollen in diesem Kapitel zusammengefasst und ein kurzer Ausblick auf zukünftige Entwicklungen auf diesem Gebiet gegeben werden.

Interfraktionelle Variationen

Zu der Gruppe der interfraktionellen Veränderungen zählen in erster Linie drei mögliche Fehlerquellen: Ungenauigkeiten in der Organsegmentierung, Lagerungsfehler des Patienten und innere Organbewegungen, die auf einer größeren Zeitskala ablaufen und so innerhalb einer einzelnen Fraktion keine Auswirkung zeigen. Organ-Einzeichnungen hängen (neben der Qualität der bildgebenden Verfahren) in erster Linie von der Erfahrung des Arztes ab, der die Segmentierung durchführt. Abweichungen, die sich bei Einzeichnungen durch verschiedene Ärzte ergeben, lassen sich allenfalls statistisch auswerten, es gibt jedoch kein objektives Kriterium für die Bewertung einzelner Einzeichnungen. Daher wurde dieser Punkt im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter analysiert. Lagerungsfehler und innere Organbewegungen wurden anhand von zwei Prostatapatienten mit wöchentlichen Kontroll-CT's und zwei Paraspinalpatienten mit täglichen Kontroll-CT's untersucht.

Im Fall der Prostatapatienten zeigten sich insbesondere für die nahen Risikoorgane - Blase und Rektum - starke Verformungen und Volumenveränderungen, die z.T. auch das Zielvolumen zu einer ausweichenden Bewegung zwingen. Daher wäre eine jeweilige Neuplanung für jede einzelne Fraktion - falls technisch realisierbar - das beste Vorgehen, um die applizierte Dosis optimal auf das Zielvolumen zu konzentrieren. Es wurde jedoch gezeigt, dass aufgrund der starren Struktur der Prostata auch eine Repositionierung des Patienten auf Basis der Lage der Prostata zu der gewünschten Verbesserung der Dosisverteilung führt. In diesem Fall ist jedoch in seltenen Fällen (falls sich Zielvolumen und Risikoorgan nähern) mit einem Dosisanstieg im Risikoorgan zu rechnen. Um die mittlere Lage und Bewegung der einzelnen Organe besser einschätzen zu können, wurde von mir ein Tool entwickelt, welches die Organpositionen aus verschiedenen CT's überlagert und so eine »Karte« mit Aufenthaltswahrscheinlichkeiten erstellt. Damit ist es möglich, bei einer nicht-täglichen Lagerungskorrektur die Einzeichnung der Organe und der Sicherheitssäume nach den ersten Fraktionen zu überarbeiten.

Die Paraspinalpatienten zeigten aufgrund der rigiden strukturellen Gegebenheiten praktisch ausschließlich Lagerungsfehler; dadurch war es möglich, die Dosis für alle Einzelfraktionen zu berechnen und anschließend zu einer Gesamtdosisverteilung aufzuaddieren. Hierfür wird eine voxelbasierte Zuordnung des Planungs-CT's zu den einzelnen Kontroll-CT's benötigt, was in diesem Fall aufgrund der fehlenden Verformungen und Volumenänderungen gegeben ist. Mit Hilfe dieser Technik wurde im Rahmen dieser Arbeit gezeigt, welche Auswirkungen die gemessenen Lagerungsfehler auf die Gesamtdosisverteilung am Ende des Bestrahlungszyklus haben. Es wurden außerdem verschiedene Strategien zur Korrektur dieser Lagerungsfehler vorgestellt und deren Einfluss auf die Dosisverteilung untersucht. Zusammenfassend lässt sich daraus schließen, dass mit der Bestimmung und Korrektur eines systematischen Fehlers auf Basis der gemessenen Abweichungen der ersten Fraktionen eine Unterdosierung im Zielvolumen und eine Überdosierung im Risikoorgan weitestgehend vermieden werden kann. Auch hier gilt jedoch, dass sich durch tägliche Lagerungskontrollen die Konformität der Bestrahlung noch weiter steigern lässt. Dies gilt insbesondere dann, wenn sich ein Trend einer Bewegung im Verlauf der Behandlung herauskristallisiert, da dieser nicht durch eine Mittelwertbildung vorangeganger Fraktionen ausreichend berücksichtigt werden kann. Da mittlerweile automatische Matching-Tools zur Verfügung stehen, sollte für komplizierte anatomische Gegebenheiten wie im Falle der Paraspinalpatienten eine rasche und sichere tägliche Lagerungskorrektur bereits heute möglich sein.

Intrafraktionelle Variationen

Zu der Gruppe der intrafraktionellen Veränderungen zählen Patienten- bzw. Organbewegungen, die während einer einzelnen Fraktion ablaufen und meist durch die Atmung oder den Herzschlag hervorgerufen werden. Um solche Effekte untersuchen zu können, wurde speziell für diese Arbeit ein Lungenphantom mit einem simulierten Lungenkarzinom konstruiert, welches verschiedene Bewegungen, die der menschlichen Atmung nachempfunden sind, ausführen kann.

Zur Behandlung von Tumoren, die intrafraktionellen Bewegungen unterworfen sind, gibt es zwei grundsätzliche Strategieansätze: Während das Tracking, also das ständige Nachführen des Therapiestrahls derzeit noch sehr schwer zu realisieren ist, ist das *Gating*, also das phasen- bzw. amplitudenkorrelierte Ein- und Ausschalten des Therapiestrahls mit der entsprechenden Technik durchaus in näherer Zukunft durchführbar. Daher verfolgt diese Arbeit den zweiten Ansatz, und untersucht alle für eine gegatete Bestrahlung benötigten Schritte. Dabei setzt diese Strategie bereits bei der Bildgebung an: Um den Patienten innerhalb einer definierten Atemphase zu bestrahlen, muss die Anatomie und Lage der zu berücksichtigenden Organe in dieser Phase bekannt sein. Es wurden daher in einem ersten Schritt Effekte untersucht, die eine solche Atembewegung auf die Bildgebung hat. Dabei zeigte sich, dass bei einer gewöhnlichen Aufnahme des bewegten Phantoms im CT die Form und Größe des Tumors in keiner Weise adäquat rekonstruiert werden konnte, und es zu massiven Verzerrungen der tatsächlichen Tumorform kommt. Durch eine atemphasenkorrelierte Umsortierung der einzelnen CT-Schichten war es zwar möglich, dass wahre Tumorvolumen zu rekonstruieren, hierfür wird jedoch ein Markersystem benötigt, welches in dieser Form nicht auf den Patienten übertragbar ist. Seit kurzem besteht jedoch die Möglichkeit, mit Hilfe eines modernen 4D-Computertomographen atemphasenkorrelierte Aufnahmen des Patienten zu machen, bei denen durch eine langsame Bildakquisition so viele Einzelprojektionen aufgenommen werden, dass genügend Daten für die gleichzeitige Rekonstruktion verschiedener Atemphasen zur Verfügung stehen. Eine solche Aufnahme wurde ebenfalls mit dem bewegten Phantom gemacht und es war damit möglich, quasistatische Aufnahmen der tatsächlichen Tumorform zu erhalten. Für reale Patienten wird ein Gating-System benötigt, welches die jeweilige Atemphase erkennt und so Rekonstruktionen verschiedener Phasen erlaubt. Hierfür wurde ein kommerzielles System verwendet, welches das Atemsignal über einen am Brustkorb befestigten Drucksensor generiert.

Bei der anschließenden Bestrahlung muss der Therapiestrahl so gesteuert werden, dass der Patient nur dann bestrahlt wird, wenn er sich in der richtigen (zum aufgenommenen 4D-CT passenden) Atemphase befindet. Dabei muss ein Kompromiss zwischen der Größe des Toleranzbereichs um die entsprechende Atemphase und der Bestrahlungszeit gefunden werden, da ein zu kleines Gating-Fenster die benötigte Zeit signifikant um bis zu 100% erhöht. Mit Hilfe des Phantoms wurden verschiedene Ansätze untersucht und filmdosimetrisch ausgewertet. Zusätzlich wurde die Atembewegung auch unter Verwendung der Planungssoftware simuliert. Aus den Ergebnissen der Untersuchungen lässt sich schließen, dass bereits durch eine gegatete Bestrahlung mit einem Gating-Fenster, dass der halben Amplitude entspricht, eine wesentliche Verbesserung der Dosisverteilung erzielt werden kann, wobei sich die Gesamt-Bestrahlungszeit um maximal 30% erhöht.

Um auch für bewegte Organe eine Lagerungskontrolle unmittelbar vor der Bestrahlung durchführen zu können und ein bildgebendes Verfahren direkt am Linearbeschleuniger zur Verfügung zu stellen, wird derzeit in Kollaboration mit der Firma Siemens ein in den Beschleuniger integrierter Cone-Beam-CT-Scanner entwickelt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde damit erstmals auch ein Verfahren realisiert, das es ermöglicht, aus den Einzelprojektionen vierdimensionale Rekonstruktionen zu erstellen. Diese Technik wurde am bewegten Phantom und bereits auch an einem Patienten mit einem Lungenkarzinom angewandt, wobei sich zeigte, dass eine phasenkorrelierte Lagerungskontrolle und eine Untersuchung der tatsächlichen inneren Organbewegungen mit dieser Technik umsetzbar ist.

Um eine gegatete Bestrahlung klinisch anwendbar zu machen, werden in den folgenden Monaten noch weitere Entwicklungen und Tests an dem im DKFZ installierten Prototypen eines neuen Beschleunigers mit integriertem Cone-Beam-CT durchgeführt, bevor das Produkt unter dem Namen »Artiste« von der Firma Siemens auf den Markt gebracht werden kann. Mit dieser neuen Technik wird es dann möglich sein, trotz unvermeidlicher Organbewegungen und Lagerungsungenauigkeiten zu einer Präzision in der Dosisapplikation im Millimeterbereich vorzudringen. Insbesondere im Hinblick auf die klinische Umsetzbarkeit einer vierdimensionalen Behandlungsstrategie hat diese Arbeit mit der detaillierten Untersuchung der dafür benötigten Techniken und der daraus resultierenden Verbesserung der Bestrahlung einen wichtigen Beitrag geleistet.

Abbildungsverzeichnis

1.1	Prozentualer Anteil an der geschätzten Zahl der Krebsneuerkrankun-	
	gen in Deutschland im Jahr 2000	4
2.1	Schematische Darstellung der Volumendefinition nach dem ICRU Re-	
	port 50	8
2.2	Vergleichende Darstellung von konformierender und intensitätsmo-	
	dulierter Strahlentherapie.	10
2.3	Dosisakkumulation mittels Step-and-Shoot-Technik unter Verwen-	
	dung eines MLC.	11
3.1	Vakuummatratze als Lagerungshilfe, wie sie am DKFZ-Heidelberg	
	verwendet wird	15
3.2	PRIMATOM-Aufbau am DKFZ Heidelberg, bestehend aus einem auf	
	Schienen bewegten Computertomographen und dem Linearbeschleu-	
	niger	19
3.3	Lage des Zielvolumens und der wichtigsten Risikoorgane der Prosta-	
	tapatienten.	21
3.4	Aufenthaltswahrscheinlichkeiten für das CTV und die Risikoorgane	
	für einen Sagittal-Schnitt bei Prostata-Patient 2	23
3.5	Lage des Zielvolumens und des Rückenmarks der Paraspinalpatienten.	24
3.6	Streuungsdiagramm der ermittelten Positionsabweichungen des Ziel-	
	volumens vom Planungs-CT für alle Kontroll-CT's beider Patienten.	25
3.7	Verlauf der zunehmenden Positionsabweichung in AP-Richtung für	
	Paraspinal-Patient 1	26
3.8	Aufenthaltswahrscheinlichkeits-Verteilung für den Tumor und den	
	Spinalkanal für Paraspinal-Patient 2	26

3.9	Systematischer Fehler, der auf Basis der vorangegangenen Fraktionen	
	ermittelt wurde, in Abhängigkeit von der Fraktion bei den Paraspinal-	
	Patienten	28
3.10	DVH's der Zielvolumina und Risikoorgane des Prostata-Patienten 1	
	bei drei verschiedenen Behandlungsstrategien. \ldots . \ldots . \ldots .	31
3.11	DVH's der Zielvolumina und Risikoorgane des Prostata-Patienten 2	
	bei drei verschiedenen Behandlungsstrategien	32
3.12	DVH's der Blase für alle aufgenommenen CT's des Patienten 2 im	
	Falle einer Neuplanung	33
3.13	DVH's des Zielvolumens und des Rückenmarks für verschiedene Be-	
	handlungsstrategien bei Paraspinal-Patient 1	34
3.14	Gesamt-Dosisverteilungen für einen Sagittalschnitt bei Paraspinal-	
	Patient 1 für drei verschiedene Bestrahlungsmodalitäten	36
3.15	DVH's des Zielvolumens und des Rückenmarks für verschiedene Be-	
	handlungsstrategien bei Paraspinal-Patient 2.	36
3.16	Gesamt-Dosisverteilungen für einen Transversalschnitt bei Paraspinal-	
	Patient 2 für vier verschiedene Bestrahlungsmodalitäten	38
4.1	Atemverlaufskurven nach dem Modell von Lujan et al.	42
4.2	Ablauf einer atemphasenkorrelierten Bestrahlung bei Tumoren, die	
	atmungsbedingten Bewegungen unterworfen sind. \ldots \ldots \ldots	45
4.3	Aufbau des Lungenphantoms aus RW3-Platten mit eingearbeiteten	
	Lungenflügeln und einem Tumor.	48
4.4	Darstellung möglicher Scheibenformen für verschiedene Bewegungen.	
	Foto einer \cos^4 -Steuerscheibe mit dem Laufrädchen	49
4.5	Test daten für die am häufigsten verwendeten Steuerscheiben. 	51
4.6	Aufbau des Gating-Systems $\rm AZ-733V \ll des$ Herstellers Anzai Medical.	52
4.7	CT-Schichtaufnahme des Tumors bei ruhendem und bei bewegtem	
	Lungenphantom.	53
4.8	Tatsächliche Tumorform, wie sie sich bei einem unbewegten Lungen-	
	phantom ergibt, und scheinbare Tumorform eines unter Bewegung	
	aufgenommenen CT's.	54
4.9	Gemessene Markerabstände in Abhängigkeit von der CT-Schicht und	
	die daraus extrahierte Phantombewegung nach Abzug des Tischvor-	
	schubs	56

4.10	3D-Darstellung des Tumors in Ruhe und unter Bewegung. Abbildung	
	der mittels Umsortierung der Schichten erhaltenen Tumorformen.	57
4.11	Bildschirmfoto des Atemsignals und der erkannten Minima und Ma-	
	xima in der Syngo-Software des 4D-CT's	58
4.12	Sagittal-Schnitte durch das Zentrum des rekonstruierten Tumors für	
	ein unter Bewegung aufgenommenes 4D-CT	59
4.13	Überlagerte Darstellung aus jeweils derselben CT-Schicht für die Ausat	em-
	und Einatem-Position.	60
4.14	Aufbau des in den Beschleuniger integrierten Cone-Beam-CT	62
4.15	Verteilung der simulierten Atemphasen (und damit der jeweiligen	
	Position des Phantoms) für alle 720 Projektionen	63
4.16	Sagittal-Schnitte durch das Zentrum des rekonstruierten Tumors für	
	verschiedene Bewegungen und Rekonstruktions-Parameter	66
4.17	Sagittal-Schnitte durch das Zentrum des rekonstruierten Tumors für	
	verschiedene Atemphasen.	67
4.18	Frontalansicht der Patientenaufnahme für verschiedene Rekonstruk-	
	tionen	69
4.19	Vergleich des Atemsignals des Gating-Systems mit der scheinbaren	
	Bewegung des Zwerchfells	70
4.20	Positionsabweichung des bewegten Phantoms von seiner Ruhelage in	
	Abhängigkeit von der Zeit und das zugehörige Triggersignal	72
4.21	Form des eingebetteten Tumors des Lungenphantoms mit den drei	
	ausgewählten Filmebenen.	73
4.22	Dosisverteilung für eine statische, nicht-gegatete und gegatete Be-	
	strahlung für Filmebene 1	77
4.23	Dosisverteilung für eine statische, nicht-gegatete und gegatete Be-	
	strahlung für Filmebene 3	78
4.24	Dosis-Volumen-Histogramme für verschiedene Bestrahlungsmodali-	
	täten unter Verwendung von Gating.	80
4.25	Simulierte Dosisverteilung für eine cos^2 - bzw. cos^4 -Bewegung	81

Tabellenverzeichnis

3.1	Volumenänderung des Rektums und der Blase in den Kontroll-CT's	
	gegenüber dem Planungs-CT.	22
4.1	Anzahl der Projektionen innerhalb eines gegebenen Toleranz-Bereichs	
	für eine 4D-Rekonstruktion am Cone-Beam-CT	65
4.2	Gemessene Gesamt-Bestrahlungsdauer für verschiedene Gating-Pro-	
	zeduren, verglichen mit der Zeit, die für eine nicht-gegatete Bestrah-	
	lung benötigt wird.	75
4.3	Mittlere, Minimal- und Maximal-Dosis für den Tumor bei unter-	
	schiedlichen Bestrahlungsprozeduren.	79

Literaturverzeichnis

- [Bal1998] J. M. Balter, K. L. Lam, C. J. McGinn, T. S. Lawrence, R. K. Ten Haken: Improvement of CT-based treatment-planning models of abdominal targets using static exhale imaging, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 41, 939-943 (1998)
- [Ben1993] R. Bendl, J. Pross, M. A. Keller, J. Buerkelbach, W. Schlegel: VIRTUOS
 A program for VIRTUal radiOtherapy Simulation, In: Computer Assisted Radiology, Hrsg.: H. U. Lemke, Springer (Berlin) 676-682 (1993)
- [Bor2004] T. Bortfeld, S. B. Jiang, E. Rietzel: Effects of motion on the total dose distribution, Semin. Radiat. Oncol. 14, 41-51 (2004)
- [Dua2003] J. Duan, S, Shen, J. B. Fiveash, I. A. Brezovich, R. A. Popple, P. N. Pareek: Dosimetric effect of respiration-gated beam on IMRT delivery, Med. Phys. 30, 2241-2252 (2003)
- [Fio1998] C. Fiorino, M. Reni, A. Bolognesi, G. M. Cattaneo, R. Calandrino: Intraand inter-observer variability in contouring prostate and seminal vesicles: implications for conformal treatment planning, Radiother. Oncol. 47, 285-292 (1998)
- [Gie2005] D. P. Gierga, J. Brewer, G. C. Sharp, M. Betke, C. G. Willett, G. T. Y. Chen: The correlation between internal an external markers for abdominal tumors: implications for respiratory gating, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 61, 1551-1558 (2005)
- [Gil2001] L. Gilbeau, M. Octave-Prignot, T. Loncol, L. Renard, P. Scalliet, V. Gregoire: Comparison of setup accuracy of three different thermoplastic masks for the treatment of brain and head and neck tumors, Radiother. Oncol. 58, 155-162 (2001)

- [Gro2002] B. A. Groh, J. H. Siewerdsen, D. G. Drake, J. W. Wong, D. A. Jaffray: A performance comparison of flat-panel imager-based MV and kV cone-beam CT, Med. Phys. 29, 967-975 (2002)
- [Hug2003] G. D. Hugo, N. Agazaryan, T. D. Solberg: The effects of tumor motion on planning and delivery of respiratory-gated IMRT, Med. Phys. 30, 1052-1066 (2003)
- [Icr1993] ICRU Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, International Commission on Radiation Units and Measurements (1993)
- [Icr1999] ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50), International Commission on Radiation Units and Measurements (1999)
- [Jaf2002] D. A. Jaffray, J. H. Siewerdsen, J. W. Wong, A. A. Martinez: Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 53, 1337-1349 (2002)
- [Jia2003] S. B. Jiang, C. Pope, K. M. Al Jarrah, J. H. Kung, T. Bortfeld, G. T. Y. Chen: An experimental investigation on intra-fractional organ motion effects in lung IMRT treatments, Phys. Med. Biol. 48, 1773-1784 (2003)
- [Kea2001] P. J. Keall, V. R. Kini, S. S. Vedam, R. Mohan: Motion adaptive x-ray therapy: a feasibility study, Phys. Med. Biol. 46, 1-10 (2001)
- [Kel1999] M.-A. Keller-Reichenbecher, T. Bortfeld, S. Levegrün, J. Stein, K. Preiser, W. Schlegel: Intensity modulation with the »step and shoot« technique using a commercial MLC: a planning study, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 45, 1315-1324 (1999)
- [Kid2004] Krebs in Deutschland, 4. überarbeitete Auflage, Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, Saarbrücken (2004)
- [Lag2001] F. J. Lagerwaard, J. R. Van Sornsen de Koste, M. R. J. Nijssen-Visser, R. H. Schuchhard-Schipper, S. Swat Oei, A. Munne, S. Senan: *Multiple »slow« CT scans for incorporating lung tumor mobility in radiotherapy planning*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **51**, 932-937 (2001)
- [Liv2004] J. E. Livsey, Y. P. Wylie, R. Swindell, V. S. Khoo, R. A. Cowan, J. P. Logue: Do differences in target volume definition in prostate cancer lead to clinically relevant differences in normal tissue toxicity?, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 60, 1076-1081 (2004)
- [Loh1999] F. Lohr, J. Debus, C. Frank, K. Herfarth, O. Pastyr, B. Rhein, M. L. Bahner, W. Schlegel, M. Wannenmacher: Non-invasive patient fixation for extracranial stereotactic radiotherapy, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 45, 521-527 (1999)
- [Low1998] D. A. Low, W. B. Harms, S. Mutic, J. A. Purdy: A technique for the quantitative Evaluierung of dose distributions, Med. Phys. 25, 656-661 (1997)
- [Low2003] D. A. Low, M. Nystrom, E. Kalinin, P. Parikh, J. F. Dempsey, J. D. Bradley, S. Mutic, S. H. Wahab, T. Islam, G. Christensen, D. G. Politte, B. R. Whiting: A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized CT scans acquired during free breathing., Med. Phys. 30, 1254-1263 (2003)
- [Luj1999] A. E. Lujan, E. W. Larsen, J. M. Balter, R. K. Ten Haken: A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations, Med. Phys. 26, 715-720 (1999)
- [Mal2000] S. Malone, J. Szanto, G. Perry, L. Gerig, S. Manion, S. Dahrouge, J. Crook: A prospective comparison of three systems of patient immobilization for prostate radiotherapy, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 48, 657-665 (2000)
- [Mec2002] J. G. Mechalakos, G. S. Mageras, M. J. Zelefsky, O. Lyass, M. van Herk, H. M. Kooy, S. A. Leibel, C. C. Ling: *Time trendsin organ position and volume in patients receiving prostate three-dimensional conformal radiotherapy*, Radiother. Oncol. **62**, 261-265 (2002)
- [Mei1999] G. J. Meijer, M. van den Brink, M. S. Hoogeman, J. Meinders, J. V. Lebesque: Dose-wall histograms and normalized dose-surface histograms for the rectum: a new method to analyze the dose distribution over the rectum in conformal radiotherapy, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 45, 1073-1080 (1999)
- [Nei2003] T. Neicu, H. Shirato, Y. Seppenwoolde, S. B. Jiang: Synchronized moving aperture radiation therapy (SMART): average tumour trajectory for lung patients, Phys. Med. Biol. 48, 587-598 (2003)

- [Ozh2002] C. Ozhasoglu, M. J. Murphy: Issues in respiratory motion compensation during external-beam radiotherapy, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 52, 1389-1399 (2002)
- [Pre1997] K. Preiser, T. Bortfeld, K. Hartwig, W. Schlegel, J. Stein: A new program for inverse radiotherapy planning, In: Proc. of the XIIth International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy, Hrsg.: D. D. Leavitt, Medical Physics Publishing (Madison) 425-428 (1997)
- [Rie2005] E. Rietzel, G. T. Chen, N. C. Choi, C. G. Willet: Four-dimensional imagebased treatment planning: target volume segmentation and dose calculation in the presence of respiratory motion., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 61, 1535-1550 (2005)
- [Sch2001] W. Schlegel, A. Mahr (Hrsg.): 3D Conformal Radiation Therapy, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (2001)
- [Sch2002] W. Schlegel, J. Bille (Hrsg.): Medizinische Physik 2: Medizinische Strahlenphysik, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (2002)
- [Sep2002] Y. Seppenwoolde, H. Shirato, K. Kitamura, S. Shimizu, M. van Herk, J. V. Lebesque, K. Miyasaka: Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 53, 822-834 (2002)
- [Son2005] J. J. Sonke, L. Zijp, P. Remeijer, M. van Herk: Respiratory correlated cone beam CT, Med. Phys. 32, 1176-1186 (2005)
- [Val1999] R. K. Valicenti, J. W. Sweet, W. W. Hauck, R. S. Hudes, T. Lee, A. P. Dicker, F. M. Waterman, P. R. Anne, B. W. Corn, J. M. Galvin: Variation of clinical target volume definition in three-dimensional conformal radiation therapy for prostate cancer, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 44, 931-935 (1999)
- [Ved2003] S. S. Vedam, P. J. Keall, V. R. Kini, H. Mostafavi, H. P. Shukla, R. Mohan: Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal, Phys. Med. Biol. 48, 45-62 (2003)
- [Wac2002] S. Wachter, N. Gerstner, D. Dorner, G. Goldner, A. Colotto, A. Wambersie, R. Potter: The influence of a rectal balloon tube as internal immobilization

device on variations of volumes and dose-volume histograms during treatment course of conformal radiotherapy for prostate cancer, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **52**, 91-100 (2002)

- [Web2001] S. Webb: Intensity-Modulated Radiation Therapy, IOP Publishing Bristol and Philadelphia (2001)
- [Wu2001] J. Wu, T. Haycocks, H. Alasti, G. Ottewell, N. Middlemiss, M. Abdolell, P. Warde, A. Toi, C. Catton: Positioning errors and prostate motion during conformal prostate radiotherapy using on-line isocentre set-up verification and implanted prostate markers, Radiother. Oncol. 61, 127-133 (2001)
- [Yan1997] D. Yan, J. Wong, F. Vicini, J. Michalski, C. Pan, A. Frazier, E. Horwitz, A. Martinez: Adaptive modification of treatment planning to minimize the deleterious effects of treatment setup errors, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 38, 197-206 (1997)

Danksagung

Diese Arbeit wäre kaum zustande gekommen ohne die Unterstützung zahlreicher Kollegen und Freunde, denen ich an dieser Stelle noch einmal ausdrücklich danken möchte.

An erster Stelle gilt der Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Uwe Oelfke, der trotz einer stetigen Vergrößerung seiner Arbeitsgruppe und einem stets vollen Terminkalender bei Fragen oder Problemen immer für mich da war und dieser Arbeit viele Impulse verliehen hat.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Wolfgang Schlegel für die freundliche Aufnahme als Doktorand in seiner Abteilung »Medizinische Physik«.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Herrn Prof. Dr. Josef Bille für seine Bereitschaft, die vorliegende Arbeit als Gutachter zu lesen und zu bewerten.

Desweiteren gilt mein Dank der gesamten Arbeitsgruppe, insbesondere:

Dr. Simeon Nill für seinen unermüdlichen Einsatz bei jeglicher Art von Computerproblemen, aber auch seine Mithilfe bei den experimentellen Messungen und vielem mehr,

Thomas Tücking, der mit seinen Erfahrungen auf dem Gebiet der Elektronik die experimentellen Ergebnisse dieser Arbeit maßgeblich mitzuverantworten hat,

Dr. Bernd Hesse und dem Rest des ACBT-Teams für die Ratschläge in Bezug auf die Arbeit oder einfach nur die vielen netten Gespräche,

Gernot Echner, Clemens Lang und der gesamten mechanischen Werkstatt für die Konstruktion des beweglichen Phantoms, sowie der klinischen Kooperationseinheit für die Bereitstellung der Patientendaten,

Dr. Carsten Thierfelder von der Firma Siemens für seine Bereitschaft zu Messungen am 4D-CT und

meinen Zimmergenossen Dr. Hanitra Szymanowski, Ina Kyas, Dr. Christian Thieke und Martin Tacke für die vielen Gespräche und die nette Arbeitsatmosphäre.

Schließlich danke ich meinen Eltern, die mich während des Studiums finanziell unterstützt haben, wodurch es mir überhaupt erst möglich war, diesen Weg einzuschlagen.

Mein größter Dank gilt jedoch meiner Frau Isabell, die mir so manche nächtliche Überstunde während des Schreibens verziehen hat, und zu allem Überfluss auch noch ihre Freizeit für die Korrektur dieser Arbeit geopfert hat.