

Aus der unfallchirurgischen Klinik der Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Universität zu Heidelberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. Udo Obertacke)

**Entwicklung verschiedener Techniken zur Verbesserung der Genauigkeit der  
Kypho-IORT (Intraoperative Radiotherapie kombiniert mit Kyphoplastie) bei  
Wirbelkörpermetastasen mit dem Ziel der Dosisoptimierung sowie  
individuellen Dosisverschreibung**

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

vorgelegt von  
Elisabeth Mohs

aus  
Heidelberg  
2022

Dekan: Prof. Dr. med. Sergeij Goerd  
Referent: PD Dr. med. Frederic Bludau

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Grundlagen .....	1
1.2	Geschichtliche Entwicklung .....	5
1.3	Grundvoraussetzungen, Indikationen und Kontraindikationen .....	6
1.4	Ablaufskizzierung .....	8
1.5	Offene Fragen .....	10
2	Material und Methodik .....	11
2.1	Die Standard-Kypho-IORT .....	11
2.2	Das Intrabeam-System .....	14
2.3	Intraoperatives Cone-Beam-Computed-Tomography (CBCT) für die Dosisberechnung (Post-Planning) .....	17
2.4	Navigationsmöglichkeiten an der Wirbelsäule .....	19
2.4.1	Navigation zur Platzierung von Pedikelschrauben .....	20
2.4.2	Navigation zur intraoperativen Bestrahlung .....	20
2.4.2.1	Navigation mittels oberflächen-referenziertem Fluoroskopie-3-D- Matching .....	20
2.4.2.2	Syngo-Needle-Guidance (I-Guidance) .....	22
2.4.2.3	Robotergesteuerte Kypho-IORT .....	22
2.5	Mögliche Lösungsansätze zur Dosisoptimierung/Stepping .....	24
2.6	Versuch an der Körperspende .....	25
2.6.1	Versuch an der Wirbelsäule .....	26
2.6.2	Versuch an simulierten Weichteiltumoren / Niere .....	27
2.6.3	Versuch am Gehirn .....	27
2.7	Klinische Anwendung mittels Needle-Guidance .....	28
2.7.1	Anwendung am Wirbelsäulenmodell .....	28
2.7.2	Klinische Anwendung am Patienten .....	29
3	Ergebnisse .....	32
3.1	Ergebnisse des Versuchs an der Körperspende .....	32
3.1.1	Ergebnisse des Versuchs mittels Roboter .....	32
3.1.1.1	Schädel/Gehirn .....	32
3.1.1.2	Simulierte Weichteiltumoren/Niere .....	32

3.1.1.3	Wirbelsäule.....	33
3.1.2	Oberflächennavigation .....	33
3.1.2.1	Ergebnisse des Versuchs mittels Dornfortsatzklemme.....	33
3.1.2.2	Ergebnisse des Versuchs mit Oberflächen-Fiducials .....	33
3.1.3	Ergebnisse des Versuchs mittels Needle-Guidance an der Körperspende.....	34
3.2	Ergebnisse mittels Needle-Guidance am Modell .....	34
3.3	Ergebnisse der klinischen Anwendung mittels Needle-Guidance .....	41
4	Diskussion.....	54
4.1	Versuch an der Körperspende .....	54
4.1.1	Roboterassistierte Durchführbarkeit.....	54
4.1.2	Optische Navigation .....	57
4.1.2.1	... mittels Referenzklemme .....	57
4.1.2.2	... mittels Oberflächen-Fiducials.....	58
4.1.3	SyngoShare-Needle-Guidance .....	58
4.2	Klinische Anwendung mit SyngoShare-Needle-Guidance .....	59
5	Zusammenfassung.....	65
6	Literaturverzeichnis .....	68
6.1	Textreferenzen.....	68
6.2	Bild- und Tabellenreferenzen.....	73
7	Abkürzungsverzeichnis .....	79
8	Lebenslauf .....	80
9	Danksagung.....	84
10	Anhang.....	85
10.1	Ethikantrag für Versuch an der Körperspende.....	85
10.2	Studienprotokoll der Körperspende.....	92
10.3	Ethikvotum zur Körperspende.....	96

## 1 Einleitung

### 1.1 Grundlagen

Die Kypho-IORT ist ein operativer Kombinationseingriff, bei dem einseitig die intraoperative Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen mit Röntgenstrahlung sowie eine Kyphoplastie durchgeführt werden. Der Vorteil dieser Behandlung liegt in der tumorziden Wirkung der IORT in einseitiger Kombination mit exzellenter und sofortiger Schmerzstillung durch die Zementaugmentation des geschwächten Wirbelkörpers. Diese Kombinationsoperation wird minimalinvasiv durchgeführt, was einen kurzen stationären Aufenthalt sowie gute Wundheilung aufgrund der geringen Morbidität zum Vorteil hat (Wenz 2010). Ursprünglich wurde das Intrabeam-System für stereotaktische intraoperative Bestrahlung von malignen Hirntumoren im Jahr 1992 am MIT entwickelt (Stücklschweiger 1995). Diese Anwendung wurde aufgrund von technischen Problemen zunächst verworfen; die Fa. Carl Zeiss Meditech kaufte das Patent und entwickelte es zu einem sicheren Medizinprodukt weiter. Kurz darauf wurden neue Anwendungsgebiete erschlossen, beispielsweise die Bestrahlung des Mammakarzinoms (Vaidya 2014).

Heutzutage ist die Therapie des Mammakarzinoms die am weitesten verbreitete Anwendung des Intrabeam-Systems (Vaidya 2004). Das Karzinom wird dabei erst reseziert, im Anschluss wird das Tumorbett mit der niedrig energetischen Röntgenstrahlung (50 kV) bestrahlt, um die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs zu verringern. Mittlerweile wird es bei bestimmter Konstellation als Äquivalent zur postoperativen perkutanen klassischen Bestrahlung mittels Linearbeschleuniger (Extracorporeal-Beam-Radiation-Therapy (EBRT)) angesehen (Vaidya 2004). Bei der Kypho-IORT erfolgt im Gegensatz zur Anwendung beim Mammakarzinom keine chirurgische Resektion der Metastase und intraoperativer Radiotherapie des Tumorbetts, sondern die gesamte spinale Metastase wird mit einer ablativen Dosis bestrahlt und der Wirbelkörper anschließend mit Zement stabilisiert. Die Attraktivität der Kypho-IORT als Kombinationsverfahren aus operativer Therapie und Bestrahlung besteht darin, dass zwei Behandlungen gemeinsam und einseitig durchgeführt werden, nämlich die lokale Ablation der spinalen Metastase und die unmittelbare

Stabilisierung des Wirbelkörpers. Dies spart Zeit, was notwendig ist, um das Tumorwachstum so früh wie möglich einzudämmen und gleichzeitig eine kombinierte, aggressive Therapie zu beginnen (Wenz 2010, Bludau 2019). Da die Kypho-IORT minimalinvasiv durchgeführt wird, beträgt der stationäre Aufenthalt meist nur wenige Tage. Ferner ist somit eine unterbrechungsfreie Systemtherapie unabhängig der Bestrahlung möglich, was sonst ein häufiges Therapiedilemma darstellt (Schmidt 2012, Bludau 2020). Bei der Operation werden pro Wirbel nur zwei kleine Einschnitte lateral der Dornfortsätze benötigt, über diesen Korridor erfolgen sowohl die Bestrahlung als auch die Kyphoplastie transpedikulär. Durch diese minimalinvasive Chirurgie kann die Morbidität des Eingriffs auf ein Minimum reduziert werden (Wenz 2010). Der kurze Krankenhausaufenthalt ermöglicht den meist palliativ erkrankten Patienten eine rasche Rückkehr in das gewohnte Lebensumfeld und erhöht damit wiederum die Lebensqualität.

Die Kypho-IORT ist im Gegensatz zur reinen Zementaugmentation (Vertebroplastie/Kyphoplastie) eine tumorzide Behandlung, die in der Lage ist, den Wirbelkörper zu sterilisieren. Die alleinige Zementaugmentation zeigt hierbei weder eine chemische noch eine thermische ablativ Wirkung (Deramond 1999, Verlaan 2003, Wegener 2012). Ein weiterer Vorteil dieses Verfahrens ist der steile Dosisabfall, der einerseits eine hohe Dosis in der Metastase garantiert und andererseits kritische angrenzende Gewebe (Organs at Risk) wie das Rückenmark schont (Bludau 2018).

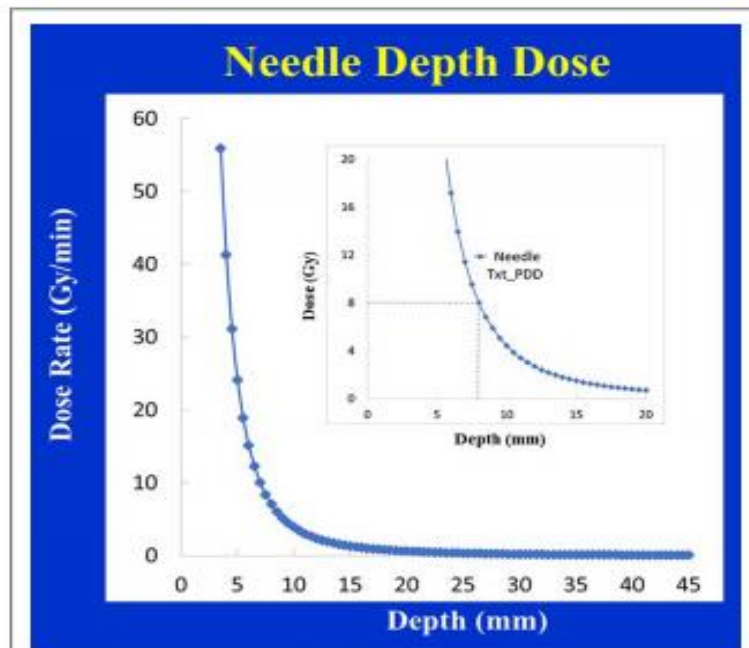


Abbildung 1: Dosis-Tiefen-Diagramm, das einen steilen Dosisabfall bereits nach kurzer Eindringtiefe im Medium Wasser zeigt. Da die Strahlenquelle direkt ins Tumorbett eingebracht wird, kann eine effektive Dosis in der Metastase und gleichzeitig ein steiler Dosisabfall erzeugt werden, der das Rückenmark schützt (Sethi, A. et al: Intraoperative Radiotherapy with Intra-beam: Technical and Dosimetric Considerations. *Frontiers in Oncology*, 2008, Volume 8, Issue 54).

Eine möglichst präzise Positionierung des Isozentrums bzw. des Strahlenapplikators im Zentrum der Metastase ist deshalb Voraussetzung, um eine bestmögliche konformale Bestrahlung zu erzielen. Eine konformale Radiatio liegt vor, wenn bildgebungsgestützt einerseits eine präzise Bestrahlung der gesamten Metastase (inklusive Sicherheitsabstand) und andererseits eine optimale Schonung des angrenzenden Gewebes ermöglicht wird (München 2014).

## Einleitung

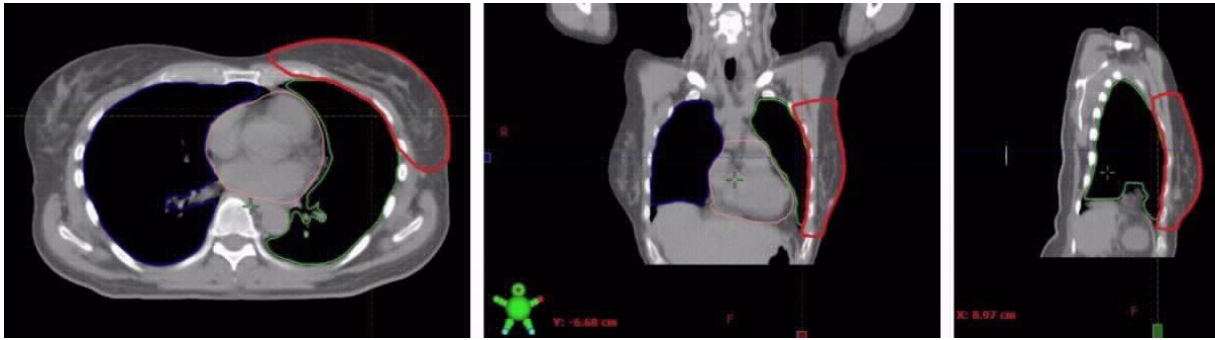


Abbildung 2: Konformale Bestrahlung. Konturierung des Zielvolumens und der Risikoorgane. Hier wird nur das rot umrandete Volumen bestrahlt. Durch einen steilen Dosisabfall können angrenzende Gewebe geschützt werden (Institut für Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München: 3D-konformale Strahlentherapie. Abrufdatum 06.02.2021; <https://www.radonc.med.tum.de/3drt>).



Abbildung 3: Das Intrabeam von Zeiss mit stabilem Stativ und beweglicher Strahlenquelle, auf die ein Applikator zur Bestrahlung aufgesetzt werden kann. (Das Intrabeam System der Fa. Zeiss. Carl-Zeiss Meditec AG).



Dies bedeutet auf der anderen Seite, dass Strahlenschutzaspekte im Vergleich zum konventionellen Linear-Beschleuniger eine untergeordnete Rolle spielen, da die Raumdosis aufgrund der begrenzten Eindringtiefe für das Personal gering ist. Somit weichen die baulichen Anforderungen an den OP-Saal nicht von einem normalen OP-Saal ab, in dem eine Fluoroskopie angewendet wird (Schneider 2014).

Einen Nachteil stellt der Personalbedarf für die Kypho-IORT dar. Sowohl die Strahlentherapeuten als auch die Wirbelsäulenchirurgen werden zeitgleich benötigt, da die Bestrahlung aufgrund der Gesetzeslage in Deutschland nur von einem Facharzt für Strahlentherapie indiziert und durchgeführt werden darf, gleichzeitig muss aus Gründen der Qualitätssicherung ein Strahlenphysiker die Therapie überwachen (Schmidt 2012). Dennoch ist die Kypho-IORT effizient, da sie im Vergleich zu einer multifraktionierten EBRT ein zeitsparendes und auch für die Patienten sicheres sowie erfolversprechendes Verfahren darstellt. Die Durchführung in Deutschland ist in jedem normalen OP möglich, der für die Anwendung von diagnostischen Röntgenstrahlen (Bildverstärker) zugelassen wurde (Kayser 2013). Zur sicheren Positionierung und Navigation des Bestrahlungspfades wird mindestens ein Bildverstärker benötigt, für die Beantwortung erweiterter wissenschaftlicher Fragestellungen empfiehlt sich hingegen eine intraoperative 3-D-Bildgebung (Schneider 2017). In Mannheim wird hierfür der Hybrid-OP mit einem Roboter-montierten Flat-Panel-Detektor (Artis Zeego) verwendet. Mit diesem ist ein Cone-Beam-CT möglich.

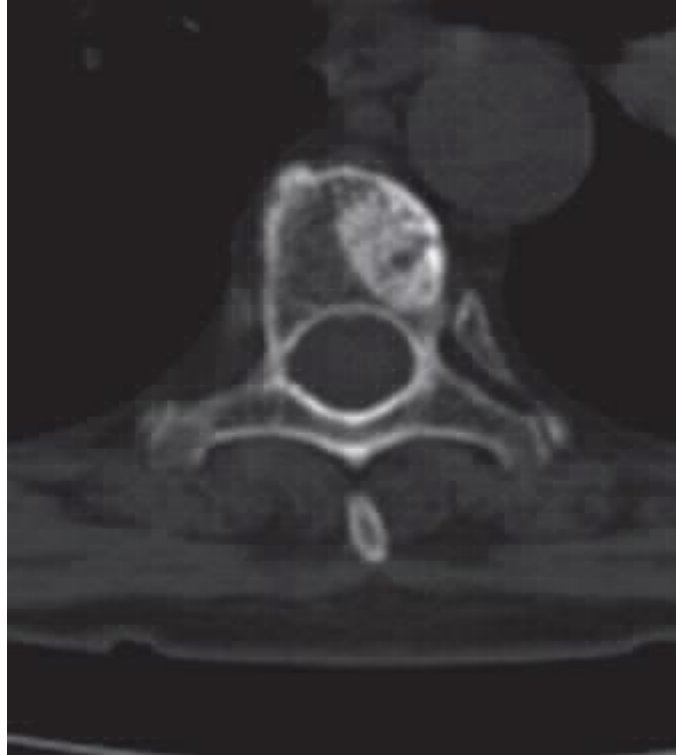
### **1.2 Geschichtliche Entwicklung**

Die Arbeitsgruppen Wenz und Obertacke planten im Jahr 2007, das Intrabeam-System auch für die Wirbelsäulenchirurgie zu modifizieren. Hierzu erfolgten Instrumentenentwicklung sowie Kadaver- und Machbarkeitsstudien im Jahr 2008 und im Jahr darauf die erste klinische Anwendung an der Universitätsklinik Mannheim (Bludau 2019). Die Technik wurde seither fortlaufend verbessert und inzwischen in Deutschland rund 140-mal erfolgreich angewendet (Wenz 2010). International gab es ca. 250 Anwendungen (Bludau 2019).

Eine Schwierigkeit bei der Adaptation des Systems für die Bestrahlung des Wirbelkörpers war insbesondere die Entwicklung eines geeigneten Applikators, der transpedikulär eingebracht wird (Needle-Applikator). Ferner ist das System bauartbedingt sowohl im Durchmesser als auch in der Länge des Applikators festgelegt (Bludau 2013). Der Applikator musste zudem für die erstmalige Anwendung im Knochen gegen Verbiegung geschützt werden – ein Problem, welches bei der Bestrahlung von Weichgewebe (z. B. Mamma) nicht auftritt. Die dafür entwickelten Hülsen werden transpedikulär über das gebräuchliche Kyphoplastie-Instrumentarium eingebracht (siehe Material-Teil dieser Arbeit, S. 17), die Positionierung der Hülse, die durch die Lage der Jamshidi-Nadel bestimmt wird, legt dabei die Richtung („Pfad“ oder „Trajektorie“) des Intrabeam-Systems mit Applikator fest. Auf dieser Achse befindet sich das Isozentrum der Bestrahlung.

### **1.3 Grundvoraussetzungen, Indikationen und Kontraindikationen**

Eine onkologische Grundvoraussetzung für die Durchführung einer jeden Bestrahlung und auch der Kypho-IORT ist ein präoperatives Staging-CT und Planungs-CT. Für die Anwendung der Kypho-IORT bestehen folgende Einschränkungen: Die Metastase ist auf den Wirbelkörper beschränkt, es darf keine Beteiligung oder Infiltration des Spinalkanals vorliegen (Bludau 2015).



*Abbildung 4: Eine osteoblastische Metastase, die auf den Wirbelkörper beschränkt ist. Hier kann die Kypho-IORT durchgeführt werden. (Gauter-Fleckenstein, G. et al: Strahlentherapie von Skelettmastasen. Osteonkologie, 2014, S: 275-280).*

Die zeitgleiche Therapie von maximal vier Wirbelkörpern mit einem summativen Zeitaufwand von insgesamt etwa zwei Stunden wird bisher als sinnvoll erachtet. Sind mehr als vier Wirbelkörper von der Metastasierung betroffen, sollten andere Therapieoptionen, wie die konventionelle Bestrahlung (EBRT), in Betracht gezogen werden. In der klinischen Anwendung hat sich die Indikation zur Kypho-IORT bei folgenden Gruppen herauskristallisiert: Zum einen bei Patienten mit symptomatischen Wirbelkörpermetastasen, die sich in einer palliativen Situation befinden, in der die operative Therapie primär zur Schmerzreduktion und zum Erhalt der Lebensqualität durchgeführt wird. Die Abtötung der Metastase ist bei geschätzter Lebensdauer von ca. sechs Monaten ein eher untergeordnetes Ziel. Gleichzeitig stellt die Methode eine derart geringe Morbidität dar, dass eine einzeitige Strahlentherapie den Krankenhausaufenthalt nicht verlängert und somit sichergestellt ist, dass bis zum Lebensende des Patienten in dieser Lokalisation kein Tumorprogress oder Rezidiv auftritt.

Auch die Lebenserwartung der palliativen Patienten wird durch neue systemische Therapien fortwährend verbessert und ist somit schlechter abzuschätzen (Coleman 2011, Atun 2018, The 2018). Bei der zweiten Gruppe handelt es sich hingegen um meist asymptomatische Patienten mit einer singulären Wirbelkörpermetastase, die bei der Routinekontrolle bildgebend aufgefallen ist. Früher wäre eine Intervention dieser Metastase erst erfolgt, wenn diese auch eine klinische Symptomatik entfaltet hätte. Dies ist aus unserer heutigen onkologischen Sicht obsolet. Eine frühe Intervention bei singulären oder vereinzelt Metastasen kann die generelle Tumorlast reduzieren und damit die Überlebensdauer wesentlich verbessern (Palma 2019). Insbesondere bei Entitäten von Mammakarzinom und Prostatakarzinom stellt dieses Konzept auch bei ossären Metastasen einen sinnvollen Therapieansatz dar (Bludau 2019). Deshalb ist das primäre Therapieziel bei dieser Gruppe die sichere Sterilisation der Metastase, die Morbidität des Eingriffes ist hier eher als untergeordnet anzusehen. Wenngleich hinsichtlich des primären Ziels (Tumorresektion/Tumorablation) äquivalente Behandlungsmethoden bestehen (En-bloc-Resektion, SBRT, Kypho-IORT) sollte aus unserer Sicht das Verfahren mit der geringsten Morbidität – ohne Kompromisse hinsichtlich der Langzeit-Tumorkontrolle einzugehen – gewählt werden (Wenz 2010, Bludau 2019).

Des Weiteren ist die Gewinnung von Probenmaterial zur rezeptorgerechten und unter Umständen Targeted-Therapie notwendig, insbesondere, da im Verlauf einer Tumorerkrankung der Rezeptorstatus der Metastase vom eigentlichen Primarius abweichen kann (Bludau 2019). Nicht nur, aber gerade für letztere Indikationsgruppe stellt daher die Präzision der Bestrahlung eine wesentliche Bedingung für eine erfolgreiche Behandlung dar.

### **1.4 Ablaufskizzierung**

Bisher wurde anhand der präoperativ durchgeführten CTs interdisziplinär ein virtuelles Isozentrum als Optimum definiert („geplantes Isozentrum“). Anhand des Planungs-CTs erfolgte schließlich die Simulation der Bestrahlung softwarebasiert mittels Monte-Carlo-Algorithmus (Radiance Fa. GMV) (Schneider 2017). Anschließend wurde durch den Operateur gedanklich die Umrechnung des 3-D-Ziels („geplantes Isozentrum“)

in ein 2-D-Röntgenbild durchgeführt. Dieses Ziel versucht der Operateur danach intraoperativ anhand der Jamshidi-Nadel mittels Fluoroskopie zu erreichen (Schneider 2017). Anschließend erfolgt intraoperativ eine Cone-Beam-CT-Darstellung mittels 3-D-Flat-Panel-Röntgen (Artis Zeego, Fa. Siemens).

An diesem Punkt erfolgt der Vergleich der intraoperativen mit der präoperativen 3-D-Bildgebung. Ein ‚Matching‘ wurde durchgeführt und die Lage des echten Isozentrums mit dem präoperativ geplanten Isozentrum verglichen. Mit der Lage des echten Isozentrums ging wiederum eine Dosis-Simulation einher, die auf den realen Dichtewerten des Wirbelkörpers beruht und damit eine exakte Berechnung der Dosisverteilung zulässt (Post-Planning) (Schneider 2017). Für die Berechnung der Dosis unter Beachtung der Dichte-Heterogenizität wurde der Begriff des ‚Precision-IORT‘ geprägt. Diese exakte Berechnung ist notwendig, da im Vergleich zu reinen Weichteilmetastasen oder Tumoren (z. B. Mamma-Ca) keine Abweichung der Dosisverteilung zum Wassermmodell auftritt. In einer vorherigen Studie (Promotionsarbeit Dr. Katharina Steinbach) konnte die Arbeitsgruppe bei der Überprüfung von zehn IORT-Anwendungen in Wirbelkörpern, die mittels Precision-IORT einem Post-Planning unterzogen wurden, zeigen, dass zwar in den meisten Fällen eine erfolgreiche, d. h. hinreichend dosis-applizierende Bestrahlung erfolgen konnte, die Genauigkeit weist hierbei jedoch eine erhebliche Streuung auf: „In 8 von 10 Fällen konnten nach der Berechnung mehr als 70 % des Metastasenvolumens mit mindestens 8 Gy bestrahlt werden, in 2 Fällen 100 %. In nur einem Fall lag die erwünschte Mindestbestrahlungsdosis von 8 Gy bei unter 50 % des behandelten Metastasenvolumens“ (Steinbach 2020). Es wurde die Frage aufgeworfen, ob eine Abdeckung des Tumolvolumens zu 100 % mit 8 Gy möglich ist, ohne eine kritische Dosis-Exposition des Myelons oder anderer Risikoorgane zu verursachen. In einer Dosis-Simulation wäre es bei fünf von zehn Anwendungen zu einer Überschreitung der Maximaldosis des Rückenmarks gekommen (Steinbach 2020).

**Folglich bleibt zur Verbesserung der Dosisbelegung nur die Optimierung der realen Lage des Isozentrums während der Operation.**

Als weitere Modifikationen, die sich hieraus ergeben können, besteht z. B. ein Stepping der Strahlenquelle und damit das Arbeiten mit mehreren Isozentren, um eine möglichst konformale Radiatio zu erzielen. Analoge Überlegungen sind bereits in die Therapie von größeren Tumoren bzw. Metastasen im Bereich des Gehirns sowie der Vagina eingeflossen (Schneider 2009, Ruder 2020).

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung und Überprüfung von verschiedenen Techniken zur Navigation und Erhöhung der Genauigkeit der Kypho-IORT, um das präoperativ geplante und als optimal definierte Isozentrum möglichst exakt intraoperativ zu treffen.

### **1.5 Offene Fragen**

Die wissenschaftlichen Fragestellungen, die sich daraus ergeben, lauten daher:

- 1. Wie lässt sich das geplante Isozentrum intraoperativ optimal erreichen (Navigation)?**
  - a. Kann dies mit bestehender Technologie erfolgen, ohne die Morbidität und die Dauer des Eingriffs zu erhöhen?**
  - b. Ist diese Technologie bereits für die medizinische Anwendung an Menschen zertifiziert und zugelassen?**
- 2. Ist ein ‚Stepping‘, d. h. das Nutzen von mehreren Isozentren auf einer vorgegebenen Achse, auch im Wirbelkörper möglich und umsetzbar?**

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Die Standard-Kypho-IORT

Die Standard-Kypho-IORT wird üblicherweise in einem orthopädisch-traumatologischen OP-Saal durchgeführt. Der Patient wird in Bauchlage auf dem Wirbelsäulenrahmen gelagert. Unter BV-Kontrolle wird dann der metastasierte Wirbel identifiziert. Das OP-Gebiet wird steril abgewaschen und abgedeckt, anschließend erfolgt das Team-Time-Out nach WHO-Kriterien. Daraufhin erfolgt erneut die Lokalisation des metastasierten Wirbels und unter BV-Kontrolle im anterioren-posterioren Strahlengang wird lateral der Pedikel die Stichinzision durchgeführt. Die Jamshidi-Nadeln, Punktionsnadel mit T-Handgriff und Durchmesser von 12 G, werden über die Stichinzision transpedikulär in den Wirbel eingeführt (Valdivieso-Casiquem 2015). Die Konvergenz sowie die absteigende Ausrichtung der Trajektorie erfolgt nach vorheriger Planung und in Abhängigkeit der Lage des geplanten Isozentrums.



Abbildung 5: Einbringen der Jamshidi-Nadel über den geplanten Pfad. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).



*Abbildung 6: Osteolyse eines Wirbelkörpers. Zwei über die Pedikel eingebrachte Osteointroducer sind im Wirbelkörper zu erkennen. (Kayser, R. et al: Kyphoplastie in Kombination mit intraoperativer Radiotherapie. Der Orthopäde, 2013, Volume 42, p. 765-771).*

Das Innenleben der Jamshidi-Nadel (Mandrain) wird nun entfernt und die Nadel verbleibt im Situs, sodass darüber ein K-Draht eingeführt werden kann. Das Vorgehen entspricht einem Seldinger-Manöver, wobei die Trajektorie durch die Jamshidi-Nadel vorgegeben ist und sich auch in den weiteren OP-Schritten nicht mehr ändern lässt. Die Jamshidi-Nadel kann anschließend entfernt werden. Als Nächstes wird der Osteointroducer (Medtronic) mit Applikations-Hülse über den K-Draht eingebracht. Der Trokar des Osteointroducers sowie der K-Draht werden daraufhin entfernt.

Nun kann die Probenentnahme zur Sicherung der Histologie des Tumors oder der Metastase erfolgen. Anschließend wird der Osteointroducer mit der Einführhülse entfernt und der Arbeitskanal über die im Pedikel verbliebene Applikator-Hülse mittels 5,0-mm-Bohrer aufgebohrt. Optional wird ein intraoperatives CT durchgeführt, das mit



dem präoperativen Planungs-CT verglichen werden kann. Hierzu wird der sterile Applikator (Needle-Applikator) in der zuvor geplanten Tiefe eingeführt und dann der CT-Scan gefahren.

Danach wird der Applikator mit dem Intrabeam-System gekoppelt und das gesamte System steril bezogen. Es erfolgt das Einbringen des Systems verbiegefrei in die Applikator-Hülse in die zuvor festgelegte Tiefe, sodass die intraoperative Bestrahlung (IORT) stattfinden kann, die ca. fünf Minuten dauert. Die Dosis beträgt 8 Gy in einer Entfernung von 13 mm zum Isozentrum. Anschließend wird das Intrabeam-System samt Applikator entfernt und der Osteointroducer mit Einführhülse wieder eingebracht. Es folgt die Kyphoplastie in bekannter Art, bei der mittels Ballons erst der Wirbelkörper aufgerichtet bzw. eine Cavität geschaffen wird (Valdivieso-Casiquem 2015). Nach Entfernen des Ballons erfolgte die Zementaugmentation der zuvor durch den Ballon präformierten Höhle. Dabei ist darauf zu achten, dass es zu möglichst keinem bzw. nur geringem Zementaustritt kommt. Sobald der Zement ausgehärtet ist (rund fünf Minuten), können die Osteointroducer und die Applikator-Hülse entfernt werden. Der schichtübergreifende Wundverschluss in Einzelknopf-Naht wird im Anschluss durchgeführt, bei dem der Patient einen sterilen Verband erhält. Der Klinikaufenthalt beträgt in der Regel ein bis zwei Tage. Da der augmentierte Wirbelkörper unmittelbar postoperativ voll belastbar ist, wird keine Bettruhe indiziert.

Die Standard-Kypho-IORT ist mit einem einfachen Bildverstärker in einem normalen Operationssaal durchführbar. Sie wird fluoroskopisch manuell navigiert. Zu beachten ist, dass die Trajektorie für die Bestrahlung mit dem Intrabeam-System durch die Positionierung der Jamshidi-Nadel bereits vorgegeben wird, danach erfolgen lediglich koaxiale Arbeitsschritte.

Die Dosis der Standard-IORT ist festgeschrieben und entspricht dem dritten Dosisniveau der Dosis-Eskalationsstudie, in der Probanden in drei Gruppen jeweils mit 8 Gy in 8 mm, 11 mm und 13 mm bestrahlt wurden (Bludau 2018). Die Durchführung inklusive intraoperativer hochauflösender 3-D-Bildgebung zur Lagebestimmung des Isozentrums bietet die Möglichkeit zur exakten Dosisverteilungsberechnung gemäß

Precision-IORT-Ansatz, bei dem eine intraoperative Cone-Beam-CT zur präzisen Planung der Bestrahlung durchgeführt und mit der präoperativen Computertomografie ‚gematched‘ wird (Schneider 2017).

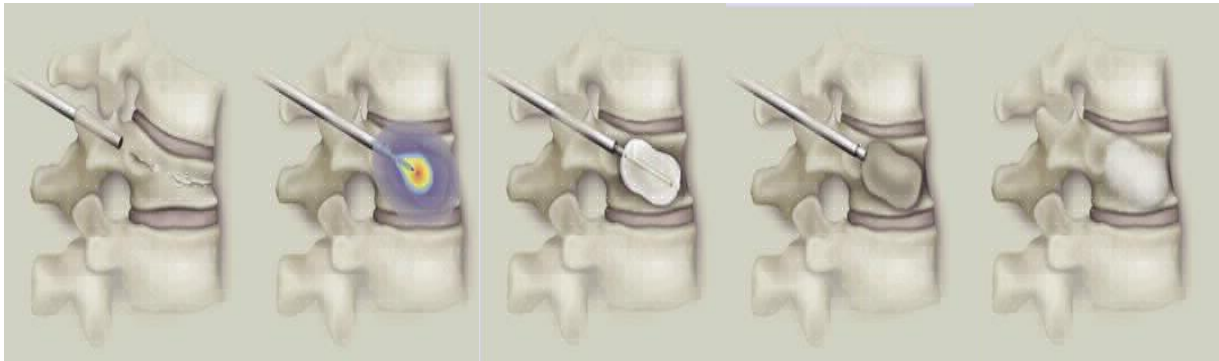


Abbildung 7: Schritte der Standard-Kypho-IORT von links nach rechts: Einbringen der Strahlenquelle über den Pedikel auf das geplante Isozentrum. Anschließend Durchführen der Bestrahlung. Nun Einbringen und Aufblasen des Ballons. Einbringen des Zementes. Das letzte Bild zeigt den ausgehärteten Zement im Wirbelkörper (Universitätsmedizin Mannheim der Universität Heidelberg. <https://www.umm.de/medien/wissenswertes/wissenswertes-wirbelsaeule/>. Letztes Abrufdatum: 22.02.2021).

## 2.2 Das Intrabeam-System

Das Intrabeam-System wird von der Fa. Zeiss (Carl Zeiss Meditec AG, Oberkochen, Deutschland) hergestellt und besteht aus einem Intrabeam-Wagen („Cart“ genannt) und einer Strahlenquelle, die Intrabeam PRS 500 mit XRS, die an einem ausbalancierten OP-Stativ (NC 32 Intrabeam Floor Stand) aufmontiert ist. Die Strahlenquelle ist eine XRS-4-Quelle, ein Linearbeschleuniger, bei dem die Elektronen im Vakuum beschleunigt und dann auf ein Goldziel (Target) an der Spitze der sogenannten Drift-Tube geleitet werden, an dem dann neben Wärme auch Bremsstrahlung, d. h. Röntgenstrahlung, entsteht. Der Elektronenstrahl wird durch Strahl-Deflektoren (Beamdeflektoren) auf dem Goldtarget zirkulieren gelassen, um eine sphärische Freisetzung der Röntgenstrahlung zu erreichen. Diese Strahlung weist maximal 50 kV auf und zeigt eine fast vollständige Absorption der Strahlung im Gewebe. Dies ermöglicht eine hohe Dosis im Zielvolumen mit geringer Gefährdung angrenzender Organe, z. B. des Rückenmarks (Organs at Risk). Der steile Dosisabfall sowie eine geringe Eindringtiefe schützen die angrenzenden Organe zusätzlich, wie auf Abbildung 1 zu erkennen ist.

Verglichen mit konventioneller Bestrahlung erhöht die hohe Absorption im Gewebe außerdem die biologische Wirksamkeit und hat deshalb ein hohes radiobiologisches Äquivalent mit dem Faktor 1.4. Das radiobiologische Äquivalent misst die biologische Wirkung im Zusammenhang mit der absorbierten Dosis, da die Strahlenwirkung auf Gewebe bei gleicher absorbierten Dosis von der Strahlenart anhängig ist (Roser , Herskind 2007).

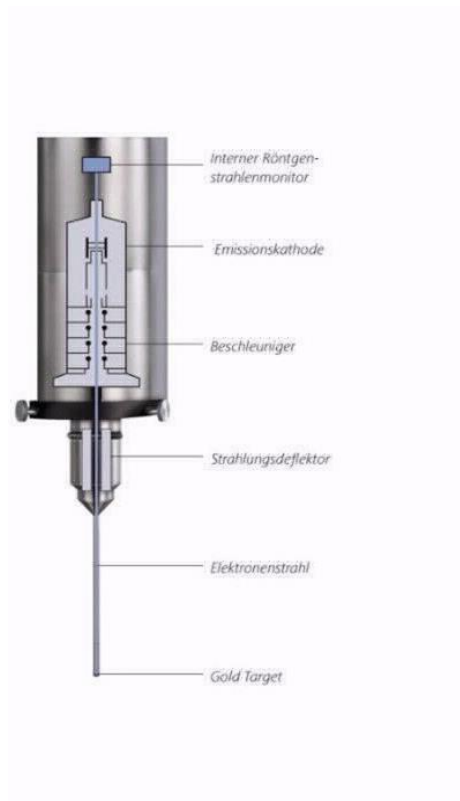


Abbildung 8: Intrabeam-Quelle XRS 4 Querschnitts-Zeichnung. Erkennbar sind die Emissionskathode, die Beschleuniger-Sektion sowie die Strahlendeflektoren, die für die Ausrichtung und das Zirkulieren des Strahles auf dem Goldtarget verantwortlich sind. Beachtenswert: Interne Dosismesskammer, die die freigesetzten Röntgenstrahlen beim Durchgang des Elektronenstrahles durch die Mitte des Goldtargets erfasst und somit einen Live-Vergleich zwischen verabreichter Dosis und verschriebener Dosis ermöglicht. (Publikation Carl-Zeiss-Meditech. Letztes Abrufdatum: 22.02.2021).

Dadurch wird bei gleicher Dosis eine höhere Gewebszerstörung erzielt. Die Röntgenstrahlenquelle XRS 4 hat ein Gewicht von 1,62 kg und ungefähr die Größe eines 1-Liter-Tetrapacks. Die Sonde dieser Quellen besitzt einen Durchmesser von 3,2 mm, ist 100 mm lang und mit Chromnitrit beschichtet. Zum Intrabeam-System gehört außerdem die Kontrollkonsole mit einem Gewicht von 4,5 kg und der Größe eines Schuhkartons. Dieses Gerät ist für einen Dauerbetrieb (Standby) konzipiert. Das PRS-500-Terminal hat ein Gewicht von 12 kg und ist ebenfalls ungefähr so groß wie ein Schuhkarton (Meditec). Die Strahlendosis wird durch die Rückstreuung der Strahlen beim Auftreffen auf das Goldtarget in der internen Dosismesskammer gemessen und laufend überprüft. Dadurch wird die verordnete mit der gemessenen Dosis verglichen (Bludau 2019). Bisher wurde das XRS-4-System hauptsächlich für die Bestrahlung direkt im Tumorbett oder in der Metastase, beispielsweise beim Mamma-Karzinom oder eben bei Wirbelkörpermetastasen, verwendet (Schneider 2014). Das Intrabeam-System kann außerdem bei der Bestrahlung des Gehirns, beim Kolonkarzinom, Rektumkarzinom und Hauttumoren sowie bei Tumoren des weiblichen Geschlechtstraktes zum Einsatz kommen (Biggs 2016).

Für die intraoperative Bestrahlung kommen je nach Lokalisation des Tumors verschiedene Applikatoren zum Einsatz. Bei der Tumorbettbestrahlung eines Mammakarzinoms werden daher hauptsächlich sphärische Applikatoren eingesetzt, während bei der Bestrahlung von Wirbelkörpermetastasen der Needle-Applikator genutzt wird. Karzinome des Rektums können mit Applikatoren aus Acrylharz in verschiedenen Durchmessern intraoperativ bestrahlt werden (Schneider 2014). Große Sarkome können hingegen auch mit einem rektangulären Applikator bestrahlt werden (Hahnloser 2003).



Abbildung 9: Der Needle-Applikator, der für die Kypho-IORT verwendet wird. Dieser wird mit der Strahlenquelle gekoppelt, bevor diese ins Tumorbett eingebracht wird. (Zeiss Meditec, Oberkochen, Germany. [www.zeiss.com](http://www.zeiss.com). Letztes Abrufdatum: 22.02.2021).

Der Needle-Applikator wurde extra für die intraoperative Bestrahlung von Wirbelkörpermetastasen entwickelt. Dieser Applikator ist ein Einmalprodukt, das steril geliefert wird, was eine Bestrahlung direkt in der Metastase ermöglicht. Zusätzlich zur Bestrahlung von Wirbelmetastasen kann dieser Applikator auch bei der Bestrahlung von Gehirntumoren bzw. Metastasen im Gehirn angewandt werden. Des Weiteren schützt der Nadelapplikator die Bestrahlungsquelle während der Bestrahlung vor Biegestress. Der Applikator hat einen Durchmesser von 4,2 mm (Biggs 2016).

### **2.3 Intraoperatives Cone-Beam-Computed-Tomography (CBCT) für die Dosisberechnung (Post-Planning)**

Obwohl die Standard-Kypho-IORT, wie oben dargestellt, mit alleiniger Fluoroskopie sicher möglich ist, lassen die in der Einleitung dargestellten Ergebnisse der Überprüfung von zehn Anwendungen eine Unschärfe der ausreichenden Dosisabdeckung in 80 % der Anwendungen erkennen (von zehn Durchführungen zwei Fälle mit 100 % Treffergenauigkeit, zwei Fälle mit 90 %, drei Fälle mit knapp 80 %, zwei Fälle mit 70 % und ein Fall mit 10 %) (Carl 2019).

Standardmäßig wird deshalb die Kypho-IORT im Hybrid-OP durchgeführt, was eine Cone-Beam-CT-Untersuchung intraoperativ ermöglicht. Dieses lässt bei allen Patienten ein Post-Planning, d. h. eine Berechnung der realen Dosisverteilung zu. Das präoperative CT wird durchgeführt, wenn der Patient bereits auf dem Operationstisch liegt, da somit die Anatomie des Patienten mit dem ‚Koordinatensystem‘ des Operationstischs verbunden werden kann, um später ein exaktes Matching zu ermöglichen. Nach Einbringen des Applikators wird eine CT-Untersuchung mittels Cone-Beam-CT des betroffenen WS-Abschnittes durchgeführt. Da bei es bei diesem CT zu verschiedenen Artefakt-Bildungen, insbesondere zu Hartstrahl-Artefakten durch Metall-Instrumente und Verschiebungen der Hounsfield-Einheiten, kommt, kann dieses Cone-Beam-CT nicht unmittelbar für die Dosis-Simulation herangezogen werden. Es folgt deshalb der Umweg über das Übertragen („Matching“) der intraoperativen Position des Applikators des Cone-Beam-CT in das präoperative Bestrahlungs-Planungs-CT.

Anschließend kann nach Konturierung der Metastase und der Risikoorgane eine Dosisberechnung mittels Monte-Carlo-Algorithmus erfolgen. Letzteres wird mittels der Software Radiance (Fa. Radiance GMV, Madrid, Spanien) umgesetzt und ist wissenschaftlich erprobt und hochpräzise (Schneider 2017, Ibanze 2019).

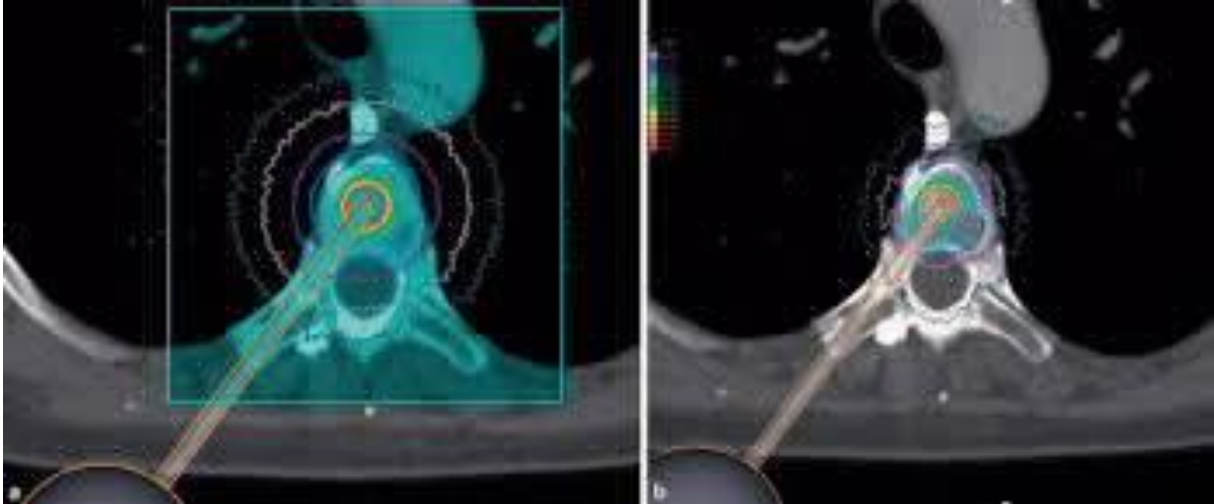


Abbildung 10: Unterschiede der Dosisberechnung im WassermodeLL (links) und unter Beachtung der im Wirbelkörper vorliegenden Dichtewerte mittels Precision-IORT-Ansatzes (rechts). Beachtenswert ist die äußerst hohe Dosisabsorption im Wirbelkörper, sodass die Risikoorgane (z. B. Aorta und Myelon) keiner relevanten Dosis ausgesetzt sind. (Schneider, Precision IORT, 2017).



Abbildung 11: Das Einbringen der steril verpackten Strahlenquelle mit gekoppeltem Applikator in den Operationssitus. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).

## **2.4 Navigationsmöglichkeiten an der Wirbelsäule**

Da mit dem Post-Planning zwar sehr präzise, aber dennoch nur ex-post die Position des Applikators und damit die Dosisverteilung bestimmt werden kann und gleichzeitig an der applizierten Dosis nichts verändert werden soll, ist eine präzisere Positionierung des Applikators (bzw. der Jamshidi-Nadel) notwendig. Hierzu bestehen verschiedene Lösungsansätze der Navigation.

### **2.4.1 Navigation zur Platzierung von Pedikelschrauben**

Grundsätzlich können auch Pedikelschrauben transpedikulär mittels Navigation über einen Pfad durch den Pedikel in den Wirbelkörper eingebracht werden. Bei der dorsalen Instrumentierung ist bei der Schraubenplatzierung zu beachten, dass die Schrauben nicht im Spinalkanal und auch nicht in den Foramina intervertebralia liegen, sondern durch den Pedikel geschraubt sind; dabei ist die exakte Lage im Wirbelkörper, ob weiter medial oder weiter lateral, zweitrangig. Zur klinischen Anwendung der SyngoShare-Needle-Guidance führten wir jedoch auch die Navigation von Pedikelschrauben durch.

### **2.4.2 Navigation zur intraoperativen Bestrahlung**

Im Vergleich zur standardisierten dorsalen Instrumentierung ist bei der intraoperativen Bestrahlung die korrekte und exakte Lage des Isozentrums besonders ausschlaggebend, um die Metastase gleichmäßig und suffizient zu bestrahlen und gleichzeitig die Risikoorgane, wie das Myelon, zu schonen. Daher ist es essenziell, die Abweichung zwischen dem geplanten und dem realen Isozentrum so weit wie möglich zu verringern.

#### **2.4.2.1 Navigation mittels oberflächen-referenziertem Fluoroskopie-3-D-Matching**

Um die Positionierung der Jamshidi-Nadel zu navigieren, kann mittels Fluoroskopie-Guidance gearbeitet werden. Hierzu wird eine Referenzierungsklemme, eine sogenannte Tracking-Klemme, am Dornfortsatz eines Wirbelkörpers angebracht und intraoperative Fluoroskopiebilder in mindestens zwei Ebenen mit dem kalibrierten BV angefertigt. Diese intraoperativen Bilder werden dann mit einem präoperativ



angefertigtem CT referenziert und Oberflächen-gematched. Die weiteren Operationsschritte erfolgen dann nicht mehr radiologisch kontrolliert, sondern mittels Infrarot-Licht, d. h. optisch getracked über eine Stereokamera und mittels Reflektoren-Anordnungen an den Instrumenten, sogenannten Rigid-Bodies (Bludau 2019). Das Navigationssystem kann die dreidimensionalen Bilddaten in Echtzeit verarbeiten. Eine Infrarotkamera ist in der Lage, Instrumente, die mit LED ausgerüstet sind, mit einer Genauigkeit von 0,3 mm im Raum zu verfolgen. Ein Hochleistungsrechner vergleicht danach die Bilddaten mit den Positionen der Instrumente und verknüpft diese. Dabei ist es, um eine hohe Präzision zu erreichen, wesentlich, dass die sogenannte dynamische Referenzbasis (DRB) an zu operierenden Knochen angebracht wird. Die DRB erfasst Bewegungen des operierten Wirbelkörpers, sodass Relativbewegungen zwischen Instrument und Knochen durch Rechenprozesse des Computers ausgeglichen werden können (Guha 2019). Da die Trajektorie des Intrabeams der Trajektorie der Jamshidi-Nadel entspricht, reicht eine alleinige Navigation der Nadel aus. Eine zusätzliche Navigation des Osteointroducers kann helfen, die Lage nach der weiteren Präparation zu verifizieren (Bludau 2019). Alle weiteren Schritte erfolgen wie oben beschrieben bei der Standard-Kypho-IORT; ein intraoperatives CT erfolgt nicht.

Der Vorteil dieser Technik ist die Verringerung der benötigten Strahlung zur Navigation, als Nachteil muss das Fehlen der 3-D-Information in den axialen Schichten, die das intraoperative CT liefert, genannt werden (Schneider 2017). Außerdem sind die Referenzklemmen und die Klemmen an der Jamshidi-Nadel (Rigid-Body) anfällig für Dislokationen während des Einbringens, insbesondere, da mit Hammerschlägen gearbeitet wird und Dislokationen aufgrund des Impulses häufiger bei Hammerschlägen als beim reinen Vorbohren auftreten können (Bludau 2019). Ferner wird der Vorteil der Methode Kypho-IORT, der zum einen aus der Einzeitigkeit und zum anderen aus der minimalen Invasivität besteht, partiell durch eine zusätzliche Präparation des Dornfortsatzes aufgehoben.

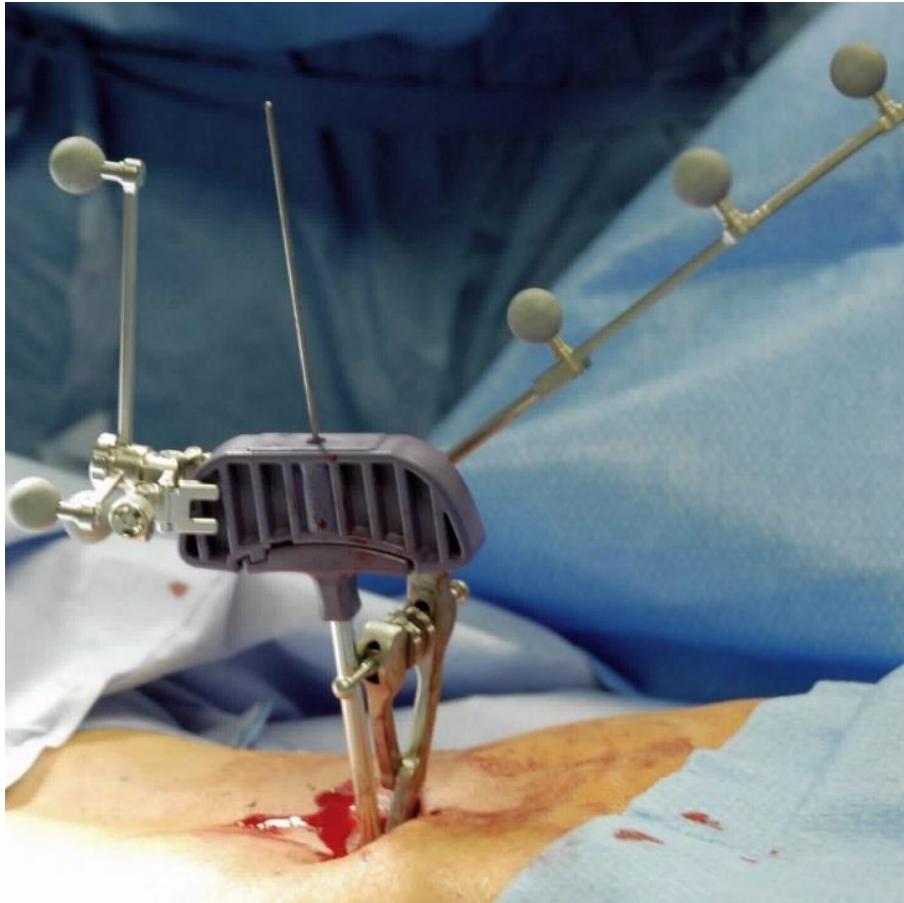


Abbildung 12: Eine alternative Navigationsmöglichkeit mittels Oberflächen-Fiducials und Referenzierungsklemme.  
(Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).

#### 2.4.2.2 Syngo-Needle-Guidance (I-Guidance)

Bei der intraoperativen Radiotherapie an der Wirbelsäule waren bisher hauptsächlich genaues Augenmaß und handgesteuertes Geschick ohne Therapieplanung und Korrektur der Gewebheterogenizität gefordert (Solution 2016). Die Methode mit SyngoShare-Needle-Guidance wird aktuell in der Klinik angewendet, führt jedoch zur Begrenzung der Präzision der Applikation sowie der exakten Lokalisation des Needle-Applikators und damit zur abgegebenen Strahlendosis, da die Genauigkeit vom Können des Operateurs abhängig ist.

#### 2.4.2.3 Robotergesteuerte Kypho-IORT

Eine weitere Navigationsmethode ist die Möglichkeit der **robotergesteuerten Kypho-IORT** mittels Roboterarm von KUKA (Fa. KUKA Deutschland GmbH, Augsburg). Dieser Roboter besteht aus einem Roboterarm, der mittels Fernsteuerung

über ein Tablet navigiert werden kann, und aus einer Arbeitsfläche am distalen Ende des Roboterarms, über die chirurgische Instrumente über Arbeitskanülen in den OP-Situs geführt werden können. Diesen Roboter gibt es in zwei verschiedenen Ausführungen: LBR Med 7 R800 und LBR Med 14 R820. Ersterer hat eine Traglast von 7 kg, sieben verschiedene Achsen und eine Positionswiederholgenauigkeit von  $\pm 0,1$  mm. Die achsspezifische Drehzahlgenauigkeit bei maximaler Drehzahl beträgt 2 % und er verfügt über eine Reichweite von 800 mm, das Gewicht beträgt 25,5 kg. Das zweite Modell, der MBR Med 14 R820, hat eine Traglast von 14 kg bei einem Eigengewicht von 32,3 kg und einer maximalen Reichweite von 820 mm. Dieser hat ebenfalls sieben verschiedene Achsen und daneben eine Positionswiederholgenauigkeit von  $\pm 0,15$  mm und eine achsspezifische Drehzahlgenauigkeit von ebenfalls  $\pm 2$  % (Maurer 1997).

Der Roboter wird zum metastasierten Wirbelkörper navigiert und anschließend erfolgt über die Arbeitskanäle eine Stichinzision mit dem Skalpell lateral des Dornfortsatzes beidseitig. Die Jamshidi-Nadeln können daraufhin eingeführt werden. Der Roboter soll die Arbeitsfläche statisch halten, sodass eine Divergenz oder Konvergenz sowie ein Abweichen in der Achse oder Verlust der exakt berechneten Position unmöglich sind. Über die Arbeitsplattform des Roboters kann der Wechsel auf die K-Drähte und anschließend das Einführen der Osteointroducer erfolgen. Proben können entnommen werden und auch die intraoperative Radiotherapie soll über den Roboter erfolgen. Dazu wird der Applikator mit der Strahlenquelle in der Arbeitsplattform befestigt und der Roboter zur berechneten Position navigiert, um das genau bestimmte Isozentrum zu erreichen. Dies soll die Genauigkeit des erreichten Isozentrums verbessern. Die Bestrahlung kann nun durchgeführt werden. Anschließend wird die Strahlenquelle mit dem Applikator entfernt und die Zementierung des betroffenen Wirbelkörpers über Metastase kann erfolgen. Abschließend wird der Roboterarm aus dem OP-Gebiet entfernt und der Wundverschluss durchgeführt.



Abbildung 13 zeigt die Anwendung eines KUKA Roboters in der Medizintechnik.  
(Kuka Roboter in der Medizintechnik. KUKA AG. Letztes Abrufdatum: 22.02.2021).

### 2.5 Mögliche Lösungsansätze zur Dosisoptimierung/Stepping

Bisher findet die Bestrahlung intraoperativ einmalig mit nur einem Isozentrum statt. Dieses Isozentrum wird vorher mittels intraoperativer Computertomografie und präoperativen Planungs-CT berechnet und festgelegt. Um die Dosis zu optimieren und auch nicht-sphärische Metastasen und Tumoren exakt bestrahlen zu können, gibt es Überlegungen zur Festlegung mehrerer Isozentren in einer Achse. Diese Isozentren werden durch Zurückziehen des Applikators mit der Strahlenquelle definiert. Diese Methode wird auch als ‚Stepping‘ bezeichnet und kann mittels Referenzierklemme oder auch Roboter erfolgen. Das Stepping wird in einer Achse durchgeführt, sodass auch die multiplen Isozentren auf einer Achse liegen und asymmetrische Metastasen bestrahlt werden können. Hierbei wird die Strahlenquelle in den Situs eingeführt und die Position des Applikators an der Haut markiert. Die Bestrahlung wird durchgeführt; der Applikator kann zurückgezogen werden und mittels sterilen Lineals kann eine Entfernung von beispielsweise 1,5 cm von der ersten Markierung auf Hautniveau erfolgen. Die Bestrahlung kann erneut erfolgen. Auf diese Weise entsteht eine Bestrahlung, die nicht-sphärisch ist – auch asymmetrische Wirbelkörpermetastasen können vollständig bestrahlt werden. Diese Methode kann mehrmals wiederholt

werden, sodass die Bestrahlung im Abstand vom Hautniveau auf beispielsweise 0 cm, 1,5 cm, 3 cm und 4,5 cm erfolgen kann.

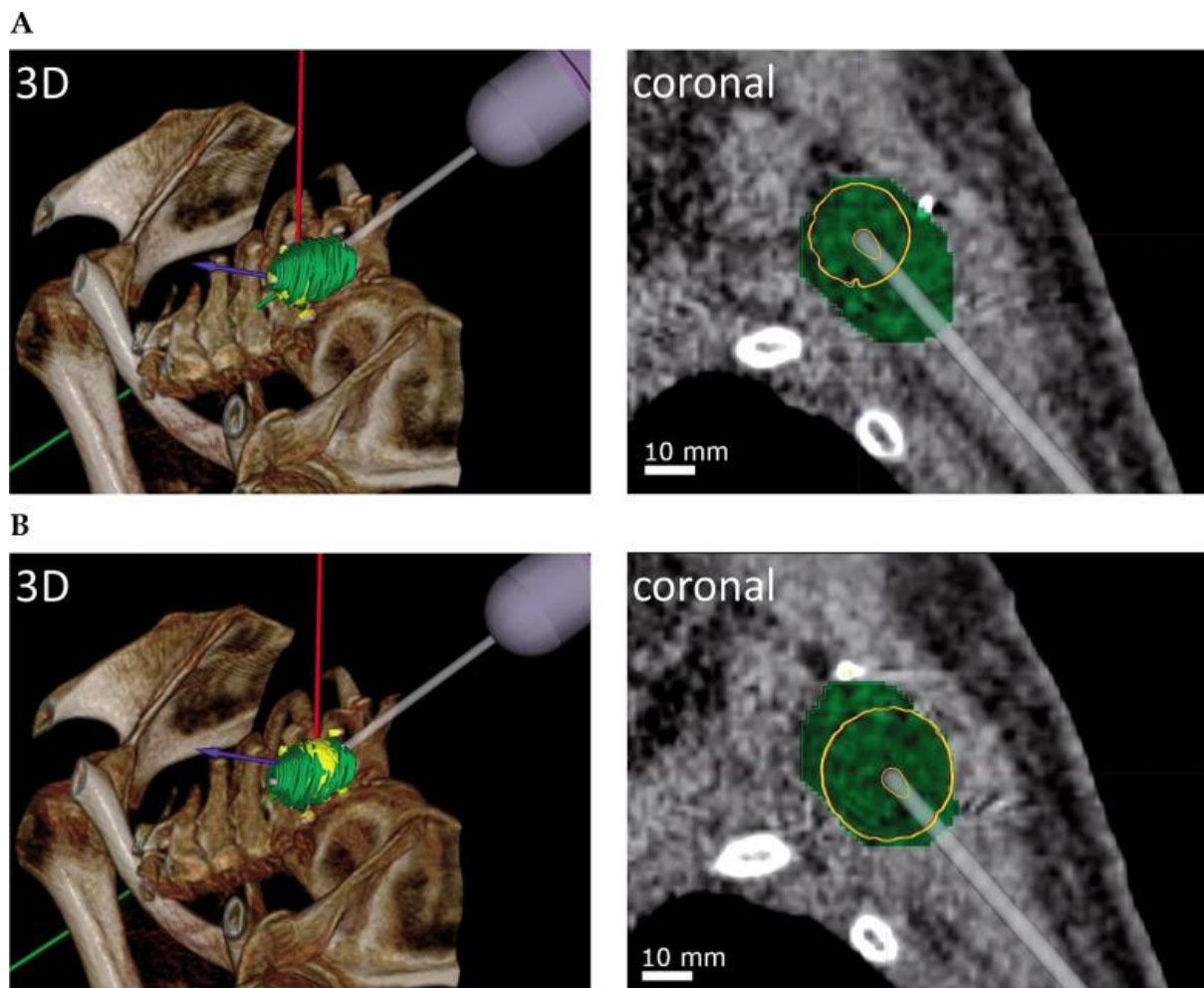


Abbildung 14: Simulation eines Needle-Applikators, hier beispielhaft in der linken Schulter. Stepping entlang einer virtuellen Trajektorie mit zwei Isozentren (A und B). (Quelle: Ruder, A. et al.: Feasibility of interstitial stepping-source electronic brachytherapy to locally inoperable tumors. *J. Contemp Brachytherapy*, 2020, 12 (5), S. 480-486).

### 2.6 Versuch an der Körperspende

Um die verschiedenen Methoden vergleichen zu können, wurde ein Versuch an einer Körperspende vorgenommen. Hier konnten die manuelle Kypho-IORT, die Kypho-IORT mit dem Cone-Beam-CT sowie eine roboterassistierte Kypho-IORT durchgeführt werden. Die Körperspende wurde von der Universität Heidelberg gestellt. Es handelte sich um eine weibliche, zierliche Person im höheren Alter, welche kryokonserviert wurde. Am Tag des Versuchs wurde sie mittels Leichenwagen von Heidelberg nach Mannheim transportiert. Der Versuch fand im Cubex der Universitätsklinik Mannheim

statt. Am Abend des Versuchstages wurde die Leiche um 17.00 Uhr mit dem Leichenwagen nach Heidelberg rückgeführt.

### **2.6.1 Versuch an der Wirbelsäule**

Als Erstes wurde die roboterassistierte Kypho-IORT durchgeführt. Hier wurden sogenannte ‚Dwell-Points‘ auf der Leichte angebracht, die die intraoperative Bestrahlung leiten sollten. Anschließend wurde eine Computertomografie gefahren, die dann mit der Planungs-CT gematched wurde. Daraufhin wurde mittels CT und eines speziellen Programms der Weg des Roboters online errechnet und anschließend mithilfe des extra für diesen Roboter entwickelten Programms an diese geschickt.

Der Roboter fuhr dann den Weg ab, bis er auf der Haut der Körperspende auftraf. Automatisch stoppte der Roboter und die Schnitfführung konnte erfolgen. Die Haut wurde bis auf die Faszie durchstoßen. Ein kleiner Schnitt war hier ausreichend, da die Operation minimalinvasiv durchgeführt werden kann. Der Roboter gab nun durch seine Positionierung die genaue Einführung der Osteointroducer und Jamshidi-Nadeln vor. Sowohl diese als auch anschließend die Strahlenquelle konnten eingebracht werden. Mittels des Programms des Roboters war es möglich, die Eindringtiefe der Strahlenquelle genau zu errechnen und somit Strahlenschäden möglichst gering bei größtmöglicher Effektivität zu halten. Die Bestrahlung wurde dann wie bei der Kypho-IORT durchgeführt. Des Weiteren wurde die Möglichkeit des Steppings mit dem Roboter getestet. Damit ist ein Zurückziehen der Strahlenquellen um eine vorher berechnete Distanz gemeint, um auch asymmetrische Weichteiltumoren bestrahlen zu können, ohne die Strahlenhöchstdosis zu überschreiten.

### **2.6.2 Versuch an simulierten Weichteiltumoren / Niere**

Anschließend wurde die Bestrahlung an simulierten Weichteiltumoren durchgeführt. Die Fragestellung beinhaltete, ob es möglich ist, Weichteiltumoren ebenfalls intraoperativ zu bestrahlen und dabei ähnlich wie bei der Kypho-IORT eine Reduktion der Strahlenschäden, insbesondere der Schädigung des Integuments, sowie eine hohe Effektivität der Bestrahlung durch Bestrahlung direkt in der Metastase zu erreichen. Hierzu wurde eine Bestrahlung der rechten Niere der Körperspende durchgeführt. Als Erstes wurde die Lokalisation bestimmt, einmal manuell und einmal mittels Roboter. Bei der Lokalisation mittels Roboter zeigten sich die gleichen Schwierigkeiten wie bei der Kypho-IORT (siehe Ergebnisteil dieser Arbeit, Seite 41).

Zuerst wurde mittels Dwell-Points die genaue Lokalisation der Niere sowie des Tumors ermittelt. Anschließend wurde erneut ein intraoperatives CT durchgeführt, das dann mit der Planungs-CT gematched wurde. Auf diese Weise konnte der korrekte Eintrittspunkt ermittelt werden. Nun erfolgten die Stichinzision und im Anschluss das Einbringen der Jamshidi-Nadeln. Die intraoperative Bestrahlung konnte durchgeführt werden und die Strahlenquelle, die Jamshidi-Nadeln sowie die Osteointroducer konnten danach entfernt und der Situs schichtgerecht verschlossen werden.

### **2.6.3 Versuch am Gehirn**

Als Letztes soll gezeigt werden, dass eine intraoperative Bestrahlung von Gehirntumoren ebenfalls möglich ist. Dazu wurde erneut mittels Dwell-Points die genaue Lokalisation und der bestmögliche Punkt für eine Kraniotomie festgelegt. Es wurde eine Computertomografie durchgeführt, die dann wiederum mit der Planungs-CT gematched wurde, wodurch sich der Eintrittspunkt festlegen ließ. Anschließend wurde der Weg des Roboters errechnet und mittels Roboter die Kraniotomie durchgeführt.

## **2.7 Klinische Anwendung mittels Needle-Guidance**

Des Weiteren erfolgte eine klinische Anwendung mittels Needle-Guidance.

### **2.7.1 Anwendung am Wirbelsäulenmodell**

Die klinische Anwendung wurde als Erstes an Modellen im Hybrid-OP getestet. Die Modelle wurden auf dem OP-Tisch gelagert und mit Lagerungsmaterialien fixiert. Anschließend wurde der Zeego in Position gefahren. Im Programm muss hier Needle-Guidance ausgewählt werden, erst dann lässt sich ein Pfad festlegen.

Der erste festgelegte Pfad über dem Wirbelkörper L 4 des Modells wurde ‚N1‘ genannt. Dann wurde mit dem Zeego die Testfahrt durchgeführt und mittels Laser der Eintrittspunkt über dem Modell ermittelt. Eine Nadel wurde über dem Eintrittspunkt in das Modell geschoben, das Ende der Nadel muss hier im Kreuz des Lasers liegen, um die richtige Konvergenz sicherzustellen. Nachdem die Nadel etwas vorgeschoben wurde, wird mittels Zeego eine Kontrolle durchgeführt. Hier zeigt sich, dass der geplante Pfad in beiden Ebenen über der vorgeschobenen Nadel liegt. Daraufhin kann die Nadel weiter vorgeschoben werden und nachdem die Nadel nun ganz im Wirbelkörper ist, wird nochmals ein Kontroll-CT durchgeführt, um den Pfad zu überprüfen. Anschließend wurde ein zweiter Versuch in gleicher Weise mit der Pfadplanung N2, für Nadel 2, durchgeführt.



### 2.7.2 Klinische Anwendung am Patienten

Es wurden insgesamt acht klinische Anwendungen durchgeführt. Hierbei war einmal der BWK 11, zweimal der BWK 12, dreimal L 1 und zweimal L 2 betroffen, wie Abbildung 15 zeigt.

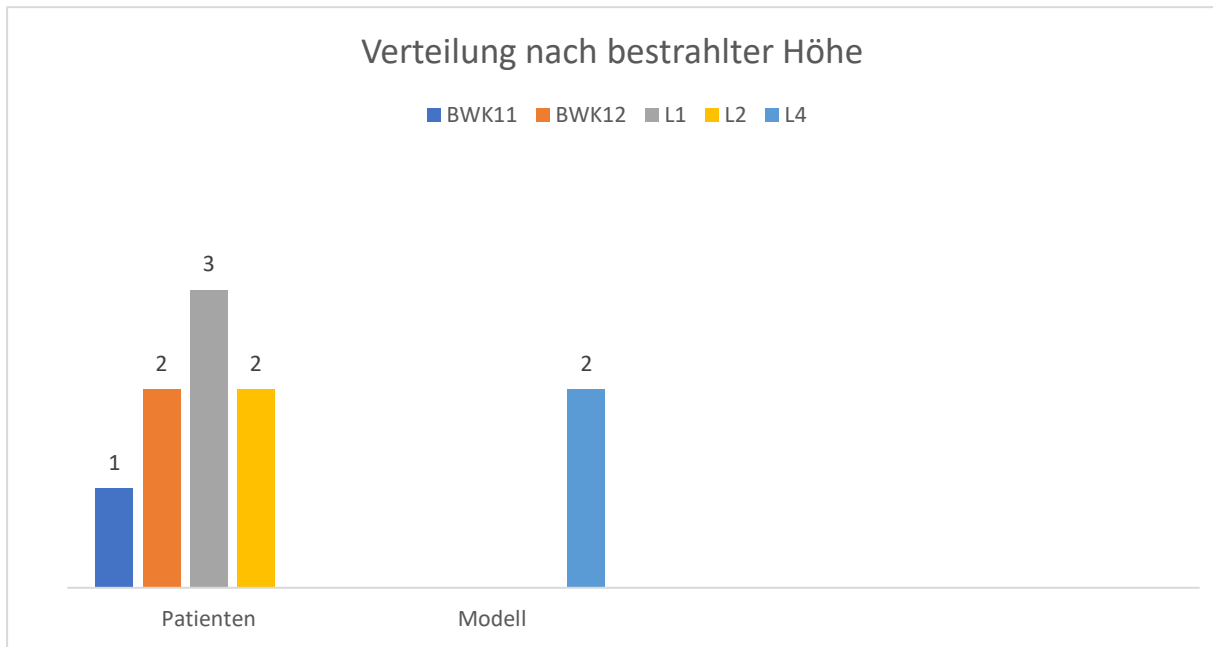
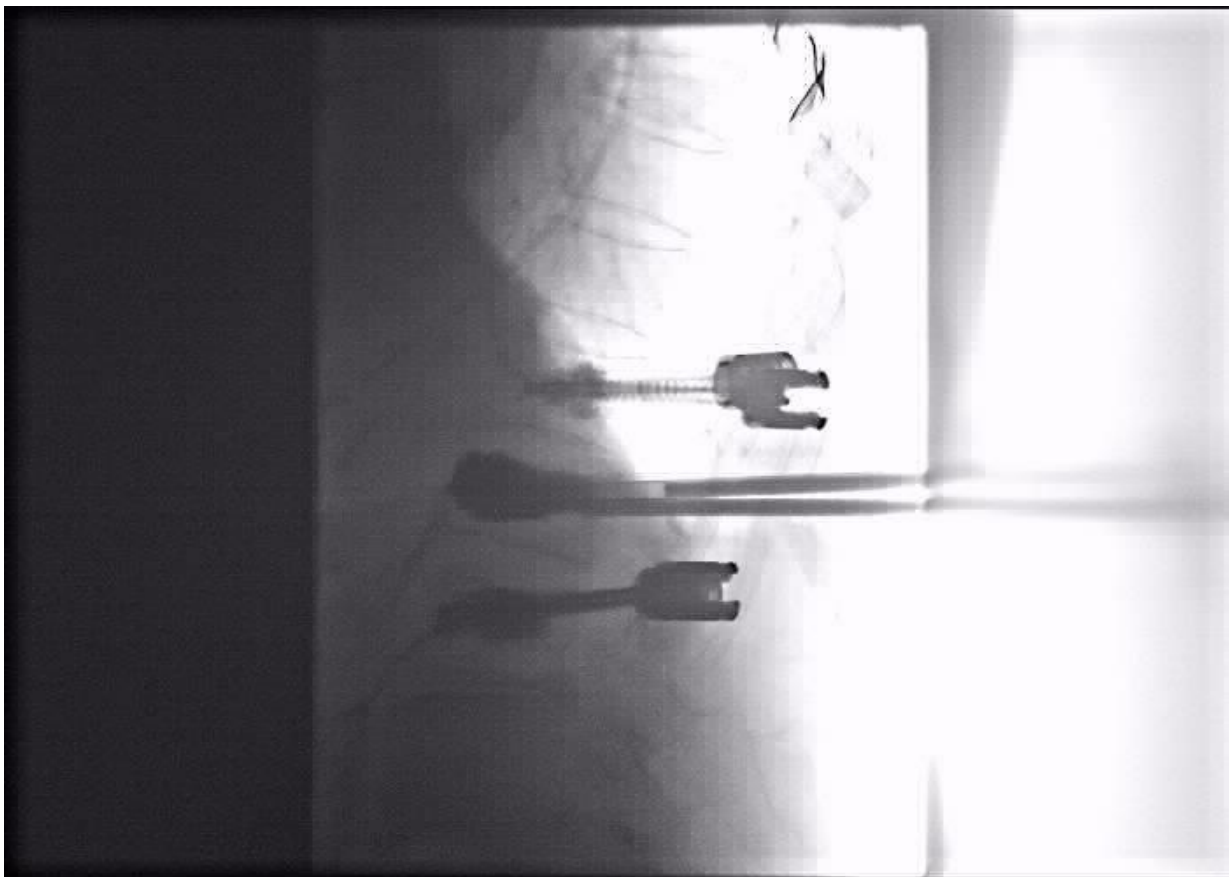


Abbildung 15: Verteilung der bestrahlten Wirbelkörper, links am Patienten und rechts am Modell.

Als Erstes wurde der Vorgang bei einem Patienten mit einer LWK-1-Fraktur durchgeführt (Fall 1). Es sollten insgesamt vier Schrauben gesetzt werden, jeweils zwei in den Wirbelkörper BWK 12 und zwei in den Wirbelkörper LWK 2, die dann mit Stäben beidseits miteinander verbunden wurden. Die Position und Pfade der Schrauben wurden mit dem Needle-Guidance des Zeego-Programms geplant. Es erfolgte das Einbringen der Schrauben und danach die Kyphoplastie auf gewohnte Weise. Die Lage der Schrauben wurde in einem intraoperativen CT kontrolliert, um zu überprüfen, ob die Schrauben über dem jeweils geplanten Pfad lagen. Für die Verifikation der Lage macht es keinen Unterschied, ob die Lage der eingebrachten Schrauben oder das Erreichen eines vorher festgelegten Isozentrums zur intraoperativen Bestrahlung geprüft werden. Abbildung 16 zeigt die intraoperative Röntgenkontrolle nach Einbringen der Schrauben und Durchführung der Kyphoplastie. Das Ergebnis ist zufriedenstellend.

Anschließend wurde das Verfahren bei einer Kypho-IORT eines Patienten mit einer Wirbelkörpermetastase des LWK 1 bei bekanntem Prostatakarzinom durchgeführt (Fall 2). Auch hier erfolgte die Pfadplanung über Needle-Guidance anhand des präoperativen CTs. Im Anschluss wurde ein AP-Röntgenbild angefertigt und der Pfad daraufgelegt, sodass unter Fluoroskopiekontrolle die Jamshidi-Nadeln eingebracht werden konnten. Nun wurde die Strahlenquelle mit aufgesetztem Needle-Applikator in den Situs eingebracht und das intraoperative CT durchgeführt. Die Bestrahlung wurde mit 8 Gy über vier Minuten über links durchgeführt. Sodann wurde die Strahlenquelle entfernt und die Kyphoplastie, wie unter Abbildung 16 beschrieben durchgeführt.



*Abbildung 16: Die seitliche Aufnahme nach Implantation der Schrauben und Kyphoplastie. Eine regelhafte Zementverteilung sowie die korrekte Lage der Schrauben sind zu erkennen. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).*

Es wurden zwei weitere Kypho-IORTs bei Patientinnen mit Wirbelkörpermetastasen bei bekanntem Mammakarzinom durchgeführt (Fall 3 und Fall 4). Bei einer Patientin wurde der elfte Brustwirbel sowie der erste Lendenwirbel intraoperativ bestrahlt, bevor dann einseitig eine Kyphoplastie durchgeführt wurde (Fall 3). Die zweite Patientin erhielt eine Kypho-IORT des LWK 1 (Fall 4). Jeweils eine Seite bei beiden Patientinnen wurde mit Needle-Guidance geplant und wie oben beschrieben durchgeführt, die andere Seite erfolgte auf konventionelle Weise.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Ergebnisse des Versuchs an der Körperspende**

Zunächst werden die Ergebnisse des Versuchs an der Körperspende erläutert.

##### **3.1.1 Ergebnisse des Versuchs mittels Roboter**

Im Rahmen dessen wird mit der Vorstellung der Ergebnisse des Versuchs mittels Roboter begonnen.

###### **3.1.1.1 Schädel/Gehirn**

Zuerst wurde die IORT für Hirnmetastasen ausgewertet. Der Roboter konnte hier nicht verwendet werden, da aufgrund der Rundung der Schädelkalotte der Bohrer nicht im Winkel von 90 Grad auf den Schädel aufgesetzt werden konnte und daher stets wieder abrutschte. Aufbohren war nicht möglich, daher ist dieses Verfahren nicht einsatzfähig. Bei der manuellen Kraniotomie durch die Operateure zeigte sich diese Schwierigkeit nicht, da der Bohrer im Winkel von 90 Grad zum Schädel aufgesetzt werden konnte, was die Kraniotomie vereinfachte. Die Erreichbarkeit des Tumors durch die Jamshidi-Nadeln hängt im Gehirn von der genauen Lokalisation ab. Daher ist es auch essenziell, das intraoperative CT mit dem Planungs-CT zu matchen, um den bestmöglichen Eintrittspunkt wählen zu können. Bei der Bestrahlung am Gehirn muss unbedingt auf die Schonung des Hirnstamms geachtet werden.

###### **3.1.1.2 Simulierte Weichteiltumoren/Niere**

Anschließend wurde die IORT für simulierte Weichteilmastasen, in diesem Fall beispielhaft der Niere, ausgewertet. Die Berechnung des Weges des Roboters gestaltete sich schwierig, da das kurze Endglied des Roboterarms nicht jeden Winkel erreichen konnte, ohne durch das Mittelglied des Roboterarms gestört bzw. gehindert zu werden. Es zeigt sich jedoch, dass die Niere und der simulierte Tumor problemlos erreicht werden konnten. Auch das Stepping war hier problemlos möglich, allerdings nur manuell mit der Fernbedienung.

### **3.1.1.3 Wirbelsäule**

Zur Beurteilung der Effektivität und Genauigkeit der robotergesteuerten IORT wurde eine manuelle Kypho-IORT durchgeführt. Beide Ergebnisse wurden mittels CT verglichen – hier zeigt sich, dass momentan die Genauigkeit der manuellen von Operateuren durchgeführten Kypho-IORT noch genauer ist. Dies liegt zum einen an der relativ komplizierten Planung des Weges, den der Roboter fahren soll, um die richtige Position zu erreichen. Deshalb kann die Pfadplanung mindestens 15 Minuten dauern, in vielen Fällen jedoch noch länger. Zum anderen liegt es an den nicht fest verankerten Führungseinträgen des Roboters. Diese sind bisher nur magnetisiert und können daher leicht verwackeln, sobald Operationsbesteck eingebracht wird. Dadurch entstand eine Ungenauigkeit im Operationsfeld, die bei der manuellen Operation durch menschliche Operateure besser kompensiert werden kann. Im Anschluss wurde das Stepping mittels Roboter ausgewertet. Es zeigte sich, dass das Stepping mit dem Roboter grundsätzlich möglich war, allerdings nur über die manuelle Steuerung mittels Fernbedienung und nicht online. Auch hier wurde deutlich, dass das Isozentrum nicht statisch gehalten werden konnte, da die Halteplatte des Roboters nicht statisch befestigt war und sich daher die Position der Strahlenquelle verändern konnte.

### **3.1.2 Oberflächennavigation**

Es folgen die Ergebnisse des Versuchs mittels Oberflächennavigation.

#### **3.1.2.1 Ergebnisse des Versuchs mittels Dornfortsatzklemme**

Die Methode der Navigation mittels Dornfortsatzklemme benötigte eine zusätzliche Präparation des Dornfortsatzes und war dadurch deutlich zeitaufwendiger, jedoch prinzipiell möglich.

#### **3.1.2.2 Ergebnisse des Versuchs mit Oberflächen-Fiducials**

Ähnlich wie die Navigation mittels Dornfortsatzklemme zeigte sich die Methode der Oberflächennavigation mittels Rigid-Bodies zeitintensiv. Ebenfalls kam es hier durch Manipulation an der Körperspende während des operativen Vorgehens zu Dislokationen der Rigid-Bodies, einige konnten vom System nicht mehr erkannt werden, sodass sich diese Methode als sehr ungenau erwies.

### **3.1.3 Ergebnisse des Versuchs mittels Needle-Guidance an der Körperspende**

Die Methode mittels Needle-Guidance ist CE – zertifiziert und an der Wirbelsäule umsetzbar, jedoch zeitintensiv. Messungen an der Körperspende wurden nicht durchgeführt.

### **3.2 Ergebnisse mittels Needle-Guidance am Modell**

Es erfolgte die Auswertung der Ergebnisse am Modell. Dazu wurden die CTs, d. h. das Planungs-CT und die intraoperative Computertomografie, miteinander verglichen. Bei der Auswertung wurde die Lage der eingebrachten Schrauben mit den in der Planungscomputertomografie festgelegten Pfaden verglichen. Abbildung 17 zeigt das präoperativ durchgeführte Planungs-CT. Der gelbe Pfad bezeichnet den als Nadel 1, abgekürzt mit N1, geplanten Pfad der Schrauben bzw. der Strahlenquelle in den Wirbelkörper. Der Pfad geht durch den Pedikel, die Pfeilspitze legt im Falle einer Tumor- oder Metastasen-Bestrahlung den Endpunkt fest, d. h. das exakte Isozentrum der Bestrahlung. Dieses Zentrum liegt auf Abbildung 17 im lateralen, anterioren Drittel des Wirbelkörpers. Es ist außerdem deutlich zu erkennen, dass sowohl beim Einbringen der Strahlenquelle als auch bei der Bestrahlung das Rückenmark und der Spinalkanal geschützt werden, sodass die ‚Organs at Risk‘ bei der Therapie keinen Schaden nehmen.

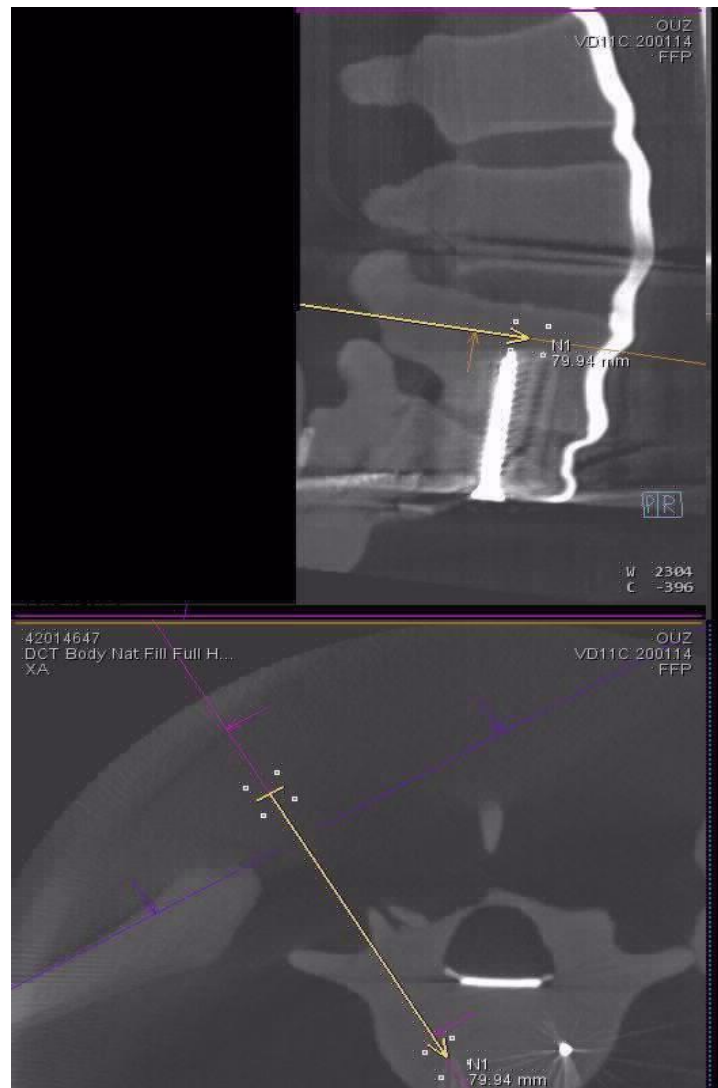


Abbildung 17: Intraoperative CT-Planung am Wirbelsäulenmodell. Planung des Nadel-Pfades N1 transpedikulär in LWK 5 (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).

Abbildung 18 zeigt die transversale Ebene der Bildgebung nach Matching des intraoperativ durchgeführten mit dem präoperativ durchgeführten CT. Es ist zu erkennen, dass die Schraube über Pedikel-Ebene eingebracht wurde, sodass das Rückenmark geschont wurde.

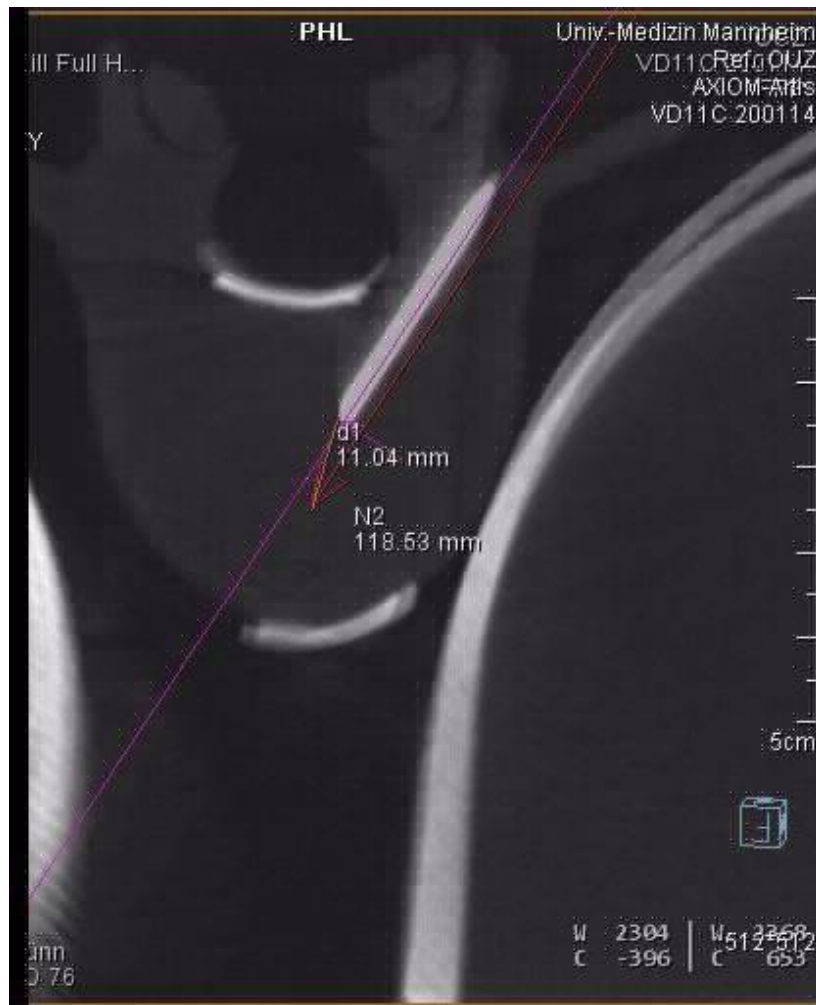


Abbildung 18: Die Nadel N2, die in den Wirbelkörper eingebracht wurde. Die Distanz d1 beträgt hier 11,04 mm, d. h., das erreichte Isozentrum liegt 11 mm vom geplanten Isozentrum entfernt und wurde nicht exakt getroffen. CT-Bildgebung. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).

Allerdings zeigt sich auch, dass die Nadel nicht exakt über dem orangefarbenen Pfeil, der den geplanten Pfad darstellt, verläuft. Die Distanz, abgekürzt mit d1, berechnet den Unterschied zwischen geplantem Isozentrum, das durch die Pfeilspitze veranschaulicht wird, und erreichtem Isozentrum, das durch das im Wirbelkörper liegende Ende der Nadel dargestellt wird, und beträgt in diesem Fall 11,04 mm. Es wird deutlich, dass trotz Planungs-CT und Matching die exakt berechnete Lokalisation des Isozentrums mit der Strahlenquelle nicht erreicht wurde.



Auf Abbildung 19 ist dieselbe Nadel mit demselben geplanten Pfad in der sagittalen Ebene in der Bildgebung nach Matching der beiden CTs dargestellt. Auch hier zeigt d3, Distanz 3, die Abweichung des erreichten Isozentrums vom geplanten Isozentrum an und beträgt in der sagittalen Ebene 7.09 mm. Das erreichte Isozentrum würde um 0,7 cm vom geplanten Isozentrum abweichen. Diese Methode eröffnet die Möglichkeit einer exakten Planung eines Isozentrums sowie die genaue Kontrolle der Lage der Nadel bzw. Strahlenquelle. Im Versuch am Modell hat sich jedoch gezeigt, dass es nicht einfach ist, den in der präoperativen Computertomografie festgelegten Pfad bzw. das festgelegte Isozentrum genau zu erreichen.



Abbildung 19: CT-Bildgebung. Eingebrachte Schraube in den Wirbelkörper über dem geplanten Pfad. Sagittal. (d3: Distanz 3; N2: Nadel 2). Die Distanz d3 beträgt hier 7,09 mm, d. h., das erreichte Isozentrum ist 7 mm vom geplanten Isozentrum entfernt. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).

## Ergebnisse

Die Abbildung 19 unterstreicht, wie wesentlich die richtige Konvergenz beim Einbringen der Schraube ist, um auf dem vorgeschriebenen Pfad zu bleiben. Somit ist nicht nur der korrekte Eintrittspunkt, der vom Laser des Zeego angezeigt wird, sondern auch das Vorschieben der Nadel in den Wirbelkörper unter der richtigen Konvergenz entscheidend für das Erreichen des Isozentrums. Daneben ist es relevant, beim Vorschieben nicht nach lateral oder medial abzuweichen, um die korrekte Position der Nadel erreichen zu können, und dass beim Vorschieben der Nadel darauf geachtet wird, dass das Laserkreuz auf der Mitte des Handgriffs ist. Steigt die Nadel zu steil ab oder zu steil auf, wird der im Planungs-CT errechnete Zielpunkt von der Nadel ebenfalls nicht in allen Ebenen erreicht. Der erreichte Punkt weicht auch dann vom Zielpunkt ab.

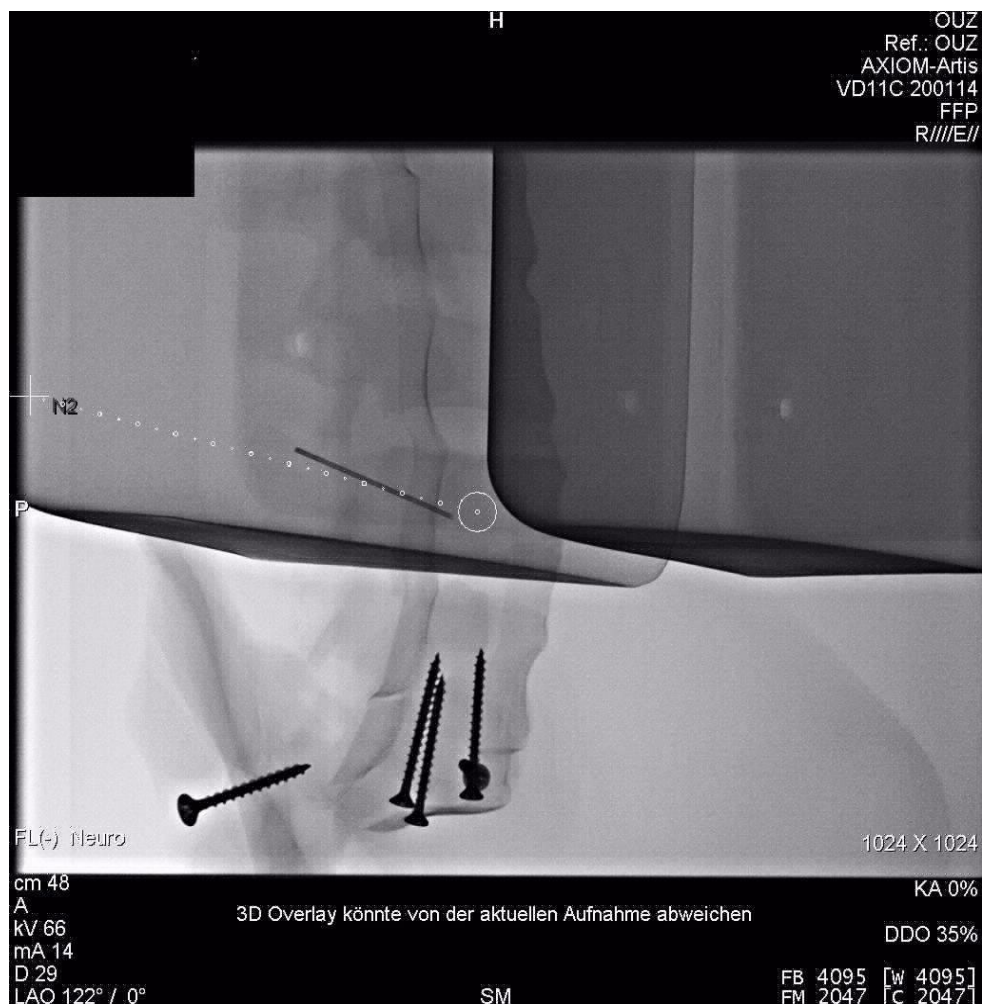


Abbildung 20: Eingebachte Nadel über LWK 4. Die gestrichelte Linie zeigt den geplanten Pfad an, die durchgezogene Linie zeigt die eingebrachte Nadel an. Es ist zu erkennen, dass die Nadel zu steil absteigt, daher wird das geplante Isozentrum in dieser lateralen Projektion nicht erreicht. Röntgen. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).

## Ergebnisse

Abbildung 20 veranschaulicht eine Abweichung von der Achse, da die Nadel zwar über dem vorgegebenen Eintrittspunkt eingebracht, aber nicht mit der richtigen Konvergenz im Knochen vorgeschoben wurde, sodass es zu einer Abweichung vom geplanten Isozentrum kommt – die Nadel steigt hier zu steil ab. Abbildung 21 zeigt die Lage nach Korrektur.



Abbildung 21: Röntgen. Eingebrachte Nadel über LWK 4. Die gestrichelte Linie zeigt den geplanten Pfad an, die durchgezogene Linie zeigt die eingebrachte Nadel an. In dieser Projektion ist zu erkennen, dass die Nadel exakt das geplante Isozentrum trifft. Das geplante und das erreichte Isozentrum stimmen hier folglich überein. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).

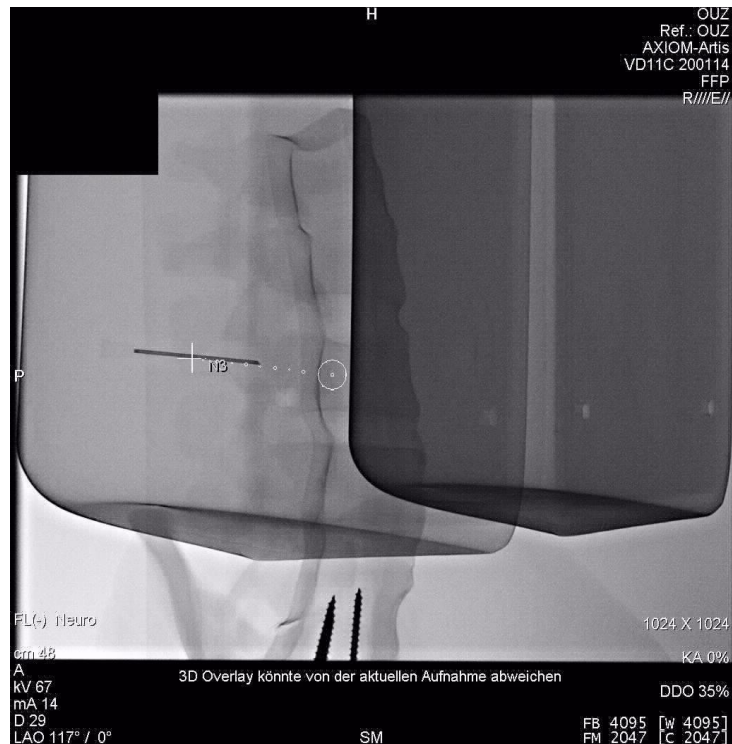


Abbildung 22: Der Prozess des Vorschiebens der Nadel. Die Nadel liegt in dieser Projektion noch im Pedikel. Die gestrichelte Linie zeigt den geplanten Pfad, die Nadel den tatsächlichen Pfad an. CT-Bildgebung. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).

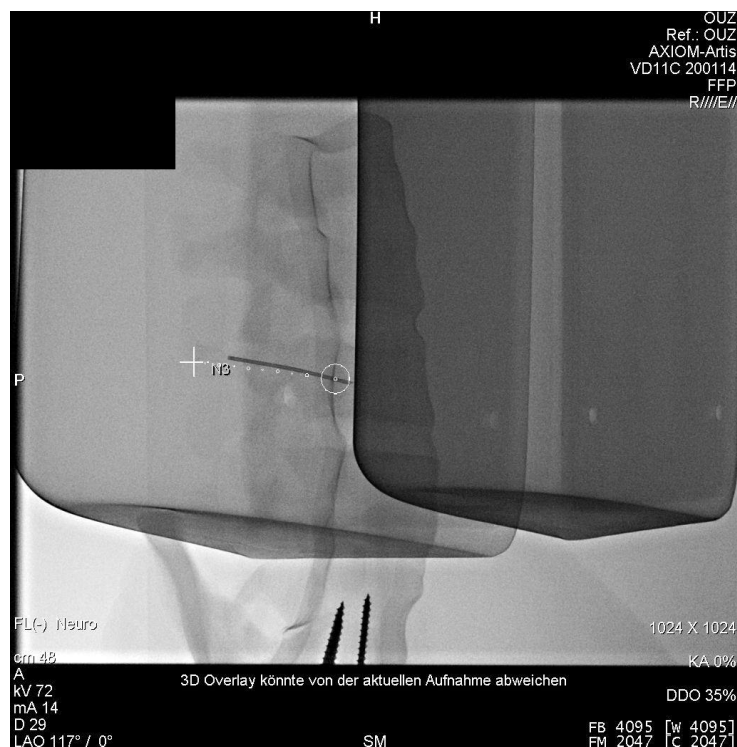


Abbildung 23: Der Prozess des Vorschiebens der Nadel in den Wirbelkörper auf dem vorgegebenen Pfad. Die gestrichelte Linie zeigt den geplanten Pfad an, der durchgezogene Strich die Nadel. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).

Dies ist auch in Abbildung 22 und Abbildung 23 zu erkennen. Abbildung 23 zeigt die Nadel, die gerade den Wirbelkörper erreicht hat und noch auf der korrekten Achse liegt. Auf Abbildung 23 ist ersichtlich, dass nach weiterem Vorschieben der Nadel in den Knochen diese minimal vom Pfad abweicht. Die Nadel steigt hier zu steil ab, sodass es zur Abweichung vom geplanten Pfad kommt. Einen Vorteil, den dieses Vorgehen bietet, ist, dass eine Korrektur der Lage bzw. eine Änderung der Konvergenz durch Zurückziehen der Nadel und nochmaliges Vorschieben erzielt werden kann. Wie auf Abbildung 21 zu erkennen, wurde hier die Nadel zurückgezogen und die Lage korrigiert. Es zeigt sich nun die korrekte Lage direkt über dem geplanten Pfad. Falls mehrmalige Korrekturen nötig sein sollten, muss auf die intraoperative Strahlenbelastung des Patienten geachtet werden. Der Vorteil dieses Verfahrens ist allerdings, dass eine Korrektur durchaus möglich ist. Es könnten hier auch mehrere Schrauben auf einmal gesetzt und erst dann eine röntgenologische Kontrolle durchgeführt werden, um die Strahlenbelastung gering zu halten.

Besonders relevant ist auch, die Lage der Nadel mit dem geplanten Pfad in allen Ebenen zu überprüfen, da es durchaus möglich ist, dass in der sagittalen Bildgebung die Nadel exakt auf dem geplanten Pfad verläuft, während sie in der transversalen Ebene davon abweicht. Somit würde auch hier das Isozentrum nicht korrekt erreicht, da die Lage nicht in allen Ebenen übereinstimmt. In beiden Anwendungen konnte das Isozentrum nicht genau erreicht werden, einmal lag die Distanz vom Isozentrum bei 11,04 mm und das zweite Mal bei 7,09 mm, wie Abbildung 35 zeigt.

### **3.3 Ergebnisse der klinischen Anwendung mittels Needle-Guidance**

Zur Verifikation wurde die Needle-Guidance technisch auch für Patienten zur perkutanen Stabilisierung (Pedikelschrauben) verwendet. Alle Messungen und Schritte erfolgten analog zum Zugang und Vorgehen bei der Kypho-IORT.

### Fall 1

Es wurde die dorsale Stabilisierung von BKW 12 bis LWK 2 bei pathologischer LWK-1-Fraktur durchgeführt. Abbildung 24 zeigt einen Vergleich des Einbringens der Nadel: Links wurde der Pfad im CT geplant, rechts erfolgte das Einbringen auf konventionelle Weise mittels röntgenologischer Kontrolle. Links wurde die Nadel direkt über den geplanten Pfad im Wirbelkörper vorgeschoben. Hier ist zu erkennen, dass das Isozentrum exakt erreicht werden konnte, es kommt zu keiner Abweichung des tatsächlich erreichten Pfades und des geplanten Pfades. Ein großer Vorteil bei diesem Verfahren ist die einfache Kontrolle der Lage durch Überprüfen der Abweichungen vom geplanten und erreichten Pfad. Auf der rechten Seite ist zu erkennen, dass die Nadel deutlich steiler absteigt. Abbildung 25 zeigt die röntgenologische Kontrolle in der seitlichen Ansicht. Gut zu erkennen ist hier, dass beide Nadeln, sowohl die über den Pfad vorgeschobene als auch die konventionell positionierte Nadel, in dieser Ebene ziemlich exakt auf dem geplanten Pfad liegen. Es kommt daher zu keiner Abweichung und das Isozentrum konnte erreicht werden. Beide Nadeln liegen mittig im Wirbelkörper, die vordere Kortikalis ist intakt und wurde nicht durchbrochen, beide Pfade führen durch den Pedikel.

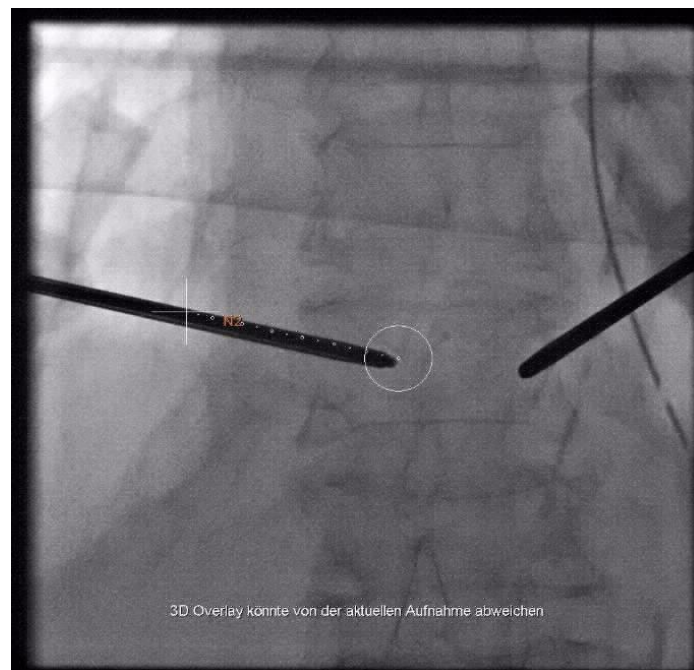


Abbildung 24: Einbringen der Nadel in den BWK 12 links über den geplanten Pfad im Vergleich zu rechts über den konventionellen Weg mittels röntgenologischer Kontrolle. N2 steht hier für Nadel 2 und meint den geplanten Pfad. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).

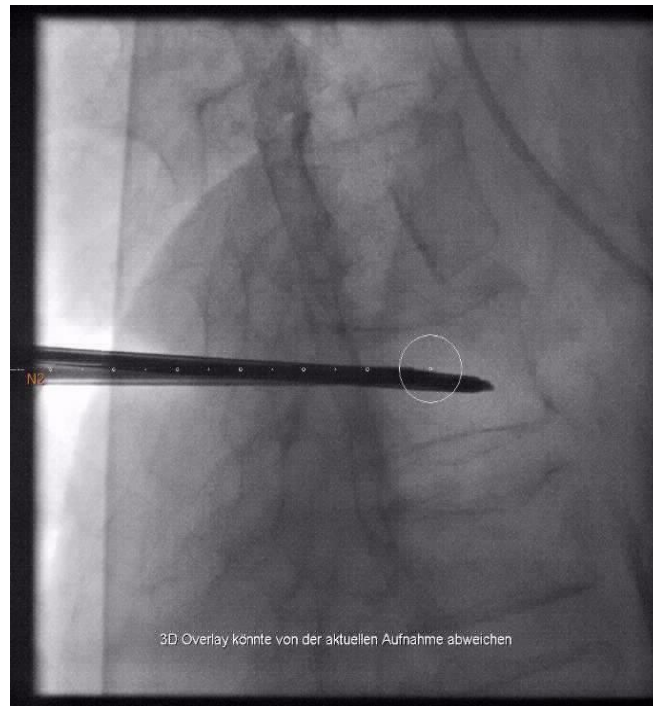


Abbildung 25: Einbringen der Nadel in den BWK 12 links über den geplanten Pfad im Vergleich zu rechts über den konventionellen Weg mittels röntgenologischer Kontrolle. N2 steht hier für Nadel 2 und meint den geplanten Pfad. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).

Abbildung 26 und Abbildung 27 zeigen das Einbringen der Nadel rechts in den LWK 2. Über dem LWK 2 lässt sich die Fraktur des LWK 1 deutlich erkennen, weiter kranial sind die bereits eingebrachten Drähte im BWK 12 zu erkennen. Der Pfad wurde hier N3, Nadel 3, genannt. Die Nadel steigt hier zu steil ab, sodass zwar das Isozentrum, jedoch nicht der exakte Pfad erreicht werden kann. Der Eintrittspunkt wurde vom Laser angezeigt und befolgt, dennoch kommt es zu einer Abweichung von wenigen Millimetern. Deutlich zu erkennen ist in der anterior-posterior Röntgenaufnahme, Abbildung 26, dass die Nadel den Wirbelkörper zwar über den Pedikel erreicht, der Pfad jedoch mit weniger Konvergenz und flacher geplant wurde. In der seitlichen Röntgenaufnahme, Abbildung 27, wird dies verdeutlicht. Auch hier zeigt sich die Nadel steiler absteigend, der Pfad wurde flacher geplant und trotzdem konnte das Isozentrum erreicht werden.

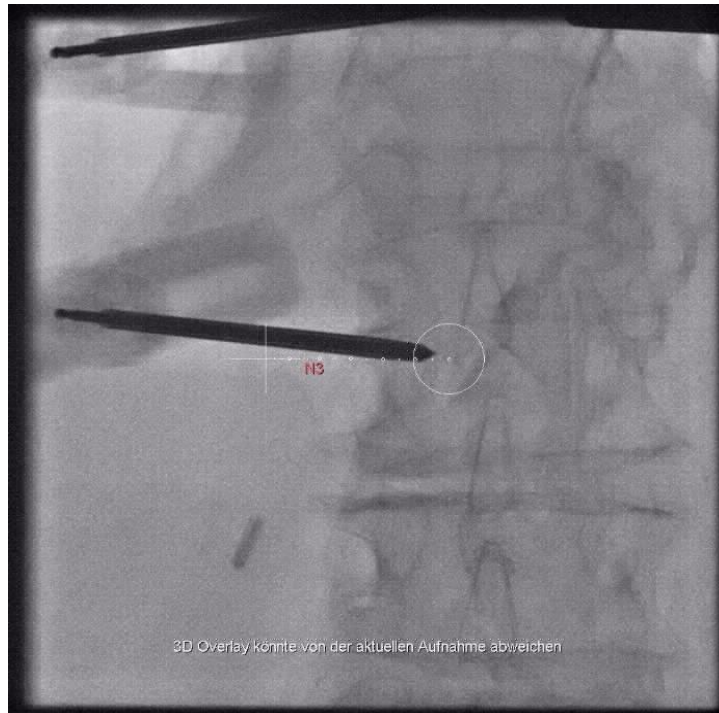


Abbildung 26: Einbringen der Nadel in den Wirbelkörper. N3 steht hier für Nadel 3 und meint den geplanten Pfad. Röntgen A.P. Aufnahme. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).

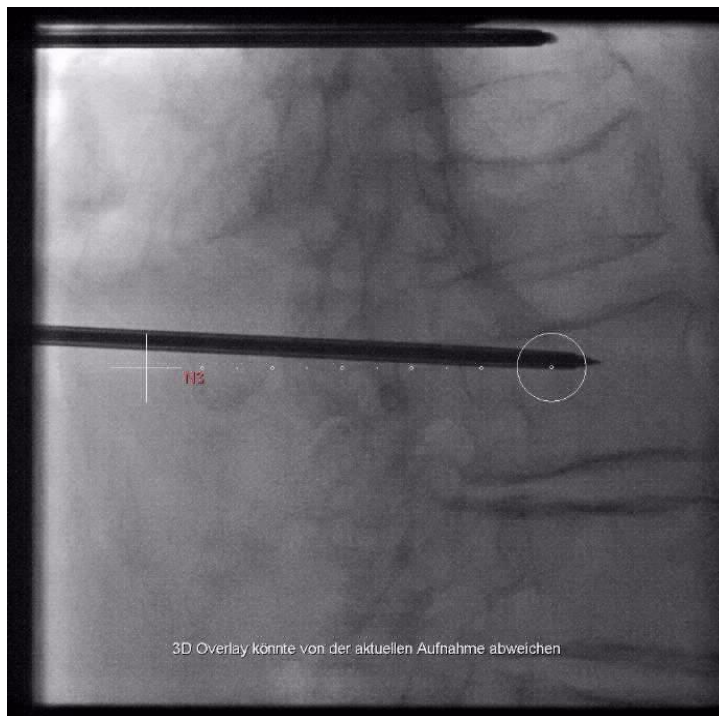


Abbildung 27: Röntgen, laterale Ansicht. Einbringen der Nadel N3. Die gestrichelte Linie zeigt den geplanten Pfad an, der Punkt im Kreis das geplante Isozentrum. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).



Schlussendlich wurde die vierte Nadel im präoperativen CT geplant und dann über den Pedikel in den Knochen eingebracht. Abbildung 28 veranschaulicht die seitliche röntgenologische Kontrolle der eingebrachten Nadel. Hier zeigt sich, dass das erreichte Isozentrum wenige Millimeter vom geplanten Isozentrum abweicht. Das tatsächliche Isozentrum im Falle einer Bestrahlung läge nun minimal kranialer und ventraler als das geplante Isozentrum. Der geplante Pfad ist flacher als der tatsächliche Pfad, da die Nadel steiler absteigend ist. In diesem Fall war keine Bestrahlung vorgesehen, sodass die Nadel belassen und das Einbringen der Schrauben anschließend erfolgen konnte. Falls eine Bestrahlung vorgesehen wäre, könnte nun die Korrektur der Nadeln erfolgen, bevor die Strahlenquelle eingesetzt wird. Anschließend könnte erneut die röntgenologische Kontrolle erfolgen, sodass gewährleistet wird, dass die Bestrahlung erst durchgeführt wird, wenn das geplante Isozentrum exakt erreicht wurde. Dies bietet eine hohe Patientensicherheit.

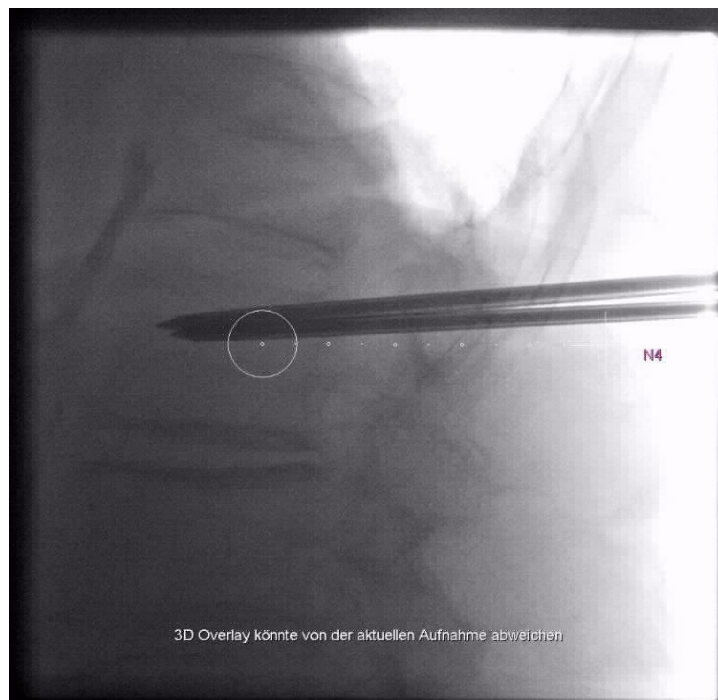


Abbildung 28: Die seitliche Röntgenkontrolle der Nadeln. Die gestrichelte Linie zeigt die geplante Nadel N4 an. Das Isozentrum kann nicht genau erreicht werden. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).

Diese Methode zeigte sich relativ zeit- und materialaufwendig, wenn sie mit der konventionellen Technik verglichen wird, bei der die Schrauben unter Röntgenkontrolle und ohne Durchführung eines intraoperativen CTs in zwei Ebenen in den Wirbelkörper eingebracht werden. Deshalb dauert die Pfadplanung pro Pfad ca. fünf bis zehn Minuten.

## Fall 2

Für die Kypho-IORT wurden zwei Pfade, wie auf Abbildung 29 zu erkennen, geplant; der rote Pfad, N2, über links, der grüne Pfad, N1, über rechts. Beide Pfade treten über die Pedikel in den Wirbelkörper. Da die Osteolyse linksseitig liegt, wird die Bestrahlung über links durchgeführt.



Abbildung 29: Pfadplanung für die Kypho-IORT. Der rote Pfad, N1, geht über den linken Pedikel und der gelbe Pfad, N2, über den rechten Pedikel in den Wirbelkörper. Die Pfeilspitze zeigt das geplante Isozentrum. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).

## Ergebnisse

---

Wie auf Abbildung 30 zu erkennen, weicht der rote, linke Pfad minimal vom geplanten Pfad ab, sodass das Isozentrum, das erreicht wurde, minimal medial vom geplanten Isozentrum liegt. Die Nadel tritt mit etwas mehr Konvergenz als geplant in den Pedikel ein und läuft deshalb leicht medial zum geplanten Pfad. Die rechte, grüne Nadel trifft das Isozentrum genau, allerdings läuft die Nadel hier mit etwas mehr Konvergenz als geplant in den Pedikel ein, sodass das Isozentrum zwar getroffen werden kann, der Pfad allerdings minimal mehr Konvergenz als der geplante Pfad aufweist.



Abbildung 30: Fusionsbild des intraoperativen Planungs-CTs mit dem eingezeichneten Pfad und dem Kontroll-CT nach Einbringen der Jamshidi-Nadeln. Die Nadel N1 von links weicht vom geplanten Pfad ab, während die Nadel N2 direkt über dem geplanten Isozentrum liegt. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).



Abbildung 31: Fusionsbild. Koronare Rekonstruktion. Die Jamshidi-Nadeln weisen regelhafte Lage im Wirbelkörper auf. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).

Wie auf Abbildung 31 zu erkennen, weisen die Jamshidi-Nadeln in der koronaren Rekonstruktion eine regelhafte Lage auf, sodass die Bestrahlung mit 8 Gy über vier Minuten direkt in der Metastase unter Protektion des Rückenmarks durchgeführt werden kann. Dann kann auch die Kyphoplastie regelhaft erfolgen. Die Doppelkontur auf Abbildung 30 und Abbildung 31 entspricht der möglichen Verschiebung durch Manipulation der Lage des Patienten während der Operation.

### Fall 3

Diese Patientin mit Mammakarzinom zeigte eine Metastase im LWK 1, sodass hier eine Kypho-IORT durchgeführt wurde. Abbildung 32 zeigt die Pfadplanung im Vergleich zur konventionellen Aufnahme. Zu erkennen ist ein Abweichen der Nadel vom geplanten Pfad, dies konnte korrigiert werden.

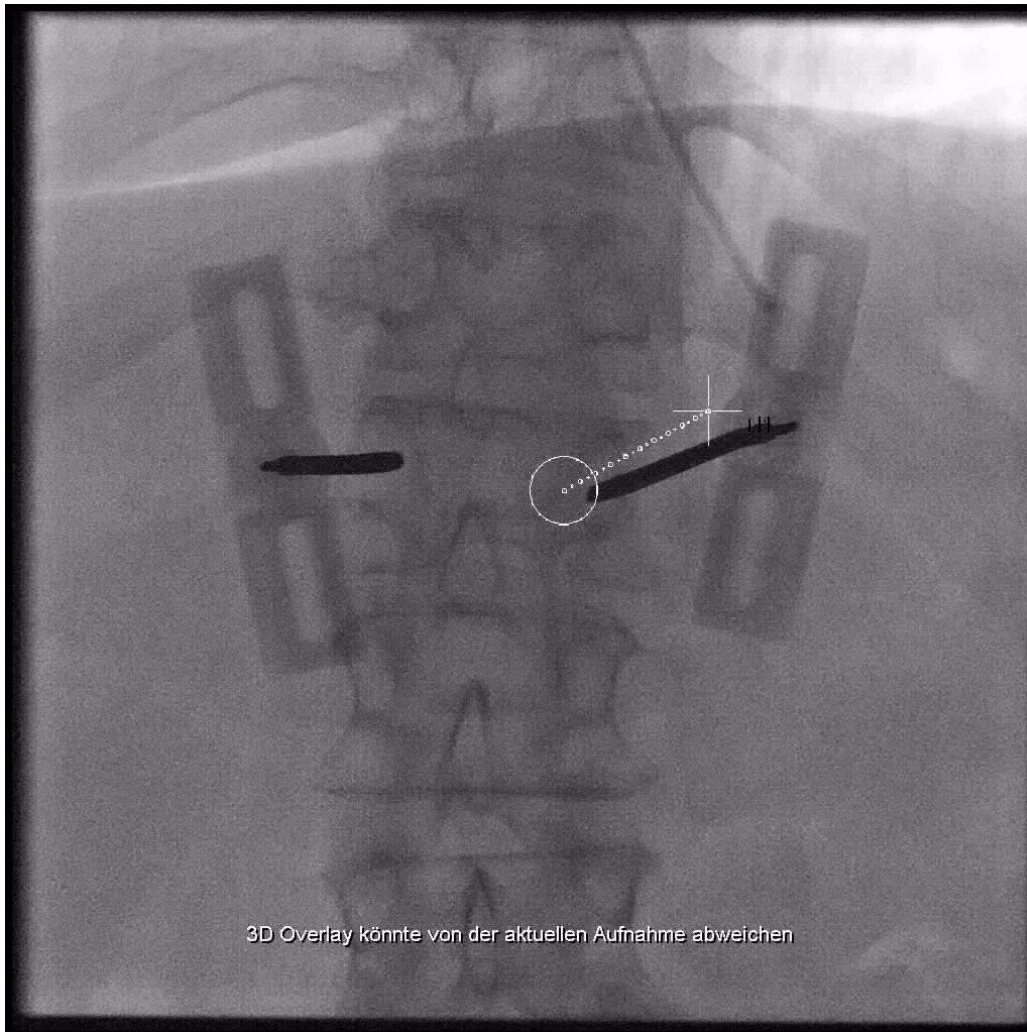


Abbildung 32: Die Pfadplanung über rechts im Vergleich zum konventionellen Einbringen der Nadeln.  
(Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).

Abbildung 33 veranschaulicht die seitliche Aufnahme nach Korrektur, hier liegt die Nadel direkt über dem geplanten Pfad, sodass die intraoperative Bestrahlung sicher erfolgen konnte.



Abbildung 33: Die Pfadplanung in der seitlichen Aufnahme. Die Nadel liegt nun korrekt über dem geplanten Pfad.  
(Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).

### Fall 4

Eine weitere Patientin mit Mammakarzinom erhielt die Kypho-IORT an BWK 11 und LWK 1 bei Metastasen dieser Wirbelkörper. Wie auf Abbildung 34 zu erkennen, konnte die Pfadplanung direkt an die Metastase erfolgen, sodass eine sichere und direkte Bestrahlung in der Metastase durchgeführt werden konnte. Diese Sicherheit wird auch durch das intraoperativ durchgeführte CT verbessert, da hiermit die exakte Pfadplanung direkt auf die Metastase und somit deren adäquate Bestrahlung möglich gemacht wird.



Abbildung 34: Die Pfadplanung direkt an die Metastase macht deren direkte Bestrahlung möglich.  
(Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).



## Ergebnisse

In Abbildung 35 sind die jeweiligen Abweichungen zwischen geplantem und erreichtem Isozentrum zu erkennen. Die Nadel, die am weitesten vom geplanten Isozentrum abwich, lag 11,04 mm davon entfernt; in einigen Fällen wurde das Isozentrum direkt erreicht.

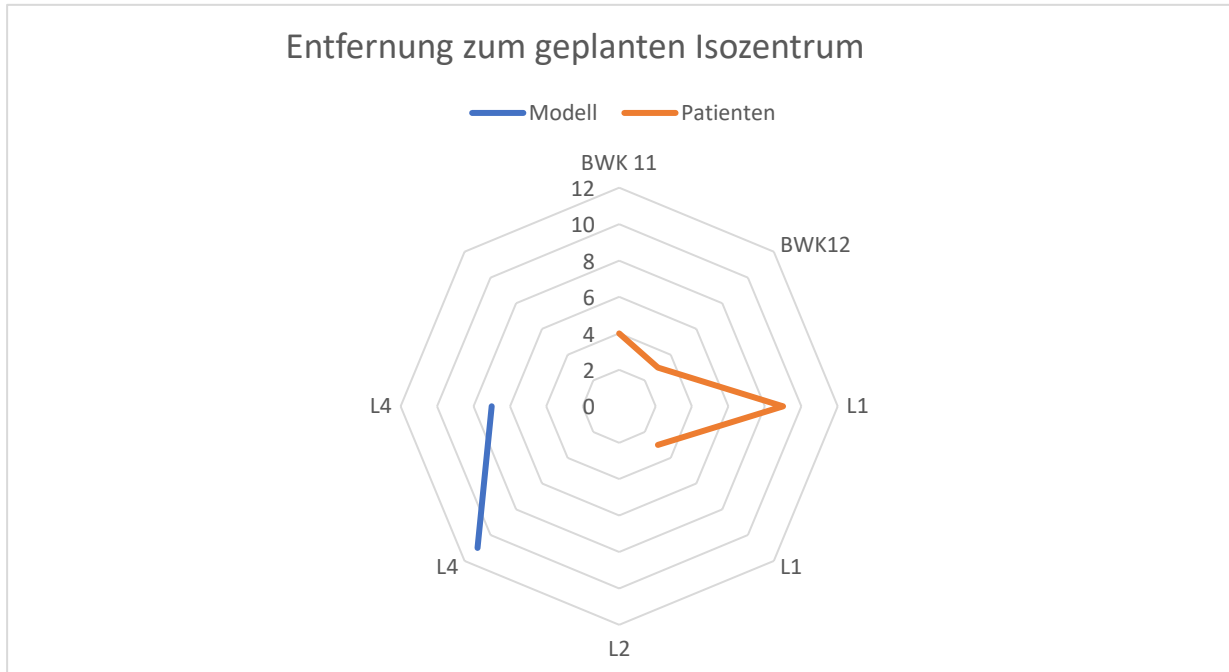


Abbildung 35: Abstand zwischen erreichtem und geplantem Isozentrum in mm. Die Entfernung wurde auf mm gerundet. Die Mitte stellt das geplante Isozentrum dar.

## **4 Diskussion**

Im folgenden Abschnitt werden die gewonnenen Erkenntnisse der verschiedenen Methoden diskutiert und mit der Literatur verglichen.

### **4.1 Versuch an der Körperspende**

Zunächst erfolgt die Diskussion bezogen auf den Versuch an der Körperspende.

#### **4.1.1 Roboterassistierte Durchführbarkeit**

Die roboterassistierte Durchführung zeigte im experimentellen Teil noch wesentliche Defizite, was eine Anwendung in der Klinik bislang noch unmöglich erscheinen lässt. Die Halteplatte des Roboters ist nicht genau gebohrt und instabil, sodass sie beim Benutzen der über die Halteplatte geführten Instrumente im Situs verrutscht, was zu Ungenauigkeiten und auch zur Gefährdung des Patienten führen kann. Der Skulptura-Roboter von KUKA (KUKA AG, Augsburg, Deutschland) wurde von der FDA in den USA bereits 2017 zugelassen, in Deutschland steht die Zulassung jedoch noch aus (KUKA 2021).

Die Halteplatte ist außerdem zu locker montiert, sodass sie beim einfachen Instrumentieren leicht verrutscht und damit die Ungenauigkeit massiv erhöht. Hier wäre ein Lösungsvorschlag, nicht wie bisher Magnete zur Fixierung der Halteplatte, sondern z. B. Schrauben oder feste Klickverschlüsse zu verwenden, um ein Verrutschen beim Instrumentieren zu vermeiden. Ein weiteres Problem des Roboters ist die eingeschränkte Beweglichkeit der Gelenke. Je nach dessen Position zum Operationssitus bzw. zum Patienten behindern sich die Gelenke gegenseitig in ihrer Beweglichkeit und unter Umständen kann der Situs vom Roboter nicht erreicht werden. Darüber hinaus ist ein intraoperativer Positionswechsel des Roboters schwierig. Zusätzlich zu diesen klinischen Schwierigkeiten in der Anwendung des Roboters hat dieser in Deutschland bisher keine CE-Zulassung und kann damit in der Klinik nicht eingesetzt werden. Bis es zu einer Zulassung kommt, müssen unter anderem die oben genannten Fehlerquellen behoben bzw. ausgebessert werden.

Nichtsdestotrotz gibt es mittlerweile verschiedene zugelassen OP-Roboter, die aktuell in der klinischen Erprobung sind, beispielsweise der ROSA-Roboter von Medtech (Medtech SA, Montpellier, Frankreich). Lonjon et al. testeten dieses Modell in der Platzierung von Pedikelschrauben in den Wirbelkörper. Sie verglichen zwei Gruppen von je zehn Probanden. Die erste Gruppe wurde mit dem ROSA-Roboter von Medtech operiert, wobei insgesamt 40 Schrauben gesetzt wurden. Im Gegensatz dazu wurde die zweite Gruppe konventionell operiert, hier wurden insgesamt 50 Schrauben in Wirbelkörper eingebracht. Eine zufriedenstellende Platzierung der Implantate wurde in der roboterassistiert operierten Gruppe bei 97,3 % erzielt, in der konventionell versorgten Gruppe konnten 92 % der Implantate akkurat eingebracht werden. Dementsprechend folgerten Lonjon et al., dass der ROSA-Roboter von Medtech sicher für die klinische Anwendung ist (Lonjon 2015). Dieser Roboter ist ein freistehendes Gerät, das den Roboterarm und die Navigation so nutzt, dass der Eintrittspunkt über dem Pedikel optimiert und der Pfad geführt werden kann (Overley 2017).

Die erste roboterassistierte Operation wurde 1985 als Biopsie des Gehirns mit dem PUMA 560 (Unimation, USA) durchgeführt (Kwoh 1988). Im Jahr 2004 wurde der erste Roboter, der Spine-Assist (Mazor Robotics Ltd., Caesarea, Israel), für Operationen an der Wirbelsäule in die breite klinische Praxis aufgenommen (Dreval' 2014 ). Aktuell sind verschiedene Roboter für die klinische Anwendung an der Wirbelsäule zugelassen, unter anderem SpineAssist von Mazor (Mazor Robotics Ltd., Caesarea, Israel), die zweite Generation von Mazor, der Renaissance-Roboter (Mazor Robotics Ltd., Caesarea, Israel), der 2011 auf den Markt kam und den SpineAssist weitestgehend ersetzte, da er bessere Hardware und Software besaß und eine Akkuratessse von 85 bis 100 % erreichte (Kim 2015). Im Jahr 2016 kam der Mazor X von Mazor (Mazor Robotics Ltd., Caesarea, Israel) auf den Markt, der einen etwas anderen Arm besitzt, der exaktere Bewegungen erlaubt (D'Souza 2019). Der Excelsius-GPS-Roboter von Globus Medical (Globus Medical, Eagleville, USA) kam 2017 auf den Markt und ähnelt den Robotern von Mazor, allerdings gibt es aktuell für dieses Modell noch wenige klinische Studien zur Präzision des Roboters (D'Souza 2019). Im Jahr 2016 konnten Kim et al. zeigen, dass roboterassistiertes Einbringen von Pedikelschrauben mit besserer Konvergenz und weniger Schäden des proximalen

Facettengelenks einhergeht (Kim 2016). Sie verglichen die Sicherheit und Genauigkeit von Posterior-Lumbal-Interbody-Fusion (PLIF) anhand eines roboterassistierten minimalinvasiven Verfahrens und eines konventionellen offenen Verfahrens und stellten fest, dass keines der mittels Roboter eingebrachten Implantate das Facettengelenk tuschierte, während im Freihandversuch 13 von 82 eingebrachten Implantaten das Facettengelenk schädigten (Kim 2016). Ein positiver Aspekt der roboterassistierten Wirbelsäulenchirurgie ist die reduzierte intraoperative Strahlenexposition. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Exposition von 77 Sekunden in der konventionellen Durchführung auf 34 Sekunden im roboterassistierten Verfahren sank (Kantelhardt 2011). Doch auch dieser Wert ist viel zu hoch, denn die eigene Erfahrung zeigt, dass weniger als zehn Sekunden Röntgenzeit für das Einbringen einer Schraube benötigt werden. Nachteilig zeigt sich die verlängerte Operationsdauer. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass die durchschnittliche Zeit pro eingebrachter Schraube in der konventionellen Technik 52,9 Minuten und in der roboterassistierten Durchführung 59,1 Minuten beträgt, was eine Verlängerung der Operationsdauer um ca. sieben Minuten pro Schraube ausmacht (Kantelhardt 2011); auch diese Zeit erscheint viel zu hoch. Im Rahmen einer anderen Studie wird eine Verkürzung der Operationsdauer beim roboterassistierten Verfahren um 3,4 Minuten pro Höhe bei minimalinvasiver Wirbelsäulenchirurgie beschrieben. Diese Studie zeigte ebenfalls eine Kostenersparnis für ihr Setting beim Einsatz roboterassistierter Verfahren (Menger 2018). Die Autoren schlussfolgerten hier, dass roboterassistierte Wirbelsäulenchirurgie mit weniger Revisionen, weniger Infektionen, kürzerer Operationsdauer und Kostenersparnis ein sinnvolles Verfahren für die Anwendung in der breiten klinischen Praxis darstellt. Allerdings müssen hier noch weitere klinische Studien folgen (Menger 2018).

Jiang et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass die roboterassistierte Stabilisierung der Wirbelsäule mittels Schrauben der konventionellen Methode im Punkt Genauigkeit nicht unterlegen ist und zusätzlich die Strahlenexposition verringert. Das Potenzial der roboterassistierten Methode sei signifikant, obwohl es aktuell noch am Anfang seiner Entwicklung stehe. Deshalb sei kontinuierliche Verbesserung und klinische Erprobung relevant, auch um den Anwendungsbereich zu vergrößern (Jiang 2019).

Schlussfolgernd lässt sich zur roboterassistierten Durchführung sagen, dass das Verfahren klinisch vielversprechend ist, allerdings noch weitere Studien zur klinischen Durchführbarkeit folgen müssen. Die Vor- und Nachteile im Vergleich zum konventionellen Verfahren stehen sicherlich auch in engem Zusammenhang mit der Erfahrung und Expertise des Operateurs. Eine Überprüfung der Anwendung dieser zugelassenen Roboter war aufgrund von fehlender Kapazität im Zusammenhang mit der Kypho-IORT nicht möglich, daher entschieden wir uns für den Leichenversuch mit dem KUKA-Roboter. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass der Roboter in der offenen operativen Technik bisher nicht in der Lage ist, den erfahrenen Wirbelsäulenchirurgen zu ersetzen. In einem minimalinvasiven Verfahren ohne Orientierungspunkte für den Operateur ist der Roboter jedoch überlegenswert.

### **4.1.2 Optische Navigation**

Die optische Navigation mittels Dornfortsatzklemme (Rigid-Body) und die Navigation mittels aufgeklebter Fiducials im Sinne einer ‚Oberflächennavigation‘ zeigen ähnliche Fehlerquellen wie die Navigation mit dem Roboter. Merloz et al. veröffentlichten eine Studie, in der sie zwei Gruppen verglichen. In der ersten Gruppe wurden 138 Schrauben konventionell, in der zweiten Gruppe hingegen 140 Schrauben mittels optischer Navigation eingebracht. Es konnte gezeigt werden, dass durch die optische Navigation die Strahlenbelastung von 11,5 Sekunden pro Schraube auf 3,5 Sekunden pro Schraube gesenkt werden konnte. Außerdem ging daraus hervor, dass bei der computergestützten Gruppe sieben der 140 Schrauben die Kortikalis penetrierten, während dies in der nicht computergestützten Gruppe bei 18 von 138 der Fall war. Demnach folgerten Merloz et al., dass diese Methode sicher und verlässlich für lumbale und thorakale Schrauben sei (Merloz 2017).

#### **4.1.2.1 ... mittels Referenzklemme**

Die Dornfortsatzklemme ist eine einfache Möglichkeit, das Stepping zu verbessern, allerdings kann es auch hier zu Ungenauigkeiten beim Messen kommen. Die Distanz beim Stepping muss an dieser Stelle noch genau definiert werden. Kritikpunkt dieses Verfahrens ist, dass die Genauigkeit stark von den Fähigkeiten bzw. dem Können des Operateurs abhängt. Hsi-Hsien et al. konnten in einer Studie, in der

Oberflächennavigation mittels knöchernen Fixpunktes und mittels Fiducials durchgeführt wurde, zeigen, dass es keine relevanten Unterschiede zwischen beide Gruppen gibt, was die Genauigkeit der Platzierung von Pedikelschrauben betrifft. Der knöcherne Fixpunkt war in dieser Studie jedoch die ‚Spina ilica superior posterior‘, und nicht der Dornfortsatz. Dennoch zeigen beide Gruppen eine Pedikelperforation bei zwei Schrauben, insgesamt wurden 512 Pedikelschrauben in die Studie eingeschlossen (Hsi-Hsien 2019). Die Dornfortsatzklemme hat eine CE-Zulassung und wird bereits klinisch angewendet.

### **4.1.2.2 ... mittels Oberflächen-Fiducials**

Die Oberflächennavigation zeigte sich in unserer Studie zeitaufwendig und fehleranfällig. Einige der sogenannten Rigid-Bodies, d. h. Oberflächen-Fiducials, wurden vom System nicht als solche erkannt, was zu Ungenauigkeiten in der Navigation führte. Außerdem stellte sich diese Methode ebenfalls als zeitaufwendig heraus, da die Erkennung der Oberflächen-Fiducials und das Matching am Computer einige Zeit in Anspruch nahmen. Die Neurochirurgin Carl verglich zusammen mit anderen Autoren Oberflächennavigation und konventionelle operative Versorgung von oberen HWS- Frakturen bei 16 Patienten, von denen sieben konventionell operiert wurden. Bei den anderen neun Patienten wurden präoperative Daten mittels 20 Oberflächen-Fiducials registriert. Insgesamt wurden 72 Schrauben eingebracht, in der ersten Gruppe 26 und in der zweiten Gruppe 46. Es zeigte sich keine Schraubenfehlage in der navigierten Gruppe, während in der konventionellen Gruppe fünf Schrauben eine Fehlposition aufwiesen. Daraus folgerte Carl, dass navigierte Operationen an der oberen HWS sicher sind und eine hohe Genauigkeit aufweisen (Carl 2019).

### **4.1.3 SyngoShare-Needle-Guidance**

Gegenwärtig ist die SyngoShare-Needle-Guidance die sicherste Methode zur Durchführung der Kypho-IORT. Dieses Verfahren wird inzwischen auch klinisch angewandt, allerdings sind hier noch Ergebnisse klinischer Studien ausstehend. In einer Studie von Ploss et al. zeigte sich die Durchführung eines Cone-Beam-CTs als vorteilhaft bei der Implantation von Pedikelschrauben, da es eine sichere, akkurate

und verlässliche Methode zur Durchführung einer dorsalen Spondylodese ist (Ploss 2011). Insgesamt wurden 326 Schrauben in die thorakale Wirbelsäule implantiert, von denen 254 CT-gesteuert eingebracht wurden. Kein Patient musste aufgrund der Schraubenlage revidiert werden (Ploss 2011). Mit einer weiteren Studie von Freundt et al. wurde die Effektivität von iNeedle bei der Durchführung eines zervikalen selektiven Nervenwurzelblocks an einem Lamm analysiert (Freundt 2013). Es wurden insgesamt 15 Punktionen vorgenommen, die alle erfolgreich waren. Bei drei Punktionen war eine leichte Korrektur der Nadel nötig, bei den übrigen 12 Punktionen konnte der festgelegte Punkt direkt erreicht werden. Der Syngo IGuide erlaubte detaillierte Planung und ermöglichte dadurch die 2-D-lasergesteuerte Punktion. Im Durchschnitt dauerte die Prozedur ca. fünf Minuten. Hier konnte gezeigt werden, dass die Planung mittels IGuidance einfach und schnell durchgeführt werden kann und das lasergesteuerte System äußerst akkurat in der Anwendung ist (Freundt 2013). Diese Methode wurde allerdings an einem Lammkadaver durchgeführt.

Auch SyngoShare-Needle-Guidance benötigt eine Lernkurve, sodass die Präzision der Applikation sowie der exakten Lokalisation des Needle-Applikators durch die Expertise des Operateurs limitiert ist. Die Vorteile sind die einfache Handhabbarkeit und der vergleichsweise geringe Personal- und Materialaufwand sowie die Zeiteinsparung. Weiterhin wird zur Durchführung der Kypho-IORT mittels SyngoShare-Needle-Guidance keine zusätzliche Navigationshardware benötigt, dies erleichtert die Handhabbarkeit im Vergleich zu den anderen vorgestellten Methoden deutlich.

### **4.2 Klinische Anwendung mit SyngoShare-Needle-Guidance**

Wenn es zum Entscheid zur operativen Stabilisierung und intraoperativen Bestrahlung kommt, kann präoperativ, nach korrekter Lagerung des Patienten, das CT durchgeführt und der Pfad für die Strahlenquelle festgelegt werden. Dieses Verfahren ist allerdings zeit- und materialaufwendig. Leschka et al. führten bereits 2011 perkutane Needle-Guidance mittels Cone-Beam-CT und Fluoroskopie bei Wirbelläsionen und Läsionen des Beckens durch, die verdächtig auf Spondylodiszitis, Metastasen, Abszesse oder Knochentumoren waren (Leschka 2012). Sie untersuchten zwölf Patienten, bei denen Eintrittspunkt und Zielpunkt in einem präoperativen CT mit der Software Xper Guide

festgelegt wurden. Technischer Erfolg wurde als eine Distanz kleiner 5 mm zwischen tatsächlich erreichtem Punkt und zuvor festgelegtem Zielpunkt definiert. In 92 %, d. h. bei elf von zwölf Patienten, konnte der festgelegte Zielpunkt mit Abweichungen kleiner 5 mm in allen Ebenen erreicht werden. Im Mittel lag der erreichte Zielpunkt 2,8 mm vom vorher definierten Zielpunkt entfernt, die Spanne lag zwischen 0,5 und 9,4 mm. Dementsprechend werteten Leschka et al. dieses Verfahren als sicheres Vorgehen für Interventionen an Wirbelsäule und Becken (Leschka 2012). Verglichen mit dieser Studie zeigt sich bei eigenem Vorgehen mit Syngo-Needle-Guidance eine ähnliche Abweichung zwischen geplantem und tatsächlich erreichtem Isozentrum. Dies könnte unter anderem an der fehlenden klinischen Expertise liegen. Analog zum eigenen Vorgehen wurde diese Studie von Leschka et al. ebenfalls als perkutanes Verfahren durchgeführt, was einen großen Vorteil für die Patienten bietet.

Leschka et al. führten außerdem präoperativ ein Cone-Beam-CT durch, das dann mit Fluoroskopiebildern gematched wurde. Im Gegensatz dazu wurde bei Needle-Guidance ein präoperatives CT, bei dem der Patient bereits auf dem Operationstisch liegt, mit einem intraoperativ durchgeführten CT gematched; anhand dieses Matching wurde die Position der Nadel im Vergleich zum im präoperativen CT festgelegten Pfad bestimmt. In der modifizierten Needle-Guidance wurde ebenfalls die Fluoroskopie mit einem präoperativen CT verglichen, es zeigten sich ähnliche Ergebnisse.

Czerny et al. veröffentlichten 2015 eine Studie, in der das Cone-Beam-CT mit Artis Zeego mit einem Guidance-System, iSYS1, zur Planung minimalinvasiver spinaler Interventionen kombiniert wurde (Czerny 2015). Der Nadelhalter des iSYS1 diente als Leitfaden für das Einbringen der Kirschner Drähte. In einer Körperspende wurden nun 20 Nadeln in die Pedikel von BWK 2–3, BWK 7–12, und L1–L2 eingebracht. Die Interventionszeit betrug insgesamt 10:13 Minuten pro Pedikel.

Es wurde eine durchschnittliche Abweichung zwischen geplantem und durchgeführtem Pfad, auf dem der K-Draht lief, von 0,35 mm deutlich, mit einer durchschnittlichen Pfadlänge von 6,73 cm. Czerny et al. schlussfolgerten hieraus, dass dieses Verfahren sicher und adäquat für perkutanes Einbringen von K-Drähten in spinalen Interventionen ist (Czerny 2015).



Werden nun beide Studien von Leschka et al. und Czerny et al. miteinander verglichen, zeigt sich, dass zwar beide Verfahren perkutan durchgeführt wurden, allerdings unterschiedliche Verfahren zum Matching angewandt wurden. Leschka et al. verwendeten ein CT, das mit Fluoroskopiebildern gematched wurde, während Czerny et al. ein CT mit einem Angiographiesystem, iSYS1, gematched haben. Im Gegensatz dazu wurden bei Needle-Guidance zwei CTs miteinander verglichen. Dennoch geht aus beiden Studien eine geringe Distanz zwischen geplantem und tatsächlichem Pfad bzw. Zielpunkt hervor. An dieser Stelle sollte erwähnt werden, dass die mittlere Länge des Pfades in der Studie von Leschka et al. kürzer als bei Needle-Guidance war. Über eine kürzere Strecke ist es deutlich einfacher, die Nadel auf dem vorgeplanten Pfad exakt im Knochen vorzuschieben.

Ein großer Unterschied ist außerdem, dass bei keinem der Verfahren intraoperative Bestrahlung angewandt bzw. das Verfahren hinsichtlich der intraoperativen Bestrahlung getestet wurde. Soll eine intraoperative Bestrahlung durchgeführt werden, ist das exakte Erreichen des geplanten Zielpunkts besonders entscheidend, da hiervon die Dosisverschreibung sowie der Schutz der ‚Organs at Risk‘, d. h. des Rückenmarks, maßgeblich abhängt.

Mit einer weiteren Studie von Tam et al. wurde das Matching von Cone-Beam-Computertomografie mit Fluoroskopie-Needle-Guidance bei zehn onkologischen Patienten untersucht, die insgesamt 13 Vertebroplastien erhielten (Tam 2010). Technischer Erfolg wurde hier anhand der Präzision von vier Parametern ermittelt. Diese Parameter schließen die Distanz vom Zielpunkt zur Nadelspitze, Distanz des geplanten Pfades zur Nadelspitze, Distanz von der Mittellinie zur Nadelspitze und Distanz des vorderen Drittels des Wirbelkörpers zur Nadelspitze ein. Erfolg wurde hier als Distanz der einzelnen Parameter kleiner 0,5 cm im CT gewertet. Eine Erfolgsquote von 92 % wurde bei den Parametern ‚Distanz des geplanten Pfades zur Nadelspitze‘ und ‚Distanz der Mittellinie zur Nadelspitze‘ erzielt. Bei ‚Distanz Nadelspitze zum vorderen Drittel des Wirbelkörpers‘ konnten 100 % erreicht werden, bei ‚Distanz Ziel zur Nadelspitze‘ betrug die Erfolgsquote 75 % (Tam 2010).

Schlussfolgernd lässt sich auch hier sagen, dass dieses Verfahren sicher für die Anwendung in der Klinik ist. Allerdings lässt sich auch schließen, dass eine Vertebroplastie ohne Bestrahlung durchaus sicher und adäquat mittels röntgenologischer Kontrolle im Bildverstärker durchzuführen ist. Dies minimiert die Strahlenbelastung für den Operateur und zeigt sich dennoch klinisch anwendbar.

Perdoma-Pantoja et al. verglichen in einem Literaturreview vier unterschiedliche Methoden des Einbringens von Pedikelschrauben. Die erste Methode, die konventionelle sogenannte ‚Freihand‘-Methode, während bei der zweiten Methode die Schrauben unter Fluoroskopieassistenz eingebracht wurden. Die dritte und vierte Methode umfasste ein roboterassistiertes und ein CT-navigiertes Einbringen. Verglichen wurden 78 Studien mit insgesamt 7858 Patienten. In dieser Meta-Analyse wies die CT-navigierte Methode die höchste Genauigkeit und die geringsten Revisionszahlen auf, wobei sich auch zeigte, dass das Einbringen von Schrauben in die thorakale Wirbelsäule am ungenauesten war (Perdomo-Pantoja 2019).

Shellikeri et al. verglichen den Syngo iGuide mit der CT-gesteuerten Durchführung von perkutanen Biopsien lumbal, am Becken sowie an der unteren Extremität, wobei 26 Patienten eingeschlossen werden konnten. Beide Verfahren wiesen in dieser Anwendung eine Erfolgsquote von 100 % auf. Mit iGuide konnte eine Genauigkeit von 96 % erreicht werden. Im Gegensatz dazu zeigte die CT-gesteuerte Methode eine Genauigkeit von 88 %, die damit etwas geringer ausfiel. Shellikeri et al. kamen zum Ergebnis, dass die Syngo-iGuide-Methode eine vielversprechende Alternative zur CT-gesteuerten Methode mit geringerer Strahlenbelastung und kürzerer Zeitdauer der Prozedur ist (Shellikeri 2017). Die Studie von Shellikeri et al. ist mit der eigenen Studie nicht zu vergleichen, da Shellikeri auch die untere Extremität einschloss und vorwiegend Kinder und seltener Erwachsene behandelt (Shellikeri 2017). Trotzdem zeigt sich ein zufriedenstellendes Ergebnis für die Auswertung des iGuides.

Yamada et al. verwendeten ein MRT- und sonografiegesteuertes Verfahren bei der perkutanen Ablation von Lebertumoren, um die Nadel zur Ablation an den errechneten Punkt zu navigieren. Zur Navigation wurde ein optischer Tracking-Sensor verwendet, der die Systeme des MRTs, der Patientenliege und des Ultraschalls wahrnahm. Zuerst

wurde zur Planung ein MRT durchgeführt, anschließend konnte die Nadelapplikation sonografiegesteuert nach Matching durchgeführt werden. Auf diese Weise konnten Yamada et al. zeigen, dass Matching von MRT und Sonografie eine exakte Positionierung der Nadel erlaubt (Yamada 2020). Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass bisher bei intraoperativer Bestrahlung die Ermittlung des Isozentrums mittels Matching eines präoperativen CTs mit intraoperativer computertomografischer Bildgebung kaum durchgeführt wird. Das Verfahren ist jedoch sicher anwendbar, da eine einfache Kontrolle und anschließende Korrektur der Nadelposition möglich sind, bis das korrekte Isozentrum erreicht ist. Somit kann dann die Bestrahlung sicher, unter Protektion der ‚Organs at Risk‘, des Rückenmarks, und effektiv durch exakte Dosisberechnung durchgeführt werden. Die Bestrahlung von asymmetrischen Tumoren oder Metastasen kann durch Zurückziehen der Nadel über dem Pfad durchgeführt werden. Allerdings fehlt hier noch die klinische Expertise. Das Verfahren ist jedoch aufgrund der Planung und Festlegung des Pfades zeit- und arbeitsaufwendig, sodass sich die Operationszeit um ca. 20 Minuten verlängert.

Grundsätzlich kann die Methode der Cone-Beam-Computertomografie mit Needle-Guidance zur Pfadplanung als vorteilhaftes Verfahren für intraoperative Bestrahlung bewertet werden. Hochauflösende Bildgebung, schnelle Datenerhebung und -erfassung erleichtern die Nadelpositionierung und somit das Erreichen des korrekten Isozentrums. Während der Durchführung der Operation kam es nicht zu Komplikationen und beim Abweichen der Nadeln vom Pfad konnte dieser einfach und sicher korrigiert werden.

Ein Problem beim exakten Erreichen des Isozentrums stellt die Lageveränderung des Patienten während der Operation dar. So wird durch eine Manipulation der Lage des Patienten durch Verschieben der Osteointroducer mit dem Hammer sowie Rotation beim Eindrehen der Schrauben vorgenommen, sodass sich die Lage der Wirbelsäule intraoperativ leicht verschiebt. Pro eingebrachtes Implantat bzw. operierter Höhe nimmt deshalb die Ungenauigkeit zu. Ein großer Vorteil dieses Verfahrens stellt die Minimierung von Komplikationen intraoperativ dar. Die Lage kann im Pedikel überprüft werden, sodass eine Schädigung oder Verletzung des Rückenmarks vermieden

werden kann, da diese meistens durch Zementaustritt bei Kyphoplastie oder inkorrekte Lage der Nadel verursacht werden. Ein weiterer Vorteil ist außerdem die 3-D-Rekonstruktion, die in der konventionellen Röntgenaufnahme in zwei Ebenen nicht möglich ist und eine exzellente Auflösung und Übersicht über die aktuelle anatomische Situation eines Patienten bietet.

Nachteilig an diesem Verfahren ist die verlängerte Operationszeit, was der aufwendigen Planung der Pfade geschuldet ist, sodass die Planung pro Pfad ca. fünf bis zehn Minuten beträgt. Dies benötigt viel Zeit, die nicht am Operationssitus, sondern an der Konsole verbracht wird. An dieser Stelle gilt es, die Operationsdauer mit der Operationssicherheit für den Patienten abzuwägen und je nach geplantem Verfahren und Patient individuell zu entscheiden. Wesentlich ist, dass stets die Strahlenbelastung des Patienten beachtet und die Strahlendosis und Zeit der Bestrahlung pro Patienten minimalisiert wird, soweit es möglich ist. Zahlreiche Programme geben nach Erreichen einer bestimmten Dosis oder Zeit Alarmsignale ab, sodass hier eine gute Patientensicherheit gegeben ist.

Während der Bildgebung ist es möglich, dass die Operateure hinter Strahlenschutzwänden geschützt sind und so einer geringeren Strahlenbelastung ausgesetzt sind. Durch diese Optionen zur Dosisreduktion können mehrere CTs durchgeführt werden, um auch die Lagekontrolle der Nadeln und das Post-Planning im Sinne der Precision-IORT vornehmen zu können. Ein weiterer Nachteil der CBCT ist die Verstärkung von Metallartefakten, erzeugt durch einliegende Schrauben, Stäbe oder Platten, was die Bildqualität verschlechtert. Bei der Durchführung einer Kyphoplastie mit intraoperativer Bestrahlung, einer Kypho-IORT, sind Metallartefakte allerdings zu vernachlässigen. Grundsätzlich ist die Methode daher, insbesondere bei der intraoperativen Bestrahlung, sicher und effektiv und kann mit etwas Expertise bereits exakt durchgeführt werden.

### **5 Zusammenfassung**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die momentan angewandte Methode mittels SyngoShare-Needle-Guidance die einzige in naher Zukunft klinisch anwendbare Möglichkeit zur Umsetzung der Kypho-IORT unter den gegebenen Vorgaben (keine weitere Inzision) darstellt. Gegenwärtig wird die intraoperative Bestrahlung standardisiert mit 8 Gy auf 13 mm Entfernung durchgeführt. Die klinischen Verläufe der Patienten zeigen, dass dies sicher und effizient ist, dass die Rezidivrate relativ gering und die Erhaltung der Lebensqualität äußerst hoch ist. Das System der Syngo-Needle-Guidance bietet den Vorteil, dass es einfach handhabbar, zugelassen für den klinischen Alltag und sicher ist. Außerdem wird keine extra Navigationshardware zur Bedienung benötigt. Der Versuch an der Körperspende hat allerdings auch gezeigt, dass eine Optimierung dieses Verfahrens grundsätzlich möglich und auch sinnvoll ist, insbesondere im Patientenkollektiv der Langzeitpatienten. Eine Modifikation des iGuides durch Hinzunehmen der Fluoroskopie ist eine hervorragende Möglichkeit, bei der das Matching mittels präoperativem CT und intraoperativer Fluoroskopie durchgeführt wird. Bis zur CE-Zulassung des Roboters wird es noch einige Zeit dauern, da diese Methode noch Mängel aufweist. Könnten diese ausgebessert und eine klinische Zulassung erreicht werden, wäre dieses System eine deutliche Erleichterung für den Operateur und könnte die OP-Sicherheit erhöhen sowie die OP-Dauer verkürzen.

Der Versuch an der Körperspende machte deutlich, dass es durchaus Verbesserungsmöglichkeiten bezüglich der Durchführung der Kypho-IORT gibt, diese allerdings alle noch mit Fehlerquellen behaftet sind und daher modifiziert werden müssen. Im klinischen Alltag zeigt sich allerdings auch, dass die bisherige Therapie von Wirbelkörpermetastasen mittels Kypho-IORT sicher und effizient ist und mit einem guten Outcome einhergeht, insbesondere auch bei Langzeitpatienten in der Tumornachsorge. Bezüglich der Fragestellungen in der Einleitung dieser Arbeit lässt sich zu Punkt 1 sagen, dass sich das geplante Isozentrum intraoperativ mit der bestehenden Technologie zwar erreichen lässt, ohne die Morbidität und die Dauer des Eingriffs zu erhöhen, allerdings eine geringe Ungenauigkeit bezüglich des Erreichens des Isozentrums besteht. Mittels robotergestützter Navigation wäre es grundsätzlich

möglich, die Navigation zum Isozentrum intraoperativ noch zu verringern, aufgrund von Fehlerquellen fehlt hier jedoch noch die CE-Zulassung für den klinischen Alltag. Mit dem Roboter könnte das Isozentrum intraoperativ optimal erreicht werden, die Problematik des Systems stellt hier eher die Arbeitsplattform dar, die keine sichere Instrumentierung im Situs ermöglicht. Daher fehlen hier, wie für die weiteren oben genannten Alternativen, noch die Zertifizierung und Zulassung für die medizinische Anwendung am Menschen.

Auch das Prinzip des ‚Steppings‘, d. h. das Nutzen von mehreren Isozentren auf einer vorgegebenen Achse im Wirbelkörper ist prinzipiell möglich und umsetzbar. Diese Umsetzbarkeit wird momentan mithilfe eines Lineals und Referenzierklemmen durchgeführt, was noch zu Ungenauigkeiten und einer Abhängigkeit vom Können des Operateurs führt. Auch dies könnte mit der roboterassistierten Kypho-IORT verbessert werden, da der Roboter den Pfad vorgibt und mittels speziell dafür entwickelten Programms das Stepping einprogrammiert werden könnte. Wie bereits erwähnt, fehlt hier noch die Zulassung für die klinische Anwendung am Menschen.

Zur klinischen Anwendung des Needle-Guidance lässt sich sagen, dass die Methode des Vergleichs zweier Bildgebungen, eines präoperativen CT und eines intraoperativen CT, eine sehr hohe Genauigkeit und Kontrolle der eingebrachten Jamshidi-Nadeln erlaubt. Allerdings muss auch erwähnt werden, dass dieses Verfahren technisch äußerst aufwendig ist, da viel Material benötigt wird. Außerdem ist dieses Verfahren, verglichen mit der aktuell in der Klinik bewährten Methode der Röntgenkontrolle in zwei Ebenen, wesentlich aufwendiger und insbesondere zeitintensiver. Es handelt sich um ein Verfahren, das vor allem noch unerfahrenen Operateuren Sicherheit und Kontrolle beim Einbringen von Jamshidi-Nadeln gibt, da eine Kontrolle der korrekten Lage durch Vergleich mit dem präoperativ angelegten Pfad problemlos möglich ist, somit kann auch intraoperativ noch eine Lagekorrektur erfolgen. Für die intraoperative Bestrahlung ist dieses Verfahren sicherlich äußerst attraktiv, da eine exakte Positionierung der Strahlenquelle im Wirbelkörper einfach zu realisieren und zu kontrollieren ist, sodass die Bestrahlung der Metastase sicher möglich ist. Auch hier besteht allerdings eine Lernkurve.

Zusammenfassend lässt sich demnach schließen, dass die an der Körperspende getesteten Verfahren noch Verbesserungen in der klinischen Handhabbarkeit benötigen, um in der klinischen Anwendung einsetzbar zu sein. Die intraoperative Bildgebung mittels Vergleiches eines präoperativen und eines intraoperativen CT-Scans erlaubt einen großen Vorteil bei der intraoperativen Bestrahlung, da die Strahlenquelle exakt auf das vorher festgelegte Isozentrum positioniert werden kann, um so die Metastase adäquat zu bestrahlen, während das umliegende Gewebe, d. h. die ‚Organs at Risk‘ wie das Rückenmark protektiert werden können. Dieses Verfahren zum Einbringen der Schrauben anzuwenden, ist ebenfalls möglich, allerdings äußerst zeitaufwendig.

Das Stepping, das Zurückziehen der Strahlenquelle zur Bestrahlung asymmetrischer Wirbelmetastasen, ist ebenfalls grundsätzlich möglich und praktisch durchführbar, allerdings muss hier noch eine breite klinische Testung erfolgen, um die Erfolgsrate dieses Verfahren zu determinieren. Hier muss insbesondere der Fokus auf die Protektion der ‚Organs at Risk‘, das Rückenmark, gelegt werden, um beim Zurückziehen der Strahlenquelle eine Bestrahlung des Rückenmarks unter allen Umständen zu vermeiden. Zur sicheren klinischen Anwendbarkeit wäre außerdem eine exaktere Methode als die der Referenzierungsklemme wünschenswert, um die klinische Präzision zu verbessern und die Methode damit effektiver und exakter zu machen.

## 6 Literaturverzeichnis

### 6.1 Textreferenzen

Atun, R. a. F. C. (2018). "The global fight against cancer: challenges and opportunities." Lancet **391**(10119): 412-413.

Biggs, D. (2016). "Exploring Electronic Brachytherapy and the INTRABEAM." Radiologic technology **88**: 99-106.

Bludau, F. (2019). Kypho-IORT. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

Bludau, F. e. a. (2013). "Learning and Teaching Abilities of a newly inaugurated operation technique. Analysis of learning curves and transferability exemplified by Kypho-IORT. ." Der Orthopäde **42**(9): 772-779.

Bludau, F. e. a. (2015). "Kyphoplastie kombiniert mit intraoperativer Radiotherapie (Kypho-IORT)." Der Radiologe: 859-867.

Bludau, F. e. a. (2018). "Phase I/II trial of combined kyphoplasty and intraoperative radiotherapy in spinal metastases. ." Spine Journal **18**(5): 776-781.

Bludau, F. e. a. (2019). "Combined Kyphoplasty and intraoperative radiotherapy (Kypho-IORT) versus external beam radiotherapy (EBRT) for painful vertebral metastases – a randomised phase III study." BMC Cancer **19**(430).

Bludau, F. e. a. (2020). "Long-term outcome after combined kyphoplasty and intraoperative radiotherapy (Kypho-IORT) for vertebral tumors." Radiation Oncology **15**.

Carl, B. e. a. (2019). "Standard navigation versus intraoperative computed navigation in upper cervical spine trauma." International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery: 169-182.

Coleman, M. P. e. a. (2011). "Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data." Lancet **377**(9760): 127-138.

Czerny, C., et al. (2015). "Combining C-arm CT with a new remote operated positioning and guidance system for guidance of minimally invasive spine interventions." Journal of neurointerventional surgery **7**: 303-308.

D'Souza, M. e. a. (2019). "Robotic-assisted Spine Surgery: History, Efficacy, Cost and Future Trends." Robot Surgery **6**: 9-23.



Deramond, H. e. a. (1999). "Temperature evaluation caused by bone cement polymerization during vertebroplasty." Bone **25**(2): 17-21.

Dreval', O. N. e. a. (2014 ). "Results of using Spine Assist Mazor in surgical treatment of spine disorders." Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko **78**(3): 14-20.

Freundt, M. I. E., et al. (2013). "Laser-Guided Cervical Selective Nerve Root Block with Dyna-CT: Initial Experience of Three-Dimensional Puncture Planning with a ex-viva model." PLoS One **8**(7).

Guha, D. e. a. (2019). "Intraoperative Error Propagation in 3-Dimensional Spinal Navigation from nonsegmental Registration: A prospective clinical and cadavaric study." Global Spine Journal **9**.

Hahnloser, D., et al (2003). "Curative Potential of Multimodality Therapy for Locally Recurrent Rectal Cancer. ." Annals of Surgery **237**(4): 502-508.

Herskind, C. e. a. (2007). "Intraoperative Radiotherapie (IORT) beim Mammakarzinom mit dem Intrabeam-System." Der Gynäkologe **40**: 463-466.

Hsi-Hsien, L. e. a. (2019). "Is bony attachment necessary for dynamic reference frame in navigation-assisted minimally invasive lumbar spine fusion surgery?" Computer assisted Surgery. : 7-12.

Ibanze, P. e. a. (2019). " Fast optimized Monte Carlo phase – space generation and dose prediction for low dose energy x-ray intraoperative radiotherapy." Physics in Medicine and Biology **64**.

Jiang, B. e. a. (2019). "New spinal robotic technologies." Front Med **13**: 723-729.

Kantelhardt, S. R. e. a. (2011). "Perioperative course and accuracy of screw positioning in conventional, open-robotic guided and percutaneous robotic-guided pedicle screw placement. ." European Spine Journal **20**: 860-868.

Kayser, R. e. a. (2013). "Kyphoplastie in Kombination mit intraoperativer Radiotherapie. ." Der Orthopäde **42**: 765-771.

Kim, H.-J., et al (2016). "A prospective, randomized, controlled trail of robot-assisted vs freehand pedicle screw fixation in spine surgery. ." The International Journal of Medical Robotics and Computed Assisted Surgery **13**(2).

KUKA. (2021). "Komplizierte Zulassung des roboter-geschützten Systems für medizinische Anwendungen erfolgreich gemeistert". from <https://www.kuka.com/de-de/branchen/loesungsdatenbank/2020/04/sensus-healthcare>.

Kwoh, Y. e. a. (1988). "A robot with improved absolute positioning accuracy for CT guided stereotactic brain surgery." IEEE Engineering in Medicine and Biology Society **35**(2): 153-160.

Leschka, S. C., et al. (2012). "C-arm cone beam computed tomography needle path overlay for image-guided procedures of the spine and pelvis." Neuroradiology **54**: 215-223.

Lonjon, N. e. a. (2015). "Roboter-assisted spine surgery: feasibility study through a prospektive case-matched analysis." European Spine Journal **25**: 947-955.

Maurer, C. R. e. a. (1997). "Registration of Head Volume images using implantable fiducial markers. ." IEEE Transactions on Medical Imaging **16**(4): 447-462.

Meditec, A. C. Z. "Intrabeam System von Zeiss." from <https://www.zeiss.de/meditec/produkte/intraoperative-radiotherapie/intrabeam-system.html>.

Menger, R. P., et al. (2018). "A Cost-Effectiveness Analysis of Integration of Robotic Spine Technology in Spine Surgery." Neurospine **15**(3): 216-224.

Merloz, P. e. a. (2017). "Fluoroscopy-based navigation system in spine surgery." Journal of Engeneering Medicine **221**(7): 813-820.

München, I. f. S. d. K. r. d. I. d. T. U. (2014). "3D-konformale Strahlentherapie." Retrieved 06.02.2021, from <https://www.radonc.med.tum.de/3drt>.

Overley, S. C. e. a. (2017). "Navigation and Robotics in Spinal Surgery: Where Are We Now? ." Clinical Neurosurgery **80**: 86-99.

Palma, D. A., et al. (2019). "Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial." The Lancet (British edition) **393**: 2051-2058.

Perdomo-Pantoja, A. e. a. (2019). "Accuracy of Current Techniques for Placement of Pedicle Screws in the Spine: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of 51,161 Screws." World Neurosurgery **126**: 664-678.

Ploss, C. e. a. (2011). "Accuracy of CT-assisted pedicle screw placement after CT-controlled, presurgical guide wire implantation in traumatic and pathological fractures in the thoracic spine." Eur J Trauma Emerg Surg **37**(3): 121-126.

Roser, H. W. "Dosisbegriffe. Radiologische Physik. Medizinphysik." Retrieved 06.02.2021, from [https://www.svmtra.ch/files/Dokumente/Verband/Fachstellen/Strahlenschutz/Grundlagen\\_Roentgendiagnostik.pdf](https://www.svmtra.ch/files/Dokumente/Verband/Fachstellen/Strahlenschutz/Grundlagen_Roentgendiagnostik.pdf).

Ruder, A. e. a. (2020). "Feasibility of interstitial stepping-source electronic brachytherapy to locally inoperable tumors. ." Journal of Contemporary Brachytherapy **12**(5): 480-486.

Schmidt, R. e. a. (2012). "Kyphoplasty and intra-operativeradiotherapy, combination of Kyphoplasty and intra-operative radiation for spinal metastases: technical feasibility of a novel approach." International Orthopedics **36**.

Schneider, F., et al. (2014). "A novel approach for superficial intraoperative radiotherapy (IORT) using a 50 kV X-ray source: a technical and case report." Journal of applied clinical medical physics **15**: 10.

Schneider, F., et al. (2017). "Precision IORT - image guided intraoperative radiation therapy (igIORT) using online treatment planning including tissue heterogeneity correction." Physica medica **37**: 6.

Schneider, F. e. a. (2009). "A Novel Device for Intravaginal Electronic Brachytherapy." International Journal of Radiation **74**(4): 1298-1305.

Schneider, F. e. a. (2014). "Radiation protection for an intraoperative X-ray source compared to C-arm fluoroscopy." Zeitschrift für Medizinische Physik **24**(3): 243-251.

Shellikeri, S. e. a. (2017). "Real-time fluoroscopic needle guidance in the interventional radiology suite using navigational software for percutaneous bone biopsies in children." Pediatric Radiology **47**: 963-973.

Solution, G. I. (2016). "Radiation Treatment Simulation Platform for IORT Devices. Short Product Description." Retrieved 13.05.2021, from <http://www.gmv.com/radiance>.

Steinbach, K. (2020). Dosisverteilung in der Kypho-IORT nach aktuellen Behandlungsstandards anhand einer Dosisimulation. . Dissertation an der Universitätsmedizin Mannheim der Universität zu Heidelberg. U. Heidelberg. Heidelberg, [archiv.ub.uni-heidelberg.de](http://archiv.ub.uni-heidelberg.de).

Stücklschweiger, G. (1995). "Stereotaxic convergent irradiation with gamma knife. A study of possibilities for optimizing the dosage distribution." Strahlentherapie und Onkologie: Ein Organ der deutschen Röntgengesellschaft **171**(9): 499-509.

Tam, A. L., et al (2010). "C-Arm Cone Beam Computed Tomography Needle Path Overlay for Fluoroscopic Guided Vertebroplasty." Spine **35**(10): 1095-1099.

The , L., GLOBOCAN 2018 (2018). "counting the toll of cancer." Lancet **392**(10152): 985.

Vaidya, J. S., et al (2004). "Intraoperative radiotherapy for breast cancer." The Lancet Oncology **5**: 165-173.

Vaidya, J. S. e. a. (2014). "Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy vs whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial." Lancet Oncology: 15-21.

Valdivieso-Casiquem, M. V. e. a. (2015). "Radiance – a planning software for intra-operative radiation therapy." Translational Cancer Research **4**(2): 196-209.

Verlaan, J. J. e. a. (2003). "Temperature evaluation after vertebroplasty with polymethy-methacrylate in the goat spine." Biomed Mater Res B Appl Biomater **67**(1): 581-585.

Wegener, B. e. a. (2012). "Heat distribution of polymerisation temperature of bone cement in the spinal canal during vertebroplasty." Int. Orthop **35**(5): 1025-1030.

Wenz, F., et al (2010). "Kypho-IORT -a novel approach of intraoperative radiotherapy during kyphoplasty for vertebral metastases." Radiation Oncology **5**: (11).

## 6.2 Bild- und Tabellenreferenzen

- Abbildung 1: Dosis-Tiefen-Diagramm, das einen steilen Dosisabfall bereits nach kurzer Eindringtiefe im Medium Wasser zeigt. Da die Strahlenquelle direkt in der Metastase eingebracht wird, kann eine effektive Dosis in der Metastase und gleichzeitig ein steiler Dosisabfall erzeugt werden, der das Rückenmark schützt (Sethi, A. et al: Intraoperative Radiotherapy with Intrabeam: Technical and Dosimetric Considerations. *Frontiers in Oncology*, 2008, Volume 8, Issue 54). ..... 3
- Abbildung 2: Konformale Bestrahlung. Konturierung des Zielvolumens und der Risikoorgane. Hier wird nur das rot umrandete Volumen bestrahlt. Durch einen steilen Dosisabfall können angrenzende Gewebe geschützt werden (Institut für Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München: 3D-konformale Strahlentherapie. Abrufdatum 06.02.2021; <https://www.radonc.med.tum.de/3drt>). ..... 4
- Abbildung 3: Das Intrabeam von Zeiss mit stabilem Stativ und beweglicher Strahlenquelle, auf die ein Applikator zur Bestrahlung aufgesetzt werden kann. (Das Intrabeam System der Fa. Zeiss. Carl-Zeiss Meditec AG)..... 4
- Abbildung 4: Eine osteoblastische Metastase, die auf den Wirbelkörper beschränkt ist. Hier kann die Kypho-IORT durchgeführt werden. (Gauter-Fleckenstein, G. et al: Strahlentherapie von Skelettm metastasen. *Osteoonkologie*, 2014, S: 275-280)..... 7
- Abbildung 5: Einbringen der Yamishidi-Nadel über den geplanten Pfad. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial)..... 11
- Abbildung 6: Osteolyse eines Wirbelkörpers. Zwei über die Pedikel eingebrachte Osteointroducer sind im Wirbelkörper zu erkennen. (Kayser, R. et al: Kyphoplastie in Kombination mit intraoperativer Radiotherapie. *Der Orthopäde*, 2013, Volume 42, p. 765-771). ..... 12

Abbildung 7: Schritte der Standard-Kypho-IORT von links nach rechts: Einbringen der Strahlenquelle über den Pedikel auf das geplante Isozentrum. Anschließend Durchführen der Bestrahlung. Nun Einbringen und Aufblasen des Ballons. Einbringen des Zementes. Das letzte Bild zeigt den ausgehärteten Zement im Wirbelkörper (Universitätsmedizin Mannheim der Universität Heidelberg. <https://www.umm.de/medien/wissenswertes/wissenswertes-wirbelsaeule/>. Letztes Abrufdatum: 22.02.2021). ..... 14

Abbildung 8: Intrabeam-Quelle XRS 4 Querschnitts-Zeichnung. Erkennbar sind die Emissionskathode, die Beschleuniger-Sektion sowie die Strahlendeflektoren, die für die Ausrichtung und das Zirkulieren des Strahles auf dem Goldtarget verantwortlich sind. Beachtenswert: Interne Dosismesskammer, die die freigesetzten Röntgenstrahlen beim Durchgang des Elektronenstrahles durch die Mitte des Goldtargets erfasst und somit einen Live-Vergleich zwischen verabreichter Dosis und verschriebener Dosis ermöglicht. (Publikation Carl-Zeiss-Meditec. Letztes Abrufdatum: 22.02.2021). ..... 15

Abbildung 9: Der Needle-Applikator, der für die Kypho-IORT verwendet wird. Dieser wird mit der Strahlenquelle gekoppelt, bevor diese in die Metastase eingebracht wird. (Firma Zeiss Meditec, Oberkochen, Germany. [www.zeiss.com](http://www.zeiss.com). Letztes Abrufdatum: 22.02.2021).. ..... 17

Abbildung 10: Unterschiede der Dosisberechnung im Wassermodell (links) und unter Beachtung der im Wirbelkörper vorliegenden Dichtewerte mittels Precision-IORT-Ansatz (rechts). Beachtenswert ist die äußerst hohe Dosisabsorption im Wirbelkörper, sodass die Risikoorgane (z. B. Aorta und Myelon) keiner relevanten Dosis ausgesetzt sind. (Schneider, Precision IORT, 2017) ..... 19

Abbildung 11: Das Einbringen der steril verpackten Strahlenquelle mit gekoppeltem Applikator in den Operationssitus. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial). ..... 19

Abbildung 12: Eine alternative Navigationsmöglichkeit mittels Oberflächen-Fiducials und Referenzierungsklemme. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial) ..... 22

Abbildung 13: zeigt die Anwendung eines KUKA Roboters in der Medizintechnik. (Kuka Roboter in der Medizintechnik. KUKA AG. Letztes Abrufdatum: 22.02.2021). .....24

Abbildung 14: Simulation eines Needle-Applikators, hier beispielhaft in der linken Schulter. Stepping entlang einer virtuellen Trajektorie mit zwei Isozentren (A und B). (Quelle: Ruder, A. et al.: Feasibility of interstitial stepping-source electronic brachytherapy to locally inoperable tumors. J. Contemp Brachytherapy, 2020, 12 (5), S. 480-486)..... 25

Abbildung 15: Verteilung der bestrahlten Wirbelkörper, links am Patienten und rechts am Modell..... 29

Abbildung 16: Die seitliche Aufnahme nach Implantation der Schrauben und Kyphoplastie. Eine regelhafte Zementverteilung sowie die korrekte Lage der Schrauben sind zu erkennen. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial). ..... 30

Abbildung 17: Intraoperative CT-Planung am Wirbelsäulenmodell. Planung des Nadel-Pfades N1 transpedikulär in LWK 5. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial). ..... 35

Abbildung 18: Die Nadel N2, die in den Wirbelkörper eingebracht wurde. Die Distanz  $d_1$  beträgt hier 11,04 mm, d. h., das erreichte Isozentrum liegt 11 mm vom geplanten Isozentrum entfernt und wurde nicht exakt getroffen. CT-Bildgebung. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial)..... 36

Abbildung 19: CT-Bildgebung. Eingebrachte Schraube in den Wirbelkörper über dem geplanten Pfad. Sagittal. ( $d_3$ : Distanz 3; N2: Nadel 2). Die Distanz  $d_3$  beträgt hier 7,09 mm, d. h., das erreichte Isozentrum ist 7 mm vom geplanten Isozentrum entfernt. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial)..... 37

Abbildung 20: Eingebrachte Nadel über LWK 4. Die gestrichelte Linie zeigt den geplanten Pfad an, die durchgezogene Linie zeigt die eingebrachte Nadel an. Es ist zu erkennen, dass die Nadel zu steil absteigt, daher wird das geplante Isozentrum in dieser lateralen Projektion nicht erreicht. Röntgen. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial)..... 38

Abbildung 21: Röntgen. Eingebrachte Nadel über LWK 4. Die gestrichelte Linie zeigt den geplanten Pfad an, die durchgezogene Linie zeigt die eingebrachte Nadel an. In dieser Projektion ist zu erkennen, dass die Nadel exakt das geplante Isozentrum trifft. Das geplante und das erreichte Isozentrum stimmen hier folglich überein. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial)..... 39

Abbildung 22: Der Prozess des Vorschiebens der Nadel. Die Nadel liegt in dieser Projektion noch im Pedikel. Die gestrichelte Linie zeigt den geplanten Pfad, die Nadel den tatsächlichen Pfad an. CT-Bildgebung. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial).  
..... 40

Abbildung 23: Der Prozess des Vorschiebens der Nadel in den Wirbelkörper auf dem vorgegebenen Pfad. Die gestrichelte Linie zeigt den geplanten Pfad an, der durchgezogene Strich die Nadel. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial)..... 40

Abbildung 24: Einbringen der Nadel in den BWK 12 links über den geplanten Pfad im Vergleich zu rechts über den konventionellen Weg mittels röntgenologischer Kontrolle. N2 steht hier für Nadel 2 und meint den geplanten Pfad. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial). .....42

Abbildung 25: Einbringen der Nadel in den BWK 12 links über den geplanten Pfad im Vergleich zu rechts über den konventionellen Weg mittels röntgenologischer Kontrolle. N2 steht hier für Nadel 2 und meint den geplanten Pfad. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial)..... 43



Abbildung 26: Einbringen der Nadel in den Wirbelkörper. N3 steht hier für Nadel 3 und meint den geplanten Pfad. Röntgen A.P. Aufnahme. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial)..... 44

Abbildung 27: Röntgen, laterale Ansicht. Einbringen der Nadel N3. Die gestrichelte Linie zeigt den geplanten Pfad an, der Punkt im Kreis das geplante Isozentrum. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial)..... 44

Abbildung 28: Die seitliche Röntgenkontrolle der Nadeln. Die gestrichelte Linie zeigt die geplante Nadel N4 an. Das Isozentrum kann nicht genau erreicht werden. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial)..... 45

Abbildung 29: Pfadplanung für die Kypho-IORT. Der rote Pfad, N1, geht über den linken Pedikel und der gelbe Pfad, N2, über den rechten Pedikel in den Wirbelkörper. Die Pfeilspitze zeigt das geplante Isozentrum. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial)..... 47

Abbildung 30: Fusionsbild des intraoperativen Planungs-CTs mit dem eingezeichneten Pfad und dem Kontroll-CT nach Einbringen der Jamshidi-Nadeln. Die Nadel N1 von links weicht vom geplanten Pfad ab, während die Nadel N2 direkt über dem geplanten Isozentrum liegt. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial)..... 48

Abbildung 31: Fusionsbild. Koronare Rekonstruktion. Die Jamshidi-Nadeln weisen regelhafte Lage im Wirbelkörper auf. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial). .....49

Abbildung 32: Die Pfadplanung über rechts im Vergleich zum konventionellen Einbringen der Nadeln. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial). ..... 50

Abbildung 33: Die Pfadplanung in der seitlichen Aufnahme. Die Nadel liegt nun korrekt über dem geplanten Pfad. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial). ..... 51

Abbildung 34: Die Pfadplanung direkt an die Metastase macht deren direkte Bestrahlung möglich. (Eigenes, unveröffentlichtes Bildmaterial). ..... 52

Abbildung 35: Abstand zwischen erreichtem und geplantem Isozentrum in mm. Die Entfernung wurde auf mm gerundet. Die Mitte stellt das geplante Isozentrum dar. . 53

## **7 Abkürzungsverzeichnis**

AP – anterior-posterior, meinte die Ebene der Röntgenaufnahme

BV – Bildverstärker

BWK – Brustwirbelkörper

CBCT – Cone -Beam -Computertomografie

DVH – Dosis-Volumen-Histogramm

EBRT – extrakorporal beam Radiation

Kypho-IORT – Kyphoplastie und intraoperative Radiotherapie

LWK – Lendenwirbelkörper

MIT – Massachussets Institut of Technology (USA)

## 8 Lebenslauf

### PERSÖNLICHE DATEN

---

Name	Elisabeth Mohs
Adresse	Bellenstraße 71 68163 Mannheim
Telefon	0176 29962346
E-Mail / Skype	elimohs@web.de
Geburtsdatum/-ort	04. August 1992 in Heidelberg

### PROMOTION | STUDIUM | SCHULE

---

01/2020 – heute      **Promotion an der Universität Heidelberg**  
„Entwicklung verschiedener Techniken zur Verbesserung der Genauigkeit der Kypho-IORT (Intraoperative Radiotherapie kombiniert mit Kyphoplastie) bei Wirbelkörpermetastasen mit dem Ziel der Dosisoptimierung sowie individuellen Dosisverschreibung“

09/2013 – 06/2019      **Jozef Pavol Safarik Universität, Kosice (Slowakei)**  
Studium: Humanmedizin  
Abschlussnote: A  
Famulaturen:

07/2018:      Pasua Health Care Center in Moshi,  
Tansania

06/2018:      Anästhesie in der Klinik für Anästhesie und  
Intensivmedizin, Städtisches Klinikum  
Karlsruhe

07/2017:      Urologie in der Praxis Mohs und Schmidt in  
Eggenstein

- 06/2017: Innere Medizin im Fürst-Stirum Klinikum  
Bruchsal
- 01/2017: Allgemeinmedizin in der Kronenpraxis  
Karlsruhe
- 06/2016: Unfallchirurgie im Fürst-Stirum Klinikum  
Bruchsal
- 07/2015: Innere Medizin im Diakonissenkrankenhaus  
Karlsruhe

09/2003 – 06/2012

**Gymnasium Neureut, Karlsruhe**

Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Note: 2,1

## PRAKTISCHE ERFAHRUNGEN

---

09/2019 – heute

**Universitätsmedizin Mannheim der Universität Heidelberg,  
Mannheim**

**Assistenzärztin am Orthopädisch-Unfallchirurgischen  
Zentrum**

- Patientenbetreuung auf Station und in der Hochschulambulanz
- Akutversorgung von Patienten in der unfallchirurgischen Zentralen Notaufnahme in wechselnden Schichten
- Durchführung und Assistenz von Operationen
- 6 Monate allgemeinchirurgische Rotation auf der Intermediate- Care Station
- Unterricht in Orthopädie und Unfallchirurgie für angehende Physiotherapeuten in der Akademie der Universitätsklinik
- Lehre von Studierenden
- Mitwirkung und Erstellung von Fachpublikationen und Studien zu innovativen Themenstellungen in der Orthopädie und Unfallchirurgie

09/2012 – 08/2013

**Diakonissenkrankenhaus, Karlsruhe**

**Freiwilliges Soziales Jahr**

- Pflegerische Versorgung von Patienten auf der Inneren Medizin sowie Gynäkologie
- Teilnahme an diversen Kursen zur Entwicklung sozialer Kompetenzen

06/2012 – 07/2012

**Seniorenzentrum Stiftung Nees, Linkenheim**

**Praktikantin in der Pflege**

- Intensive pflegerische Versorgung von Bewohnern

**QUALIFIKATIONEN**

---

EDV Kenntnisse

SAP

Erweiterte Kenntnisse

Fachkenntnisse

Laufende Zusatzweiterbildung „Notfallmedizin“, bereits absolviert:

- Kurse der Notfallmedizin
- 25 Einsatzfahrten
- NaSIM-Kurs mit 25 Simulationen

Röntgen-Grundkurs

Fremdsprachen

Deutsch

Muttersprache

Englisch

Fließend

Französisch

Grundkenntnisse

Slowakisch

Grundkenntnisse

**PUBLIKATIONEN | VORTRÄGE**

---

12/2021

DWG-Kongress (Deutsche-Wirbelsäulen-Gesellschaft) in Münster (Westfalen) – Vorstellung inkl. Diskussionsrunde des ePosters: „Modifizierte Needle Guidance® zur nicht-

08/2021                                   invasiven Navigation bei Wirbelkörpermetastasen am  
Beispiel der Kypho-IORT“  
„Delayed Rifampin Administration in the Antibiotic  
Treatment of Periprosthetic Joint Infection significantly  
reduces the Emergence of Rifampin Resistance“  
in: Antibiotics 08/2021

ENGAGEMENT | INTERESSEN

---

Engagement                           Mitglied als Kinder- und Jugendtrainerin in der  
Wassersportabteilung  
(Wassersportfreunde Eggenstein e.V.)

Interessen                           Kajakfahren, Kickboxen, Aktivitäten mit meinem Hund,  
Reisen, Lesen

Mannheim, 10. Februar 2022



## **9 Danksagung**

Herrn PD Dr. med. Bludau danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten zur Durchführung des experimentellen und klinischen Teils sowie für die vielen sachlichen Hinweise.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Professor Dr. med. Obertacke und Herrn PD Dr. med. Bludau für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.

Großer Dank geht ebenfalls an meine Familie und meinen Freund für ihre unendliche Unterstützung.



## 10 Anhang

### 10.1 Ethikantrag für Versuch an der Körperspende



Medizinische Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg  
Universitätsklinikum Mannheim



Antrag zur Beurteilung eines **prospektiven** Forschungsvorhabens

#### Sonstige Forschungsvorhaben

**-erstvotierend -**

die nicht dem Arzneimittel (AMG) - oder Medizinproduktegesetz (MPG) unterliegen  
und auch **keine** Anwendungsbeobachtung (AWB oder NIS) sind

Ich beantrage auf Grundlage der aktuellen Berufsordnung für Ärzte und / oder Psychologen in Baden-Württemberg die ethische und berufsrechtliche Beratung meines nachfolgend geschilderten Studienvorhabens durch die Ethik-Kommission II der Universität Heidelberg.

#### Titel der klinischen Studie

„Machbarkeitsprüfung von Nadel-basierter elektronischer Brachytherapie (n-b-EBT) im Wirbelkörper, im Gehirn und interstitiell über einen minimalinvasiven Zugang an einem Körperspender“

Kurztitel: „n-b-EBT an einer Körperspende“

#### Multizentrische Studie?

- Ja  
 Nein

#### Verantwortlicher Projektleiter (LKP) in Deutschland

Name:  
Adresse  
Zuständige Ethikkommission

#### Verantwortlicher Studienleiter im Bereich der Med. EK II

PD Dr. med. Frank Giordano; Komm. Klinikdirektor, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
Universitätsmedizin Mannheim; Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg;  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3; 68167 Mannheim

#### Liegt ein Votum des für Deutschland verantwortlichen Projektleiters (LKP) bereits vor?

- Ja, wird dem Antrag als separate Datei beigelegt  
 Nein

#### Typ der Studie

- Pilotstudie  
 Vergleichend  
 Placebo  
 Offen  
 Randomisiert  
 Einfachblind  
 Doppelblind

#### Weitere Mitwirkende

Dr. med. A. M. Ruder, Dr. S. Clausen, Dr. F. Schneider, L. Probst (Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsmedizin Mannheim)

Prof. Dr. med. U. Obertacke, Dr. med. F. Bludau, E. Mohs (Orthopädisch-Unfallchirurgisches Zentrum, Universitätsmedizin Mannheim)

**Wo wird die Studie durchgeführt?**

- Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsmedizin Mannheim (Planungs-CT)
- Hybrid-OP-Simulator, Cubex 41 (Interventionssimulation)

**Finanzierung der Studie**, nur Studien ohne jegliche finanzielle Förderung sind gebührenfrei. (s. Gebührenordnung der Universität Heidelberg für die Ethikkommissionen I und II)

Es handelt sich um eine Studie ohne finanzielle Förderung

**Rechnungsanschrift für die Gebührenrechnung der EK II bei finanzieller Förderung**

Name:  
Anschrift:

**Liegen Interessenkonflikte für den Studienleiter vor?**

Es liegen keine Interessenskonflikte vor.

**Beschreibung des Vorhabens:** Fragestellung, Hintergrund, Zielsetzung, Hypothesen, Zielpopulation des Forschungsvorhabens

Die elektronische Brachytherapie (EBT) stellt eine der wichtigsten Techniken zur intraoperativen (IORT) und intraluminalen Bestrahlung dar [1]. EBT ist eine Form der Bestrahlung, bei der während der Operation direkt eine Strahlenquelle in den Tumor eingebracht wird. Dabei werden z. B. nicht-entfernbar Anteile des Tumors mit einer hohen Einzeldosis im Sinne eines radiochirurgischen Eingriffes bestrahlt. Die intraoperativ applizierte Einzeit-Dosis entspricht einer deutlich höheren, biologisch effektiven Dosis mit einem Dosismaximum direkt im Tumor(bett). Durch neue Entwicklungen auf dem Bereich der Medizintechnik ist es heute erstmals möglich, intraoperativ mit Photonenenergien von 50 keV zu bestrahlen. Diese Strahlung weist im Gewebe einen scharfen Dosisabfall zur Tiefe auf, was zum Vorteil hat, dass eventuelle Risikostrukturen unter dem Tumorbett effektiv geschont werden können. So kann einerseits eine hohe Dosis am Zielort appliziert und andererseits die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen minimiert werden. Derzeitige Anwendungsgebiete sind beispielsweise die IORT im Zuge der brustersthaltenden Operation beim Mammakarzinom [2], die IORT nach Hirntumorresektionen [3] oder die endovaginale Bestrahlung beim Endometriumkarzinom [4]

Durch technische Weiterentwicklung kann die Strahlenquelle nun in Form einer Nadel in den Körper eingebracht werden. Eine erste zugelassene Anwendung mit diesem Nadelapplikator stellt die Kypho-IORT bei Wirbelkörper Tumoren dar [5, 6]. Hier wird eine minimalinvasive Kyphoplastie mit einer Brachytherapie des Wirbelkörper Tumors kombiniert.

Ein Problem hierbei stellt hierbei die Dosisberechnung dar. Bisher ist eine konformale (= der Tumorform entsprechende) Bestrahlung mit dem Nadelapplikator nur bedingt möglich. Fortschritte in der Softwareentwicklung ermöglichen nun aber solche komplexen Berechnungen theoretisch „online“ intraoperativ. Um diese Berechnungsergebnisse nun technisch zu realisieren, bedarf es präziser Navigationssysteme, welche mit der Software kombiniert werden können. Hieraus ergibt sich auch die Möglichkeit, prinzipiell neue Anwendungen zu erschließen. Im speziellen steht hier die EBT für inoperable zerebrale und interstitielle Tumore im Fokus.

Die klinische Erfahrung mit der EBT und die Weiterentwicklungen von Bestrahlungsplanungssoftware sowie Navigationssystemen sollen nun zusammen zur Verbesserung bestehender und zur Erschließung neuer Applikationen dieser Nadel-basierten elektronischen Brachytherapie getestet werden. Konkret sollen i) eine Roboter-gestützte Navigation bei der Kypho-IORT inkl. intraoperativer Dosisplanung, ii) eine stereotaktische, konformal geplante Bestrahlungssimulation im Gehirn und iii) eine erstmalige minimal-invasive Bestrahlungssimulation eines interstitiellen Tumors durchgeführt werden.

Mit einem Versuch an einer Körperspende (erhalten vom Institut für Anatomie und Zellbiologie der Medizinischen Fakultät Heidelberg) soll die mechanische und prozedurale Machbarkeit dieser Verfahren überprüft werden. Hierzu werden zwei ausgewählte Navigationssysteme verwendet und mit Bestrahlungsplanungssoftware kombiniert. Ebenso werden verschiedene minimal-invasive chirurgische Zugangsverfahren zu den Zielorganen geprüft. Die gewonnenen Datensätze (z. B. Bildgebungsdaten und Messwerte der Navigationspräzision) werden im Nachhinein analysiert und es finden aufwändige Dosisnachberechnungen statt. Die Durchführung einer "echten" Strahlungsapplikation ist in diesem Versuch nicht geplant.

1. Eaton, D.J., *Electronic brachytherapy--current status and future directions*. The British journal of radiology, 2015. **88**(1049): p. 20150002-20150002.
2. Vaidya, J.S., et al., *Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial*. The Lancet, 2010. **376**(9735): p. 91-102.
3. Giordano, F.A., et al., *Intraoperative Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma (INTRAGO): An Open-Label, Dose-Escalation Phase I/II Trial*. Neurosurgery, 2019. **84**(1): p. 41-49.
4. Schneider, F., et al., *A Novel Device for Intravaginal Electronic Brachytherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **74**(4): p. 1298-1305.
5. Bludau, F., et al., *Phase I/II trial of combined kyphoplasty and intraoperative radiotherapy in spinal metastases*. Spine J, 2018. **18**(5): p. 776-781.
6. Bludau, F., et al., *Combined kyphoplasty and intraoperative radiotherapy (Kypho-IORT) versus external beam radiotherapy (EBRT) for painful vertebral metastases - a randomized phase III study*. BMC Cancer, 2019. **19**(1): p. 430.

**Studienbeginn: 4./5./6. KW 2020**

**Studienende:** Es ist nur ein Versuchstag vorgesehen

**Rekrutierungsverfahren**

Für den Pilotversuch soll eine Körperspende vom Institut für Anatomie und Zellbiologie der Medizinischen Fakultät Heidelberg bereitgestellt werden.

Die Aufklärung der Körperspender hat dieses Ziel auch beinhaltet.

**Untersuchung an Patienten**

Anzahl stationäre Patienten *entfällt*

Anzahl ambulante Patienten *entfällt*

Anzahl einwilligungsfähige Patienten *entfällt*

Anzahl nicht einwilligungsfähige Patienten / minderjährige Patienten *entfällt*

**Untersuchung an gesunden Probanden**

Ethikantrag N-b-EBT an einer Körperspende

3

Anzahl gesunde, erwachsene Studienteilnehmer: *entfällt*

Anzahl gesunde, nicht einwilligungsfähige Studienteilnehmer: *entfällt*

Anzahl gesunde, minderjährige Studienteilnehmer: *entfällt*

**Dauer der Untersuchungsphase für den einzelnen Patienten / Probanden**  
*entfällt*

**Alter der Patienten / Probanden / Minderjährigen**

Untere Grenze (Jahre): *entfällt*

Obere Grenze (Jahre): *entfällt*

**Existiert eine Kontrollgruppe / Vergleichsmethode?**

Welche?:

Nein

**Wurden die Alter- und Geschlechterverteilung bei der Planung berücksichtigt?**

Ja

Nein

**Was wird konkret mit dem Patienten / Probanden gemacht? Detaillierte Beschreibung erwünscht.** Zusätzliche, rein studienbezogene Maßnahmen müssen besonders kenntlich gemacht werden

*entfällt*

Zusätzlicher stationärer Aufenthalt

Blutentnahmen: Menge, Anzahl von Entnahmen, Zeitpunkte

Magensonde

Blasenkatheter

Endoskopie

Biopsie, andere Gewebeentnahme

Lumbalpunktion, Menge Liquor

Röntgendiagnostik

Computertomographie

Kernspintomographie

Positronen-Emissions-Tomographie

Radioaktive Substanzen / Tracer

Andere Maßnahmen / Welche?

**Nutzen-Risiko-Verhältnis**

*entfällt*

**Wer kommt für die Kosten studienbedingter Maßnahmen auf?**

*entfällt*

**Einschlusskriterien für Patienten / Probanden**

*entfällt*

**Ausschlusskriterien für Patienten / Probanden**

*entfällt*

**Wird Drogenmissbrauch überprüft? Wenn ja, wie?**

*entfällt*

**Vorzeitiger Studienabbruch**, Angabe der Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch

*entfällt*

**Handelt es sich um ein Forschungsvorhaben, das speziellen Gesetzen unterliegt?**

Röntgenverordnung

Strahlenschutzverordnung

Andere Verordnung

**Handelt es sich um Forschung an menschlichem Geweben?**

Liegt das Einverständnis bezüglich der Gewebeerhebung vor?

Ja

Nein

Ist die Rückverfolgbarkeit bis zum Spender des Gewebes möglich?

Ja

Nein

Handelt es sich um vorhandenes Gewebe, das pseudonymisiert/doppelcodiert bearbeitet wird?

Ja

Nein

**Handelt es sich um Forschung mit menschlichem Erbgut? Wurde auf das Informationsrecht des Gewebespenders in der Patienteninformation hingewiesen? Eine gesonderte Aufklärung und Einwilligung über den Umgang mit genetischen Daten ist erforderlich.**

Ja

Nein

**Wurde ein rechtswirksamer Übereignungsvertrag mit dem Gewebespender abgeschlossen?**

Ja

Nein

*Entfällt* – Umfassendes Einverständnis zur Körperspende liegt der Anatomie Heidelberg vor.

**Erfolgt eine angemessene Information aller Studienteilnehmer über die Ergebnisse?**

Ja

Nein

**Werden die gewonnenen Ergebnisse in eine registrierte Biobank einfließen?**

Ja

Nein

**Wie weit geht die Nutzungserlaubnis des Studienleiters für die Verwendung der Daten?**

**Datenhaltung**, Ort, Verantwortliche Stelle, Dauer der Speicherung

Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, 10 Jahre

**Kodierungsart** (Doppelte Kodierung, Zugangsrechte, Dekodierung im Notfall möglich?)

Zugang durch Prüfungsteilnehmer, keine Kodierung, Identität der Körperspende den Prüfungsteilnehmern unbekannt, bei Fotos werden identifizierende Merkmale der Körperspende unkenntlich gemacht.

**Datenweitergabe von pseudonymisierten Daten an Dritte**

Keine Datenweitergabe an andere. Elektronische Archivierung.

**Datenauswertung**, Analyseplan, Biometriker/Statistiker eingebunden, Studienprotokoll, Qualitätskontrollen

*entfällt*

**Wissenschaftliche Veröffentlichung der Studienergebnisse, Art? Register?**

Veröffentlichung in einem peer-reviewed Journal bzw. auf einem entsprechendem Kongress in Form eines Vortrages oder Posters

**Dient die Studie:**

unmittelbar dem Interesse der einzelnen Studienteilnehmer?,

*entfällt*

einem rein wissenschaftlichen Ziel ohne unmittelbaren diagnostischen und therapeutischen Wert für den Studienteilnehmer?

*entfällt*

der künftigen Entwicklung von diagnostischen und therapeutischen Verfahren?

Ja

der Gewinnung von Erkenntnissen über Ursache und Prognose von Krankheiten?

*entfällt*

der Gewinnung von Erkenntnissen über spez. Fragen des Gesundheitszustandes der Bevölkerung?

*entfällt*

Sonstige Zielsetzung?

*entfällt*

**Welche typischen Nebenwirkungen oder Komplikationen für die Studienteilnehmer sind zu erwarten?**

*entfällt*

**Art und Häufigkeit der vorgesehenen Überwachungsmaßnahmen vor / während / nach der Untersuchungsperiode?**

*entfällt*

**Wurde / wird eine verschuldensunabhängige Probandenversicherung abgeschlossen?**

- Ja  
 Nein

**Unfall- / Wegeversicherung bei Patienten / Probanden; zusätzlich oder alleine?**

- Ja  
 Nein

**Wurde die Krankenhausbetriebshaftversicherung-Bereich Forschung informiert**

- Ja  
 Nein

**Angaben zum Versicherungsträger bei Probandenversicherung**

*entfällt*

**Wurden die Studienteilnehmer in der Probandeninformation auf die Versicherungsobliegenheiten hingewiesen und wird eine Kopie der Obliegenheiten ausgehändigt?**

- Ja  
 Nein

**Entspricht die hochgeladene schriftliche Patienten- / Probandeninformation der finalen Version?**

- Ja  
 Nein

**Ist die Patienten- / Probandeninformation, Einwilligungserklärung, Datenschutzerklärung**

In einem Dokument mit fortlaufenden Seitenzahlen abgefasst? Am Ende des Dokuments vom Aufklärenden und vom Studienteilnehmer zu unterschreiben? In der Fußnote mit aktueller Versionsnummer und Datum gekennzeichnet?

- Ja

**Ist für die Beteiligung von Minderjährigen ein der Altersgruppe entsprechender Aufklärungsbogen erstellt? (sofern zutreffend)**

- Ja

**Wurde in der Teilnehmerinformation auf andere, alternative Behandlungsmethoden ausreichend eingegangen und deutlich hingewiesen?**

- Ja

**Ist die EU-Datenschutzgrundverordnung in allen Punkten berücksichtigt und an die individuellen Studienbedingungen angepasst worden?**

- Ja

**Kapitel Datenschutz die Patienten- / Probandeninformation integriert und durch Rahmen oder Fettdruck hervorgehoben? (ausführlich genug und auch laienverständlich?)**

- Ja

**Ist die Art und Weise der Pseudonymisierung verständlich beschrieben worden?** Die Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg vertritt die Auffassung, dass die Verarbeitung der Initialen und/oder des vollständigen Geburtsdatums eines Studienteilnehmers mangels „Ersetzung der identifizierbaren Angaben“ keine Pseudonymisierung der Gesundheitsdaten im Sinne von EU-DSGVO darstellt.

- Ja

**Welche Personen klären auf?**

entfällt

**Urteilsfähigkeit des Patienten?** Wenn die Urteilsfähigkeit eines Studienteilnehmers in Zweifel gezogen werden könnte, wer beurteilt diese dann objektiv?

entfällt

**Gesetzliche Betreuer?** Wurde daran gedacht, dass bei einwilligungsunfähigen Studienteilnehmern ein gesetzlicher Betreuer des Patienten benötigt wird? (Informationsschrift und Einwilligungserklärung in separater Datei)

Ja

**Angehörigeninformation** (Beachte: **Angehörige**, die nicht gesetzlich beauftragt sind, die medizinischen Anliegen des Patienten zu vertreten, **können kein Einverständnis in die Studienteilnahme erteilen!** Sie sollten aber über die Studienziele und den Ablauf schriftlich informiert werden.) Wurde eine Angehörigeninformation erstellt?

Ja

Nein

**Für die Einreichung erforderliche hochzuladende Dateien (nur im PDF-Format):**

1. Anschreiben an die Ethikkommission mit der Unterschrift der verantwortlichen Studienleiterin/ des verantwortlichen Studienleiters
2. Antragsformular, vollständig ausgefüllt (*neueste Version*)
3. Synopsis des Forschungsvorhabens
4. Laienverständliche Teilnehmer- Sorgeberechtigten- und Kinder- oder Betreuerinformation incl. EU-DSGVO-konformer Datenschutzerklärung und Einwilligungserklärung ( jeweils 1 gegliedertes Dokument mit Versions-Nr. und Datum)
5. Probandenversicherung, Wegeversicherung (*sofern vorgesehen*)
6. Prüfplan
7. Übereignungsvertrag von Gewebeproben an die Klinik (*sofern vorgesehen*)
8. Kurzer, aktueller beruflicher Lebenslauf zur Forschungstätigkeit der letzten 3 Jahre
9. Zustimmung des Klinikdirektors zum Forschungsvorhaben

## 10.2 Studienprotokoll der Körperspende



Medizinische Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg  
Universitätsklinikum Mannheim



### Studienprotokoll

#### „Machbarkeitsprüfung von Nadel-basierter elektronischer Brachytherapie (n-b-EBT) im Wirbelkörper, im Gehirn und interstitiell über einen minimalinvasiven Zugang an einem Körperspender“

##### Durchführende Institute:

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
Institutsdirektor:  
PD Dr. med. Frank Giordano  
Medizinische Fakultät Mannheim  
Universität Heidelberg  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim

##### Verantwortlicher Prüfarzt/Leiter der klinischen Prüfung:

PD Dr. med. Frank Giordano  
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
Universitätsmedizin Mannheim  
Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim  
Tel: 0621/383-6020

##### Weitere Studienleiter:

Dr. med. Arne Mathias Ruder  
Luis Probst, M. A., Medizinphysikexperte i. A.  
Dr. Frank Schneider, Medizinphysikexperte  
Dr. Sven Clausen, Medizinphysikexperte  
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
Universitätsmedizin Mannheim  
Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim  
Tel: 0621/383-6020

Prof. Dr. med. Udo Obertacke  
Dr. med. Frederic Bludau  
Elisabeth Mohs



Orthopädisch-Unfallchirurgisches Zentrum  
Universitätsmedizin Mannheim  
Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim  
Tel: 0621/383-6020

**Versionsdatum des Studienprotokolls:** 16.12.2019

**Hintergrund und Zielsetzung der Studie:**

Die elektronische Brachytherapie (EBT) stellt eine der wichtigsten Techniken zur intraoperativen (IORT) und intraluminalen Bestrahlung dar [1]. EBT ist eine Form der Bestrahlung, bei der während der Operation direkt eine Strahlenquelle in den Tumor eingebracht wird. Dabei werden z. B. nicht-entfernbarere Anteile des Tumors mit einer hohen Einzeldosis im Sinne eines radiochirurgischen Eingriffes bestrahlt. Die intraoperativ applizierte Einzel-Dosis entspricht einer deutlich höheren, biologisch effektiven Dosis mit einem Dosismaximum direkt im Tumor(bett). Durch neue Entwicklungen auf dem Bereich der Medizintechnik ist es heute erstmals möglich, intraoperativ mit Photonenenergien von 50 keV zu bestrahlen. Diese Strahlung weist im Gewebe einen scharfen Dosisabfall zur Tiefe auf, was zum Vorteil hat, dass eventuelle Risikostrukturen unter dem Tumorbett effektiv geschont werden können. So kann einerseits eine hohe Dosis am Zielort appliziert und andererseits die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen minimiert werden. Derzeitige Anwendungsgebiete sind beispielsweise die IORT im Zuge der brustersthaltenden Operation beim Mammakarzinom [2], die IORT nach Hirntumorresektionen [3] oder die endovaginale Bestrahlung beim Endometriumkarzinom [4]

Durch technische Weiterentwicklung kann die Strahlenquelle nun in Form einer Nadel in den Körper eingebracht werden. Eine erste zugelassene Anwendung mit diesem Nadelapplikator stellt die Kypho-IORT bei Wirbelkörper Tumoren dar [5, 6]. Hier wird eine minimalinvasive Kyphoplastie mit einer Brachytherapie des Wirbelkörper Tumors kombiniert.

Ein Problem hierbei stellt hierbei die Dosisberechnung dar. Bisher ist eine konformale (= der Tumorform entsprechende) Bestrahlung mit dem Nadelapplikator nur bedingt möglich. Fortschritte in der Softwareentwicklung ermöglichen nun aber solche komplexen Berechnungen theoretisch „online“ intraoperativ. Um diese Berechnungsergebnisse nun technisch zu realisieren, bedarf es präziser Navigationssysteme, welche mit der Software kombiniert werden können. Hieraus ergibt sich auch die Möglichkeit, prinzipiell neue Anwendungen zu erschließen. Im speziellen steht hier die EBT für inoperable zerebrale und interstitielle Tumore im Fokus.

Die klinische Erfahrung mit der EBT und die Weiterentwicklungen von Bestrahlungsplanungssoftware sowie Navigationssystemen sollen nun zusammen zur Verbesserung bestehender und zur Erschließung neuer Applikationen dieser Nadel-basierten elektronischen Brachytherapie getestet werden. Konkret sollen i) eine Roboter-gestützte Navigation bei der Kypho-IORT inkl. intraoperativer Dosisplanung, ii) eine stereotaktische, konformal geplante Bestrahlungssimulation im Gehirn und iii) eine erstmalige minimal-invasive Bestrahlungssimulation eines interstitiellen Tumors durchgeführt werden.

Mit einem Versuch an einer Körperspende (erhalten vom Institut für Anatomie und Zellbiologie der Medizinischen Fakultät Heidelberg) soll die mechanische und prozedurale Machbarkeit dieser Verfahren überprüft werden. Hierzu werden zwei ausgewählte Navigationssysteme verwendet und mit Bestrahlungsplanungssoftware kombiniert. Ebenso werden verschiedene minimal-invasive chirurgische Zugangsverfahren zu den Zielorganen geprüft. Die gewonnenen Datensätze (z. B. Bildgebungsdaten und Messwerte der Navigationspräzision) werden im Nachhinein analysiert und es finden Dosisnachberechnungen statt. Die Durchführung einer "echten" Strahlungsapplikation ist in diesem Versuch nicht geplant.

1. Eaton, D.J., *Electronic brachytherapy--current status and future directions*. The British journal of radiology, 2015. **88**(1049): p. 20150002-20150002.
2. Vaidya, J.S., et al., *Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial*. The Lancet, 2010. **376**(9735): p. 91-102.
3. Giordano, F.A., et al., *Intraoperative Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma (INTRAGO): An Open-Label, Dose-Escalation Phase I/II Trial*. Neurosurgery, 2019. **84**(1): p. 41-49.
4. Schneider, F., et al., *A Novel Device for Intravaginal Electronic Brachytherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **74**(4): p. 1298-1305.
5. Bludau, F., et al., *Phase I/II trial of combined kyphoplasty and intraoperative radiotherapy in spinal metastases*. Spine J, 2018. **18**(5): p. 776-781.
6. Bludau, F., et al., *Combined kyphoplasty and intraoperative radiotherapy (Kypho-IORT) versus external beam radiotherapy (EBRT) for painful vertebral metastases - a randomized phase III study*. BMC Cancer, 2019. **19**(1): p. 430.

#### **Studientyp:**

- Pilotstudie

#### **Zeitraum:**

- Beginn: 4./5./6. KW 2020
- Dauer: Es ist ein Versuchstag vorgesehen

#### **Körperspende**

- Institut für Anatomie und Zellbiologie der Medizinischen Fakultät Heidelberg

#### **Ablauf des Versuchstages:**

1. Empfang der Körperspende in Haus 4, Ebene 0 (Klinik für Strahlentherapie)
2. Anbringen von Oberflächenmarkern am Rücken (nicht-invasiv)
3. Planungs-CT in Haus 4, Ebene 0
4. Überführung in den Hybrid-OP im Cubex 41
5. Erfassungsmessungen mit den Navigationssystemen

6. Kypho-IORT mit live Planung und Dwell-point-stepping
7. Interstielle Bestrahlungssimulation mit Punktion einer Niere und der Leber, beides mit Dwell-point-stepping
8. Trepanation und zerebrale Bestrahlungssimulation mit Dwell-point-stepping
9. Entfernung aller über das Hautniveau hinausragenden Fremdkörpern
10. Rückführung der Körperspende

**Datenverarbeitung:**

- Datenarchivierung an der Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie für 10 Jahre
- Zugang nur durch Prüfungsteilnehmer, keine Kodierung, Identität der Körperspende den Prüfungsteilnehmern unbekannt, bei Fotos werden identifizierende Merkmale der Körperspende unkenntlich gemacht.
- Keine Datenweitergabe an andere. Elektronische Archivierung.

## 10.3 Ethikvotum zur Körperspende



Medizinische Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg  
Universitätsklinikum Mannheim



UMM Universitätsmedizin Mannheim  
Med. Ethik-Kommission II, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim

Herrn  
**PD Dr. med. Frank Giordano**  
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
Universitätsmedizin Mannheim  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim

**Ethik-Kommission II der Universität Heidelberg**  
Medizinische Fakultät Mannheim

Vorsitzender: **Prof. Dr. med. Jens P. Striebel**  
Geschäftsstelle: S. Cao, M. Goerner, K. Heberlein

Haus 42 – Ebene 3  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim

Telefon: +49 621 383 - 71770 / - 71776 / - 71777  
Telefax: +49 621 383 - 71772  
[ethikkommission-ii@medma.uni-heidelberg.de](mailto:ethikkommission-ii@medma.uni-heidelberg.de)

[www.umm.uni-heidelberg.de/forschung/medizinische-ethikkommission-ii](http://www.umm.uni-heidelberg.de/forschung/medizinische-ethikkommission-ii)

Mannheim, 20.12.2019 / MG  
**Unser Zeichen: 2019-754N**

**Studientitel:** Machbarkeitsprüfung von Nadel-basierter elektronischer Brachytherapie (n-b-EBT) im Wirbelkörper, im Gehirn und interstitiell über einen minimalinvasiven Zugang an einem Körperspender  
**Studienleiter:** **PD Dr. med. Frank Giordano**  
**Prüfstelle:** Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsmedizin Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Eingang EP: 17.12.2019

### Berufsrechtliche Beratung

Sehr geehrter Herr Dr. Giordano,

die Ethik-Kommission II der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg (Medizinische Fakultät Mannheim) hat unten genannte Unterlagen erhalten und erhebt aus ethischer und berufsrechtlicher Sicht keine Bedenken gegen das Vorhaben.

**Der Antragsteller ist seiner Beratungspflicht gemäß der geltenden ärztlichen Berufsordnung Baden-Württemberg nachgekommen.**

Hinweise:

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethik-Kommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Dieses Votum ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen betrieblichen oder behördlichen Datenschutzbeauftragten.

Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie liegt bei der Leiterin/dem Leiter der klinischen Prüfung und bei den Prüferinnen/Prüfern.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Jens-Peter Striebel

Universitätsklinikum Mannheim GmbH  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim  
Registergericht: Amtsgericht Mannheim, HRB Mannheim 7331  
Aufsichtsratsvorsitzender: Oberbürgermeister Dr. Peter Kurz  
Geschäftsführer: Freddy Bergmann, Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Hennes

Medizinische Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim  
Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Eingereichte Unterlagen per ethikPool:

- Anschreiben vom 16.12.2019
- Ethikantrag
- Studienprotokoll vom 16.12.2019
- Synopse vom 16.12.2019
- Zustimmung Klinikdirektor vom 16.12.2019
- CV Dr. Arne Ruder