

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Frederik Wenz)

**Eine neue dreidimensionale Online-Dosisverifikationsmethodik in
der intensitätsmodulierten Radiotherapie zur Steigerung der
Patientensicherheit und Optimierung des Therapieverlaufs**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des
Doctor scientiarum humanarum (Dr. sc. hum.)
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Johannes Andreas Thölking

aus
Neunkirchen (Saar)
2016

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Frederik Wenz

Filius numquam obliviscitur

Für Annemarie Thölking

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	3
2 MATERIAL UND METHODEN.....	11
2.1 Perkutane Strahlentherapie.....	11
2.1.1 Modulationstechniken.....	11
2.1.2 Bildgestützte Radiotherapie.....	13
2.1.3 Adaptive Radiotherapie	15
2.1.4 Qualitätssicherung	18
2.2 Dosisberechnung.....	26
2.2.1 Pencil Beam Algorithmus.....	26
2.2.2 Collapsed Cone Algorithmus	27
2.2.3 Monte-Carlo Algorithmus	29
2.3 Dolphin Online Treatment Monitoring System	31
2.3.1 Analyseplattform COMPASS	32
2.3.2 Transmissionsdetektor Dolphin	35
2.4 Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Strahlcharakteristik	37
2.4.1 Oberflächendosis.....	38
2.4.2 Dosisprofile und Transmissionsmessungen	41
2.4.3 Klinische Bestrahlungspläne.....	42
2.5 Charakteristik des Transmissionsdetektors	44
2.5.1 Kurz- und Langzeitstabilität	45
2.5.2 Dosislinearität und Dosisleistungsabhängigkeit.....	45
2.5.3 Outputfaktoren.....	46
2.5.4 Neigungssensor.....	47
2.6 Klinische Performance des Transmissionsdetektors	47
2.6.1 Evaluation der Dosisrekonstruktion in 2D	49
2.6.2 Evaluation der Dosisrekonstruktion in 3D	50
2.6.3 Sensitivität des Detektors	52
2.7 Integration der CBCT-Datensätze	54
3 ERGEBNISSE	57

3.1	Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Strahlcharakteristik	57
3.1.1	Oberflächendosis.....	57
3.1.2	Dosisprofile und Transmissionsmessungen	61
3.1.3	Klinische Bestrahlungspläne.....	65
3.2	Charakteristik des Transmissionsdetektors	69
3.2.1	Kurz- und Langzeitstabilität	69
3.2.2	Dosislinearität und Dosisleistungsabhängigkeit.....	70
3.2.3	Outputfaktoren.....	72
3.2.4	Neigungssensor.....	73
3.3	Klinische Performance des Transmissionsdetektors	75
3.3.1	Evaluation der Dosisrekonstruktion in 2D	75
3.3.2	Evaluation der Dosisrekonstruktion in 3D	80
3.3.3	Sensitivität des Detektors	84
3.4	Integration der CBCT-Datensätze	86
4	DISKUSSION	91
4.1	Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Strahlcharakteristik	95
4.1.1	Oberflächendosis.....	95
4.1.2	Dosisprofile und Transmissionsmessungen	97
4.1.3	Klinische Bestrahlungspläne.....	98
4.2	Charakteristik des Transmissionsdetektors	99
4.2.1	Kurz- und Langzeitstabilität	99
4.2.2	Dosislinearität und Dosisleistungsabhängigkeit.....	100
4.2.3	Outputfaktoren.....	100
4.2.4	Neigungssensor.....	101
4.3	Klinische Performance des Transmissionsdetektors	101
4.3.1	Evaluation der Dosisrekonstruktion in 2D	101
4.3.2	Evaluation der Dosisrekonstruktion in 3D	103
4.3.3	Sensitivität des Detektors	105
4.4	Integration der CBCT-Datensätze	107
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	113
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	115
7	LEBENS LAUF	129
8	DANKSAGUNG	133

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie (engl. intensity modulated radio therapy)
QS	Qualitätssicherung
CT	Computertomograph
BPS	Bestrahlungsplanungsprogramm
LINAC	Linearbeschleuniger (engl. linear accelerator)
IGRT	bildgestützte Radiotherapie (engl. image guided radio therapy)
EPID	Elektronischer Flachbilddetektor (engl. electronic portal image device)
CBCT	Cone-beam Computertomograph
2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
DOTM	Dolphin Online Treatment Monitoring
d_{\max}	Messtiefe im Dosismaximum
MLC	Multi-Lamellen-Kollimator (engl. multi leaf collimator)
IMAT	spezielle Bestrahlungstechnik: Intensity modulated arc radio therapy
VMAT	spezielle Bestrahlungstechnik: Voumetric modulated arc therapy
FOV	Sichtfeld (field of view)
ART	adaptive Radiotherapie (engl. adaptive radio therapy)
HU	Hounsfield Unit
ED	Elektronendichte
MU	Monitoreinheiten (engl. Monitor Units)
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
IQM	Transmissionsdosimetriesystem: Internal Quality Monitoring
DAVID	Transmissionsdosimetriesystem: Device for Advance Verification of IMRT Deliveries
DD	Dosisdifferenz
DTA	Distance-to-agreement
mGI	mittlerer Gamma-Index
MC	Monte-Carlo
TERMA	total energy released in medium
CS	Comptonstreuung
PB	Paarbildung
MK	Markuskammer
UMM	Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Mannheim
Adv MK	Advanced Markuskammer
Geant4	Monte-Carlo Simulationsplattform: Geometry and Tracking
FOA	Fokus-Oberflächen-Abstand
QI	Strahlenqualitätsindex
OF	Outputfaktoren
Mxx	2D Detektorarray MatriXX ^{Evolution}
%p	Prozentpunkte
AAPM	American Association of Physics in Medicine

1 EINLEITUNG

Mit circa 500.000 Neuerkrankungen und rund 225.000 Sterbefällen im Jahr ist Krebs die zweithäufigste Todesursache in Deutschland [1]. Bei der Bekämpfung dieser schwerwiegenden Krankheit stellt die Radiotherapie neben der chirurgischen Entfernung des Tumors und der Chemotherapie die erfolgversprechendste Behandlungsform dar. Das Ziel der Radiotherapie ist die vollständige Zerstörung aller Tumorzellen durch die Applikation von ionisierender, hochenergetischer Strahlung in der Tumorregion. Je höher die applizierte Dosis in der Tumorregion ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit dieses Ziel zu erreichen. Um dabei das an die Tumorregion angrenzende Normalgewebe zu schonen, erfolgt eine geometrische Beschränkung der therapeutischen Strahlendosis und häufig eine fraktionierte Bestrahlung über mehrere Wochen hinweg. Bei 50 – 60 Prozent aller Betroffenen kommt es im Laufe ihrer Behandlung zu dieser Therapieform [2].

Durch die stetige Weiterentwicklung und Einführung von neuen Techniken in der Radiotherapie ist es heute möglich, immer komplexere Zielvolumina in kürzester Zeit präzise und konformal zu bestrahlen sowie strahlungsinduzierte Nebenwirkungen zu reduzieren. Wurden früher beispielsweise einfache, lediglich an die Tumorform angepasste Felder aus verschiedenen Richtungen appliziert, können diese Felder heutzutage aus zahlreichen, sich überlagernden Untersegmenten mit definierten Einzeldosisbeiträgen bestehen oder sich dynamisch während der Strahlapplikation ändern. Diese modernen Bestrahlungstechniken werden als intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) bezeichnet. Mit der IMRT wird erstmals eine exakte Anpassung der Dosisverteilung auch an kompliziert geformte Zielvolumina mit bestmöglicher Schonung der Risikoorgane und gesunder Strukturen ermöglicht. Allerdings stellt der enorme technische Fortschritt der letzten Jahre hohe Anforderungen an die Qualitätssicherung (QS) und die Patientenpositionierung. So kann es durch die hochkomplexe Technologie mit einer Vielzahl an verschiedenen Schnittstellen bei einer unzureichenden QS zu Applikationsfehlern kommen, die sich in einer suboptimalen Strahlenbelastung des Patienten ausdrücken und die Gesundheit des Patienten nachhaltig gefährden können. Daher ist eine Integration von Sicherheitssystemen mit Hinblick auf eine optimale Patientenpositionierung sowie eine umfassende und zuverlässige QS für die Implementierung der Präzisionsbestrahlung in der klinischen Routine von Nöten [3].

Zu Beginn der IMRT-Behandlung wird mittels eines Computertomographen (CT) und einem dedizierten Bestrahlungsplanungsprogramm (BPS) ein Patientenmodell erstellt. Hierfür wird ein computertomographischer Querschnitt durch den Körper aufgenommen und das Zielvolumen sowie die Risikoorgane eingezeichnet. Auf Basis dieser Informationen wird die Bestrahlungsplanung durchgeführt. Nach Abschluss der Bestrahlungsplanung wird der Patient in möglichst identischer Lagerung, wie zuvor bei der Akquisition des Bestrahlungsplanungs-CTs, am Linearbeschleuniger (LINAC) positioniert und bestrahlt. Die Patientenbestrahlung erfolgt in der Regel mit einem identischen Bestrahlungsplan fraktioniert über mehrere Wochen hinweg. Um die Vorteile der IMRT für die Patientenbestrahlung voll auszuschöpfen, wird die Präzisionsbestrahlung in Kombination mit der bildgestützte Radiotherapie (IGRT) durchgeführt. Die Kombination von IMRT und IGRT ermöglicht zum einen eine optimale Anpassung der Isodosen an das zu bestrahlende Volumen und zum anderen eine deutliche Reduktion des Sicherheitssaums zur Berücksichtigung von Lagerungsungenauigkeiten und Organdeformationen. Somit kann eine maximal mögliche Schonung des Normalgewebes bei einer hohen therapeutischen Breite erzielt werden. Durch die Einführung der IGRT besteht die Möglichkeit, die Position und etwaige Volumenänderungen der nicht direkt einzusehenden Zielregion und der Risikoorgane unmittelbar vor einer Bestrahlungsfraction zu bestimmen. Da sich in der Praxis oftmals die Lage der zu bestrahlenden Strukturen relativ zu den Bestrahlungsfeldern im Verlauf einer Therapie verändern kann, ist die IGRT für die Präzisionsbestrahlung IMRT notwendig. Die Organbewegungen und -deformationen sowie Positionierungsungenauigkeiten können dabei zwischen (interfraktionär) oder während (intrafraktionär) den einzelnen Fraktionen erfolgen. Um diese Problematik zu lösen, kommen verschiedene Bildgebungsverfahren, wie die planare Bildgebung mittels elektronischen Flachbilddetektoren (EPID), das Cone-beam CT (CBCT) oder auf Ultraschall beziehungsweise optisch basierende Scansysteme zum Einsatz [4-8]. Die aktuelle Position aller relevanter Organe und Strukturen kann anschließend mit der Sollposition im Planungs-CT verglichen und entsprechend über eine Tischverschiebung korrigiert werden. Eine Unterdosierung der Tumorregion oder eine Überdosierung des Normalgewebes aufgrund falscher Patientenpositionierung wird somit minimiert. Kommt es zu klinisch relevanten Organdeformationen oder Volumenänderungen der Tumorregion beziehungsweise der Risikoorgane, bei welchen eine alleinige Translationskorrektur des Behandlungstischs nicht

ausreichend ist, kann eine Anpassung des Bestrahlungsplans vorgenommen werden.

Neben der IGRT zur Verifikation der Patientenpositionierung unmittelbar vor der Bestrahlung ist für die Präzisionsbestrahlung ein umfassendes QS-Konzept erforderlich [3,9-11]. Hierfür sind zahlreiche Sicherheitsüberprüfungen an verschiedenen Punkten der Behandlungskette etabliert. Im Rahmen der LINAC-QS werden unter anderem die Strahlcharakteristik sowie die Leistungsfähigkeit und die Stabilität des LINACs periodisch überprüft [12]. Im Rahmen der patientenspezifischen IMRT-Planverifikation wird sowohl die Dosisberechnung des BPS als auch die Dosisabgabe des LINACs für jeden IMRT-Plan individuell verifiziert [9]. In den vergangenen Jahren wurden diesbezüglich verschiedene Detektorsysteme für eine vorklinische IMRT-QS entwickelt und in der klinischen Routine eingeführt [13-16]. Die meist zweidimensionalen (2D) Detektorarrays, bestehend aus Ionisationskammern oder Halbleiterdetektoren, werden auf dem Bestrahlungstisch oder mit einem dedizierten Halter direkt am LINAC platziert. Noch vor der ersten Bestrahlungsfraktion des Patienten wird in dessen Abwesenheit eine Verifikationsmessung durchgeführt und mit der zuvor im BPS berechneten Dosisverteilung verglichen. Stimmt die gemessene mit der berechneten Dosisverteilung unter Berücksichtigung definierter Toleranzen überein, kann die Patientenbestrahlung erfolgen. Zu einer zweiten Verifikationsmessung kommt es in der Regel nicht. Wird die Qualitätssicherung dieser konventionellen IMRT-Planverifikation alleinstehend betrachtet, handelt es sich um ein lineares Verifikationskonzept, welches eine einmalige, vorklinische Bestrahlungsplankontrolle beinhaltet. Abbildung 1 skizziert den Ablauf der konventionellen, linearen Planverifikation.

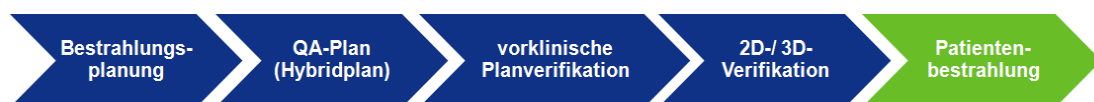


Abb. 1: *Herkömmliches, lineares Behandlungsverfahren in der intensitätsmodulierten Radiotherapie. Nach der Akquisition des Planungs-CTs und der Durchführung der Bestrahlungsplanung erfolgt die vorklinische Planverifikation. Anschließend kann mit Hilfe der bildgestützten Patientenlagerung die Patientenbestrahlung erfolgen.*

Ein großer Nachteil der vorklinischen Planverifikation ist, dass eventuelle Setup- oder gerätebedingte Dosisapplikationsfehler, die während der Patientenbestrahlung auftreten, nicht detektiert werden können. Aus diesem Grund gilt es perspektivisch zur Verbesserung der Qualitätssicherung und Optimierung des Therapieverlaufs ein Closed-loop-Feedback-Prinzip zu entwickeln und im klinischen Alltag umzusetzen. Eine mögliche Umsetzung bietet die unabhängige Online-Verifikation basierend auf täglichen in-vivo Messungen in Kombination mit der CBCT-Bildgebung. Abbildung 2 skizziert den schematischen Aufbau einer solchen rückgekoppelten Therapieschleife. Nach der Bestrahlungsplanung erfolgt die bildgestützte Patientenlagerung mittels CBCT. Lagerungsungenauigkeiten und interfraktionäre Organbewegungen können somit durch Tischbewegungen korrigiert werden. Anschließend erfolgt während der Patientenbestrahlung eine unabhängige Verifikation der Strahlapplikation mittels einer in-vivo Messung. Diese Fluenzmessung kann zum Beispiel mit Hilfe eines Transmissionsdetektors, positioniert zwischen Patient und Strahlenaustrittsfenster des LINACs, oder mit einem EPID durchgeführt werden. Neben der Positionierungskontrolle erfolgt somit eine weitere Überprüfung in der Behandlungskette, die in-vivo Verifikation der Strahlapplikation. Wird diese Verifikation zusätzlich mit der IGRT kombiniert, wird neben einer erhöhten Patientensicherheit auch die Rekonstruktion der dreidimensionalen (3D) Dosisverteilung im Patienten unter Berücksichtigung der aktuellen Patientenanatomie und der tagesaktuellen Leistungsfähigkeit des LINACs ermöglicht. Sämtliche Dosisapplikations- sowie Patientenpositionierungsfehler und interfraktionelle Organverformungen können erkannt, genau analysiert und ihre Auswirkungen auf die Gesamtbehandlung des Patienten evaluiert werden. Der Patient steht in jedem Stadium seiner Therapie unter einer speziellen Strahlenüberwachung. Dabei kann der Therapieplan fortlaufend angepasst und verifiziert werden. Folglich könnte unter Berücksichtigung sämtlicher Dosisapplikationsfehler sowie Patientenpositionierungsungenauigkeiten mit Hilfe einer bildgestützten in-vivo dosimetrischen Messmethode untersucht werden, wie akkurat die Gesamtbehandlung des Patienten über alle Fraktionen hinweg in der Realität ist und wann eine Planadaption notwendig wäre.

Des Weiteren könnte diese Methodik auch in Zukunft bei volladaptiven Verfahren angewendet werden, welche sich zurzeit noch in der Entwicklungsphase befinden. Hierbei müssen die relevanten Strukturen der CBCT-Datensätze, welche kurz vor der

Patientenbestrahlung akquiriert werden, vom BPS erkannt, segmentiert und der Bestrahlungsplan auf Basis dieser Daten optimiert werden. Eine vorklinische IMRT-Planverifikation wäre unter diesen Umständen nicht mehr möglich und eine unabhängige Online-Verifikation umso wichtiger.

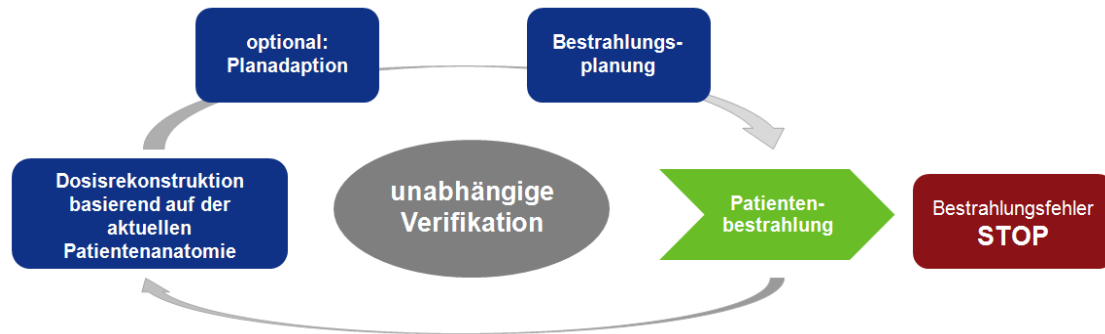


Abb. 2: *Closed-loop-Feedback-Prinzip: die herkömmliche Behandlungskette wird zu einer geschlossenen und rückgekoppelten Therapieschleife weiterentwickelt. Nach dem Planungs-CT und der Definition des Bestrahlungsplans erfolgt zum einen im Rahmen der Patientenpositionierung eine tägliche 3D Lagerungsaufnahme und zum anderen eine unabhängige in-vivo Verifikation während der Patientenbestrahlung. Durch die Kombination der 3D Bildgebung und der täglichen Verifikation der Strahlapplikation steht der Therapieverlauf unter ständiger Beobachtung und kann durch eine Planadaptionen gegebenenfalls optimiert werden.*

Wissenschaftliche Fragestellung

Diese Arbeit soll durch die Entwicklung und Validierung einer rückgekoppelten Therapieschleife in der perkutanen Radiotherapie zur Steigerung der Patientensicherheit und zur Optimierung der Bestrahlungsqualität beitragen. Das Ziel besteht darin, eine neue patientenindividualisierte Online-Dosisverifikationsmethodik zu entwickeln und für den Einsatz in der klinischen Routine zu evaluieren. Diese neue, unabhängige Verifikationsmethodik basiert auf Transmissionsmessungen, welche während der Patientenbestrahlung durchgeführt werden sollen. Weiterhin soll die Behandlungsqualität über den gesamten Therapieverlauf quantitativ verifiziert werden können. Hierfür werden die täglichen in-vivo Messungen mit den Datensätzen der IGRT kombiniert und die 3D Dosisverteilung unter Berücksichtigung der tagesaktuellen Strahlapplikation und der entsprechenden Patientenanatomie rekonstruiert. Für die Umsetzung des Gesamtkonzepts wird das Dolphin Online

Treatment Monitoring System (DOTM) der Firma IBA Dosimetry (Deutschland, Schwarzenbruck) bestehend aus dem Transmissionsdetektor Dolphin und der dazugehörigen Analyseplattform COMPASS (Version 4.0) eingesetzt. Im Rahmen einer Forschungs Kooperation mit der Firma IBA Dosimetry wurde dieses System zu Beginn der Arbeit weiterentwickelt und für den entsprechenden Einsatz optimiert. Das Gesamtkonzept der Arbeit lässt sich in drei große Bereiche gliedern.

Im ersten Teil wurde der Einfluss des Transmissionsdetektors auf den Therapiestrahл bestimmt. Da sich der Detektor während der Patientenbestrahlung zwischen Patient und Strahlenaustrittsfenster des LINACs befindet, müssen Faktoren wie die Oberflächendosis, Änderungen der Strahlcharakteristik und die detektorbedingte Absorption detailliert untersucht werden. Hierfür wurden zahlreiche Vergleichsmessungen mit und ohne Transmissionsdetektor im Therapiestrahл durchgeführt. Sowohl in der Aufbauregion des hochenergetischen Röntgentherapiestrahls als auch in Regionen unterhalb des Dosismaximums (d_{max}) wurden dosimetrische Unterschiede in prozentualen Tiefendosiskurven und in lateralen Profilen untersucht und im Detail ausgewertet. Um bei einem Einsatz des Transmissionsdetektors einen Unterschied zwischen der im BPS geplanten und am LINAC applizierten Dosis zu vermeiden, muss die Größenordnung möglicher Abweichungen in der Strahlcharakteristik bekannt sein und Möglichkeiten zur Kompensation im Rahmen der Bestrahlungsplanung gefunden werden.

Im zweiten Teil wird die Frage beantwortet, mit welcher Genauigkeit und Reproduzierbarkeit das neue Verifikationssystem zur orts aufgelösten Dosisverifikation eingesetzt werden kann. Ergänzt wird dies durch die Untersuchung der Fähigkeit des Systems technische Fehler bei der Strahlapplikation zu detektieren. Hierfür wurde in einem ersten Schritt die Charakteristik des Transmissionsdetektors in Bezug auf Dosisleistungsabhängigkeit, Linearität sowie Kurz- und Langzeitstabilität untersucht und evaluiert. In einem weiteren Schritt wurde die Dosisverteilung basierend auf Transmissionsmessungen in einem homogenen QS-Phantom für verschiedenen Test- und klinische IMRT-Pläne rekonstruiert und mit unabhängigen 2D Fluenzmessungen und Berechnungen verglichen. Nach der 2D Evaluation wurde die Rekonstruktion der 3D Dosisverteilung im Inneren des Patienten auf Basis der Transmissionsmessungen evaluiert. Diese rekonstruierte 3D Dosisverteilung bildet die spätere Grundlage für den Einsatz des Verifikationssystems in einer volladaptiven Radiotherapie. Um eine Aussage treffen

zu können, ob eine Planadaption beziehungsweise –optimierung erfolgen soll, muss eine korrekte Dosisrekonstruktion unter Berücksichtigung der Patientenanatomie und der Strahlapplikation sichergestellt sein. In diesem Zusammenhang wurden darüber hinaus Applikationsfehler durch fehlerhafte Lamellenpositionierungen und einer fehlerhaften LINAC-Leistung mit dem Transmissionsdetektor verifiziert.

Der dritte Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Integration der CBCT-Datensätze, die im Rahmen der IGRT für die tägliche Patientenpositionierung akquiriert werden. Nach einer erfolgreichen Implementierung dieser Datensätze könnte erstmals die Gesamtqualität eines Therapieverlaufs untersucht werden. Um eine korrekte Dosisrekonstruktion zu ermöglichen, wurden die CBCT-Datensätze in einer speziellen Software modifiziert. Es wurde die Gesamtqualität der Dosisrekonstruktion anhand eines Prostata-Boosts über fünf Fraktionen hinweg bestimmt. Da der Transmissionsdetektor zum Zeitpunkt dieser Arbeit noch keine CE-Zertifizierung besaß und keine Konformitätserklärung des LINAC-Herstellers vorlag, wurde dies als Machbarkeitsnachweis im Rahmen einer Offline-Studie durchgeführt.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Perkutane Strahlentherapie

Nach der ersten erfolgreichen Bestrahlung von Plattenepithelkarzinomen mittels Röntgenstrahlung 1899 entwickelte sich die perkutane Strahlentherapie von einer offenen Stehfeldtechnik über verschiedene Formen der Mehrfeldtechnik und der konformalen Bestrahlung hin zur intensitätsmodulierten Strahlentherapie. Diese Hochpräzisionstechnik gilt heutzutage als ein Standardverfahren bei der Bestrahlung von bösartigen Tumoren. Durch das Ziel einer bestmöglichen Dosisabdeckung im Zielvolumen mit einer größtmöglichen Schonung der Risikoorgane kennzeichnet die IMRT eine immer präziser werdende Strahlapplikation, welche von einer stetigen konzeptionellen und technischen Weiterentwicklung begleitet wird. Die Folge ist neben der rein technischen Weiterentwicklung des LINACs, die Integration von Bildgebungsmodalitäten und immer zuverlässigeren Lagerungs- und Fixationshilfen. Um das volle Potential der IMRT auszuschöpfen, wurde darüber hinaus die inverse Bestrahlungsplanung mit höchst präzisen Dosisberechnungs-algorithmen in der klinischen Routine eingeführt.

2.1.1 Modulationstechniken

Im Vergleich zu der konformalen Bestrahlung ist die IMRT charakterisiert durch die Modulation der Energiefluenz. Die Grundlage dieser Technik wurde bereits 1982 von Lax und Brahme entwickelt, indem sie theoretisch darlegten, dass bei einem unregelmäßig begrenzten Zielvolumen eine Dosishomogenisierung durch die Überlagerung inhomogener Fluenzintensitäten der einzelnen Strahlungsfelder erreicht werden kann [17]. Dabei wird die Fluenz in mehrere Einzelsegmente einer Einstrahlrichtung zerlegt. Wird die Zieldosisverteilung zuvor definiert, so handelt es sich bei der Berechnung der einzelnen Segmente um eine invers zu lösende Aufgabenstellung. Diese wird in der inversen Bestrahlungsplanung durch automatisierte Optimierungsprozesse gelöst, indem eine Isodosenfläche an die Geometrie des Zielvolumens angepasst wird [18]. Freie Bestrahlungsparameter, wie die Strahlorientierung und deren Modulation, werden dabei solange variiert, bis die Überlagerungsdosis möglichst mit der zuvor definierten Zieldosis übereinstimmt und alle definierten Randbedingungen für das Zielvolumen und Risikoorgane erfüllt sind. Bei der technischen Umsetzung und Erzeugung der inhomogenen Fluenzintensitäten

wird zwischen statischen (step&shoot) und dynamischen (sliding window, intensity modulated arc radiotherapy) Modulationstechniken unterschieden [19].

Bei der statischen step&shoot Methode wird die irreguläre Fluenzverteilung jedes Bestrahlungsfelds durch die Überlagerung einzelner Segmente generiert [20]. Für jedes Segment wird die Fluenzverteilung durch die Position der Lamellen des Multi-Lamellen-Kollimators (MLC) definiert. Während der Positionsänderung der Lamellen wird keine Strahlung erzeugt (step). Sobald alle Lamellen die Position für das entsprechende Segment erreicht haben, erfolgt die Bestrahlung (shoot). Die Lamellenpositionierung sowie die Dosisapplikation werden für jedes Segment zuvor mittels der inversen Bestrahlungsplanung bestimmt. Bei der dynamischen Fluenzmodulation in der IMRT wird wiederum zwischen der sliding window Technik und der intensity modulated arc radio therapy (IMAT) unterschieden. Bei der sliding window Technik handelt es sich um eine Weiterentwicklung der statischen Fluenzmodulation. Kommt es noch bei der step&shoot Technik zu Bestrahlungspausen zwischen den einzelnen Segmenten, bewegen sich die Lamellen bei der sliding window Technik während der Bestrahlung mit unterschiedlicher Geschwindigkeit. Durch die variable Geschwindigkeit der Lamellen und der variablen Dosisleistung wird eine kontinuierliche Fluenzmodulation erzeugt [21]. Zwischen den einzelnen Einstrahlrichtungen findet wie bei der step&shoot Technik allerdings keine Dosisapplikation statt. 1995 wurde durch Yu erstmals das Konzept der IMAT beschrieben [22]. Bei dieser Modulationsmethodik wird die Dosis während der Rotation des Tragarms appliziert. Um eine konformale Dosisverteilung im Zielvolumen zu erreichen, waren bei Yu mehrere Rotationen notwendig, da die Strahlanwendung nur mit einer konstanten Rotationsgeschwindigkeit und einer konstanten Dosisleistung durchgeführt werden konnte. Die Weiterentwicklung dieser Technik hin zu einer veränderbaren Rotationsgeschwindigkeit kombiniert mit einer variablen Dosisleistung und Lamellengeschwindigkeit, der sogenannten volumetric modulated arc therapy (VMAT), ermöglicht es heute, eine möglichst homogene Dosisverteilung mit nur einer Rotation zu erzielen [23]. Mehrere Vergleichsstudien zwischen der VMAT und der statischen IMRT zeigen, dass die VMAT eine sehr effiziente Bestrahlungstherapie mit einer vergleichbar hohen therapeutischen Breite ermöglicht [24-26].

2.1.2 Bildgestützte Radiotherapie

Zur Gewährleistung einer präzisen Bestrahlung des Zielvolumens muss der Bewegungsspielraum der entsprechenden Strukturen so gering wie möglich sein. Dies wird in der klinischen Routine durch fixierende Lagerungssysteme erreicht. Allerdings kann sich in der Praxis die Lage der zu bestrahlenden Strukturen relativ zu den Bestrahlungsfeldern ändern. Der Grund liegt in Positionierungsungenauigkeiten speziell bei nicht einzusehenden und beweglichen Strukturen. Diese Ungenauigkeiten können während der Patientenbestrahlung zu einer gesteigerten Nebenwirkungswahrscheinlichkeit und zu einem Verlust an Tumorkontrollwahrscheinlichkeit führen [8,27-30]. Um das volle Potential der IMRT auszuschöpfen, können interne Organbewegungen und -verformungen zwischen den einzelnen Fraktionen durch 2D oder 3D Bildgebungsverfahren unmittelbar vor der Patientenbestrahlung bestimmt werden. Der Einsatz dieser Bildgebungsverfahren zur Patientenlagerung wird als IGRT bezeichnet. Wird die IMRT mit der IGRT kombiniert, wird eine optimale Anpassung der Isodosen an das Zielvolumen mit einer Reduktion des Sicherheitssaums zur Berücksichtigung von Lagerungsungenauigkeiten ermöglicht [29]. Eine maximal mögliche Schonung der Risikostrukturen bei einer gleichzeitig hohen therapeutischen Breite ist die Folge.

In der Praxis wird die geometrische Variation in die mit Fehlern behaftete Patientenlagerung und in Abweichungen durch physiologische Funktionen unterschieden. Während der Lagerungsfehler innerhalb einer Fraktion als konstant angesehen wird, kann es durch die physiologischen Funktionen auch innerhalb einer Bestrahlungsfraktion zu unterschiedlich stark ausgeprägten Abweichungen kommen. Die Lagerungsfehler können in der IGRT durch Bildgebungsverfahren, die unmittelbar vor der Bestrahlung unter Therapiebedingungen durchgeführt werden, erkannt und korrigiert werden. In der Regel kommt hierfür die planare Bildgebung oder das sogenannte CBCT zum Einsatz [4-6].

Bei der planaren Bildgebung mittels EPID wird vom Patienten vor jeder Fraktion mit dem LINAC oder einer am LINAC zusätzlich angebrachten kV-Röntgenröhre eine Durchleuchtungsaufnahme vollzogen. Das EPID befindet sich dabei gegenüber der Strahlenquelle. Mittels dieser Aufnahme kann die Lage von knöchernen Strukturen mit einer aus dem Planungs-CT rekonstruierten Radiografie verglichen und bei Abweichungen der entsprechende Verschiebungsvektor bestimmt werden. Allerdings

ist es anhand der planaren Bildgebung aufgrund des geringen Kontrasts schwierig, Weichteilgewebe zu unterscheiden [6].

Durch die Integration der 3D Bildgebung am LINAC wird durch das CBCT die Darstellung der inneren Anatomie des Patienten mit Weichteilkontrast ermöglicht [5,6]. Die tagesaktuelle Lage des Zielvolumens und der Risikoorgane am Bestrahlungstisch kann so mit der im Planungs-CT definierten Sollposition im Detail verglichen, Positionierungsfehler und Organverschiebungen analysiert und durch eine Tischverschiebung korrigiert werden [6,29]. Das CBCT wird mit einer um 90° gegen das Strahlenaustrittsfenster des LINACs versetzten kV-Röntgenröhre und einem gegenüberliegendem EPID aufgenommen. Anschließend wird aus den planaren 2D Projektionsaufnahmen verschiedener Einstrahlrichtungen ein 3D Datensatz rekonstruiert. Im Gegensatz zum konventionellen CT handelt es sich bei dem CBCT nicht um ein Spiralverfahren, bei dem der Patient mit einem konstanten Tischvorschub durch die Strahlebene bewegt wird. Aufgrund der technisch und räumlich begrenzten Gegebenheiten ist diese Technik am LINAC nicht zu integrieren. Die Position des Behandlungstischs bleibt bei dem CBCT während der Aufnahme unverändert. Dies wird durch das große Sichtfeld (FOV) des EPIDs und durch die Kegelstrahlgeometrie (Cone-beam) der kV-Röntgenröhre ermöglicht. Nach der Rekonstruktion des 3D Datensatzes und dem Vergleich mit der Sollposition, kann die Lagerung entsprechend korrigiert und eine präzise Bestrahlung durchgeführt werden. Eine weitere Problematik bei der Patientenbestrahlung stellen die zuvor genannten geometrischen Variationen bedingt durch physiologische Funktionen dar. Die Ursache für die intrafraktionären Variationen liegt beispielsweise in der Atembewegung oder der Peristaltik [31,32]. Diese können durch Bildgebungsverfahren, welche unmittelbar vor der eigentlichen Bestrahlung durchgeführt werden, nicht analysiert werden. Um den intrafraktionären Bewegungen entgegenzuwirken, können zum Beispiel optische oder ultraschallbasierte Verfahren eingesetzt werden. Diese ermöglichen die Detektion der Patientenoberfläche oder eines Tumors und die Messung der geometrischen Verschiebung während der Patientenbestrahlung [7,8]. Befindet sich die Referenzstruktur außerhalb zuvor definierter Toleranzen, wird die Bestrahlung unterbrochen und erst wieder aufgenommen, sobald sich die Referenzstruktur in der Sollposition befindet. Kombiniert werden diese Techniken häufig mit einer atemgesteuerten Bestrahlung [33,34]. So wird die Bestrahlung nur in einem bestimmten Atemzyklus des Patienten

freigegeben, um eine möglichst geringe Abweichung des Tumors und der Risikoorgane gegenüber der Sollposition zu erreichen.

Mit diesen verschiedenen Techniken der Bildgebung und deren Integration in der Strahlentherapie, ermöglicht die IGRT eine millimetergenaue Kontrolle der Patientenlagerung und minimiert das Risiko einer Unterdosierung der Tumorregion beziehungsweise einer Überdosierung des Normalgewebes und der Risikoorgane. Des Weiteren kann der Therapieverlauf verfolgt und auf klinisch relevante Positions- oder Volumenänderungen reagiert werden.

2.1.3 Adaptive Radiotherapie

Im Verlauf der konventionellen Strahlentherapie erfolgt die Patientenbestrahlung in der Regel mit einem Bestrahlungsplan über die gesamte Therapie hinweg. Insbesondere bei der Anwendung der hochpräzisen Bestrahlungstechniken wie der IMRT können Abweichungen oder Veränderungen der Patientengeometrie im Vergleich zu der im Planungs-CT definierten Sollposition zu einem erheblichen Verlust an der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit führen [8,27-30]. Da mit der IGRT Informationen über die tagesaktuelle Patienten-anatomie unter Therapiebedingungen zur Verfügung gestellt werden, können klinisch relevante Abweichungen vor jeder Fraktion erkannt werden. Handelt es sich bei diesen Abweichungen um Veränderungen des Zielvolumens oder der Risikoorgane, welche im Rahmen der Lagerung nicht korrigiert werden können, kann der Bestrahlungsplan mit Hilfe eines neu akquirierten Planungs-CTs an die veränderten Gegebenheiten angepasst und entsprechend optimiert werden. Dieser Prozess wird als bildgestützte, adaptive Radiotherapie (ART) bezeichnet. Die bildgestützte ART gilt zusammen mit der IMRT und der IGRT als Standardverfahren in der modernen Strahlentherapie.

Das Konzept der ART wurde bereits 1997 von Yan et al. beschrieben [35]. Die Idee war es, Veränderungen während des Therapieverlaufs für jeden Patienten spezifisch zu bestimmen und das Zielvolumen individuell anzupassen. Da für die Umsetzung dieses Konzepts 3D Aufnahmen des Patienten unter Therapiebedingungen Voraussetzung sind, fand die bildgestützte ART erst nach der Einführung der IGRT ihren klinischen Einsatz.

Das langfristige Ziel der ART ist die Anpassung der Dosisverteilung an die tagesaktuelle Patienten-anatomie auch unter Berücksichtigung intrafraktionärer Organbewegungen. Dabei soll das Zielvolumen und benachbarte Risikostrukturen

während der Bestrahlung mit Bildgebungstechniken überwacht werden, um Bestrahlungsparameter in Echtzeit an etwaige Veränderungen anzupassen. Für die Umsetzung in die klinische Praxis werden zeitaufgelöste 3D Aufnahmen des Patienten während der Bestrahlung benötigt. Die Kompensation der geometrischen Veränderungen könnte dann durch die Veränderung der Patientenposition bezüglich der Strahlenquelle oder durch die Anpassung der Teilchenfluenz des Therapiestrahls erfolgen. Dieses Verfahren befindet sich derzeit jedoch noch im Entwicklungsstadium [36,37].

Aktuell wird im Rahmen der ART die Dosisrekonstruktion basierend auf CBCT-Datensätzen und die Verwendung dieser Datensätze zur Planadaption vielfach diskutiert [38-50]. Diesbezüglich werden von einigen Anbietern bereits erste Lösungsansätze kommerziell zur Verfügung gestellt [38-41]. Zur finalen Integration in die klinische Routine sind jedoch noch einzelne Fragestellungen zu beantworten. Die Herausforderungen liegen in der zeitintensiven Planoptimierung und der Verifikation der adaptierten Pläne. So muss der Patient während der Dosisberechnung und Planadaption bis zum Abschluss der Bestrahlungsfraction in möglichst identischer Lage zur CBCT-Akquirierung auf dem Bestrahlungstisch positioniert sein. Um neue geometrische Variationen zu vermeiden, ist eine umgehende Planadaption Voraussetzung. Des Weiteren ist eine vorklinische Planverifikation ohne Anwesenheit des Patienten nicht mehr möglich, so dass neue Anforderungen an die IMRT-QS gestellt werden müssen. Durch diese zum Teil noch offenen Fragen sind die neueren Ansätze der ART noch nicht in der klinischen Routine etabliert. Derzeit kommen sie häufig im Rahmen von wissenschaftlichen Studien zum Einsatz und werden mit Hinblick auf die klinische Implementierung stetig weiterentwickelt und optimiert [43,44]. Da die Planadaption basierend auf CBCT-Datensätzen erfolgt, sind im Vergleich zur Dosisberechnung auf Basis der CT-Datensätze eines Spiral-CT Verfahrens, zusätzliche Optimierungsschritte und Modifikationen notwendig. In der Strahlentherapie erfolgt die Dosisberechnung basierend auf den sogenannten Hounsfield Units (HU) beziehungsweise der Elektronendichte (ED) des Planungs-CTs. Zu Beginn wird hierfür das CT, welches im Rahmen der Bestrahlungsplanung eingesetzt wird, entsprechend kalibriert. Aufgrund der Anordnung des CBCTs mit der kegelförmigen Strahlgeometrie und der Detektion mittels eines Flachbilddetektors, ist eine Kalibration des CBCTs mit einer homogenen und allgemein gültigen HU-Verteilung ohne zusätzliche Korrekturen nicht möglich [43,44]. Die geometrische

Anordnung des CBCTs führt zu einer verminderten Bildqualität durch eine geringere räumliche Auflösung, ein schlechteres Signal-Rausch-Verhältnis, einen verminderten Weichteilkontrast sowie einen erhöhten Streuanteil, welcher darüber hinaus abhängig vom Patientendurchmesser sein kann [43,45-49]. Insbesondere der erhöhte Streuanteil und ein verstärktes Auftreten von Artefakten, zum Beispiel durch Überbelichtung des EPIDs, resultieren in einer inhomogenen HU-Verteilung. Mögliche Lösungsansätze zur Kompensation dieser Problematiken bestehen in der Entwicklung von Algorithmen zur Korrektur dieser Effekte oder in der Erstellung entsprechender Kalibrierkurven für verschiedene Einstellungen und Aufnahmemodi des CBCTs [49,50]. Da das EPID über eine verminderte Langzeitstabilität verfügt, müssen diese Kalibrierkurven regelmäßig neu erstellt werden. Um die Problematik verschiedener Korrekturprozesse und unterschiedlicher Kalibrationskurven für entsprechende Identitäten zu vermeiden, kann die Dichtekalibration des CBCTs durch eine Segmentierung des Bilddatensatzes in verschiedene Strukturen ersetzt werden. Bei dieser Vorgehensweise wird jeder Struktur ein mittlerer HU-Wert zugeordnet [44]. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Anwendung der deformierbaren Registrierung [38-42]. Hierbei wird zum Beispiel das Planungs-CT auf das CBCT deformierbar registriert, um anschließend aus einer inversen Transformation das CBCT mit den HU-Werten des Planungs-CTs zu erhalten. Im Gegensatz zur starren Registrierung können bei der deformierbaren Registrierung Voxel zueinander verschoben werden. Somit ist es beispielsweise möglich, auf Gewichtsverlust, Tumorschrumpfung oder Ödeme zu reagieren. Des Weiteren können die im Planungs-CT definierten Strukturen auf Basis des Vektorfelds, das die Deformierung beschreibt, übernommen werden. Allerdings birgt diese Methodik die Gefahr, dass die Registrierung nicht anatomisch korrekt durchgeführt wird [51]. So können zum Beispiel verkürzte Extremitäten die Folge einer deformierbaren Registrierung sein.

Für die Dosisrekonstruktion basierend auf CBCT-Datensätzen stellt somit sowohl die Segmentierung und Annahme mittlerer HU-Werte für einzelne Strukturen als auch die deformierbare Registrierung nur eine Näherung an die Realität dar. In wissenschaftlichen Studien, welche die Dosisrekonstruktion auf Basis der so modifizierten CBCT-Datensätze untersuchten, wurden Abweichungen im Vergleich zur Solldosisverteilung bis zu 3 % beobachtet [43,47,49]. Die Unsicherheit bei der Dosisrekonstruktion ist dabei von der Erfassungsgenauigkeit der HU-Werte und der

angewandten Berechnungsalgorithmen abhängig. Da für die konventionellen Bestrahlungstechniken Toleranzen von 2 % bis 5 % für die Dosisberechnung als zulässig angenommen werden, stellen diese Verfahren prinzipiell eine Möglichkeit zur Dosisrekonstruktion unter Berücksichtigung der tagesaktuellen Patienten-anatomie dar [52,53]. Allerdings sind diese Methoden sehr zeitintensiv und werden in der Regel nach der Patientenbestrahlung im Rahmen einer Offline-Studie angewendet.

Angefangen bei der bildgestützte, adaptiven Strahlentherapie als derzeitiges Standardverfahren in der klinischen Routine, über die Dosisrekonstruktion auf Basis der CBCT-Datensätze bis hin zur Berücksichtigung der tagesaktuellen Patienten-anatomie, wird die volladaptive Radiotherapie langfristig Einzug in die klinische Praxis erhalten.

2.1.4 Qualitätssicherung

Die strahlentherapeutische Klinik ist heutzutage von einer hochentwickelten Technik abhängig, bei der sich die IMRT in Kombination mit der IGRT und der bildgestützte ART als Standardverfahren etabliert haben. Sowohl bezüglich der Dosisapplikation mit all ihren technischen Anforderungen als auch mit Hinblick auf die 3D Bestrahlungsplanung, ist die IMRT ein sehr komplexes Verfahren. Eine optimale Abstimmung zwischen zahlreichen elektronischen und mechanischen LINAC-Komponenten sowie der Steuerungssoftware und der Netzwerkkumgebung ist für eine erfolgreiche Behandlung erforderlich [9-12]. Nur wenn diese Komponenten perfekt zusammenspielen, kann der Patient von einer hochpräzisen Strahlanwendung profitieren. Darüber hinaus treten im Therapieverlauf verschiedene Schnittstellen zwischen unterschiedlichen Systemen, wie dem Planungs-CT, dem BPS, dem Radioonkologieinformationssystem und dem LINAC auf. Dabei ist jede Schnittstelle, bei der zum Teil Parameter manuell verändert und angepasst werden, als eine zusätzliche Fehlerquelle anzusehen.

Um eine korrekte und sichere Behandlung mit dieser hochkomplexen Technik zu gewährleisten, werden sowohl QS-Vorschriften in nationalen und internationalen Regelwerken als auch Empfehlungen definiert [3,9-12,53-60]. So müssen alle Komponenten, die im Verlauf der Behandlungskette Einfluss auf die resultierende Dosisverteilung im Patienten nehmen, einer regelmäßigen Konstanzprüfung unterzogen werden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung und Implementierung einer neuen Online-Planverifikation basierend auf Transmissionsmessungen am LINAC speziell für die IMRT. Aus diesem Grund wird im weiteren Verlauf nur die patientenspezifische IMRT-Planverifikation erläutert. Weitere QS-Methoden, die im Rahmen der Strahlentherapie zum Einsatz kommen, werden nicht thematisiert.

Im Vergleich zu der herkömmlichen konformalen Bestrahlung müssen die Qualitätssicherungsmaßnahmen für die Präzisionstechnik IMRT intensiviert werden. Konnten bei den konformalen Bestrahlungstechniken die durch den LINAC abzustrahlende Anzahl an Monitoreinheiten (MU) noch überschlägig rechnerisch kontrolliert werden, ist dies bei den iterativ optimierten IMRT-Bestrahlungsplänen nicht mehr möglich. Ein Zusammenhang zwischen der definierten Solldosis im Zielvolumen und der erforderlichen Anzahl der abzustrahlenden MU lässt sich aufgrund der Komplexität in der IMRT nicht mehr einfach plausibilisieren. Des Weiteren sind die zwischen dem BPS Radioonkologieinformationssystem und LINAC zu transferierenden Daten sehr umfangreich und jede einzelne Schnittstelle birgt eine zusätzliche Fehlerquelle. Um einen korrekten Datentransfer zu gewährleisten, ist ein Abgleich einzelner Parameter zwischen Bestrahlungsplan und Kontrolleinheit des LINACs nicht mehr ausreichend. Fehlerhafte MLC-Positionierungen oder Dosisleistung können zu einer signifikanten Differenz in der applizierten Dosis mit schwerwiegenden Folgen führen [61,62]. Daher wird in der Regel für die IMRT eine individuelle, messtechnische Planverifikation durchgeführt, die sowohl die Dosisberechnung des BPS als auch die Strahlapplikation des LINACs für jeden IMRT-Plan überprüft. Wurden zu Beginn der IMRT noch Punktmessungen mit Ionisationskammern und radiographen Filmen durchgeführt, kommen heutzutage in der Regel 2D Detektorarrays bestehend aus Ionisationskammern oder Dioden in Verbindung mit entsprechenden Messprogrammen und Auswertefunktionalitäten zum Einsatz. Unabhängig davon welches System zur Verifikation eingesetzt wird, sollte dieses für eine zuverlässige und effiziente QS weder eine Dosisleistungs- noch eine Energieabhängigkeit aufweisen und über ein lineares Ansprechverhalten gegenüber der applizierten Dosis verfügen [16]. Darüber hinaus sollte der Detektor eine gewisse räumliche Auflösung besitzen, da sich speziell die IMRT durch sehr steile Dosisgradienten auszeichnet.

Bei den weit verbreiteten 2D Detektorarrays beträgt der Abstand zwischen den einzelnen Messkammern 5 mm bis 10 mm [13-16]. Für die Planverifikation werden

diese Detektorarrays in einem Messphantom platziert. Dieses Phantom wird für die Messung des IMRT-Plans entweder auf dem Bestrahlungstisch oder zusammen mit einem Halter direkt am Tragarm des LINACs platziert. Kommt ein stationäres Messphantom zum Einsatz, ergibt sich für das Messsignal des Detektorarrays eine Winkelabhängigkeit gegenüber der Einstrahlrichtung des Therapiestrahls (Abbildung 3(a)). Zur Kompensation dieser Winkelabhängigkeit müssen zusätzliche, komplexe Korrekturfaktoren entwickelt und implementiert werden [63-66]. Wird dagegen der Detektor mit einem Halter direkt am Tragarm befestigt, ist der Detektor für jede Winkelstellung senkrecht zur Zentralachse des Therapiestrahls ausgerichtet und eine Winkelabhängigkeit kann folglich vermieden werden (Abbildung 3(b)).

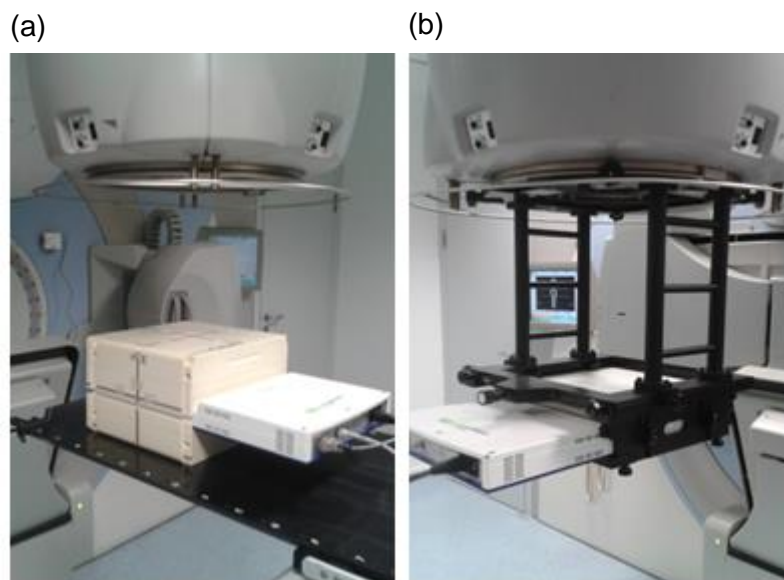


Abb. 3: (a) *IMRT-Planverifikation mit einem statischen Phantom und einem 2D Detektorarray, positioniert auf dem Bestrahlungstisch.* (b) *IMRT-Planverifikation mit einem Detektorarray montiert am Tragarm des Linearbeschleunigers.*

Für die Verifikation des Bestrahlungsplans wird anschließend ein Vergleich zwischen der gemessenen 2D Dosisverteilung und der im BPS, auf Basis des Messaufbaus, berechneten Dosisverteilung durchgeführt. Für die Dosisberechnung wird im BPS ein sogenannter Hybridplan erstellt. Hierfür wird die Dosisverteilung des Bestrahlungsplans mit identischen Parametern auf Basis eines CT-Datensatzes des Messphantoms nachberechnet. Aus der berechneten 3D Dosisverteilung im Inneren des Messphantoms wird die Dosisebene, die dem effektiven Messpunkt des Detektors entspricht, exportiert und für die Planverifikation mit der gemessenen 2D Dosisverteilung verglichen. Für den Vergleich haben sich neben der Evaluation der

Dosisprofile weitere Analyseinstrumente wie die Gamma-Index Evaluation und die Dosisdifferenz etabliert [60,67-69]. Nur wenn die gemessene mit der berechneten Dosisverteilung innerhalb definierter Toleranzen übereinstimmt, kann die Patientenbestrahlung erfolgen.

Kommt es bei der 2D Verifikation zu Abweichungen zwischen der berechneten und der gemessenen Dosisverteilung, ist es jedoch nicht möglich, eine Aussage über den klinischen Einfluss dieser Differenz zu treffen [70,71]. Aus diesem Grund wurden in der Vergangenheit neue 3D Verifikationsmethodiken entwickelt [71-81]. Diese Methoden ermöglichen eine Rekonstruktion der 3D Dosisverteilung unter Berücksichtigung des Planungs-CTs. Die Rekonstruktion der 3D Dosisverteilung kann auf Basis von Messungen oder sogenannter Logdateien des LINACs erfolgen. Die Logdateien werden während der Bestrahlung generiert und enthalten für jedes abgestrahlte Segment Informationen über Parameter, wie zum Beispiel die Anzahl der applizierten MU, für jedes Segment die entsprechende Winkelstellung des Tragarms oder die exakte Positionierung des MLCs. Werden die im Bestrahlungsplan definierten Sollparameter mit diesen Informationen aus den Logdateien ersetzt, kann die Dosis unter Berücksichtigung der aktuellen Strahlapplikation simuliert werden [72]. Erfolgt die 3D Dosisrekonstruktion auf Basis von Messungen der 2D Dosisverteilung, wird diese Information genutzt, um die 3D Dosisverteilung auf Basis des Planungs-CTs zu korrigieren. Für die Messung der 2D Dosisverteilung können je nach System Filme, EPID-Aufnahmen oder die zuvor genannten 2D Detektorarrays eingesetzt werden [71,73-81]. Für die Verifikation des Bestrahlungsplans kann mit Hilfe von Dosis-Volumen-Histogrammen (DVH) bei den 3D Methodiken der klinische Einfluss von Abweichungen zur Solldosisverteilung unmittelbar evaluiert werden. Wird die 3D Dosisverteilung basierend auf den Detektormessungen oder Filmmessungen durchgeführt, muss der Bestrahlungsplan vor der Patientenbestrahlung, in Abwesenheit des Patienten, verifiziert werden. Eine Verifikation während der Bestrahlung ist aufgrund des Messaufbaus nicht möglich. Somit handelt es sich, wie zuvor bei der herkömmlichen 2D IMRT-Planverifikation, um ein lineares Konzept, da der Bestrahlungsplan nur einmalig überprüft wird. Ein großer Nachteil hierbei ist, dass eventuelle Setup- oder gerätebedingte Dosisapplikationsfehler, die während der Patientenbestrahlung auftreten, nicht detektiert werden können.

Aus diesem Grund gilt es perspektivisch zur Verbesserung der Qualitätssicherung und Optimierung des Therapieverlaufs ein Closed-loop-Feedback-Prinzip auf Basis der Online-Dosimetrie zu entwickeln. Darüber hinaus könnten die noch offenen Fragen der ART im Hinblick auf die Qualitätssicherung der adaptierten Bestrahlungspläne mit einem solchen Verfahren beantwortet werden. Sollen in Zukunft Bestrahlungspläne unmittelbar vor der eigentlichen Bestrahlung entsprechend der tagesaktuellen Patientenanatomie adaptiert und optimiert werden, ist eine vorklinische Planverifikation nicht mehr möglich. So könnte mit der Online-Dosimetrie in Kombination mit der ART in Echtzeit und während der Patientenbestrahlung ein Plan verifiziert und die vorhergehenden vorklinischen Messungen ersetzt werden. Eine Möglichkeit einer solchen Methodik besteht in der EPID-Dosimetrie. Mittels EPID kann die Fluenzverteilung während der Patientenbestrahlung gemessen und verifiziert werden [74]. Des Weiteren ist eine nachträgliche Rekonstruktion der 3D Dosisverteilung möglich. Allerdings wird die Planverifikation durch ein begrenztes FOV, eine verminderte Langzeitstabilität sowie einen erhöhten Streuanteil und ein verstärktes Auftreten von Artefakten erschwert [43,45-49]. Eine weitere Möglichkeit der Online-Dosimetrie besteht in der Anwendung von Transmissionsdetektoren, die am Tragarm zwischen Strahlenaustrittsfenster und Patient montiert eine in-vivo Messung während der Patientenbestrahlung erlauben. Verschiedene Prototypen wurden diesbezüglich entwickelt und erste Systeme stehen bereits kommerziell zur Verfügung [71,82-90]. Zu diesen Systemen zählen das IQM (Integral Quality Monitoring, iRT, Deutschland, Koblenz), das Dolphin Online Treatment Monitoring (IBA Dosimetry) sowie der DAVID (Device for Advance Verification of IMRT Deliveries, PTW, Deutschland, Freiburg) und der Delta⁴ Discover Detektor (ScandiDos, Schweden, Uppsala). Je nach System wird die Messung gegenüber einem zuvor berechnetem Signal oder einer Referenzmessung verglichen. Dementsprechend kommen bei der Planverifikation unterschiedliche Analyseinstrumente zum Einsatz.

In dieser Arbeit wird für die Evaluation der gemessenen Bestrahlungssequenzen, neben der Auswertung von prozentualen Dosisdifferenzen (DD), hauptsächlich die Gamma-Index- sowie die DVH-Analyse eingesetzt.

Der Gamma-Index ist ein von Low et al. speziell für die Verifikation von IMRT-Bestrahlungsplänen entwickeltes Verfahren und vollzieht einen quantitativen Vergleich zwischen einer Referenzdosisverteilung $D_{ref}(\vec{r}_{ref})$ und der zu

evaluierenden Dosisverteilung $D_m(\vec{r}_m)$ [67]. Diese Dosisverifikationsmethodik setzt sich aus zwei Kriterien, der DD und dem distance-to-agreement (DTA) zusammen. Die DD beschreibt die relative Differenz zwischen gemessener Dosis D_m und der Referenzdosis D_{ref} . Die DTA dagegen berechnet für jeden Vergleichspunkt die minimale Distanz Δr zum nächsten Punkt der Referenzdosisverteilung, der den gleichen Dosiswert aufweist. Beschrieben wird die Gamma-Methodik durch folgende Formel:

$$\Gamma = \sqrt{\frac{r^2}{\Delta d_{tol}^2} + \frac{\delta^2}{\Delta D_{tol}^2}}$$

$$r = |\vec{r}_{ref} - \vec{r}_m|$$

$$\delta = D_{ref} - D_m$$

(Γ : Gamma-Wert; r : Distanz zwischen Messpunkt mit Ortsvektor \vec{r}_m und Referenzpunkt mit Ortsvektor \vec{r}_{ref} ; δ : Differenz zwischen Dosiswert am Messpunkt und Dosiswert am Referenzpunkt; Δd_{tol} : akzeptierte Ortsabweichung; ΔD_{tol} : akzeptierte Dosisdifferenz)

Im 2D Raum lässt sich, wie Abbildung 3 zeigt, das Grenzkriterium für das Gamma-Index Analyseverfahren durch ein Ellipsoid darstellen.

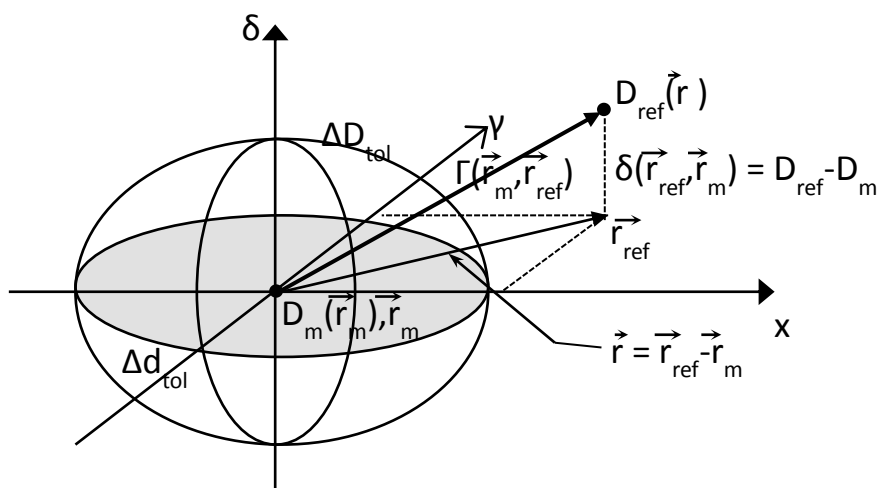


Abb. 4: Graphische Darstellung der Grenzkriterien und des Gamma-Werts im zweidimensionalen Raum. Δd_{tol} = akzeptierte Ortsabweichung, ΔD_{tol} = akzeptierte Dosisdifferenz, D_m = Dosis im Messpunkt M mit Ortsvektor \vec{r}_m , D_{ref} Dosis im Referenzpunkt mit Ortsvektor \vec{r}_{ref} , Γ = Gamma-Wert, γ = Gamma-Index.

Die Oberfläche des Ellipsoids ist dabei durch die nachfolgende Gleichung definiert:

$$1 = \sqrt{\frac{r^2}{\Delta d_M^2} + \frac{\delta^2}{\Delta D_M^2}}$$

(r : Distanz zwischen Messpunkt mit Ortsvektor \vec{r}_m und Referenzpunkt mit Ortsvektor \vec{r}_{ref} ; δ : Differenz zwischen Dosiswert am Messpunkt und Dosiswert am Referenzpunkt; Δd_{tol} : akzeptierte Ortsabweichung; ΔD_{tol} : akzeptierte Dosisdifferenz)

Der Gamma-Wert ist gleich dem Betrag des Vektors zwischen dem Messpunkt mit der Dosis $D_m(\vec{r}_m)$ und dem Ortsvektor \vec{r}_m und dem Referenzpunkt mit der Dosis $D_{ref}(\vec{r}_{ref})$ und dem Ortsvektor \vec{r}_{ref} . Der Wert ist dabei kleiner eins wenn ein Referenzdosiswert innerhalb des um den zu evaluierenden Dosispunkt definierten Ellipsoids liegt. Befindet sich der Referenzdosiswert außerhalb des Ellipsoids, ist der Gamma-Wert größer eins. Entspricht die Abweichung zwischen dem zu evaluierenden Dosispunkt und dem Referenzdosiswert der Größe der akzeptierten Abweichungen Δd_{tol} und ΔD_{tol} , ist der Gamma-Wert gleich eins. Bestimmt durch die Anzahl der innerhalb der betrachteten Dosisverteilung zur Verfügung stehenden Referenzpunkte, ergibt sich für jeden einzelnen Messpunkt eine Vielzahl von Gamma-Werten. So wird für jeden Messpunkt ein Gamma-Index γ definiert, der anhand des minimalen Gamma-Werts die Verschiedenheit der Dosisverteilungen beschreibt. Je kleiner der Gamma-Index ist, desto höher ist die Übereinstimmung der beiden Dosisverteilungen für den entsprechenden Messpunkt. Des Weiteren liegt die Übereinstimmung innerhalb der definierten Toleranz, wenn der Gamma-Index kleiner oder gleich eins ist. Ist der Gamma-Index dagegen größer eins, liegt für den betrachteten Messpunkt eine nicht mehr tolerierbare Abweichung vor. Im Rahmen der 2D Planverifikation wird in der Regel die prozentuale Anzahl der Dosispunkte ausgewertet, die das Gamma-Kriterium erfüllen. Wenn mehr als 5 % aller betrachteten Messpunkte das Gamma-Kriterium mit den Toleranzen $\Delta d_M = 3$ mm, $\Delta D_M = 3$ % nicht erfüllen, wird empfohlen den betreffenden Plan für die Patientenbestrahlung auszuschließen [69]. Für die 3D Planverifikation ist es dagegen empfehlenswert, nicht die prozentuale Anzahl der Messpunkte, die das Gamma-Kriterium erfüllen, sondern den mittleren Gamma-Index (mGI) aller Messpunkte des Zielvolumens auszuwerten [77,91]. Nach Visser et al. kann ein Plan für die Patientenbestrahlung freigegeben werden, wenn der mGI des Zielvolumens kleiner

als 0,4 ist. Bei einem mGI von 0,4 bis 0,6 ist es empfehlenswert den entsprechenden Plan nochmals im Detail auf klinische Auswirkungen der Dosisdifferenzen zu evaluieren. Gegebenenfalls muss der Plan für die Patientenbestrahlung ausgeschlossen werden. Liegt der mGI des Zielvolumens oberhalb von 0,6, liegt in der Regel ein Dosisapplikations-, Übertragungs- oder Optimierungsfehler vor und die Patientenbestrahlung sollte nicht mit diesem Plan durchgeführt werden.

Neben der Gamma-Index Analyse wird in dieser Arbeit die 3D Dosisverteilung im Patienten auch auf Basis von DVHs analysiert (Abbildung 5). Mit Hilfe der DVHs lassen sich räumliche Dosisverteilungen in den konturierten Strukturen quantitativ beschreiben und vergleichen. Dabei handelt es sich um eine graphische Darstellung einzelner Volumina, bei der ein Volumenanteil angegeben wird, der mindestens eine bestimmte Dosis enthält. So ist es mit einem DVH möglich zu erkennen, welcher Plan in welchem Anteil eines Volumens bestimmte Dosiswerte überschreitet. Die nachfolgende Abbildung zeigt ein typisches DVH eines Prostata IMRT-Plans. Dabei wird die Dosis auf der horizontalen und der Volumenanteil auf der vertikalen Achse aufgetragen. Durch den Verlust der räumlichen Information sollte der Bestrahlungsplan jedoch nicht nur auf Basis des DVHs beurteilt werden.

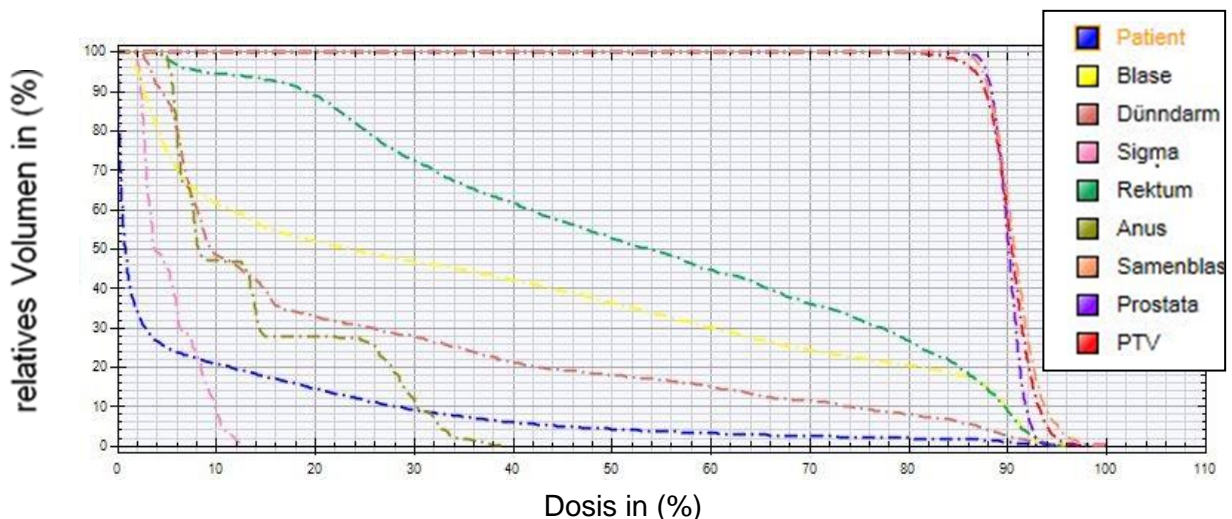


Abb. 5: Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) eines Prostata-Bestrahlungsplans. Durch das DVH kann die Dosis im Zielvolumen sowie die Belastung der Risikoorgane ausgewertet werden.

2.2 Dosisberechnung

Durch den Einsatz der neuen Hochpräzisionstechniken in der perkutanen Strahlentherapie kommt der Dosisberechnung eine zentrale Bedeutung zu. In der klinischen Routine verbreitete Photonendosisberechnungsmethoden basieren hauptsächlich auf Konvolutions- beziehungsweise Superpositions- und Monte-Carlo (MC) Verfahren [92-97]. Berechnungen zum Strahlungstransport konzentrieren sich auf die Energiedeposition, die durch die primäre Photonenwechselwirkung mit Atomen des Gewebes und den Streuanteil der Sekundärteilchen ausgelöst wird. Dieser zweistufige Vorgang lässt sich mathematisch durch eine Superposition von Antwortfunktionen, die von Punktbestrahlungen ausgelöst wurden, beschreiben. Die Antwortfunktionen werden als Streukernel bezeichnet und beschreiben den Energietransport und die Energiedeposition durch Sekundärteilchen.

2.2.1 Pencil Beam Algorithmus

Der Pencil Beam Algorithmus beruht auf dem sogenannten Pencil Beam Kernel. Entsprechend der nachfolgenden Formel wird der Kernel K für jede Tiefe z als die Summe zweier Exponentialfunktionen beschrieben.

$$h(r, z) = \frac{A_z e^{-a_z r}}{r^2} + \frac{B_z e^{-b_z r}}{r^2}$$

($h(r, z)$: absorbierter Energieanteil; A_z , a_z , B_z , b_z : tiefenabhängige Parameter; r : Radius der Pencil Beam Achse)

Der erste Term des Pencil Beam Kernels beschreibt dabei näherungsweise die Primärdosis, während die Sekundärdosis näherungsweise durch den zweiten Term beschrieben wird. Die Gesamtdosis in einem Punkt lässt sich aus der Überlagerung aller Kernel der betreffenden Tiefe z errechnen. Für die Berechnung der Dosisverteilung $D(x, y, z)$ ergibt sich somit ein 2D Faltungsintegral.

$$D(x, y, z) = \iint \Psi_E(x', y') \cdot K(z, x - x', y - y') dx' dy'$$

($D(x, y, z)$: Dosis in einem Punkt x, y in der Tiefe z ; $\Psi_E(x', y')$: Energiefluenz im Punkt x', y' ; $K(x-x', y-y')$: Beitrag des Kernels am Punkt x, y in der Tiefe)

Die Berechnung der Dosisverteilung entsprechend dieser Methode führt allerdings bei der Anwendung auf inhomogene CT-Datensätze zu Abweichungen, da der Pencil Beam Kernel für ein homogenes, wasseräquivalentes und semi-unendlich ausgedehntes Medium ausgelegt ist. In Richtung der Tiefe kann eine Dichtekorrektur integriert werden, die jedoch Inhomogenitäten in lateraler Richtung nicht berücksichtigt.

Dieses Verfahren ist somit auf Gebiete mit einem Sekundärelektronengleichgewicht beschränkt. Eine präzise Beschreibung des Elektronentransports auch in Nichtgleichgewichtregionen ist jedoch von großer Bedeutung. Die Reichweite der Sekundärelektronen hochenergetischer Photonen, wie sie in der Strahlentherapie eingesetzt werden, liegt im Bereich von einigen Zentimetern. Somit kommt es in Gebieten wie der Dosisaufbauregion zum Beispiel an der Patientenoberfläche oder an Gewebe-Luft-Grenzflächen zu einer fehlerhaften Berechnung der Dosisverteilung.

2.2.2 Collapsed Cone Algorithmus

Mit der Entwicklung des sogenannten Collapsed Cone Algorithmus, wurde eine Verbesserung der Pencil Beam Methodik erzielt [93,94]. Der Collapsed Cone Algorithmus ist eine Darstellung des Superpositionsalgorithmus und beschreibt die Dosisverteilung in Verbindung mit einem polyenergetischen 3D Streukern, einem sogenannten Point Kernel. Im Gegensatz zum Pencil Beam Algorithmus wird durch eine 3D Faltung der laterale Energietransfer berücksichtigt. Die Grundlage ist die räumliche Verteilung der deponierten Energie um den Ort einer primären Wechselwirkung. Mathematisch betrachtet handelt es sich somit um eine Superposition der Point Kernel, in denen die Dosisverteilung durch Faltungsintegrale der durch die Primärwechselwirkungen im Medium deponierten Energie, berechnet wird. Die 3D Point Kernel beschreiben die räumliche Verteilung dieser Energie durch sekundäre Wechselwirkungsprozesse. Der Collapsed Cone Kernel definiert ein 106 Felder Mosaik, basierend auf einem Ikosaeder, dessen Flächen in Kegel (cone) unterteilt sind (Abbildung 6). Entlang der Einfallrichtung des primären Photons ist die Anzahl der Felder größer, da dies die vorherrschende Richtung des Energietransports ist. Der Energietransport innerhalb eines Kegels wird auf dessen zentrale Achse kollabiert (collapsed) und die Energie entsprechend verteilt.

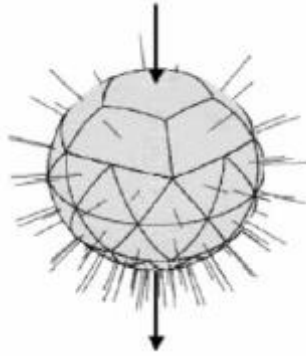


Abb. 6: Der Collapsed Cone Kernel beschreibt die Energiedeposition rund um den Ort der primären Wechselwirkung. Entlang der Einstrahlrichtung (Pfeile) überwiegt die Richtung des Energietransports, weshalb die Anzahl der Kegel erhöht ist. Die einzelnen Linien repräsentieren die Collapsed Cone Achsen, auf welche der entsprechende Energietransport kollabiert wird [95].

Der Collapsed Cone Kernel basiert auf nachfolgender Gleichung, bei der der erste Term näherungsweise die Primärdosis und der zweite Term näherungsweise die Sekundärdosis beschreibt.

$$h(r, \theta) = \frac{A_{\theta} e^{-a_{\theta} r}}{r^2} + \frac{B_{\theta} e^{-b_{\theta} r}}{r^2}$$

($h(r, \theta)$: absorbierter Energieanteil mit dem Abstand r zwischen der Dosisdeposition und der Primärwechselwirkung sowie dem Winkel θ zwischen Kegelachse und der Richtung des einfallenden Photons; A, a, B, b : winkelabhängige Parameter)

Die durch eine Primärwechselwirkung freigesetzte Energie wird entsprechend nachfolgender Gleichung im Volumen eines homogenen Mediums verteilt.

$$D(r) = \int T(r') K(r - r') d^3 r'$$

($D(r)$: in einem Voxel r deponierte Energie; T : gesamte durch primäre Wechselwirkung freigesetzte Energie (TERMA - total energy released in medium), K : Beitrag des Collapsed Cone Kernels; r : absorbierendes Voxel; r' : Voxel primärer Wechselwirkung)

Gemäß der Definition des Collapsed Cone Algorithmus nach Ahnesjö gehört zu jeder primären Wechselwirkung, durch die ein Energiebetrag freigesetzt wird, ein

entsprechender Kernel [95]. Die an einem Ort (Voxel) deponierte Energie ist dann durch die Superposition der Beiträge aller Kernel definiert. Zur Berücksichtigung von Inhomogenitäten wird eine Dichteskalierung eingeführt. Dies wird durch eine Verzerrung der Kernelform durch Berechnung der mittleren Dichte zwischen dem Ort der primären Wechselwirkung und dem Ort der Energiedeposition erzielt.

$$D(r) = \int T(r') \frac{\rho(r')}{\rho_m} K(\rho_m \cdot l(r - r'), r - r') d^3r'$$

(D(r): in einem Voxel r deponierte Energie; T: TERMA; $\rho(r')$: Dichte des Voxels der primären Wechselwirkung; ρ_m : mittlere Dichte; K: Beitrag des Collapsed Cone Kernels; r: absorbierendes Voxel; r': Voxel primärer Wechselwirkung)

Im Vergleich zum Pencil Beam Algorithmus wird beim Collapsed Cone Algorithmus die Energiedeposition in einem Medium sowohl in Einstrahl- als auch in lateraler Richtung entsprechend der gegebenen Dichte skaliert. Die Dosisverteilung kann auf diese Weise hinreichend genau und bezüglich der Rechenkapazität zeitlich ausreichend schnell im Rahmen der klinischen Bestrahlungsplanung berechnet werden. Dennoch kann es bei Materialien mit einer hohen Ordnungszahl zu einer fehlerbehafteten Dosisdeposition kommen, da der Collapsed Cone Algorithmus die Abhängigkeit der Wechselwirkungskoeffizienten von der Ordnungszahl nicht berücksichtigt.

2.2.3 Monte-Carlo Algorithmus

Der MC Algorithmus ist ein stochastisches Rechenverfahren, mit dem Integrale mittels numerischer Iterationen näherungsweise gelöst werden. Das Grundprinzip dieser Methodik beruht auf dem Gesetz der großen Zahlen. Dieses besagt, dass sich die relative Häufigkeit eines Zufallsergebnisses immer näher an die theoretische Wahrscheinlichkeit angleicht, wenn das Zufallsexperiment immer wieder unter den exakt gleichen Voraussetzungen durchgeführt wird. In Verbindung mit dem detaillierten Wissen über Wechselwirkungswahrscheinlichkeiten zwischen Teilchen und Materie ermöglicht dieses stochastische Verfahren eine sehr exakte Simulation und Berechnung des Strahlungstransports. Durch die Verfügbarkeit leistungsstarker Computertechnologien und der Entwicklung und Implementation von Varianzreduktionstechniken (Russian Roulette, history repetition, quasi-random numbers) hat dieser sehr rechenintensive MC Algorithmus den Einzug in die

routinemäßige Bestrahlungsplanung gefunden [98]. Für die zuverlässige Berechnung einer Dosisverteilung müssen die Wirkungsquerschnitte der entsprechenden Wechselwirkungsprozesse implementiert und eine möglichst große Teilchenanzahl generiert werden. Somit kann die gesamte Historie eines Teilchens beziehungsweise einer gesamten Teilchenkaskade durch ein bestimmtes Volumen im Detail simuliert werden. Die auftretenden Ereignisse werden dabei basierend auf einem Zufallszahlengenerator bestimmt. Das Bestrahlungsplanungsprogramm Monaco (Elekta, Schweden), welches für die Definition der Bestrahlungspläne in dieser Arbeit angewendet wird, basiert auf dem MC Algorithmus XVMC (X-ray Voxel Monte-Carlo) [96,97]. Der XVMC Algorithmus wurde speziell für eine schnelle Berechnung des Photonentransports entwickelt. Die Interaktionen eines Photons können für jedes Voxel i^{th} mit einer Distanz z^i zur Quelle nach der folgenden Gleichung berechnet werden.

$$n^i(E) = \Delta x \Delta y \Delta z \times \left(\frac{S}{z^i}\right)^2 \mu(\rho, E) \cdot \Phi_0(E, x, y) \cdot e^{-\mu^w(E)z_{eff}(E, z^i)}$$

$(n^i(E))$: Interaktion eines Photons für jedes Voxel i^{th} mit der Anfangsenergie E ;
 $\Delta x \Delta y \Delta z$: Voxelgeometrie; $\left(\frac{S}{z^i}\right)^2$: Abstandsquadratgesetz mit dem Abstand des Voxels S zum Isozentrum; $\mu(\rho, E)$: energie- und dichteabhängiger Massenabsorptionskoeffizient; $\Phi_0(E, x, y)$: Fluenzverteilung mit den Abständen x, y zur Zentralachse; μ^w : Absorptionskoeffizient von Wasser; z_{eff} : effektiver Abstand)

In der Strahlentherapie werden die Interaktionen zur Dosisberechnung in die Wechselwirkungsprozesse Comptonstreuung n_{CS} und Paarbildung n_{PB} unterschieden. Der Absorptionskoeffizient für diese beiden Wechselwirkungsprozesse (μ_{CS}, μ_{PB}) wird durch folgende Formel beschrieben:

$$\mu_{CS}(\rho, E) = \mu_{CS}^w(E) \frac{n_e(\rho)}{n_e^w}$$

$$\mu_{PB}(\rho, E) = \mu_{PB}^w(E) f_r(\rho) \frac{\rho}{\rho^w}$$

$(\mu_{CS, PB})$: Absorptionskoeffizient für Comptonstreuung (CS) beziehungsweise für Paarbildung (PB); $\mu_{CS, PB}^w$: Absorptionskoeffizient für CS beziehungsweise PB in Wasser; $n_e(\rho)$: Elektronendichte in einem Medium der Dichte ρ ; n_e^w : Elektronendichte

in Wasser; $f_r(\rho)$: Funktion zur Beschreibung der Dichteabhängigkeit der Paarbildung; ρ^w : physikalische Dichte von Wasser)

Die Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten einer Interaktion durch die Comptonstreuung beziehungsweise durch die Paarbildung sind entsprechend der nachfolgenden Gleichung definiert.

$$P_{CS}(\rho, E) = \frac{1}{\mu(\rho, E)} \mu_{CS}(\rho, E)$$

$$P_{PB}(\rho, E) = \frac{1}{\mu(\rho, E)} \mu_{PB}(\rho, E)$$

($P_{CS, PB}(\rho, E)$: Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Interaktion durch Comptonstreuung (CS) beziehungsweise Paarbildung (PB); $\mu(\rho, E)$: energie- und dichteabhängiger Absorptionskoeffizient; $\mu_{CS, PB}(\rho, E)$: energie- und dichteabhängiger Absorptionskoeffizient für CS beziehungsweise PB)

2.3 Dolphin Online Treatment Monitoring System

Für die Entwicklung der rückgekoppelten Therapieschleife zur Steigerung der Patientensicherheit und zur Optimierung der Bestrahlungsqualität wird das DOTM System eingesetzt. Das DOTM System wurde zu Beginn dieser Arbeit in Kooperation mit der Firma IBA Dosimetry und Raysearch Laboratory AB (Schweden, Stockholm) speziell für die Planverifikation während der Patientenbestrahlung optimiert. Das System besteht aus der Analyseplattform COMPASS 4.0 und dem Transmissionsdetektor Dolphin. Bei der Analyseplattform handelt es sich um eine Weiterentwicklung der COMPASS 3.0 Version, welche zusammen mit dem 2D Detektorarray MatriXX^{Evolution} für die vorklinischen 3D IMRT Planverifikation entwickelt wurde. Diese Vorgängerversion wurde bereits in verschiedenen wissenschaftlichen Publikationen für den klinischen Einsatz im Detail untersucht und für die vorklinische Planverifikation als zuverlässige QS-Methode befunden [71,77-80].

2.3.1 Analyseplattform COMPASS

Die Analyseplattform COMPASS ermöglicht neben einer unabhängigen 3D Dosisnachberechnung die Rekonstruktion der 3D Dosisverteilung in einem CT-Datensatz basierend auf einer Detektormessung. Hierfür wird, wie bei einem BPS, ein virtuelles Modell des verwendeten LINACs auf Basis der gemessenen Basisdaten erstellt und in COMPASS hinterlegt. Basierend auf diesem Modell und weiteren Informationen über den zu verifizierenden Bestrahlungsplan kann die Austrittsfluenz für jedes Segment erstellt und die resultierende Dosisverteilung des Bestrahlungsplans mit einem Collapsed Cone Algorithmus nachberechnet werden. Die Informationen über den zu verifizierenden Bestrahlungsplan stammen aus dem BPS und umfassen einen CT-Datensatz, die eingezeichneten Strukturen und für jeden Kontrollpunkt die Anzahl der zu applizierenden MU sowie die Lamellen-, Kollimator- und Tragarmpositionen. Für die Dosisnachberechnung in COMPASS ist keine zusätzliche Messung erforderlich. Sie dient lediglich der Überprüfung der Dosisberechnung des BPS.

Um neben der Dosisberechnung des BPS auch einen korrekten Datentransfer zwischen BPS und LINAC sowie die Strahlanwendung zu verifizieren, wird in COMPASS die Dosisverteilung basierend auf einer Detektormessung rekonstruiert. Hierfür wird der zu verifizierende Bestrahlungsplan in COMPASS 3.0 mit dem MatriXX^{Evolution} Detektor für die vorklinische Planverifikation und in COMPASS 4.0 mit dem Transmissionsdetektor Dolphin für die Online-Verifikation gemessen. Anschließend wird für jedes Segment das Messsignal mit einem berechneten Detektorsignal verglichen und die Austrittsfluenz für die Dosisrekonstruktion entsprechend dieser Differenz korrigiert. Die nachfolgende Abbildung skizziert detailliert den Ablauf für die Dosisrekonstruktion auf Basis einer Detektormessung in COMPASS.

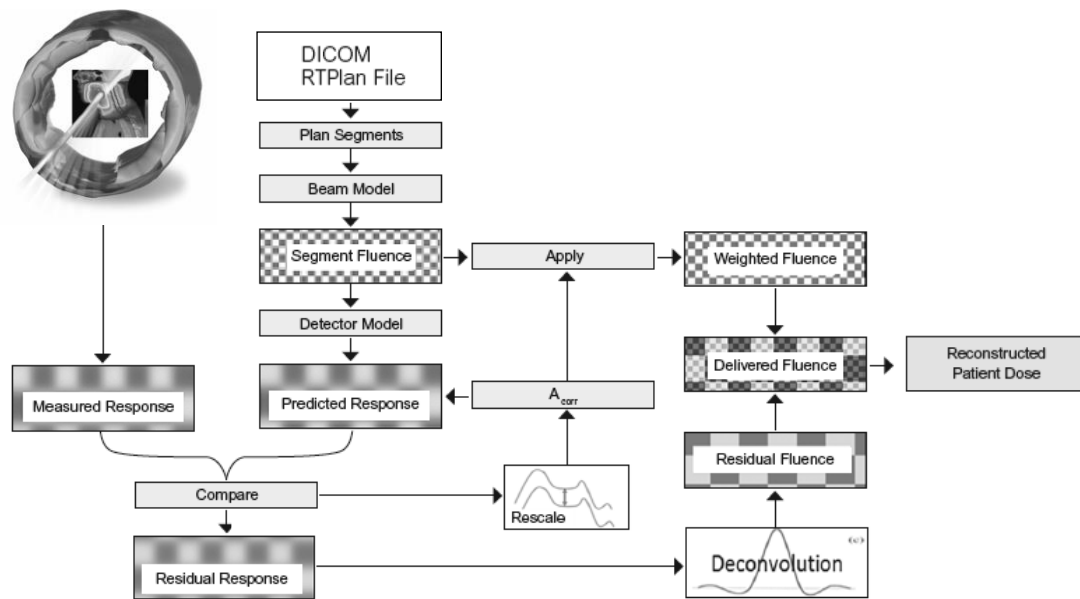


Abb. 7: Workflow der Dosisrekonstruktion: durch das virtuelle LINAC Modell (Beam Model) und den Informationen des Bestrahlungsplans (DICOM RTPlan File) wird für jedes Segment eine Fluenz (Segment Fluence) erstellt. Die Segment Fluence wird durch eine Ansprechfunktion des Detektors (Detector Model) in ein Detektorsignal umgewandelt (predicted response) und mit dem gemessenen Signal (measured response) verglichen (compare). Anschließend wird mit Hilfe zweier Korrekturmechanismen (Rescale, Deconvolution) aus der Differenz der predicted und der measured response die tatsächlich abgestrahlte Fluenz (delivered fluence) berechnet. Mit dieser delivered fluence und dem Collapsed Cone Algorithmus kann anschließend die Dosisverteilung im Patienten rekonstruiert werden (Reconstructed Patient Dose) [99].

Das berechnete Detektorsignal (predicted response) wird aus der Ansprechfunktion des eingesetzten Detektors (Detector Model) und der für jedes Segment berechneten Fluenz (segmented fluence) generiert. Durch Faltung der hochaufgelösten segmented fluence mit der Ansprechfunktion des Detektors, wird die predicted response mit einer Auflösung entsprechend des eingesetzten Detektors berechnet. Die hochaufgelöste segmented fluence entspricht dagegen der Auflösung des BPS. Die predicted response wird anschließend mit dem gemessenen Detektorsignal (measured response) für jedes Segment des Bestrahlungsplans verglichen. Liegt eine Differenz zwischen der predicted und der measured response vor, wird diese

Differenz für eine Korrektur der segmented fluence in zwei Komponenten zerlegt. Bei der ersten Komponente handelt es sich um einen Skalierungsfaktor A_{corr} (Rescale). Dieser Faktor berücksichtigt eine konstante Abweichung der measured response, die zum Beispiel durch eine fehlerhafte Dosiskalibration des LINACs oder eine unterschiedliche Anzahl von applizierten und geplanten MU zustande kommen kann. In einem ersten Korrekturprozess wird die segmented fluence mit dem konstanten Korrekturfaktor gewichtet (weighted fluence). Um noch verbleibende punktuelle und unterschiedlich stark ausgeprägte Differenzen, zum Beispiel durch Fehlpositionierungen des MLCs, zu berücksichtigen, wird ein zweiter Korrekturprozess eingeführt (Abbildung 8). Die nach der Korrektur mit dem Skalierungsfaktor zurückgebliebenen punktuellen Differenzen (residual response) werden mit einem Entfaltungskernel (Deconvolution) in eine Fluenzverteilung (residual fluence) umgerechnet. Die Addition der residual fluence und der weighted fluence entspricht dann der durch den LINAC tatsächlich applizierten Fluenzverteilung (delivered fluence). Anschließend erfolgt, wie zuvor bei der Dosisnachberechnung, mit dem Unterschied der korrigierten delivered fluence als Ausgangspunkt, die Berechnung der 3D Dosisverteilung in einem CT-Datensatz basierend auf dem Collapsed Cone Algorithmus.

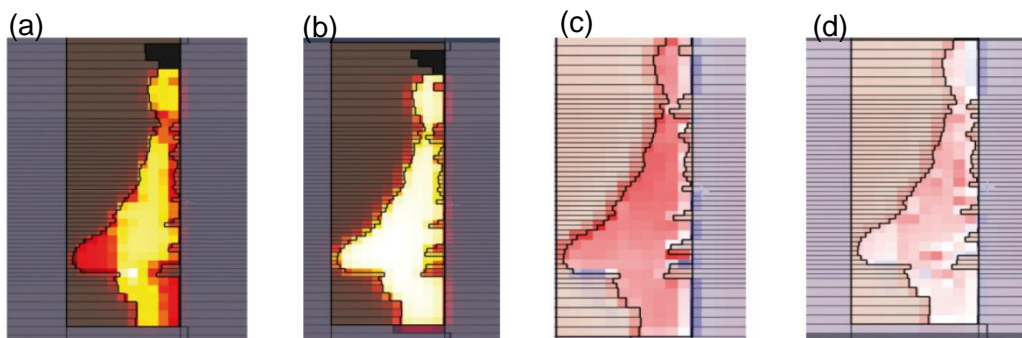


Abb. 8: Darstellung eines (a) berechneten (predicted response) und eines (b) gemessenen Detektorsignals (measured response) für ein Segment eines Bestrahlungsplans. Für die measured response ist eine deutliche Abweichung relativ zur predicted response in Rot (c) zu erkennen. Für die Dosisrekonstruktion wird ein konstanter Skalierungsfaktor A_{corr} eingeführt, um die Diskrepanz zwischen der predicted und measured response zu minimieren. Zurückbleibende punktuelle Abweichungen (d) werden anschließend über einen Entfaltungskernel korrigiert [99].

Mit der Dosisrekonstruktion wird in COMPASS die Berechnung einer hochaufgelösten 3D Dosisverteilung unter Berücksichtigung der Strahlanwendung des LINACs basierend auf einer 2D Detektormessung mit einer deutlich geringeren Auflösung ermöglicht.

2.3.2 Transmissionsdetektor Dolphin

Der Transmissionsdetektor Dolphin ist ein 2D Ionisationskammer-Array bestehend aus 1513 Ionisationskammern. Die Ionisationskammern, die einen Durchmesser von 3,2 mm und eine Höhe von 2 mm aufweisen, sind auf einer Fläche von $(24 \times 24) \text{ cm}^2$ entsprechend Abbildung 9 angeordnet. Durch die räumliche Verteilung der Ionisationskammern ist der Transmissionsdetektor in einen hochauflösenden Bereich und einen Bereich mit einer geringeren Auflösung unterteilt. Im Inneren des Messfelds befindet sich mit einer Fläche von $(14 \times 14) \text{ cm}^2$ der Bereich mit einer hohen Auflösung. Der Abstand der Mittelpunkte zweier benachbarter Ionisationskammern beträgt 5 mm. Außerhalb des hochauflösenden Bereichs liegen die Mittelpunkte zweier benachbarter Ionisationskammern bis zu 10 mm voneinander entfernt. Da der Transmissionsdetektor direkt am Tragarm des LINACs montiert wird, ist die maximale Bestrahlungsfeldgröße eines LINACs von $(40 \times 40) \text{ cm}^2$, definiert im Isozentrum, durch die aktive Fläche des Detektors abgedeckt. Somit ergeben sich für den Transmissionsdetektor bezüglich des FOV keine Einschränkungen bei der Verifikation von Bestrahlungsplänen. Die hochaufgelöste $(14 \times 14) \text{ cm}^2$ große Fläche entspricht im Isozentrum einer Fläche von $(24 \times 24) \text{ cm}^2$ und deckt die im Rahmen der IMRT häufig vorkommenden Bestrahlungsfeldgrößen ab.

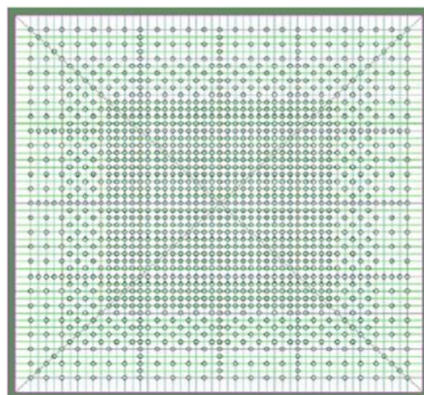


Abb. 9: Aufbau des Transmissionsdetektors Dolphin der Firma IBA Dosimetry (Deutschland, Schwarzenbruck). Der Detektor besteht aus 1513 Ionisationskammern verteilt auf einer aktiven Fläche von $(24 \times 24) \text{ cm}^2$.

Da der Transmissionsdetektor am Tragarm befestigt wird und sich zwischen Strahlenaustrittsfenster und Patient befindet, muss für die Planverifikation während der Patientenbestrahlung noch ein zusätzlicher Berührungsschutz montiert werden (Abbildung 10). Sollte es bei einer Rotationsbestrahlung zu einer Berührung zwischen Transmissionsdetektor beziehungsweise Tragarm und Patient kommen, wird dies durch den Berührungsschutz detektiert und die Bestrahlung unterbrochen. Des Weiteren erfolgen der Betrieb und die Datenübertragung an die Analyseplattform COMPASS im Rahmen der Online-Dosimetrie kabellos. Die Daten werden mit einer WLAN Verbindung übertragen und die Laufzeit bei Batteriebetrieb beträgt bis zu fünf Stunden.

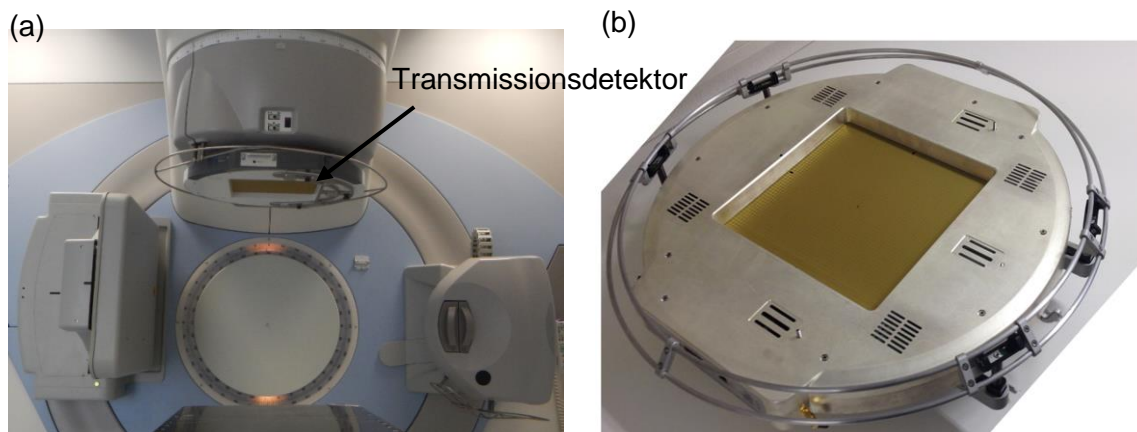


Abb. 10: (a) Der Detektor wird direkt am Tragarm des LINACs zwischen Strahlenaustrittsfenster und Patient montiert. (b) Zusätzlich verfügt der Detektor über einen Kollisionsschutz für die Verifikation während der Patientenbestrahlung. Sowohl der Detektorbetrieb als auch die Datenübertragung zu der Analyseplattform COMPASS erfolgt kabellos.

Kommt es zu Luftdruck- oder Temperaturschwankungen, werden diese durch einen Sensor im Inneren des Transmissionsdetektors erfasst und das Detektorsignal entsprechend automatisch korrigiert. Darüber hinaus verfügt der Transmissionsdetektor über einen Neigungssensor, der die Ausrichtung des Tragarms und des MLCs erfasst. Auf Basis des gemessenen Detektorsignals und der gemessenen MLC- und Tragarm-Winkelstellungen wird die 3D Dosisverteilung in einem CT-Datensatz rekonstruiert.

Da mit einer Messung unmittelbar am Strahlenaustrittsfenster Störfaktoren wie zum Beispiel eine erhöhte Elektronenkontamination Einfluss auf die Signalgebung im Detektor haben können, müssen diesbezüglich im Detektoraufbau

Gegenmaßnahmen getroffen werden. So sind im Inneren des Transmissionsdetektors zur Verbesserung des Messsignals über dem Eintrittsfenster der Ionisationskammern eine 1,5 mm dicke Kupfer- und eine 4,7 mm dicke RW-3 Platte verbaut. Die Kupferplatte dient zur Verringerung der Elektronenkontamination in den Ionisationskammern und die RW-3 Platte zur Anhebung des eigentlichen Messsignals. Da die gasgefüllten Ionisationskammern in einer Polycarbonatschicht eingebettet sind, müssen diese Inhomogenitäten (Polycarbonat-Ionisationskammer-Polycarbonat) in Bezug auf Dosischwankungen korrigiert werden. Dies wird mit einer glasfaserverstärkten Kunstharzschicht der Ionisationskammer, der sogenannten Backscatterschicht, berücksichtigt.

2.4 Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Strahlcharakteristik

Problem: *Der Transmissionsdetektor wird für die Online-Verifikation von IMRT-Bestrahlungsplänen unmittelbar am Tragarm des LINACs zwischen Strahlaustrittsfenster und Patient angebracht. Physikalische Wechselwirkungen der hochenergetischen Röntgenstrahlung mit dem Transmissionsdetektor können daher den Therapiestrahle und somit die Dosisverteilung im Patienten negativ beeinflussen.*

Ziel: *Das Ausmaß der physikalischen Wechselwirkung soll analysiert und der Einfluss der resultierenden Abweichung in der Strahlcharakteristik des Röntgentherapiestrahls auf die Patientendosis evaluiert werden.*

Fragestellung: *Ist der Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Patientendosis klinisch vertretbar? Müssen durch etwaige Differenzen in der Strahlcharakteristik Anpassungen im Rahmen der Bestrahlungsplanung vorgenommen werden?*

Methode: *Durchführung von Vergleichsmessungen für die Dosisverteilung mit und ohne im Strahlengang befindlichen Transmissionsdetektor in verschiedenen Messtiefen und Fokus-Oberflächen-Abständen mit Ionisationskammern und radiochromen Filmen.*

Bei der Anwendung des DOTM Systems zur Planverifikation wird der Transmissionsdetektor am Tragarm des LINACs befestigt. Im Rahmen der Online-Verifikation befindet sich der Transmissionsdetektor im Therapiestrahle, zwischen Strahlaustrittsfenster und Patient. Physikalische Wechselwirkungen zwischen der hochenergetischen Röntgenstrahlung und dem im Strahlengang platzierten Transmissionsdetektor könnten folglich die Strahlcharakteristik beeinflussen und in

einer suboptimalen Bestrahlung des Patienten resultieren. Aus diesem Grund muss das Ausmaß der physikalischen Wechselwirkungen im Detail analysiert und resultierende Abweichungen der Strahlcharakteristik und damit der Einfluss auf die Patientendosis evaluiert werden. Dies betrifft insbesondere auch die Patientenoberflächendosis, die relevant für die Dosisbelastung der Haut ist, sowie Änderungen zwischen der im BPS berechneten Solldosisverteilung und der im Patienten tatsächlich vorliegenden Dosisverteilung. Der Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Strahlcharakteristik wurde für die am häufigsten eingesetzte Behandlungsenergie von 6 MV in dieser Arbeit im Detail analysiert. Neben Vergleichsmessungen mit und ohne Transmissionsdetektor im Strahlengang für die Oberflächendosis und der Dosisaufbauregion wurden prozentuale Tiefendosiskurven und laterale Profile in verschiedenen Tiefen gemessen und auf Abweichungen durch den Transmissionsdetektor untersucht. Des Weiteren wurde neben Transmissionsmessungen ein möglicher Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Dosisverteilung klinischer IMRT-Pläne verifiziert.

2.4.1 Oberflächendosis

In verschiedenen wissenschaftlichen Veröffentlichungen wurde die Oberflächendosis und die Dosis in der Aufbauregion eines hochenergetischen Röntgentherapiestrahls untersucht [100-104]. Die Studien zeigen, dass zahlreiche Detektoren wie Thermolumineszenzdosimeter, Dioden oder Ionisationskammern bei dieser hochenergetischen Strahlung des LINACs eine Überempfindlichkeit in oberflächennahen Regionen aufweisen. Sollen sie dennoch für die Dosismessung unter diesen Bedingungen eingesetzt werden, müssen entsprechende Korrekturfaktoren bestimmt werden. Die Überempfindlichkeit der Detektoren kommt durch eine erhöhte Elektronenkontamination an der Oberfläche beziehungsweise in oberflächennahen Regionen und dem im Vergleich dazu relativ großen Messvolumen der Detektoren zustande [101].

Mellenberg entwickelte im Jahr 1990 Korrekturfaktoren für einen speziellen Ionisationskammertyp mit einer Parallelplattenanordnung, der sogenannten Markuskammer (MK, Typ 23392, PTW, Deutschland, Freiburg) [102]. Die Korrekturfaktoren wurden durch Vergleichsmessungen der MK und einer Extrapolationskammer an der Oberfläche und in der Dosisaufbauregion für verschiedene Bestrahlungsfeldgrößen bestimmt. Durch ein veränderbares Volumen

der Extrapolationskammer, kann für die entsprechende Messtiefe der exakte Dosiswert bestimmt werden. Für jeden Messpunkt wurde bei Mellenberg die Dosis mehrmals mit einem immer kleiner werdenden Messvolumen durchgeführt und anschließend auf den Wert Null extrapoliert. Die von Mellenberg entwickelten Korrekturfaktoren entsprechen der Differenz der Extrapolation und der entsprechenden MK-Messung.

Da die Extrapolationskammer in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) nicht zur Verfügung steht, wurde für die Evaluation der Dosis in der Dosisaufbauregion eine Parallelplattenionisationskammer (Advanced Markusammer, Typ 23343, PTW) eingesetzt. Diese Ionisationskammer (Adv MK) ist das Nachfolgemodell der MK und zeichnet sich durch ein kleineres Messvolumen aus. Da die Korrekturfaktoren von Mellenberg für die Adv MK wegen des unterschiedlichen Aufbaus nicht mehr gültig sind, wurden neue Korrekturfaktoren entwickelt. Die Korrekturfaktoren beruhen auf den Vergleichen von MC simulierten und mit einer Adv MK gemessenen Tiefendosiskurven von der Oberfläche bis d_{\max} für verschiedene Feldgrößen von $(5 \times 5) \text{ cm}^2$ bis $(30 \times 30) \text{ cm}^2$. Die MC Simulationen wurden mit der Simulationsplattform Geant4 (Geometry and Tracking, CERN, Schweiz, Genf) und einem von Fleckenstein et al. definierten LINAC-Modell des Synergy MLC-I2 Linearbeschleunigers (Elekta, England, Crawley) ausgeführt [105]. Die Messungen der Tiefendosiskurven mit der Adv MK wurden in einem RW-3 Plattenphantom durchgeführt (Abbildung 11). Nach dem Vergleich der simulierten und gemessenen Daten wurden die Korrekturfaktoren für jede Feldgröße und jede Messtiefe aus dem Verhältnis der Adv MK-Messung und der MC Simulation generiert.

Zur Validierung der entwickelten Korrekturfaktoren wurden weitere Tiefendosiskurven mittels Filmdosimetrie gemessen und mit den korrigierten Adv MK-Daten verglichen. Die eingesetzten radiochromen Filme (Gafchromic EBT3, ISP, USA), zeigen keine Überempfindlichkeit in der Dosisaufbauregion [103,104]. Allerdings sind diese Messungen sehr zeitintensiv und kostspielig. Aus diesem Grund wurden die Filme nur für die Validierung der Korrekturfaktoren und nicht für die Vergleichsmessungen mit und ohne Transmissionsdetektor im Strahlengang eingesetzt. Die Filme wurden nacheinander in den entsprechenden Messtiefen senkrecht zum Therapiestahl mit dem gleichen Messphantom und Aufbau wie bei der Adv MK platziert und bestrahlt (Abbildung 11). Für die Absolutkalibration der Filme wurde ein Film mit 36

verschiedenen Dosiswerten von 0,1 Gy bis 4,8 Gy bestrahlt und eine Kalibrierkurve erstellt. Die Kalibrierkurve ordnet dabei jedem Grauwert des Films einen entsprechenden Dosiswert zu.

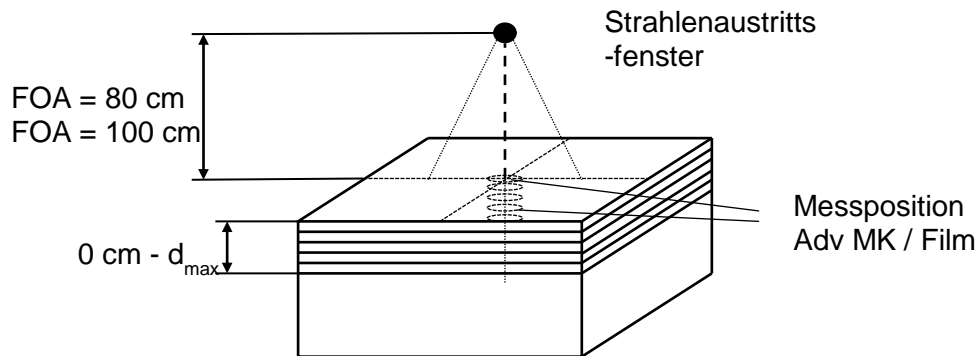


Abb. 11: Messaufbau zur Bestimmung der Korrekturfaktoren für die Advanced Markusammer (Adv MK) sowie zur Messung der Oberflächendosis und der Dosis in der Dosisaufbauregion. Die Adv MK / Gafchromic EBT3 Filme wurden nacheinander in verschiedenen Tiefen von 0 mm bis 16 mm (d_{max}) positioniert und mit verschiedenen Feldgrößen ($(5 \times 5) \text{ cm}^2$ – $(30 \times 30) \text{ cm}^2$) bestrahlt. Die Oberfläche des Messphantoms befand sich für die Bestimmung der Korrekturfaktoren in einem Fokus-Oberflächen-Abstand (FOA) von 100 cm. Die Oberflächendosis und die Dosis in der Dosisaufbauregion wurden für einen FOA von 100 cm und 80 cm gemessen.

Um einen möglichen Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Dosis in der Dosisaufbauregion zu untersuchen, wurden prozentuale Dosiskurven bis zu einer Tiefe von d_{max} einmal mit und einmal ohne im Strahlengang platzierten Transmissionsdetektor gemessen. Die prozentualen Dosiskurven wurden mit einem Messintervall von 2 mm für verschiedene Feldgrößen von $(5 \times 5) \text{ cm}^2$ bis $(30 \times 30) \text{ cm}^2$ und unterschiedlichen Fokus-Oberflächen-Abstände (FOA) von 80 cm und 100 cm mit einer Adv MK bestimmt. Um die Überempfindlichkeit im Ansprechverhalten der Adv MK zu berücksichtigen, wurden die Messwerte mit den zuvor bestimmten Korrekturfaktoren multipliziert. Der Messaufbau entsprach dabei dem Setup zur Bestimmung der Korrekturfaktoren (Abbildung 11).

Darüber hinaus wurden laterale Profile in d_{max} mit einem EPID und Gafchromic EBT3 Filmen gemessen, um mögliche Dosisschwankungen bedingt durch den inhomogenen Detektoraufbau zu evaluieren. Sowohl der EPID-Detektor als auch die Gafchromic EBT3 Filme verfügen über eine sehr hohe räumliche Auflösung und

ermöglichen die Messung der 2D Fluenzverteilung. Die Filmmessungen wurden zusätzlich zu den EPID-Aufnahmen durchgeführt, da der EPID-Detektor nicht dosiskalibriert ist. Mit beiden Messmitteln wurde die 2D Fluenzverteilung eines (20×20) cm² großen Bestrahlungsfelds mit im Strahlengang positionierten Transmissionsdetektor gemessen.

2.4.2 Dosisprofile und Transmissionsmessungen

Ein möglicher Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Dosisverteilung in tieferen Regionen als d_{\max} könnte in notwendigen Veränderungen und Anpassungen des LINAC-Modells im BPS resultieren. Um die Notwendigkeit und gegebenenfalls das Ausmaß einer erforderlichen Modifikation zu evaluieren, wurden prozentuale Tiefendosiskurven, laterale Profile und Transmissionsfaktoren für verschiedene Feldgrößen ((5×5) cm² – (30×30) cm²) und unterschiedlichen FOAs (80 cm und 100 cm) in einem Wasserphantom (blue phantom², IBA Dosimetry) erfasst. Alle Messungen wurden für einen späteren Vergleich einmal mit und einmal ohne im Therapiestrahл befindlichen Transmissionsdetektor durchgeführt. Die Tiefendosiskurven wurden entlang des Zentralstrahls von d_{\max} bis zu einer Tiefe von 30 cm und einer Auflösung von 0,5 mm mit der Ionisationskammer CC13 (IBA Dosimetry) gemessen und jeweils auf d_{\max} normiert. Anschließend wurde für jede Feldgröße und jeden FOA die prozentuale Differenz der Messungen zwischen mit und ohne am Tragarm montierten Transmissionsdetektor ausgewertet. Darüber hinaus wurde basierend auf den Tiefendosiskurven des (10×10) cm² großen Bestrahlungsfelds bei einem FOA von 100 cm der jeweilige LINAC-spezifische Strahlenqualitätsindex (QI) bestimmt.

Neben den Tiefendosiskurven wurden auch laterale Profile im Wasserphantom gemessen. Die Messungen wurden in verschiedenen Tiefen von 1,4 cm (d_{\max}), 5 cm und 10 cm jeweils senkrecht zum Zentralstrahl durchgeführt. Der Messbereich richtete sich dabei an die zu verifizierende Feldgröße. Lag der Messbereich zum Beispiel für ein (5×5) cm² großes Bestrahlungsfeld zwischen -5,5 cm und +5,5 cm, wurde dieser für ein (30×30) cm² großes Feld auf -18 cm bis +18 cm vergrößert. Die gemessenen Profile wurden jeweils auf den Dosiswert im Zentralstrahl normiert.

Da zur Verbesserung des Messsignals eine 1,5 mm und 4,7 mm dicke Kupferbeziehungsweise RW-3 Platte im Transmissionsdetektor verarbeitet sind, muss bei einer Patientenbestrahlung von einer klinisch relevanten Absorption des Detektors

ausgegangen werden. Um die tatsächliche Absorption des Detektors zu bestimmen, wurden Transmissionsfaktoren für die zuvor gemessenen Feldgrößen und FOAs in verschiedenen Tiefen von 1,4 cm, 5 cm und 10 cm bestimmt.

Die zuvor entwickelten Korrekturfaktoren wurden für Wasserphantommessungen mit der Ionisationskammer CC13 nicht benötigt. Eine Überempfindlichkeit im Ansprechverhalten der Ionisationskammern, die auf eine erhöhte Elektronenkontamination zurückzuführen ist, kann für Tiefen größer als das d_{\max} ausgeschlossen werden [102].

2.4.3 Klinische Bestrahlungspläne

In den beiden vorhergehenden Kapiteln wurde der Einfluss des Transmissionsdetektors auf offene, rechteckige Bestrahlungsfelder unterschiedlicher Größen untersucht. Da bei der Patientenbestrahlung in der IMRT die Bestrahlungspläne aus zahlreichen, sich überlagernden Untersegmenten mit definierten Einzeldosisbeträgen bestehen und dynamisch während der Dosisapplikation ändern, wird in diesem Kapitel ein möglicher Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Dosisverteilung dieser IMRT-Pläne untersucht.

Mit dem BPS Monaco wurden hierfür zwei repräsentative Testfelder generiert. Die resultierende Dosisverteilung dieser Testfelder wurde einmal mit Transmissionsdetektor im Strahlengang und einmal ohne diese äußere Beeinflussung des Therapiestrahls mit Gafchromic EBT3 Filmen in einem RW-3 Plattenphantom gemessen. Die Filme wurden nacheinander in einer Tiefe von 5 cm senkrecht zum Zentralstrahl mit einem FOA von 80 cm platziert (Abbildung 11). Die beiden Testfelder waren so konzipiert, dass IMRT-typische Techniken wie kleine aufeinander folgende Bestrahlungsfelder unterschiedlicher Intensitäten (Testplan 1) und dynamische Bewegungen des MLCs während der Strahlapplikation (Testplan 2) simuliert werden. Die Feldgrößen bei dem ersten Testplan betragen $(3 \times 3) \text{ cm}^2$ und unterschieden sich durch die Position und die unterschiedliche Anzahl der zu applizierenden MU. Der zweite Testplan wurde nach Bedford et al. mit einem Bestrahlungsfeld von $(2 \times 20) \text{ cm}^2$ und einer dynamischen Bewegung dieses Felds erstellt [106].

Neben den beiden Testfeldern wurde für weitere fünf klinische IMRT-Behandlungspläne ein möglicher Einfluss des Transmissionsdetektors unter Therapiebedingungen auf die Oberflächendosis und die Dosisverteilung im Inneren

des Patienten evaluiert. Bei den fünf IMRT-Sequenzen handelte es sich um Behandlungspläne mit unterschiedlichen Zielvolumina und unterschiedlichen Bestrahlungstechniken (step&shoot, VMAT), die zufällig aus der klinischen Datenbank ausgewählt wurden. Für die Messung der resultierenden Dosisverteilung wurde je ein Gafchromic EBT3 Film parallel zum Therapiestrahlin in einem inhomogenen Patientenphantom (Modell 002PRA, CIRS, USA, Virginia) positioniert (Abbildung 12). Die Dosisverteilung jeder IMRT-Sequenz wurde einmal mit und einmal ohne am Tragarm montierten Transmissionsdetektor gemessen.

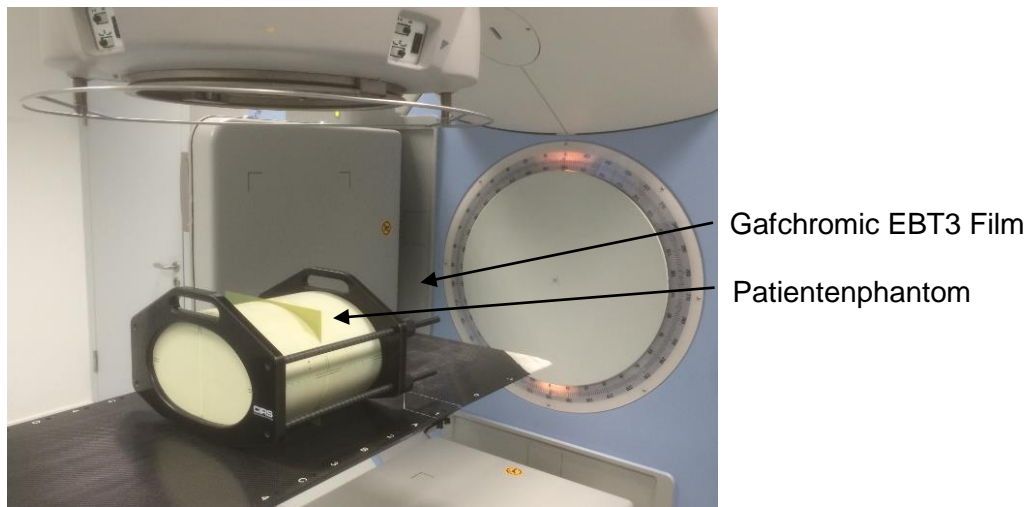


Abb. 12: Messaufbau zur Evaluation des Einflusses des Transmissionsdetektors auf klinische IMRT-Bestrahlungspläne. Gafchromic EBT3 Filme wurden nacheinander parallel zum Zentralstrahl in einem inhomogenen Patientenphantom platziert und mit und ohne am Tragarm montierten Transmissionsdetektor bestrahlt.

Um die Dosisverteilungen mit im Strahlengang platzierten Transmissionsdetektor gegen die Dosisverteilungen ohne Beeinflussung des Therapiestrahls vergleichen zu können, muss die Absorption des Transmissionsdetektors berücksichtigt werden. Hierfür wurden die entsprechenden Filmmessungen mit einem mittleren Transmissionsfaktor von 0,9 normiert. Für die Analyse möglicher Differenzen wurden neben Profilvergleichen eine DD- und eine Gamma-Index Analyse durchgeführt. Bei der Auswertung der DD wurden alle Messpunkte erfasst, deren Dosiswerte innerhalb eines Intervalls von -5 % bis +5 % ($\Delta_{(\pm 5\%)}$) beziehungsweise -3 % bis +3 % ($\Delta_{(\pm 3\%)}$) lagen. Bei der Gamma-Index Analyse wurde die prozentuale Anzahl der Messpunkte ausgewertet, deren Index kleiner oder gleich dem Wert 1 ist, bei einer DD von 2 % und einem DTA von 2 mm ($\gamma_{(2\%, 2\text{mm})}$). Sowohl für die Gamma-Index als auch die DD-

Analyse wurden nur Messpunkte mit einem Dosiswert größer 25 % des Dosismaximums in Betracht gezogen.

2.5 Charakteristik des Transmissionsdetektors

Problem: *In der intensitätsmodulierten Strahlentherapie setzen sich die Bestrahlungspläne in der Regel aus zahlreichen, sich überlagernden Untersegmenten mit variierenden Einzeldosisbeträgen zusammen, die sich dynamisch während der Dosisapplikation ändern. Die IMRT-Verifikationssysteme müssen unabhängig der Komplexität des Bestrahlungsplans eine korrekte Dosisverteilung anzeigen.*

Ziel: *Es soll die Charakteristik des Transmissionsdetektors zur IMRT-Planverifikation bestimmt werden.*

Fragestellung: *Erfüllt der Transmissionsdetektor die notwendigen dosimetrischen Eigenschaften für die IMRT-Planverifikation?*

Methode: *Die Kurz- und Langzeitstabilität, die Linearität und Dosisleistungsabhängigkeit, sowie die Outputfaktoren und der interne Neigungssensor des Transmissionsdetektors wurden evaluiert und gegen eine Standardionisationskammer verglichen.*

Neben dem Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Strahlcharakteristik des Röntgentherapiestrahls, muss die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der orts aufgelösten Dosisverifikation des DOTM Systems für den Einsatz in der patientenspezifischen Planverifikation bekannt sein. Denn insbesondere bei der Anwendung der Hochpräzisionstechnik IMRT, ist eine umfassende und zuverlässige Qualitätssicherung essentiell [3,9-12,53-60]. Für einen exakten und effizienten Einsatz des DOTM Systems muss daher die Charakteristik des Transmissionsdetektors untersucht werden. Dies beinhaltet die Untersuchung der Kurz- und Langzeitstabilität sowie die Dosislinearität und die Dosisleistungsabhängigkeit. Darüber hinaus wurden die Outputfaktoren (OF) mit dem Transmissionsdetektor bestimmt, um Auswirkungen auf das Streuverhalten beurteilen zu können. Des Weiteren ist im Transmissionsdetektor ein interner Neigungssensor integriert. Dieser misst während der Bestrahlung die Winkelstellung des Tragarms und die Auslenkung des Kollimators. Da die Informationen über die entsprechenden Positionen Einfluss auf die Rekonstruktion der 3D Dosisverteilung nehmen, wurde der Neigungssensor im Rahmen der Charakteristik des Transmissionsdetektors evaluiert.

2.5.1 Kurz- und Langzeitstabilität

Die Stabilität des Transmissionsdetektors wurde über einen Zeitraum von mehreren Monaten untersucht. Der Test zur Reproduzierbarkeit unterteilte sich dabei in einen Kurzzeit- und einen Langzeitversuch. Für beide Versuche wurde das Detektorsignal für ein (10×10) cm² großes Bestrahlungsfeld mit je 100 MU in Abständen von drei Stunden für den Kurzzeitversuch beziehungsweise drei Monaten für den Langzeitversuch gemessen. Jede Messung wurde zur Berechnung des Mittelwerts und der Standardabweichung fünf Mal wiederholt. Für jede Messung wurde der Transmissionsdetektor, wie es auch für eine Online-Planverifikation vorgesehen wäre, am Tragarm des LINACs mit einem FOA von 59,5 cm befestigt und über eine WLAN Schnittstelle mit der Analyseplattform COMPASS für die Auswertung verbunden (Abbildung 10). Um Schwankungen in der Dosisapplikation des LINACs insbesondere bei dem Langzeitversuch zu berücksichtigen, wurde vor jeder Transmissionsmessung eine Referenzmessung mittels einer Standardionisationskammer (Typ 23332, PTW) durchgeführt. Hierfür wurde die Ionisationskammer in einem RW-3 Plattenphantom bei einem FOA von 100 cm in einer Tiefe für den effektiven Messpunkt von 10 cm platziert.

2.5.2 Dosislinearität und Dosisleistungsabhängigkeit

Der Messaufbau für die Evaluation der Dosislinearität und der Dosisleistungsabhängigkeit des Transmissionsdetektors entsprach dem vorherigen Aufbau zur Untersuchung der Kurz- und Langzeitstabilität. Für die Dosislinearität wurde die Anzahl der zu applizierenden MU für das (10×10) cm² große Bestrahlungsfeld von 1 MU bis 2000 MU nacheinander variiert und das Detektorsignal in COMPASS ausgewertet. Die Messungen wurden mit einer mittleren Dosisleistung von 250 MU/min durchgeführt. Für die Evaluation der Dosisleistungsabhängigkeit wurde das (10×10) cm² große Bestrahlungsfeld nacheinander in verschiedenen Abstufungen in der Dosisleistung gemessen. Die Dosisleistung wurde von 30 MU/min bis zum Maximum von 600 MU/min bei einer konstanten Anzahl von 200 MU variiert. Häufig kommt es bei sehr niedrigen Dosisleistungen zu minimalen dosimetrischen Schwankungen in der Strahlapplikation des LINACs. Aus diesem Grund wurden alle Messungen mit einer Standardionisationskammer (Typ 23332, PTW) wiederholt. Der Messaufbau

entsprach den vorherigen Ionisationskammermessungen in einem RW-3 Plattenphantom.

2.5.3 Outputfaktoren

Um das Streuverhalten des Transmissionsdetektors beurteilen zu können, wurden die OF für verschiedene Feldgrößen von (2×2) cm² bis (20×20) cm² bestimmt und gegen Referenzmessungen basierend auf Ionisationskammern (Typ 23332 und 31014, PTW) sowie dem BPS verglichen. Die OF beschreiben die Abhängigkeit der Dosis von der Feldgröße und werden durch die nachfolgende Formel berechnet:

$$OF(A, z) = \frac{D(A, z)}{D(A_{ref}, z)}$$

(D(A,z): Dosis in der Tiefe z bei einer Feldgröße A; A_{ref}: Referenzfeldgröße von (10×10) cm²)

Zur Bestimmung der Referenzoutputfaktoren wurde für Bestrahlungsfelder mit einer Größe kleiner (5×5) cm² die PinPoint-Ionisationskammer 31014 und für Feldgrößen von (5×5) cm² bis (20×20) cm² die Standardionisationskammer 23332 eingesetzt. Die Referenzmessungen wurden in einem RW-3 Plattenphantom mit einem FOA von 100 cm in einer Tiefe von 10 cm für jeweils 100 MU durchgeführt. Dieser Aufbau kommt in verschiedenen wissenschaftlichen Studien zur Bestimmung der OF zum Einsatz und entspricht dem Messaufbau, der im Rahmen der Ermittlung der Basisdaten für das BPS an der UMM zum Einsatz kam [15,16,107]. Im BPS wurde für jede zu untersuchende Feldgröße die Dosisverteilung auf Basis des Plattenphantoms mit 200 MU berechnet. In einer Tiefe von 16 mm wurde, entsprechend dem effektiven Messpunkt, bei den Referenzmessungen die Dosis bestimmt. In COMPASS wurde basierend auf den Planinformationen des BPS die Dosisverteilung zunächst nachberechnet und dann zudem in Kombination mit den Transmissionsmessungen für jede Bestrahlungsfeldgröße rekonstruiert. Für die Transmissionsmessungen wurde der Transmissionsdetektor am LINAC-Tragarm montiert. Anschließend wurden nacheinander die verschiedenen Bestrahlungsfelder von (2×2) cm² bis (20×20) cm² gemessen. Wurde bei den zuvor durchgeführten Messungen nur das Detektorsignal ausgewertet, wurde für die Bestimmung der OFs die Dosisverteilung auf Basis des Detektorsignals und der virtuellen LINAC-Geometrie in COMPASS rekonstruiert.

2.5.4 Neigungssensor

Der interne Neigungssensor des Transmissionsdetektors misst sowohl die Auslenkung des Tragarms als auch des MLCs und nimmt somit Einfluss auf die resultierende, rekonstruierte Dosisverteilung. Für die Winkelstellung des Tragarms und des Kollimators wird in der Regel eine Abweichung von 1° toleriert [108]. Um eine exakte Dosisrekonstruktion auf Basis der Winkelstellungen für den MLC und den Tragarm zu garantieren, sollte der interne Neigungssensor innerhalb dieser Toleranz liegen. Um dies zu evaluieren, wurde die Ausrichtung des Kollimators und des Tragarms für verschiedene Winkelstellungen von 0° bis 180° mit dem internen Neigungssensor gemessen und mit einem externen, gegen eine Wasserwaage kalibrierten, Winkelsensor verifiziert.

2.6 Klinische Performance des Transmissionsdetektors

Problem: Ein Verifikationssystem zur patientenspezifischen Qualitätssicherung in der intensitätsmodulierten Strahlentherapie muss entsprechende Anforderungen mit Hinblick auf die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der orts aufgelösten Dosisverifikation erfüllen.

Ziel: Es soll die klinische Leistungsfähigkeit des Transmissionsdetektors und der entsprechenden Analyseplattform in 2D und 3D evaluiert werden.

Fragestellung: Erfüllt das neue Verifikationssystem die Anforderungen für den klinischen Einsatz zur patientenspezifischen IMRT-Planverifikation?

Methode: Die neue Online-dosimetrische Messmethodik wurde mit einer herkömmlichen, vorklinischen 2D IMRT-Verifikationsmethodik verglichen. Des Weiteren wurde die auf Transmissionsmessungen basierende 3D Dosisrekonstruktion evaluiert und die Detektionsfähigkeit des Transmissionsdetektors gegenüber Fehlern in der Strahlapplikation untersucht.

Die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit zur orts aufgelösten Dosisverifikation beinhaltet neben der Evaluation der reinen Charakteristik eines Detektors auch die Verifikation der klinischen Leistungsfähigkeit. Hierfür wurden klinische IMRT-Bestrahlungspläne unterschiedlicher Komplexität mit dem DOTM System verifiziert und die Fähigkeit des Systems, technische Fehler in der Strahlapplikation zu detektieren, evaluiert. Für die Testreihen zur Verifikation der IMRT-Sequenzen wurden 18 verschiedene klinische Bestrahlungspläne aus der klinischen Datenbank

ausgewählt. Diese 18 IMRT-Sequenzen setzten sich aus 9 step&shoot sowie 9 VMAT Sequenzen mit je drei Plänen zur Bestrahlung der Kopf-Hals- und der Thoraxregion sowie zur Prostata-Behandlung zusammen. Dabei unterschieden sich alle Pläne in der Lage des Zielvolumens, der Risikoorgane und in der resultierenden Komplexität. Generiert wurden die Bestrahlungspläne im Rahmen der klinischen Routine mit dem BPS Monaco (Version 3.2, Elekta) bei einer Rastergröße von (2×2) cm² und einer Varianz von 1 % für einen Elekta Synergy LINAC mit einem MLCI2 Kollimator und einer nominalen Behandlungsenergie von 6 MV. Die nachfolgende Tabelle zeigt detailliert die Bestrahlungsparameter aller 18 mit dem DOTM System zu verifizierenden IMRT-Sequenzen.

Tab. 1: *Planinformationen zu 18 klinischen IMRT-Plänen, die sich aus 9 step&shoot sowie 9 VMAT Plänen mit je drei Behandlungsplänen aus dem Kopf-Hals- und dem Thoraxbereich sowie zur Prostatabehandlung zusammensetzten. Alle Pläne wurden mit dem Bestrahlungsplanungssystem Monaco (Version 3.2, Elekta) erstellt.*

Plan ID	Anzahl der Strahlappl. / Bögen	Anzahl der Segmente	Anzahl der MU	Feldgröße in (cm ²)
Kopf-Hals_step&shoot-1	9	116	740	20×18
Kopf-Hals_step&shoot-2	9	151	791	22×18
Kopf-Hals_step&shoot-3	9	124	593	21×21
Thorax_step&shoot-1	8	75	650	15×20
Thorax_step&shoot-2	9	55	692	11×12
Thorax_step&shoot-3	8	88	496	15×24
Prostata_step&shoot-1	9	75	752	14×10
Prostata_step&shoot-2	9	74	1065	13×21
Prostata_step&shoot-3	7	44	605	20×15
Kopf-Hals_VMAT-1	1	130	374,5	10×10
Kopf-Hals_VMAT-2	1	168	484	6×10
Kopf-Hals_VMAT-3	2	273	490,9	12×10
Thorax_VMAT-1	1	184	1058,1	12×20
Thorax_VMAT-2	1	179	715,7	12×14
Thorax_VMAT-3	1	51	309,9	14×13
Prostata_VMAT-1	1	96	729,8	11×5
Prostata_VMAT-2	1	122	665,3	14×14
Prostata_VMAT-3	1	192	733,7	13×12

Die Evaluation der klinischen Leistungsfähigkeit des Transmissionsdetektors lässt sich in drei Bereiche gliedern. In einem ersten Schritt wurde die Planverifikation des DOTM Systems gegen eine vorklinische 2D IMRT-Planverifikation verglichen. Da

diese vorklinische 2D Verifikation in sehr vielen Einrichtungen, wie beispielsweise der UMM, eingesetzt wird, ist ein unmittelbarer Vergleich des 3D Verifikationssystems mit dieser herkömmlichen Methodik von großem Interesse. Nach der 2D Evaluation wurde die Rekonstruktion der 3D Dosisverteilung im Inneren des Patienten auf Basis der Transmissionsmessungen evaluiert. Diese rekonstruierte 3D Dosisverteilung bildet die spätere Grundlage für den Einsatz des Verifikationssystems in einer volladaptiven Radiotherapie. Um eine Aussage treffen zu können, ob eine Planadaptation beziehungsweise –optimierung erfolgen soll, muss eine korrekte Dosisrekonstruktion unter Berücksichtigung der Patientenanatomie und der Strahlapplikation sichergestellt sein. In diesem Zusammenhang wurden auch Applikationsfehler durch fehlerhafte Lamellenpositionierungen und einer fehlerhaften LINAC-Leistung mit dem DOTM System verifiziert.

2.6.1 Evaluation der Dosisrekonstruktion in 2D

Das DOTM System wurde mit einer vorklinischen 2D IMRT-Planverifikationsmethode, die aktuell in der klinischen Routine der UMM eingesetzt wird, verglichen. Hierfür wurde die Dosisverteilung für verschiedene Testfelder und 18 klinische IMRT-Sequenzen basierend auf den entsprechenden Transmissionsmessungen in einem CT-Datensatz eines homogenen QS-Phantoms rekonstruiert und mit unabhängigen Fluenzmessungen und Berechnungen verglichen. Als vorklinisches Verifikationssystem kommt in der klinischen Routine der UMM das 2D Detektorarray *MatriXX^{Evolution}* (Mxx) mit der dazugehörigen Analysesoftware *OmniPro Im'RT* (IBA Dosimetry) zum Einsatz. Für den Vergleich zwischen dem vorklinischen Verifikationssystem und dem potentiellen Online-Verifikationssystem DOTM wurden für verschiedene Testfelder mit unterschiedlichen Bestrahlungsfeldgrößen von (2×2) cm² bis (24×24) cm² sowie für die in der Tabelle 1 dargestellten klinischen IMRT-Sequenzen im BPS Hybridpläne erstellt. Hierfür wurde die Dosisverteilung des Bestrahlungsplans mit identischen Parametern auf dem CT-Datensatz des QS-Phantoms nachberechnet. Bei dem QS-Phantom handelte es sich um den Mxx mit zusätzlichen 4 cm RW-3 Platten in einem dedizierten Halter, der unmittelbar am Tragarm des LINACs befestigt wurde (Abbildung 3(b)). Dies entspricht dem Messaufbau für die IMRT-Planverifikation mittels Mxx und *OmniPro Im'RT* in der klinischen Routine der UMM. Für die Berechnung der Hybridpläne wurde die Auslenkung des Tragarms für alle Segmente auf 0° kollabiert, da das QS-

Phantom am LINAC-Tragarm befestigt wurde und somit bei jeder Winkelstellung senkrecht zum Zentralstrahl ausgerichtet war. In der klinischen Routine wird nach der Erstellung der Hybridpläne der zu verifizierende Plan mit den ursprünglich geplanten Winkelstellungen gemessen und verifiziert. Für den Vergleich mit dem DOTM System wurden allerdings alle Testfelder und klinische IMRT-Bestrahlungspläne bei einer Winkelstellung des Tragarms und des MLCs von jeweils 0° , sowohl mit dem Mxx als auch dem Transmissionsdetektor, gemessen. Würden die Pläne, wie in der klinischen Routine, mit den Originalwinkelstellungen gemessen werden, wäre ein Vergleich mit dem DOTM System nicht möglich, da der interne Neigungssensor die Auslenkung messen und dies in der anschließenden Dosisrekonstruktion berücksichtigt würde. Für den Vergleich wurde die Mxx-Messung als Referenz definiert. In verschiedenen wissenschaftlichen Studien wurde die patientenspezifische IMRT-Planverifikation mittels Mxx und der OmniPro Im'RT Analysesoftware im Detail evaluiert und für ein zuverlässiges QS-System befunden [13,63-66]. Die Mxx-Messungen wurden sowohl gegen die unabhängige Dosisnachberechnung in COMPASS als auch die Dosisrekonstruktion basierend auf den Transmissionsmessungen verglichen. Hierfür wurde in COMPASS für beide Modalitäten die Dosisebene, die dem effektiven Messpunkt der Mxx entspricht, exportiert und in OmniPro Im'RT importiert. Als Beurteilungskriterium wurden neben Profilvergleichen eine DD-Analyse ($\Delta D_{(\pm 5\%)}$ und $\Delta D_{(\pm 3\%)}$) durchgeführt sowie die Akzeptanzrate für den Gamma-Index $\gamma_{(2\%, 2\text{mm})}$ und $\gamma_{(3\%, 3\text{mm})}$ ausgewertet. Sowohl für die Gamma-Index als auch die DD-Analyse wurden nur Messpunkte mit einem Dosiswert größer 25 % des Dosismaximums ausgewertet.

2.6.2 Evaluation der Dosisrekonstruktion in 3D

Für die Evaluation der 3D Dosisrekonstruktion basierend auf den Messungen des Transmissionsdetektors wurde die Dosisrekonstruktion gegen die Dosisnachberechnung in COMPASS verglichen. Die in der Tabelle 1 dargestellten 18 IMRT-Sequenzen wurden hierfür mit dem Transmissionsdetektor unter Berücksichtigung der Originalwinkelstellung des Tragarms und des MLCs gemessen. Anschließend wurde in COMPASS die 3D Dosisverteilung basierend auf dem Planungs-CT des entsprechenden Patienten nachberechnet und unter Berücksichtigung der Transmissionsmessung rekonstruiert. Da die Genauigkeit der COMPASS Nachberechnung bereits in verschiedenen Studien unterschiedlicher

Einrichtungen im Detail untersucht und für den Einsatz als patientenspezifisches IMRT-Planverifikationssystem als geeignet befunden wurde, kann die COMPASS Nachberechnung als Referenz definiert werden [71,77-80]. Als Beurteilungskriterium wurden DVH-Indizes der jeweiligen Zielvolumina und umgebenden Risikoorgane für die Dosisnachberechnung und –rekonstruktion auf Basis der Transmissionsmessungen für alle 18 klinischen IMRT-Sequenzen ausgewertet. Darüber hinaus wurde eine 3D Gamma-Index Analyse für das Zielvolumen zwischen diesen beiden Modalitäten durchgeführt. Im Rahmen der DVH-Analyse wurde der Dosiswert, der von 95 % und 10 % des Zielvolumens ($D_{95(PTV)}$, $D_{10(PTV)}$) absorbiert wurde, die mittlere Dosis im Zielvolumen ($D_{M(PTV)}$) sowie der umgebenden Risikoorgane ($D_{M(OAR)}$) ausgewertet. Für die Evaluation mittels Gamma-Index Analyse wurde der mGI mit einer Toleranz von 3 % und 3 mm (für DD beziehungsweise DTA) berechnet. Visser et al. empfiehlt in seiner Veröffentlichung zu einer 3D Verifikationsmethodik die Evaluation von IMRT-Bestrahlungsplänen anhand des mGI durchzuführen und die Pläne je nach Höhe des mGI in die Klassen „pass“, „evaluate“ und „fail“ einzuordnen [77]. Basierend auf diesen Empfehlungen und den eigenen Erfahrungen mit dem DOTM System wurden die IMRT-Pläne je nach Größenordnung des mGI in diese Klassen eingruppiert. Lag der mGI unterhalb von 0,4, wurde der Plan in die Gruppe „pass“ eingeteilt und würde folglich für die Patientenbestrahlung freigegeben werden können. Zwischen einem mGI von 0,4 und 0,5 waren weitere, detaillierte Evaluationen wie DD- und DVH-Analysen notwendig, um mögliche Fehler in der Strahlapplikation zu verifizieren. Dementsprechend wurde der Plan in die Klasse „evaluate“ eingeordnet. Lag der mGI oberhalb einer Toleranz von 0,5 war von einer fehlerhaften Strahlapplikation oder einer inkorrekten Messung auszugehen. Der Plan würde unter diesen Umständen nicht für die Patientenbestrahlung freigegeben werden können ($mGI > 0,5 = „fail“$).

2.6.3 Sensitivität des Detektors

Zur Untersuchung der Fähigkeit des Systems technische Fehler in der Strahlapplikation zu detektieren, wurden verschiedene Applikationsfehler des LINACs simuliert und mit dem DOTM System verifiziert. Die simulierten Applikationsfehler nehmen dabei Bezug auf Positionierungsfehler der Lamellenbänke und auf einen fehlerhaften LINAC-Output, wie sie beispielsweise in der Vergangenheit der klinischen Praxis vorgekommen sind [61,62]. Zur Simulation dieser Applikationsfehler wurden vier verschiedene klinische IMRT-Bestrahlungspläne mit einer in-house Software modifiziert. Diese Software ermöglicht die Modifikation eines Bestrahlungsparameters für alle Segmente einer IMRT-Sequenz, während die übrigen Bestrahlungsparameter unverändert bleiben. Auf diese Weise wurden für die vier IMRT-Sequenzen Fehlpositionierungen der beiden Lamellenbänke in der Größenordnung von 1 mm bis 5 mm generiert. Abbildung 13 skizziert die Art der eingeschleusten Fehlpositionierungen am Beispiel eines Segments. Die beiden Lamellenbänke wurden dabei einmal konstant in eine Richtung schrittweise verschoben, so dass sich die relative Position des Bestrahlungsfelds, jedoch nicht die Geometrie, verändert (Abbildung 13 (a)). Darüber hinaus wurde eine weitere Testreihe generiert, bei der die Lamellenbänke schrittweise in das Bestrahlungsfeld verschoben wurden (Abbildung 13 (b)). Diese Art des Bestrahlungsfehlers kann im Rahmen einer fehlerhaften Kalibration der Lamellenbänke mit einer signifikanten Differenz in der resultierenden Dosisverteilung auftreten. Für jede Art von Positionierungsfehler wurden insgesamt fünf modifizierte Bestrahlungspläne mit unterschiedlichen Fehlergrößen in 1 mm Schritten bis zu einer maximalen Fehlergröße von 5 mm generiert. Somit wurden in der Summe zu den vier IMRT-Sequenzen 40 weitere Fehlerpläne mit MLC Positionierungsungenauigkeiten erzeugt. Diese 44 Bestrahlungspläne wurden mit dem Transmissionsdetektor gemessen und die 3D Dosisverteilung in COMPASS unter Berücksichtigung des Planungs-CT des jeweiligen Patienten rekonstruiert. Die rekonstruierten 3D Dosisverteilungen wurden anschließend gegen die Dosisnachberechnung des fehlerfreien IMRT-Plans verglichen. Als Beurteilungskriterium wurde eine 3D Gamma-Index Analyse mit den Toleranzen 3 % (DD) und 3 mm (DTA) für das Zielvolumen durchgeführt und die IMRT-Pläne, entsprechend der zuvor beschriebenen Klassifizierung, in „pass“, „evaluate“ und „fail“ eingeordnet.

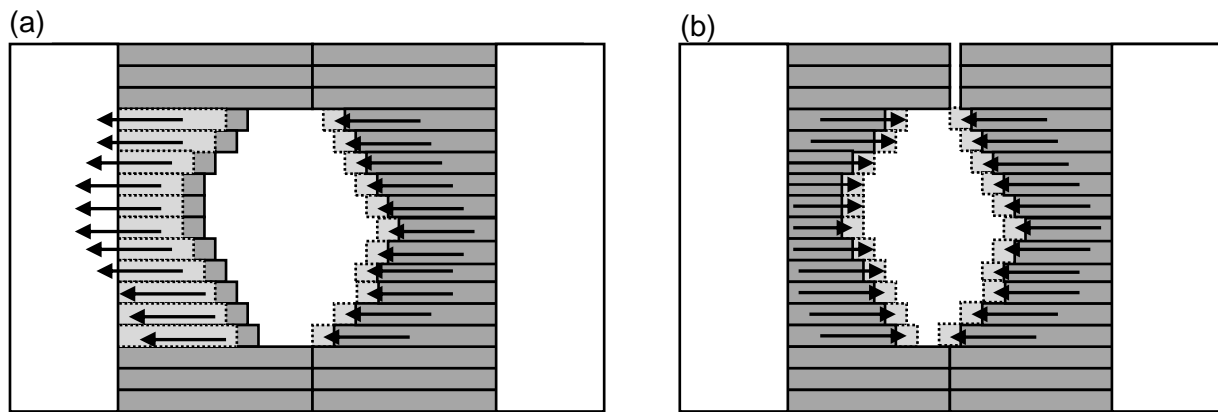


Abb. 13: Schematische Darstellung zur Modifikation der Positionierung der Lamellenbänke. (a) Beide Lamellenbänke werden konstant in eine Richtung verschoben. (b) Beide Lamellenbänke werden in das Bestrahlungsfeld verschoben. In der Summe wurden für vier verschiedene IMRT-Sequenzen modifizierte Pläne mit unterschiedlichen Verschiebungen der Lamellenbänke von 1 mm bis 5 mm generiert.

Neben den Positionierungsungenauigkeiten der Lamellenbänke wurde die Detektionsfähigkeit des DOTM Systems gegenüber einem fehlerhaften LINAC-Output untersucht. Hierfür wurde für die vorherigen vier klinischen IMRT-Sequenzen die Anzahl der zu applizierenden MU von -5 % bis +5 % verändert. Ein fehlerhafter Dosisoutput des LINACs kann in der klinischen Praxis beispielsweise durch eine fehlerhafte LINAC-Kalibration oder technisch bedingt auftreten und in einer Unterbeziehungsweise Überdosierung des Zielvolumens resultieren. Die Bestrahlungspläne mit den modifizierten MU wurden wie zuvor mit dem Transmissionsdetektor gemessen und im DOTM System gegenüber der fehlerfreien Dosisnachberechnung evaluiert.

2.7 Integration der CBCT-Datensätze

Problem: Für die Beurteilung der Gesamtqualität eines Therapieverlaufs muss sowohl die tagesaktuelle Strahlapplikation als auch die aktuelle Patientenanatomie und –positionierung berücksichtigt werden.

Ziel: Es soll eine neue bildgestützte Online-dosimetrische Verifikationsmethodik für den klinischen Einsatz in der intensitätsmodulierten Strahlentherapie entwickelt werden.

Fragestellung: Ist es möglich die Verifikation der aktuellen Strahlapplikation des Transmissionsdetektors mit der CBCT-Bildgebung zu kombinieren? Inwieweit wirken sich Unsicherheiten bei der Patientenpositionierung, mögliche Organverformungen und Dosisapplikationsfehler auf die Gesamtbehandlung des Patienten aus?

Methode: Eine Methodik zur Integration der CBCT-Datensätze für die Dosisrekonstruktion in der Verifikationsplattform Dolphin Online Treatment Monitoring wurde basierend auf der deformierbaren Registrierung entwickelt. Des Weiteren wurde eine Simulation und Evaluation eines Therapieverlaufs mit einer permanenten bildgestützten Online-dosimetrischen Verifikationsmethodik durchgeführt.

Das DOTM System ermöglicht mit dem Transmissionsdetektor für jede einzelne Fraktion eine Planverifikation während der Patientenbestrahlung. Die Dosisrekonstruktion des DOTM Systems erfolgt auf Basis des Planungs-CTs und kann mit der Solldosisverteilung verglichen werden. Um die Gesamtqualität eines Therapieverlaufs untersuchen und beurteilen zu können, ist es notwendig, neben der tagesaktuellen Dosisabgabe auch die Patientenpositionierung zu berücksichtigen. Ein Ansatzpunkt für die Entwicklung einer solchen bildgestützten Online-dosimetrischen Verifikationsmethodik bietet die Kombination der CBCT-Datensätze, welche im Rahmen der IGRT akquiriert werden, mit der Dosisrekonstruktion des DOTM Systems. Da für die Berechnung der Dosisverteilung basierend auf CBCT-Datensätzen eine HU – ED Kalibration notwendig ist, müssen die Datensätze entsprechend modifiziert werden. Dieser Ablauf ist in der aktuellen Version der Analyseplattform COMPASS des DOTM Systems noch nicht vorgesehen. Aus diesem Grund wurde die Modifikation der CBCT-Datensätze mit einer weiteren Software, der Bildregistrierungsplattform Velocity (Varian Medical Systems) durchgeführt. Anschließend konnten die modifizierten Datensätze in die Verifikationsplattform COMPASS integriert werden. Die Dosisrekonstruktion erfolgte

dann nicht mehr auf Basis des Planungs-CTs, sondern basierend auf den aktuellen CBCT-Datensätzen. Mit diesem Zwischenschritt konnte unter Berücksichtigung der Patientenpositionierung und der tagesaktuellen Dosisabgabe des LINACs der Therapieverlauf über mehrere Fraktionen hinweg quantitativ untersucht werden.

Da der Transmissionsdetektor zum Zeitpunkt dieser Arbeit weder CE-Zertifizierung besaß, noch eine Konformitätserklärung des LINAC-Herstellers vorlag, wurde der Therapieverlauf einer IMRT-Prostatabehandlung im Rahmen einer Offline-Studie mit der neuen Methodik untersucht. Hierfür wurde ein Prostata IMRT Plan (integrierter Boost mit 3 Gy Einzeldosis) über fünf Fraktionen mit der bildgestützten Online-dosimetrischen Verifikationsmethodik evaluiert. Vor der Patientenbestrahlung wurde für jede Fraktion zur möglichst exakten Patientenpositionierung ein CBCT-Datensatz akquiriert. Indem das Planungs-CT auf das entsprechende CBCT mit Velocity deformierbar registriert wurde, konnte aus der inversen Transformation das CBCT mit korrekten HU-Werten und deformierten Strukturen (Zielvolumen und Risikoorgane) generiert werden. Die so modifizierten CBCT-Datensätze wurden in COMPASS importiert und die Dosisverteilung ohne Kombination mit der Strahlanwendung konnte bereits berechnet werden. Um die tagesaktuelle Strahlanwendung zu integrieren, wurde nach jeder Fraktion eine Verifikationsmessung mit dem Transmissionsdetektor in Abwesenheit des Patienten durchgeführt. Anschließend wurde die Dosisverteilung auf Basis der Transmissionsmessung in Kombination mit dem entsprechenden CBCT-Datensatz in COMPASS rekonstruiert. Zur quantitativen Untersuchung des Therapieverlaufs wurden für jede Fraktion die Dosisvolumen-Indizes $D_{95(PTV)}$, $D_{10(PTV)}$ und $D_{M(PTV)}$ für das Zielvolumen, sowie $D_{M(OAR)}$ für die Risikoorgane ausgewertet und mit der Soll-Dosisverteilung des Referenzplans im Planungs-CT verglichen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Strahlcharakteristik

3.1.1 Oberflächendosis

Zur Bestimmung eines möglichen Einflusses des Transmissionsdetektors auf die Hautdosis wurden Vergleichsmessungen mit und ohne im Strahlengang platzierten Transmissionsdetektor für die Oberfläche und oberflächennahen Regionen (bis d_{\max}) für verschiedene Bestrahlungsfeldgrößen und FOAs mit einer Adv MK durchgeführt.

Die mit der Adv MK gemessenen Daten zeigten in Oberflächennähe im Vergleich zu den mit MC simulierten Dosiskurven eine deutliche Dosisüberschätzung. Die Überempfindlichkeit der Adv MK war unmittelbar an der Oberfläche mit einer maximalen Differenz von 13,6 % für das (5×5) cm² große Bestrahlungsfeld am größten und nahm mit zunehmender Tiefe ab. Bereits ab einer Tiefe von 8 mm war für alle analysierten Feldgrößen kein Unterschied zwischen den simulierten und den gemessenen Daten detektierbar. Die nachfolgende Tabelle zeigt die resultierenden Korrekturfaktoren zur Berücksichtigung der Überempfindlichkeit im Ansprechverhalten der Adv MK in Abhängigkeit der Feldgröße und Messtiefe.

Tab. 2: *Korrekturfaktoren zur Berücksichtigung der Überempfindlichkeit im Ansprechverhalten der Advanced Markuskammer in der Dosisaufbauregion für verschiedene Feldgrößen von (5×5) cm² bis (30×30) cm². Die entwickelten Korrekturfaktoren basieren auf Monte-Carlo Simulationen.*

Messtiefe in (mm)	Feldgröße in (cm ²)			
	5x5	10x10	20x20	30x30
0	0,86	0,86	0,88	0,90
1	0,91	0,91	0,91	0,91
2	0,95	0,95	0,95	0,95
4	0,97	0,98	0,98	0,98
6	0,99	0,99	0,99	0,99
8 - 14	1	1	1	1

Wurde die Überempfindlichkeit der Adv MK durch die Korrekturfaktoren berücksichtigt, ergab sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den korrigierten Adv MK-Daten und den EBT3 Filmmessungen für die untersuchten Bestrahlungsfeldgrößen von (5×5) cm² bis (30×30) cm². In Abbildung 14 wird repräsentativ für die Evaluation der Korrekturfaktoren eine mit der Adv MK gemessene und anschließend korrigierte Dosiskurve eines (10×10) cm² großen Bestrahlungsfelds gegen eine mit MC Methoden simulierte und eine mit Filmen gemessene Dosiskurve der gleichen Feldgröße verglichen. Die Dosiswerte der drei verschiedenen Modalitäten lagen innerhalb einer Differenz von 2,5 %.

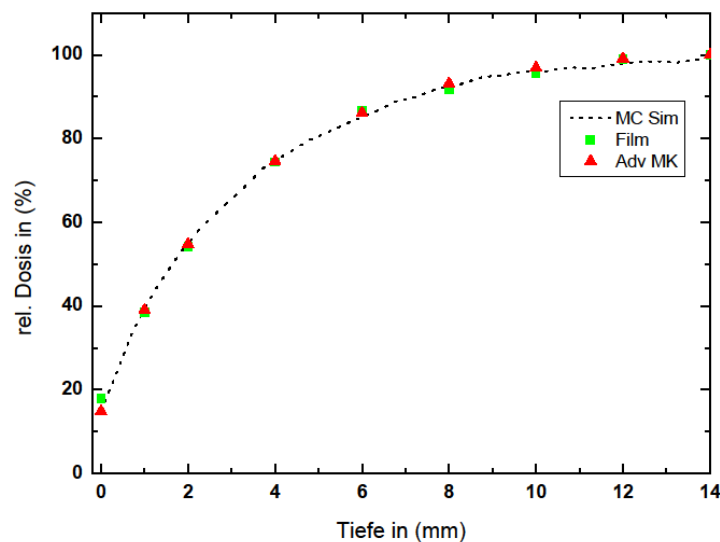


Abb. 14: Validierung der Korrekturfaktoren für die Überempfindlichkeit der Advanced Markusammer (Adv MK) in der Dosisaufbauregion. Die korrigierten Adv MK-Messungen wurden mit Filmmessungen und Monte-Carlo Simulationen (MC Sim) verglichen. Dargestellt sind die Dosiskurven von der Oberfläche bis zum Dosismaximum für ein (10×10) cm² großes Bestrahlungsfeld.

Die Auswertung der Vergleichsmessungen in der Dosisaufbauregion mit und ohne im Strahlengang platzierten Transmissionsdetektor, zeigte einen Einfluss des Detektors für große Bestrahlungsfelder und einem kleinen FOA. War der Transmissionsdetektor am Tragarm des LINACs montiert, kam es in Abhängigkeit der Feldgröße und des FOAs zu einem unterschiedlich stark ausgeprägten Dosisanstieg (Abbildung 15). So war für ein (5×5) cm² großes Bestrahlungsfeld bei einem FOA von 100 cm noch kein Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Oberflächendosis messbar ($<0,1$ %p (Prozentpunkte)). Wurde das Bestrahlungsfeld

allerdings bei identischem FOA auf (30×30) cm² vergrößert, war ein Dosisanstieg von 3,3 %p bedingt durch den Einsatz des Transmissionsdetektors zu erkennen. Wurde der FOA für das gleiche Bestrahlungsfeld von 100 cm auf 80 cm verringert, führte der Transmissionsdetektor zu einem maximalen Dosisanstieg von 11,3 %p (Abbildung 15).

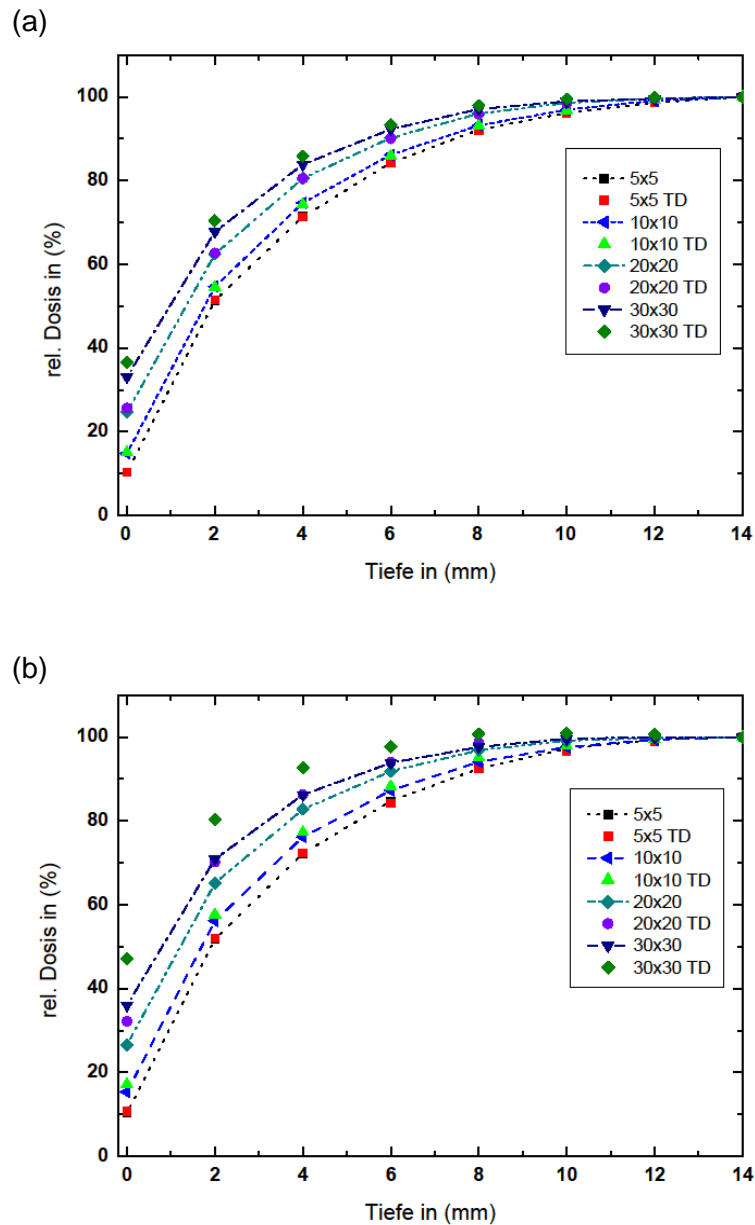


Abb. 15: Einfluss des Transmissionsdetektors (TD) auf die Dosis in der Dosisaufbauregion (0 mm – 14 mm) für verschiedene Feldgrößen von (5×5) cm² bis (30×30) cm² und einem Fokus-Oberflächen-Abstand von (a) 100 cm und (b) 80 cm. Die Messungen wurden mit einer Advanced Markusammer mit und ohne im Strahlengang befindlichen TD in einem RW-3 Plattenphantom durchgeführt.

Dieser Anstieg in der Oberflächendosis nahm mit zunehmender Messtiefe deutlich ab. Bereits ab einer Tiefe von 1 cm war kein Einfluss des Transmissionsdetektors zu erkennen. Für den betrachteten Extremfall von einer Bestrahlungsfeldgröße von $(30 \times 30) \text{ cm}^2$ und einem FOA von 80 cm kam es neben dem deutlichen Dosisanstieg noch zu einer Verschiebung des Dosismaximums von 14 mm auf 10 mm, wenn der Transmissionsdetektor am Tragarm des LINACs befestigt war. Neben dem Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Dosiskurven in der Dosisaufbauregion zeigte die EPID-Messung dosimetrische Fluktuationen bedingt durch den inhomogenen Detektoraufbau (Abbildung 16). Da das EPID nicht dosiskalibriert war, konnten allerdings keine präzisen Aussagen über die dosimetrischen Schwankungen getroffen werden. Die Abweichungen der Grauwerte eines lateralen EPID-Profiles lagen innerhalb einer Differenz von $\pm 1 \%$.

Um die dosimetrische Größenordnung dieser Fluktuationen genauer zu bestimmen, wurden laterale Profile der Filmmessungen, mit und ohne im Strahlengang platzierten Transmissionsdetektor, untersucht (Abbildung 16). Die Auswertung der beiden lateralen Dosisprofile zeigte, dass die Abweichungen bedingt durch die von Polycarbonat umgebenen Ionisationskammern im Inneren des Transmissionsdetektors innerhalb der Unsicherheiten der Gafchromic-Filmdosimetrie von 2 % bis 3 % lagen [109].

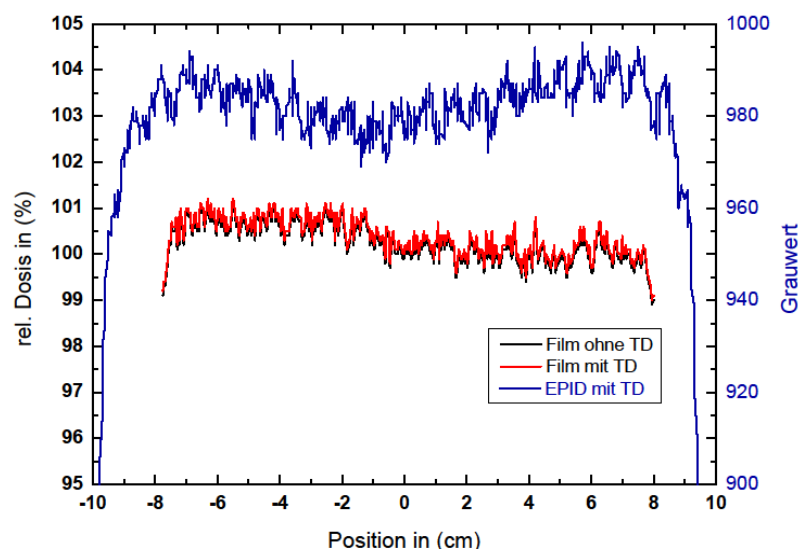


Abb. 16: Dosisprofile mit (rot) und ohne (schwarz) im Strahlengang platzierten Transmissionsdetektor (TD) für ein $(20 \times 20) \text{ cm}^2$ großes Bestrahlungsfeld und einem Fokus-Oberflächen-Abstand von 80 cm gemessen mit Gafchromic EBT3 Filmen. Profil einer EPID-Messung (blau) mit im Strahlengang platzierten TD.

Zusammenfassung (Oberflächendosis):

-Die Advanced Markuskammer zeigte eine tiefen- und feldgrößenabhängige Überempfindlichkeit im Ansprechverhalten (13,6 % an der Oberfläche und < 1 % in 6 mm Tiefe für ein (5x5) cm² großes Bestrahlungsfeld).

-Die mit MC simulierten Korrekturfaktoren für die Adv MK stimmten mit radiochromen Filmmessungen sehr gut überein.

-Durch den Transmissionsdetektor kam es zu einem Anstieg der Oberflächendosis in Abhängigkeit des Fokus-Oberflächen-Abstands und der Bestrahlungsfeldgröße (11,3 %p für ein (30x30) cm² großes Bestrahlungsfeld und einem FOA von 80 cm.

-Dosimetrische Fluktuationen durch den inhomogenen Transmissionsdetektoraufbau lagen innerhalb der Unsicherheiten der Filmdosimetrie (2 % - 3 %).

3.1.2 Dosisprofile und Transmissionsmessungen

Die Auswertung der gemessenen prozentualen Tiefendosiscurven von d_{\max} bis 30 cm zeigten für alle gemessenen Feldgrößen ((5x5) cm² – (30x30) cm²) und FOAs (80 cm und 100 cm) keinen messbaren Einfluss des Transmissionsdetektors. Abweichungen zwischen allen Tiefendosiscurven mit und ohne im Strahlengang befindlichen Transmissionsdetektor lagen innerhalb einer Differenz von 1 %. In Abbildung 17 werden, repräsentativ für alle durchgeführten prozentualen Vergleichsmessungen der Tiefendosiscurven, die Curven für ein (5x5) cm² und ein (30x30) cm² großes Bestrahlungsfeld bei einem FOA von 80 cm einmal mit und einmal ohne im Strahlengang platzierten Transmissionsdetektor dargestellt.

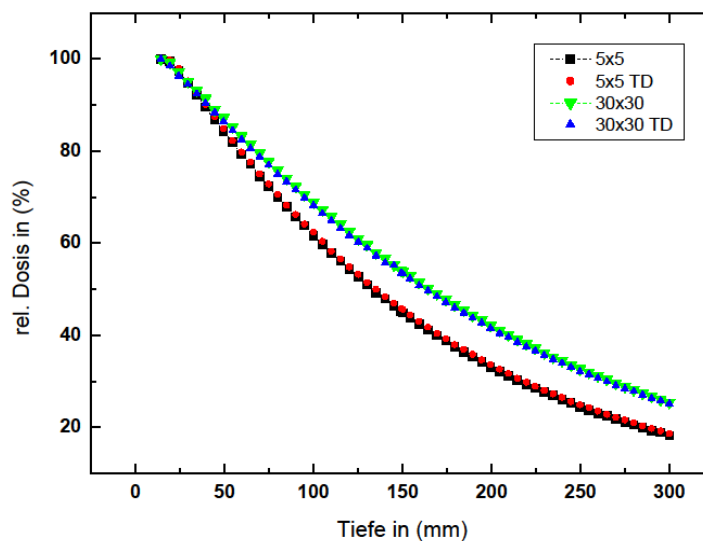


Abb. 17: Einfluss des Transmissionsdetektors (TD) auf die Tiefendosiskurven von d_{max} bis 30 cm für ein (5×5) cm² und ein (30×30) cm² großen Bestrahlungsfeld bei einem Fokus-Oberflächen-Abstand von 80 cm. Die Tiefendosiskurven wurden auf das Dosismaximum normiert.

Befindet sich kein Transmissionsdetektor im Strahlengang betrug der QI 0,675. Wenn der Transmissionsdetektor am Tragarm des LINACs befestigt wurde, kam es zu einem vernachlässigbaren Anstieg des QI auf 0,677 (<0,5 %).

Die Auswertung der lateralen Profile zeigte dagegen einen messbaren Einfluss des Transmissionsdetektors auf die resultierende Dosisverteilung. Durch den Transmissionsdetektor kam es zu einer Expansion des Bereichs, in dem die Dosis an den Flanken des Bestrahlungsfelds von 80 % auf 20 % abfällt. Die Differenz in der sogenannten Penumbra zwischen mit und ohne im Strahlengang platzierten Transmissionsdetektor war abhängig von der Feldgröße, dem FOA und der Messtiefe. Mit zunehmender Feldgröße und einer geringeren Messtiefe sowie einem abnehmenden FOA, nahm der Einfluss des Transmissionsdetektors zu (Abbildung 18). Eine maximale Abweichung in der Penumbra von bis zu 5,8 % wurde bei der Messung des (30×30) cm² großen Bestrahlungsfelds bei einem FOA von 80 cm und einer Messtiefe von 1,4 cm detektiert. Die Differenz nahm mit zunehmender Messtiefe für das gleiche Bestrahlungsfeld und dem gleichen FOA auf 2,5 % für eine Messtiefe von 5 cm und auf 1,5 % für eine Messtiefe von 10 cm ab. Für Bestrahlungsfeldgrößen kleiner (20×20) cm² war der Einfluss des Transmissionsdetektors dagegen innerhalb einer Toleranz von 2 %. Die

nachfolgende Abbildung zeigt, repräsentativ für alle in diesem Rahmen durchgeführten Vergleichsmessungen, die lateralen Profile mit und ohne am Tragarm des LINACs montierten Transmissionsdetektor für verschiedene Feldgrößen von (5×5) cm² bis (30×30) cm² bei einem FOA von 80 cm und unterschiedlichen Messtiefen von 1,4 cm und 10 cm.

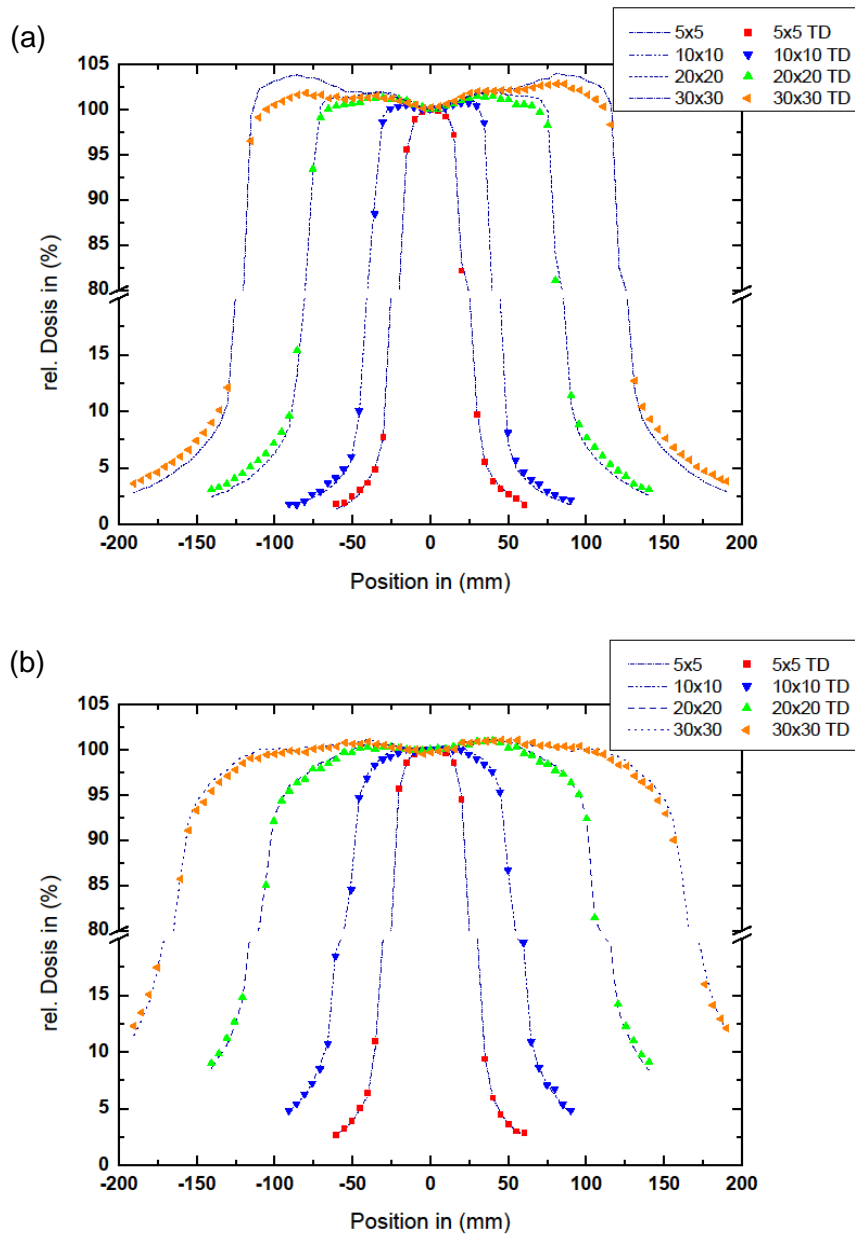


Abb. 18: Einfluss des Transmissionsdetektors (TD) auf laterale Profile für verschiedene Feldgrößen von (5×5) cm² bis (30×30) cm² bei einem Fokus-Oberflächen-Abstand (FOA) von 80 cm und einer Messtiefe von (a) 1,4 cm und (b) 10 cm. Die lateralen Profile wurden mit und ohne am Tragarm montierten TD in einem Wasserphantom mit einer CC13 Ionisationskammer gemessen und auf den Dosiswert im Zentralstrahl bei der entsprechenden Messtiefe normiert.

Auch die Auswertung der Transmissionsfaktoren zeigte eine Feldgrößenabhängigkeit. Während die Faktoren für die unterschiedlichen FOAs (80 cm, 100 cm) sowie den verschiedenen Messtiefen (1,4 cm, 5 cm, 10 cm) für die entsprechende Feldgröße konstant waren, nahm der Transmissionsfaktor mit zunehmender Feldgröße zu (Tabelle 3). Der Transmissionsfaktor stieg von 0,893 bei einem (5×5) cm² großen Bestrahlungsfeld auf 0,921 für ein Bestrahlungsfeld von (30×30) cm². Somit wurde bei einer Feldgröße von (5×5) cm² 10,3 % der applizierten Dosis durch den Einsatz des Transmissionsdetektors absorbiert, während bei einem (30×30) cm² großem Bestrahlungsfeld lediglich 7,9 % absorbiert wurden. Die nachfolgende Tabelle zeigt, repräsentativ für alle in diesem Rahmen durchgeführten Messungen, die Transmissionsfaktoren für verschiedene Feldgrößen von (5×5) cm² bis (30×30) cm² bei einem FOA von 100 cm.

Tab. 3: *Transmissionsfaktoren (TF) mit der zugehörigen Standardabweichung (SD) des Transmissionsdetektors, gemessen mit der Ionisationskammer CC13 in einem Wasserphantom für verschiedene Feldgrößen von (5×5) cm² bis (30×30) cm² in einer Messtiefe von 10 cm.*

Feldgröße in (cm ²)	TF	SD
5×5	0,897	0,001
10×10	0,906	0,002
20×20	0,919	0,001
30×30	0,921	0,001

Zusammenfassung (Dosisprofile und Transmissionsmessungen):

-Es kam zu keinem messbaren Einfluss des Transmissionsdetektors auf prozentuale Tiefendosiskurven von d_{max} bis 30 cm (Differenzen < 1 %).

-Der Einfluss des Transmissionsdetektors auf den Qualitätsindex war mit einer Differenz von < 0,5 % vernachlässigbar.

-Es wurde ein Einfluss des Transmissionsdetektors auf laterale Dosisprofile in Abhängigkeit des Fokus-Oberflächen-Abstands, der Bestrahlungsfeldgröße und der Messtiefe nachgewiesen (5,8 % bei einem (30×30) cm² großen Bestrahlungsfeld, einem FOA von 80 cm und einer Messtiefe von 1,4 cm).

-Durch den Transmissionsdetektor kam es zu einer feldgrößenabhängigen Absorption. Der Transmissionsfaktor lag zwischen 0,897 und 0,921 für Bestrahlungsfelder mit einer Größe von (5×5) cm² bis (30×30) cm².

3.1.3 Klinische Bestrahlungspläne

Für die Auswertung eines möglichen Einflusses des Transmissionsdetektors auf die Dosisverteilung von IMRT-Sequenzen wurden Filmmessungen, bei denen der Transmissionsdetektor im Strahlengang platziert war, mit einem mittleren Transmissionsfaktor von 0,9 berücksichtigt. Anschließend wurde ein Vergleich zu der Dosisverteilung des gleichen Bestrahlungsplans ohne am Tragarm platzierten Transmissionsdetektor durchgeführt. Hierfür wurden beide Dosisverteilungen auf das Dosismaximum der Messung ohne eingesetzten Transmissionsdetektor normiert.

Wurden die entsprechenden Dosisverteilungen der repräsentativen IMRT-Testfelder miteinander verglichen, ergab sich eine sehr gute Übereinstimmung der Dosisprofile. Die Abweichungen lagen sowohl für das Testfeld mit sich überlagernden Untersegmenten und variierenden Einzeldosisbeträgen (Abbildung 19) als auch für das Testfeld mit einer dynamisch bewegten Lamellenöffnung innerhalb der Unsicherheiten der Filmdosimetrie von 2 % - 3 % [109]. Die gute Übereinstimmung der Dosisprofile bestätigte die $\gamma_{(2\%2mm)}$ Analyse. Für den ersten Testplan erfüllten 99,5 % und für den zweiten Testplan 99,3 % das Gamma-Index Kriterium mit den Toleranzen 2 % (DD) und 2 mm (DTA).

Die nachfolgende Abbildung zeigt, repräsentativ für die beiden evaluierten Testfelder, den Vergleich der Dosisverteilung zwischen mit und ohne im Strahlengang

platzierten Transmissionsdetektor für das Testfeld mit sich überlagernden Einzelsegmenten.

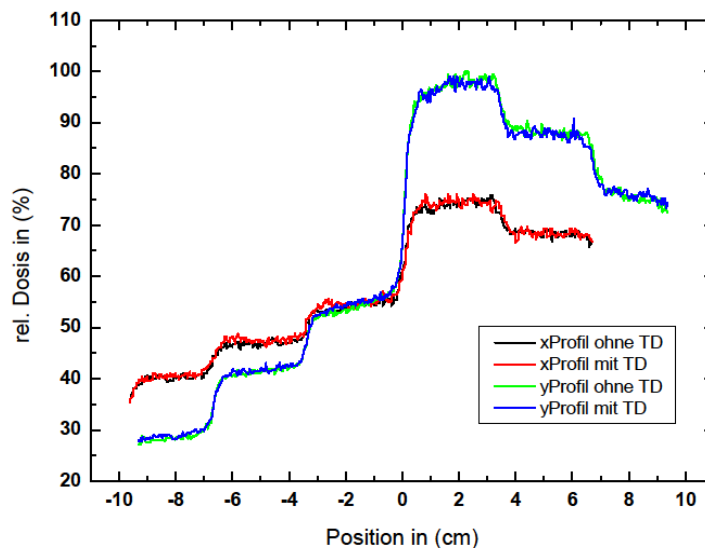


Abb. 19: Einfluss des Transmissionsdetektors (TD) auf die Dosisverteilung einer IMRT-Testsequenz bestehend aus sich überlagernden Untersegmenten mit variierenden Einzeldosisbeträgen. Dargestellt sind die durch den Zentralstrahl verlaufenden x- und y-Profile nach Normierung auf das Dosismaximum der gemessenen Dosisverteilung ohne jegliche Beeinflussung des Therapiestrahls. Die Absorption des TDs wurde mit einem mittleren Transmissionsfaktor von 0,9 berücksichtigt.

Die Auswertung der gemessenen Dosisverteilungen für die klinischen IMRT-Bestrahlungspläne mit und ohne am Tragarm montierten Transmissionsdetektor zeigte einen vernachlässigbaren Einfluss des Transmissionsdetektors. Die entsprechenden Dosisverteilungen wurden wie zuvor auf das Dosismaximum ohne im Strahlengang befindlichen Transmissionsdetektor normiert. Die Absorption des Transmissionsdetektors wurde mit einem mittleren Transmissionsfaktor von 0,9 berücksichtigt.

(98,6 ± 0,95) % der Messpunkte aller fünf IMRT-Bestrahlungspläne erfüllten die $\gamma_{(2\%,2\text{mm})}$ Analyse bei einer minimalen beziehungsweise maximalen Akzeptanzrate von 97,2 % und 99,5 %. Bei einer akzeptierten DD von ±5 % lagen nahezu alle Messpunkte mit einem Dosiswert von mindestens 25 % des Dosismaximums innerhalb der Toleranz ((99,7 ± 0,3) %, Minimum: 99,3 %, Maximum: 100 %). Wurde die Toleranz auf ±3 % reduziert, erfüllten noch ((96,4 ± 2) %) das DD-Kriterium.

In der nachfolgenden Tabelle 4 werden die einzelnen Ergebnisse für die Gamma-Index Evaluation und die DD-Analyse mit den zugehörigen Bestrahlungsplaninformationen dargestellt.

Tab. 4: *Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Dosisverteilung klinischer IMRT-Bestrahlungspläne. Dargestellt ist die Anzahl der Messpunkte, die den Gamma-Index mit den Toleranzen 2 % und 2 mm ($\gamma_{(2\%,2mm)}$) und die Dosisdifferenz von $\pm 5\%$ ($\Delta_{\pm 5\%}$) beziehungsweise $\pm 3\%$ ($\Delta_{\pm 3\%}$) erfüllen. Darüber hinaus sind die entsprechenden Planinformationen wie die Anzahl der abzustrahlenden Monitoreinheiten (MU) oder die durchschnittliche Feldgröße angegeben.*

Plan-ID	$\gamma_{(2\%,2mm)}$	$\Delta_{(\pm 5\%)}$	$\Delta_{(\pm 3\%)}$	Bestrahlungs- technik	Anzahl der MU	Anzahl der Strahlappl. / Segmente	Feldgröße in (cm ²)
Prostata-1	99,5	99,8	95,2	step&shoot	532	9 / 75	14x10
Kopf-Hals-1	97,2	99,9	97,8	step&shoot	740	9 / 116	20x18
Thorax-1	98,5	99,7	93,8	step&shoot	650	8 / 75	15x20
Prostata-2	98,4	100	98,7	VMAT	791	1 arc / 180	13x9
Kopf-Hals-2	99,5	99,3	96,4	VMAT	491	1 arc / 272	6x10

Wurden die Dosisprofile der entsprechenden Dosisverteilungen mit und ohne am Tragarm montierten Transmissionsdetektor für einen IMRT-Bestrahlungsplan verglichen, waren minimale Abweichungen im Niedrigdosisbereich zu erkennen (Abbildung 20). Für Messpunkte mit einem Dosiswert kleiner als 25 % des Dosismaximums kam es bedingt durch Wechselwirkungen zwischen der hochenergetischen Röntgenstrahlung und dem Transmissionsdetektor zu einem mittleren Dosisanstieg von $(4,5 \pm 0,8)\%$. Für Dosisbeträge mit einem Wert größer als 50 % des Dosismaximums lagen die gemessenen Dosisverteilungen innerhalb einer Differenz von 2 % und somit in der Größenordnung der filmdosimetrischen Unsicherheiten. Abbildung 20 stellt den Vergleich der Dosisverteilungen zwischen mit und ohne am Tragarm des LINACs montierten Transmissionsdetektor für einen klinischen Prostata IMRT-Bestrahlungsplan dar. Da der Dosisanstieg im Niedrigdosisbereich und die gute Übereinstimmung für die restlichen Messpunkte für alle evaluierten IMRT-Bestrahlungspläne in der gleichen Größenordnung lagen, werden die Dosisprofile, repräsentativ für alle Vergleichsmessungen, nur für einen Bestrahlungsplan dargestellt.

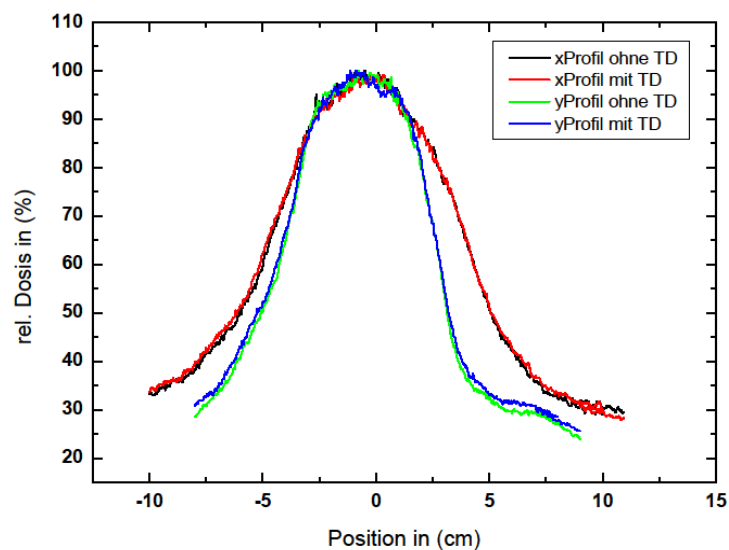


Abb. 20: Einfluss des Transmissionsdetektors (TD) auf einen klinischen Prostata IMRT-Bestrahlungsplan. Dargestellt sind die durch den Zentralstrahl verlaufenden x- und y-Profile nach Normierung auf das Dosismaximum der gemessenen Dosisverteilung ohne jegliche Beeinflussung des Therapiestrahls. Die Absorption des TDs wurde mit einem mittleren Transmissionsfaktor von 0,9 berücksichtigt.

Zusammenfassung (Klinische Bestrahlungspläne):

-Abweichungen in der Dosisverteilung zwischen mit und ohne im Strahlengang befindlichen Transmissionsdetektor lagen für 2 IMRT-Testfelder innerhalb der Unsicherheiten der Filmdosimetrie (2 % - 3 %).

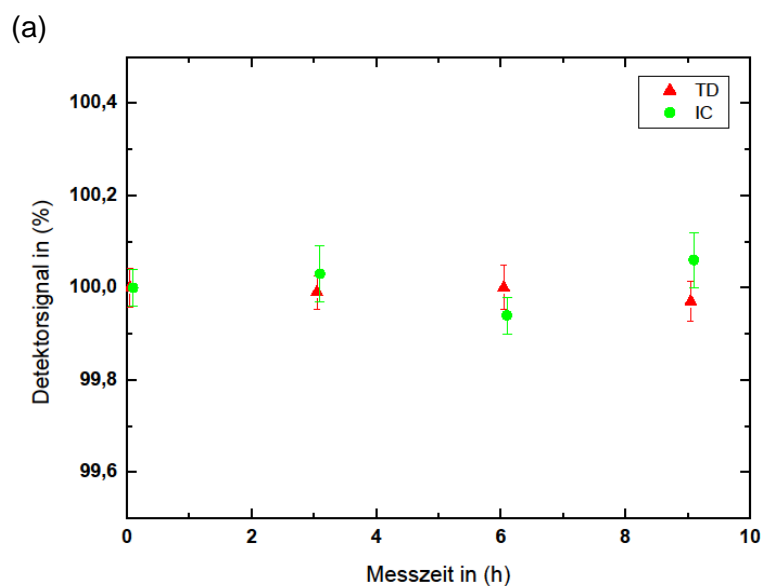
-Nach der Normierung mit einem mittleren Transmissionsfaktor von 0,9 wurde eine sehr hohe Übereinstimmung in der Dosisverteilung zwischen mit und ohne im Strahlengang platzierten Transmissionsdetektor für verschiedene klinische IMRT-Bestrahlungspläne erzielt ($\gamma_{(2\%,2mm)}$ -> $(98,6 \pm 0,95)$ %).

-Der Transmissionsdetektor führte zu einem Dosisanstieg von $(4,5 \pm 0,8)$ % im Niedrigdosisbereich (<25 % des Dosismaximums).

3.2 Charakteristik des Transmissionsdetektors

3.2.1 Kurz- und Langzeitstabilität

Die Auswertung des Kurz- sowie Langzeitversuchs zeigten eine sehr hohe Stabilität des Transmissionsdetektors. Sowohl die Ergebnisse des Kurz- als auch des Langzeitversuchs stimmten im Vergleich zu den Standardionisationskammermessungen innerhalb einer Differenz von 1 % überein (Abbildung 21). Die Abweichungen zwischen den durchgeführten Messungen des Kurzzeitversuchs über einen Tag hinweg lagen innerhalb von 0,3 % während bei dem Langzeitversuch eine maximale Differenz von 1,7 % auftrat. Da diese Abweichung auch bei der Referenzmessung zu erkennen war, ist die Differenz nicht auf den Transmissionsdetektor, sondern auf eine Schwankung in der Strahlapplikation des LINACs zurückzuführen.



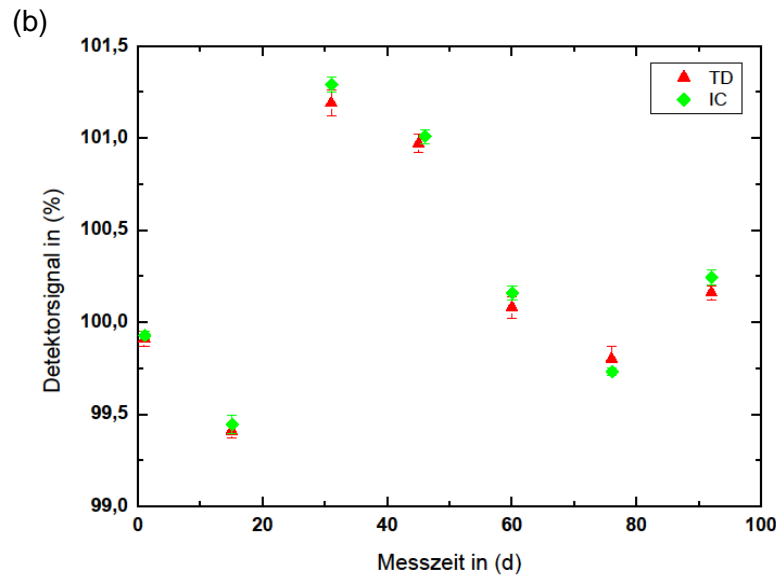


Abb. 21: (a) Kurzzeitstabilität und (b) Langzeitstabilität des Transmissionsdetektors (TD) im Vergleich zu einer Standardionisationskammer (IC, Typ 23332, PTW). Ausgewertet wurde für ein (10×10) cm² großes Bestrahlungsfeld das Detektorsignal in verschiedenen Abständen von (a) drei Stunden und (b) drei Monaten.

3.2.2 Dosislinearität und Dosisleistungsabhängigkeit

Die Auswertung der Dosislinearität des Transmissionsdetektors ergab über das gesamte Messintervall von 1 MU bis 2000 MU ein sehr konsistentes Signal. Der Vergleich zur Standardionisationskammer resultierte in einer maximalen Differenz von 0,7 %. Die nachfolgende Abbildung zeigt die Vergleichsmessung zwischen Transmissionsdetektor und Standardionisationskammer nach Normierung auf das Detektorsignal bei 100 MU.

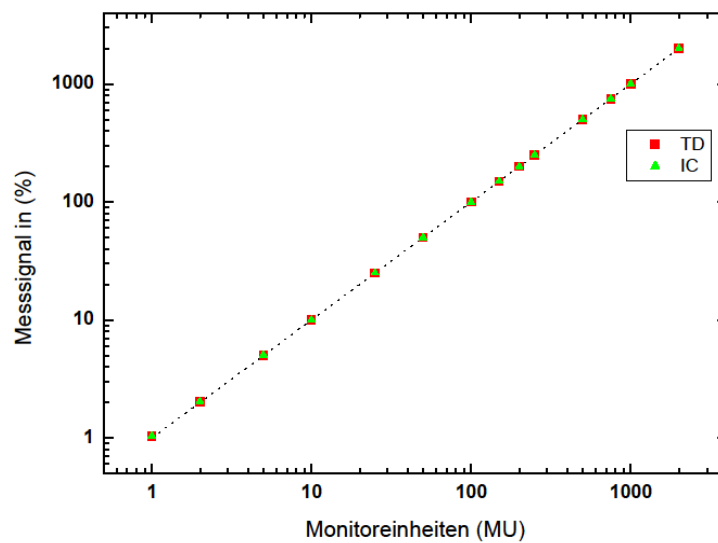


Abb. 22: Dosislinearität des Transmissionsdetektors (TD) im Vergleich zu einer Standardionisationskammer (IC, Typ 23332, PTW). Die Linearität wurde für ein Messintervall von 1 MU bis 200 MU für (10×10) cm² großes Bestrahlungsfeld und einer mittleren Dosisleistung von 250 MU/min verifiziert. Im Vergleich zur IC ergibt sich mit einer maximalen Abweichung von 0,7 % ein sehr konsistentes TD-Signal.

Des Weiteren zeigte der Transmissionsdetektor keine Abhängigkeit gegenüber einer variierenden Dosisleistung zwischen 32 MU/min bis 600 MU/min. Sowohl die Transmissionsdetektor- als auch die Ionisationskammermessungen wiesen für Dosisleistung kleiner 100 MU/min ein etwas geringeres Messsignal gegenüber hohen Dosisleistungen auf. Dies war jedoch auf Schwankungen des LINACs zurückzuführen und nicht durch eine Dosisleistungsabhängigkeit der Messkammern begründet. Das Messsignal des Transmissionsdetektors lag über das gesamte Messintervall im Vergleich zur Standardionisationskammer innerhalb einer maximalen Abweichung von 0,3 %. Die nachfolgende Abbildung zeigt die Messergebnisse für die Analyse der Dosisleistungsabhängigkeit nach Normierung auf eine mittlere Dosisleistung von 250 MU/min.

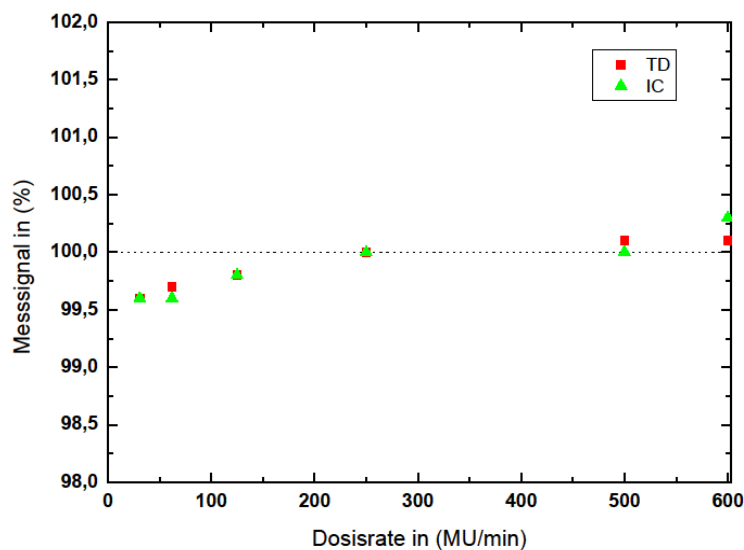


Abb. 23: Dosisleistungsabhängigkeit des Transmissionsdetektors (TD) im Vergleich mit einer Standardionisationskammer (IC, Typ 23332, PTW). Ausgewertet wird die Messung eines (10×10) cm² großen Bestrahlungsfelds mit einer variierenden Dosisleistung von 32 MU/min bis 600 MU/min und einer konstanten Anzahl applizierter Monitoreinheiten (MU). Die Messergebnisse sind auf eine mittlere Dosisleistung von 250 MU/min normiert.

3.2.3 Outputfaktoren

Die Auswertung der OF zeigte für alle gemessenen Feldgrößen von (2×2) cm² bis (20×20) cm² eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den Referenzmessungen der Ionisationskammern und dem BPS sowie der Nachberechnung in COMPASS. Für alle drei Modalitäten lagen die OF innerhalb einer Toleranz von 2 % (Abbildung 24). Wurden dagegen die OF basierend auf den Transmissionsmessungen ausgewertet und mit der Referenzmessungen verglichen, ergab sich für ein (2×2) cm² großes Bestrahlungsfeld eine maximale Abweichung von 7 %. Je größer das Bestrahlungsfeld wurde, desto geringer wurde die Differenz. So lag die Abweichung bei einem (3×3) cm² großen Bestrahlungsfeld bei 2,1 % und bei Feldgrößen zwischen (5×5) cm² bis (20×20) cm² innerhalb der Toleranz von 2 %. Die nachfolgende Abbildung zeigt die OF für alle durchgeführten Messungen und Berechnungen. Für die OF des Transmissionsdetektors ist dabei eine Unterschätzung für kleine Bestrahlungsfelder und eine leichte Überschätzung für große Bestrahlungsfelder zu erkennen.

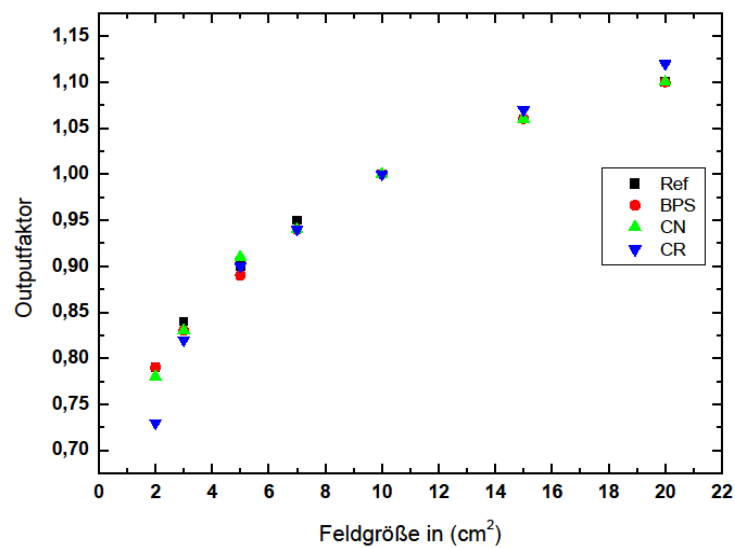


Abb. 24: Outputfaktoren (OF) für Bestrahlungsfeldgrößen zwischen (2×2) cm² und (20×20) cm². Die verschiedenen Feldgrößen wurden mit dem Transmissionsdetektor gemessen und die Dosisverteilung in COMPASS basierend auf einem RW-3 Plattenphantom rekonstruiert (CR). Verglichen wurden die OF der CR mit Referenzmessungen einer Ionisationskammer (31014 für Felder kleiner (5×5) cm², 23332 für Felder zwischen (5×5) cm² und (20×20) cm²), der Dosisberechnung im BPS sowie der Nachberechnung in COMPASS (CN).

3.2.4 Neigungssensor

Die Evaluation des Neigungssensors zeigte im Vergleich zu einem externen, gegen eine Wasserwaage kalibrierten Winkelsensor und gegenüber der LINAC-Anzeige eine sehr gute Übereinstimmung. Für verschiedene Winkelstellungen des LINAC-Tragarms und des MLCs kam es zu maximalen Abweichungen von $-0,6^\circ$ und $+0,5^\circ$ zwischen dem Neigungssensor des Transmissionsdetektors und dem externen Winkelsensor. Im Vergleich zur Anzeige des LINACs lagen alle Modalitäten innerhalb einer Toleranz von 1° (Tabelle 6).

Tab. 6: Evaluation des Neigungssensors zur Messung der Auslenkung des (a) LINAC-Tragarms und des (b) MLCs. Die Messungen wurden für verschiedene Winkelstellungen zwischen 0° und 180° drei Mal wiederholt und gegen einen externen Winkelsensor und der LINAC-Anzeige verglichen.

(a)			(b)		
LINAC-Anzeige in (°)	Winkelsensor in (°)	COMPASS-TD in (°)	LINAC-Anzeige in (°)	Winkelsensor in (°)	COMPASS-TD in (°)
0	0,2	0,3	0	0,1	0,0
	0,2	0,3		0,0	0,1
	0,3	0,4		-0,2	0,2
45	44,7	44,9	45	45,0	45,2
	45,1	44,6		45,0	45,1
	44,5	44,7		45,0	45,3
90	89,9	89,6	90	90,0	90,4
	89,8	89,5		89,9	90,5
	89,8	89,6		90,2	90,3
135	135,1	134,9	135	135,0	135,3
	135,1	134,9		135,0	135,4
	135,0	135,0		135,0	135,5
180	180,2	179,8	180	180,4	180,6
	180,2	180,0		180,3	180,7
	180,1	179,8		180,3	180,5

Zusammenfassung (Charakteristik des Transmissionsdetektors):

-Der Transmissionsdetektor zeigte mit einer Abweichung kleiner 1 % gegenüber einer Standardionisationskammer eine sehr hohe Kurz- und Langzeitstabilität.

-Der Transmissionsdetektor verfügte über ein lineares Ansprechverhalten von (1 – 2000) MU und zeigte keine Abhängigkeit gegenüber der Dosisleistung von (32 – 600) MU/min.

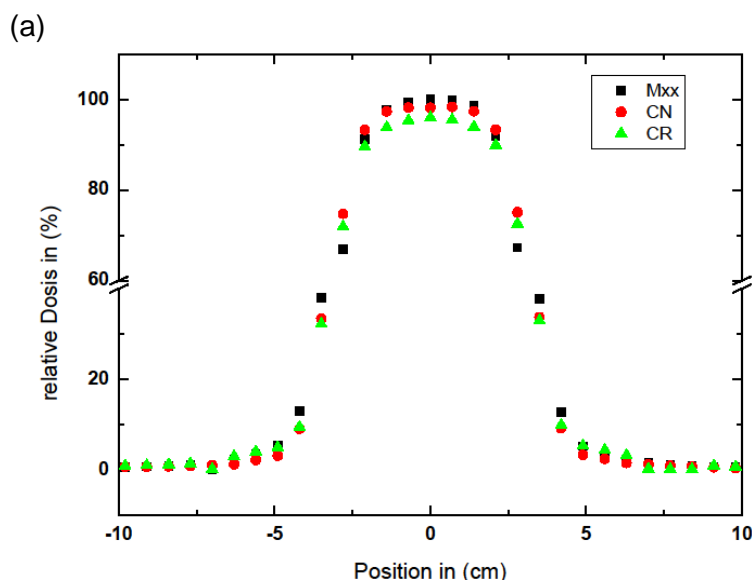
-Die Outputfaktoren des Transmissionsdetektors wiesen für kleine Bestrahlungsfelder eine Dosisunterschätzung und für große Bestrahlungsfelder eine Dosisüberschätzung auf. (Im Vergleich zu Referenzmessungen: -7 % für (2x2) cm², -2,1 % für (3x3) cm² und +1,9 % für (20x20) cm²).

-Der interne Neigungssensor des Transmissionsdetektors lag im Vergleich zur LINAC-Anzeige und einem externen Winkelsensor innerhalb einer Toleranz von 1°.

3.3 Klinische Performance des Transmissionsdetektors

3.3.1 Evaluation der Dosisrekonstruktion in 2D

Der 2D Vergleich zwischen der Dosisnachberechnung in COMPASS und den Referenzmessungen mittels Mxx zeigte für alle durchgeführten Bestrahlungssequenzen eine sehr gute Übereinstimmung. Allerdings kam es bei der Dosisrekonstruktion basierend auf den Transmissionsmessungen insbesondere bei den Testfeldern mit unterschiedlichen Bestrahlungsfeldern von (3×3) cm² bis (20×20) cm² zu Abweichungen (Abbildung 25). Wurde die resultierende Dosis bei kleinen Bestrahlungsfeldern für die auf Transmissionsmessungen basierende Rekonstruktion unterschätzt, nahm die Differenz mit zunehmender Feldgröße bis zu einem Bestrahlungsfeld von (10×10) cm² ab. Bei einer größeren Feldgröße als (10×10) cm² stieg die Differenz wieder an und es kam zu einer Dosisüberschätzung in der Rekonstruktion. So betrug die Dosisdifferenz für ein (3×3) cm² großes Bestrahlungsfeld im Vergleich zur Mxx-Messung -4 %, während bei einem (20×20) cm² großen Bestrahlungsfeld die Dosis um +3 % überschätzt wurde. Der Vergleich der Mxx-Messung mit der Dosisnachberechnung in COMPASS lag dagegen für alle Bestrahlungsfeldgrößen innerhalb einer Differenz von 2 %.



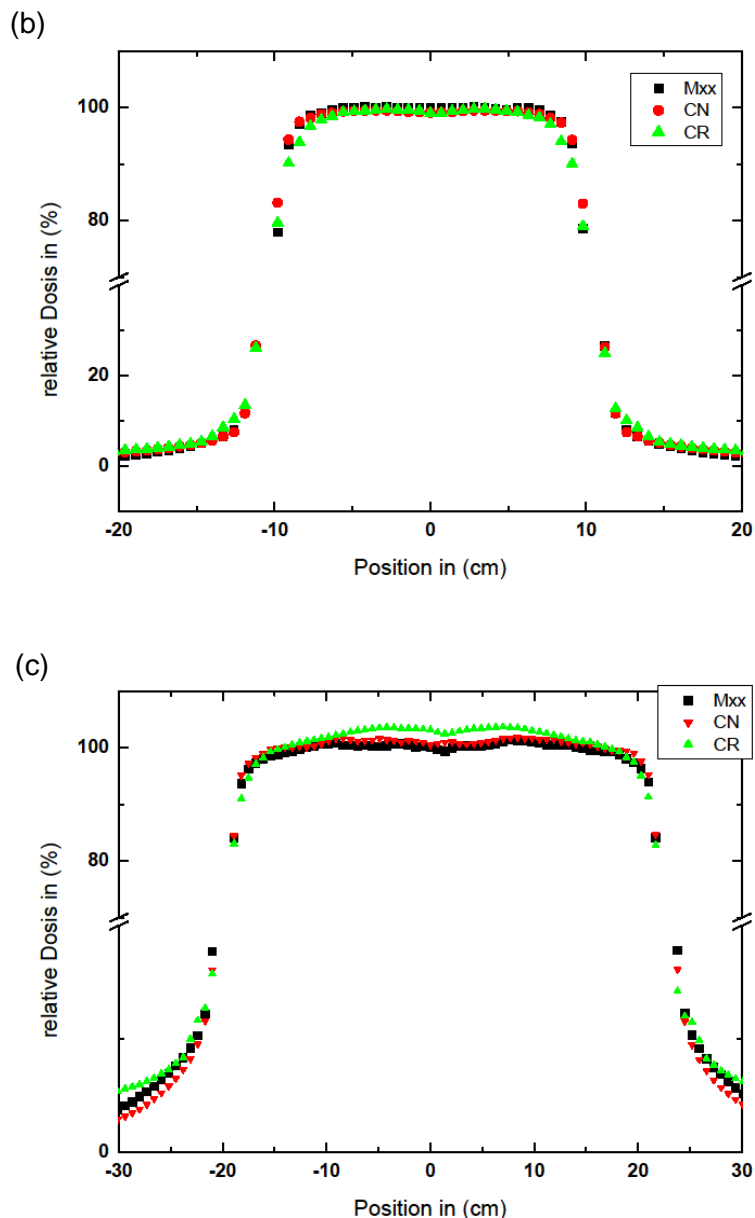


Abb. 25: Dosisprofilvergleich zwischen Messungen mit einem *MatriXX^{Evolution}* Detektor (*Mxx*), der Dosisnachberechnung in *COMPASS* (*CN*) und der Dosisrekonstruktion basierend auf Transmissionsmessungen (*CR*) für verschiedene Bestrahlungsfeldgrößen von (a) $(3 \times 3) \text{ cm}^2$, (b) $(10 \times 10) \text{ cm}^2$ und (c) $(20 \times 20) \text{ cm}^2$.

Die Differenzen bedingt durch den Transmissionsdetektor spiegeln sich in der Gamma-Index Analyse für die Testfelder wider. Erfüllten im Vergleich zwischen der *Mxx*-Messung und der Dosisnachberechnung in *COMPASS* mehr als 99 % aller Messpunkte das Gamma-Kriterium, fiel die Akzeptanzrate für die Dosisrekonstruktion je nach Testfeld mit 88,1 % bis 99,6 % ($(3 \times 3) \text{ cm}^2$ beziehungsweise $(20 \times 20) \text{ cm}^2$) deutlich geringer aus (Tabelle 7).

Tab. 7: *Gamma-Index Evaluation zwischen der Referenzmessung mit einem MatriXX^{Evolution} Detektor (Mxx) und der Dosisnachberechnung (CN) sowie der Dosisrekonstruktion (CR) basierend auf Transmissionsmessungen in COMPASS für verschiedene Bestrahlungsfelder von (3×3) cm² bis (20×20) cm². Berechnet wurde die Anzahl der Messpunkte die das Gamma-Index Kriterium bei einer tolerierten Abweichung von 3 % und 3 mm erfüllen.*

Feldgröße in (cm ²)	Ref - CN	Ref - CR
3×3	100	88,1
5×5	99,8	97,3
10×10	100	99,6
15×15	100	98,2
20×20	100	97,1

Die Auswertung der klinischen IMRT-Sequenzen zeigte für alle Modalitäten eine sehr hohe Übereinstimmung sowohl für die Gamma-Index- als auch die DD-Analyse. Im Vergleich zwischen der Dosisnachberechnung in COMPASS und der Mxx-Messung erfüllten für die 18 evaluierten IMRT-Sequenzen (99,8 ± 0,4) % (Mittelwert ± Standardabweichung) der Messpunkte das $\gamma_{(3\%,3\text{mm})}$ Kriterium beziehungsweise (98,6 ± 1,1) % das $\gamma_{(2\%,2\text{mm})}$ Kriterium. Eine ähnlich hohe Akzeptanzrate von (99,7 ± 0,6) % und (98,1 ± 1,6) % für $\gamma_{(3\%,3\text{mm})}$ beziehungsweise $\gamma_{(2\%,2\text{mm})}$ wurde im Vergleich zwischen der Mxx-Messung und der Dosisrekonstruktion erzielt. Des Weiteren erfüllten mehr als 95 % aller Messpunkte die Dosisdifferenzanalyse mit einer tolerierten Abweichung von ±5 % ($\Delta D_{\pm 5\%}$) beziehungsweise ±3 % ($\Delta D_{\pm 3\%}$). Die Auswertung der klinischen IMRT-Sequenzen zur Evaluation der 2D Dosisrekonstruktion in COMPASS ist detailliert in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tab. 8: *Gamma-Index- und Dosisdifferenzanalyse für 18 klinische IMRT-Sequenzen. Verglichen wurde die Dosisnachberechnung (CN) und die auf Transmissionsmessung basierende Dosisrekonstruktion (CR) in COMPASS für eine homogenes RW-3 QS-Phantom mit einer vorklinischen 2D Verifikationsmethodik (MatriXX^{Evolution} und OmniPro Im'RT). Für die Gamma-Index Evaluation wurde eine Abweichung von 3 % und 3 mm ($\gamma_{(3\%,3mm)}$) beziehungsweise 2 % und 2 mm ($\gamma_{(2\%,2mm)}$) toleriert. Bei der Dosisdifferenzanalyse wurde eine Differenz von ± 5 % ($\Delta D_{\pm 5\%}$) und ± 3 % ($\Delta D_{\pm 3\%}$) akzeptiert. M = Mittelwert aller Messpunkte die das Gamma-Kriterium erfüllen; SD = Standardabweichung; Min = minimale und Max = maximale Anzahl aller Messpunkte eines Bestrahlungsplans, die das Gamma-Kriterium erfüllen.*

Verifikations- methode	Ref - CN				Verifikations- methode	Ref - CR			
	M	SD	Min	Max		M	SD	Min	Max
$\gamma_{(3\%,3mm)}$	99,8	0,4	98,4	100	$\gamma_{(3\%,3mm)}$	99,7	0,6	98,0	100,0
$\gamma_{(2\%,2mm)}$	98,6	1,1	96,1	100	$\gamma_{(2\%,2mm)}$	98,1	1,9	93,7	100,0
$\Delta D_{\pm 5\%}$	99,3	0,4	98,5	99,9	$\Delta D_{\pm 5\%}$	99,5	0,5	98,2	99,9
$\Delta D_{\pm 3\%}$	97,8	0,9	95,7	99,9	$\Delta D_{\pm 3\%}$	98,2	1,6	95,1	99,7

Die Gamma-Index Analyse $\gamma_{(2\%,2mm)}$ für den IMRT-Bestrahlungsplan mit der Plan-ID „Kopf-Hals_VMAT-2“ zeigte sowohl für die Dosisnachberechnung als auch die Dosisrekonstruktion mit 96,1 % beziehungsweise 93,7 % aller Messpunkte, die das Gamma-Index Kriterium erfüllten, eine etwas verringerte Akzeptanzrate. Dies bestätigte auch der Vergleich der Dosisprofile zwischen der Mxx-Messung und der Dosisrekonstruktion basierend auf dem Transmissionsdetektor (Abbildung 26). In dem höher modulierten Bereich in der Region des Dosisgradienten kam es aufgrund des Transmissionsdetektors zu einer Dosisunterschätzung und in der Niedrigdosisregion zu einer Dosisüberschätzung. Des Weiteren kam es bei der Mxx-Messung zu Messungenauigkeiten, da der sehr steile Dosisgradient mit einem lokalen Dosismaximum zwischen zwei Ionisationskammern nicht aufgelöst werden konnte.

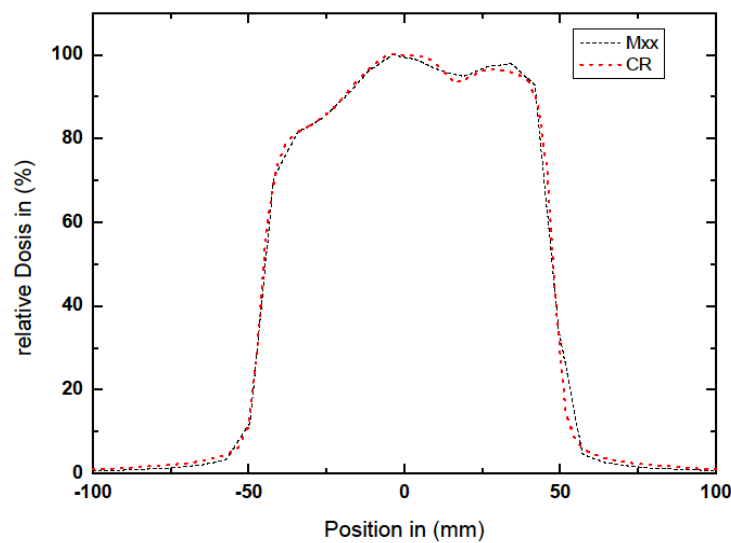


Abb. 26: Dosisprofilvergleich für einen hochmodulierten IMRT-Plan zwischen einer Messung mit dem MatriXX^{Evolution} Detektor (Mxx) und einer Rekonstruktion basierend auf einer Transmissionsmessung (CR).

Zusammenfassung (Evaluation der Dosisrekonstruktion in 2D):

-Zwischen der Dosisnachberechnung in COMPASS und der Referenzmessung mittels Mxx-Detektor wurde eine sehr hohe Übereinstimmung erzielt.

-Für die Dosisrekonstruktion basierend auf den Transmissionsmessungen kam es bei den Testfeldern verglichen mit den Referenzmessungen zu feldgrößenabhängigen Abweichungen (4 % für ein (3x3) cm² und +3 % für ein (20x20) cm² großes Bestrahlungsfeld).

-Für die klinischen IMRT-Sequenzen wurde für die Dosisnachberechnung als auch die Dosisrekonstruktion in COMPASS eine sehr hohe Übereinstimmung erzielt ($\gamma(2\%,2mm)$ -> (98,6 ± 1,1) %, für Dosisnachberechnung und (98,1 ± 1,6) % für die Dosisrekonstruktion).

3.3.2 Evaluation der Dosisrekonstruktion in 3D

Um die 3D Dosisrekonstruktion des DOTM Systems basierend auf Planungs-CT-Datensätzen und Transmissionsmessungen zu überprüfen, wurden 3D Gamma-Index Berechnungen und DVH-Analysen durchgeführt. Die 3D Gamma-Index Berechnung zeigte für die Dosisrekonstruktion im Vergleich zur Dosisnachberechnung in COMPASS eine sehr gute Übereinstimmung. Für alle 18 IMRT-Bestrahlungspläne lag der mGI bei $0,29 \pm 0,07$ (Mittelwert \pm Standardabweichung). Wurden die Bestrahlungspläne entsprechend ihrer jeweiligen Indizes in die Klassifizierungen „pass“, „evaluate“ und „fail“ eingeordnet, erfüllten 16 Bestrahlungspläne mit einem mGI kleiner als 0,4 die Anforderung des „pass“-Kriteriums. Zwei Bestrahlungspläne wurden mit einem mGI von 0,4 und 0,41 in die entsprechende „evaluate“-Klasse eingeordnet.

Tab. 9. *3D Gamma-Index Evaluation zwischen der Dosisnachberechnung (CN) und der auf Transmissionsmessungen basierenden Dosisrekonstruktion (CR) in COMPASS für 18 klinische IMRT-Sequenzen mit einer akzeptierten Abweichung von 3 % in der Dosisdifferenz und 3 mm für das Distance-to-Agreement. Ausgewertet wurde der mittlere Gamma-Index (mGI) für das Zielvolumen. M = Mittelwert des mGI für 18 IMRT-Pläne; SD = Standardabweichung, Min = minimaler und Max = maximaler berechneter mGI für die 18 evaluierten IMRT-Sequenzen.*

$\gamma_{(3\%,3mm)}$	CN - CR
M	0,29
SD	0,07
Min	0,18
Max	0,41

Die guten Ergebnisse der 3D Gamma-Index Analyse wurden durch die Auswertung der DVH-Analyse bestätigt. Die DVH-Indizes D_M , $D_{95\%}$ und $D_{10\%}$ für das Zielvolumen der Dosisrekonstruktion lagen für alle evaluierten IMRT-Sequenzen im Vergleich zur Dosisnachberechnung innerhalb einer Abweichung von 2 % (Tabelle 10). Allerdings wurde die Dosis im Zielvolumen bei der Rekonstruktion im Vergleich zur Dosisnachberechnung unterschätzt. So ergab sich für die 18 IMRT-Sequenzen eine Differenz \pm Standardabweichung von $(-0,8 \pm 0,5)$ % für D_M sowie $(-1,3 \pm 0,6)$ % für

$D_{95\%}$, wenn die Dosis auf Basis der Transmissionsmessungen rekonstruiert wurde. Darüber hinaus war eine Dosisüberschätzung durch den Einfluss des Transmissionsdetektors in der Niedrigdosisregion zu erkennen (Abbildung 27). Dies spiegelte sich in einem Dosisanstieg von circa 2 % für die Risikoorgane wider. Des Weiteren konnten sehr hohe prozentuale Differenzen für D_M der Risikoorgane auftreten, wenn die Dosisbelastung des entsprechenden Volumens sehr gering war. Für den Bestrahlungsplan mit der Plan-ID Kopf-Hals_VMAT-1 zeigte die DVH-Auswertung eine Dosisüberschätzung von circa 200 % für das Risikoorgan Parotis, wohingegen die absolute Differenz nur 0,5 cGy betrug. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Auswertung der DVH-Indizes D_M , $D_{95\%}$ und $D_{10\%}$ für die Zielvolumen sowie D_M für entsprechende Risikoorgane der Dosisnachberechnung und der auf Transmissionsmessungen basierenden Dosisrekonstruktion in COMPASS. Die IMRT-Sequenzen sind in die drei Zielregionen Kopf-Hals, Thorax und Prostata unterteilt.

Tab. 10: Auswertung der DVH-Indizes für die Dosisnachberechnung (CN) und die Differenz zur Dosisrekonstruktion (CR) in COMPASS für 18 IMRT-Sequenzen unterteilt in die Zielregionen (a) Kopf-Hals, (b) Thorax und (c) Prostata. $D_{M(x)}$ = mittlere Dosis eines Volumens, $D_{95\%(PTV)}$ = Dosis, die von 95 % des Zielvolumens (PTV) absorbiert wird, $D_{10\%(PTV)}$ = Dosis, die von 10 % des PTVs absorbiert wird.

(a)							
Dosis in (cGy)	DVH-Index	step& shoot-1	step& shoot-2	step& shoot-3	VMAT-1	VMAT-2	VMAT-3
CN	$D_{M(PTV)}$	199	196,9	199,4	194,1	197,2	197,4
	$D_{95(PTV)}$	189,2	170,9	195	176,4	190,8	189,4
	$D_{10(PTV)}$	204,2	206,5	202,2	202,7	205,9	209
	$D_{M(Rückenmark)}$	68,8	40,3	79,8	14,2	14,9	11,9
	$D_{M(Hirnstamm)}$	9,2	20,6	23,3	0,2	2,6	9,7
	$D_{M(Parotis)}$	91,2	133,6	151,5	24,6	66	120,6
CR - CN	$D_{M(PTV)}$	-0,9	-0,4	-0,2	-2,5	-2,3	-1,6
	$D_{95(PTV)}$	-2,2	-0,2	-0,6	-3	-2,8	-3,2
	$D_{10(PTV)}$	-0,3	-0,2	-0,6	-2,3	-3	-2,1
	$D_{M(Rückenmark)}$	2,5	5,4	2,4	1	0,7	1,2
	$D_{M(Hirnstamm)}$	2,9	3,3	2,3	0,6	-1,8	1,5
	$D_{M(Parotis)}$	1,8	2,3	0	0,3	-0,3	-1

(b)							
Dosis in (cGy)	DVH-Index	step& shoot-4	step& shoot-5	step& shoot-6	VMAT-4	VMAT-5	VMAT-6
Dosis in (cGy)	DVH-Index	step& shoot-4	step& shoot-5	step& shoot-6	VMAT-4	VMAT-5	VMAT-6
CN	$D_{M(PTV)}$	179,8	180,2	179,4	197,9	198,2	198,5
	$D_{95(PTV)}$	168,0	176,3	170,7	154,4	184,0	181,4
	$D_{10(PTV)}$	184,4	182,3	185,4	209,4	204,4	204,9
	$D_{M(Lunge\ li)}$	88,3	30,7	63,8	50,8	43,6	85,2
	$D_{M(Lunge\ re)}$	37,2	6,1	91,0	16,7	70,4	21,0
	$D_{M(Rückenmark)}$	25,8	4,6	73,8	23,7	46,9	21,8
	$D_{M(Herz)}$	32,4	22,3	50,5	45,7	51,3	29,9
CR - CN	$D_{M(PTV)}$	-1,0	-2,8	-0,4	-2,7	-1,1	-2,9
	$D_{95(PTV)}$	-2,4	-4,5	-2,2	-3,3	-1,2	-3,8
	$D_{10(PTV)}$	-1,0	-1,7	0,5	-3,2	-1,0	-2,1
	$D_{M(Lunge\ li)}$	0,2	0,3	0,7	0,4	0,7	-0,7
	$D_{M(Lunge\ re)}$	-0,2	0,3	0,1	0,4	0,3	0,0
	$D_{M(Rückenmark)}$	-0,1	0,2	0,4	0,6	0,0	0,1
	$D_{M(Herz)}$	0,3	0,2	0,3	0,9	-0,1	0,4
(c)							
Dosis in (cGy)	DVH-Index	step& shoot-4	step& shoot-5	step& shoot-6	VMAT-4	VMAT-5	VMAT-6
Dosis in (cGy)	DVH-Index	step& shoot-4	step& shoot-5	step& shoot-6	VMAT-4	VMAT-5	VMAT-6
CN	$D_{M(PTV)}$	196,6	195,7	189,5	195,2	197,6	178,4
	$D_{95(PTV)}$	184,4	179,8	193,8	278,3	176,6	170,4
	$D_{10(PTV)}$	202,8	202,3	202,0	312,3	208,6	182,8
	$D_{M(Blase)}$	75,9	89,1	79,6	183,4	115,2	71,7
	$D_{M(Dünndarm)}$	8,9	11,9	57,6	1,9	1,1	46,7
	$D_{M(Rektum)}$	98,5	78,2	134,5	105,1	86,2	105,9
	$D_{M(Sigma)}$	20,1	17,9	20,6	7,5	14,9	10,9
CR	$D_{M(PTV)}$	-2,1	-0,3	-1,8	-2,5	-1,2	1,9
	$D_{95(PTV)}$	-3,6	-1,4	-2,7	-2,6	-1,5	-2,5
	$D_{10(PTV)}$	-2,0	-0,1	-2,1	-2,4	-1,3	-2,1
	$D_{M(Blase)}$	1,1	2,6	0,0	0,2	1,3	0,8
	$D_{M(Dünndarm)}$	2,4	1,8	2,7	1,0	0,6	2,6
	$D_{M(Rektum)}$	1,8	3,4	0,1	2,3	1,8	0,3
	$D_{M(Sigma)}$	3,5	2,4	1,6	2,2	1,4	1,5

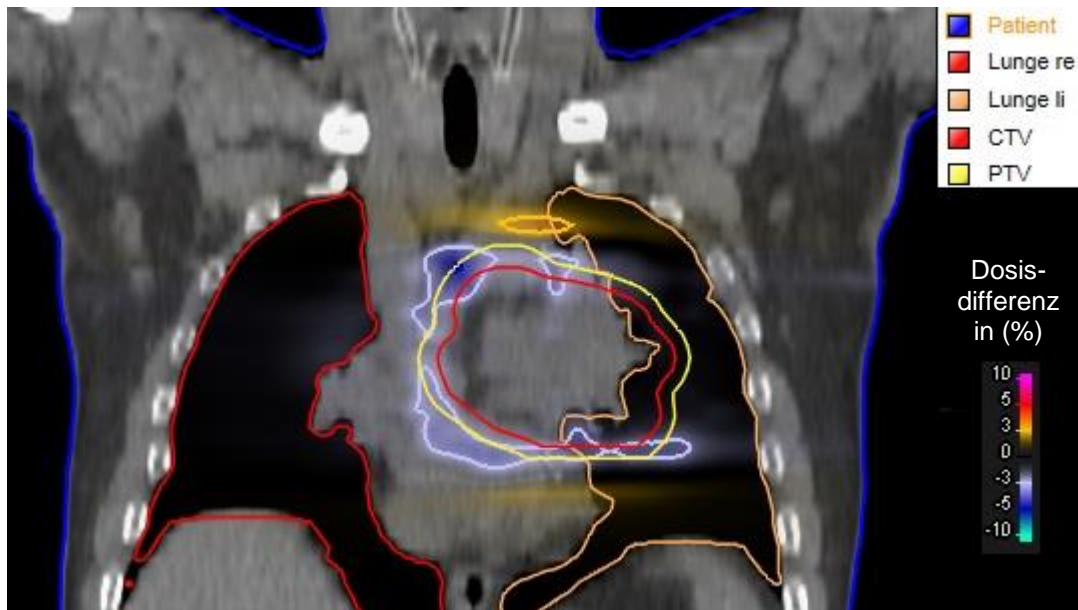


Abb. 27: Prozentuale Differenz in der Dosisverteilung zwischen der Dosisnachberechnung und der auf Transmissionsmessungen basierenden Dosisrekonstruktion in COMPASS für eine Thorax-Bestrahlungssequenz mit einer Fraktionsdosis von 2 Gy.

Zusammenfassung (Evaluation der Dosisrekonstruktion in 3D):

-Zwischen der Dosisnachberechnung und der auf Transmissionsmessungen basierenden Dosisrekonstruktion wurden für die 3D Gamma-Index Analyse eine sehr hohe Übereinstimmung erzielt ($0,29 \pm 0,07$).

-Bis auf zwei Ausnahmen konnten alle evaluierten Bestrahlungspläne mit einem mittleren Gamma-Index kleiner als 0,4 in die „pass“ Klasse eingeordnet werden.

-Der Vergleich der DVH-Indizes zwischen Dosisnachberechnung und auf Transmissionsmessungen basierenden Dosisrekonstruktion ergab, dass nahezu alle Indizes innerhalb einer Abweichung von 2% lagen.

-Innerhalb des Zielvolumens kam es detektorbedingt zu einer Dosisunterschätzung ($D_M = (-0,8 \pm 0,5) \%$) und zu einem Anstieg in der Peripheriedosis (circa. 2 %).

3.3.3 Sensitivität des Detektors

Die Auswertung der fehlerhaften Bestrahlungspläne zeigte mit einem zunehmenden Positionierungsfehler der Lamellenbänke und einer wachsenden Differenz zwischen Solldosis und applizierter Dosis einen Anstieg des mGI (Abbildung 28, 29).

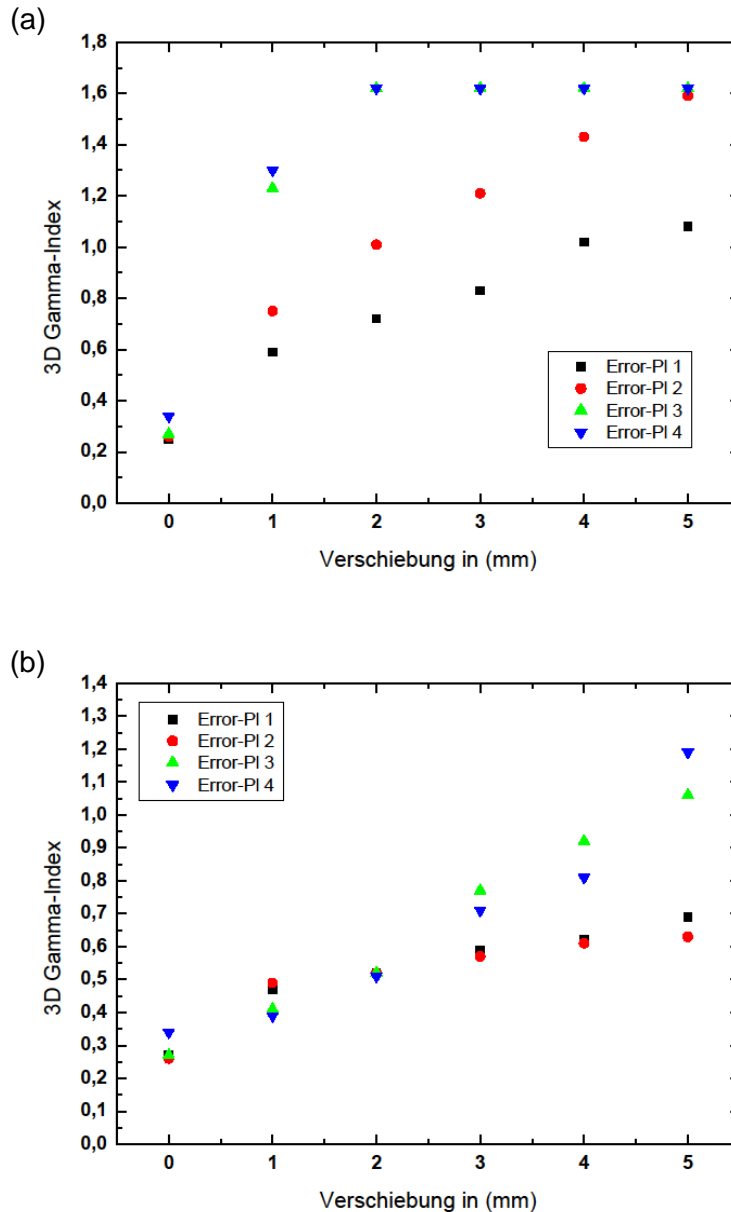


Abb. 28: 3D Gamma-Index Auswertung zur Untersuchung der Detektionsfähigkeit von Positionierungsungenauigkeiten der Lamellenbänke. Berechnet wurde der mittlere Gamma-Index für vier Bestrahlungspläne zwischen der Dosisnachberechnung fehlerfreier IMRT-Sequenzen und der Dosisrekonstruktion basierend auf Messungen der modifizierten Pläne. (a) Verschiebungen der Lamellenbänke in das Bestrahlungsfeld von 1 mm bis 5 mm, (b) einseitig gerichtete Verschiebung der Lamellenbänke von 1 mm bis 5 mm.

Die Auswertung der 3D Gamma-Index Analyse ergab für die Dosisrekonstruktion basierend auf den Transmissionsmessungen der vier fehlerfreien IMRT-Sequenzen im Vergleich zu der Dosisnachberechnung einen mGI \pm Standardabweichung von $0,29 \pm 0,03$. Wurden die modifizierten Bestrahlungspläne mit einer Verschiebung der Lamellenbänke von 1 mm in das Bestrahlungsfeld ausgewertet, stieg der mGI gegenüber der fehlerfreien Dosisnachberechnung auf $1,08 \pm 0,32$ an. Alle evaluierten IMRT-Sequenzen mit einer Verschiebung der Lamellenbänke in das eigentliche Bestrahlungsfeld führten zu einem mGI größer als 0,5. Entsprechend der Klassifizierung wurden diese Pläne in die Klasse „fail“ eingeordnet und würden in der klinischen Routine nicht für die Patientenbestrahlung freigegeben werden. Für eine gleichgerichtete Verschiebung der Lamellenbänke fiel der Anstieg des mGI geringer aus. Bei einer Verschiebung von 1 mm lag der mGI für die vier modifizierten IMRT-Sequenzen im Vergleich zur Dosisnachberechnung bei $0,43 \pm 0,05$. Mit einem mGI größer als 0,4 wurden drei der vier IMRT-Sequenzen in die „evaluate“-Klasse eingeordnet. Für einen dieser modifizierten IMRT-Pläne lag der mGI mit 0,39 noch innerhalb der Toleranz und der Applikationsfehler würde entsprechend der Klassifizierung nicht erkannt werden.

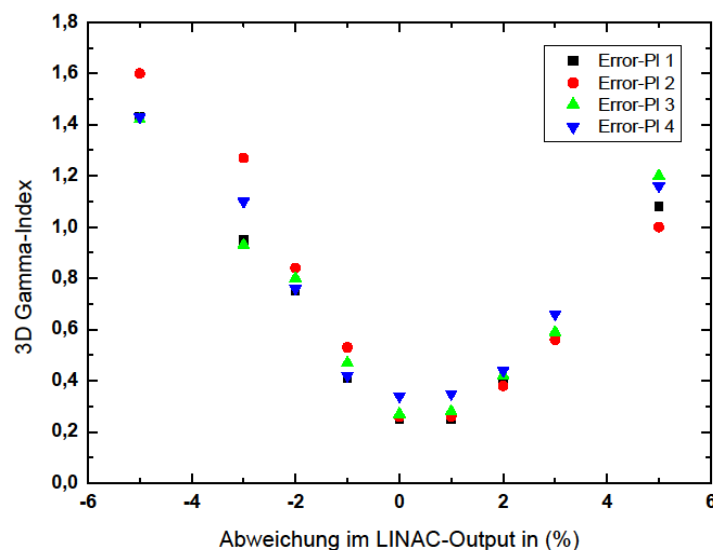


Abb. 29: 3D Gamma-Index Auswertung zur Untersuchung der Detektionsfähigkeit von Fehlern in der Strahlapplikation. Berechnet wurde der mittlere Gamma-Index für vier Bestrahlungspläne zwischen der Dosisnachberechnung fehlerfreier IMRT-Sequenzen und der Dosisrekonstruktion basierend auf Messungen mit einer fehlerhaften Gesamtdosis von -5 % bis +5 %.

Die Auswertung der IMRT-Sequenzen mit einer fehlerhaft applizierten Gesamtdosis zeigte, dass Bestrahlungspläne ab einer Differenz im LINAC-Output von -2 % beziehungsweise +3 % detektiert werden konnten (Abbildung 29). Für die evaluierten IMRT-Bestrahlungspläne stieg der mGI bei einer 2 % geringeren Dosisapplikation auf einen Wert von $0,79 \pm 0,06$ an. Kam es zu einem Dosisanstieg von 3 % stieg der mGI auf $0,61 \pm 0,05$ an. Für einen fehlerhaften LINAC-Output zwischen -2 % und +3 % lag der mGI für die evaluierten IMRT-Sequenzen innerhalb des „evaluate“ ($0,4 < \text{mGI} < 0,5$) und des „pass“-Kriteriums ($\text{mGI} < 0,4$).

Zusammenfassung (Sensitivität des Detektors):

-Fehlerhafte Positionierungen der Lamellenbänke von 1 mm bis 2 mm konnten mit Hilfe des Transmissionsdosimetriesystems DOTM erkannt werden. (Anstieg des mGI von $0,29 \pm 0,03$ (fehlerfrei) auf $1,08 \pm 0,32$ für eine Verschiebung um 1 mm in das Bestrahlungsfeld und $0,43 \pm 0,05$ bei einer gleichgerichteten Verschiebung um 1 mm).

-Bestrahlungspläne mit einem fehlerhaften Dosisoutput größer als -2 % beziehungsweise +3 % konnten mit dem DOTM System detektiert werden. (Anstieg des mGI von $0,29 \pm 0,03$ (fehlerfrei) auf $0,61 \pm 0,05$ bei einem Dosisanstieg von 3 % beziehungsweise $0,79 \pm 0,06$ bei einer Dosisabnahme von 2 %).

-Es konnten nahezu alle Fehlerpläne in die „evaluate“ ($0,4 \leq \text{mGI} \leq 0,5$) beziehungsweise „fail“ Klasse ($\text{mGI} > 0,5$) eingeteilt werden und nach einer detaillierten Evaluation Rückschlüsse auf eine fehlerhafte Strahlanwendung gezogen werden. Ausnahme war ein Bestrahlungsplan mit einer MLC-Positionierungsungenauigkeit von 1 mm ($\text{mGI} = 0,39$).

3.4 Integration der CBCT-Datensätze

Der Vergleich der 3D Dosisverteilung unter Berücksichtigung der aktuellen CBCT-Datensätze und der tagesaktuellen Strahlanwendung zeigte für das Zielvolumen des evaluierten Patienten eine hohe Übereinstimmung im Vergleich zur Solldosisverteilung. Zwischen den fünf Bestrahlungsfractionen kam es für das Zielvolumen zu Abweichungen von $D_{M(\text{PTV})} = (-0,6 \pm 0,6) \%$, $D_{95(\text{PTV})} = (-1,8 \pm 0,9) \%$ und $D_{10(\text{PTV})} = (-0,5 \pm 0,4) \%$ (Tabelle 11). Wurde die Dosisverteilung der Risikoorgane ausgewertet, zeigten sich insbesondere bei der Blase und dem Rektum Abweichungen gegenüber der Solldosisverteilung. Für das Rektum und die Blase kam es im Verlauf der Bestrahlungstherapie zu einer maximalen Differenz von 9,5 %

beziehungsweise 11,8 %. Bei dem Risikoorgan Sigma führten geringe Abweichungen (<2 cGy) zu sehr hohen prozentualen Abweichungen (>15 %). Aufgrund der sehr niedrigen absorbierten Dosis in diesem Volumen waren diese Differenzen jedoch vernachlässigbar.

Tab. 11: Vergleich der Dosis-Volumen-Indizes $D_{M(PTV)}$, $D_{95(PTV)}$, $D_{10(PTV)}$ für das Zielvolumen (PTV) und $D_{M(OAR)}$ für die entsprechenden Risikoorgane der Dosisrekonstruktion (D_{rec}) basierend auf der tagesaktuellen Strahlapplikation und der aktuellen CBCT-Datensätze mit der Soll-Dosisverteilung (D_{soll}) des Planungs-CTs. $D_{M(x)}$ = mittlere Dosis eines Volumens, $D_{95\%(PTV)}$ = Dosis, die von 95 % des Zielvolumens (PTV) absorbiert wird, $D_{10\%(PTV)}$ = Dosis, die von 10 % des PTVs absorbiert wird.

DVH-Indizes	Soll-Dosis D_{soll} in (cGy)	$(D_{soll} - D_{rec})$ in (cGy)				
		Fraktion 1	Fraktion 2	Fraktion 3	Fraktion 4	Fraktion 5
$D_{M(PTV-Boost)}$	298,4	-1,6	-0,2	-0,3	-3,2	-3,9
$D_{95(PTV-Boost)}$	287,9	-4,9	-2,0	-3,4	-8,1	-8,0
$D_{10(PTV-Boost)}$	303,4	0,8	2,0	1,9	-0,1	3,1
$D_{M(PTV)}$	245,4	-5,3	-3,3	-3,4	-3,6	-3,5
$D_{M(Blase)}$	123,0	14,5	11,2	11,2	12,5	9,1
$D_{M(Dünndarm)}$	2,2	0,1	0,0	0,2	0,0	-0,1
$D_{M(Rektum)}$	100,8	-9,6	-5,7	-4,0	2,8	5,7
$D_{M(Sigma)}$	8,0	1,9	1,5	1,4	1,8	1,9

Die Auswertung der Strahlapplikation zeigte für jede Fraktion eine sehr konstante LINAC-Leistung (Abbildung 30). Wurde das Detektorsignal über alle Segmente einer jeden Fraktion integriert, kam es zu einer maximalen Differenz von 0,7 % im Bestrahlungsfeld. Positionierungsungenauigkeiten der Lamellen oder Abweichungen in der applizierten Dosis waren nicht zu erkennen. Außerhalb des Bestrahlungsfelds führten minimale absolute Differenzen zu prozentualen Abweichungen von bis zu 10 % aufgrund des geringen Messsignals. Diese hatten aufgrund des geringen Detektorsignals (<1 %) jedoch einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Dosisrekonstruktion.

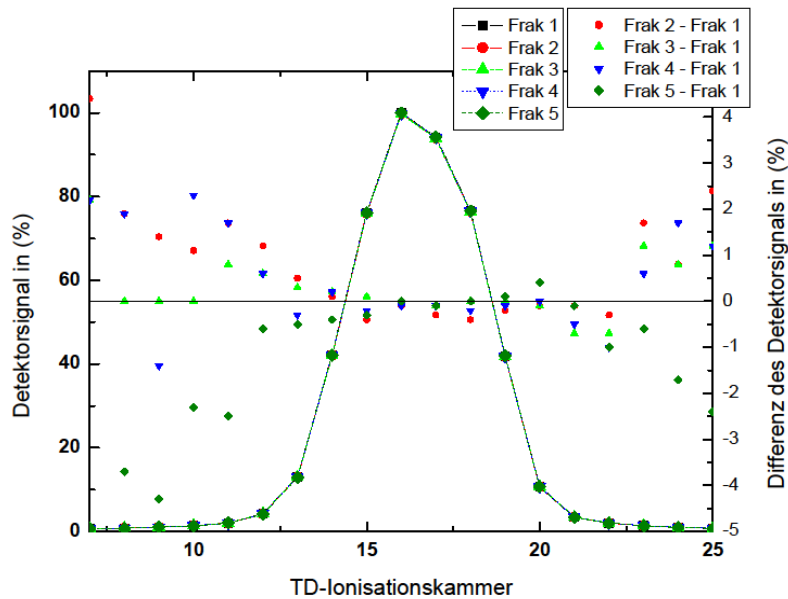


Abb. 30: Vergleich der Detektorsignale des Transmissionsdetektors für fünf Fraktionen eines integrierten Prostata Boost IMRT-Bestrahlungsplans. Das Detektorsignal einer jeden Fraktion wird über alle Segmente integriert und mit den Signalen der weiteren Messungen verglichen.

Wurde die Lage der Risikoorgane für die entsprechenden Fraktionen betrachtet und mit der Solldosisverteilung im Planungs-CT verglichen, waren Abweichungen bedingt durch interfraktionäre Organbewegungen zu erkennen. Abbildung 31 zeigt den Vergleich der Sollposition, definiert durch das Planungs-CT, mit der tatsächlichen Positionierung des Patienten bei der ersten Fraktion basierend auf der CBCT-Akquisition. Für die Blase ist eine veränderte Geometrie mit einer Differenz von 8 mm in der kranialen - kaudalen sowie von 5 mm in der medialen - lateralen Ausrichtung zu erkennen. Des Weiteren war die Positionierung im Vergleich zu dem Bestrahlungsfeld gegenüber der Soll-Position verändert. So lag das Rektum für das betrachtete Segment um circa 2 mm verschoben und somit verstärkt im Bestrahlungsfeld. Durch die unterschiedlichen Füllzustände und abweichenden Geometrien der stark beweglichen Organe kam es folglich zu den Differenzen in der DVH-Auswertung. Allerdings muss die durch den Detektor bedingte Dosisunterschätzung im Zielvolumen und der erhöhten Peripheriedosis mit berücksichtigt werden.

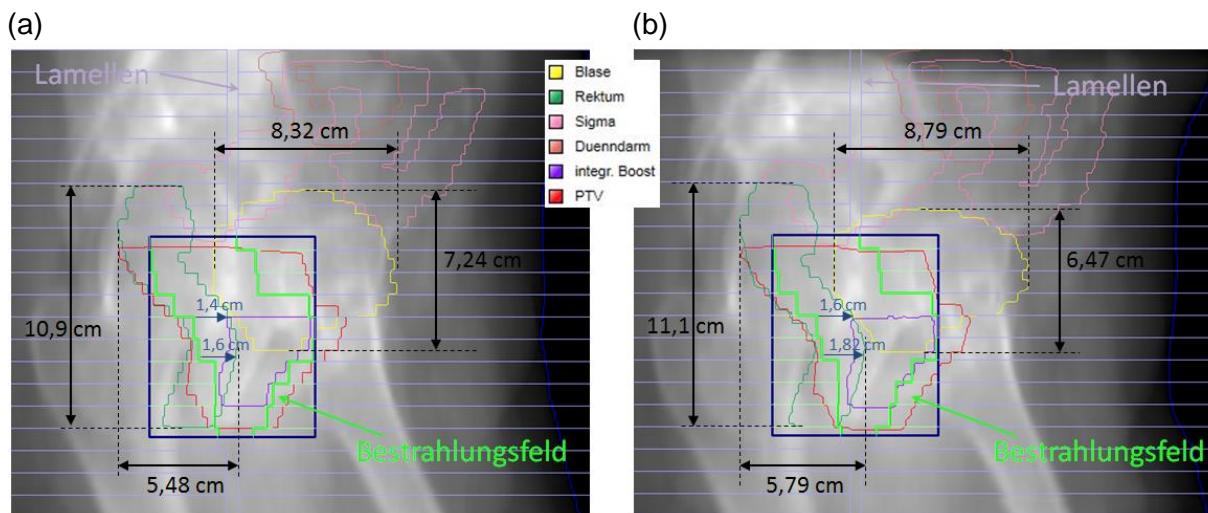


Abb. 31: Vergleich der Sollposition des Patienten mit der tatsächlichen Positionierung der ersten Bestrahlungsfraktion anhand (a) des Planungs-CTs und (b) der CBCT-Aufnahme. Dargestellt ist das Bestrahlungsfeld mit den MLC-Positionierungen und der Lage der Risikoorgane und des Zielvolumens inklusive des integrierten Boosts. Zu erkennen sind Abweichungen in der Geometrie der Blase und des Rektums (medial - laterale Ausdehnung: 8,32 cm auf 8,79 cm beziehungsweise 5,48 cm auf 5,79 cm; kranial - kaudale Ausdehnung: 7,24 cm auf 6,47 cm beziehungsweise 10,9 cm auf 11,1 cm) sowie eine veränderte Position des Zielvolumens (Verschiebung von 1,6 cm auf 1,82 cm gegenüber dem Bestrahlungsfeld).

Zusammenfassung (Integration der CBCT-Datensätze):

-Die bildgestützte Online-dosimetrische Messmethodik konnte unter Berücksichtigung sämtlicher Dosisapplikations- und Patientenpositionierungsfehler zeigen, wie akkurat eine Behandlung über alle Fraktionen hinweg war.

-Die Simulation der 3D Dosisverteilung unter Berücksichtigung der aktuellen CBCT-Datensätze und der tagesaktuellen Strahlapplikation ergab für das Zielvolumen eine sehr hohe Übereinstimmung im Vergleich zur Solldosisverteilung.

-Abweichungen gegenüber der Solldosis von bis zu 12 % wurden bei stark beweglichen Organen wie der Blase oder dem Rektum nachgewiesen.

-Der Output und die Leistungsfähigkeit des LINACs waren über alle Fraktionen hinweg sehr konstant.

-Abweichungen gegenüber der Solldosis konnten mittels der bildgestützten Online-dosimetrischen Messmethode auf interfraktionäre Organbewegungen zurückgeführt werden.

4 DISKUSSION

Die zunehmende Komplexität der modernen Strahlentherapie erfordert akkurate und effiziente Qualitätssicherungsmethoden [3,9-12,53-60]. Speziell durch die Einführung der IMRT ist eine überschlägig rechnerische Kontrolle der Anzahl der zu applizierenden MU nicht mehr möglich. Darüber hinaus ist der Abgleich der Planparameter zwischen BPS und LINAC-Kontrolleinheit aufgrund der enormen Datenmenge nicht effizient durchzuführen. Aus diesem Grund wurden in der Vergangenheit speziell für die IMRT neue messtechnische Verifikationsmethoden entwickelt. So ist heutzutage eine vorklinische Planverifikation mittels auf Ionisationskammern oder Dioden basierenden Detektorarrays weit verbreitet. Diese Detektoren ermöglichen mit der zugehörigen Verifikationssoftware eine zuverlässige und effiziente messtechnische Überprüfung der 2D Dosisverteilung [13-16,63-67]. Treten allerdings Differenzen zwischen der berechneten und der gemessenen 2D Dosisverteilung auf, sind Rückschlüsse auf den klinischen Einfluss dieser Abweichung nicht möglich. Des Weiteren können eventuelle Setup- oder gerätebedingte Dosisapplikationsfehler, die während der Patientenbestrahlung auftreten, nicht detektiert werden.

Im Vergleich zu diesen konventionellen 2D IMRT-Verifikationsmethoden ermöglichen neuere 3D Systeme neben der Detektion von eventuell auftretenden Bestrahlungsfehlern und einer eventuell möglichen fehlerhaften Dosisberechnung auch die direkte Darstellung der resultierenden Dosisverteilung unter Berücksichtigung der Patientenanatomie [71-81]. Mit Hilfe von DVHs kann der klinische Einfluss von Abweichungen gegenüber der im BPS berechneten Solldosisverteilung evaluiert werden. Viele dieser Systeme basieren jedoch auf vorklinischen Verifikationsmessungen, die einmalig in Abwesenheit des Patienten durchgeführt werden. Wie bei der herkömmlichen 2D Planverifikation können Dosisapplikationsfehler, die während der Patientenbestrahlung auftreten, nicht detektiert werden.

Zur Vermeidung von Fehlbestrahlungen, die sich in einer suboptimalen Strahlenbelastung des Patienten ausdrücken, müssen zukünftig neue Verifikationsmethoden mit der Möglichkeit einer Online-Verifikation während der Patientenbestrahlung in der klinischen Praxis implementiert werden. Hierfür scheint die EPID-Dosimetrie sehr vielversprechend zu sein. Mit dem EPID kann die 2D

Fluenzverteilung des Therapiestrahls nach Durchtritt des Patienten gemessen werden. Somit wird die Strahlcharakteristik des Therapiestrahls nicht beeinflusst und es fallen keine Zusatzkosten für weitere Messgeräte oder Verifikationssysteme an. So zeigt eine wissenschaftliche Studie, dass die Anwendung des EPIDs für die Online-Planverifikation geeignet ist [74]. Ein großer Nachteil dieser Methode ist allerdings das begrenzte FOV. Um eine Bestrahlung der empfindlichen Elektronik zu vermeiden und somit die Lebensdauer des EPIDs nicht negativ zu beeinflussen, können nur Patientenpläne mit einer resultierenden Dosisverteilung kleiner als $(20 \times 20) \text{ cm}^2$ verifiziert werden. Darüber hinaus zeigen diese Flachbilddetektoren ein vermehrtes Auftreten von Artefakten durch Überbelichtung und besitzen häufig eine Energieabhängigkeit, so dass regelmäßige zeitintensive Kalibrationen notwendig sind [44-46].

Ein alternativer Ansatz besteht in der Dosisrekonstruktion basierend auf Logdateien der zu verifizierenden Bestrahlungsfraction [72]. Während jeder Patientenbestrahlung werden Informationen über verschiedene LINAC-Parameter, wie beispielsweise die MLC-Positionierung und die Anzahl der applizierten MU, hinterlegt. Mit diesen Informationen kann die Dosis unmittelbar nach der Patientenbestrahlung auf Basis des Planungs-CTs rekonstruiert und die Fraktion entsprechend verifiziert werden. Allerdings haben diese Methoden den großen Nachteil, dass sie nicht unabhängig sind und so Abweichungen in der Strahlapplikation, zum Beispiel bedingt durch eine fehlerhafte LINAC-Kalibration, nicht detektiert werden können.

Eine weitere Methode der Online-Verifikation besteht in der Anwendung eines Transmissionsdosimetriesystems, bei dem ein Transmissionsdetektor im Strahlengang zwischen Strahlenaustrittsfenster und Patient platziert wird. Diesbezüglich wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Prototypen entwickelt und die ersten Systeme stehen bereits kommerziell zur Verfügung [71,82-90]. Zu diesen Systemen zählen das DAVID (PTW, Deutschland), das Delta4^{AT} (ScandiDos, Schweden) sowie das IQM (iRT, Deutschland) und das in dieser Arbeit eingesetzte DOTM System. Dabei hat jedes dieser Systeme Vor- und Nachteile. Sowohl das DAVID als auch das Delta4^{AT} System ermöglichen eine Konstanzprüfung für jede Fraktion auf Grundlage einer vorklinischen Planverifikation mit einem zweiten Detektorarray [85-88]. MLC-Positionierungsungenauigkeiten oder Abweichungen in der Strahlapplikation während der Patientenbestrahlung können somit, im Vergleich zu der vorklinischen Referenzmessung, mit dem Transmissionsdetektor detektiert

werden. Allerdings werden diese beiden Systeme für die Planverifikation in einer volladaptiven Strahlentherapie gerade aufgrund der Notwendigkeit einer vorklinischen Referenzmessung nicht geeignet sein. Wenn in Zukunft die Bestrahlungspläne unmittelbar vor der eigentlichen Bestrahlung entsprechend der tagesaktuellen Patienten-anatomie adaptiert und optimiert werden, ist eine vorklinische Planverifikation nicht mehr möglich. Mit dem IQM und dem DOTM System wird dagegen das Messsignal des Transmissionsdetektors gegen ein zuvor berechnetes Signal verglichen. Eine vorklinische Planverifikation ist somit nicht mehr zwingend notwendig. Das IQM System berechnet ein zeitlich aufgelöstes Messsignal und vergleicht das gemessene Signal in Echtzeit mit dem berechneten [84]. Liegt die Messung im Vergleich zur Berechnung außerhalb einer zuvor definierten Toleranz, kann dies unmittelbar erkannt und die Patientenbestrahlung manuell unterbrochen werden. Allerdings kann der klinische Einfluss einer Abweichung nicht evaluiert werden, da keine Dosisrekonstruktion auf Basis eines CT-Datensatzes möglich ist. Das DOTM System ermöglicht hingegen eine 3D Dosisrekonstruktion basierend auf Transmissionsmessungen unter Berücksichtigung der Patienten-anatomie. Im Gegensatz zu dem IQM System ist das berechnete Messsignal jedoch nicht zeitaufgelöst, so dass eine Planverifikation in Echtzeit mit dem DOTM System nicht möglich ist. Wie bei der Planverifikation mittels Logdateien, wird die 3D Dosisverteilung erst nach der Patientenbestrahlung rekonstruiert und evaluiert.

Im Vergleich zu der EPID-Dosimetrie liegen bei der Transmissionsdosimetrie keine Limitationen durch einen begrenzten FOV vor. Die aktiven Flächen aller Transmissionsdetektoren decken die maximal mögliche Bestrahlungsfeldgröße von $(40 \times 40) \text{ cm}^2$ ab. Allerdings werden die Transmissionsdetektoren am Tragarm des LINACs zwischen Strahlaustrittsfenster und Patient im Strahlengang der hochenergetischen Röntgenstrahlung platziert und beeinflussen damit die Strahlcharakteristik.

Da fehlerhafte MLC-Positionierungen oder Dosisleistung zu einer signifikanten Differenz in der applizierten Dosis mit schwerwiegenden Folgen führen können, gilt es mit neuen Verifikationsmethodiken die Patientensicherheit während der Bestrahlung zu erhöhen. Im Rahmen dieser Arbeit wird durch die Entwicklung und Validierung einer rückgekoppelten Therapieschleife in der intensitätsmodulierten Strahlentherapie eine Online-Verifikationsmethodik zur Steigerung der Patientensicherheit und zur Optimierung der Bestrahlungsqualität vorgestellt. Da die

aktuelle Strahlapplikation für jede Fraktion verifiziert und mit der tagesaktuellen Patienten-anatomie kombiniert werden soll, wird für die Implementierung des Closed-Loop-Feedback-Prinzips das Transmissionsdosimetriesystem DOTM eingesetzt. Das DOTM System ermöglicht eine unabhängige Planverifikation während der Patientenbestrahlung sowie die Berechnung der 3D Dosisverteilung unter Berücksichtigung der Patienten-anatomie. Durch die Kombination mit der CBCT-Bildgebung können sämtliche Dosisapplikationsfehler und Ungenauigkeiten in der Patientenpositionierung sowie interfraktionelle Organverformungen analysiert und ihre Auswirkungen auf die Gesamtbehandlung des Patienten evaluiert werden. Der Patient steht dann in jedem Stadium seiner Therapie unter einer speziellen Strahlenüberwachung und der Therapieplan kann fortlaufend angepasst und umgehend verifiziert werden. Somit bildet diese Methodik auch in der Zukunft für die volladaptive Radiotherapie ein umfassendes, gültiges und effizientes Verifikationsverfahren.

Für die Implementierung der rückgekoppelten Therapieschleife basierend auf dem Transmissionsdosimetriesystem DOTM müssen verschiedene Fragestellungen beantwortet werden. Diese betreffen den Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Strahlcharakteristik des hochenergetischen Röntgentherapiestrahls. Da der Transmissionsdetektor am Tragarm des LINACs zwischen Strahlenausgangsfenster und Patient platziert wird, sind physikalische Wechselwirkungsprozesse der Röntgenstrahlung mit dem Transmissionsdetektor und daraus folgende Änderungen in der Strahlcharakteristik nicht auszuschließen. Um Abweichungen zwischen der im BPS geplanten und am LINAC applizierten Dosis zu vermeiden, muss die Größenordnung möglicher Abweichungen in der Strahlcharakteristik bekannt sein und Möglichkeiten zur Kompensation im Rahmen der Bestrahlungsplanung gefunden werden. Aus diesem Grund wird zu Beginn dieser Arbeit der Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Strahlcharakteristik für die am häufigsten eingesetzte nominale Behandlungsenergie von 6 MV detailliert untersucht. Da das Transmissionsdosimetriesystem DOTM zu der IMRT-Planverifikation eingesetzt werden soll, muss die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der orts aufgelösten Dosisverifikation bekannt sein. Daher wird neben der Charakteristik des Detektors auch die Funktionalität der 3D Dosisrekonstruktion evaluiert und gegen ein herkömmliches, vorklinisches Verifikationssystem verglichen. Auf Basis der 3D Dosisrekonstruktion unter Berücksichtigung der Strahlapplikation und der

tagesaktuellen Patientenanatomie soll in Zukunft eine Entscheidung über die Notwendigkeit einer Planoptimierung getroffen werden können. Somit muss neben der Evaluation der Dosisrekonstruktion auch ein Weg zur Implementierung der CBCT-Daten bereitgestellt werden.

4.1 Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Strahlcharakteristik

4.1.1 Oberflächendosis

Um den Einfluss des Transmissionsdetektors in der Dosisaufbauregion zu untersuchen, wurde die Adv MK eingesetzt. Durch die erhöhte Elektronenkontamination an der Oberfläche beziehungsweise in Oberflächennähe und dem im Vergleich dazu relativ großen Messvolumen der Adv MK, kommt es zu einer Überempfindlichkeit im Ansprechverhalten [101]. Zur Berücksichtigung dieser Überempfindlichkeit wurden Korrekturfaktoren mit MC Simulationen generiert und mittels Filmdosimetrie evaluiert. Nach Anwendung der Korrekturfaktoren auf die Adv MK-Messungen, stimmten die Dosisprofile in der Dosisaufbauregion (Oberfläche bis Dosismaximum) mit der Filmdosimetrie und den MC Simulationen überein. Abweichungen der drei Modalitäten lagen innerhalb der Unsicherheiten der Filmdosimetrie von 2 % - 3 % [109]. Im Vergleich zu vorherigen Untersuchungen der Oberflächendosis baugleicher Linearbeschleuniger, lagen die korrigierten Adv MK-Messungen innerhalb einer Toleranz von 5 % [100-104]. Somit sind die in dieser Arbeit entwickelten Korrekturfaktoren auch für zukünftige Messungen der Oberflächendosis und der Dosis in der Dosisaufbauregion mittels einer Adv MK geeignet. Werden die von Mellenberg entwickelten Korrekturfaktoren der MK mit den in dieser Arbeit bestimmten Faktoren verglichen, zeigen sich leichte Unterschiede. Aufgrund des kleineren Messvolumens der Adv MK nehmen die Überempfindlichkeit im Ansprechverhalten und somit auch die Größenordnung der Korrekturfaktoren gegenüber der MK ab [101].

Wurde der Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Dosisaufbauregion ausgewertet, war ein feldgrößen- und FOA-abhängiger Dosisanstieg an der Oberfläche und in Oberflächennähe durch den Detektor zu erkennen. Durch die physikalischen Wechselwirkungen zwischen der hochenergetischen Röntgenstrahlung und dem Detektor kam es zu einer erhöhten Elektronenkontamination zwischen Transmissionsdetektor und Messphantom

beziehungsweise Patienten. Dabei kann der Detektor vereinfacht als eine Art zusätzliche Elektronenquelle betrachtet werden [83]. Durch die Wechselwirkungen im Inneren des Transmissionsdetektors wird eine Vielzahl von Sekundärelektronen generiert, die ihrerseits durch Wechselwirkungen mit dem Messphantom beziehungsweise einem im Strahlengang platzierten Körper zu einer erhöhten Dosis an der Oberfläche und in Oberflächennähe führen. Der Dosisanstieg durch den Transmissionsdetektor nahm mit zunehmender Tiefe rapide ab, da die Reichweite der Sekundärelektronen in dem Messphantom beziehungsweise einem Patienten sehr gering ist. Das Dosismaximum eines Elektronentherapiestrahls mit einer nominalen Behandlungsenergie von 6 MeV liegt bereits bei 1,1 mm. Bei einer Tiefe von 2,3 cm sind bereits 50 % der Elektronen des Therapiestrahls absorbiert [110]. Ab einer Tiefe von 10 mm war der Einfluss des Transmissionsdetektors für die durchgeführten Vergleichsmessungen in der Dosisaufbauregion nicht mehr zu erkennen. Unmittelbar an der Oberfläche ist der Dosisanstieg für große Bestrahlungsfelder und einem geringen FOA jedoch nicht zu vernachlässigen. Insbesondere bei adipösen Patienten in Kombination mit großen Bestrahlungsfeldern muss der Dosisanstieg auf die resultierende Hautdosis berücksichtigt werden. Unter Umständen ist bei einem solchen Fall von der Online-Verifikation mittels Transmissionsdetektor abzusehen.

Der inhomogene Aufbau des Transmissionsdetektors, der durch die Ionisationskammern nicht zu vermeiden ist, zeigte dagegen einen vernachlässigbaren Einfluss auf die resultierende Dosisverteilung. Waren bei der EPID-Aufnahme mit im Strahlengang platzierten Transmissionsdetektor noch Fluktuationen in der Fluenzverteilung zu erkennen, zeigten die Filmmessungen keinen nachweisbaren Einfluss auf die Dosisverteilung. Vergleichsmessungen zwischen mit und ohne im Strahlengang platzierten Transmissionsdetektor stimmten innerhalb der filmdosimetrischen Unsicherheiten von 2 % - 3 % überein [109]. Der Einfluss der Ionisationskammern mit einem Durchmesser von 3 mm und einer Höhe von 2 mm ist gegenüber der Polycarbonatschicht in der resultierenden Dosisverteilung nicht zu erkennen, da die Ionisationskammern mit einer zusätzlichen glasfaserverstärkten Kunstharzschicht versehen sind. Dabei entspricht die Absorption der ca. 1 mm dicken glasfaserverstärkten Harzschicht in etwa der Absorption der Polycarbonatschicht, welche die Ionisationskammern umgibt.

4.1.2 Dosisprofile und Transmissionsmessungen

Neben einem Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Oberflächendosis kommt es durch den Transmissionsdetektor auch in der Dosisverteilung bei tieferen Regionen als d_{\max} zu geringen Differenzen. Der Einfluss des Transmissionsdetektors zeigte sich bei der Evaluation der lateralen Profile. Sobald der Detektor im Strahlengang platziert wurde, kam es neben der erhöhten Elektronenkontamination an der Oberfläche auch zu einem verstärkten Streustrahlenanteil. Der Transmissionsdetektor wirkt im Strahlengang als ein Streukörper. Somit kam es zu einer leichten Verzerrung der Penumbra und einem Dosisanstieg außerhalb des eigentlichen Bestrahlungsfelds. Dieser Effekt war besonders bei großen Feldgrößen (ab $(20 \times 20) \text{ cm}^2$), einem geringen FOA (80 cm) und oberflächennahen Regionen (d_{\max}) ausgeprägt. War eine maximale Differenz in der Penumbra für den evaluierten Extremfall (FOA = 80 cm, Feldgröße = $(30 \times 30) \text{ cm}^2$) von 5,8 % in d_{\max} zu erkennen, lag diese bei 5 cm noch bei 2,5 % und bei 10 cm unterhalb von 1 %.

Die Auswertung der Tiefendosiscurven von d_{\max} bis 30 cm zeigte dagegen keinen messbaren Einfluss des Transmissionsdetektors. Nach Normierung der Messungen auf das entsprechende Dosismaximum, stimmten die Tiefendosiscurven innerhalb einer Differenz von 1 % überein.

Allerdings muss die Absorption des Transmissionsdetektors berücksichtigt werden. Um ein geeignetes Messsignal für den Detektor zu generieren, befindet sich eine 1,5 mm dicke Kupfer- und eine 4,7 mm dicke RW-3 Platte im Inneren des Detektors. Durch diesen Aufbau kommt es zu einer erhöhten feldgrößenabhängigen Absorption. Würde die an den Patienten applizierte Dosis um ungefähr 10 % gegenüber der ursprünglich verordneten und geplanten Dosis reduziert werden, wäre dies im klinischen Alltag für die Patientenbestrahlung nicht akzeptabel. Die Absorption des Transmissionsdetektors kann allerdings im BPS berücksichtigt werden. Die damit einhergehende Verlängerung der Bestrahlungszeit ist im Vergleich zu der erhöhten Patientensicherheit durch den Einsatz der neuen Verifikationsmethodik kein Ausschlusskriterium.

Die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse stimmen mit einer von Venkatameran et al. durchgeführten Studie zu einem vergleichbaren Prototyp überein [83]. Für deren Transmissionsdetektor wurden sowohl ein Dosisanstieg an der Oberfläche und Oberflächennähe als auch ein Einfluss auf die lateralen Profile in verschiedenen

Messtiefen nachgewiesen. Durch einen unterschiedlichen Messaufbau kommt es zu leichten Differenzen in der detektorbedingten Absorption sowie im Anstieg der Oberflächendosis. Die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen zum Einfluss des Detektors auf die Strahlcharakteristik waren auf Bestrahlungsfeldgrößen zwischen $(5 \times 5) \text{ cm}^2$ und $(30 \times 30) \text{ cm}^2$ beschränkt. Auf die Evaluation kleinerer Bestrahlungsfeldgrößen wurde für die Oberflächendosis und die Dosisprofile verzichtet, da bereits bei einer Feldgröße von $(5 \times 5) \text{ cm}^2$ kein Einfluss des Detektors in den durchgeführten Experimenten zu erkennen war. Bestrahlungsfelder größer als $(30 \times 30) \text{ cm}^2$ finden in der Regel im klinischen Alltag keinen Einsatz und konnten somit für diese Untersuchungen vernachlässigt werden.

4.1.3 Klinische Bestrahlungspläne

Für den Vergleich der Dosisverteilungen klinischer IMRT-Sequenzen muss die Absorption des Transmissionsdetektors berücksichtigt werden. Da die IMRT-Bestrahlungspläne in der Regel aus unterschiedlich großen Bestrahlungsfeldern zusammengesetzt sind, wurde ein mittlerer Normierungsfaktor von 0,9 angewendet. Der anschließende Vergleich der Dosisverteilungen klinischer IMRT-Sequenzen mit und ohne im Strahlengang platzierten Transmissionsdetektor zeigt einen klinisch vernachlässigbaren Einfluss des Detektors. Durch den Transmissionsdetektor und der damit verbundenen Streustrahlung kam es, wie zuvor bei den rechteckigen Bestrahlungsfeldern, zu einer leichten Verzerrung der Penumbra und einem geringen Dosisanstieg im Niedrigdosisbereich ($<25\%$ des Dosismaximums). Dennoch lag sowohl $\gamma_{(2\%,2\text{mm})}$ und $\Delta_{\pm 5\%}$ mit einer durchschnittlichen Akzeptanzrate ($98,6 \pm 1\%$ beziehungsweise $99,7 \pm 0,3\%$) der evaluierten Messpunkte deutlich innerhalb der klinischen Toleranzen ($\geq 95\%$) [67,69].

Die Berücksichtigung der Absorption des Transmissionsdetektors ist für den Einsatz zur Online-Verifikation in der klinischen Routine essentiell. Da der Transmissionsfaktor eine Feldgrößenabhängigkeit zeigte, ist es sinnvoll, dies im BPS zu berücksichtigen. Auch aufgrund der geringen Abweichungen in den lateralen Profilen durch den als Streukörper wirkenden Transmissionsdetektor ist es empfehlenswert, die Basisdaten des BPS entsprechend anzupassen. Nur auf diese Weise ist eine optimale Übereinstimmung zwischen der Bestrahlungsplanung und der tatsächlich applizierten Dosis gegeben. Dies kann durch die Implementierung neuer, mit im Strahlengang platzierten Transmissionsdetektor gemessener

Basisdaten erfolgen. Speziell bei einem geplanten Einsatz des Transmissionsdetektors zur Online-Verifikation über alle Bestrahlungsfractionen hinweg können bereits minimale Differenzen in der Summe zu einem klinisch relevanten Einfluss führen.

Da der Vergleich der Dosisverteilungen nach Anwendung eines konstanten Normierungsfaktors eine hohe Übereinstimmung mit nur sehr geringen Differenzen aufwies, wäre es zum Beispiel denkbar, diesen konstanten Faktor bei einer einmaligen Verifikation im Rahmen der Neueinstellung des Patienten einzusetzen.

4.2 Charakteristik des Transmissionsdetektors

4.2.1 Kurz- und Langzeitstabilität

Für den Einsatz eines Detektors in der Planverifikation muss der Detektor gegenüber der Dosisapplikation stabil sein. Kommt es zu deutlichen Schwankungen ($> 1\%$) im Detektorsignal, die nicht auf den LINAC zurückzuführen sind, kann die Verifikation eines Bestrahlungsplans falsch interpretiert werden. Insbesondere wenn zukünftig auf Basis der Detektormessungen und der resultierenden 3D Dosisrekonstruktion unter Berücksichtigung der tagesaktuellen Patientenanatomie Entscheidungen über die Notwendigkeit einer Planadaption getroffen werden sollen, muss der Detektor über eine ausreichende Kurz- und Langzeitstabilität verfügen. In dieser Arbeit wurde die Kurzzeitstabilität über eine Zeitspanne von 9 Stunden evaluiert, um die Standfestigkeit des Detektors über den Zeitraum eines täglichen Patientenbetriebs an der UMM zu simulieren. Im Vergleich zu Ionisationskammermessungen stimmte das Transmissionsdetektorsignal mit einer maximalen Abweichung von $0,2\%$ sehr gut überein und lag deutlich innerhalb der Toleranz. Wurde das Signal des Transmissionsdetektors im Rahmen des Langzeitversuchs über 90 Tage hinweg untersucht, waren dosimetrische Schwankungen von bis zu $1,7\%$ zu erkennen. Da diese in der gleichen Größenordnung auch für die Standardionisationskammermessungen auftraten, konnte die Differenz auf Applikationsschwankungen des LINACs zurückgeführt werden. Der unmittelbare Vergleich des Transmissionsdetektors mit der Standardionisationskammer zeigte dagegen mit einer maximalen Differenz von $0,4\%$ eine sehr hohe Übereinstimmung. Somit erfüllt der Transmissionsdetektor die Anforderungen in Bezug auf die Kurz- und Langzeitstabilität. Des Weiteren wird innerhalb dieser Zeitspanne die

Dosisapplikation im Rahmen der LINAC-QS mehrmals verifiziert. Die Herkunft möglicher dosimetrischer Schwankungen kann somit entsprechend evaluiert und die Notwendigkeit einer neuen Kalibration des Transmissionsdetektors frühzeitig erkannt werden.

4.2.2 Dosislinearität und Dosisleistungsabhängigkeit

Da bei der Präzisionsbestrahlung IMRT die Anzahl der zu applizierenden MU von Bestrahlungsplan zu Bestrahlungsplan sehr stark variieren kann und es innerhalb eines Bestrahlungsplans zu einer unterschiedlichen Dosisleistung kommt, darf der Detektor gegenüber diesen Parametern keine Abhängigkeit zeigen. Die Auswertung der Dosislinearität und der Dosisleistungsabhängigkeit zeigte, dass der Transmissionsdetektor diese Vorgaben über die evaluierten Messintervalle mit einer maximalen Abweichung von 0,7 % im Vergleich zu den Referenzmessungen erfüllt. Verglichen mit wissenschaftlichen Studien herkömmlicher Detektorarrays für die patientenspezifische IMRT-Planverifikation lagen die Differenzen in der gleichen Größenordnung [15,16,107,111,112]. Die Messintervalle (1 MU - 2000 MU beziehungsweise 32 MU/min - 600 MU/min) deckten dabei die in der klinischen Praxis vorkommenden Anzahl zu applizierender MU beziehungsweise der angewendeten Dosisleistung ab. Somit ist der Transmissionsdetektor auch aus Sicht der Dosislinearität und der Dosisleistungsabhängigkeit für eine präzise, umfassende und effiziente Planverifikation geeignet ist.

4.2.3 Outputfaktoren

Die Auswertung der rekonstruierten OF auf Basis der Transmissionsmessungen zeigte für kleine Feldgrößen eine Unterschätzung der OF, während sie für große Bestrahlungsfelder leicht überschätzt wurden. Dieser Effekt konnte auf den Aufbau des Detektors zurückgeführt werden und bestätigt die feldgrößenabhängigen Transmissionsfaktoren. Allerdings lagen die OF für Bestrahlungsfelder kleiner (3x3) cm² im Vergleich zu den Referenzmessungen deutlich außerhalb der für das BPS empfohlenen Toleranz von 2 %. Aus diesem Grund kann es bei der Dosisrekonstruktion im DOTM System zu einer Dosisunterschätzung bei Bestrahlungsplänen mit sehr kleinen Bestrahlungsfeldern kommen. Dies muss bei der Verifikation und Beurteilung der einzelnen IMRT-Pläne berücksichtigt werden.

Des Weiteren wird derzeit in Kooperation mit der Firma IBA Dosimetry an einer Korrektur dieses Effekts gearbeitet. Hierbei ist ein Lösungsansatz, die feldgrößenabhängigen Transmissionsfaktoren in dem sogenannten Beam Model in COMPASS zu berücksichtigen. Derzeit erfolgt dies nur mit einem konstanten, mittleren Transmissionsfaktor.

4.2.4 Neigungssensor

Eine genaue Auslenkung des LINAC-Tragarms und des MLCs ist für eine korrekte Dosisapplikation und die daraus resultierende Dosisverteilung im Inneren des Patienten ausschlaggebend. Um mögliche Fehlstellungen während der Patientenbestrahlung zu detektieren und die damit resultierende Auswirkung auf den Therapieverlauf darzustellen, verfügt der Transmissionsdetektor über einen internen Neigungssensor. Die Evaluation des internen Neigungssensors ergab für verschiedene Winkelstellungen des MLCs und des Bestrahlungsarms eine maximale Abweichung von $0,6^\circ$ gegenüber einem unabhängigen, gegen eine Wasserwaage geeichten, Winkelsensor. Da in der Regel eine Toleranz von 1° für die Auslenkung des Tragarms und des MLCs akzeptiert wird, ist die Genauigkeit des internen Neigungssensors für den Einsatz in der klinischen Praxis ausreichend. Eine vorangegangene wissenschaftliche Studie zeigte zudem, dass Fehlstellungen von 1° für verschiedene klinische IMRT-Bestrahlungssequenzen zu einem vernachlässigbaren klinischen Einfluss führten [113]. Erst bei einer Abweichung von 2° konnte der Einfluss auf die resultierende Dosisverteilung nachvollzogen werden.

4.3 Klinische Performance des Transmissionsdetektors

4.3.1 Evaluation der Dosisrekonstruktion in 2D

Das neue DOTM System bietet gegenüber den herkömmlichen 2D Verifikationsmethodiken den großen Vorteil der Verifikation auf Basis der 3D Dosisverteilung unter Berücksichtigung der Patientenanatomie. Da jedoch die vorklinische 2D Verifikation noch immer in sehr vielen Einrichtungen verbreitet ist und in der klinischen Praxis zum Einsatz kommt, wurde in einem ersten Schritt der Vergleich zwischen einer 2D und 3D Methodik durchgeführt. Nach Stasi et al. korreliert die Anzahl der Messpunkte, die das Gamma-Index Kriterium für eine kollabierte 2D Dosisverteilung in einem homogenen QS-Phantom erfüllen, nicht mit

den Ergebnissen eines DVH-Vergleichs oder der 3D Gamma-Index Analyse unter Berücksichtigung der Patientenanatomie [114]. Aus diesem Grund wurde für den Vergleich der 2D und der 3D Methodik die Dosisverteilung in COMPASS in einem homogenen QS-Phantom für verschiedene Test- und IMRT-Sequenzen berechnet und basierend auf Transmissionsmessungen rekonstruiert. Für die Auswertung wurde die Dosisebene, die dem effektiven Messpunkt der 2D Methodik entsprach, in COMPASS exportiert und gegen die Messung der 2D Methodik verifiziert. Das QS-Phantom entspricht dem Messphantom MatriXX^{Evolution} mit zusätzlichen 4 cm RW-3 Platten, wie es im Rahmen der vorklinischen 2D Planverifikation an der UMM eingesetzt wird. Mit beiden Methodiken wurde die Dosisverteilung gemessen beziehungsweise berechnet sowie rekonstruiert und gegeneinander verglichen. Für die Auswertung wurde die 2D Messung mittels Mxx als Referenz definiert, da diese Methodik in der Vergangenheit von verschiedenen Institutionen untersucht und als zuverlässiges QS-System in der klinischen Routine deklariert wurde [13,63-66].

Der Vergleich des DOTM Systems mit der herkömmlichen, vorklinischen 2D Planverifikation zeigte insbesondere für die klinischen IMRT-Sequenzen eine sehr gute Übereinstimmung ($\gamma_{(3\%,3\text{mm})} > 98 \%$ für alle evaluierten, klinischen Bestrahlungssequenzen). Gemäß den Empfehlungen für die 2D Planverifikation in der IMRT mittels Gamma-Index Analysen, lag die Akzeptanzrate mit $(99,8 \pm 0,4) \%$ (Nachberechnung) beziehungsweise $(99,7 \pm 0,6) \%$ (Rekonstruktion) aller Messpunkte oberhalb der Toleranz von 95 % [67,69]. Bei der Auswertung der Testfelder zeigte die auf Transmissionsmessungen basierende Rekonstruktion allerdings Abweichungen in Abhängigkeit der Bestrahlungsfeldgröße, während die Dosisnachberechnung in COMPASS und die Mxx-Messung übereinstimmten. Diese Differenzen spiegelten die Ergebnisse der OF-Messungen wider und konnten auf den feldgrößenabhängigen Transmissionsfaktor zurückgeführt werden.

Des Weiteren zeigten die Profilvergleiche für alle durchgeführten Transmissionsmessungen einen geringen Dosisanstieg außerhalb des Bestrahlungsfelds ($<2 \%$). Dieser Dosisanstieg stimmte mit den Ergebnissen zu der Untersuchung des Einflusses des Transmissionsdetektors auf die Dosisverteilung klinischer Bestrahlungspläne überein. Im Inneren des Transmissionsdetektors befindet sich eine Kupfer- und eine RW-3 Platte. Neben der Verbesserung des Messsignals bilden diese beiden Platten jedoch auch einen unerwünschten Streukörper, der zu einem geringen Anstieg des Messsignals in Ionisationskammern

außerhalb des unmittelbaren Bestrahlungsfelds führt. Hierdurch kann es in der Dosisrekonstruktion basierend auf den Transmissionsmessungen zu einer Verzerrung des Dosisgradienten und einer erhöhten Peripheriedosis im Vergleich zu der Mxx-Messung und der reinen Dosisnachberechnung kommen. Der Einfluss dieses Effekts führte für die klinischen IMRT-Sequenzen im Vergleich zur Mxx-Messung zu minimalen Differenzen, die innerhalb der klinischen Toleranz lagen. Dies bestätigt auch ein Vergleich zu der im BPS berechneten Dosisverteilung auf Basis eines homogenen QS-Phantoms einer vorangegangenen Arbeit [115].

Um in Zukunft diese Differenzen bedingt durch den Streueffekt der beiden Platten im Detektoraufbau zu vermeiden, wird derzeit in Kooperation mit der Firma IBA Dosimetry an der Signalgenerierung des Transmissionsdetektors und möglichen Korrekturprozessen geforscht.

4.3.2 Evaluation der Dosisrekonstruktion in 3D

Auf der Basis der 3D Dosisrekonstruktion des DOTM Systems soll in Zukunft unter Berücksichtigung der Strahlanwendung die Verifikation der Bestrahlungspläne durchgeführt und darüber hinaus die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Planoptimierung getroffen werden. Um einen klinischen Einfluss der Strahlanwendung beurteilen zu können, muss die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Dosisrekonstruktion basierend auf den Transmissionsmessungen des DOTM Systems bekannt sein. Daher wurde neben der Charakteristik des Transmissionsdetektors auch die Funktionalität der 3D Dosisrekonstruktion evaluiert. Für die Evaluation wurde ein Vergleich zwischen der rekonstruierten 3D Dosisverteilung und der 3D Dosisnachberechnung in COMPASS auf Basis von DVH- und 3D Gamma-Index Analysen durchgeführt. Da die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Dosisnachberechnung in COMPASS bereits in verschiedenen wissenschaftlichen Publikationen verifiziert wurde, wurde diese als Referenz definiert [71,77-80]. Darüber hinaus wurde zu Beginn der Arbeit das Beam Model in COMPASS und die resultierende Genauigkeit in der Dosisnachberechnung im Detail untersucht und gemäß den Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Medizinische Physik (AAPM) kommissioniert [60, 116].

Die Auswertung der auf Transmissionsmessungen basierenden 3D Dosisrekonstruktion ergab, dass Differenzen in der DVH-Analyse für die 18 evaluierten, klinischen IMRT-Sequenzen innerhalb einer Toleranz von 2 % lagen. Die

durch den Einfluss des Transmissionsdetektors gemessenen Abweichungen in Bezug auf die Streustrahlung und Outputfaktoren sowie die feldgrößenabhängigen Transmissionsfaktoren führten allerdings auch bei der 3D Dosisrekonstruktion zu Differenzen in der Dosisverteilung. Die Auswertung der DVH-Analyse zeigte eine Dosisunterschätzung für die mittlere Dosis im Zielvolumen von $(0,8 \pm 0,5) \%$ und abhängig von der Lage der Risikoorgane eine Dosisüberschätzung für alle evaluierten IMRT-Sequenzen. Lag das Risikoorgan unmittelbar in der Nähe des Zielvolumens, konnte es durch eine Verzerrung des Dosisgradienten, gemäß der Ergebnisse zum Einfluss des Transmissionsdetektors auf die lateralen Profile, zu einer Dosisüberschätzung in dem betrachteten Volumen kommen. Des Weiteren führte die detektorbedingte Streustrahlung zu einer erhöhten Peripheriedosis. Dennoch lagen nahezu alle DVH-Indizes der evaluierten IMRT-Sequenzen innerhalb einer Toleranz von 2 %. Größere Abweichungen traten nur für Strukturen auf, welche einer sehr niedrigen Dosis ausgesetzt waren und somit schon geringe Abweichungen in der Größenordnung von wenigen cGy zu sehr großen prozentualen Differenzen führten.

Für die Planverifikation auf Basis der 3D Gamma-Index Analyse wird in der Literatur eine Klassifizierung der Pläne in die Gruppen „pass“, „evaluate“ und „fail“ empfohlen [77,91]. Nach Visser et al. ist die Berechnung des mGI für das Zielvolumen mit den Toleranzen 3 mm (DTA) und 3 % (DD), in Kombination mit den Grenzwerten $mGI < 0,4 = \text{„pass“}$, $0,4 \leq mGI \leq 0,6 = \text{„evaluate“}$ und $mGI > 0,6 = \text{„fail“}$, sehr zuverlässig und effizient. Anhand der im Verlauf dieser Arbeit erworbenen Erkenntnisse und Erfahrungen über die auf Transmissionsmessungen basierende 3D Dosisrekonstruktion wurde diese Klassifizierung mit einer Anpassung der Grenzwerte für die „evaluate“- beziehungsweise „fail“-Einteilung ($0,4 \leq mGI \leq 0,5 = \text{„evaluate“}$, $mGI > 0,6 = \text{„fail“}$) übernommen. So erfüllten 16 der 18 verifizierten, klinischen IMRT-Sequenzen mit einem mGI von $0,27 \pm 0,06$ das „pass“-Kriterium. 2 IMRT-Sequenzen wurden mit einem mGI von 0,4 und 0,41 in die Klasse „evaluate“ eingestuft. Bei diesen beiden Sequenzen handelt es sich um VMAT-Pläne, die sich aus einer Vielzahl von Segmenten mit sehr kleinen Bestrahlungsfeldern zusammensetzten. Durch die feldgrößenabhängigen Transmissionsfaktoren und die Unterschätzung für die OF kleiner Bestrahlungsfelder, kam es zu einer Dosisunterschätzung im Zielvolumen mit einem resultierenden Anstieg des mGI. Für diese beiden Bestrahlungssequenzen konnte nach einer ausführlichen Evaluation der erhöhte mGI

auf den Einfluss des Transmissionsdetektors und nicht auf eine fehlerhafte Strahlanwendung zurückgeführt werden. Somit würden diese IMRT-Pläne in der klinischen Praxis die Anforderungen für die Patientenbestrahlung erfüllen.

4.3.3 Sensitivität des Detektors

In verschiedenen wissenschaftlichen Studien wurde der Einfluss von Differenzen in der Dosis des Zielvolumens auf die therapeutische Breite untersucht [117,118]. Das Ergebnis dieser Studien zeigt, dass Abweichungen zwischen 3 % bis 5 % in der Dosis des Zielvolumens das Ansprechverhalten und die Toxizität des Tumors negativ beeinflussen können. Darüber hinaus wurde in weiteren Studien die Bedeutung der MLC-Positionierung während der Strahlanwendung in der IMRT und ihr klinischer Einfluss diskutiert [113,119,120]. Systematische Positionierungsfehler in einer Größenordnung von 1mm können dabei bereits einen signifikanten Einfluss für die Patientenbehandlung haben. Zufällige Fehler einzelner Lamellen zwischen -2 mm bis +2 mm zeigten dagegen einen geringfügigen und vernachlässigbaren Effekt. Aus diesem Grund wurden im Rahmen der Evaluation der Sensitivität des DOTM Systems gegenüber MLC-Positionierungsungenauigkeiten nur systematische Fehler der Lamellenbänke untersucht. Da neben der MLC-Positionierung insbesondere ein exakter Dosisoutput des LINACs einen sehr großen Einfluss auf die Dosis im Zielvolumen und somit auf den Therapieerfolg nimmt, wurden darüber hinaus Fehlerpläne mit einer modifizierten Gesamtdosis mit dem DOTM System verifiziert.

Die Auswertung der modifizierten Bestrahlungspläne zeigte eine vergleichbare Sensitivität und Detektionsfähigkeit von Bestrahlungsfehlern des DOTM Systems mit herkömmlichen Verifikationsmethoden [113,121-123]. Systematische Positionierungsungenauigkeiten der Lamellenbänke in einer Größenordnung von 1 mm bis 2 mm und ein fehlerhafter Dosisoutput von -2 % beziehungsweise +3 % konnten mit dem DOTM System detektiert werden. Alle modifizierten Pläne mit einer Verschiebung der Lamellenbänke um 1 mm in das Bestrahlungsfeld resultierten in einem $mGI \geq 0,5$. Die Bestrahlungspläne mit einer einseitigen Verschiebung der Lamellenbänke um 1 mm, führten zu einem Anstieg des mGI von $0,29 \pm 0,03$ (ohne Positionierungsfehler) auf $0,43 \pm 0,05$. Für beinahe alle untersuchten Fehlerpläne mit einer Lamellenverschiebung um 1 mm ergab sich ein $mGI > 0,4$. Somit konnten diese in die Klasse „evaluate“ beziehungsweise „fail“ eingeordnet werden. Wenn die rekonstruierte Dosisverteilung auf Basis der Transmissionsmessung der modifizierten

Pläne mit der Klassifizierung „evaluate“ im Detail gegen die reine Dosisnachberechnung verglichen wurden, zeigten sich eindeutige Abweichungen, die auf eine Verschiebung der Lamellenbänke zurückzuführen waren. Somit konnten die simulierten Bestrahlungspläne in der Regel mit dem neuen DOTM System detektiert werden. Nur ein Bestrahlungsplan mit einer einseitigen Verschiebung der Lamellenbänke von 1 mm fiel mit einem mGI von 0,39 in das „pass“ Kriterium und hätte somit in der Praxis nicht detektiert werden können. Mit diesen Ergebnissen ist die Detektionsfähigkeit des DOTM Systems gegenüber herkömmlichen Systemen, welche zur vorklinischen Planverifikation in der Praxis eingesetzt werden, vergleichbar [113,121-123]. Sastre-Padro et al. untersuchte die Detektionsfähigkeit von Filmen mit dem Ergebnis, dass Fehler in der Größenordnung von 2 mm erkannt werden können [121]. Yan et al. verifizierte darüber hinaus die Sensitivität eines 2D Detektorarrays. Mit diesem konnten Positionierungsungenauigkeiten von 1 mm zum Teil und ab 2 mm in der Regel detektiert werden [122]. Rangel et al. führte eine ähnliche Studie mit einem EPID-Detektor durch [123]. In dieser Studie konnten beinahe alle modifizierten IMRT-Sequenzen mit einem Fehler von ± 1 mm erkannt werden.

Die Evaluation der 3D Dosisverteilung von fehlerfreien Bestrahlungsplänen zeigte eine Dosisunterschätzung im Zielvolumen für die Dosisrekonstruktion auf Basis der Transmissionsmessungen ($(0,8 \pm 0,5) \%$). Aus diesem Grund ergab sich für das DOTM System eine höhere Detektionsfähigkeit gegenüber einem zu geringen Dosis-Output im Vergleich zu einer zu hohen applizierten Dosis. Die Sensitivität des DOTM Systems in Hinblick auf einen falschen Dosisoutput ist mit herkömmlichen Verifikationsmethodiken vergleichbar. Dies zeigten Vergleichsmessungen mit einem Mxx-Detektor [124]. Mit dem Mxx-Detektor konnten Abweichungen ab $\pm 3 \%$ im Dosisoutput detektiert werden.

Die im Verlauf der IMRT-Planverifikation mittels Transmissionsdetektor und DOTM System gesammelten Ergebnisse und Erfahrungswerte, bestätigen die empfohlene Einteilung der evaluierten Pläne in „pass“, „evaluate“ und „fail“ nach Visser et al. [77]. Allerdings ist eine Anpassung der Grenzwerte für den mGI der jeweiligen Kriterien geeignet um das neue Verifikationssystem möglichst effizient zu betreiben. So ist es empfehlenswert den Grenzwert für das „fail“ Kriterium von 0,6 auf 0,5 zu senken. Folglich ergeben sich für den mGI somit die Grenzwerte: $mGI < 0,4 =$ „pass“, $0,4 \leq mGI \leq 0,5 =$ „evaluate“ und $mGI > 0,5 =$ „fail“. Nach der Anwendung dieser

Grenzwerte konnten in der durchgeführten Arbeit nahezu alle modifizierte IMRT-Pläne mit Positionierungsungenauigkeiten von 1 mm und Abweichungen im Dosisoutput von -2 % und +3 % detektiert werden. Lediglich ein modifizierter IMRT-Bestrahlungsplan mit einem MLC-Positionierungsfehler von 1 mm landete mit einem mGI von 0,39 in der „pass“ Klasse. Würde der Grenzwert für die „evaluate“ Klassifizierung dementsprechend gesenkt werden, wäre das Ergebnis eine erhöhte Anzahl an falsch-positiven IMRT-Plänen. Viele fehlerfreie Bestrahlungspläne würden in die „evaluate“ Klasse geraten und somit die Effizienz des Systems stark beeinflussen.

4.4 Integration der CBCT-Datensätze

Das DOTM System ermöglicht in der aktuellen Version keine Berücksichtigung der tagesaktuellen Patientenanatomie. Da im Rahmen der Dosisberechnung auf Basis der aktuellen CBCT-Datensätze zusätzliche Optimierungsschritte und die Anpassung beziehungsweise Definition der entsprechenden Strukturen notwendig sind, können die Rohdaten des CBCTs nicht unmittelbar in der Analyseplattform COMPASS zur Dosisrekonstruktion eingesetzt werden. Im Vergleich zu dem Spiral-CT-Verfahren, welches für die Akquisition des Planungs-CTs zum Einsatz kommt, beeinflusst die Anordnung des CBCTs mit der kegelförmigen Strahlgeometrie und der Detektion mittels EPID die Bildqualität. Daher ist eine Kalibration des CBCTs mit einer homogenen und allgemein gültigen HU-Verteilung ohne zusätzliche Korrekturen nicht möglich [43,44]. Um das DOTM System dennoch für eine bildgestützte Online-dosimetrische IMRT-Planverifikation einsetzen zu können, musste ein Weg zur Modifikation und anschließenden Integration der korrigierten CBCT-Datensätze mit den entsprechenden Strukturen gefunden und zur Verfügung gestellt werden. In dieser Arbeit wurde hierfür eine deformierbare Registrierung mit der Bildregistrierungsplattform Velocity durchgeführt. Diese Plattform wurde bereits in der Vergangenheit für verschiedene wissenschaftliche Fragestellungen angewendet und diskutiert [40,41]. In Velocity wurde das Planungs-CT auf das jeweilige CBCT der entsprechenden Fraktion deformierbar registriert, um anschließend aus der inversen Transformation das CBCT mit den HU-Werten des Planungs-CTs zu erhalten. Darüber hinaus bietet dieses Verfahren den großen Vorteil, dass auf Basis des Vektorfelds, welches die vorgenommene Deformierung beschreibt, die Strukturen des Planungs-CTs angepasst und übernommen werden können. Eine nachträgliche

Konturierung der CBCT-Datensätze ist nicht mehr notwendig und somit in der Praxis ohne großen Aufwand umzusetzen und zu implementieren. Aus diesem Grund wurde für die Entwicklung der bildgestützten Online-dosimetrischen Verifikationsmethodik Velocity eingesetzt und keine Segmentierung und Annahme mittlerer HU-Werte für entsprechende Strukturen beziehungsweise zusätzliche Korrekturalgorithmen zur Kalibration des CBCTs vorgenommen.

Nachdem ein CBCT-Datensatz in Velocity entsprechend bearbeitet war, konnte dieser zusammen mit den Planinformationen des Bestrahlungsplans in die Analyseplattform COMPASS importiert und eine Dosisnachberechnung unter Berücksichtigung der tagesaktuellen Patientenanatomie und –lagerung durchgeführt werden. Da der Transmissionsdetektor zu diesem Zeitpunkt noch nicht CE-zertifiziert war und keine Konformitätsbewertung des LINAC-Herstellers vorlag, konnte die Strahlanwendung während der Patientenbestrahlung mit dem DOTM System noch nicht verifiziert werden. Aus diesem Grund wurde das bildgestützte Online-Dosimetrische Mess- und Verifikationsverfahren ohne Anwesenheit eines Patienten im Rahmen einer Machbarkeitsstudie eingesetzt und ein simulierter Therapieverlauf einer IMRT-Behandlung quantitativ untersucht. Für die Simulation des Therapieverlaufs wurden die klinischen CBCT-Datensätze einer jeden Fraktion mit täglichen Offline-Transmissionsmessungen der Strahlanwendung ohne Anwesenheit des Patienten nach Modifikation der CBCT-Daten in Velocity kombiniert. Die Auswertung des simulierten Therapieverlaufs zeigte für das Zielvolumen im Vergleich zur Solldosisverteilung des BPS eine sehr gute Übereinstimmung. Lediglich eine Dosisunterschätzung von $(-0,6 \pm 0,6) \%$ für D_M des Zielvolumens konnte über alle fünf evaluierten Fraktionen festgestellt werden. Diese Differenz lag in der Größenordnung der detektorbedingten Dosisunterschätzung, welche im Rahmen der Evaluierung der klinischen Leistungsfähigkeit des Transmissionsdetektors eruiert wurde $((-0,8 \pm 0,5) \%)$. Die Auswertung der Risikoorgane zeigt allerdings insbesondere für die stark beweglichen Organe wie dem Rektum und der Blase Abweichungen von bis zu 11,8 % gegenüber der Solldosisverteilung. Differenzen in dieser Größenordnung konnten nicht auf die detektorbedingte Dosisüberschätzung der Peripheriedosis zurückgeführt werden. Des Weiteren ließ die Auswertung der fünf Transmissionsmessungen keine Rückschlüsse auf einen durch den LINAC verursachten Applikationsfehler zu. Das relevante Detektorsignal lag für die fünf simulierten Fraktionen innerhalb einer Differenz von 0,7 % (Abbildung 30). Somit

konnten die Differenzen auf interfraktionäre Organbewegungen der Blase und des Rektums zurückgeführt werden. Dies bestätigte die Analyse der CBCT-Daten. So waren gegenüber der Sollposition des Planungs-CTs aufgrund unterschiedlicher Füllzustände Abweichungen in der Geometrie der Volumina und deren Lage zu erkennen.

Die in dieser Arbeit entwickelte bildgestützte Online-dosimetrische Verifikationsmethodik zeigt, dass es sehr empfehlenswert ist, auch die Patientenpositionierung in der Bestrahlungsevaluation zu berücksichtigen. Allerdings muss bei der Anwendung der derzeitigen Version für die Interpretation von Abweichungen in den betreffenden Strukturen auch der Einfluss des Transmissionsdetektors berücksichtigt werden.

Trotz der detektorbedingten Ungenauigkeiten in der Dosisrekonstruktion, erwies sich die neue Verifikationsmethodik als zuverlässig und effizient. Bestrahlungsfehler die während der Patientenbestrahlung auftraten und zu einer suboptimalen Dosisverteilung führen könnten, konnten durch das System detektiert werden. Die Kombination mit der CBCT-Bildgebung ermöglicht darüber hinaus die Gesamtqualität des Therapieverlaufs quantitativ zu untersuchen und zeigt klinisch relevante Abweichungen auf, so dass der Bestrahlungsplan entsprechend angepasst werden kann.

Um zukünftig die Gesamtqualität eines Therapieverlaufs in der Praxis der perkutanen Strahlentherapie mit dem DOTM System untersuchen und beurteilen zu können, wird neben der CE-Zertifizierung auch eine Konformitätserklärung des LINAC-Herstellers benötigt. Sobald diese vorliegen ist der Transmissionsdetektor unter Berücksichtigung der Ergebnisse des ersten Abschnitts dieser Arbeit für die Planverifikation während der Patientenbestrahlung einsetzbar. Zur Detektion relevanter Applikationsfehler bezüglich der MLC-Positionierung sowie der LINAC-Leistung, kann das DOTM System mit einer ausreichenden Genauigkeit angewendet werden. Allerdings muss in dem derzeitigem Entwicklungsstadium des DOTM Systems bei der Beurteilung der Behandlungsqualität die detektorbedingte Dosisunterschätzung im Zielvolumen sowie die Dosisüberschätzung der Peripheriedosis berücksichtigt werden. Bis die Möglichkeit der Dosisrekonstruktion auf Basis der CBCT-Datensätze in COMPASS implementiert ist, ermöglicht die Kombination mit der Bildregistrierungsplattform Velocity die Umsetzung der bildgestützten Online-dosimetrischen Verifikationsmethodik mit der Einführung einer

rückgekoppelten Therapieschleife in der perkutanen Strahlentherapie. Neben den Applikationsfehlern kann der Einfluss von Lagerungsungenauigkeiten und interfraktionärer Organbewegungen ausgewertet und die Therapie im Verlauf der Behandlung dementsprechend angepasst werden. Somit wird eine erhöhte Patientensicherheit durch eine ständige unabhängige Planverifikation und eine etwaige Optimierung des Therapieverlaufs unter Berücksichtigung der tagesaktuellen Patientenanatomie ermöglicht. Darüber hinaus bietet diese Verifikationsmethodik den Einsatz in der volladaptiven Strahlentherapie, bei der eine vorklinische Planverifikation nicht mehr möglich ist.

Ein Nachteil der derzeitigen Version des DOTM Systems ist, dass die in-vivo Messung erst unmittelbar nach der Patientenbestrahlung verifiziert werden kann. Um zukünftig eine Planverifikation schon während der Patientenbestrahlung durchzuführen, muss das im DOTM System berechnete Detektorsignal zeitaufgelöst dargestellt werden. Hierfür muss ein Algorithmus entsprechend des IQM Systems entwickelt und in COMPASS implementiert werden. Die Entwicklung und Implementierung eines solchen Algorithmus ist ein mittelfristiges Ziel der Forschungskoooperation mit der Firma IBA Dosimetry. Darüber hinaus wird zusammen an der Vermeidung der detektorbedingten Dosisunterschätzung im Zielvolumen und der Dosisüberschätzung der Peripheriedosis geforscht.

Des Weiteren besteht ein langfristiges Ziel in der Kombination des DOTM Systems mit Online-Bildgebungsverfahren, welche interne Organbewegungen während der Patientenbestrahlung verifizieren. Somit könnte zukünftig neben interfraktionären Organbewegungen auch der Einfluss von intrafraktionären Abweichungen gegenüber der Sollposition berücksichtigt und in den weiteren Therapieverlauf mit eingebunden werden. Hierfür könnte das DOTM System zum Beispiel mit dem Ultraschallsystem Clarity (Elekta), welches an der UMM bereits in der klinischen Routine eingesetzt wird, kombiniert werden.

Schlussfolgerungen:

-In der Anwendung der IMRT kann es durch die hochkomplexe Technologie mit einer Vielzahl an verschiedenen Schnittstellen bei einer unzureichenden Qualitätssicherung zu Applikationsfehlern kommen, die sich in einer suboptimalen Strahlenbelastung des Patienten ausdrücken und dessen Gesundheit nachhaltig gefährden können. Zur Steigerung der Patientensicherheit sollte neben den derzeit implementierten Verifikationsverfahren eine neue Online-Verifikationsmethodik eingesetzt werden, die Applikationsfehler während der eigentlichen Patientenbestrahlung detektieren und ihr Ausmaß auf den Therapieverlauf evaluieren kann.

-Mit dieser Arbeit wird ein neues bildgestütztes Online-dosimetrisches Verifikationsverfahren vorgestellt, welches die Verifikation der Strahlapplikation mit den CBCT-Datensätzen der IGRT kombiniert und auf dem Closed-Loop-Feedback-Prinzip basiert.

-Die Ergebnisse heben hervor, dass mit der Kombination einer täglichen Verifikation der Strahlapplikation und der aktuellen Patientenanatomie neben einer Steigerung der Patientensicherheit auch eine Beurteilung der Gesamtqualität des Therapieverlaufs erzielt werden kann. Die Notwendigkeit einer Anpassung des Bestrahlungsplans kann frühzeitig erkannt werden und somit zu einer Optimierung des Therapieverlaufs beitragen.

-Die neue Methodik basiert auf einem Transmissionsdetektor, der unmittelbar am Tragarm des LINACs zwischen Strahlaustrittsfenster und Patient angebracht wird. Auf Basis der Transmissionsmessungen kann die 3D Dosisverteilung in einer Analyseplattform auf Basis des Planungs-CTs oder entsprechend modifizierter CBCTs rekonstruiert werden.

-Durch physikalische Wechselwirkungen zwischen der hochenergetischen Röntgenstrahlung und dem Transmissionsdetektor kommt es zu Änderungen in der Strahlcharakteristik des Therapiestrahls, welche im Rahmen der Bestrahlungsplanung berücksichtigt werden müssen. Der Transmissionsdetektor kann als zusätzlicher Streukörper angesehen werden, der neben einer Absorption von 8 % bis 10 % auch zu einer Änderung in der Form der lateralen Profile führt. Dies kann durch die Messung neuer Basisdaten mit integriertem Transmissionsdetektor in dem entsprechenden Bestrahlungsplanungsprogramm einbezogen werden. Darüber hinaus führt der Transmissionsdetektor zu einem Anstieg in der Oberflächendosis, welcher insbesondere bei adipösen Patienten und großen Bestrahlungsfeldern berücksichtigt werden muss.

-Die Ergebnisse der auf Transmissionsmessungen basierenden Dosisrekonstruktion der klinischen Bestrahlungspläne heben hervor, dass die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der neuen Methodik die Anforderungen an ein Qualitätssicherungssystem in der IMRT erfüllen. Allerdings kam es zu einer detektorbedingten Dosisunterschätzung im Zielvolumen und einer Dosisüberschätzung im Niedrigdosisbereich (ca. 2%), welche im Rahmen einer möglichen Therapieoptimierung beachtet werden sollten. Da diese Abweichungen innerhalb der klinischen Toleranzen lagen und die Methodik Applikationsfehler mit einer ausreichenden Genauigkeit detektieren konnte, ist die neue 3D Online-Verifikationsmethodik für den Einsatz in der klinischen Routine geeignet.

-Die Kombination der Online-dosimetrischen Verifikationsmethodik mit modifizierten CBCT-Datensätzen wies die Vorteile des neuen Systems auf. Der Einfluss von Organverformungen und Patientenpositionierungsungenauigkeiten sowie der Strahlapplikation auf die resultierende Dosisverteilung konnten im Detail untersucht werden. Somit könnte in Zukunft neben einer Steigerung der Patientensicherheit durch die Online-Verifikation jeder einzelnen Bestrahlungsfraction der Patient auch von einem bis ins Detail optimierten Therapieverlauf profitieren.

Des Weiteren bietet die neue Online-Verifikationsmethodik die Möglichkeit der Planverifikation in einer voll adaptiven Radiotherapie, bei der unmittelbar vor der eigentlichen Bestrahlung der IMRT-Plan entsprechend der tagesaktuellen Patienten-anatomie adaptiert wird und somit eine vorklinische Planverifikation nicht mehr möglich ist.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Behandlung von bösartigen Gewebeneubildungen stellt die Strahlentherapie neben der chirurgischen Entfernung des Tumors und der Chemotherapie die erfolgversprechendste Behandlungsform da. Um mögliche Fehlbestrahlungen zu minimieren, werden heutzutage meist vorklinische Verifikationsmessungen ohne Anwesenheit des Patienten in speziell dafür entwickelten Phantomen durchgeführt. Mögliche Bestrahlungsfehler, die während der Patientenbestrahlung auftreten könnten, werden mit der vorklinischen Methode jedoch nicht erkannt. Um die Sicherheitslücke zu schließen, wird mit dieser Arbeit und in Kooperation mit der Firma IBA Dosimetry eine neue Online-Verifikationsmethodik entwickelt und für den Einsatz in der klinischen Praxis evaluiert. Die neue Methodik soll zum einen ein erhöhtes Maß an Patientensicherheit während der Bestrahlung gewährleisten und zum anderen zur Optimierung der Bestrahlungsqualität beitragen. Darüber hinaus ermöglicht diese Methodik die Planverifikation in einer zukünftigen volladaptiven Strahlentherapie, bei der Bestrahlungspläne unmittelbar vor der eigentlichen Bestrahlung entsprechend der tagesaktuellen Patienten-anatomie adaptiert werden und eine vorklinische Planverifikation nicht mehr möglich sein wird. Weiterhin kann durch die Kombination der Transmissionsmessungen mit den Cone-beam CTs der Patientenlagerung eine rückgekoppelte Therapieschleife integriert werden, bei der der Therapieplan fortlaufend an sich verändernde, geometrische Verhältnisse angepasst und unmittelbar verifiziert werden kann. Die unabhängige Methodik basiert auf Transmissionsmessungen, welche während der Patientenbestrahlung durchgeführt werden. Für die Umsetzung des Gesamtkonzepts wird das Dolphin Online Treatment Monitoring System der Firma IBA Dosimetry bestehend aus einem Transmissionsdetektor und der Analyseplattform COMPASS verwendet. Das Gesamtkonzept dieser Arbeit beinhaltet verschiedene Fragestellungen, welche sich in drei große Bereiche gliedern. Im ersten Teil wurde der Einfluss des Transmissionsdetektors auf die Charakteristik des Therapiestrahls untersucht. Unter diesem Gesichtspunkt ist bei einem klinischen Einsatz des Transmissionsdetektors zur permanenten Online-Planverifikation eine Absorption von circa 10 % und der detektorbedingte Anstieg der Oberflächendosis von bis zu 11,3 Prozentpunkten zu berücksichtigen. Da der Transmissionsdetektor als zusätzlicher Streukörper fungiert und somit einen Einfluss auf laterale Profile mit einem Anstieg in der Peripheriedosis

führt, ist es empfehlenswert, den Detektor in den Basisdaten für die Bestrahlungsplanung zu berücksichtigen. Im zweiten Teil wurde die Frage beantwortet, mit welcher Genauigkeit und Reproduzierbarkeit das System zur orts aufgelösten Dosisverifikation eingesetzt werden kann. Die Ergebnisse zeigen, dass die Eigenschaften bezüglich der Stabilität, Linearität und Dosisleistungsabhängigkeit des neuen Detektors vergleichbar mit herkömmlichen Systemen sind, welche bereits zur Verifikation von IMRT-Plänen zum Einsatz kommen. Lediglich Differenzen in den Outputfaktoren für kleine Bestrahlungsfelder müssen in der Dosisrekonstruktion berücksichtigt werden. Die Evaluation der 2D und der 3D Dosisverteilung zeigte für 18 klinische IMRT-Bestrahlungspläne eine sehr hohe Übereinstimmung. Im Vergleich zu einer vorklinischen 2D Verifikationsmethodik erfüllten alle Pläne das Gamma-Index Kriterium ($(98,1 \pm 1,6) \%$ für $\gamma_{(2\%,2\text{mm})}$). Gegenüber der Dosisberechnung in 3D stimmte die auf Transmissionsmessungen basierende Dosisrekonstruktion mit einem mittleren Gamma-Index von $0,29 \pm 0,07$ im Vergleich zur Solldosisverteilung gut überein. Allerdings konnten Abweichungen bedingt durch den Einfluss des Detektors auf die Strahlcharakteristik mit einer leichten Dosisunterschätzung im Zielvolumen und einem Anstieg der Peripheriedosis nachgewiesen werden. Da diese Abweichungen innerhalb der klinischen Toleranzen lagen und relevante Fehler in der Strahlanwendung (MLC-Positionierungsungenauigkeiten von (1-2) mm sowie Abweichungen in der Absolutdosis ab -2 % beziehungsweise +3 %) detektiert werden konnten, ist die Genauigkeit der neuen Verifikationsmethodik für den klinischen Einsatz ausreichend. Im dritten Teil dieser Arbeit wurde durch eine Modifikation der Cone-beam Daten in der Bildregistrierungsplattform Velocity und der Integration dieser Daten in der Analyseplattform COMPASS ein Weg zur Dosisrekonstruktion unter Berücksichtigung der tagesaktuellen Patientenanatomie beschrieben. Im Rahmen einer Offline-Studie wurde der Therapieverlauf einer Prostatabehandlung mit der neuen bildgestützten Verifikationsmethodik quantitativ untersucht. Abweichungen von bis zu 12 % im Vergleich zur Solldosisverteilung konnten für stark bewegliche Organe (Blase, Rektum) nachgewiesen werden, während die Dosis im Zielvolumen für alle Fraktionen eine sehr hohe Übereinstimmung ($0,5 \% \pm 0,4 \%$) aufwies. Sobald das System CE-zertifiziert ist und die notwendige Konformitätsbewertung des Beschleunigerherstellers vorliegt, könnte das System somit zur Online-Dosisverifikation eingesetzt werden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., Hentschel, S., Luttmann, S., Stegmaier, C., Caspritz, S., Christ, M., Ernst, A., Folkerts, J., Hansmann, J., Klein, S., Kranzhöfer, K., Kunz, B., Manegold, K., Penzkofer, A., Terml, K., Weg-Remers, S., Wittenberg, K., Baras, N., Barnes, B., Bert, J., Buttman-Schweiger, N., Dahm, S., Fiebig, J., Franke, M., Haberland, J., Kraywinkel, K., Wienecke, A., and Wolf, U. (2015). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe (Berlin, Robert Koch Institut).
- [2] Sautter-Biel, M. L., and Bamberg, M. (2015). Strahlen fürs Leben. 6. Überarbeitete Auflage (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.).
- [3] Ezzel, G. A., Galvin, J. M., Low, D., Palta, J. R., Rosen, I., Sharpe, M. B., Xia, P., Xiao, Y., Xing, L., and Yu, C. X. (2003). Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. *Med Phys* 30, 2089-2115.
- [4] Boda-Heggemann, J., Walter, C., Mai, S., Küpper, B., Wertz, H., Rahn, A., Dobler, B., Wenz, F., and Lohr, F. (2006). IGRT: Bildgesteuerte Strahlentherapie. Eine Übersicht von der planaren röntgenbasierten Positionierung zum Cone-Beam-CT. *Der Onkologe* 12, 365-372.
- [5] Boda-Heggemann, J., Lohr, F., Wenz, F., Flentje, M., and Guckenberger, M. (2011). kV cone beam CT-based IGRT: a clinical review. *Strahlenther Onkol* 187, 284-291.
- [6] Oldham, M., Létourneau, D., Watt, L., Hugo, G., Yan, D., Lockman, D., Kim, L. H., Chen, P. Y., Martinez, A., and Wong, J. W. (2005). Cone-beam-CT guided radiation therapy: A model for on-line application. *Radiother Oncol* 75, 271E1-E8.
- [7] Stieler, F., Wenz, F., Shi, M., and Lohr, F. (2013). A novel surface imaging system for patient positioning and surveillance during radiotherapy. A phantom study and clinical evaluation. *Strahlenther Onkol* 189, 938-944.
- [8] Wertz, H., Lohr, F., Dobler, B., Mai, S., Welzel, G., Boda-Heggemann, J., and Wenz, F. (2007). Dosimetric consequences of a translational isocenter correction based on image guidance for intensity modulated radiotherapy (IMRT) of prostate. *Phys Med Biol* 52, 5655-5665.

- [9] Bissonnette, J. B., Balter, P. A., Dong, L., Langen, K. M., Lovelock, D. M., Miften, M., Moseley, D. J., Pouliot, J., Sonke, J. J., and Yoo, S. (2012). Quality assurance for image-guided radiation therapy utilizing CT-based technologies: A report of the AAPM TG-179. *Med Phys* 39, 1946-1963.
- [10] Palta, J. R., Liu, C., and Li, J. F. (2008). Quality assurance of intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71, 108-112.
- [11] LoSasso, T., Chui, C. S., and Ling, C. C. (2001). Comprehensive quality assurance for the delivery of intensity modulated radiotherapy with a multileaf collimator used in the dynamic mode. *Med Phys* 28, 2209-2019.
- [12] Normenausschuss Radiologie (NAR im DIN) (2013). DIN 6847-5: Medizinische Elektronenbeschleuniger-Analgen – Teil 5: Konstanzprüfungen von Kernmerkmalen.
- [13] Herzen, J., Todorovic, M., Cremers, F., Platz, V., Albers, D., Bartels, A., and Schmidt, R. (2007). Dosimetric evaluation of a 2D pixel ionization chamber for implementation in clinical routine. *Phys Med Biol* 52, 1197-1208.
- [14] Poppe, B., Blechschmidt, A., Djouguela, A., Kollhoff, R., Rubach, A., Willborn, K. C., and Harder, D. (2006). Two-dimensional ionization chamber arrays for IMRT plan verification. *Med Phys* 33, 1005-1015.
- [15] Wiezorek, T., Branz, N., Schwedas M., Scheithauer, M., Salz, H., Georg, D., and Wendt, T. G. (2005). Dosimetric quality assurance for intensity-modulated radiotherapy feasibility study for a filmless approach. *Strahlenther Onkol* 187, 468-474.
- [16] Létourneau, D., Gulam, M., Yan, D., Oldham, M., and Wong, J. W. (2004). Evaluation of a 2D diode array for IMRT quality assurance. *Radiother Oncol* 70, 199-206.
- [17] Lax, I., and Brahme, A. (1982). Rotation therapy using a novel high-gradient filter. *Radiology* 145, 473-478.
- [18] Brahme, A., Lind, B., and Källmann, P. (1990). Inverse radiation therapy planning as a tool for 3D dose optimization. *Phys Med* 6, 53-68.
- [19] Leitlinie zur Strahlentherapie mit fluenzmodulierten Feldern (IMRT) (Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik e. V., Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V.) (2004). DGMP-DEGRO-Bericht. ISBN 3-925218-16-5.

- [20] Bortfeld, T. R., Kahler, D. L., Waldron, T. J., and Boyer, A. L. (1994). X-ray field compensation with multileaf collimators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28, 723-730.
- [21] Convery, D. J., and Rosenbloom, M. E. (1992). The generation of intensity-modulated fields for conformal radiotherapy by dynamic collimation. *Phys Med Biol* 37,1359-74.
- [22] Yu, C. X. (1995). Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy. *Phys Med Biol* 40, 1435-1449.
- [23] Otto, K. (2008). Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys* 35, 310-317.
- [24] Shaffer, R., Morris, W. J., Moiseenko, V., Welsh, M., Crumley, C., Nakano, S., Schmuland, M., Pickels, T., and Otto, K. (2009). Volumetric modulated arc therapy and conventional intensity-modulated radiotherapy for simultaneous maximal intraprostatic boost: a planning comparison study. *Clin Oncol* 21, 401-107.
- [25] Wolff, D., Stieler, F., Welzel, G., Lorenz, F., Abo-Madyan, Y., Mai, S., Herskind, C., Polednik, M., Steil, V., Wenz, F., and Lohr, F. (2009). Volumetric modulated arc therapy (VMAT) vs. serial tomotherapy, step-and-shoot IMRT and 3D-conformal RT for treatment of prostate cancer. *Radiother Oncol* 93, 226-233.
- [26] Mynampati, D. K., Yaparpalvi, R., Hong, L., Kuo, H. C., and Mah, D. (2012). Application of AAPM TG 119 to volumetric arc therapy (VMAT). *J Appl Clin Med Phys* 13,108-116.
- [27] Bos, L. J., van der Geer, J., van Herk, M., Mijnheer, B. J., Lebesque, J. V., and Damen, E. M. F. (2005). The sensitivity of dose distribution for organ motion and set-up uncertainties in prostate IMRT. *Radiother Oncol* 76, 18-26.
- [28] De Crevoisier, R., Trucker, S. L., Dong, L., Mohan, R., Cheung, R., Cox, J. D., and Kuban, D. A. (2005). Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62, 965-973.
- [29] Wenz, F., Belka, C., Reiser, M., and Schönberg, S. O. (2012). Bildgestützte Strahlentherapie. Paradigmenwechsel in der Strahlentherapie. *Der Radiologe* 52, 207-212.

- [30] Van Herk, M., Remeijer, P., Rasch, C., and Sebesque, J. V. (2000). The probability of correct target dosage: dose population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47, 1121-1135.
- [31] Deurloo, K. E., Steenbakkens, R. J., Zijp, L. J., de Bois, J. A., Nowak, P. J., Rasch, C. R., and van Herk, M. (2005). Quantification of shape variation of prostate and seminal vesicles during external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61, 228-238.
- [32] Simeonova-Chergou, A., Jahnke, A., Siebenlist, K., Stieler, F., Mai, S., Boda-Heggemann, J., Wenz, F., Lohr, F., and Jahnke, F. (2016). Automatically gated image-guided breath-hold IMRT is a fast precise, and dosimetrically robust treatment for lung cancer patients. *Strahlenther Onkol* 192, 166-173.
- [33] Simeonova, A. O., Hofmann, J., Jahnke, L., Hauck, D., Roß, C., Boda-Heffemann, J., Wenz, F., Lohr, F., and Stieler, F. (2015). Quantification of the Correlation Between Surface Tracking Signal and Internal Body Structure Position During Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) Based on Single-Acquisition CBCT. *Radiother Oncol* 93, E603-E604.
- [34] Bloemen-van Gorp, E., van der Meer, S., Hendry, J., Buijsen, J., Visser, P., Fontanarosa, D., Lachaine, M., Lammering, G., and Verhaegen, F. (2013). Active breathing control in combination with ultrasound imaging: a feasibility study of image guidance in stereotactic body radiation therapy of liver lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85, 1097-1102.
- [35] Yan, D., Vicini, F., Wong, J., and Martinez, A. (1997). Adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol* 42, 123-132.
- [36] Kontaxis, C., Bol, G. H., Lagendijk, J. J., and Raaymakers, B. W. (2015) Towards adaptive IMRT sequencing for the MR-linac. *Phys Med Biol* 60, 2493-2509.
- [37] Bol, G. H., Hissoiny, S., Lagendijk, J. J., and Raaymakers, B. W. (2012). Fast online Monte Carlo-based IMRT planning for the MRI linear accelerator. *Phys Med Biol* 7, 1375-1385.
- [38] García-Mollá, R., de Marco-Blancas, N., Bonaque, J., Vidueira, L., López-Tarjuelo, J., and Perez-Calatayud, J. (2015). Validation of a deformable image registration produced by a commercial treatment planning system in head and neck. *Phys Med* 31, 219-223.

- [39] Weistrand, O., and Svensson, S. (2015). The ANACONDA algorithm for deformable image registration in radiotherapy. *Med Phys* 42, 40-53.
- [40] Kirby, N., Chuang, C., Ueda, U., and Pouliot, J. (2012). The need for application-based adaption of deformable image registration. *Med Phys* 40, 011702-1-10.
- [41] Kim, J., Kumar, S., Liu, C., Zhong, H., Pradhan, D., Shah, M., Cattaneo, R., Yechieli, R., Robbins, J. R., Elshaikh, M. A., and Chetty, I. J. (2013). A novel approach for establishing benchmark CBCT/CT deformable image registrations in prostate cancer radiotherapy. *Phys Med Biol* 58, 8077-8097.
- [42] Castadot, P., Lee, J. A., Parraga, A., Geets, X., Macq, B., and Grégoire, V. (2008). Comparison of 12 deformable registration strategies in adaptive radiation therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radiother Oncol* 89, 1-12.
- [43] Richter, A., Hu, Q., Steglich, D., Baier, K., Wilberg, J., Guckenberger, M., and Flentje, M. (2008). Investigation of the usability of conebeam CT data sets for dose calculation. *Radiat Oncol* 3, 42.1-13.
- [44] Boggula, R., Lorenz, F., Abo-Madyan, Y., Lohr, F., Wolff, D., Boda-Heggemann, J., Hesser, J., Wenz, F., and Wertz, H. (2009). A new strategy for online adaptive prostate radiotherapy based on cone-beam CT. *Z Med Phys* 19, 264-276.
- [45] Guan, H., and Dong, H. (2009). Dose calculation accuracy using cone-beam CT (CBCT) for pelvic adaptive radiotherapy. *Phys Med Biol* 54, 6239-6250.
- [46] Kyriakou, Y., and Kalender, W. A. (2007). X-ray scatter data for flat-panel detector CT. *Phys Med* 23, 3-15.
- [47] van Zijtveld, M., Dirkx, M., and Heijmen, B. (2007). Correction of conebeam CT values using a planning CT for derivation of the "dose of the day". *Radiother Oncol* 85, 195-200.
- [48] Siewerdsen, J. H., and Jaffray, D. (2001). A. Cone-beam computed tomography with a flat-panel imager: Magnitude and effects of x-ray scatter. *Med Phys* 28, 220-231.
- [49] Yang, Y., Schreiber, E., Li, T., Wang, C., and Xing, L. (2007). Evaluation of on-board kV cone beam CT (CBCT)-based dose calculation. *Phys Med Biol* 52, 685-705.

- [50] Gardner, S. J., Studenski, M. T., Giaddui, T., Cui, Y., Galvin, J., Yu, Y., and Xiao, Y. (2014). Investigation into image quality and dose for different patient geometries with multiple cone-beam CT systems. *Med Phys* 41, 031908.1-11.
- [51] Jahnke, A. (2014). Entwicklung eines neuartigen, bogenbasierten Ganzkörperbestrahlungsverfahrens zur Konditionierung vor Blutstammzelltransplantation. Inauguraldissertation. Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg.
- [52] Palta, J. R., Kim, S., and Li, J. G. (2003). Tolerance limits and action levels for planning and delivery of IMRT. In *Intensity-modulated radiation therapy: the state of the art*. (Madison, Medical Physics Publishing), pp. 593-612.
- [53] Guidelines for the verification of IMRT (European Society for Radiotherapy & Oncology) (2008). First edition. ISBN 90-804532-9.
- [54] Normenausschuss Radiologie (NAR im DIN) (2007). DIN EN 61223-2-6. Bewertung und routinemäßige Prüfung in Abteilungen für medizinische Bildgebung – Teil 2-6: Konstanzprüfungen – Leistungsmerkmale zur Bildgebung von Röntgeneinrichtungen für die Computertomographie.
- [55] Normenausschuss Radiologie (NAR- im DIN) (2015). DIN 6873-5: Bestrahlungsplanungssysteme – Teil 5: Konstanzprüfung von Kernmerkmalen.
- [56] Normenausschuss Radiologie (NAR im DIN) (2010). DIN 6809-1: Klinische Dosimetrie – Teil 1: Strahlungsqualität von Photonen- und Elektronenstrahlung.
- [57] Normenausschuss Radiologie (NAR im DIN) (2004). DIN 6875-1. Spezielle Bestrahlungseinrichtungen – Teil 1: Perkutane stereotaktische Bestrahlung, Kernmerkmale und besondere Prüfmethode.
- [58] Normenausschuss Radiologie (NAR im DIN) (2013). DIN 6847-5: Medizinische Elektronenbeschleuniger-Anlagen – Teil 5: Konstanzprüfungen von Kernmerkmalen.
- [59] Fraass, B., Doppke, K., Hunt, M., Kutscher, G., Starkschall, G., Stern, R., and Van Dyke, J. (1998). American association of physicists in medicine. Radiation therapy committee task group 53: Quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning. *Med Phys* 25, 1773-1829.
- [60] Ezzell, G. A., Burmeister, J. W., Dogan, N., LoSasso, T. J., Mechalakos, J. G., Mihailidis, D., Molineu, A., Palta, J. R., Ramsey, C. R., Salter, B. J., Shi, J., Xia, P., Yue, N. J., and Xiao, Y. (2009). IMRT commissioning: Multiple institution planning

and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task group 119. *Med Phys* 36, 5359-5373.

[61] Holmberg, O. (2007). Accident prevention in radiotherapy. *Biomed Imaging Interv J* 3,e27.1-4.

[62] Task group on accident prevention and safety in radiation therapy. (2000). Prevention of accidental exposures to patients undergoing radiation therapy. A report of the international Commission on Radiological protection. *Ann ICRP* 30, 7-70.

[63] Simiohigashi, Y., Araki, F., Tominaga, H., Sakata, J., Kawasaki, K., Kanetake, N., Iwashita, Y., Yosimura, S., Kawakami, T., Ishihara, T., Okuda, T., and Kogo, K. (2012). Angular dependence correction of MatriXX and its application to composite dose verification. *J Appl Clin Med Phys* 13, 198-214.

[64] Wolfsberger, L., Wagar, M., Nitsch, P., Bhagwat, S., and Zygmanski, P. (2010). Angular dose dependency of MatriXX TM and its calibration. *J Appl Clin Med Phys* 11, 241-251.

[65] Dobler, B., Streck, N., Klein, E., Loeschel, R., Haertl, P., and Koelbl, O. (2010). Hybrid plan verification for intensity-modulated radiation therapy (IMRT) using the 2D ionization chamber array l'mRT MatriXX—a feasibility study. *Phys Med Biol* 55, 39-55.

[66] Boggula, R., Birkner, M., Lohr, F., Steil, V., Wenz, F., and Wertz, H. (2011). Evaluation of a 2D detector array for patient-specific VMAT QA with different setups. *Phys Med Biol* 56, 7163–7177.

[67] Low, D. A., Harms, W. B., Mutic, S., and Purdy, J. A. (1998). A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys* 25, 656-661.

[68] Depuydt, T., Van Esch, A., and Huyskens, K. P. (2002). A quantitative evaluation of IMRT dose distribution: refinement and clinical assessment of the gamma evaluation. *Radiother Oncol* 62, 309-319.

[69] Basran, P. S., and Woo, M. K. (2008). An analysis of tolerance levels in IMRT quality assurance procedures. *Med Phys* 35, 2300-2307.

[70] Nelms, B. E., Zhen, H., and Tomé, W. A. (2011). Per-beam, planar IMRT QA passing rates do not predict clinically relevant patient dose errors. *Med Phys* 38, 1037-1044.

[71] Boggula, R., Jahnke, L., Wertz, H., Lohr, F., and Wenz, F. (2001). Patient-specific 3D pretreatment and potential 3D online dose verification of Monte Carlo-

calculated IMRT prostate treatment plans. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 81, 1168–1175.

[72] Tyagi, N., Yang, K., and Yan, D. (2014). Comparing measurement-derived (3DVH) and machine log file-derived dose reconstruction methods for VMAT QA in patient geometries. *J Appl Clin Med Phys* 15, 54-66.

[73] Renner, W. D., Sarfaraz, M., Earl, M. A., and Yu, C. X. (2003). A dose delivery verification method for conventional and intensity-modulated radiation therapy using measured field fluence distributions. *Med Phys* 30, 2996–3005.

[74] McDermott, L. N., Wendling, M., Nijkamp, J., Mans, A., Sonke, J. J., Mijnheer, B. J., and Van Herk, M. (2008). 3D in vivo dose verification of entire hypofractionated IMRT treatments using an EPID and cone-beam CT. *Radiother Oncol* 86, 35-42.

[75] Vazquez Quino, L. A., Chen, X., Fitzpatrick, M., Shi, C., Stathakis, S., Gutierrez, A., Esquivel, C., Mavroidis, P., Alkhatib, H., and Papanikolaou, N. (2014). Patient specific pre-treatment QA verification using an EPID approach. *Technol Cancer Res Treat* 13, 1-10.

[76] van Zijtveld, M., Dirkx, M. L., de Boer, H. C., and Heijmen, B. J. (2007). 3D dose reconstruction for clinical evaluation of IMRT pretreatment verification with an EPID. *Radiother Oncol* 82, 201-207.

[77] Visser, R., Wauben D. J. L., de Groot, M., Godart, J., Langendijk, J. A., van't Veld, A. A., and Korevaar, E. W. (2013). Efficient and reliable 3D dose quality assurance for IMRT by combining independent dose calculations with measurements. *Med Phys* 40, 021710.1-6.

[78] Vikraman, S., Manigandan, D., Karrthick, K. P., Sambasivaselli, R., Senniandavar, V., Ramu, M., Rajesh, T., Lutz, M., Muthukumaran, M., Karthikeyan, N., and Tejinder, K. (2014). Quantitative evaluation of 3D dosimetry for stereotactic volumetric-modulated arc delivery using COMPASS. *J Appl Clin Med Phys* 7, 192-207.

[79] Boggula, R., Lorenz, F., Mueller, L., Birkner, M., Wertz, H., Stieler, F., Steil, V., Lohr, F., and Wenz, F. (2010). Experimental validation of a commercial 3D dose verification system for intensity-modulated arc therapies. *Phys Med Biol* 7, 5619-5633.

- [80] Godart, J., Korevaar, E. W., Visser, R., Wauben, D. J., and Van't Veld, A. A. (2011). Reconstruction of high-resolution 3D dose from matrix measurements: error detection capability of the COMPASS correction kernel method. *Phys Med Biol* 56, 5029-5043.
- [81] Freygelman, V., Stambaugh, G., Opp, D., Zhang, G., Moros, E. G., and Nelms, B. E. (2014). Cross validation of two commercial methods for volumetric high-resolution dose reconstruction on a phantom for non-coplanar VMAT beams. *Radiother Oncol* 110, 558-561.
- [82] Nakaguchi, Y., Araki, F., Maruyama, M., and Saiga, S. (2012). Dose verification of IMRT by use of COMPASS transmission detector. *Radiol Phys Technol* 5, 63-70.
- [83] Venkataraman, S., Malkoske, D. E., Jensen, M., Nakonechny, D., Asuni, G., and McCurdy, B. M. C. (2009). The influence of a novel transmission detector on 6 MV x-ray beam characteristics. *Phys Med Biol* 54, 3173-3183.
- [84] Islam, M. K., Norrlinger, B. D., Smale, J. R., Heaton, R. K., Fan, C., and Jaffray, D. A. (2009). An integral quality monitoring system for real-time verification of intensity modulated radiation therapy. *Med Phys* 36, 5420-5428.
- [85] Poppe, B., Thieke, C., Beyer, D., Kollhoff, R., Djouguela, A., Rubach, A., and Harder, D. (2006). DAVID-a translucent multi-wire transmission ionization chamber for in vivo verification of IMRT and conformal irradiation techniques. *Phys Med Biol* 51, 123-148.
- [86] Poppe, B., Looe, H. K., Chofo, N., Rühmann, A., Harder, D., and Willborn, K. C. (2010). Clinical performance of a transmission detector array for the permanent supervision of IMRT deliveries. *Radiother Oncol* 95, 158-165.
- [87] Looe, H. K., Harder, D., Rühmann, A., Willborn, K. C., and Poppe, B. (2010). Enhanced accuracy of the permanent surveillance of IMRT deliveries by iterative deconvolution of DAVID chamber signal profiles. *Phys Med Biol* 55, 3981-3992.
- [88] Riley, S., Matzen, T., and Carver, A. (2011). Testing of Prototype Delta4^{AT} Diode Array for In-Vivo Radiotherapy Dosimetry. *Med Phys* 28, 3534.
- [89] Thoelking, J., Sekar, Y., Fleckenstein, J., Lohr, F., Wenz, F., and Wertz, H. (2015). Characterization of a new transmission detector for patient individualized online plan verification and its influence on 6MV x-ray beam characteristics. *Z Med Phys* doi:10.1016/j.zemedi.2015.08.001.

- [90] Thielking, J., Fleckenstein, J., Sekar, Y., Boggula, R., Lohr, F., Wenz, F., and Wertz, H. (2016). Patient-specific online dose verification based on transmission detector measurements. *Radiother Oncol* doi:10.1016/j.radonc.2016.04.003.
- [91] Stock, M., Kroupa, B., and Georg, D. (2005). Interpretation and evaluation of the γ index and the γ index angle for the verification of IMRT hybrid plans. *Phys Med Biol* 50, 399-411.
- [92] Hong, L., Goitein, M., Bucciolini, M., Comiskey, R., Gottschalk, B., Rosenthal, S., Serago, C., and Urie, M. (1996). A pencil beam algorithm for proton dose calculations. *Phys Med Biol* 41, 1305-1330.
- [93] Ahnesjö, A., and Aspradakis, M. M. (1999). Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. *Phys Med Biol* 44, 99-155.
- [94] Ahnesjö, A. (1998). Collapsed Cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Med Phys* 16, 577-592.
- [95] Ahnesjö, A., Weber, L., Murman, A., Saxner, M., Thorslund, I., and Traneus, E. (2005). Beam modeling and verification of a photon beam multisource model. *Med Phys* 32, 1722-1737.
- [96] Fippel, M. (1999). Fast Monte Carlo dose calculation for photon beams based on the VMC electron algorithm. *Med Phys* 26, 1466-1475.
- [97] Kawrakow, I., Fippel, M., and Friedrich, K. (1996). 3D electron dose calculation using a voxel based Monte Carlo algorithm (VMC). *Med Phys* 23, 445-457.
- [98] Seco, J., and Verhaegen, F. (2013). *Monte Carlo Techniques in Radiation Therapy* (Boca Raton; London; New York: CRC Press), pp. 31-39.
- [99] Narloch, N. (2012). On the clinically relevant detector resolution and error detection capability of COMPASS 3D plan verification. IBA Dosimetry, White Paper.
- [100] Apipunyasopon, L., Srisatit, S., and Phaisangittisakul, N. (2013). An investigation of the depth dose in the build-up region, and surface dose for a 6-MV therapeutic photon beam: Monte Carlo simulation and measurements. *J Radiat Res* 54, 374-382.
- [101] Gerbi, B. J., and Khan, F. M. (1990). Measurement of dose in the buildup region using fixed-separation plane-parallel ionization chambers. *Med Phys* 17, 17-26.
- [102] Mellenberg, D. E. (1990). Determination of build-up region over-response corrections for a Makus-type chamber. *Med Phys* 17, 1041-1044.

- [103] Butson, M. J., YU, P. K. N., and Metcalfe, P. E. (1999). Extrapolated surface dose measurements with radiochromic film. *Med Phys* 26, 485-488.
- [104] Alashra, S., Kandaiya, S., Maalej, N., and El-Taher, A. (2014). Skin dose measurements using radiochromic films, TLDs and ionisation chamber and comparison with monte carlo simulation. *Radiat Prot Dosimetry* 162, 338-344.
- [105] Fleckenstein, J., Jahnke, L., Lohr, F., Wenz, F., and Hesser, J. (2013). Development of a Geant4 based Monte Carlo Algorithm to evaluate the MONACO VMAT treatment accuracy. *Z Med Phys* 23, 33-45.
- [106] Bedford, J. L., and Warrington, A. P. (2009). Commissioning of volumetric modulated arc therapy (VMAT). *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 73, 537-545.
- [107] Spezi, E., Angelini, A. L., Romani, F., and Ferri, A. (2005). Characterization of a 2D ion chamber array for the verification of radiotherapy treatments. *Phys Med Biol* 50, 3361-3373.
- [108] Acquah, G. F., and Schiestl, B. (2014). Quality assurance and performance evaluation of an elekta linear accelerator: results from over a year QA experience in Ghana. *IJSBAR* 14, 356-363.
- [109] Chair, A. N. R., Coursey, B. M., Gall, K. P., Galvin, J. M., McLaughlin, W. L., Meigooni, A. S., Nath, R., Rodgers, J. E., and Soares, C. G. (1998). Radiochromic film dosimetry: Recommendations of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 55. *Med Phys* 25, 2093-2115.
- [110] Followill, D. S., Davise, D. S., and Ibbott, F. S. (2004). Comparison of electron beam characteristics from multiple accelerators. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 59, 905-910.
- [111] Sadagopan, R., Bencomo, J. A., Martin, R. L., Nilsson, G., Matzen, T., and Balter, P. A. (2009). Characterization and clinical evaluation of a novel IMRT quality assurance system. *J Appl Clin Med Phys* 7, 2928-2942.
- [112] Jursinic, P. A., and Nelms, B. E. (2003). A 2-D diode array and analysis software for verification of intensity modulated radiation therapy delivery. *Med Phys* 30, 870-878.
- [113] Boggula, R. (2010). Multi-dimensional dosimetric tools for verification of high precision radiotherapy techniques. Inauguraldissertation. Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg.

- [114] Stasi, M., Bresciani, B., Miranti, A., Maggio, A., Sapino, V., and Gabriele, P. (2012). Pretreatment patient-specific IMRT quality assurance: A correlation study between gamma index and patient clinical dose volume histogram. *Med Phys* 39, 7627-7634.
- [115] Thoelking, J., Sekar, Y., Fleckenstein, J., Lohr, F., Wenz, F., and Wertz, H. (2015). Patient-specific online dose verification based on transmission detector measurements. *Med Phys* 42, 3474.
- [116] Thoelking, J., Sekar, Y., Boggula, R., Wenz, F., Lohr, F., and Wertz, H. (2013). Commissioning of a beam modelling data for COMPASS 3D quality system measured on a 6MV Elekta Synergy. *DGMP abstract booklet*, 652.
- [117] Dutreix, J., Tubiana, M., and Dutreix, A. (1988). An approach to the interpretation of clinical data on the tumour control probability-dose relationship. *Radiother Oncol* 11 239-248.
- [118] Dische, S., Saunders, M. I., Williams, C., Hopkins, A., and Aird, E. (1993). Precision in reporting the dose given in a course of radiotherapy. *Radiother Oncol* 29, 287-293.
- [119] Rangel, A., and Dunscombe, P. (2009). Tolerances on MLC leaf position accuracy for IMRT delivery with a dynamic MLC. *Med Phys* 36, 3304-3309.
- [120] Mu, G., Ludlum, E., and Xia, P. (2008). Impact of MLC leaf position errors on simple and complex IMRT plans for head and neck cancer. *Phys Med Biol* 53, 77-88.
- [121] Sastre-Padro, M., Welleweerd, J., Malinen, E., Eilertsen, K., Olsen, D. R., and van der Heide, U. A. (2007). Consequences of leaf calibration errors on IMRT delivery. *Phys Med Biol* 52, 1147-1156.
- [122] Yan, G., Liu, C., Simon, T. A., Peng, L. C., Fox, C., and Li J. G. (2009). On the sensitivity of patient-specific IMRT QA to MLC positioning errors. *J Appl Clin Med Phys* 5, 120-128.
- [123] Rangel, A., Palte, G., and Dunscombe, P. (2010). The sensitivity of patient specific IMRT QC to systematic MLC leaf bank offset errors. *Med Phys* 37, 3862-3867.
- [124] Thoelking, J., Sekar, Y., Fleckenstein, J., Lohr, F., Wenz, F., and Wertz, H. (2015). Online-Dosisverifikation mit einem Transmissionsdosimetriesystem: klinische Kommissionierung und Evaluation. *DGMP abstract booklet* 42.

Teile dieser Arbeit fanden Eingang in folgenden Publikationen:

- Thoelking, J., Sekar, Y., Fleckenstein, J., Lohr, F., Wenz, F., and Wertz, H. (2015). Characterization of a new transmission detector for patient individualized online plan verification and its influence on 6MV x-ray beam characteristics. *Z Med Phys* doi:10.1016/j.zemedi.2015.08.001.
- Thoelking, J., Fleckenstein, J., Sekar, Y., Boggula, R., Lohr, F., Wenz, F., and Wertz, H. (2016). Patient-specific online dose verification based on transmission detector measurements. *Radiother Oncol* doi:10.1016/j.radonc.2016.04.003.

7 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name: Johannes Andreas Thölking
Adresse: Alberichstraße 56, 68199 Mannheim
Geburtsdatum, -ort: 20/09/1987, Neunkirchen (Saar)
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

BERUFLICHER WERDEGANG

Seit 01/2016 Medizinphysik-Experte, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Mannheim
Seit 11/2015 Dozent, Schule für med. techn. Radiologie Assistenten, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
Seit 02/2014 Akademischer Mitarbeiter, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Mannheim
Seit 04/2013 Doktorand, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
10/2013 – 02/2014 Projektmanager R&D, joimax GmbH, Karlsruhe
09/2012 – 10/2013 Akademischer Mitarbeiter, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Mannheim
12/2010 – 09/2012 Werkstudent R&D, Carl Zeiss Meditec AG, Oberkochen
10/2009 – 02/2010 Übungsgruppenleiter Konstruktionselemente, Fachhochschule Aachen
05/2008 – 02/2009 Übungsgruppenleiter Physik I, Fachhochschule Aachen
08/2006 – 04/2007 Zivildienst, Kardinal Wendel-Haus, Homburg (Saar)

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

09/2010 – 09/2012 Hochschule für Technik und Wirtschaft des Saarlandes
Studium der Biomedizinischen Technik (Med. Physik)
Master of Science (24/09/2012, Note: 1,0)

- 04/2012 – 09/2012 Anfertigung der Master-Thesis (Carl Zeiss Meditec AG)
Thema: „*Monte Carlo-Simulation einer IORT-Quelle zur theoretischen Untersuchung der Dosimetrie in Abhängigkeit der Target-Dicke*“ (Note: 1,0)
- 09/2007 – 08/2010 Fachhochschule Aachen, Standort Jülich
Studium der Biomedizinischen Technik (Med. Physik, Kardio- und Biosystemtechnik)
Bachelor of Engineering (25/08/2010, Note: 1,4)
- 03/2010 – 08/2010 Anfertigung der Bachelor-Thesis (Carl Zeiss Meditec AG)
Thema: „*Entwicklung und Evaluierung eines Messsystems zur Dosimetrie von Oberflächen-Applikatoren*“ (Note: 1,0)

SCHULISCHER WERDEGANG

- 07/1997 – 06/2006 Gymnasium Johanneum, Homburg (Saar)
Abschluss: Abitur (27/06/2006, Note: 2,5)
- 07/1992 – 06/1996 Grundschule Höchen

QUALIFIKATIONEN

- Sprachen: Englisch, fließend
 Französisch, Grundkenntnisse
 Latein, Großes Latinum
- EDV-Kenntnisse: MS Office, Origin, LabView, C++, Matlab
- Auszeichnungen: Preis für Patientensicherheit in der Medizintechnik 2015 (2. Platz), Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE und des Aktionsbündnis für Patientensicherheit

 Innovationspreis 2016, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

 Forschungs- und Innovationsmanager, Zertifikatsstudium (24/09/2012, Note: 1,0) Hochschule für Technik und Wirtschaft des Saarlandes (2011 – 2012)

PUBLIKATIONEN

Originalarbeiten

Thoelking, J., Fleckenstein, J., Sekar, Y., Boggula, R., Lohr, F., Wenz, F., and Wertz, H. (2016). Patient-specific online dose verification based on transmission detector measurements. *Radiother Oncol* doi:10.1016/j.radonc.2016.04.003.

Mesías, M. C., Boda-Heggemann, J., Thoelking, J., Lohr, F., Wenz, F., and Wertz, H. (2016). Quantification and assesment of interfraction setup errors based on cone beam CT and determination of safety margins for radiotherapy. *PloS ONE*. doi:10.1371/journal.pone.0150326.

Thoelking, J., Sekar, Y., Fleckenstein, J., Lohr, F., Wenz, F., and Wertz, H. (2015). Characterization of a new transmission detector for patient individualized online plan verification and its influence on 6MV x-ray beam characteristics. *Z Med Phys* doi:10.1016/j.zemedi.2015.08.001.

Schneider, F., Clausen, S., Thoelking, J., Wenz, F., and Abo-Madyan, Y. (2014). A novel approach for superficial intraoperative radiotherapy (IORT) using a 50 kV X-ray source: A technical and case report. *J Appl Clin Med Phys* 15, 4502-4510.

Kurzfassungen

Sihono, D. S. K., Boda-Heggemann, J., Vogel, L., Kegel, S., Thoelking, J., Lohr, F., Wenz, F., and Wertz, H. (2016). Real-time 4D ultrasound tracking of liver and kidney targets for external-beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 119 Suppl 1, 819.

Thoelking, J., and Wertz, H. (2016). Steigerung der Patientensicherheit: Patientenindividualisierte Online-Dosis-Verifikation in der Strahlentherapie. *Management & Krankenhaus* 5, 6-7.

Thoelking, J., Sekar, Y., Fleckenstein, J., Lohr, F., Wenz, F. and Wertz, H. (2015). Online-Dosisverifikation mit einem Transmissionsdosimetriesystem – klinische Kommissionierung und Evaluation. *DGMP abstact booklet* 42.

Sekar, Y., Thoelking, J., Lohr, F., Wenz, F., and Wertz, H. (2015). Commissioning of a 6MV Elekta Versa HD beam model for COMPASS quality assurance in conjunction with the new Dolphin transmission detector. *DGMP abstract booklet* 388.

Thoelking, J., Sekar, Y., Fleckenstein, J., Lohr, F., Wenz, F., and Wertz, H. (2015). Patient-specific online dose verification based on transmission detector measurements. *Med Phys* 42, 3474.

Thoelking, J., Sekar, Y., Lohr, F., Wenz, F., and Wertz, H. (2015). Experimentelle Validierung eines neuen Transmissionsdetektors zur online Dosisverifikation von IMRT Bestrahlungsplänen. Strahlenther Onkol Suppl 1.

Thoelking, J., Sekar, Y., Fleckenstein, J., Fizesan, R., Celi, J. C., Lohr, F., Wenz, F., and Wertz, H. (2014). The influence of a novel transmission detector for 3D online IMRT-verification on 6MV beam characteristics (with and without flattening filter). DGMP abstract booklet 329.

Sekar, Y., Thoelking, J., Fizesan, R., Celi, J. C., Lohr, F., Wenz, F., and Wertz, H. (2014). Clinical validation of a new dose verification software (OmniPro-I'mRT+) for patient specific pre-treatment verification. DGMP abstract booklet 445.

Sekar, Y., Thoelking, J., Celi, J. C., Lohr, F., Wenz, F., and Wertz, H. (2014). Evaluation of a novel 2D detector array for patient plan verification in conventional and flattening filter free (FFF) photon beams in clinical conditions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 90, 740.

Thoelking, J., Sekar, Y., Fleckenstein, J., Lohr, F., Wenz, F., and Wertz, H. (2014). Der Einfluss eines neuen Transmissionsdetektors zur „Online“ Dosisverifikation auf die Strahlcharakteristik eines 6MV Röntgentherapiestrahls. Strahlenther Onkol Suppl 1.

Thoelking, J., Sekar, Y., Boggula, R., Wenz, F., Lohr, F., and Wertz, H. (2013). Commissioning of a beam modelling data for COMPASS 3D quality system measured on a 6MV Elekta Synergy. DGMP abstract booklet 652.

Schneider, F., Abo-Madyan, Y., Clausen, S., Thoelking, J., and Wenz, F. (2013). A novel approach of superficial intraoperative radiotherapy (IORT) using a 50kV y-ray source. Radiother Oncol 106 Suppl 2, 378.

8 DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Frederik Wenz für die freundliche Überlassung des hochinteressanten Themas dieser Arbeit und der ausgezeichneten Möglichkeit dieses zu bearbeiten bedanken.

Besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. sc. hum. Hansjörg Wertz, der mich während meiner Dissertation immer unterstützte sowie mit zahlreichen Anregungen, Ideen und Ratschlägen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Vielen Dank für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen konstruktiven Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.

Großer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. Frank Lohr für die äußerst konstruktiven und wertvollen inhaltlichen Anmerkungen bei der Auswertung der vorliegenden Arbeit. Jederzeit war er bereit Diskussionen zu führen und Ratschläge zu geben.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. rer. nat. Jens Fleckenstein, der mich bei der Erstellung der auf Monte-Carlo Simulationen basierenden Korrekturfaktoren für die Überempfindlichkeit der Ionisationskammer unterstützte und bereit war wissenschaftliche Diskussionen zu führen.

Bei Frau Dr. sc. hum. Annika Jahnke bedanke ich mich für die tatkräftige Unterstützung bei der Registrierung der CBCT-Datensätze zur Dosisrekonstruktion. Vielen Dank für die konstruktiven Ideen und die Hilfe bei der Verwirklichung dieser Thematik.

Ich möchte mich weiterhin bei allen bedanken, die mir diese Arbeit ermöglicht haben: Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich in all meinen Vorhaben wie auch dem Ziel der Dissertation unterstützt hat. Ganz großen Dank geht an meinen Vater, der mir das Studium der Biomedizinischen Technik ermöglichte und mir immerzu unterstützend zur Seite stand. Herzlichen Dank dafür, dass er immer das Beste für meine Geschwister und mich tut und bereit ist, dafür zu geben. Meinen Geschwistern danke ich aus ganzem Herzen für ihre geschwisterliche Freundschaft, für jede Unterstützung und den großen Beistand, die sie mir jederzeit zu geben bereit sind.

Allen meinen Freunden danke ich für die Ausdauer, Ruhe und Geduld, womit sie mir stets zur Seite standen und mich immer wieder aufgemuntert haben.