

GSiC

Diss. 2006 -01
February

**Bestrahlungsplanung für bewegte
Zielvolumina in der Tumorthherapie mit
gescanntem Kohlenstoffstrahl**

C. Bert

(Dissertation Technische Universität Darmstadt)

Gesellschaft für Schwerionenforschung mbH
Planckstraße 1 · D-64291 Darmstadt · Germany
Postfach 11 05 52 · D-64220 Darmstadt · Germany

Bestrahlungsplanung für bewegte Zielvolumina in der Tumorthherapie mit gescanntem Kohlenstoffstrahl

Vom Fachbereich Physik
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

genehmigte Dissertation von
Dipl.-Phys. Christoph Bert
aus Darmstadt

Darmstadt 2006

D17

Referent: Prof. Dr. G. Kraft
Korreferent: Prof. Dr. D. H. H. Hoffmann
Tag der Einreichung: 24. Oktober 2005
Tag der Prüfung: 2. Januar 2006

Zusammenfassung

Bei der Kohlenstoff-Tumorthherapie an der Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) werden Bestrahlungen mit dem Rasterverfahren durchgeführt. Bisher werden nur statische Tumore bestrahlt. Für Tumore, die sich während der Bestrahlung bewegen, ergeben sich Wechselwirkungen mit der dynamischen Strahlanwendung, die die Konformität und Homogenität der geplanten Dosisverteilung zunichte machen. Um solche Wechselwirkungen zu vermeiden, soll der Strahl der Tumorbewegung nachgeführt werden. Das Konzept wurde als Prototyp erfolgreich umgesetzt [Grözinger, Dissertation TU Darmstadt, 2004].

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das GSI-Bestrahlungsplanungssystem erweitert, um Dosisberechnung und Bestrahlungsplanung für atembewegte Tumore basierend auf zeitlich aufgelösten Computertomographien (4D-CT) zu ermöglichen. Dabei werden unter anderem Kompensationsparameter für bewegungskompensierte Bestrahlungen berechnet.

Die Erweiterungen des Bestrahlungsplanungssystems wurden experimentell über Filmmessungen validiert. Anhand von Bestrahlungsparametern und Filmbewegung wurden Schwärzungsverteilungen berechnet und mit den experimentellen Daten verglichen. Die Übereinstimmung zwischen Messungen und Rechnungen war gut.

Basierend auf klinischen 4D-CT-Daten wurden verschiedene Techniken zur Bestrahlung von Lungentumoren verglichen: Mehrfache, unterbrochene und bewegungskompensierte Bestrahlung gewährleisteten die geplante Dosisbelegung des Tumors. Im Vergleich zu Bewegungskompensation werden unter Mehrfachbestrahlung sowohl eine 40 % höhere Dosis im gesunden Lungengewebe deponiert als auch der steile Dosisgradient aufgeweicht. Bei unterbrochener Bestrahlung erhöht sich im Vergleich zu Bewegungskompensation die mittlere Lungendosis um 15 % und es wird etwa die 2.5-fache Bestrahlungszeit benötigt.

Summary

At *Gesellschaft für Schwerionenforschung* (GSI) carbon-ion therapy is performed based on the raster-scanning technique. Currently treatment is limited to static tumors. Moving tumors interplay with the dynamic beam, deteriorating the conformity and homogeneity of the planned dose distribution. To avoid interplay, we plan to track the tumor motion. A prototype system has been installed successfully [Grözinger, Ph.D. thesis, TU Darmstadt, 2004].

In the scope of this work the GSI treatment planning system has been expanded. Based on time resolved computed tomography (4D-CT) it now allows dose calculation and treatment planning for tumors influenced by respiratory motion. Compensation parameters for motion compensated treatment were calculated.

The expansion of the treatment planning system was experimentally validated. Using treatment parameters and motion trajectory, film responses were calculated and compared to experimental results. Calculation and measurement were in good agreement.

Based on clinical 4D-CT data, several techniques for lung cancer treatment were compared: Repainting, gating and motion tracking allow for the planned tumor dosage. In comparison to motion tracking repainting leads to a 40 % increased mean lung dose and smoothens the dose gradient. Gating, in comparison, increases the mean lung dose by 15 % and requires a 2.5-fold irradiation time.

Inhaltsverzeichnis

Motivation	1
1 Grundlagen	5
1.1 Moderne Strahlentherapie	5
1.2 Organbewegung in der Strahlentherapie	13
1.3 Bewegungskompensierte Bestrahlung mit Kohlenstoff	19
2 Bestrahlungsplanung für bewegte Zielvolumina	23
2.1 Einleitung	23
2.2 Parameter für bewegungskompensierte Bestrahlungen	24
2.3 Dosisberechnung in Gegenwart von Bewegung	28
2.4 Simulationsbeispiele	30
2.5 Zusammenfassung	35
3 Experimentelle Verifikation der Bestrahlungsplanung	37
3.1 Einleitung	37
3.2 Aufbau und Auswertung	38
3.3 Experimente ohne Bewegungskorrektur	42
3.4 Experimente mit Bewegungskompensation	51
3.5 Diskussion	58
3.6 Zusammenfassung	62
4 Vergleich von Bestrahlungstechniken anhand klinischer Daten	63
4.1 Methoden und Eingangsgrößen der Simulation	63
4.2 Ergebnisse	69
4.3 Diskussion und Zusammenfassung	79
5 Diskussion	83
Zusammenfassung und Ausblick	93
A Transformationsparameter zwischen den Bewegungsphasen des 4D-CT	95
A.1 Berechnung der Transformationen	95
A.2 Anwendung der Transformationen	96
B Technische Details der Datenaufnahme	99
B.1 Trajektorie der Zielbewegung	99
B.2 Fluenzverteilung	101
B.3 Zeitliche Synchronisation	102
B.4 Erweiterungen für Bewegungskompensation	102

B.5	Messung einer Gradationskurve	104
C	Zusatzdaten vom Vergleich der Bestrahlungstechniken	105
C.1	Details der rigiden Transformation	105
C.2	Die einhüllenden Dosis-Volumen-Histogramme für alle Patientendatensätze .	107
C.3	Kompensationsvektor-Wertetabellen für alle Patienten	111
	Abbildungsverzeichnis	114
	Tabellenverzeichnis	115
	Abkürzungsverzeichnis	117
	Literaturverzeichnis	118

Motivation

Jährlich werden in Deutschland etwa 400.000 Krebsneuerkrankungen diagnostiziert [Rob05]. Die Behandlung der Erkrankungen erfolgt insbesondere durch Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie, häufig auch durch eine Kombinationen dieser Modalitäten [Mos89]. Strahlentherapie wird vor allem zur lokoregionalen Kontrolle von Tumoren eingesetzt, mit dem Ziel, das maligne Gewebe zu sterilisieren, aber gleichzeitig mit der Notwendigkeit gesundes, umliegendes Gewebe zu schonen. Die Sterilisation erfolgt durch Schäden an der DNA, die durch Ionisation verursacht werden. In der Photonentherapie ist die Produktion dieser Schäden proportional zur im Gewebe deponierten Energie, die quantitativ als Dosis¹ angegeben wird.

Äußerst tumorkonforme Dosisapplikation erfolgt heutzutage durch Bestrahlung mittels intensitätsmodulierter Photonentherapie (IMRT), Protonen oder Kohlenstoffionen. Voraussetzung dafür ist eine auf dreidimensionaler Diagnostik (beispielsweise Computertomographie, CT) beruhende Bestrahlungsplanung. In der Bestrahlungsplanung werden die Bestrahlungsparameter so festgelegt, dass im Tumolvolumen die notwendige Dosis deponiert und umliegendes, gesundes Gewebe bestmöglich geschont wird.

Einen maßgeblichen Einfluss auf den Behandlungserfolg hat die exakte Umsetzung der Bestrahlungsplanung. Dazu gehört eine präzise Lagerung des Patienten bezogen auf die Strahlungsquelle. Als Lagerungshilfen werden unter anderem Kopfmasken oder Beckenschalen verwendet, mit denen der Patient fest an der Liege des Bestrahlungsraums fixiert werden kann [Sch93]. Zur weiteren Verbesserung der Genauigkeit kann Röntgendiagnostik erfolgen. Anhand der Röntgenaufnahmen vergleicht der Arzt die Lage des Patienten vor jeder Bestrahlung mit den Daten der Bestrahlungsplanung. Ergeben sich Abweichungen, wird die Lage korrigiert.

Diese Art der Patientenlagerung fixiert das Patientenvolumen beziehungsweise die Körperoberfläche. Eine exakte Positionierung des Tumors läßt sich nur sicherstellen, wenn Körperoberfläche und Position des Tumolvolumens in einer festen Beziehung zueinander stehen. Vor allem im Körperstamm treten jedoch Veränderungen auf, die nicht über eine externe Fixierung erfaßt werden können. Große Bedeutung kommt dabei der Atembewegung zu, die die Organe in Abdomen und Thorax periodisch bewegt; insbesondere Lungentumore sind davon betroffen.

Um den Einfluss der Atembewegung auf die Dosisdeposition im Tumor zu minimieren, wird meist eine Vergrößerung des Zielvolumens vorgenommen. Dabei ist es das Ziel, den bewegten Tumor in allen Bewegungszuständen homogen zu bestrahlen. Unabhängig von der Bestrahlungsmethode führt dieser Ansatz zu erheblicher Bestrahlung von gesundem Gewebe. Wird beispielsweise ein kugelförmiger Tumor (Radius 10 mm) bestrahlt, so wird bei Verwendung eines 10 mm-Sicherheitssaums (Gesamtradius 20 mm) etwa 7-fach mehr gesundes Gewebe als Tumorgewebe bestrahlt. Eine erhöhte Dosisdeposition in gesundem Gewebe kann dazu

¹Dosis D , gemessen in Gray ($\text{Gy} = \frac{\text{J}}{\text{kg}}$), ist die pro Masseneinheit absorbierte Energie $D(\vec{x}) = \left. \frac{dE}{dm} \right|_{\vec{x}}$.

führen, dass zur Vermeidung von inakzeptablen Nebenwirkungen nicht die zur Sterilisation notwendige Dosis im Tumor appliziert werden kann.

Die erreichbare Konformität von Hochdosiszone und Tumorumfang ist höher, wenn die Tumorbewegung eingeschränkt wird oder bestenfalls der Tumor aus Sicht des Strahls statisch ist. Möglich ist dies beispielsweise durch kontrollierte Unterbrechung der Bestrahlung. Bestrahlt wird bei dieser Technik nur noch in ausgewählten Atmungsphasen mit wenig Bewegung (oft während der Ausatmung oder unter Anhalten der Luft). Neben der Minimierung des Bewegungseinflusses führt dies zwangsläufig auch zu einer Verlängerung der Bestrahlungsdauer.

Außer durch Bestrahlungsunterbrechung kann die Tumorbewegung aus Sicht des Strahls auch statisch werden, indem die Dosisapplikation der Tumorbewegung folgt (bewegungskompensierte Bestrahlung). Dies ist prinzipiell für IMRT Bestrahlungstechniken und für die bei der Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) durchgeführte Kohlenstofftherapie möglich, da die Strahlapplikation der Bewegung dynamisch angepasst werden kann [Kea01, Nei03, Grö04]. GSI strebt diese Methode an, um die Vorteile der tumorkonformen Kohlenstofftherapie von statischen auch auf bewegte Tumore zu übertragen.

Für die Strahlapplikation bei GSI wird das Tumorumfang in Schichten aufgeteilt, wobei jede Schicht aus mehreren hundert Strahlpositionen bestehen kann. Pro Strahlposition wird eine optimierte Teilchenzahl appliziert. Die Bestrahlung erfolgt mit einem feinen Teilchenstrahl, der das Tumorumfang Schicht für Schicht und Punkt für Punkt mit Dosis belegt. Dies ist möglich, da Teilchen im Gegensatz zu Photonen eine durch die Strahlenergie festgelegte, endliche Eindringtiefe haben und die maximale Dosisbelegung in einem kleinen Bereich, dem Bragg-Maximum, am Ende der Reichweite erfolgt (siehe Abbildung 0.1).

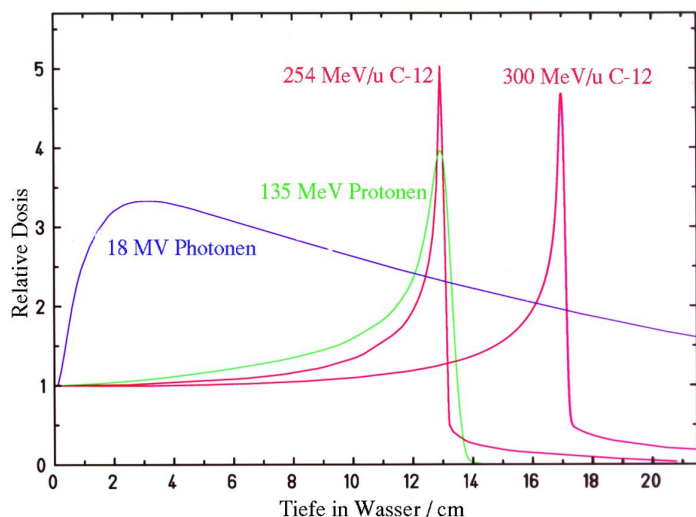


Abbildung 0.1: Beispiele von Tiefendosisprofilen für Photonen, Protonen und Kohlenstoffionen. Teilchen haben eine definierte Eindringtiefe und deponieren am Ende der Reichweite die maximale Dosis. Durch leichtere Projektillfragmente mit größerer Reichweite wird bei ^{12}C auch nach dem Bragg-Maximum noch Dosis deponiert.

Voraussetzung für bewegungskompensierte Bestrahlungen ist die technische Möglichkeit, die Strahlage gemäß der Tumorbewegung zu modulieren. Grözingler hat ein solches System als Prototyp bei GSI aufgebaut und validiert (3D-online motion compensation, 3D-OMC) [Grö04]. Außer lateraler Anpassung der Strahlage kann das System die Lage des Bragg-Maximums auch in Strahlrichtung modulieren. Dies ist notwendig, da Organbewegung auch die Gewebedichte und damit die Strahlreichweite ändern kann.

Um die Bewegungskompensation durchzuführen, benötigt das 3D-OMC-System Kompensationsvektoren, die die Korrektur quantifizieren. Dazu muss während der Bestrahlung die

Bewegung diagnostiziert werden, was im Wesentlichen bereits mit kommerziell verfügbaren Systemen möglich ist. Allerdings kann die gemessene Tumortrajektorie nicht direkt zur Anpassung des Teilchenstrahls verwendet werden, da sie keinen direkten Rückschluss auf Dichteänderungen zulässt. Die Berücksichtigung von Dichteunterschieden und deren Einfluss auf die Lage des Bragg-Maximums erfordert eine Erweiterung der Bestrahlungsplanung. Diese muss zum Einen die notwendigen Kompensationsvektoren berechnen, zum Anderen aber auch die zu erwartende Dosis unter dem Einfluss von Bewegung.

Ziel dieser Promotionsarbeit war die Entwicklung und experimentelle Validierung einer solchen Erweiterung des Bestrahlungsplanungssystems. Um das Potential bewegungskompensierter Bestrahlungen zu beurteilen, wurde diese Technik in Simulationen basierend auf Daten von Lungentumorpatienten mit alternativen Techniken verglichen.

Nach einer Zusammenfassung der Grundlagen in Kapitel 1 wird in Kapitel 2 die Erweiterung des GSI-Bestrahlungsplanungssystems beschrieben. Kapitel 3 stellt die experimentelle Validierung dar. Die Studien zum Vergleich verschiedener Bestrahlungstechniken für bewegte Tumore werden in Kapitel 4 vorgestellt. Eine ausführliche Diskussion der Ergebnisse erfolgt in Kapitel 5. Abschließend werden die Ergebnisse der Arbeit kurz zusammengefasst.

1 Grundlagen

Inhalt

1.1	Moderne Strahlentherapie	5
1.1.1	Therapieablauf	5
1.1.2	Intensitätsmodulierte Photonentherapie (IMRT)	6
1.1.3	Teilchentherapie	7
1.1.4	Bestrahlungsplanung	12
1.1.5	Bestrahlung	12
1.2	Organbewegung in der Strahlentherapie	13
1.2.1	Arten der Organbewegung	14
1.2.2	Diagnose von Organbewegung	14
1.2.3	Techniken zur Minimierung des Organbewegungseinflusses	15
1.3	Bewegungskompensierte Bestrahlung mit Kohlenstoff	19
1.3.1	Prototyp zur Bewegungskompensation	20
1.3.2	Experimentelle Verifikation des Prototyps	20

Dieses Kapitel fasst Grundlagen zusammen, um die Motivation dieser Arbeit weiter zu vertiefen. In den folgenden Abschnitten wird der Ablauf einer modereren Strahlentherapie beschrieben, wobei intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) und die Kohlenstoff-Bestrahlung bei GSI näher vorgestellt werden. Weiterhin wird detaillierter auf die Organbewegungsproblematik in der Strahlentherapie eingegangen und abschließend beschrieben, wie bei GSI geplant ist, deren Einfluss zu minimieren.

1.1 Moderne Strahlentherapie

1.1.1 Therapieablauf

Strahlentherapie wird vor allem zur lokoregionalen Kontrolle von Tumoren eingesetzt. Primäres Ziel ist die Sterilisation von malignem Gewebe [Her97]. Zur Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen gibt es gleichzeitig die Notwendigkeit, gesundes umliegendes Gewebe maximal zu schonen. Eine Strahlentherapie beginnt mit der dreidimensionalen Bildgebung des Tumolvolumens und der umliegenden Körperregion. Erforderlich ist in jedem Fall ein Computertomogramm (CT) ohne Kontrastmittel. In der Bestrahlungsplanung ist dieses CT Grundlage der Strahlreichweitenbestimmung, die durch Kontrastmittelgabe verfälscht würde. Die eigentliche Diagnose erfolgt zuvor durch Magnetresonanztomogramme (MRT), Positronenemissionstomogramme (PET) oder CTs mit Kontrastmittel, da Gewebe mit diesen Verfahren oft besser unterscheidbar sind.¹ Die Datensätze können dem Bestrahlungsplanungs-CT überlagert werden, so dass der Arzt alle Information verfügbar hat, um die Volumina des

¹Technische Details zu CT, MRT und PET sind unter anderem in [Mor95] beschrieben.

Tumors und der Risikoorgane einzuzeichnen. Risikoorgane sind Teile des gesunden Gewebes, die eine besondere Schonung verlangen. Typische Beispiele sind Sehnerv, Hirnstamm und Rückenmark.

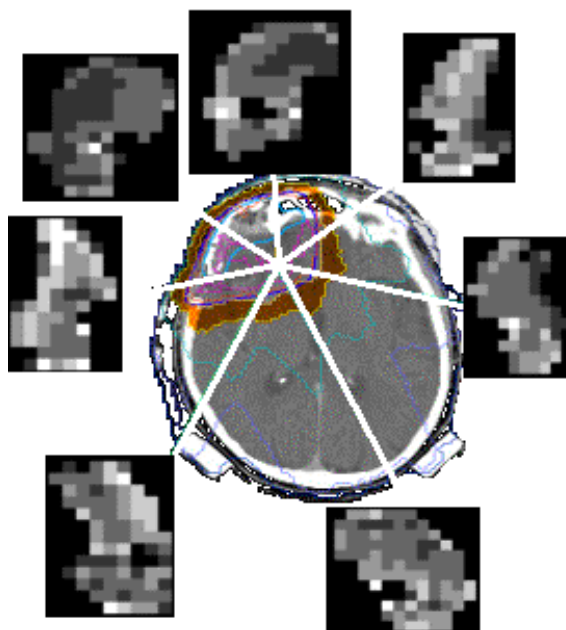
Das zu bestrahlende Volumen wird aus dem eingezeichneten Tumervolumen konstruiert. Laut ICRU 50 [ICR93] wird das im CT sichtbare Volumen als *gross tumor volume* (GTV) bezeichnet. Um mikroskopische Auswüchse des Tumors zu berücksichtigen, wird das GTV in Abhängigkeit von Tumorentität und Lage in das *clinical target volume* (CTV) vergrößert. Das geplante Bestrahlungsvolumen (*planning target volume*, PTV) entsteht durch Vergrößerung des CTV. Der Saum zwischen CTV und PTV soll alle Ungenauigkeiten im Planungs- und Bestrahlungsprozess kompensieren und hängt unter anderem von Patientenpositionierung, Tumurlage und Bestrahlungsmodalität ab. Der Arzt legt fest, wieviel Dosis in den Tumor deponiert werden soll und bestimmt die maximal zulässigen Dosen für die Risikoorgane. Nach der Bestrahlungsplanung wird der Patient in mehreren Fraktionen bestrahlt. Eine konventionelle Behandlung dauert 3–6 Wochen mit etwa 30 Fraktionen, schwere Ionen² erlauben Hypofraktionierung bis zu 1-3 Fraktionen [Tsu04], bei GSI werden 20 Fraktionen an 20 Tagen verabreicht [SE04].

1.1.2 Intensitätsmodulierte Photonentherapie (IMRT)

In der konventionellen Strahlentherapie werden insbesondere Photonen in einem Energiebereich von 6–18 MV eingesetzt. Photonen interagieren mit Materie basierend auf Photoeffekt, Compton-Streuung und Paarbildung [Pet88]. Nach dem Eintritt in Gewebe nimmt die deponierte Dosis aufgrund des Aufbaueffekts [Pet88] zunächst zu, erreicht jedoch nach wenigen Millimetern ihr Maximum und nimmt danach exponentiell ab (siehe Abbildung 0.1). Um einen im Körperstamm lokalisierten Tumor zu sterilisieren, muss aufgrund der notwendigen Schonung von gesundem Gewebe die Dosis aus mehreren Einstrahlrichtungen (Feldern) über-

²In der Medizinphysik werden Ionen mit erhöhter biologischer Wirksamkeit als *schwer* bezeichnet. Dies sind alle verwendeten Ionen außer Wasserstoff. Bezogen auf die Masse ist Argon das schwerste verwendete Element.

Abbildung 1.1: Bei intensitätsmodulierter Photonentherapie (IMRT) tragen mehrere in sich inhomogene Felder zur Gesamtdosis bei. Jedes Feld ist in Bixel unterteilt, deren Intensität in der Bestrahlungsplanung optimiert wird. Trotz des ungünstigen Tiefendosisprofils (siehe Abbildung 0.1) kann gute Konformität zum Tumervolumen erzielt werden. Nachteil ist eine hohe Integraldosis im gesunden Gewebe, die in Abbildung 1.3 a deutlicher wird (aus [Sch01]).



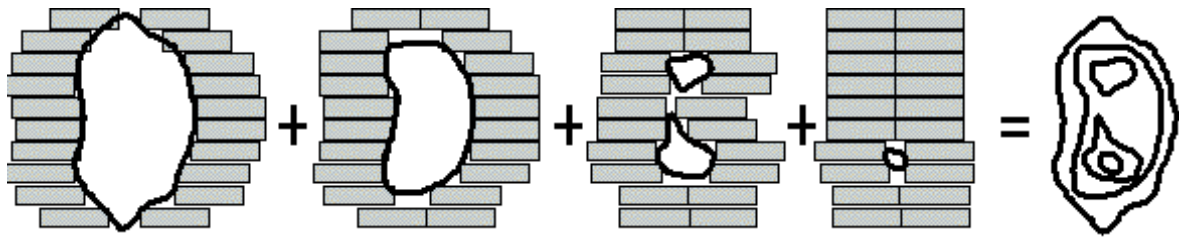


Abbildung 1.2: Die Variation der Intensitätsverteilung innerhalb eines Bestrahlungsfeldes kann über einen Lamellenkollimator erfolgen. Schematisch gezeigt ist ein Modus, in dem Bestrahlung und Lamellenanpassung sequentiell erfolgen. Möglich ist auch eine dynamische Lamellenanpassung parallel zur Bestrahlung (aus [Sch01]).

lagert werden. Ist die Intensitätsverteilung innerhalb eines Feldes dabei homogen, spricht man von dreidimensional konformer Strahlentherapie (3D-CRT). Weitaus höhere Konformität mit dem Zielvolumen (PTV) ist durch intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) möglich, bei der sehr inhomogene Felder überlagert werden.

Um die Intensitätsverteilung der inhomogenen Felder beschreiben zu können, werden diese in Bixel (*beam elements*) unterteilt, wobei in jedes Bixel eine optimierte Intensität appliziert wird (siehe Abbildung 1.1). Für die technische Umsetzung wird ein Lamellenkollimator (*multi-leaf collimator*, MLC) verwendet, dessen Lamellen einzeln verschoben werden können. Das Prinzip ist in Abbildung 1.2 gezeigt. Solche Kollimatoren sind am Strahlaustritt vieler klinisch verwendeten Linearbeschleuniger installiert, da sie auch für 3D-konforme Bestrahlungen verwendet werden. Der klinische Mehraufwand bei IMRT liegt insbesondere in Bestrahlungsplanung (Abschnitt 1.1.4) und Qualitätssicherung. Alternative IMRT-Verfahren sind in [Int01] zusammengefasst.

In Abbildung 1.3 a ist die Dosisverteilung für die Behandlung eines Chordoms gezeigt. Das Zielvolumen wird konform mit der verschriebenen Dosis belegt. Durch die große Anzahl an Eintrittskanälen und den exponentiellen Dosisabfall wird eine hohe integrale Dosis in gesundem Gewebe deponiert. Voraussetzung für die tatsächliche Deposition der geplanten Dosis ist ein statischer Tumor, da Tumorbewegung die beabsichtigte Überlagerung der einzelnen Felder und die Korrelation zwischen Bixeln und Tumolvolumen beeinflusst [Web05].

1.1.3 Teilchentherapie

Bereits 1946 wurde von Robert Wilson die Verwendung von Teilchenstrahlung für die Behandlung von Tumoren vorgeschlagen [Wil46]. Seine Begründung war das Tiefendosisprofil von Protonen, das im Vergleich zu Photonen ein deutliches Dosis-Maximum (den Bragg-Peak) am Ende der Reichweite aufzeigt (siehe Abbildung 0.1). Begründet ist dies durch grundlegend unterschiedliche Interaktion von Teilchen mit Materie. Sie ist im Energiebereich der Tumortherapie durch inelastische Kollisionen mit den Targetelektronen bestimmt. Dieser Prozess wird durch den Bethe-Bloch-Formalismus beschrieben [Bet30, Blo33] und führt zu kleiner Dosisabgabe bei den hohen Energien im Eintrittskanal und großer Dosisabgabe bei den kleinen Energien am Ende der Reichweite. Für die Teilchentherapie werden derzeit insbesondere Protonen und Kohlenstoff verwendet. Die physikalischen Eigenschaften unterscheiden sich vor allem in Projektile-Fragmentation und lateraler Streuung, auf die in den folgenden Absätzen eingegangen wird.

Beim ^{12}C kommt es, im Gegensatz zu Protonen, aufgrund von nuklearen Prozessen zur Projektile-Fragmentation. Dabei entstehen leichtere Fragmente mit geringerem Energieverlust

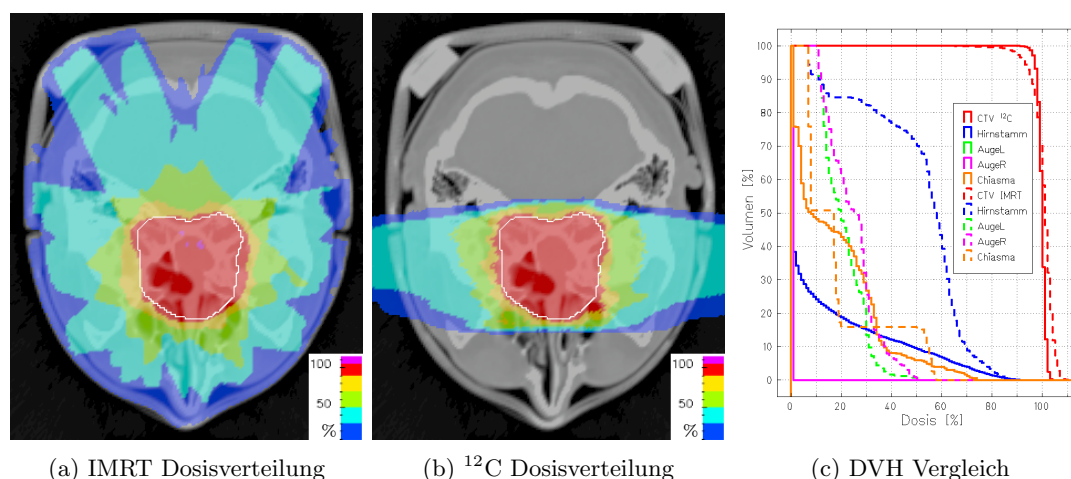


Abbildung 1.3: Vergleich der Dosisverteilung durch Bestrahlung mit (a) IMRT (sieben koplanare Felder) und (b) ^{12}C (zwei homogene, gleichgewichtete Felder). Mit beiden Verfahren wird innerhalb des Zielvolumens (weiße Kontur) sehr konform die therapeutische Dosis deponiert. Aus dem Vergleich der Dosis-Volumen-Histogramme (c) geht unter anderem hervor, dass mit ^{12}C das Risikoorgan Hirnstamm besser geschont werden kann. Die Bereiche mit geringer Dosis sind bei IMRT (gestrichelte Linie) aufgrund der vielen Einstrahlrichtungen und des exponentiellen Dosisabfalls wesentlich größer als bei Kohlenstoff-Behandlung (durchgezogene Linie). (Mit freundlicher Unterstützung von A. Nikoghosyan und P. Heeg, DKFZ)

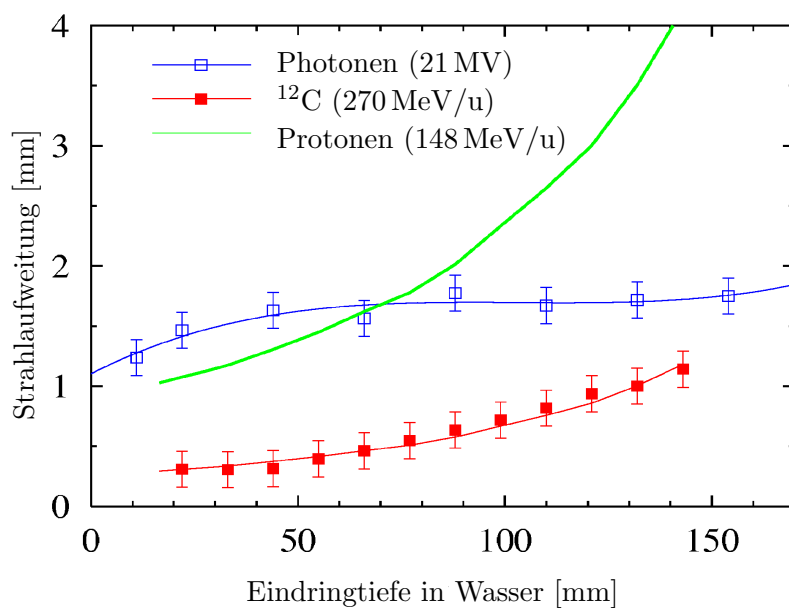


Abbildung 1.4: Laterales Streuverhalten von ^{12}C , Protonen und Photonen in Wasser. Protonen werden im Vergleich zu Kohlenstoff etwa dreifach stärker gestreut (aus [Web96]).

und damit größerer Reichweite. In der Tiefendosisverteilung zeigt sich die Fragmentation an der distal des Bragg-Maximums deponierten Dosis, die nur für Kohlenstoff auftritt (Abbildung 0.1). Vorteil der Fragmentation ist die Möglichkeit, die entstehenden β^+ -Emitter ^{10}C und ^{11}C mittels PET darzustellen und als Verifikation der Behandlung zu verwenden [Kra00a, Eng04]. Da es außerdem zur Fragmentation der bestrahlten Materie kommt, ist die Verifikation durch PET auch bei Protonen möglich [Par02].

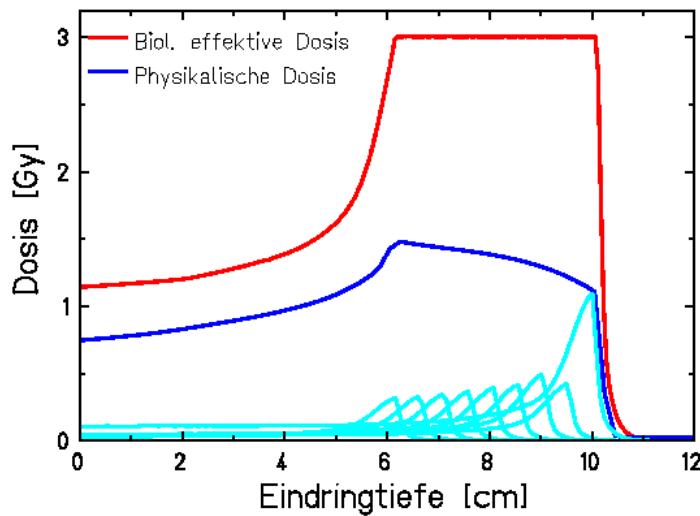


Abbildung 1.5: Um eine ausgedehnte Zone mit homogener biologischer effektiver Dosis (rot) zu erreichen ist eine wesentlich niedrigere, inhomogene physikalische Dosis (blau) notwendig. Das Verhältnis zwischen biologischer wirksamer und physikalischer Dosis heißt Relative Biologische Wirksamkeit (RBW). Die RBW ist nicht konstant, sondern unter anderem von Dosislevel, Fragmentspektrum und Gewebetyp abhängig. Der Verlauf der physikalischen Dosis kommt durch die Überlagerung mehrerer Primärstrahlen unterschiedlicher Energie und Intensität zustande (hellblau). (Schema von M. Scholz)

Das Streuverhalten aller Ionen kann für kleine Winkel durch die Moliere-Theorie beschrieben werden, nach der Teilchen mit geringerem Impuls mehr gestreut werden [Web96]. Im Vergleich von Proton und ^{12}C führt dies in therapeutisch genutzten Materialtiefen zu einer etwa dreifach stärkeren Strahlaufweitung bei Protonen (siehe Abbildung 1.4).

Ein weiterer grundlegender Unterschied zwischen den Teilchensorten ist die biologische Wirksamkeit der deponierten physikalischen Dosis. Die vom Arzt verschriebene Dosis ist die biologisch wirksame Dosis, die in GyE (Gray-Equivalent) oder CGE (Cobalt Gray Equivalent) gemessen wird.³ Die biologisch wirksame Dosis ergibt sich aus Wichtung der physikalischen Dosis mit der Relativen Biologischen Wirksamkeit (RBW). Da die RBW unter anderem von Dosislevel, Teilchensorte, Energie und Zelltyp abhängig ist, muss bei ^{12}C eine spezielle biologische Bestrahlungsplanung erfolgen, bei der eine Modellierung der genannten Parameter notwendig ist [Sch94, Krä00b]. Der Einfluss der RBW bei Kohlenstoffbestrahlung ist in Abbildung 1.5 gezeigt. Bei Protonen ist die Abhängigkeit weniger stark, so dass oft eine konstante RBW von 1.1 verwendet wird [Pag03].

Durch die starke Dosisüberhöhung im Bereich des Bragg-Maximums kann und muss die Dosisapplikation bei Teilchenstrahlung dreidimensional erfolgen; eine ausschließlich laterale Kollimierung mit Modulation der Intensität wie sie bei IMRT erfolgt reicht nicht aus. Die technischen Lösungen der verschiedenen Zentren sind unterschiedlich, ein Überblick ist in [Chu93, Jäk03] gegeben. Näher vorgestellt werden die passive Energiemodulation mit aufgestreutem Strahl und die bei GSI verwendete aktive Energievariation mit gescaantem Strahl. Passive Energiemodulation ist immer noch Grundlage vieler moderner Zentren, sowohl für Protonen- als auch für Schwerionentherapie.

Aufgestreuter Strahl mit passiver Energiemodulation

Bei passiver Energiemodulation läuft der Beschleuniger bei einer festen Energie, die ausreichend hoch ist, um tief in den Patienten einzudringen. Um die Strahlreichweite an die

³Sowohl GyE als auch CGE [Pag03] sind keine SI-Einheiten. Sie beschreiben die biologisch wirksame Dosis, allerdings ohne Berücksichtigung von beispielsweise Fraktionierungseffekten. Eine international einheitliche Nomenklatur wird derzeit bearbeitet [Sch05].

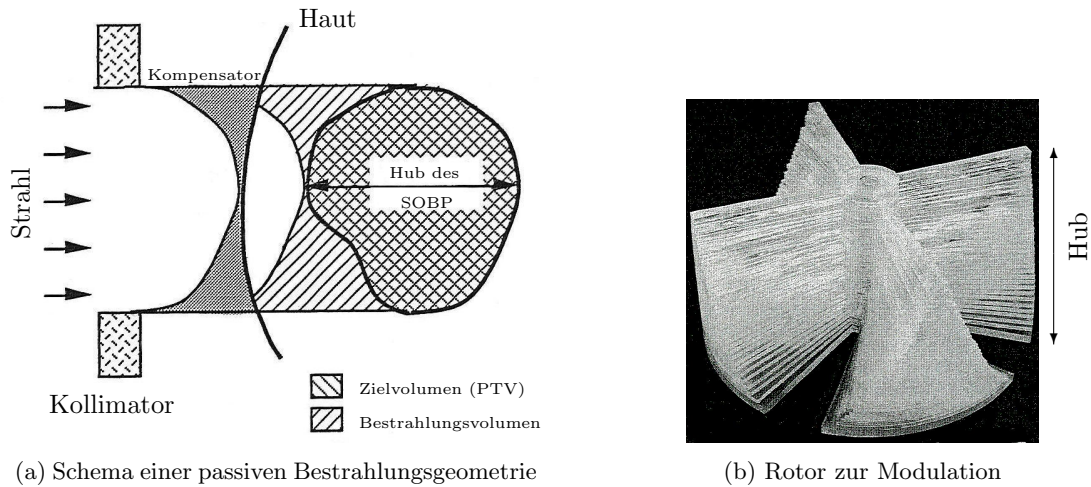


Abbildung 1.6: Komponenten zur Bestrahlung mit einem aufgestreuten Strahl bei passiver Energiemodulation. (a) Durch einen Kompensator wird die distale Kante der Dosisverteilung geformt. Lateral wird der aufgeweitete Primärstrahl durch einen Kollimator auf die Ausdehnung des PTV eingeschränkt. Der Hub des *spread-out Bragg peaks* (SOBP) wird beispielsweise durch einen Rotor (b) erzeugt (aus [Chu93]).

Tumorform anzupassen, werden in Strahlrichtung vor dem Patienten Kompensatoren montiert, die einen Teil der Energie absorbieren. Die Anpassung ist unterteilt: Zum Einen erfolgt durch einen individuell angefertigten Kompensator eine Anpassung an die tiefstgelegene, distale Kante des Tumors. Die Form des Kompensators muss so konstruiert werden, dass die Strahlreichweite durch Kompensator und Eintrittskanal bis zur distalen Kante des Tumors konstant ist (siehe Abbildung 1.6 a). Um zum Anderen das gesamte Tumervolumen mit Bragg-Maxima abzutasten, wird beispielsweise durch einen Rotor (siehe Abbildung 1.6 b) oder einen Kammfilter ein *spread-out Bragg peak* (SOBP) erzeugt. Der Hub des SOBP entspricht der maximalen Weglänge innerhalb des Tumors. Kammfilter oder Rotoren existieren in Form einer Bibliothek und werden vor der Behandlung eines Patienten in den Strahlengang montiert.

Das gesamte Tumervolumen wird gleichzeitig bestrahlt. Um die laterale Ausdehnung zu erreichen, wird der Primärstrahl an einem Folien- oder Plattensystem aufgestreut. Die Kollimation des aufgeweiteten Strahls auf die patientenspezifische Form (Apertur) erfolgt durch einen individuell angefertigten Absorber, den Kollimator (siehe Abbildung 1.6 a).

Letztendlich entsteht die in Abbildung 1.6 a angedeutete Dosisverteilung, die proximal aufgrund der Applikationstechnik nicht mit der verschriebenen Dosisverteilung übereinstimmen kann. Weiterer Nachteil ist der hohe Konstruktionsaufwand, da Kompensatoren und Kollimatoren für jedes Patientenfeld neu angefertigt und verifiziert werden müssen. Da die Dosisbelegung des Zielvolumens nicht sequentiell erfolgt, haben Organbewegungen bei entsprechender Konstruktion des PTV keinen Einfluss.

Gescannter Strahl mit aktiver Energievariation

Bei GSI werden die Kohlenstoffionen in einem Synchrotron beschleunigt und gelangen als horizontaler Strahl in den Behandlungsraum. Die Beschleunigung erfolgt in Pulsen (Periodendauer ≈ 5 s), in denen ein Teilchenbündel beschleunigt und innerhalb von etwa 2 s extrahiert

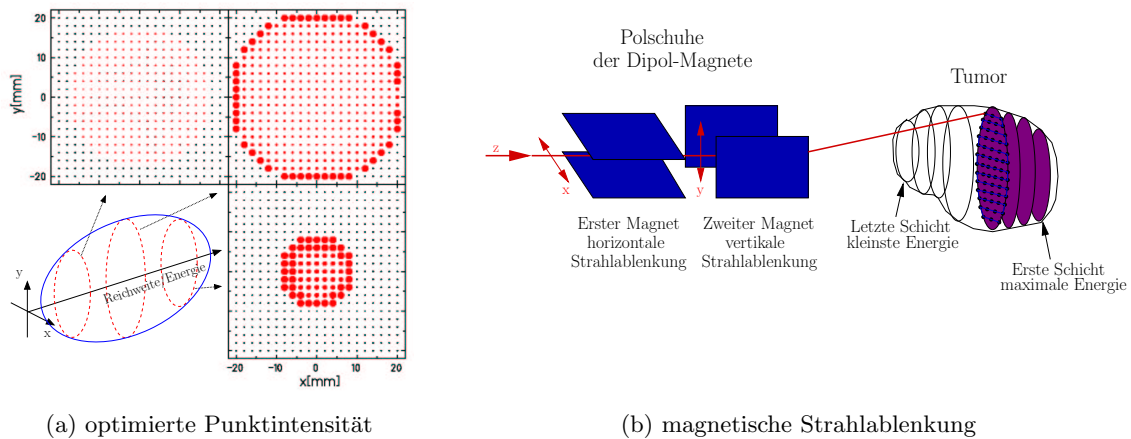


Abbildung 1.7: Schematische Darstellung des Rasterscanners. Das Zielvolumen wird in der Bestrahlungsplanung (Abschnitt 1.1.4) in Isoenergieschichten (IES) aufgeteilt, die einer bestimmten Strahlreichweite entsprechen. Die Energievariation erfolgt aktiv durch den Beschleuniger. (a) Jede IES ist in ein Punktraster (schwarz und rot) aufgeteilt. In der Bestrahlungsplanung wird für jeden Rasterpunkt eine Intensität optimiert (rote, skalierte Punkte), deren Applikation in Ionisationskammern gemessen wird. Der geladene Teilchenstrahl wird über zwei orthogonale Magnete (b) von Rasterpunkt zu Rasterpunkt bewegt (*scanning*), die Geschwindigkeit ist im Wesentlichen durch Strahlfluss und Rasterpunktintensität gegeben. (Daten für (a) aus [Krä00c], (b) von U. Weber,)

wird. Etwa 8 m vor dem Isozentrum, ein raumfester Referenzpunkt der Bestrahlungsgeometrie, wird der Strahl durch zwei zueinander senkrechte Dipolmagnete (die Scanmagnete) geführt, durch die die laterale Strahlposition schnell (etwa 11 m/s [Hab94]) verändert werden kann (siehe Abbildung 1.7b). Die Position des Strahls wird dabei alle $150 \mu\text{s}$ mit der Sollposition verglichen und gegebenenfalls durch eine Rückkopplung angepasst.

Die Reichweite des Strahls und demnach auch die Position des Bragg-Maximums werden durch Veränderung der Primärenergie des Teilchenstrahls variiert. Damit diese Veränderung zwischen zwei Pulsen und mit reproduzierbarer Strahlqualität erfolgen kann, sind gewisse Strahlenergien und Strahldurchmesser festgelegt (252 Energien von 80–430 MeV/u mit jeweils sieben verschiedenen Strahldurchmessern). Scanmagnete und aktive Energievariation erlauben eine dreidimensionale Abtastung des Tumolvolumens durch Bragg-Maxima. Dazu wird das Tumolvolumen in Schichten mit Isoreichweite (Isoenergieschichten) aufgeteilt und innerhalb der Schichten durch die Scanmagnete ein Punktraster abgetastet. Diese Methode wird als Rasterscannen bezeichnet [Hab93, Hab94].

Pro Rasterpunkt, deren Parametrisierung über die Isoenergieschicht und ihre Koordinate (x, y) in Strahlrichtung erfolgt (siehe Abbildung 1.7a), wird in der Bestrahlungsplanung eine Teilchenintensität optimiert (siehe Abschnitt 1.1.4). Die kontrollierte Applikation dieser Intensität erfolgt durch Messung der Teilchenfluss am Strahlaustritt.⁴ Sobald die Sollintensität eines Rasterpunktes erreicht ist, wird der Strahl über die Scanmagnete weiterbewegt.

Im Unterschied zur Bestrahlung mit passiver Energiemodulation erlaubt das Rasterscanverfahren Konformität zur proximalen Kante und die Anpassung der Strahlintensität an jedem Rasterpunkt. Abbildung 1.3 b zeigt eine Dosisverteilung für Bestrahlung mit ^{12}C nach dem Rasterscanverfahren. Das Zielvolumen wird bei steileren Dosisgradienten mindestens so gut

⁴Verwendet werden großflächige Ionisationskammern (die vom Scanner abtastbare Fläche beträgt im Isozentrum $20 \times 20 \text{ cm}^2$), die alle $12.5 \mu\text{s}$ ausgelesen werden.

abgedeckt wie bei IMRT, allerdings sind nur zwei Felder notwendig und die Dosis in gesundes Gewebe ist deutlich reduziert.

Unterliegt das Zielvolumen einer Organbewegung, kommt es zur Wechselwirkung zwischen der Bewegung des Tumors und der Bewegung des gescannten Teilchenstrahls. Diese Wechselwirkung führt zu Veränderungen der Dosisbelegung und ist bei aufgestreutem Strahl mit passiver Energievariation nicht vorhanden. Bei beiden Verfahren kann die Organbewegung zusätzlich Dichteänderungen verursachen, die Einfluss auf die Strahlreichweite haben.

1.1.4 Bestrahlungsplanung

Unabhängig von der Bestrahlungsmethode ist es Ziel der Bestrahlungsplanung, die zu erwartende Dosisverteilung zu berechnen und die dazu notwendigen Maschinenparameter zu bestimmen.

Ist die Anzahl an freien Parametern gering, wie es aufgrund der homogenen Felder beispielsweise bei 3D-konformer Photonenbestrahlung der Fall ist, kann *vorwärts* geplant werden. Dabei werden die freien Parameter manuell justiert bis die berechnete Dosisverteilung den Erwartungen entspricht. Aufgrund der großen Anzahl freier Parameter bei IMRT (Intensität pro Bixel) oder gescannter Kohlenstoffbestrahlung (Intensität pro Rasterpunkt) ist dieser Ansatz dort nicht praktikabel, weshalb *invers* geplant wird [Bor90, Old95, Lom99, Krä00b, Krä00c, Oel03]. Dies bedeutet im Wesentlichen, dass die gewünschte Dosisverteilung vorgegeben wird und die Intensitäten pro Bixel oder Rasterpunkt rechnerbasiert optimiert werden bis die Differenz zur verschriebenen Dosis minimal ist.

Die Umsetzung der Bestrahlungsplanung erfolgt bei GSI im Bestrahlungsplanungssystem TRiP (*Treatment planning for Particles*) [Krä00b, Krä00c]. Die Patientengeometrie wird durch ein Computertomogramm mit segmentierten Volumina von Tumor und Risikoorganen inklusive Definition der Dosislevel importiert. Die Anzahl der Felder und deren Einstrahlrichtungen werden manuell festgelegt. Typisch sind zwei in etwa diametral eingestrahlte Felder, deren Teilchenbelegungen zur Zeit noch unabhängig voneinander optimiert werden.

Basierend auf den Einstrahlrichtungen wird die Ausdehnung des Zielvolumens in Strahlrichtung bestimmt. Lateral wird die maximale Ausdehnung von einem rechteckigen Raster umschlossen (schwarze und rote Punkte in Abbildung 1.7 a, typischer Abstand 2–3 mm). Das Raster wird in longitudinaler Richtung in mehrere Schichten unterschiedlicher Isoreichweite übertragen (typischer Schichtabstand: $3\text{ mm}_{\text{Wasser}}$). Für die Berechnung der Strahlreichweite existiert eine gemessene Umrechnungstabelle zwischen den CT-Zahlen (*Hounsfield Units*, HU) und der wasseräquivalenten Weglänge [Gei99, Krä00c, Jäk01]. Diese Vorgehensweise ist in der Teilchentherapie Standard und muss in jeder Einrichtung vorgenommen werden [Che79, Pet92, Sch96, Mat98].

Die Optimierung der Intensitäten der einzelnen Rasterpunkte basiert auf der physikalischen oder biologischen Dosis (mit Berücksichtigung der Relativen Biologischen Wirksamkeit). Verwendet werden analytische Methoden zur Minimierung der Abweichung zwischen vorgegebener und berechneter Dosisverteilung (χ^2 -Optimierung). Die Details der Dosisberechnung werden in Abschnitt 2.2.2 im Rahmen der Erweiterung des Bestrahlungsplanungssystems beschrieben.

1.1.5 Bestrahlung

Bevor die eigentliche Bestrahlung beginnt muss sichergestellt werden, dass alle Parameter der Bestrahlungsplanung erfüllt sind. Die technischen Einstellungen werden dazu in vom

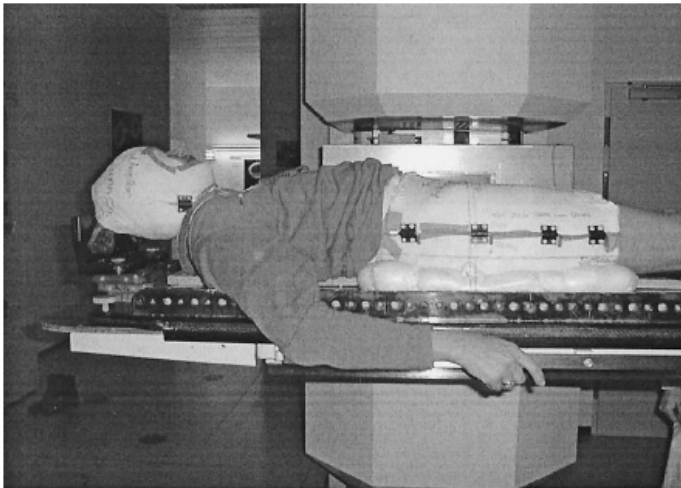


Abbildung 1.8: Fixierung des Patienten durch thermoplastische Schale und Maske, die an die Tischauflage geschraubt sind (aus [SE04]).

Gesetzgeber vorgeschriebenen Intervallen überprüft. Täglich verifiziert werden unter anderem die Strahlqualität und die Lage des Isozentrums.

Einer der kritischsten Punkte ist die Lagerung des Patienten relativ zum Strahl. Die Anatomie des Patienten muss so ausgerichtet sein, wie es im Bestrahlungsplanungs-CT der Fall war. Um die Lagerung zu kontrollieren, existieren diverse, meist bildgebende Verfahren, deren Ergebnisse mit dem Zustand zur Bestrahlungsplanung verglichen werden. Die wichtigsten sind i) Ausrichtung durch orthogonale Laser bezüglich Tattoos, mit denen das ko-justierte Laserkoordinatensystem des CT-Scanners auf dem Patienten markiert wird, ii) *portal imaging*, wobei der Patient mit dem LINAC zur Photonenbestrahlung durchleuchtet wird („MV-Röntgen“), und iii) herkömmliches kV-Röntgen, das den Vorteil von gewissem Weichteilkontrast bietet und implantierte Metallmarker darstellt. ii) und iii) werden aus zwei orthogonalen Richtungen vorgenommen und mit auf dem Bestrahlungsplanungs-CT basierenden Digital Rekonstruierten Radiographien (DRRs) verglichen.

Bei GSI wird eine stereotaktische Fixierung⁵ vorgenommen, bei der das durch radioopake Markierungen festgelegte Patientenkoordinatensystem zum Scannerkoordinatensystem ausgerichtet wird [Sch93]. Um dies zu erleichtern, werden individuelle Masken aus selbsthärtendem Kunststoff hergestellt, die fest mit der Tischauflage verschraubt werden können (siehe Abbildung 1.8). Der Patient wird während der bildgebenden Verfahren und während aller Bestrahlungen in dieser Maske gelagert. Bei Bestrahlungen im Beckenbereich oder entlang der Wirbelsäule wird zusätzlich eine Lagerungschale angefertigt, die den Patienten von Brust bis Becken fest umschließt. Die dreidimensionale Genauigkeit der Kopf-Positionierung beträgt 1.8 ± 0.6 mm [Kar01], bei Verwendung der Lagerungschale ist die Positionierung im Abdomen besser als 3.6 mm [Loh99]. Zur Überprüfung der stereotaktischen Lagerung wird orthogonales kV-Röntgen eingesetzt.

1.2 Organbewegung in der Strahlentherapie

Aufgrund von physiologischen Vorgängen im Körper kann in vielen Behandlungsarealen eine zeitlich stabile Fixierung nicht hergestellt werden, da sich Gewebe und Organe bewegen. Im

⁵Stereotaxie: Technik, die sich eines am Patienten fixierten Koordinatensystems bedient, um eine exakte und reproduzierbare räumliche Zuordnung von Zielpunkten zu erreichen [Ebe]. Die Möglichkeit der Definition eines beliebigen Punkts in einem dreidimensionalen Raum anhand seiner Koordinate [Hof04].

Folgendes wird auf die Arten der Organbewegung, deren Diagnose, sowie den Umgang mit Organbewegung in der Strahlentherapie eingegangen.

1.2.1 Arten der Organbewegung

Für die Strahlentherapie ist es sinnvoll die Organbewegung in drei verschiedene Klassen aufzuteilen [Lan01]: 1) **Patientenpositionsbezogene** Organbewegung wird durch unterschiedliche Lagerung des Patienten in Bezug zum Bestrahlungsplanungs-CT hervorgerufen. Systematisch kann dies beispielsweise durch Liegen während der CT-Aufnahme, aber Sitzen bei der Behandlung verursacht sein. 2) **Interfraktionäre** Organbewegungen erfolgen in einem zeitlichen Rahmen von Stunden bis Tagen. Betroffen sind vor allem Organe in der Nähe des Verdauungstraktes wie beispielsweise Prostata, Blase oder Rektum. 3) **Intrafraktionäre** Organbewegungen sind Veränderungen innerhalb von Minuten. Dominante Verursacher sind Atmung und Pulsschlag [Oku95]. Die Atembewegung hat großen Einfluss auf die Position aller thoraco-abdominalen Organe, insbesondere Lunge und Leber.

Die Größe der einzelnen Arten von Organbewegungen kann an dieser Stelle nicht vollständig angegeben werden, da die Anzahl der Studien zu groß ist. Eine Übersicht ist in [Lan01] gegeben. Für Lungentumore, die insbesondere durch Atmung und Herzschlag⁶ bewegt werden können, sind in Tabelle 1.1 Bewegungsamplituden angegeben.

Tabelle 1.1: Übersicht ausgewählter Studien über die Mobilität von Lungentumoren. (c.c.=kranio-kaudal, l.r.=links-rechts, a.p.=antero-posterior)

Referenz	Ursache	Anzahl Patienten	Richtung	Amplitude \pm Standardabweichung [mm]
Seppenwoolde et al. [Sep02]	Atmung	20	c.c.	12 ± 6
			l.r.	1.2 ± 0.9
			a.p.	2.2 ± 1.9
	Herzschlag	7	c.c.	1–2
			l.r.	1–4
			a.p.	1–2
Erridge et al. [Err03]	Atmung	25	c.c.	12.5 ± 7.3 (5–34)
			l.r.	7.3 ± 2.7 (3–13)
			a.p.	9.4 ± 5.2 (5–21)

1.2.2 Diagnose von Organbewegung

Da für die Planung einer Strahlentherapie ein Volumendatensatz des Patienten erforderlich ist, ist es wünschenswert die Organbewegung auch für das gesamte Volumen zu messen. Dies ist jedoch mit CT und MRT nicht direkt möglich, da die Aufnahme des Volumens sequentiell erfolgt.⁷ Als Ausweg werden deshalb Ersatzgrößen gemessen, die mit der Organbewegung korrelieren, Informationen aber auf $< 3D$ reduzieren. Wenn die Messung einer solchen Ersatzgröße mit CT, MRT oder PET kombiniert wird, ist es möglich einen zeitaufgelösten Volu-

⁶Die Ursache ist mindestens Atmung und Herzschlag, allerdings wird in den meisten Studien keine Unterscheidung durchgeführt und nur Atmung genannt.

⁷CT: Der Patient wird spiralförmig erfasst, das heißt, CT-Gantry und Tisch bewegen sich gleichzeitig; MRT: Der Patient liegt zwar vollständig im Gerät, allerdings erfolgt die Kodierung der Ortsinformation über sequentiell geschaltete Magnetfeldgradienten.

mendatensatz zu rekonstruieren, der oft als 4D-Datensatz (beispielsweise 4D-CT) bezeichnet wird [For03, Neh03, Zim05]. Im Folgenden werden Methoden zur Messung von Ersatzgrößen und 4D-CT vorgestellt.

Bewegungsmessung über eine Ersatzgröße

Bewegung der Bauchdecke: Gängig sind zwei Verfahren: i) Die Messung der Bewegungsamplitude eines Infrarotmarkers über ein Kamerasystem mit sub-Millimeter Genauigkeit und 30 Hz Ausleserate.⁸ ii) Die Rekonstruktion der Phase der Atembewegung aus der Dehnung eines um Bauch oder Brustkorb geschnallten Sensors [Kue04].⁹

Spirometrie: Bei der Spirometrie atmet der Patient durch einen Volumensensor, mit dem zeitlich aufgelöst das Volumen der ein- beziehungsweise ausgeatmeten Luft gemessen werden kann, woraus sich die Phase der Atembewegung ergibt [Han99].

Elektromagnetische Transponder: Die reiskorngroßen Transponder werden in das Organ implantiert. Ihre Position kann dreidimensional über einen externen Detektor mit einer Genauigkeit von 2 mm ausgelesen werden [Low04, Sei00].¹⁰

Ultraschall: Kann für die Detektion sowohl von intra- als auch interfraktionärer Organbewegung eingesetzt werden. Bouchet et al. berichten bei intrafraktionärer Bewegungsverfolgung Genauigkeiten um 1 mm [Bou01], Lattanzi et al. verwenden Ultraschall für die Lagerung von Prostatapatienten und berichten gute Übereinstimmung zu CT basierter Lagerung [Lat99].¹¹

Fluoroskopie: In der Fluoroskopie wird der Patient mittels eines Röntgensystems quasi-kontinuierlich durchleuchtet. Die Bewegung wird meistens anhand von implantierten radioopaken Markern (beispielsweise Goldkügelchen) gemessen [Shi00a, Sep02, Ozh02, Ber04], wobei Genauigkeiten von etwa 2 mm erzielt werden [Imu05].

4D-Computertomographie

Zeitlich aufgelöste Computertomographie (4D-CT) wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen implementiert [For03, Low03, Ved03b, Kea04b, Rie05a, Son05b]. Die grundlegende Idee ist gleich: Der Atemzyklus wird anhand einer Ersatzgröße in $N_{CT} \gtrsim 10$ Bewegungsphasen eingeteilt, in denen je ein 3D-CT rekonstruiert wird. Dazu werden pro Patientenschicht Rohdaten für alle Bewegungsphasen aufgenommen. Um dieses Übersampeln zu erreichen, wird bei Spiral-CT ein möglichst kleiner Tischvorschub pro Gantryrotation verwendet [Kea04b]. Bei axialer Datenaufnahme richtet sich die Verweildauer pro Tischposition nach Atemperiode und Gantryrotationszeit [Rie05a]. Für die zeitlich aufgelöste Rekonstruktion muss die Information der Ersatzgröße mit der CT-Datenaufnahme korreliert werden. Abbildung 1.9 zeigt Phantommessungen zum Vergleich von konventioneller und 4D-CT. Die Verminderung der Bewegungsartefakte bei gleichzeitiger zeitlichen Auflösung ist eindrucksvoll gezeigt.

1.2.3 Techniken zur Minimierung des Organbewegungseinflusses

Durch die im letzten Abschnitt beschriebenen Methoden besteht die Möglichkeit, Organbewegung zu messen. Die dadurch gewonnene Information wird in der Strahlentherapie unterschiedlich verwendet. In diesem Abschnitt wird auf die einzelnen Möglichkeiten eingegangen.

⁸Varian Medical Systems, Inc; Palo Alto, Ca, USA.; Real-Time Position Management (RPM) System

⁹Anzai Medical; Tokyo, Japan; AZ-733V

¹⁰Calypso Medical Technologies, Seattle, USA oder Mednetix AG, Ennetbaden, Schweiz

¹¹North American Scientific, Chatsworth, CA, USA; BAT (*B-mode Acquisition and Targeting*)

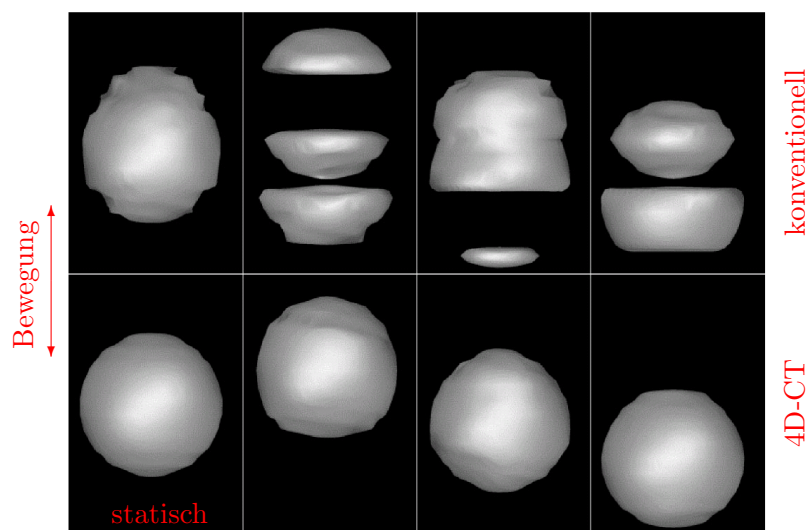


Abbildung 1.9: Gezeigt sind Isoflächen einer Kugel ($r = 1.2$ cm, statischer Fall unten links), die periodisch eindimensional bewegt wurde ($A = 1$ cm, $T = 4.4$ s). Die Aufnahmen der oberen Reihe sind unter konventioneller axialer CT durchgeführt. Die Artefakte entstehen aufgrund der Wechselwirkung der schichtweisen Abtastung mit der Bewegung. Die restlichen Aufnahmen erfolgten mittels 4D-CT (29 Bewegungsphasen pro Tischposition). Sie sind zeitlich aufgelöst und entsprechen in der Form im Wesentlichen dem statischen Fall (aus [Rie05a]).

Die Haupterfahrung mit Organbewegung wurde bei der Behandlung mit Photonen gemacht, sicherlich begründet in der weiten Verbreitung dieser Behandlungsart. Die verwendeten Konzepte lassen sich weitgehend auf die Teilchentherapie übertragen. Allerdings müssen bei Teilchenbestrahlung Dichteveränderungen beachtet werden, die starken Einfluss auf die Lage des Bragg-Maximums und damit auf die deponierte Dosis haben. Abbildung 1.10 verdeutlicht diese Problematik.

Die in der Diagnose gewonnenen Informationen über die Organbewegung können unter Berücksichtigung der ICRU-Konzepte umgesetzt werden. Diese sehen die **Konstruktion eines internal target volumes (ITV)** als Teil des Saums zwischen CTV und PTV vor, welches den Einfluss von Organbewegung kompensieren soll [ICR99]. Für die Konstruktion existieren verschiedene Konzepte. Meistens werden isotrope Säume verwendet, die auf der Standardabweichung der Organbewegung beruhen [Her00]. Ist die Bewegung wie beispielsweise bei Lunge (siehe Tabelle 1.1) oder Blase [Mei03] nicht isotrop, werden auch richtungs-

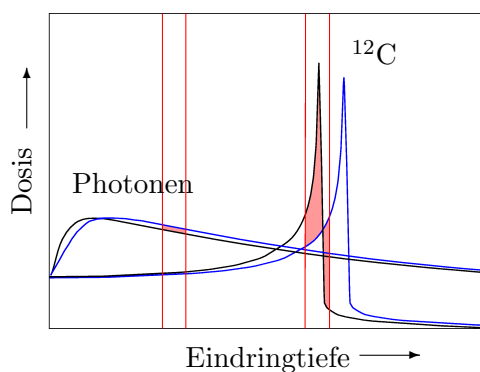


Abbildung 1.10: Der Einfluss einer Dichteänderung (blaue vs. schwarze Kurve) auf die Dosis für Photonen und ^{12}C . Die Dosisveränderung ist durch die rote Fläche visualisiert. Die Veränderung ist bei Photonen im Gegensatz zu ^{12}C minimal (aus [Grö04]).

abhängige Säume benutzt [Ekb98]. Die Erzeugung von Säumen setzt ein eingezeichnetes CTV voraus. Aus Abbildung 1.9 wird deutlich, dass die Organbewegung bereits hier beachtet werden muss, da das PTV ansonsten auf falschen Annahmen beruht. Eine mögliche Verwendung von 4D-CT Information ist die artefaktfreiere Konturierung des CTVs in allen 4D-CT-Phasen. Aus der Einhüllenden aller CTVs kann das ITV gebildet werden. Es garantiert während des gesamten Atemzyklusses die Abdeckung des CTV. Dieses Verfahren wurde bereits für Photonen und Protonenbestrahlung vorgeschlagen [Eng, Rie05b].

Die Vergrößerung der Sicherheitssäume hat immer zur Folge, dass mehr gesundes Gewebe bestrahlt wird. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen, deren Vermeidung letztendlich die Tumordosis limitiert. Zur Reduktion der Dosisbelastung von gesundem Gewebe existieren weitere Methoden, die die Bewegungsamplitude vermindern, was eine entsprechende Verringerung des ITV erlaubt.

Verhältnismäßig einfach ist die Verringerung der Bewegungsamplitude durch **Kompression der Baudecke**, wodurch die Mobilität des Zwerchfells eingeschränkt wird. Negoro et al. berichten eine Reduktion der Tumoramplitude von 12.3 mm (8–20 mm) auf 7 mm (2–11 mm) [Neg01]. Massivere Reduktion auf physiologischem Level ist unter Anästhesie möglich. Zum Einen kann die natürliche Atmung durch eine hochfrequente (5.5 Hz) künstliche Atmung bei geringem Volumen ersetzt werden (*Jet-ventilation*). Zwar ergeben Tierexperimente eine reproduzierbare Reduktion der Amplitude auf < 3 mm [Yin01], unter klinischem Einsatz stellen der hohe logistische Aufwand und die Gefahr von unterschiedlichen Inflationsniveaus der Lunge bei CT und Bestrahlung ein Problem dar [Hof03]. Zum Anderen kann die Atmung durch **hyperoxische Beatmung** — unter der das Luftvolumen in der Lunge gegen

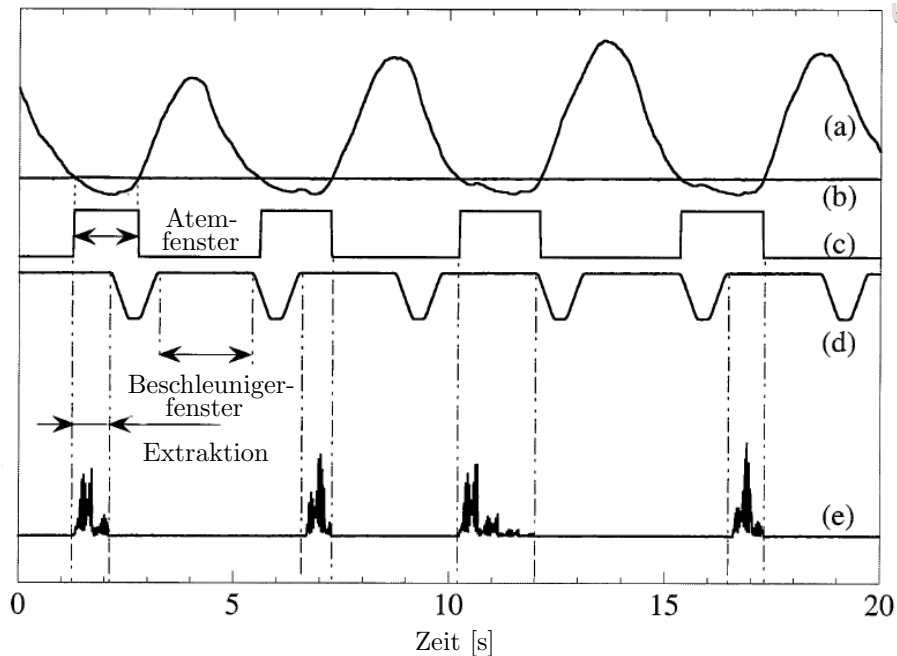


Abbildung 1.11: Zeitlicher Verlauf einer unterbrochenen Bestrahlung. (a) Das Atemsignal des Patienten, (b) die gewählte Schwelle, (c) das aus (a) und (b) resultierende Atemfenster, (d) die Phasen einer möglichen Extraktion aus dem Synchrotron (Beschleunigerfenster) und (e) die eigentliche Extraktion als Signal des Dosismonitors. Nur wenn (c) und (d) zusammenfallen kann bestrahlt werden (aus [Min00]).

100 % Sauerstoff ausgetauscht wird — und Verwendung von Muskelrelaxation bis zu zehn Minuten stillgelegt werden. Bei Lungentumorpatienten reduziert sich diese Zeit durch die oft eingeschränkte Atemfähigkeit auf 1–2 Minuten [Hab05b].

Mit moderatem technischen Aufwand kann der Bewegungseinfluss vermindert werden, wenn die Bestrahlung nur zu gewissen Phasen des Atemzyklus stattfindet. Dieses Prinzip fließt in verschiedene Techniken ein. Von **unterbrochener Bestrahlung (*Gating*)** wird gesprochen, wenn der Patient normal atmet und die Atmung über eine Ersatzgröße gemessen wird (Abbildung 1.11 a). In Bezug auf die Messgröße wird eine Schwelle gesetzt (Abbildung 1.11 b) außerhalb derer der Strahl unterbrochen wird (Atemfenster, Abbildung 1.11 c). Die Amplitude wird dadurch drastisch vermindert, allerdings mit dem Nachteil einer verlängerten Bestrahlungsdauer. Große Teile der Atemperiode bleiben ungenutzt und es muss zwischen tolerierbarer Restbewegung und Dauer der Bestrahlung abgewogen werden. Die Größe des Atemfensters und die Restbewegung kann positiv beeinflusst werden, indem der Patient kontrolliert atmet. Beispiele dafür sind *active breath control*, bei der die Luftzufuhr über Spirometer gesteuert wird [Won99], oder *deep inspiration breath-hold* [Han99].

Wenn die Bestrahlung mit einem Synchrotron erfolgt, kommt durch die gepulste Extraktion ein weiteres Fenster hinzu (Beschleuniger-Fenster, Abbildung 1.11 d). Die eigentliche Bestrahlung findet nur dann statt, wenn Atem- und Beschleunigerfenster überlappen (e). Klinisch wird *Gating* für Photonen-, Protonen- und ^{12}C -Bestrahlung verwendet [Oku95, Min00, Shi00b] und wurde bereits 1989 von Ohara et al. vorgeschlagen [Oha89].

Für IMRT und gescannte Dosisapplikation gibt es eine Wechselwirkung zwischen Atem- und Strahldynamik, die auch bei vergrößerten Säumen bestehen bleibt. Bei gleichbleibenden Bewegungsparametern hängt die Dosisverteilung von der zufälligen Anfangsphase der Atembewegung ab. Auf diesen Zufall baut die **mehrfache Bestrahlung (*Rescanning*)** auf, unter der die Dosis nicht auf einmal, sondern in N_R Zyklen mit jeweils $1/N_R$ der Dosis appliziert wird [Phi92]. Die applizierte Dosis ist dann gaußförmig um die Solldosis verteilt [Bor02]. Die Breite der Verteilung ist proportional zu $1/\sqrt{N_R}$ und abhängig von der Bestrahlungsmodalität. Da der Bewegungszustand des CTV nicht kontrolliert wird, muss im Zielvolumen (PTV) weiterhin ein ausreichend großes ITV verwendet werden, das alle CTV-Bewegungsstadien umfasst. Mehrfachbestrahlung kompensiert daher einen Teil der Organbewegungseinflüsse, allerdings auf Kosten der steilen Dosisgradienten von IMRT oder Teilchenbestrahlung [Bor04].

Die Organbewegung kann aus Sicht des Strahls statisch werden, wenn die Strahllage während der Bestrahlung so verändert wird, dass die Veränderung die Bewegung kompensiert. Diese **bewegungskompensierte Bestrahlung (*Tracking*)** wurde für Photonen von mehreren Gruppen vorgeschlagen [Adl99, Kea01, Mur02, Nei03, Mur04] und ist klinisch derzeit nur bei einem Radiochirurgiesystem¹² verfügbar.

Umgesetzt wird die Bewegungskompensation indem die Tumorposition während der Behandlung mit hoher zeitlicher Auflösung über eine Ersatzgröße gemessen wird. Durch Vergleich mit einer Referenzposition des Tumors ergibt sich die notwendige Korrektur, mit der die Dosisverteilung an die aktuelle Bewegungsphase angepasst werden kann. Die Gestalt und Komplexität der Korrektur hängt stark mit der Behandlungsart zusammen. Bei Photonenbestrahlung erfolgt sie rein lateral, beispielsweise durch Veränderungen im Lamellenkollimator. Bei gescannter Teilchenbestrahlung kann aufgrund des geladenen Strahls die schnelle magnetische Ablenkung für die laterale Kompensation verwendet werden. Zusätzlich muss die Lage des Bragg-Maximums aber auch in Strahlrichtung verschoben werden, da Dichteänderungen Einfluss auf die Strahlreichweite haben.

¹²Synchrony; Accuray, Sunnyvale, CA, USA

Bewegungskompensierte Bestrahlung ist die von GSI favorisierte Methode, da nur so die hohe Präzision der statischen Bestrahlung auf bewegte Zielvolumina übertragen werden kann. Durch die Kompensation der Bewegung sind bei der Konstruktion des PTV keine ITV-Beiträge notwendig, die Dosisgradienten im Übergang zu gesundem Gewebe behalten ihre Steilheit und werden durch die Bewegung nicht aufgeweicht. Der Status des Projekts einer bewegungskompensierten Bestrahlung von Tumoren wird im nächsten Abschnitt beschrieben.

1.3 Bewegungskompensierte Bestrahlung mit Kohlenstoff

Ein möglicher Ablauf zur Behandlung von bewegten Tumoren mit gescanntem ^{12}C ist in Abbildung 1.14 skizziert. Die Behandlung kann in vier Bereiche aufgeteilt werden, die jeweils die derzeit durchgeführten Bestrahlungen um die zeitliche Dimension erweitern: (i) Zeitlich aufgelöste, dreidimensionale, das heißt 4D-Diagnose, die für die Reichweitenberechnung zumindest ein 4D-CT beinhalten muss. (ii) 4D-Bestrahlungsplanung, mit der Dosisverteilungen unter Bewegungseinfluss und die zur Bestrahlung benötigten Kompensationsparameter berechnet werden. (iii) Bewegungskompensierte Bestrahlung, die sich aus der Messung der Tumorposition und der Anpassung der Strahlage zusammensetzt. (iv) Verifikation der Bestrahlung.

An 4D-Diagnose und Messung der Tumorposition zum Zeitpunkt der Bestrahlung arbeiten, wie in Abschnitt 1.2.2 beschrieben, einige Gruppen weltweit. Die Modifikationen an Bestrahlungsplanung und Dosisapplikation sind stark an die Bestrahlungsmodalität, in diesem Fall gescannte Kohlenstoffionen, gebunden. Ein Prototyp zur Anpassung der Strahlage (*3D-Online Motion Compensation, 3D-OMC*) wurde im Rahmen einer Promotionsarbeit entwickelt und erfolgreich getestet [Grö04]. Auf das technische Prinzip und Messergebnisse wird im nächsten Abschnitt eingegangen. Grundzüge zur 4D-Bestrahlungsplanung wurden im Rahmen dieser Arbeit entwickelt und sind in den nächsten Kapiteln detailliert beschrieben.

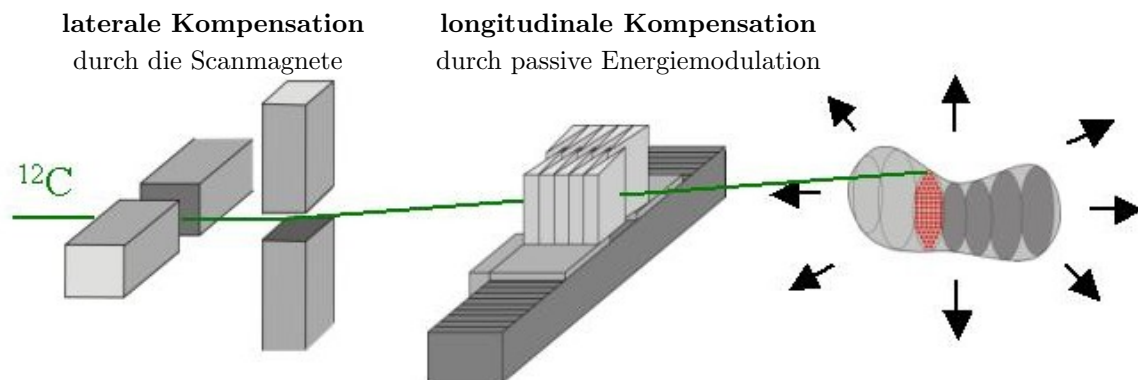


Abbildung 1.12: Schematischer Aufbau des Prototypen zur dreidimensionalen Korrektur der Strahlage. Links sind die orthogonal angebrachten Scannermagnete angedeutet, die durch Variation der Magnetströme eine schnelle laterale Kompensation ermöglichen. Nach dem Strahlaustritt wird die Energie über ein Keilsystem moduliert, da dies nicht durch den Beschleuniger erfolgen kann. Gemäß den Organbewegungen im Zielvolumen kann somit die Strahlage variiert werden, um die geplante Dosisverteilung zu erreichen (aus [Grö04]).

1.3.1 Prototyp zur Bewegungskompensation

Die dreidimensionale Anpassung der Strahllage ist aufgeteilt in laterale und longitudinale Kompensation (siehe Abbildung 1.12). Lateral kann der Rasterscanner verwendet werden, da nur die Sollposition des Strahls geändert werden muss. Longitudinal ist es nicht möglich die derzeit verwendete Hardware umzufunktionieren, da die longitudinale Kompensation aus einer Veränderung der Strahlenergie besteht. Energieveränderungen durch das Synchrotron sind nur zwischen zwei Spills und somit im Abstand von etwa 5 s möglich. Die notwendigen Kompensationszeiten für Atembewegung liegen jedoch im Millisekunden-Bereich. Daher wurde für die schnelle Energieänderung des Strahls ein von Weber et al. entwickeltes System erweitert, welches die Energie durch schnell verfahrbare Plexiglaskeile passiv verändert [Web00].

1.3.2 Experimentelle Verifikation des Prototyps

In der experimentellen Verifikation hat Grözinger die longitudinale und laterale Kompensation getrennt voneinander untersucht [Grö04]. In beiden Fällen wurden repräsentative Bewegungen für Atmung verwendet (siehe Tabelle 1.1). Diese Bewegungen wurden während der Bestrahlung von Messwertgebern erfasst und durch das 3D-OMC korrigiert.

In longitudinaler Richtung wurden unter anderem Messungen mit der zur Therapieverifikation eingesetzten Wassersäule durchgeführt. Vor und hinter der Wassersäule, deren Dicke im μm -Bereich verändert werden kann, ist jeweils eine Ionisationskammer angebracht. Über das Verhältnis der in den Ionisationskammern gemessenen Ströme kann die Reichweite des Strahls und damit dessen Energie bestimmt werden. Im Experiment wurden drei verschiedene Energien vom Beschleuniger angefordert und das Keilsystem verwendet, um die höchste und niedrigste Energie auf das Niveau der mittleren Energie zu modulieren. Die Position der Bragg-Maxima konnte auf $0.1 \pm 0.05 \text{ mm}_{\text{Wasser}}$ korrigiert werden.

Die laterale Kompensation wurde unter anderem durch Messungen mit horizontal bewegten Radiographiefilmen verifiziert. Die Position eines bewegten Films wurde über einen Encoder ausgelesen und als neuer Sollwert verwendet. Abbildung 1.13 zeigt das Ergebnis der Kompensation im Vergleich zum statischen und unkorrigierten Fall. Die Kompensationsgenauigkeit ist besser als 0.25 mm.

Durch diese und weitere Experimente wurde eindrucksvoll gezeigt, dass das System laterale und longitudinale Bewegungen mit hoher Präzision kompensieren kann.

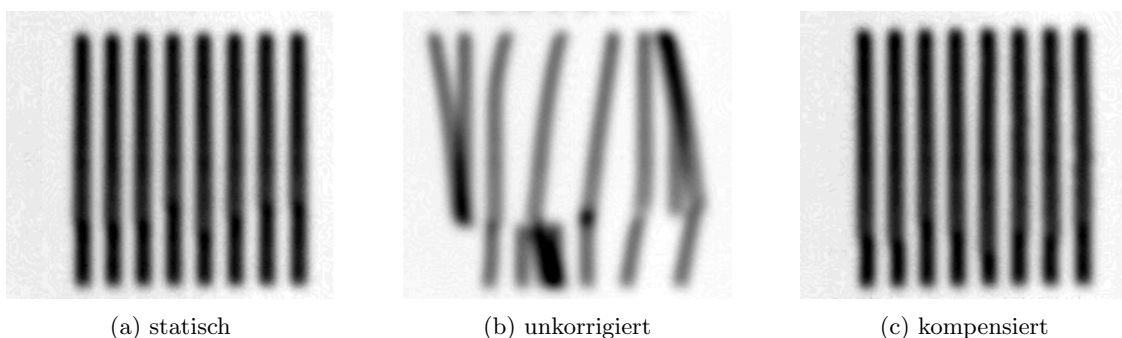


Abbildung 1.13: Verifikation der lateralen Bewegungskompensation durch Filmbestrahlung. (a) Die Filmschwärzung im statischen Fall; (b) gleicher Bestrahlungsplan auf bewegten Film, keine Kompensation; (c) mit Kompensation: das statische Ergebnis ist weitgehend wiederhergestellt (aus [Grö04]).

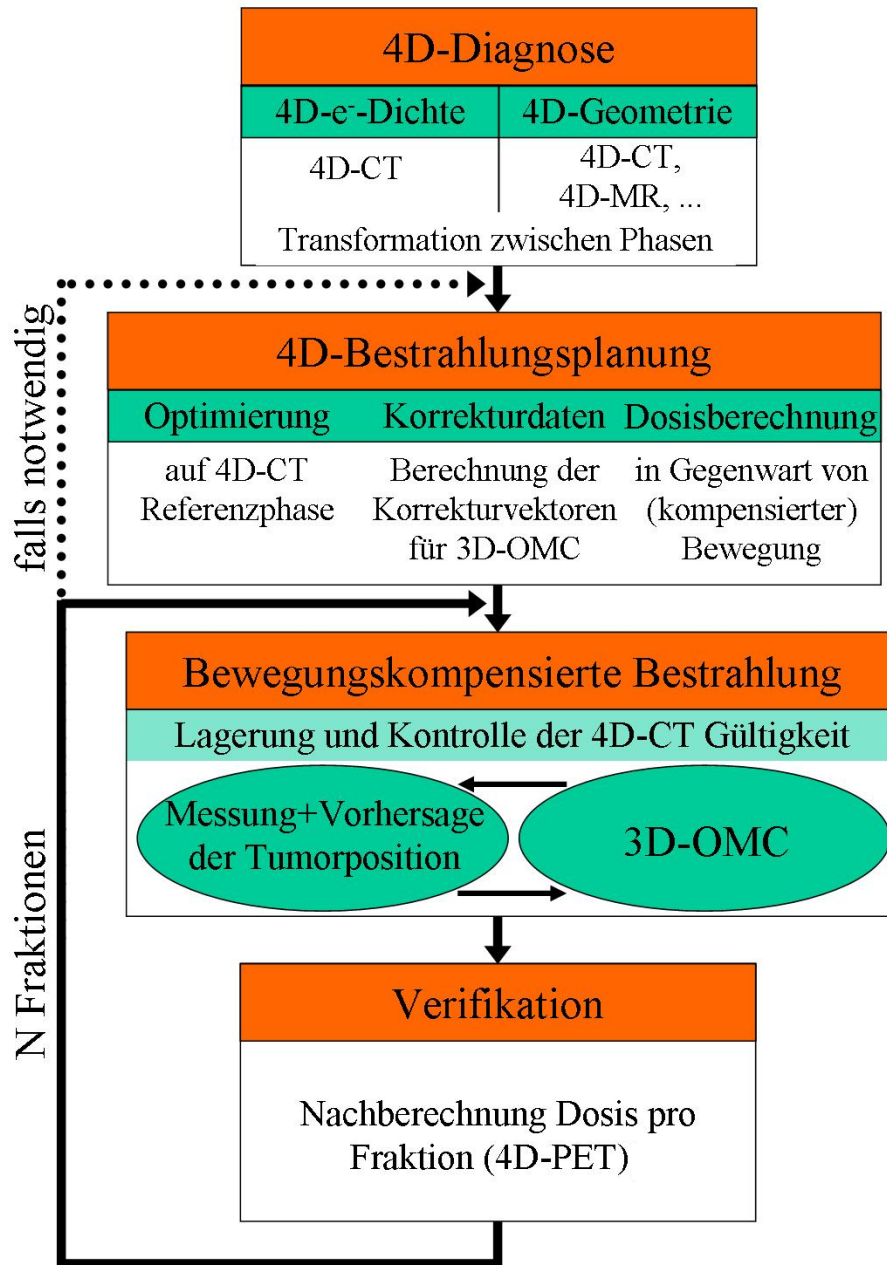


Abbildung 1.14: Möglicher Ablauf einer bewegungskompensierten Bestrahlung.

2 Bestrahlungsplanung für bewegte Zielvolumina

Inhalt

2.1	Einleitung	23
2.2	Parameter für bewegungskompensierte Bestrahlungen	24
2.2.1	Berechnung der Kompensationsvektoren	25
2.2.2	Berechnung der Vorbestrahlungskorrektur	26
2.3	Dosisberechnung in Gegenwart von Bewegung	28
2.4	Simulationsbeispiele	30
2.4.1	Dosisverteilungen unter Bewegungseinfluss	30
2.4.2	Anzahl der benötigten Bewegungsphasen	33
2.5	Zusammenfassung	35

Die Berechnung von Bestrahlungsplänen, das heißt die Optimierung der Bestrahlungsparameter und die Simulation der zu erwartenden Dosisverteilung, werden bei der GSI in TRiP (*TReatment planning for Particles*) durchgeführt [Krä00c, Krä00b]. Da bislang nur Tumore im Kopf, der Schädelbasis, entlang der Wirbelsäule und im Beckenbereich bestrahlt werden, ist die Lage des Tumors und der Eintrittskanal nicht durch intrafraktionäre Organbewegung beeinflusst. Die Bestrahlungsplanung ist demnach zeitinvariant. Sobald Organbewegungen auftreten und durch ein 4D-CT quantifiziert sind, können zeitliche Aspekte berücksichtigt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde TRiP erweitert, um auf Basis von 4D-CTs die physikalische Dosis und Filmschwärzungen unter dem Einfluss von Bewegung berechnen zu können. In diesem Kapitel sind die neuen Module beschrieben. Zur Verdeutlichung ihrer Wirkungsweise werden im letzten Abschnitt Simulationen mit einer sehr einfachen Geometrie vorgestellt.

2.1 Einleitung

Analog zur statischen Situation ist die Bestrahlungsplanung unter dem Einfluss von Bewegung aufgeteilt in die Optimierung eines Bestrahlungsplans und die Berechnung der zu erwartenden Dosis. Die Optimierung erfolgt weitgehend mit Routinen der derzeit für statische Bestrahlungen verwendeten Version von TRiP, da bei allen Techniken zur Minimierung des Bewegungseinflusses nur der Ablauf eines Referenzbestrahlungsplans modifiziert wird. Bei unterbrochener und mehrfacher Bestrahlung (*Gating* und *Rescanning*) werden der zeitliche Ablauf und die Dosisrate verändert, bei der ausschließlichen Verwendung von Sicherheitssäumen (ITV-Konzept) gleicht die Bestrahlung der eines statischen Tumors. Größer sind die Modifikationen bei bewegungskompensierter Bestrahlung, da hier Strahllage und -energie sowie die pro Rasterpunkt applizierte Intensität verändert werden. Die dazu notwendigen Parameter müssen vor der Bestrahlung berechnet werden.

Die Verwendung der Parameter zur bewegungskompensierten Bestrahlung und die Dosisberechnung bei bewegten Zielgebieten basieren auf dem Konzept von 4D-CT: Die kontinuierliche Bewegung des Zielgebiets wird in mehrere quasi-statische Abschnitte (Bewegungsphasen) aufgeteilt, die den Phasen des 4D-CT entsprechen. Ziel der Bestrahlungsplanung ist es, die Bestrahlung jedes Rasterpunktes einer Bewegungsphase zuzuordnen. Für die Dosisberechnung existiert dann pro 4D-CT-Phase eine Menge an Rasterpunkten, die einen Teil-Bestrahlungsplan des Referenzbestrahlungsplans darstellen. Für jede Bewegungsphase berechnet sich die Dosis anhand des Teil-Bestrahlungsplans und der zugehörigen 4D-CT-Phase. Die Summe aller Einzeldosen ergibt die Gesamtdosis. Da die anatomischen Strukturen aufgrund der Bewegung in den 4D-CT-Phasen nicht überlappen, müssen sie vor der Summierung in eine Referenzphase transformiert werden.

Die für eine bewegungskompensierte Bestrahlung vorberechneten Parameter bewirken, dass unabhängig von der zum Bestrahlungszeitpunkt vorliegenden Bewegungsphase die im Referenzbestrahlungsplan vorgesehenen anatomischen Strukturen bestrahlt werden. Dazu werden pro Rasterpunkt unter anderem Vektoren berechnet, die die notwendige Transformation des Bragg-Maximums aus der Referenzbewegungsphase in die einzelnen Bewegungsphasen beschreiben.

In den folgenden Abschnitten werden die Details zur Berechnung der Bestrahlungsparameter bei bewegungskompensierter Bestrahlung und die Dosisberechnung in Gegenwart von Bewegung vorgestellt.

2.2 Parameter für bewegungskompensierte Bestrahlungen

Bei einer bewegungskompensierten Bestrahlung wird der Ablauf eines Referenzbestrahlungsplans zum Zeitpunkt der Bestrahlung verändert. Der Referenzbestrahlungsplan wird mit den Methoden für eine statische Bestrahlung auf einem dreidimensionalen CT ($\mathcal{CT}_{\text{ref}}$) optimiert. In der Regel ist das $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$ eine Phase des zugrundeliegenden 4D-CTs. Teil der Bestrahlungsplanung ist die Berechnung der Referenzdosisverteilung, die sich aus der Anwendung des Referenzbestrahlungsplans auf $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$ ergibt.

Die Veränderungen des Referenzbestrahlungsplans dienen der Kompensation von Bewegungseinflüssen. Ziel der Modifikationen ist es, trotz Bewegungen im Zielgebiet eine Dosisverteilung zu erreichen, die der Referenzdosisverteilung entspricht. Die Modifikationen betreffen Strahlposition, Strahlenergie und die pro Rasterpunkt deponierte Intensität. Alle Parameter werden als Teil der Bestrahlungsplanung berechnet und liegen dem Kontrollsystem während der Bestrahlung als Wertetabelle vor.

Wie in der Einleitung beschrieben, folgt der prinzipielle Ansatz der Bestrahlungsplanung dem zugrundeliegenden 4D-CT: Die Tumorbewegung wird während der Bestrahlung durch eine Ersatzgröße gemessen und anhand dieser Messung den N_{CT} Bewegungsphasen des 4D-CTs zugeteilt (Details dieser Zuteilung in Abbildung 2.1). Diese Bewegungsphasen werden als \mathcal{CT}_1 – $\mathcal{CT}_{N_{\text{CT}}}$ bezeichnet und entsprechen jeweils einem regulären dreidimensionalen Computertomogramm sowie einem Abschnitt der periodischen Bewegung. Da die Berechnung der Kompensationsvektoren vor der eigentlichen Bestrahlung stattfindet, können nur Bewegungszustände korrigiert werden, die vom Bestrahlungsplanungs-4D-CT erfasst wurden. Für die Bewegungstrajektorie bedeutet dies, dass in erster Näherung alle Anfangsphasen und Perioden korrigiert werden können. Die korrigierbaren Bewegungsamplituden müssen kleiner sein als die Amplitude der Trajektorie während der 4D-CT Messung.

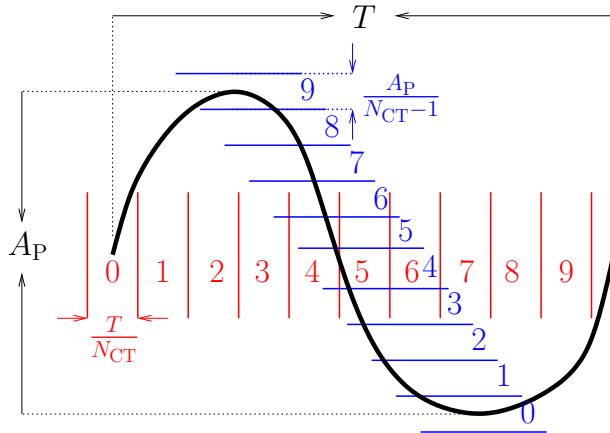


Abbildung 2.1: Zuordnung der 4D-CT-Phase anhand der Bewegungstrajektorie. Bei Aufteilung gemäß der Amplitude (blau) entstehen N_{CT} Abschnitte der Länge $L = A_P / (N_{CT} - 1)$. Die maximale Amplitude A_P um L wird vergrößert, damit die Extrema von den Abschnittsmittelpunkten abgetastet werden. Die Aufteilung gemäß der Phase (rot) unterteilt die Periode T in Abschnitte $L' = T / N_{CT}$. Unabhängig von diesen in die Simulation implementierten Optionen muss die Zuordnung zwischen Ersatzgrößentrajektorie und Bewegungsphase der der 4D-CT-Aufnahme entsprechen.

In den folgenden Abschnitten wird zunächst die Berechnung der Kompensationsvektoren für das 3D-OMC-System vorgestellt, durch die die Lage der Bragg-Maxima kompensiert werden kann. Zusätzlich kann eine Korrektur der Vorbestrahlung erfolgen, die die Sollintensität der einzelnen Rasterpunkte anpasst. Sie ist im Anschluss an die Berechnung der Kompensationsvektoren beschrieben.

2.2.1 Berechnung der Kompensationsvektoren

Die Berechnung der Kompensationsvektoren bezieht sich nur auf die Lage der Bragg-Maxima, da diese auch beim Aufbau des Bestrahlungsplanrasters (Isoenergieschichten mit regelmäßigem Punktraster) die Grundlage darstellen (siehe Abschnitt 1.1.4). Für alle Rasterpunkte des Referenzbestrahlungsplans muss berechnet werden, welche laterale und longitudinale Änderung das Kompensationssystem (3D-OMC, Abschnitt 1.3) vornehmen muss, um das Bragg-Maximum in den restlichen $N_{CT} - 1$ Bewegungsphasen an die anatomisch gleiche Position zu bestrahlen.

Dazu ist, unabhängig jeglicher Bestrahlungsplanung, die Kenntnis der Transformation zwischen den Bewegungsphasen Voraussetzung. Aus dieser geht hervor, wie sich die anatomischen Strukturen aus der Referenzbewegungsphase in die restlichen Bewegungsphasen transformieren. Diese $N_{CT} - 1$ Transformationsvorschriften werden, basierend auf den 4D-CT-Daten, berechnet und stellen eine geometrische Beziehung dar, in der keine Strahlabsorptionseigenschaften beinhaltet sind. Die Berechnung stellt einen Komplex aktueller Forschung dar [Rie05b, Bro05, Sar05, Wan05], der nicht zum Umfang dieser Arbeit gehört, aber auch nicht ausgeklammert werden kann, da die Transformationen einen zentralen Baustein darstellen, der auch für die Dosisberechnung benötigt wird. Die Berechnung der verwendeten Transformationen ist daher in Anhang A.1 zusammengefasst. Um nicht auf eine der diversen Berechnungsmethoden festgelegt zu sein, erfolgt die Transformation außerhalb der Bestrahlungsplanungssoftware über eine definierte Schnittstelle. In den folgenden Erklärungen wird vorausgesetzt, dass für jede 3D-Position innerhalb des \mathcal{CT}_{ref} die anatomisch entsprechende 3D-Position innerhalb der N_{CT} \mathcal{CT}_i verfügbar ist.

Die für jeden Rasterpunkt des Referenzbestrahlungsplans notwendige Berechnung geht aus Abbildung 2.2 hervor. Abbildungen 2.2 a,b zeigen symbolisch die Bestrahlung eines Rasterpunktes mit Koordinaten (x, y) und Beschleunigerenergie E in der \mathcal{CT}_{ref} (hier Ausatmung). Über die Energie ist die wasseräquivalente Tiefe des Bragg-Maximums festgelegt. Anhand

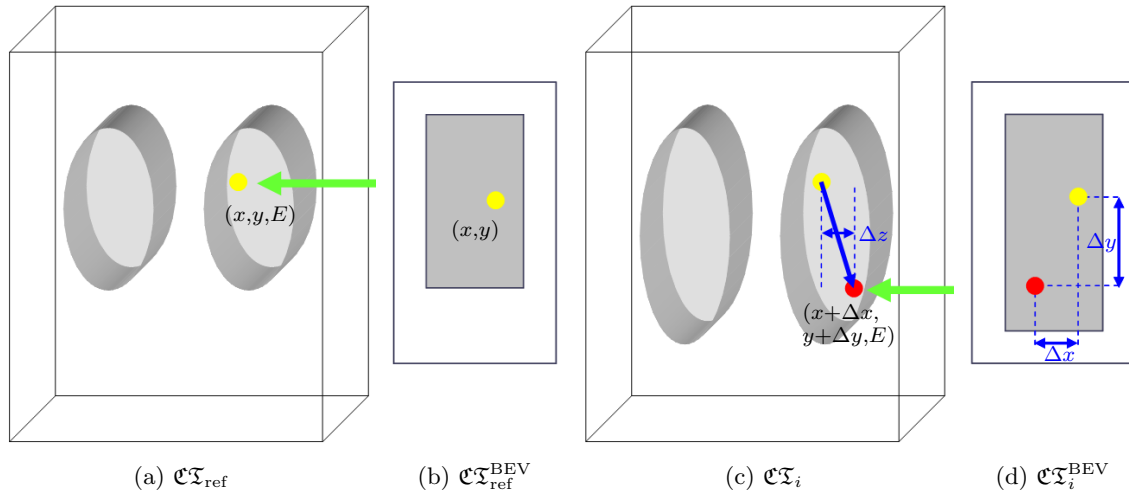


Abbildung 2.2: Schematische Berechnung der Kompensationsvektoren. (a) Die Bestrahlung eines Rasterpunktes im Referenzsystem (hier während Ausatmung) an Rasterposition (x, y) mit Strahlenergie E . (b) Die Darstellung aus Sicht des Strahls (BEV). (c) Jedes Bragg-Maximum in $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$ (gelb) wird über die dreidimensionale Transformation in die \mathcal{CT}_i überführt (roter Punkt, blauer Kompensationsvektor). Die laterale Korrektur wird in BEV (d) bestimmt. An der neuen Rasterposition $(x + \Delta x, y + \Delta y)$ wird im \mathcal{CT}_i die wasseräquivalente Tiefe des Bragg-Maximums bei gleicher Primärenergie E bestimmt. Die Differenz Δz zur Situation in $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$ (a) muss longitudinal korrigiert werden.

des $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$ und der Einstrahlrichtung kann daraus die CT-Koordinate des Bragg-Maximums bestimmt werden. Diese Berechnung ist analog zur Berechnung des Bestrahlungsrasters in Abschnitt 1.1.4.

Über die externe Transformation wird die anatomisch äquivalente Position in allen \mathcal{CT}_i bestimmt (siehe Abbildung 2.2 c). Aus Sicht des Strahls ergibt sich die notwendige laterale Korrektur (siehe Abbildung 2.2 d).

Um die longitudinale Korrektur durch das Keilsystem zu berechnen, muss die Differenz der wasseräquivalenten Tiefe der Bragg-Maxima bestimmt werden. Sie kann sich durch die veränderten CTs (\mathcal{CT}_i anstatt $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$) und die laterale Korrektur ergeben ($(x + \Delta x, y + \Delta y)$ anstatt (x, y) , siehe Abbildung 2.2 c). Um der lateralen Ausdehnung des Strahls gerecht zu werden, wird diese Umrechnung nicht nur an der Strahlmitte durchgeführt, sondern an fünf Stellen (Anordnung wie „Würfel-5“) innerhalb des gaußförmigen Strahlprofils. Da die wasseräquivalente Tiefe nur in den \mathcal{CT}_i neu berechnet werden muss (in der $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$ entspricht sie der wasseräquivalenten Tiefe des Bragg-Maximums, die seit der Konstruktion des Rasters vorliegt), können selbst in der Referenzbewegungsphase longitudinale Korrekturen auftreten. Dies tritt ein, wenn die mittlere wasseräquivalente Tiefe sich von der Tiefe an der Strahlmitte unterscheidet.

2.2.2 Berechnung der Vorbestrahlungskorrektur

Die im letzten Abschnitt beschriebene Berechnung der Kompensationsvektoren und der prinzipielle Ansatz der Kompensationsstrategie haben eine grundlegende Beschränkung: nur reine Translationen des Zielvolumens können kompensiert werden. Sobald Rotationen oder gar Deformationen des Zielvolumens auftreten, funktioniert die Methode nicht mehr ausreichend, da sich die Vorbestrahlung ändert (siehe Abbildung 2.3). Durch die im Folgenden beschrie-

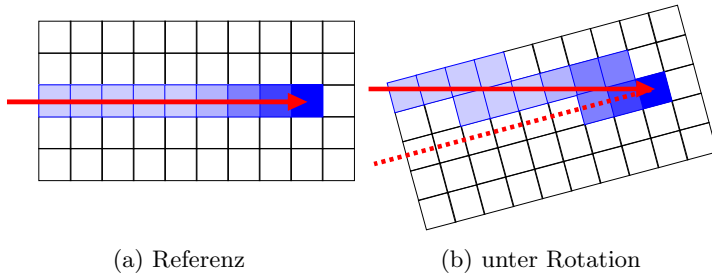


Abbildung 2.3: Einfluss von Rotation auf die Vorbestrahlung. Durch die Rotation des Zielgebiets ändert sich im Vergleich zum Referenzfall (a) die Dosis (blau) im Eingangskanal (b).

bene Erweiterung der Kompensationsstrategie können Veränderungen der Vorbestrahlung in gewissem Umfang antizipiert und mit geringem Rechenaufwand parallel zur Bestrahlung berücksichtigt werden.

Sobald eine Bestrahlung begonnen hat, kann das Ergebnis nur durch Veränderung von Parametern an noch zu bestrahlenden Rasterpunkten des Bestrahlungsplans beeinflusst werden. Effektiv ist dies, wenn die Bestrahlung mit der höchsten Energiestufe beginnt, da die Vorbestrahlung durch den Plateau-Bereich größer ist als durch den Fragmentschwanz (siehe Abbildung 0.1). Durch die im letzten Abschnitt beschriebene Korrektur wird gewährleistet, dass in jeder Bewegungsphase das Bragg-Maximum im anatomisch richtigen Voxel platziert wird. Um zu kontrollieren, ob sich dabei die Vorbestrahlung in anderen Voxeln ändert, wird zunächst im $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$ berechnet, welchen Dosisbeitrag die Bestrahlung eines Rasterpunktes P des Referenzbestrahlungsplans an der Position des Bragg-Maximums aller danach bestrahlten Rasterpunkte P_j hat (siehe Abbildung 2.4 a). Die Berechnung dieses Beitrags basiert auf den Methoden der statischen Dosisberechnung in TRiP¹, die zunächst beschrieben werden.

Die Dosis, die ein gaußförmiges ¹²C-Strahlenbündel (Strahlbreite σ) der Energie E an Position (x_0, y_0) in Position $\vec{x} = (x, y, z[\text{mm}_{\text{Wasser}}])$ deponiert, berechnet sich nach [Krä00c] durch:

$$D(E, \vec{x})[\text{Gy}] = (1.6 \times 10^{-8}) d(E, z) \left[\frac{\text{MeV}}{\text{g cm}^{-2}} \right] \frac{N}{2\pi \sigma^2[\text{mm}^2]} \exp\left(-\frac{r^2}{2\sigma^2}\right) \quad (2.1)$$

wobei $r^2 = (x - x_0)^2 + (y - y_0)^2$, N die Teilchenintensität und $d(E, z)$ die Energieverlustverteilung ist, aus der hervorgeht welche Dosis ein Strahl der Energie E in der wasseräquivalenten Tiefe z deponiert [Hab94]. Für die Berechnung der Gesamtdosis wird diese Berechnung für alle CT-Positionen durchgeführt, wobei jeweils über die Dosisbeiträge der Strahlenbündel an allen Rasterpunkten summiert wird.

Für die Berechnung der Vorbestrahlung findet keine Summation statt. Es wird nur der Beitrag der Bestrahlung von P an der Position von P_j berechnet. Im Anschluss wird in allen \mathcal{CT}_i Bewegungsphasen die gleiche Berechnung durchgeführt. In den Bewegungsphasen müssen die kompensierten Positionen der Bragg-Maxima verwendet werden. Dies gilt sowohl für den primär bestrahlten Rasterpunkt $P(x + \Delta x_i, y + \Delta y_i)$, als auch für die Berechnung des Dosisbeitrags auf später bestrahlte Rasterpunkte $P_j(x_j + \Delta x_{ij}, y_j + \Delta y_{ij})$ mit $d(E, z + \Delta z_i - \Delta z_{ij})$ (siehe Abbildung 2.4 b). Die Differenz zwischen der Bestrahlung im $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$ und der in den \mathcal{CT}_i wird pro Rasterpunkt für alle später bestrahlten Rasterpunkte in einer Wertetabelle gespeichert, um darauf während der Bestrahlung Zugriff zu haben.

Während der Bestrahlung existiert pro Rasterpunkt eine Variable, die die Fehldosierung am Bragg-Maximum des Punktes quantifiziert. Vor der Bestrahlung jedes Rasterpunktes wird

¹Für die routinemäßige Berechnung wird der vorgestellte Dosisalgorithmus derzeit noch genähert, um die Rechenzeit zu minimieren. Details sind in [Krä00c] beschrieben.

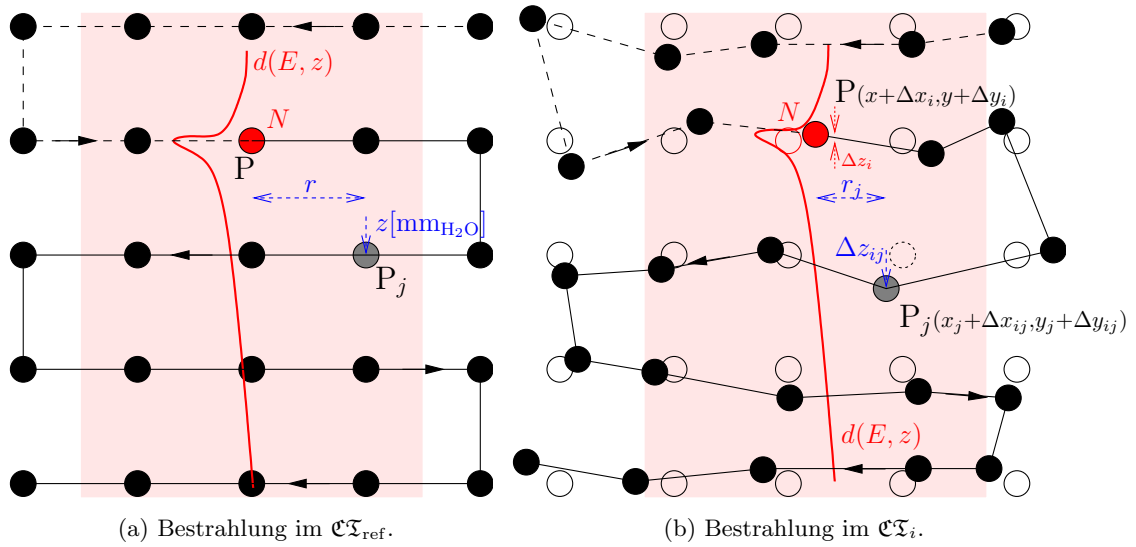


Abbildung 2.4: Schema zur Berechnung der Vorbestrahlungskorrektur. (a) Die Situation in $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$: Für alle Rasterpunkte P des Referenzbestrahlungsplans wird der Dosisbeitrag an der CT-Position des Bragg-Maximums aller später bestrahlten Rasterpunkte P_j berechnet. (b) In den Bewegungsphasen \mathcal{CT}_i können die Bragg-Maxima Positionen (gefüllte Kreise) aufgrund von nicht-translatorischen Freiheitsgraden der Transformation untereinander verschoben sein (Position in $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$ als Kreis). Für die Quantifizierung der Fehldosierung wird in allen \mathcal{CT}_i der Dosisbeitrag von P auf die P_j berechnet, jedoch unter Berücksichtigung der notwendigen Transformationen von P und P_j . Die Fehldosierung wird während der Bestrahlung berücksichtigt.

aus dem Vergleich von Fehldosierung und Referenzdosis die Intensität angepasst. Übersteigt die Fehldosierung die Referenzdosis wird die Intensität auf null gesetzt. Da N linear in die Dosis einfließt (siehe Gleichung 2.1), ist dies ausreichend. Anhand der Bestrahlungsphase i und der Rasterpunktnummer j wird zur Fehldosierung aller nachfolgenden Rasterpunkte P_j der vorberechnete Wert addiert.

Mit diesem Schritt lassen sich Vorbestrahlungseinflüsse mindern, jedoch nicht komplett kompensieren, da beispielsweise der Fragmentschwanz nicht berücksichtigt wird und statt einer Optimierung nur eine Begrenzung der Fehldosierung stattfindet.

2.3 Dosisberechnung in Gegenwart von Bewegung

Auch für die Dosisberechnung erfolgt die Aufteilung der Bewegung in die N_{CT} Phasen des 4D-CT. Objekt der Aufteilung ist hier der Referenzbestrahlungsplan mit dem Ziel N_{CT} Teil-Bestrahlungspläne zu erhalten. Diese N_{CT} Teil-Bestrahlungspläne können zusammen mit den zugeordneten \mathcal{CT}_i verwendet werden, um die quasi-statische Dosisverteilung in jeder Bewegungsphase zu berechnen. Über die Ersatzgrößenmessung findet bereits eine Zuordnung zwischen Bestrahlungszeit und aktiver Bewegungsphase i statt. Demnach reicht es aus, wenn für jeden Rasterpunkt des Referenzbestrahlungsplans der Bestrahlungszeitpunkt bestimmt wird, um über die Zeit eine Zuordnung zwischen den Rasterpunkten und den \mathcal{CT}_i zu ermöglichen.²

²Während der Bestrahlung eines Rasterpunktes kann die gültige Bewegungsphase wechseln. In solchen Fällen wird die Intensität gemäß den zeitlichen Anteilen auf mehrere Bewegungsphasen aufgeteilt. Dies ist insbesondere bei unterbrochenen Bestrahlungen (*Gating*) regelmäßig der Fall.

Da der Ablauf des Raster-scanners intensitätsgesteuert ist, ist die Scannertrajektorie und damit der Bestrahlungszeitpunkt eines Rasterpunktes durch die vom Beschleuniger gelieferte Fluenz definiert. Zwar ist die Intensität pro Spill ein sich aus dem Bestrahlungsplan ableitender Maschinenparameter, doch aufgrund der normalen Fluktuationen der extrahierten Intensität bedeutet dies nicht, dass die Fluenz der Teilchen damit festgelegt ist. Vielmehr kommt es zu deutlichen Unterschieden der Fluenzverteilung innerhalb des Spills und auch die Intensität pro Spill entspricht nicht immer der angeforderten. Um eine Simulation des tatsächlichen Ablaufs der Bestrahlung zu ermöglichen, können aus diesem Grund gemessene Fluenzverteilungen importiert werden.

Als Alternative wurde auch die Verwendung der geplanten Spilleextraktion im Heidelberger Ionenstrahlen-Therapie Projekt (HIT) implementiert. Im Vergleich zur Situation bei der GSI soll dort die Extraktionszeit bis zu 10 s dauern, wobei die gespeicherte Teilchenintensität nicht in einer Portion extrahiert werden muss [Deb98]. Zur Einbindung in die Simulation wurde der Bestrahlungsplan in virtuelle HIT-Maschinenparameter übersetzt.³ Dabei wird unter anderem die Spillanzahl prognostiziert und pro Isoenergieschicht die Intensität pro Spill festgelegt. Für die Berechnung der Scannergeschwindigkeit wurde angenommen, dass die Intensität in 10 s appliziert wird und gleichmäßig verteilt ist. Die Pause zwischen zwei Spills hängt von der benötigten Energie ab, da das Hochfahren der Magnete bei hohen Energien mehr Zeit in Anspruch nimmt. Innerhalb der Simulation wurde die Pause pauschal auf 1.5 s gesetzt, was einer mittleren Zeit entspricht [Hab05a].

In die Dosisberechnung wurde die Berücksichtigung verschiedener Techniken zur Minimierung der Bewegung implementiert. Falls unterbrochene Bestrahlungstechnik (*Gating*) angewendet wird, ist dies bei gemessenen Fluenzverteilungen direkt berücksichtigt. Bei reinen Simulationen ist es möglich ein Atemfenster zu definieren, welches bei der Aufteilung des Referenzbestrahlungsplans in die Bewegungsphasen berücksichtigt wird.

Bei bewegungskompensierter Bestrahlung müssen die Kompensationsparameter und Vorbestrahlungskorrekturen wie bei der eigentlichen Bestrahlung berücksichtigt werden. Dazu werden die vorberechneten Wertetabellen eingelesen und anhand der Nummer des bestrahlten Rasterpunktes und der gültigen Bewegungsphase zugeordnet. Die sich daraus ergebenden Korrekturen $\Delta\vec{x}$ und ΔN werden in die neuen Teil-Bestrahlungspläne geschrieben und in der anschließenden Dosisberechnung verwendet. Die Korrektur von $\Delta(x, y, N)$ wird beim Einlesen des Bestrahlungsplans in TRiP vorgenommen, indem die laterale Rasterpunktlage und Sollintensität entsprechend geändert werden. Die Korrektur von Δz erfolgt bei der Dosisberechnung, indem in Gleichung 2.1 der Dosisbeitrag bei $d(E, z + \Delta z)$ interpoliert wird. Wie bei Anwendung des Keilsystems zur longitudinalen Korrektur entspricht dies einer Verschiebung des Tiefendosisprofils.

Sind alle beschriebenen Schritte durchgeführt existieren N_{CT} Teil-Dosisverteilungen, die die Dosis in den entsprechenden Bewegungsphasen quantifizieren. Von Interesse ist im Normalfall die in die anatomischen Strukturen applizierte Gesamtdosis aus allen N_{CT} Bewegungsphasen. Aufgrund der Bewegung ist die Anatomie in den 4D-CT-Phasen und demnach auch in den darauf berechneten Dosisverteilungen nicht deckungsgleich. Bevor eine Summation stattfinden kann müssen die Dosisverteilungen daher in die Referenzbewegungsphase transformiert werden, in der auch der Referenzbestrahlungsplan optimiert wurde. Verwendet werden dazu die externen Transformationsvorschriften, die bereits für die Berechnung der Kompensationsparameter angewendet wurden (siehe Abschnitt 2.2.1). Die Anbindung an das Bestrah-

³Verwendet wurde ms_HD von T. Haberer.

lungsplanungssystem ist über ein definiertes Protokoll gelöst, Details sind in Anhang A.2 zu finden.

Außer der physikalischen Dosis können auch Filmschwärzungen berechnet werden. Bei der Summation von Filmsignalen zu S_{gesamt}/S_0 muss dabei die Gradationskurve beachtet werden, da die Schwärzung S eines Filmes in Abhängigkeit von der Dosis D exponentiell erfolgt:

$$\frac{S_{\text{gesamt}}}{S_0} = 1 - \exp\left(-\sum_{i=1}^{N_{\text{CT}}} (mD)_i\right)$$

Dabei ist S_0 die Maximalschwärzung und $m(Z, E)$ beschreibt die im Film ablaufenden physikalischen Prozesse [Bat00].

2.4 Simulationsbeispiele

2.4.1 Dosisverteilungen unter Bewegungseinfluss

In diesem Abschnitt wird anhand eines Beispiels die wichtigste Funktionalität der Simulation verdeutlicht: Der Vergleich zwischen einer Dosisverteilung für ein statisches und ein bewegtes Zielvolumen, sowohl mit als auch ohne Bewegungskompensation. Um den Einfluss der longitudinalen Kompensationskomponente hervorzuheben, wird auch die Dosisverteilung für rein laterale Kompensation simuliert. Als Berechnungsgrundlage dient das in Abbildung 2.5 a gezeigte CT ($100 \times 100 \times 100$ isotrope Voxel mit 1 mm Kantenlänge). Die Dichteverteilung innerhalb des 4D-CTs ist statisch. Das Zielvolumen bewegt sich periodisch in Materie gleicher Dichte. Die Bewegung wird durch $N_{\text{CT}} = 5$ Bewegungsphasen \mathfrak{CT}_i dargestellt. Auf dem $\mathfrak{CT}_{3=\text{Ref}}$ und dem Zielgebiet wurde der Referenzbestrahlungsplan optimiert (1132 Rasterpunkte bei zwölf Isoenergieschichten). Eine Schicht der Referenzdosisverteilung für das statische Zielvolumen ist in Abbildung 2.5 b gezeigt. Die Belegung des Zielgebiets mit der vorgegebenen Dosis ist weitgehend konform. Nur distal der Kante im CT treten leichte Unterdosierungen auf. Sie sind auf den Strahldurchmesser von etwa 6 mm und die Optimierung auf einem 2 mm Raster zurückzuführen: Da die Reichweite nur an den Rasterpositionen berechnet wird, ist bei entsprechender CT-Geometrie die Energie und damit die Reichweite

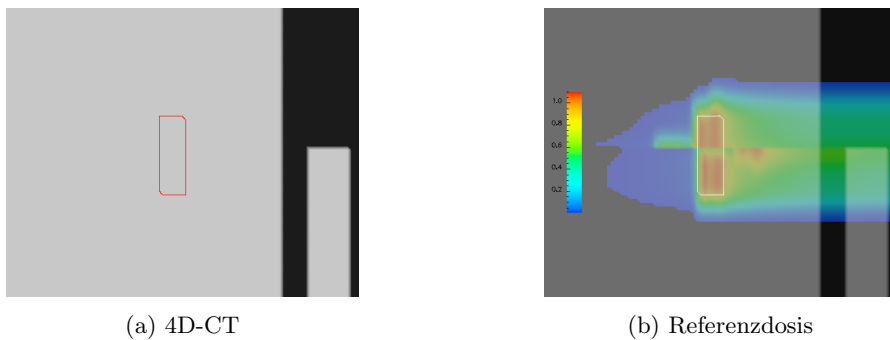


Abbildung 2.5: (a) Die Referenzbewegungsphase des in der Simulation verwendeten 4D-CTs (grau: Wasser, schwarz: Luft). Das rot eingezeichnete Zielvolumen ist 20 mm hoch und 6 mm breit. (b) Dosisverteilung des Referenzbestrahlungsplans. Das Zielvolumen wird weitgehend mit der vorgegebenen Dosis belegt (Einstrahlrichtung von rechts); die Unterdosierungen distal der Kante sind im Text erklärt.

im CT für Teile des gaußförmigen Strahls nicht korrekt berücksichtigt. Dies ist ein prinzipielles Problem der endlich breiten Strahlen und der Diskretisierung durch CT-Voxel und Bestrahlungsplan-Raster. Die dargestellten Effekte treten in dieser Stärke nur bei künstlichen, diskreten Unstetigkeiten der Dichteverteilung auf.

Die Bewegung des Zielgebiets ist sinusförmig ($y(t) = A \sin(2\pi(\frac{t}{T} + \frac{\varphi}{360^\circ}))$) mit einer Periode von $T = 4$ s, einer Anfangsphase von $\varphi = 0^\circ$ und einer Amplitude von $A = 15$ mm. Als Fluenzverteilung wurde eine konstante Intensität von $2 \cdot 10^7$ Teilchen pro Spill verwendet, bei einer regelmäßig wiederholten Abfolge von 2 s Extraktion und 2.5 s Pause; die Bestrahlungsdauer beträgt 59 s. In Bezug auf Abbildung 2.1 ergeben sich bei $A_P = 30$ mm, $N_{CT} = 5$ und Aufteilung nach der Amplitude Abschnitte mit $L = 7.5$ mm und Abtastamplituden von -15 , -7.5 , 0 , 7.5 und 15 mm. Die Transformationen nach $\mathfrak{CT}_{\text{ref}}$ sind reine Translationen basierend auf den abgetasteten Amplituden und werden für die Dosisummutation und als y -Komponente des Kompensationsvektors verwendet.

Dosisverteilung ohne Bewegungskorrektur

In Abbildung 2.6 a ist die Dosisverteilung unter Bewegungseinfluss ohne Bewegungskorrektur gezeigt. Aufgrund der mehrfach durchlaufenen Bewegungstrajektorie ist die Dosisverteilung in beiden y -Richtungen um $A = 15$ mm verschmiert, das heißt im Vergleich zum statischen Fall (Abbildung 2.5 b) wird wesentlich mehr Dosis in die umgebende Materie deponiert (siehe auch Abbildungen 2.9 a,b). An keiner Stelle des Zielgebiets wird die geplante Dosis deponiert. Das Zustandekommen der Unterdosierungen ist nicht absehbar, da sie Resultat der komplexen Wechselwirkung zwischen der Rasterscannerbewegung und der Bewegung des Zielgebiets sind. Verdeutlicht wird dies durch Abbildung 2.7, welche die Dosisverteilung des nicht bewegungskompensierten Falls bei 90 % der Intensität pro Spill zeigt. Eine solche Intensitätsänderung resultiert aus einer Veränderung der Wechselwirkung zwischen Rasterscanner- und Zielgebietsbewegung. Im Vergleich zu Abbildung 2.6 a ist die Dosisbelegung weniger homogen verwaschen und innerhalb des Zielgebiets wird in dieser Schicht mehr Dosis deponiert. Vergleichbaren Einfluss haben auch Änderungen der Anfangsphase φ der Bewegungstrajektorie (nicht gezeigt). Beides kann bei realen Bestrahlungen nicht vermieden oder geplant werden.

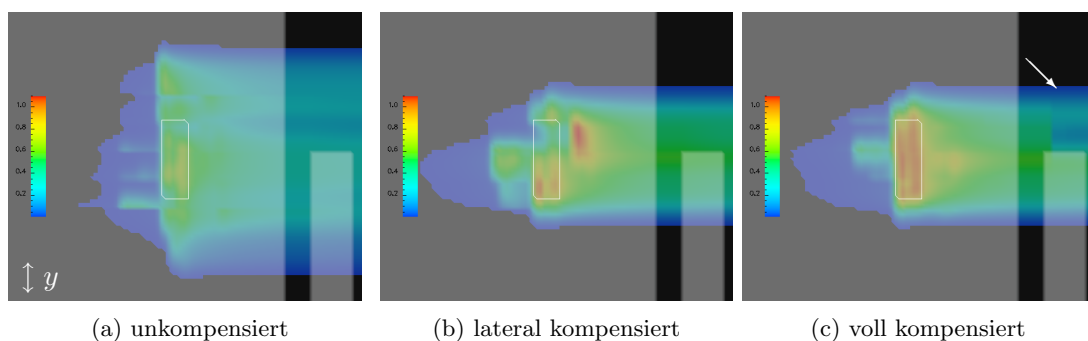


Abbildung 2.6: Dosisverteilungen in $\mathfrak{CT}_{\text{ref}}$ in Gegenwart von Zielbewegung für (a) unkorrigierte, (b) rein lateral kompensierte und (c) kompensierte (*Tracking*) Bewegung (siehe Text).

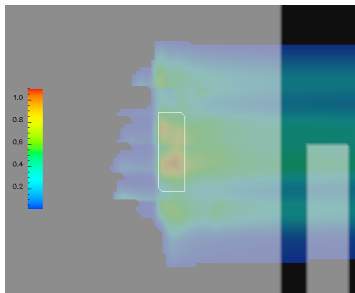


Abbildung 2.7: Gleiche Simulation wie in Abbildung 2.6 a, bei 90 % der Spillintensität. Die Veränderung der Scannertrajektorie bewirkt eine deutlich unterschiedliche Dosisverteilung.

Dosisverteilung bei lateraler Bewegungskompensation

Die Bedeutung der Strahlreichweite wird deutlich, wenn die Bewegung nur lateral kompensiert wird; die entsprechende Dosisverteilung ist in Abbildung 2.6 b gezeigt. Die laterale Ausdehnung der Dosisverteilung kann durch die Kompensation auf die Breite bei statischer Bestrahlung in $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$ zurückgeführt werden. Allerdings stimmt die Dosisverteilung im Bereich $\pm A = 15 \text{ mm}$ distal der Kante in $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$ noch nicht mit der statischen Dosisverteilung überein. Es existieren Voxel, die im Referenzbestrahlungsplan (in den Abbildungen) oberhalb der Kante sind, aber in einem Bewegungszustand bestrahlt werden, in dem sie sich unterhalb, das heißt in Strahlrichtung distal der Kante befinden. Die laterale Kompensation führt zwar den Strahl nach, dessen unveränderte Energie reicht jedoch nicht aus, um die Kante zu passieren, so dass es zu Dosisdeposition proximal des Zielvolumens kommt. Analog ergibt sich die Dosisdeposition distal des Zielvolumens. Die für eine laterale Kompensation benötigte Wertetabelle der Transformationsvektoren ist in Abbildung 2.8 a gezeigt. Sie beinhaltet für alle Kombinationen aus bestrahlter Phase \mathcal{CT}_i und Rasterpunktnummer einen Korrekturvektor (insgesamt 5×1132 Vektoren). Da die Korrektur eine reine Translation ist, ist die Wertetabelle sehr einfach: Alle Rasterpunkte des Bestrahlungsplans werden innerhalb einer \mathcal{CT}_i gleich verschoben.

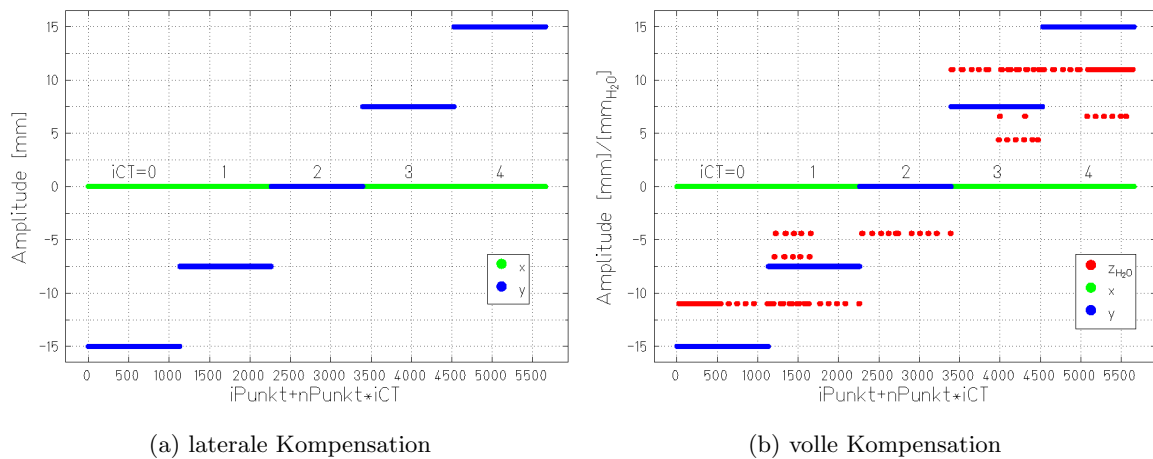


Abbildung 2.8: Transformationsvektor-Wertetabelle für (a) laterale und (b) volle Kompensation. Da es sich um reine Translationen handelt, werden pro Bewegungsphase \mathcal{CT}_i alle Rasterpunkte gleich verschoben. Im Bereich der Kante im CT kann (b) eine longitudinale Korrektur notwendig werden, deren Betrag der wasseräquivalenten Dicke der Kante ($11 \text{ mm}_{\text{Wasser}}$, beziehungsweise $3/5$ oder $2/5$ dieses Werts (siehe Text)) entspricht.

Dosisverteilung bei voller Bewegungskompensation

Wenn die notwendige longitudinale Korrektur berücksichtigt wird, entsteht die in Abbildung 2.6 c gezeigte Dosisverteilung. Im Vergleich zur Referenzdosisverteilung ist die Underdosierung distal der CT-Kante geringer, da dieser Bereich nun auf fünf Bewegungsphasen verteilt ist und sich die Kante in jeder der fünf Bewegungsphasen an einer anderen Stelle befindet. Nach Transformation in $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$ sind diese Bereiche genau um die jeweilige Translation versetzt (siehe auch Abbildungen 2.9 c,d) bei etwa $1/5$ der applizierten Dosis. Die für die volle Kompensation benötigte Transformationsvektor-Wertetabelle ist in Abbildung 2.8 b gezeigt. Die lateralen Komponenten entsprechen denen aus Abbildung 2.8 a. Für alle Rasterpunkte innerhalb des Kantenbereichs ist eine longitudinale Kompensation notwendig, die der wasseräquivalenten Dicke der Kante ($11 \text{ mm}_{\text{Wasser}}$) entspricht. Da bei der Berechnung der Transformations-Wertetabelle die wasseräquivalente Tiefe in den \mathcal{CT}_i pro Rasterpunkt an fünf Stellen berechnet wird (Abschnitt 2.2.1), kommt es auch zu z -Korrekturen von $2/5$ beziehungsweise $3/5 \times 11 \text{ mm}_{\text{Wasser}}$, wenn zwei beziehungsweise drei der fünf Rasterpunkte die Kante durchlaufen. Die Wertetabelle ist für die z -Korrektur nicht symmetrisch, da das Raster nicht der Diskretisierung des CTs entspricht.

Wenn bei Dosisberechnung und Optimierung die Nullstellung der Plexiglaskeile⁴ nicht berücksichtigt wird, sieht man in der Dosisverteilung, dass für die Dosisberechnung innerhalb des Tiefendosisprofils $d(E, z)$ nur an anderer Stelle interpoliert wird. Wasseräquivalente Tiefen, die geringer als der Hub der Korrektur sind, werden negativ und haben dementsprechend keinen Dosisbeitrag (Pfeil in Abbildungen 2.6 c und 2.9 c,d).

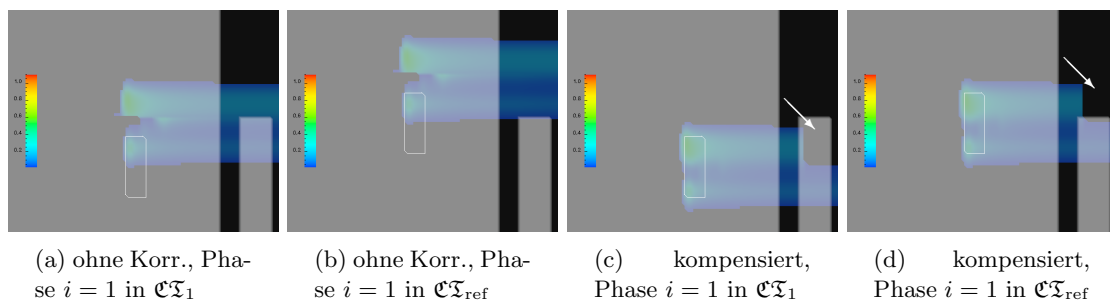


Abbildung 2.9: Vergleich zwischen unkorrigierter (a,b) und kompensierter (c,d) Bewegung anhand der Bewegungsphasen. Erfolgt keine Kompensation ist die Strahlposition in allen Bewegungsphasen wie in $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$ (a) mit entsprechenden Fehldosisungen ((b) nach Transformation in $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$). Wird die Strahlage der Bewegung angepasst erfolgt im Zielvolumen die geplante Dosisdeposition (c,d).

2.4.2 Anzahl der benötigten Bewegungsphasen

Wie im letzten Abschnitt gezeigt, ist die Anzahl der Bewegungsphasen für reine Simulationen irrelevant, da zum Einen die Dosisverteilung für kontinuierliche Bewegung nicht bekannt ist. Zum Anderen ist die Simulation selbstkonsistent, das heißt für alle \mathcal{CT}_i werden die passenden Kompensationsvektoren berechnet.

Um den Einfluss der Anzahl an Bewegungsphasen auf den Erfolg einer bewegungskompensierten Bestrahlung zu untersuchen, wurden Simulationen durchgeführt. In diesen Simu-

⁴Um mit den Kompensationskeilen des 3D-OMC-Systems positiv und negativ korrigieren zu können, muss in Nullstellung der Hub von derzeit $56.8 \text{ mm}_{\text{Wasser}}$ durchstrahlt und dementsprechend in der Bestrahlungsplanung berücksichtigt werden.

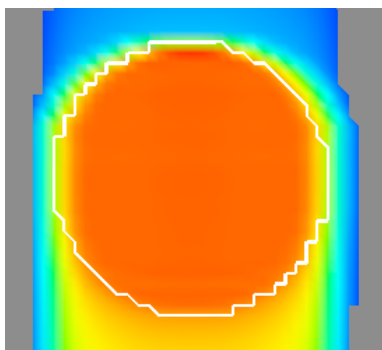
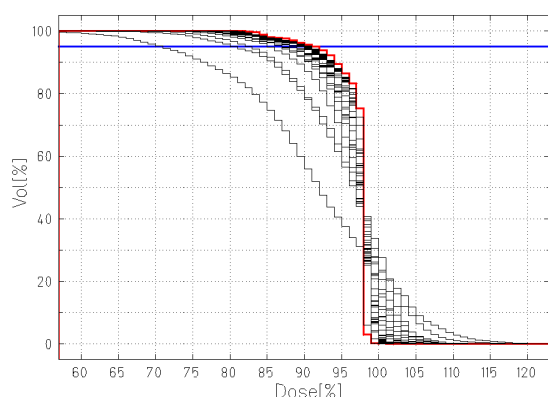


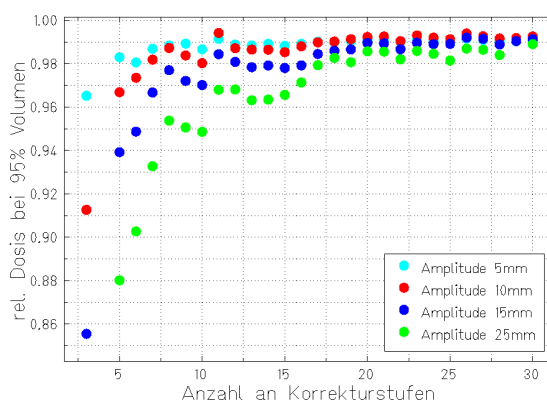
Abbildung 2.10: Dosisverteilung und PTV des Referenzbestrahlungsplans. Das Zielvolumen besteht aus einer Kugel mit 50 mm Durchmesser.

lationen wurde zwischen der Anzahl an Bewegungsphasen für die Berechnung der Kompensationsvektoren N_{KP} und der Anzahl an 4D-CT-Phasen N_{CT} unterschieden. In allen Fällen wurde $N_{CT} = 50$ gewählt, so dass selbst bei Amplituden von $A = 25$ mm mit $L \approx 1$ mm noch Intervalle entstehen, die kleiner als die CT-Voxelgröße sind und deshalb einer kontinuierlichen Bestrahlung sehr nahe kommen. Als 4D-CT wurde ein homogener Wasserwürfel verwendet ($75 \times 75 \times 75$ isotrope Voxel mit 2 mm Kantenlänge). Zielvolumen und Dosisverteilung des Referenzbestrahlungsplans (19 605 Rasterpunkte bei 42 Isoenergieschichten) sind in Abbildung 2.10 gezeigt. In den bewegungskompensierten Simulationen (Zuordnung der Bewegungsphase bezüglich der Amplitude) bewegte sich das Zielvolumen sinusförmig mit $T = 4$ s, $\varphi = 0^\circ$ und verschiedenen Amplituden in Strahlrichtung horizontal. Das Spillprofil basierte auf HIT-Parametern (siehe Abschnitt 2.3) und führt zu einer Bestrahlungsdauer von 121 s.

In den Simulationen wurde die Anzahl der Korrekturphasen N_{KP} variiert. Der Bestrahlungserfolg im Vergleich zur statischen Bestrahlung wurde anhand des Dosis-Volumen-Histogramms (DVH) beurteilt; verwendet wurde die relative Dosis bei 95 % des Volumens normiert auf den Wert der statischen Dosisberechnung (91 %). Exemplarisch sind in Abbildung 2.11 a die DVHs für alle simulierten N_{KP} bei $A = 25$ mm im Vergleich zum statischen DVH gezeigt. Die relativen Dosen bei 95 % des Volumens sind in Abbildung 2.11 b für Amplituden



(a) DVHs für $A = 25$ mm im Vergleich zur Referenz (rot) (Dosisskalierung beachten).



(b) relative Dosis bei 95 % Volumen

Abbildung 2.11: Beurteilung der Dosisverteilungen bei N_{KP} -Variation anhand der Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs). (a) DVHs aller simulierten N_{KP} für $A = 25$ mm im Vergleich zum statischen DVH (rot). Bei 95 % Volumen (blaue Linie) wurde die relative Dosis ausgewertet und in (b) in Abhängigkeit von N_{KP} für verschiedene Amplituden aufgetragen.

von 5, 10, 15 und 25 mm dargestellt. Die Sättigung verläuft nicht monoton, erreicht aber bei $N_{KP} = 10$ für alle Amplituden $\approx 96\%$ des Referenzwerts (98% bei $N_{KP} = 20$). Grund für die Sprünge und Steigungswechsel der Sättigungskurven ist das Zusammenspiel von Korrekturvektor ($f(N_{KP})$) und Translationsvektor ($f(N_{CT} \equiv 50)$).

2.5 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde ein neues Modul der GSI Bestrahlungsplanung TRiP vorgestellt. Es ermöglicht Grundzüge einer Bestrahlungsplanung in der Gegenwart von Organbewegung auf Basis von 4D-CT. Möglich sind Berechnungen von physikalischer Dosis und Filmschwärzung unter Bewegungseinfluss. Zusätzlich können die für Bestrahlungen unter Bewegungskompensation benötigten Korrekturparameter berechnet werden. Zur Kompensation von Organbewegung modifizieren sie während der Bestrahlung Strahllage und Sollintensität der Rasterpunkte.

Grundlegende Annahme für alle Berechnungen ist die Unterteilung der Bewegung in mehrere Bewegungsphasen, die denen des 4D-CTs entsprechen können. Die Bewegungsphasen leiten sich aus der gemessenen Tumortrajektorie ab. Ausgangspunkt der Bestrahlung ist ein konventioneller Bestrahlungsplan. Dieser Referenzbestrahlungsplan wird analog zu den 4D-CT-Phasen basierend auf der Bewegungstrajektorie und dem zeitlichen Fortschritt der gescannten Bestrahlung aufgeteilt. Es entstehen mehrere Kombinationen aus Bestrahlungsplan und 4D-CT-Phase, für die die physikalische Dosis mit leicht erweiterten herkömmlichen Methoden berechnet werden kann. Die Gesamtdosis ergibt sich durch Summation der Einzeldosen. Zuvor müssen die Einzeldosen in ein Referenzsystem transformiert werden, um eine Überlappung der bewegten Anatomie herzustellen. Bei klinischen 4D-CTs können diese Transformationen sehr komplex sein; die Berechnung war nicht Teil der Arbeit.

Transformationsvektoren existieren vor der Bestrahlung für jede Kombination aus Rasterpunkt und 4D-CT-Phase. Die Vektoren beschreiben die notwendige Translation der Strahllage, um unabhängig von der zum Bestrahlungszeitpunkt vorliegenden Bewegungsphase die im Referenzbestrahlungsplan vorgesehene anatomische Position zu bestrahlen. Falls die Transformation zwischen den Bewegungsphasen nicht rein translatorisch ist, kommt es zu Veränderung der Vorbestrahlung. Um diese Veränderung während der Bestrahlung zu berücksichtigen, existiert zusätzlich eine Wertetabelle, die die Fehldosierung quantifiziert. Vor der Bestrahlung eines Rasterpunktes wird im Vergleich zu diesen vorberechneten Werten dessen Sollintensität angepasst.

Anhand von einfachen Simulationsbeispielen wurde die Wirksamkeit des Moduls veranschaulicht und die Anzahl der benötigten Bewegungsphasen in Abhängigkeit von der Bewegungsamplitude untersucht. Bei 20 Bewegungsphasen wird bei einer bewegungskompensierten Simulation das statische DVH für Amplituden < 25 mm weitgehend reproduziert.

3 Experimentelle Verifikation der Bestrahlungsplanung

Inhalt

3.1	Einleitung	37
3.2	Aufbau und Auswertung	38
3.2.1	Aufbau	39
3.2.2	Auswertung	40
3.3	Experimente ohne Bewegungskorrektur	42
3.3.1	Planung und Durchführung	42
3.3.2	Quantitativer Vergleich zwischen Messung und Simulation	42
3.3.3	Ergebnisse	43
3.4	Experimente mit Bewegungskompensation	51
3.4.1	Aufbauerweiterung, Bestrahlungsplanung und Durchführung	51
3.4.2	Auswertung	53
3.4.3	Ergebnisse	54
3.5	Diskussion	58
3.6	Zusammenfassung	62

In Kapitel 2 wurden neue Module von TRiP vorgestellt, die es ermöglichen, physikalische Dosisverteilungen und Filmsignale in der Gegenwart von Bewegung zu berechnen. Die Funktionalität der Module wurde in Abschnitt 2.4 anhand von Simulationen gezeigt. Eine vollständige Validierung der um Bewegung erweiterten Bestrahlungsplanung kann jedoch nur experimentell erfolgen. Planung, Durchführung und Ergebnisse entsprechender Experimente werden in diesem Kapitel beschrieben.

3.1 Einleitung

Der grundlegende Ansatz zur Berücksichtigung kontinuierlicher Bewegung ist die Aufteilung in N_{CT} quasi-statische Bewegungsphasen: i) Bei der Diagnose wird ein 4D-CT (zeitlich aufgelöste 3D-CTs, \mathcal{CT}_i) aufgenommen. ii) In der Bestrahlungsplanung wird ein Referenzbestrahlungsplan entsprechend der Bewegungsphasen aufgeteilt, um dann basierend auf den \mathcal{CT}_i die Dosisverteilung zu berechnen. iii) Für die bewegungskompensierte Bestrahlung (*Tracking*) werden zur Korrektur der Strahl Lage Kompensationsparameter verwendet. Sie passen die Lage der Bragg-Maxima so an, dass deren anatomische Position der Referenzphase (\mathcal{CT}_{ref}) des 4D-CTs folgt. Wenn N_{CT} groß genug ist, kann davon ausgegangen werden, dass dieser Ansatz geeignet ist, kontinuierliche Bewegungen zu modellieren. Da die Bewegung in Experimenten kontinuierlich ist, eignen sie sich sehr gut, um die Berechnungen der Bestrahlungsplanung zu verifizieren. Außerdem kann überprüft werden, ob die in Simulationen gefundene

Abhängigkeit zwischen N_{CT} und der Bewegungsamplitude bestätigt werden kann (siehe Abschnitt 2.4.2).

Bei Bestrahlung von bewegten Objekten ohne Korrektur des Bewegungseinflusses entstehen durch die Wechselwirkung von Zielbewegung und Rasterscanner ausgeprägte Fehldosierungen, deren Details stark von den tatsächlichen Parametern abhängen (vergleiche Simulationsergebnisse aus den Abbildungen 2.6 a und 2.7). Analog zu diesen Simulationen hat Grözinger Experimente durchgeführt, bei denen ein Bestrahlungsplan unkorrigiert auf bewegte Filme appliziert wurde [Grö04]. Die dabei entstehenden Fehldosierungen zeigen ausgeprägte Muster in der Filmschwärzung. Mit der um Bewegung erweiterten Bestrahlungsplanung können solche gemessenen Schwärzungsverteilungen berechnet werden. Aufgrund der Sensitivität der Muster auf die zeitliche Wechselwirkung der beiden Bewegungen eignen sich solche Experimente sehr gut, um die Bestrahlungsplanung zu validieren. Die Vorgehensweise und der zugrunde liegende Ansatz, nämlich die Diskretisierung der kontinuierlichen Bewegung in quasi-statische Bewegungsphasen, ist dabei identisch zu Simulationen von Bestrahlungen mit Bewegungskompensation. Die Validierung von Bestrahlungen ohne Bewegungskompensation umfasst demnach auch den Hauptteil der Simulation von bewegungskompensierten Bestrahlungen.

Die Bestrahlungsplanung von bewegungskompensierten Bestrahlungen beinhaltet zusätzlich die Berechnung von Kompensationsvektoren, die in Abhängigkeit von der Bewegungsphase pro Rasterpunkt die Transformation des Bragg-Maximums aus der Referenzbewegungsphase beschreiben. Die Validierung dieser Berechnung erfordert weitere Experimente, bei denen auch diese Kompensationsvektor-Wertetabelle verwendet wird. Für die experimentelle Durchführung werden alle Komponenten eines Systems zur Bewegungskompensation benötigt (Bewegungserfassung, Korrektur der Strahllage, erweiterte Bestrahlungsplanung). Damit wird neben der Validierung der Transformationsparameter auch die volle Funktionalität eines Systems zur Bewegungskompensation getestet. Da die bei GSI zur Zeit aufgebauten Komponenten jeweils einen Prototyp darstellen, kann keine perfekte Bewegungskompensation erwartet werden. Für die Validierung der Bestrahlungsplanung ist dies letztendlich vorteilhaft, da beispielsweise die zeitlichen Verzögerungen der Kompensation markante Unterschiede zur Referenz hervorrufen. Der Vergleich zwischen Berechnung, bei der die Verzögerung der Bewegungskompensation berücksichtigt wird, und Experiment wird daher nicht durch Unterschiede im Bereich der Detektorgenauigkeit dominiert.

Die Simulationen können erst nach dem Experiment stattfinden, da zum Einen die zeitlich aufgelöste Trajektorie des Rasterscanners benötigt wird; sie kann über die Messung des Bestrahlungszeitpunkts der einzelnen Rasterpunkte bestimmt werden. Zum Anderen muss zeitlich korreliert die Bewegung des Zielgebiets gemessen werden. Zusammen mit dem zur Bestrahlung verwendeten Referenzbestrahlungsplan, dem 4D-CT, und, bei Bewegungskompensation, der Transformationsvektor-Wertetabelle liegen dann alle Eingangsgrößen für die Simulation vor.

Es folgen nun vier Abschnitte, in denen die Grundzüge des Aufbaus und der Auswertung, die Experimente zu Bestrahlungen ohne Bewegungskorrektur und mit Bewegungskompensation beschrieben werden. Die Ergebnisse beider Teile werden im letzten Abschnitt diskutiert.

3.2 Aufbau und Auswertung

Die im Folgenden beschriebenen Komponenten des Aufbaus und die Methoden zur Auswertung wurden in allen Experimenten verwendet. Sie ermöglichen die Messung und Auswertung

von Experimenten ohne Bewegungskorrektur. Die notwendige Erweiterung bei bewegungskompensierten Messungen ist in Abschnitt 3.4.1 beschrieben.

3.2.1 Aufbau

Der Aufbau besteht aus einem zyklisch bewegten Detektor, einem Kamerasystem zur zeitlich aufgelösten Messung der Detektortrajektorie und einem Aufbau zur Messung des Bestrahlungszeitpunkts der einzelnen Rasterpunkte. Die Daten sind nur verwertbar, wenn zwischen Bestrahlungszeitpunkt und Detektortrajektorie zeitliche Korrelation hergestellt wird. Der Funktionsumfang der einzelnen Komponenten wird im Folgenden beschrieben. Die Details der technischen Umsetzung sind in Anhang B erklärt.

Detektor

Als Detektor wurden radiographische Filme verwendet. Die Filmhalterung konnte in Strahlrichtung links-rechts sinusförmig bewegt werden. Die Periode T und Amplitude A der Bewegung wurden am Aufbau eingestellt. Um die Anfangsphase φ zum Beginn der Bestrahlung definieren zu können, wurde die Bewegung außerhalb des Bestrahlungsraums gestartet.

Für die Auswertung ist die Lage des Films relativ zum Isozentrum und den Achsen des Raster-scannersystems wichtig. Die Definition eines Koordinatensystems auf den Filmen erfolgte über die Applikation eines speziellen Bestrahlungsplans. Das Koordinatensystem besteht aus mindestens zwei Punkten mit definierten Koordinaten, die in die Randbereiche des Films appliziert werden (Beispiel in Abbildung 3.6 b).

Messung der Filmtrajektorie

Die Bewegung des Detektors muss mit einer möglichst hohen Rate und Genauigkeit gemessen werden, da der Messwert innerhalb der Simulation die Trajektorie des Films festlegt. Die Genauigkeit der Messung sollte < 1 mm sein, da dies unterhalb der verwendeten Pixelgröße der Filmdigitalisierung liegt.

Die Anforderungen wurden mit einem kalibrierten Kamerasystem erfüllt (Details in Anhang B.1). Messobjekt ist eine am Filmhalter befestigte Infrarot-Leuchtdiode (IR-LED), deren Position mit bis zu 40 Hz ausgelesen werden kann. Durch die Verwendung eines Infrarottransmissionsfilters wurde störendes Umgebungslicht ausgeblendet. Die LED erscheint in den Bildern als deutliches, kreisrundes Signal, dessen Schwerpunkt mit dem Zeitstempel der Rechneruhr als die jeweils aktuelle Position festgelegt wurde.

Um die gemessene Trajektorie in den Simulationen verwerten zu können, muss die Kamera kalibriert sein, das heißt eine Umrechnung von Pixeln in Laborkoordinaten erfolgen. Die Kalibrierung erfolgte vor der Bestrahlung anhand eines regelmäßigen Punktrasters.

Messung des Bestrahlungsfortschritts

Für die Berechnung des Bestrahlungsfortschritts muss der Simulation die vom Synchrotron gelieferte Fluenz bekannt sein. Diese wird auch innerhalb des Kontrollsystems verwendet, um den Raster-scanner zu steuern, das heißt festzulegen, wann die Sollintensität eines Rasterpunktes erreicht wurde und der Strahl zum nächsten Rasterpunkt abgelenkt werden kann. Die im Kontrollsystem verwendeten Daten können aufgrund der enormen Datenmenge nicht gespeichert werden [Ott04]. Statt dessen wurde der Bestrahlungszeitpunkt jedes Rasterpunktes verwendet, um die intensitätsgesteuerte Bewegung des Raster-scanners zu erfassen. Da die Bestrahlung eines Rasterpunktes nur etwa 10 ms dauerte, ist die Detektorbewegung während der Bestrahlung eines einzelnen Rasterpunktes vernachlässigbar.

Der Zeitpunkt des Wechsels zwischen der Bestrahlung von zwei Rasterpunkten wird vom Kontrollsystem als TTL-Puls signalisiert (NXTPNT-Signal). Dieses Signal wurde zeitaufgelöst gemessen. Da die Bestrahlung eines Rasterpunktes über Spillgrenzen hinweg stattfinden kann, wurden außerdem die TTL-Pulse am Start und Ende einer Extraktion (*Spillgate*) und am Ende einer Isoenergieschicht gemessen. In der Auswertung wird die Intensität des Rasterpunktes dementsprechend aufgeteilt. Details der Messung sind in Anhang B.2 beschrieben.

Korrelation der Positions- und Rasterpunktwechsel-Messung

Die zeitlich aufgelösten Messungen von Filmtrajektorie und Bestrahlungsfortschritt sind in der Simulation nur verwertbar, wenn die Messzeitpunkte zeitlich korreliert werden können. Da beide Messungen auf unterschiedlichen Rechnern stattfinden, ist eine zeitliche Korrelation in der Größenordnung von Millisekunden nicht gegeben. Bei der Messung des Bestrahlungsfortschritts wird Start und Ende der Extraktion gemessen, welche eine Periode von etwa 5 s hat. Um die Korrelation zu ermöglichen wurde dieses *Spillgate* auch im System zur Erfassung der Filmtrajektorie gemessen.

3.2.2 Auswertung

Digitalisierung und Ausrichtung des gemessenen Filmsignals

Die bestrahlten Filme wurden entwickelt¹, ihre zweidimensionale Schwärzungsverteilung über einen Filmscanner² gemessen und in einem 1 mm-Raster digitalisiert. Die Konvertierung in ein für den Vergleich mit der Simulation geeignetes Format erfolgte mit Software von Bathelt [Bat02]. Um Rotationen, die bei der Positionierung des Films nicht immer vermieden werden können, und sub-Millimeter Genauigkeit zu ermöglichen, wurden gemessene und berechnete Filmschwärzung über eine rigide Registrierung aufeinander ausgerichtet.³ Dabei wurden nach Möglichkeit nur die Koordinatensysteme aus Experiment und Simulation aufeinander registriert, um dann eine Schwärzungsverteilung mittels der ermittelten Parameter zu transformieren.

Simulation der Filmschwärzung

Ziel der Verifikation war es, die gemessenen Filmschwärzungen in der Simulation zu reproduzieren. In der Rechnung werden dazu die gemessenen Daten von Bewegungsfortschritt und Filmtrajektorie sowie 20 Bewegungsphasen verwendet, für den Vergleich die digitalisierte Filmschwärzung. Da das Koordinatensystem während der Bestrahlung an Position der Anfangsphase appliziert wurde und nicht im Isozentrum bei $\varphi = 0^\circ$, wurde die Amplitude der gemessenen Trajektorie um den entsprechenden Wert korrigiert.

Die Simulation verlangt als weiteren Parameter die zeitliche Fluenzverteilung (siehe Abschnitt 2.3). Diese wurde aus gemessener Bestrahlungszeit und Sollintensität der einzelnen Rasterpunkte erzeugt, wobei auch der zeitliche Abgleich mit der Bewegungstrajektorie erfolgte. Um das Spillsignal zu rekonstruieren, muss zwischen drei Möglichkeiten unterschieden werden:

¹M35 Entwicklungsmaschine mit Entwickler DX31 und Fixierer FX31, Kodak GmbH, Stuttgart

²FIPS Plus LS75, PTW, Freiburg

³Die Registrierung erfolgte mit der Software `vtkCISG` [Har93]. Zugelassen wurden nur laterale Translationen und Rotationen um die longitudinale Achse.

- Bestrahlungsbeginn und Ende des Rasterpunktes liegen innerhalb des *Spillgate*: Die aus dem Bestrahlungsplan hervorgehende Intensität des Rasterpunktes wird mit der gewünschten zeitlichen Auflösung linear auf die Bestrahlungszeit aufgeteilt.
- Bestrahlungsbeginn und Ende liegen in verschiedenen Spills: Die Intensität des Rasterpunktes wird in die Abschnitte Bestrahlungsbeginn–Extraktionsende und Extraktionsstart–Bestrahlungsende aufgeteilt.
- Ende einer Isoenergieschicht: Bestrahlungsende des Rasterpunktes ist nicht das NXTPNT-Signal, sondern das Signal am Ende der Isoenergieschicht. Die Bestrahlung des nächsten Rasterpunktes beginnt beim Extraktionsstart des nächsten Spills.

Basis der Filmschwärzungsberechnungen in TRiP sind außer den Teilchenspektren eine Tabelle mit Schwärzungseffizienzen in Abhängigkeit von Nuklid und Energie ($0.1 \leq E \leq 1000 \text{ MeV/u}$ für alle Nuklide bis ^{12}C) [Spi01]. Die Schwärzungseffektivitäten vergleichen die von ^{12}C hervorgerufene Schwärzung mit der von ^{60}Co . Sie gehen aus der Steigung m der Gradationskurve

$$\frac{S}{S_0} = 1 - e^{-mD}$$

mit Schwärzung S , Sättigungsschwärzung S_0 und Dosis D hervor und sind Ergebnis eines auf dem *local effect model* (LEM) [Sch94] beruhenden Modells [Spi02]. In das Modell fließen Filmschwärzungen von ^{60}Co -Messungen ein, die die Bedingungen der Filmentwicklung beinhalten. Voraussetzung für die Anwendbarkeit dieser Effizienztabelle sind demnach gleichbleibende Filmentwicklungsparameter, unter anderem gegeben durch Entwickler- und Fixiererqualität, sowie Entwicklungstemperatur und -zeit.

Parallel zu den in dieser Arbeit beschriebenen Experimenten aus dem Zeitraum von 12/2003 bis 02/2005 wurden regelmäßig Gradationskurven gemessen, aus denen m für die gemessene Energie bestimmt werden kann (Details einer Messung in Anhang B.5). Der Vergleich zu Messwerten von Bathelt [Spi01, Bat00] in Abbildung 3.1, die zeitnah zur Berechnung der Effizienztabelle durchgeführt wurden, zeigt deutlich, dass sich Parameter der Filmentwicklung verändert haben. Die Änderungen können nicht vollständig über Messung von S_0 kompensiert werden [Spi04], obwohl dies ursprünglich angenommen wurde [Spi03].

Wird ohne Absorber gemessen, können die gemessenen Parameter m verwendet werden, um die Filmschwärzung zu simulieren, da Fragmentation und Energieverlust vernachlässigbar sind. Die gemessenen Filmschwärzungen sollten dann in der veröffentlichten Genauigkeit

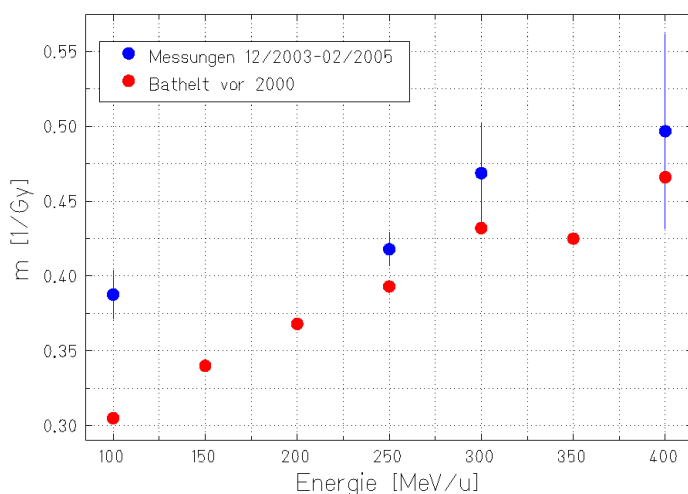


Abbildung 3.1: Vergleich zwischen aktuellen (12/2003–02/2005) Schwärzungsparametern $m(E)$ und Messungen von Bathelt [Spi01, Bat00]. Die aktuellen Daten sind Mittelwerte aus mehreren Gradationskurvenmessungen mit mittlerem quadratischen Fehler. Sie wurden parallel zu den in dieser Arbeit beschriebenen Experimenten gemessen. Die Vergleichsdaten wurden zeitnah zur Berechnung der noch verwendeten Filmschwärzungseffektivitäten bestimmt.

von $< 10\%$ im Zentrum und bis zu 30% an den Kanten mit der Berechnung von TRiP übereinstimmen [Bat00].

Werden die Filme hinter einem Absorber im Bereich des Bragg-Maximums positioniert, kann die Effizienztafel nicht gemessen werden, da Fragmente und Energien im kV-Bereich auftreten. Die gemessenen Schwärzungen sind dann quantitativ nur als Näherung zu betrachten, aber weiterhin sehr gut geeignet, um in sehr hoher Auflösung räumliche Informationen zu liefern, da hierzu eine quantitative Abweichung der Schwärzung keinen wesentlichen Einfluss hat.

3.3 Experimente ohne Bewegungskorrektur

3.3.1 Planung und Durchführung

Die Berechnung von unkorrigiertem Bewegungseinfluss wurde sowohl im Plateaubereich des Tiefendosisprofils als auch im Bereich von Bragg-Maxima verifiziert. Dazu wurden wahlweise Plexiglasabsorber vor dem Film positioniert, um den Teilchenstrahl in den Bragg-Bereich zu bremsen. In der Simulation verändert sich nur das 4D-CT, das heißt, es werden im Vergleich zu Experimenten im Plateau-Bereich keine zusätzlichen Komponenten verifiziert. Da bei der Beschreibung der Experimente mit Bewegungskompensation in Abschnitt 3.4 als Vergleich auch die Situation ohne Bewegungskorrektur gemessen und simuliert wurde, wird in diesem Abschnitt auf deren nähere Erläuterung verzichtet.

Die Bestrahlungen im Plateaubereich des Tiefendosisprofils fanden in Luft statt. Der Bestrahlungsplan wurde mit herkömmlichen Methoden so optimiert, dass die erwartete Filmschwärzung im linearen Bereich der Gradationskurve liegt. Damit können niedrigere oder höhere Schwärzungen, die aufgrund von subtraktiver oder additiver Wechselwirkung zwischen Filmbewegung und Rasterscanner zu erwarten waren, noch detektiert werden. Da in Luft annähernd keine Absorption stattfindet, bestand der Bestrahlungsplan aus nur einer Isoenergieschicht ($E = 272.77 \text{ MeV/u}$, $F = 7.7 \text{ mm}$), die ein Quadrat von lateral $10 \times 10 \text{ cm}^2$ bestrahlt.⁴

In der Durchführung wurde zunächst ohne Bewegung (statische Referenz) bestrahlt. Unter Bewegungseinfluss wurden dann mehrere Kombinationen der Bewegungsparameter Periode T , Amplitude A und Anfangsphase⁵ φ bestrahlt. Jede Bestrahlung einer gewissen Bewegungsparameterkombination begann mit der Applikation des Koordinatensystems bei ruhendem Film.

3.3.2 Quantitativer Vergleich zwischen Messung und Simulation

Der eigentliche Vergleich erfolgte durch

- ein pixelweises Differenzbild $[(S/S_0)_{\text{Experiment}} - (S/S_0)_{\text{TRiP}}]/(S/S_0)_{\text{Experiment}}$;
- horizontale und vertikale Linienprofile, in denen die zweidimensionale relative Schwärzung S/S_0 nur entlang eines Schnittes betrachtet wird. Dabei werden jeweils die gemessene und die berechnete Schwärzungsverteilung, sowie deren Differenz aufgetragen;
- eine statistische Auswertung des Differenzbildes. Um zu vermeiden, dass bei den sehr unregelmäßigen Mustern Werte außerhalb des bestrahlten Bereichs berücksichtigt werden, wurde die Differenz nur für $(S/S_0)_{\text{TRiP}} > 0.1$ ausgewertet. Eine solche Grauwert-

⁴Grundlage für die Optimierung war ein wasseräquivalentes CT mit einem Zielvolumen in 193 mm Tiefe.

⁵Die Anfangsphase wird zum Zeitpunkt nach den fünf Leerspills definiert.

schwelle gleicht der Verwendung einer individuell an das Bestrahlungsmuster angepassten Auswerteschablone. Die Ergebnisse werden tabellarisch und in Form kumulierter Histogramme dargestellt.

3.3.3 Ergebnisse

Der Parameterraum der Bewegung wurde in mehreren Experimenten bei gleichem Aufbau und Bestrahlungsplan abgetastet. Es wurden verschiedene Amplituden ($A = 8, 15, 20$ mm), Perioden ($3\text{ s} \leq T \leq 7\text{ s}$) und Anfangsphasen ($\varphi = 0, 90, 180, 270^\circ$) verwendet. In den folgenden Abschnitten wird zunächst die statische Referenzbestrahlung vorgestellt. Im Anschluss folgen die Ergebnisse zum Einfluss der Anzahl an Bewegungsphasen, die Grundlage für deren Definition in den Simulationen waren. Schwerpunkt ist die Betrachtung der Verifikationsexperimente unter Bewegungseinfluss für verschiedene Bewegungsparameterkombinationen. Dabei werden zuerst die detaillierten Auswertungen von zwei ausgewählten Parameterkombinationen gezeigt. Für weitere Parameterkombinationen werden anhand der experimentellen Schwärzungsverteilungen prinzipielle Aspekte erläutert. Die quantitative Auswertung erfolgt über die statistischen Größen und kumulierten Histogramme der Differenzbilder.

Statische Referenzbestrahlung

Voraussetzung für den Vergleich von Simulation und Experiment unter Bewegungseinfluss ist eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse in der statischen Referenzbestrahlung. In Abbildung 3.2 ist die vom Referenzbestrahlungsplan verursachte Filmschwärzung unter statischer Bestrahlung dargestellt. Die angestrebte homogene Schwärzung innerhalb des quadratischen Zielgebiets wurde experimentell im Wesentlichen erreicht; die Feinstruktur lässt sich durch dynamische Veränderung der Strahlbreite erklären (siehe auch Abschnitt 3.5). Für die Berechnung wurden die gemessenen Schwärzungseffektivitäten verwendet. Die Übereinstimmung mit der gemessenen Verteilung ist sehr gut. Für große Bereiche des Zielgebiets ist die Differenz (Abbildung 3.2 b) deutlich unterhalb von 10 %, was auch im Profil (Abbildung 3.2 c) sichtbar ist. Lediglich an den Rändern treten Abweichungen $> 20\%$ auf.

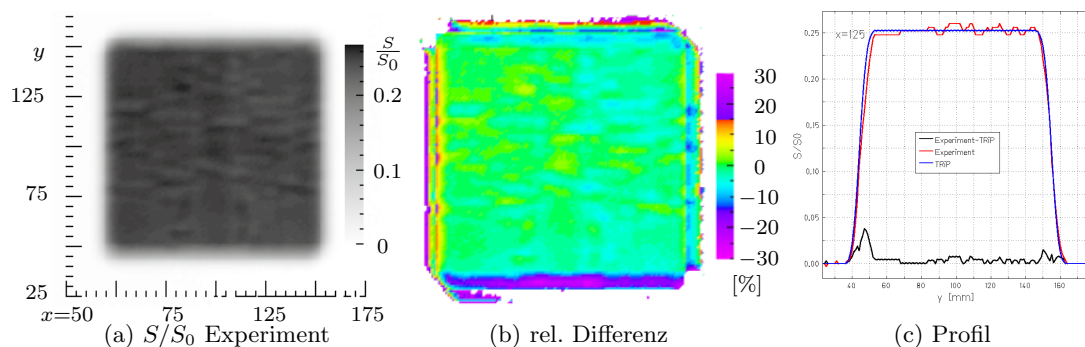


Abbildung 3.2: (a) Gemessene Filmschwärzung des Referenzbestrahlungsplans zur Bestrahlung ohne Bewegungskorrektur in Luft bei statischer Bestrahlung. In (b) ist die relative Differenz zwischen Experiment und Simulation gezeigt. An den Rändern ist die Abweichung $> 20\%$. Dies wird auch durch das Profil in (c) bestätigt.

Einfluss der Anzahl an 4D-CT-Phasen

Zusätzlich zu den in Abschnitt 2.4.2 vorgestellten Simulationen kann der Einfluss der Anzahl an 4D-CT-Phasen (N_{CT}) anhand der gemessenen Filmschwärzungsverteilungen bestimmt werden. Dazu wird bei der Simulation der Schwärzungsverteilung die Anzahl der Bewegungsphasen N_{CT} variiert und das Ergebnis jeweils über die mittlere relative Abweichung zwischen simulierter und gemessener Schwärzungsverteilung beurteilt.

Die Simulationen wurden für jeweils zwei Parameterkombinationen pro Amplitude durchgeführt. Das Ergebnis ist in Abbildung 3.3 a gezeigt. Wie erwartet sättigt die Abweichung zur experimentellen Schwärzungsverteilung mit zunehmendem N_{CT} . Ab $N_{CT} \approx 20$ tritt bei allen Amplituden keine nennenswerte Veränderung mehr auf. Allerdings ist das Sättigungsniveau für jede untersuchte Bewegungparameterkombination unterschiedlich, da die Referenzschwärzungsverteilungen deutlich voneinander abweichen (siehe Abbildungen 3.6 b,c,j,l,n,p).

Um den Einfluss des Sättigungsniveaus zu minimieren, wurde zusätzlich als Vergleichsgröße nicht die experimentelle Schwärzungsverteilung verwendet, sondern das Ergebnis der Simulation für $N_{CT} = 50$. Für die Auswertung wurde die gleiche Analyse durchgeführt wie zuvor. Das Ergebnis ist in Abbildung 3.3 b gezeigt. Auch hier ändert sich die Übereinstimmung ab etwa 20 4D-CT-Phasen nur noch geringfügig. Deutlich wird jedoch, dass die Sättigung mit abnehmender Amplitude schneller eintritt. Die Anzahl der benötigten Phasen in Abhängigkeit von der Amplitude hängt von der Wahl des Sättigungslevels ab. Ab $N_{CT} \geq 18$ bei $A \leq 15$ mm beziehungsweise ab $N_{CT} \geq 22$ für $A = 20$ mm ist keine Veränderung zu erkennen.

Die Sättigungskurven sind nicht monoton steigend, insbesondere bei Wechslen zwischen gerader und ungerader Anzahl an Bewegungsphasen. Begründet ist dies unter anderem durch die Aufteilung der Bewegungstrajektorie in Bewegungsphasen (siehe Abbildung 2.1), die so gewählt wurde, dass die extremen abgetasteten Amplituden immer bei $\pm A$ sind. Bei unge-

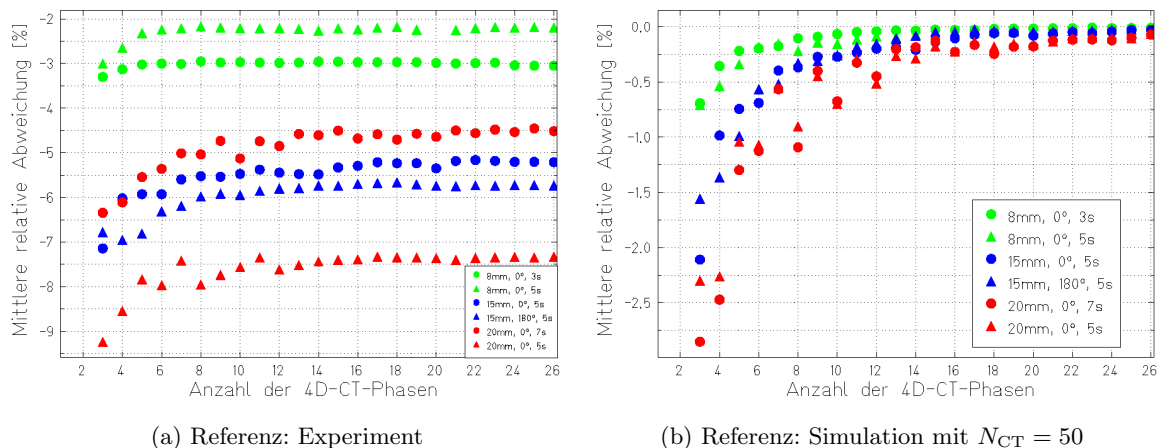
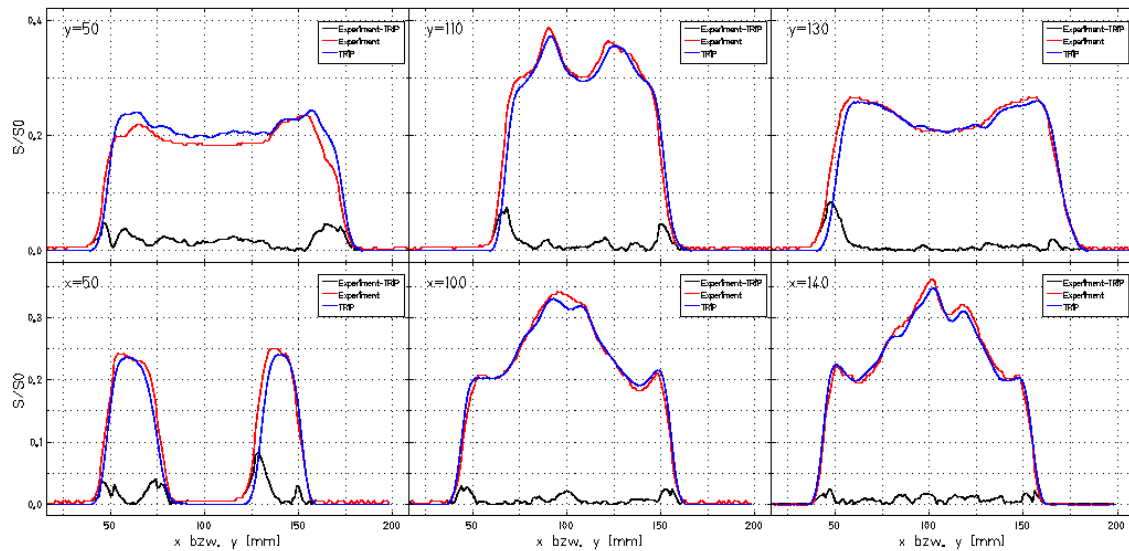
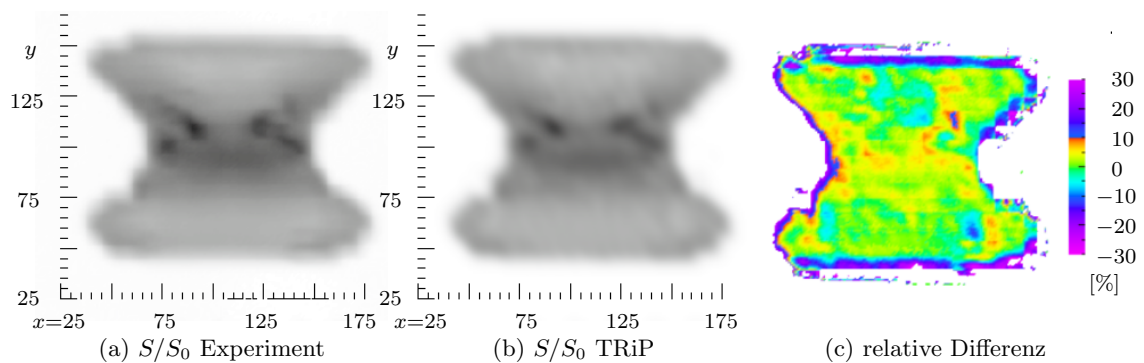


Abbildung 3.3: Der Einfluss der Anzahl an 4D-CT-Phasen auf die mittlere relative Abweichung zwischen Experiment und Simulation. In (a) wurde als Referenz die gemessene Schwärzungsverteilung verwendet. Für alle Amplituden tritt ab $N_{CT} \approx 20$ eine Sättigung ein, allerdings auf dem experimentell erreichten Niveau (vergleiche Tabelle 3.1). Begründet ist dies unter anderem durch die unterschiedlichen Muster der Referenzverteilung (siehe Abbildungen 3.6 b,c,j,l,n,p). Um diesen Einfluss zu unterdrücken, wurde in (b) als Referenz die mit $N_{CT} = 50$ simulierte Schwärzungsverteilung gewählt. Mit steigender Amplitude werden mehr 4D-CT-Phasen benötigt, um die gleiche mittlere Abweichung zu erhalten.

raden N_{CT} führt dies für $A = 0$ zu einer Abtastamplitude von $\equiv 0$, bei geraden N_{CT} wird $A = 0$ immer einem Abschnitt mit Mittelpunkt $\neq 0$ zugewiesen. Bei $A = 20$ mm sind die Abschnitte für $N_{CT} = 20$ noch 2.1 mm groß, ein Wechsel von $N_{CT} = 19$ zu $N_{CT} = 20$ bedeutet demnach eine Verschiebung der Schwärzungsverteilung um etwa 1 mm, da für die Ausrichtung der experimentellen zur simulierten Schwärzungsverteilung für alle N_{CT} eine Transformationsvorschrift aus dem gesättigten Bereich verwendet wurde.

Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, wurden alle Simulationen für den Vergleich zum experimentellen Ergebnis mit $N_{CT} = 20$ berechnet. Die Wahl von N_{CT} beruhte auf diesen Untersuchungen.



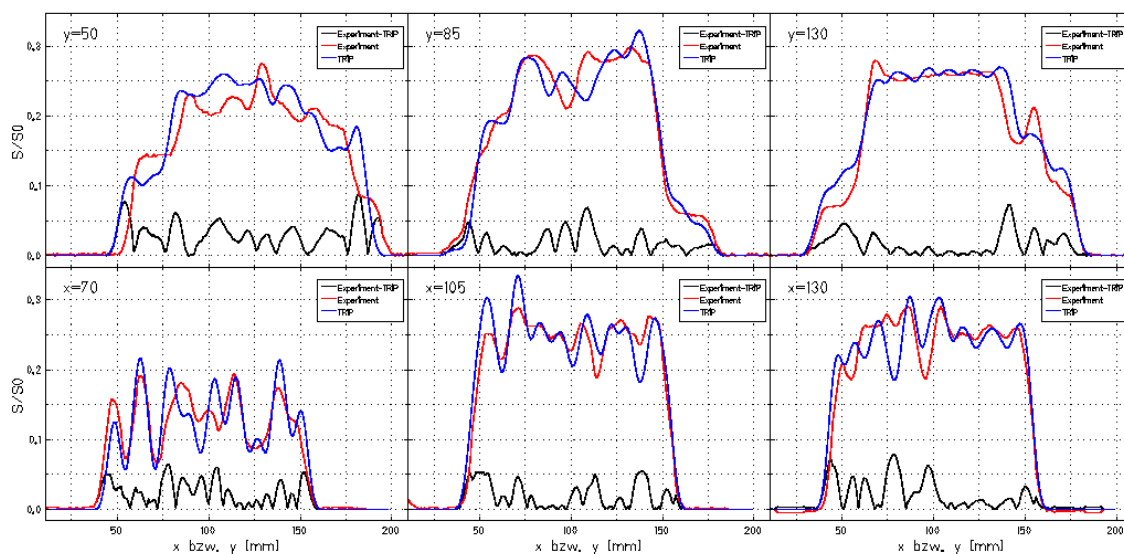
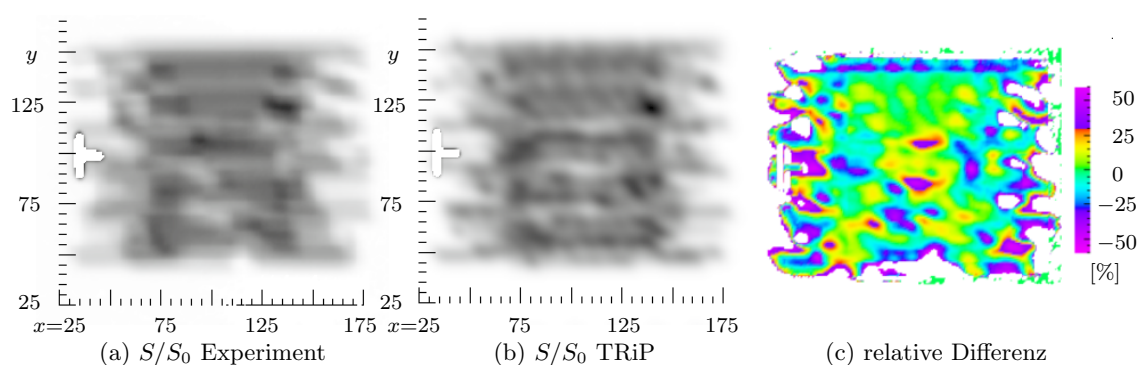
(d) Profile in x und y

Abbildung 3.4: Vergleich unkompensierter Bewegung mit $A = 15$ mm, $\varphi = 90^\circ$, $T = 3$ s. Gemessene (a) und berechnete (b) Schwärzungsverteilung (S/S_0) stimmen sehr gut überein. Im Differenzbild (c) wird deutlich, dass Abweichungen insbesondere an den Rändern auftreten. Innerhalb der bestrahlten Fläche sind die Differenzen unter 10%. In (d) sind senkrechte und waagrechte Profile gezeigt, jeweils für Experiment (rot), Simulation (blau) und deren Differenz (schwarz). Mit Ausnahme der Randbereiche (insbesondere $x = 60$, $y = 50$) sind nur im Bereich der Flecken ($x = 100$, $y = 110$) Unterschiede von etwa 10% zu erkennen.

Detaillierte Auswertung für zwei Parameterkombinationen

Die folgenden Parameterkombinationen werden detailliert beschrieben, da sie beim Vergleich zwischen Simulation und Experiment die maximale und minimale Übereinstimmung ergaben.

Abbildung 3.4 zeigt die Auswertung der Bewegungsparameterkombination $A = 15 \text{ mm}$, $\varphi = 90^\circ$, $T = 3 \text{ s}$ bei der Experiment und Simulation sehr gut übereinstimmen. Visuell sind zwischen der gemessenen und der berechneten Verteilung außer in räumlicher Nähe zu den Flecken keine Unterschiede feststellbar. Dies wird auch durch das Differenzbild bestätigt: Die Abweichung ist mit maximal 10% der gemessenen Schwärzung geringfügig, nur in den Randbereichen treten Unterschiede von bis zu 30% auf. Das Zustandekommen dieser größeren



(d) Profile in x und y

Abbildung 3.5: Vergleich der Schwärzungsverteilung zwischen Experiment (a) und Simulation (b) für Bewegungsparameterkombination $A = 20 \text{ mm}$, $\varphi = 90^\circ$, $T = 7 \text{ s}$ deren statistische Auswertung die minimale Übereinstimmung ergab (siehe Tabelle 3.1). Bereits im visuellen Vergleich der Schwärzungsverteilungen sind Unterschiede zu erkennen; aus dem Differenzbild (c) wird deutlich, dass diese innerhalb der bestrahlten Fläche $\pm 30\%$ betragen können. Die Profile (d) weisen insbesondere in den Randbereichen ($y = 50$) weiträumige Unterschiede auf, allerdings sind in allen Schnitten Unterschiede festzustellen. Oft sind diese Unterschiede nur Überhöhungen der Intensität ($x = 105, 130$) oder leichte Verschiebungen, es treten aber auch prinzipielle Abweichungen von Minima und Maxima auf ($y = 85$).

Unterschiede wird teilweise aus den Profilen deutlich. Insbesondere in den Randbereichen kann die Differenz aus minimalen Verschiebungen resultieren (Abbildung 3.4 d, $y = 130$), innerhalb der Verteilungen sind es oft Überhöhungen in den Extrema (Abbildung 3.4 d, $x = 140$, $y = 110$).

Das fast ästhetische Muster kommt durch zwei zufällige Übereinstimmungen zustande: Zum einen wurde pro Spill innerhalb von 1.5 s etwa eine Zeile des Bestrahlungsplans bestrahlt. Zum anderen ist die Spillperiode ohne Isoenergieschicht-Wechsel 4.5 s, das heißt das 1.5-fache der Bewegungsperiode. Die Zeilen wurden demnach immer parallel zur Scannerbewegung bestrahlt, da der Scanner die Zeilen meanderförmig abläuft. Dass trotzdem keine rechteckige Schwärzung zustandekam, liegt an den leichten Abweichungen der genannten Zeiten. Das Muster in Abbildung 3.6 f kommt auf analoge Weise zustande, die Unterschiede zu Abbildung 3.6 g sind durch die Anfangsphase bedingt.

Im Vergleich dazu sind in Abbildung 3.5 die Schwärzungsverteilungen von Experiment und Simulation bei $A = 20$ mm, $\varphi = 90^\circ$, $T = 7$ s gezeigt, für die die Auswertung des Differenzbildes die größte Abweichung ergab. Die Schwärzungsverteilungen sind annähernd gleich, unterscheiden sich aber dennoch in vielen Details. Quantitativ wird dies im Differenzbild deutlich, aus dem hervorgeht, dass auch innerhalb der Ausmaße des geplanten Zielgebiets Unterschiede von bis zu 30 % auftreten können. In den Randbereichen werden die Differenzen noch größer und betragen stellenweise bis zu 50 %.

Aus den Profilen wird aber auch deutlich, dass der prinzipielle Verlauf der Schwärzung weitgehend reproduziert wird. Die Abweichungen zeigen sich überwiegend in Form von Intensitätsüberhöhungen oder leichten Verschiebungen der Extrema. Allerdings kommt es auch an zentral gelegenen Stellen zu Unterschieden, bei denen Minima anstelle von Maxima auftreten (siehe beispielsweise Abbildung 3.5 d, $y = 85$). In den Randbereichen ($y = 50$) sind die Unterschiede eher weiträumig, selbst die Form der Profile von Experiment und Simulation weicht hier stark voneinander ab.

Schwärzungsverteilungen aller Parameterkombinationen

Die gemessenen Filmschwärzungen aller untersuchten Parameterkombinationen sind in Abbildung 3.6 dargestellt. Im Vergleich zur statischen Bestrahlung (Abbildung 3.6 a) verursacht die Filmbewegung unabhängig von der Bewegungsparameterkombination starke Veränderungen. Die prinzipielle Form der entstandenen Muster ist leicht nachvollziehbar: Die Bewegung ist eindimensional mit einer links-rechts Amplitude, die parallel zur schnellen Bewegungsrichtung des Raster-scanners ist.⁶ Es entstehen daher links und rechts fingerartige Zacken deren Länge etwa mit der Amplitude der Bewegung übereinstimmt.

Die Höhe und der vertikale Abstand der seitlichen Zacken ist in allen untersuchten Bewegungsparameterkombinationen weitgehend konstant. Die Höhe wird im Wesentlichen durch die Strahlbreite bestimmt, der Abstand zwischen den Zacken durch das verwendete Raster. Da alle Experimente mit dem gleichen Bestrahlungsplan durchgeführt wurden, ist diese Regelmäßigkeit nicht unerwartet. Nicht vernachlässigt werden darf der Einfluss der Scangeschwindigkeit und der Periodendauer der Bewegung, da sie letztendlich bestimmen, wie viele Zeilen des Bestrahlungsplans pro Zyklus durchlaufen werden und zu vertikalen Überlagerungen der Strahlenbündel mit entsprechend höheren Zacken führen. Der Einfluss einer regelmäßigen Wechselwirkung wurde im letzten Abschnitt anhand des Schwärzungsmusters

⁶Bei der Optimierung des Bestrahlungsplans wird festgelegt, ob das Raster in Zeilen oder Spalten abgescannt wird. Die schnelle Scanrichtung ist innerhalb der Zeile/Spalte, Wechsel erfolgen in der langsamen Scanrichtung.

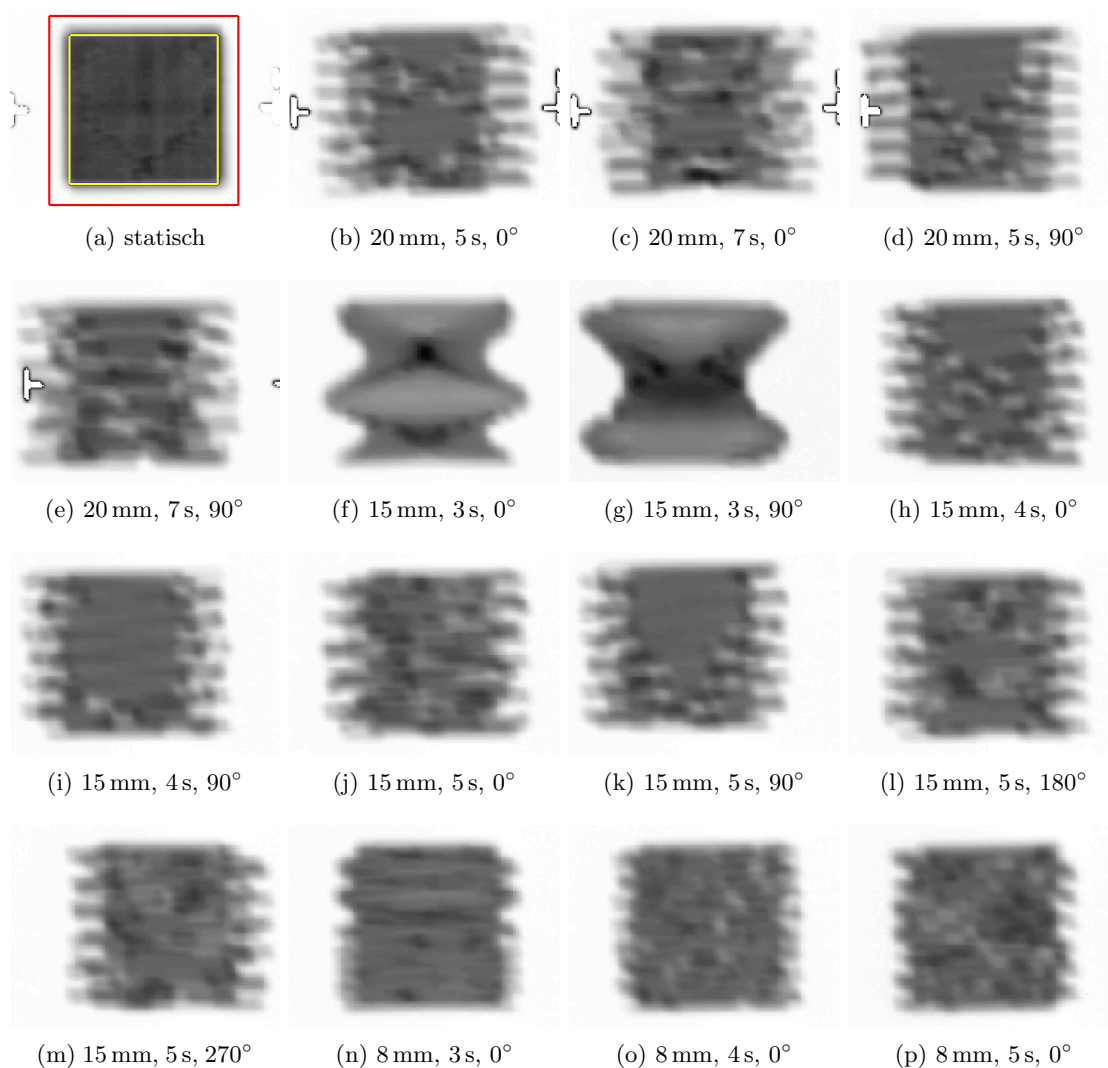


Abbildung 3.6: Gemessene Schwärzungsverteilungen bei Bestrahlung ohne Bewegungskompensation (b-p) in Luft. Der Bestrahlungsplan war bei allen Bestrahlungen gleich und bestrahlt bei statischer Bestrahlung ein homogenes Quadrat (a). Bei bewegtem Film (periodische 1D-Bewegung, links-rechts) erfolgt eine Wechselwirkung mit der Trajektorie des Raster-scanners, die zu einer starken Veränderung der ursprünglichen Schwärzungsverteilung führt. Die Art der Veränderung ist wiederum sehr stark von den Bewegungsparametern abhängig (Vergleiche beispielsweise (f,g), (j-m), (n-p)). Die gelbe (rote) *region-of-interest* (ROI) in (a) entspricht der kleinen (großen) ROI in Tabelle 3.1. Ein für die Ausrichtung des Films verwendetes kreuzförmiges Koordinatensystem ist beispielsweise in den Randbereichen von Abbildung (b) gezeigt.

aus Abbildung 3.6 g beschrieben. Dieser Fall führte zu keiner Ausbildung von seitlichen Zacken.

Die maximale Breite der Verteilung entspricht der Breite des statischen Fall plus der doppelten Amplitude (vergleiche Abbildungen 3.6 b,j,p), da die Bestrahlungsdauer mit mehr als 200s lange genug war, um in allen Bewegungszuständen zu bestrahlen. Im zentralen Bereich können relativ homogene Flächen entstehen, deren Schwärzung der statischen entspricht (siehe Abbildungen 3.6 b,d,f,g,k), da sich hier die einzelnen Strahlenbündel gemäß der Op-

Tabelle 3.1: Statistische Auswertung aller Bewegungsparameterkombinationen ohne Bewegungskorrektur. Zum Vergleich ist der Buchstabe der entsprechenden Filmschwärzung in Abbildung 3.6 angegeben. Die große ROI ist in Abbildung 3.6 a rot, die kleine ROI gelb eingezeichnet. Die Pfeile kennzeichnen die Bewegungsparameterkombination mit maximaler und minimaler Übereinstimmung zwischen Experiment und Simulation. (A =Amplitude, φ =Anfangsphase, T =Periode, MW=Mittelwert, SA=Standardabweichung)

Abb. 3.6	Bewegungsparameter			Große ROI		Kleine ROI	
	A [mm]	φ [°]	T [s]	MW [%]	SA [%]	MW [%]	SA [%]
(a)	Statisch, Messung 1			-1.96	8.12	0.60	2.34
-	Statisch, Messung 2			-2.26	4.75	-1.63	2.49
(b)	20	0	5	-7.38	21.54	-1.05	12.68
(c)	20	0	7	-4.65	21.38	0.17	12.78
(d)	20	90	5	-5.12	20.91	0.95	11.76
(e)	20	90	7	-8.62	39.79	-0.08	13.1
(f)	15	0	3	-1.81	10.71	0.62	6.16
(g)	15	90	3	-0.89	11.42	0.76	9.43
(h)	15	0	4	-3.38	11.76	-0.37	6.68
(i)	15	90	4	-4.34	11.06	-1.3	5.2
(j)	15	0	5	-5.4	14.89	1.54	7.75
(l)	15	180	5	-5.73	12.6	-2.25	6.97
(m)	15	270	5	-6.45	15.92	-2.2	6.66
(n)	8	0	3	-2.99	17.10	-0.04	6.31
(o)	8	0	4	-2.81	15.34	-0.93	9.27
(p)	8	0	5	-2.24	18.45	0.89	1.92

timierung überlagern können. Geringe Änderungen, beispielsweise an der Anfangsphase φ , können jedoch ausreichen, um diese ordnungsgemäße Überlagerung aufzuheben (vergleiche Abbildungen 3.6j,k).

Statistische Auswertung des Differenzbildes

Alle gemessenen Bewegungskombinationen wurden simuliert und anhand von Differenzbildern und Profilen mit den experimentellen Schwärzungsverteilungen verglichen. Zusätzlich wurden die Daten der Differenzbilder für alle Bewegungsparameterkombinationen statistisch ausgewertet und in Form von kumulierten Histogrammen dargestellt.

Für die Auswertung wurden zwei verschiedene *regions-of-interest* (ROIs) verwendet (siehe Abbildung 3.6 a). Die größere (rote) beinhaltet das gemessene Signal (nach Möglichkeit ohne das Koordinatensystem) und wurde pro Parameterkombination entsprechend angepasst. Eine kleinere (gelbe) ROI entspricht der Größe des Zielgebiets, welches weitgehend mit dem statischen Messsignal übereinstimmt.⁷ In der Auswertung wurden die mittlere relative Abweichung sowie die Standardabweichung bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.1 dargestellt. Die maximale mittlere relative Abweichung liegt bei -8.62% ($A = 20$ mm, $\varphi = 90^\circ$, $T = 7$ s), allerdings treten bei Betrachtung des gesamten Messsignals (große ROI) Standardabweichungen von bis zu etwa 40% auf.

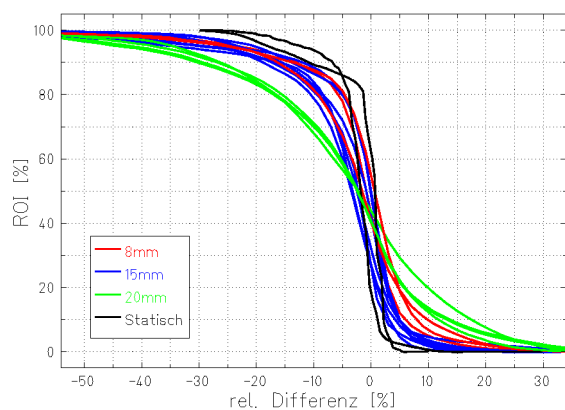
⁷Optimiert wurde auf ein 10×10 cm²-Quadrat. Durch eine standardmäßig verwendete laterale Konturerweiterung um 60% der Strahlbreite, die eine Abdeckung des Zielvolumens innerhalb des Hochdosisbereichs garantiert, ist die Schwärzungsverteilung des statischen Falls bereits minimal größer als geplant.

Beim Vergleich der drei gemessenen Amplituden fällt auf, dass die Abweichungen bei $A = 8\text{ mm}$ größer sind als bei $A = 15\text{ mm}$. Weiterhin ist deutlich, dass inhomogenere Schwärzungsverteilungen und Messungen mit großen seitlichen Zacken zu größeren Abweichungen führen. Letztere treten insbesondere bei $A = 20\text{ mm}$ auf, in Abbildung 3.6 e kombiniert mit inhomogenen Schwärzungsverteilungen. Diese Messung zeigt in der statistischen Auswertung die größte Abweichung. Mit diesem Argument kann auch die Reihenfolge innerhalb der $A = 15\text{ mm}$ -Messungen und die relativ breitere Verteilung der $A = 8\text{ mm}$ gegenüber den $A = 15\text{ mm}$ erklärt werden. Wieder in Bezug auf Abbildung 3.6 ist deutlich, dass (j,m) nahezu keine homogenen Flächenanteile haben und die Standardabweichung im Bereich der der $A = 8\text{ mm}$ -Messungen (n-p) liegt, während (f-i,l) große homogene Flächenanteile beinhalten.⁸

Wird nur die dem Zielgebiet entsprechende ROI (gelb) verwendet, verringern sich der mittlere relative Fehler und die Standardabweichung deutlich. Hauptursache hierfür ist die Ausblendung der Übergänge bestrahlt/unbestrahlt. Besonders auffällig ist die Verringerung bei $A = 20\text{ mm}$, da die seitlichen Zacken wegfallen. Deutlich wird die Ursache aber auch bei $A = 15\text{ mm}$, $\varphi = 90^\circ$, $T = 3\text{ s}$. Im Vergleich zu den anderen $A = 15\text{ mm}$ -Messungen hat diese Bewegungsparameterkombination mit 9.43 % eine hohe Standardabweichung. Durch das taillierte Muster (siehe Abbildung 3.6 g) weist sie aber auch als einzige Messung innerhalb der kleinen ROI Übergänge in unbestrahltes Gebiet auf.

Die Information von Differenzbildern lässt sich auch in kumulierten Histogrammen zusammenfassen mit dem Vorteil, dass mehrere Messungen direkt miteinander verglichen werden können. In Abbildung 3.7 sind die Histogramme innerhalb der großen ROI des Differenzbildes gezeigt. Unterschieden werden nur die Amplituden der betrachteten Bewegungsparameterkombinationen. Für die einzelnen Amplituden wurde in der Tabelle die Bewegungskombination mit maximaler Abweichung verwendet. Für die beiden statischen Referenzpläne weichen nur etwa 10 % der Pixel um mehr als 10 % ab. Der Einfluss der Bewegungsamplitude zeigt sich insbesondere bei den Abweichungen über 30 %. Der betroffene Flächenanteil der ROI nimmt mit der Amplitude zu (3.9, 7.0, 12.2 %) (siehe Tabelle in Abbildung 3.7). In der Verteilung fällt weiterhin auf, dass TRiP tendenziell höhere Schwärzungen berechnet als experimentell gemessen. Aus den Differenzbildern ist bekannt, dass große Abweichungen insbesondere bei den Übergängen zu unbestrahlten Gebieten auftreten.

⁸ $A = 15\text{ mm}$, $\varphi = 90^\circ$, $T = 5\text{ s}$ fehlt in der Analyse, da die Messung aufgrund von Fehlern in der Datenaufnahme nicht simuliert werden konnte.



Amplitude	> $\pm 10\%$ [%]	> $\pm 30\%$ [%]
Statisch	12.8	0.0
8 mm	28.5	3.9
15 mm	16.7	7.0
20 mm	52.1	12.2

Abbildung 3.7: Kumulierte Histogramme für alle unkorrigierten Messungen in Luft. In der Tabelle sind pro Amplitude die maximalen ROI-Anteile beziffert, bei denen die relative Differenz mehr als $\pm 10\%$ beziehungsweise $\pm 30\%$ abweicht.

3.4 Experimente mit Bewegungskompensation

Die Experimente zur Bewegungskorrektur umfassten prinzipiell alle Komponenten, die für eine bewegungskompensierte Bestrahlung notwendig sind (Bewegungserfassung, System zur Korrektur der Strahllage, um Bewegung erweiterte Bestrahlungsplanung). Ziel war die Verifikation der Bestrahlungsplanungsmodule und nicht die technische Optimierung der Komponenten. In den folgenden Abschnitten wird zunächst auf die Erweiterung des experimentellen Aufbaus sowie die Planung und Durchführung der Experimente eingegangen. Anschließend werden die Ergebnisse anhand eines Beispiels vorgestellt. Eine Diskussion erfolgt im Zusammenhang mit den Ergebnissen ohne Bewegungskorrektur.

3.4.1 Aufbauerweiterung, Bestrahlungsplanung und Durchführung

Auch die Validierung unter Bewegungskompensation fand mit in Strahlrichtung links-rechts bewegten Filmen als Detektor statt. Um mit einer lateralen Bewegung sowohl die laterale als auch die longitudinale Komponente der bewegungskompensierten Bestrahlungsplanung verifizieren zu können, muss die Bestrahlungsgeometrie Absorber mit unterschiedlicher wasseräquivalenter Weglänge enthalten. Dann wird, analog zum analytischen Beispiel aus Abschnitt 2.4, zunächst eine laterale Korrektur benötigt, um die Bewegung des Detektors zu kompensieren. Verändert sich aufgrund des Absorbers die wasseräquivalente Weglänge bis zum Detektor, wird zusätzlich eine longitudinale Korrektur notwendig. Die für die Experimente mit Bewegungskompensation verwendete Bestrahlungsgeometrie ist in Abbildung 3.8 gezeigt. Der Aufbau, die Bestrahlungsplanung und die experimentelle Durchführung werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

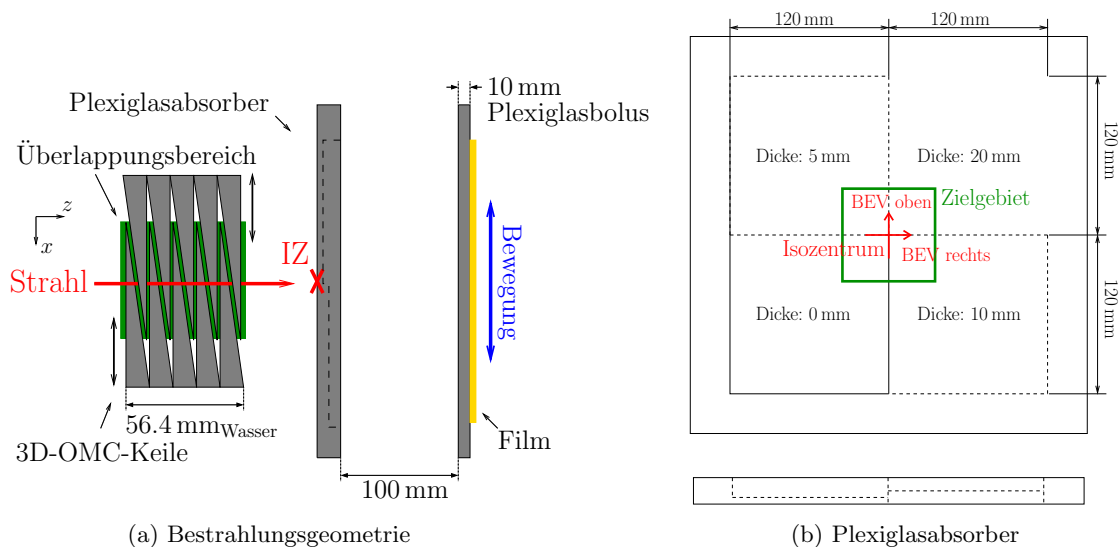


Abbildung 3.8: (a) Die Bestrahlungsgeometrie der Experimente mit Bewegungskompensation. Um eine Energiemodulation zu ermöglichen wird bei Keilgrundstellung in der Überlappungszone (grün) $56.4 \text{ mm}_{\text{Wasser}}$ passiert. Für die vergleichenden Experimente ohne Korrektur wurde das Keilsystem durch einen entsprechenden Plexiglasbolus ersetzt (IZ=Isozentrum). (b) Schematische Darstellung des verwendeten Plexiglasabsorbers und das Zielgebiet in *beams-eye-view* (BEV).

Aufbauerweiterung

Zur Durchführung der Simulation sind weitgehend die identischen experimentellen Daten erforderlich wie bei den zuvor beschriebenen Simulationen ohne Bewegungskorrektur. Der in Abschnitt 3.2.1 beschriebene Aufbau wurde daher beibehalten. Für die bewegungskompensierte Bestrahlung sind jedoch Erweiterungen notwendig: i) Um die Kompensation technisch vorzunehmen, muss das 3D-OMC System [Grö04] eingebunden werden. ii) Basierend auf der Kompensationsvektor-Wertetabelle, dem bestrahlten Rasterpunkt und der Bewegungsphase muss dem 3D-OMC der jeweils aktuell gültige Vektor mitgeteilt werden. iii) Um die zu erwartenden Latenzzeiten der longitudinalen Kompensation zu messen, wird ein zweites IR-Kamerasystem eingesetzt. Es misst die Bewegung der Kompensationskeile des 3D-OMC. Die technischen Details der Erweiterung sind in Anhang B.4.2 beschrieben.

Das 3D-OMC-System besteht, wie in Abschnitt 1.3.1 beschrieben, aus zwei eigenständigen Komponenten, die einzeln angesteuert werden. Für die laterale Korrektur erfolgt die Ansteuerung auf einem Rechner des Kontrollsystems, da die Sollposition des Strahls moduliert wird. Das zur longitudinalen Kompensation verwendete Keilsystem kann derzeit nur von einem PC mit dedizierter Software gesteuert werden. Laterale und longitudinale Bewegungskompensation wurden zuvor nicht gleichzeitig betrieben. Simultane Korrektur erfordert, dass der Keilschwerpunkt der lateralen Scannerbewegung folgt. Notwendig ist dies, da die geforderte Tiefenmodulation nur erzielt wird, wenn die beiden Kompensationskeile überlappen (siehe Abbildung 3.8 a). Die Breite dieser Überlappungszone beträgt in der Grundstellung 120 mm und entspricht $56.4 \text{ mm}_{\text{Wasser}}$.

Bestrahlungsplanung

Für die Bestrahlungsplanung wurde der Absorber (Abbildung 3.8 b) mit einem CT gescannt (Voxelgröße $1.65 \times 1.65 \times 0.65 \text{ mm}^3$). Obwohl der gesamte Absorber aus Plexiglas gefertigt ist, variierten die CT-Zahlen innerhalb des Absorbers.⁹ Daher wurde die von TRiP verwendete Umrechnungstabelle zwischen CT-Zahlen und wasseräquivalenter Länge (siehe Abschnitt 1.1.4) so angepasst, dass sich innerhalb des Absorbers die relative Reichweite von Plexiglas (1.165) ergibt. Das gemessene CT wurde in ein manuell erstelltes CT integriert, um Absorber und Abstände (unter anderem Film-Isozentrum) gemäß Abbildung 3.8 a in die Bestrahlungsplanung aufnehmen zu können. Die Nullstellung der Keile von $56.4 \text{ mm}_{\text{Wasser}}$ wurde nicht im CT, sondern numerisch wie ein Bolus berücksichtigt.

Als Zielvolumen des Referenzbestrahlungsplans wurde ein Quader mit lateraler Ausdehnung von $7 \times 7 \text{ cm}^2$ definiert. Lateral wurde das Zielvolumen symmetrisch zum Isozentrum positioniert (siehe Abbildung 3.8 b), wobei der Quadrant in Strahlrichtung unten-links etwas verkleinert wurde, um auf den Filmen eine Vorzugsrichtung zu definieren. Longitudinale Position und Dicke (1.3 mm) waren so gewählt, dass die Hochdosiszone den Film trifft. TRiP optimierte bei 2 mm Rasterabstand 17 Isoenergieschichten (1825 Rasterpunkte, etwa 7 mm Fokus, $207 \leq E \leq 235 \text{ MeV/u}$). Es werden mehr Isoenergieschichten als Regionen mit unterschiedlicher Strahlreichweite benötigt, da der Absorber scharfe Übergänge an den Kanten und Fertigungsungenauigkeiten beinhaltet. Um die Anforderungen an das Keilsystem zu minimieren, wurde Spalte für Spalte gescannt, anstatt zeilenweise wie im klinischen Betrieb.

Für die bewegungskompensierte Bestrahlung wird eine Korrekturparameter-Wertetabelle benötigt. Diese wurde mit den in Abschnitt 2.2.1 beschriebenen Modulen auf Basis der geplanten Bestrahlungsgeometrie für Amplituden $A \leq 15 \text{ mm}$ und 20 Bewegungsphasen berechnet.

⁹Die Variation war mit zunehmender Länge an durchstrahltem Plexiglas abnehmend, was durch Strahlauhfärtung verursacht ist.

Zur Durchführung der Bestrahlung werden der Bestrahlungsplan und diese Kompensationsvektor-Wertetabelle benötigt.

Durchführung

Die experimentelle Durchführung war aufgrund der Anzahl an verwendeter Hardware komplex aber prinzipiell analog zur Bestrahlung ohne Bewegungskompensation. Der Film wurde in Strahlrichtung etwa sinusförmig bewegt ($A \approx 14$ mm links-rechts, $T = 5$ s, siehe Abbildung 3.8 a). Wichtig ist die absolute Kalibration des Kamerassystems zur Messung der Filmbewegung im Koordinatensystem des Raster-scanners. Diese ist notwendig, da die gemessene Filmposition gemäß dem Schema aus Abbildung 2.1 verwendet wird, um die aktuelle Bewegungsphase zu bestimmen. In Verbindung mit der Nummer des bestrahlten Rasterpunktes und der vorberechneten Transformationsvektor-Wertetabelle ergibt sich daraus die longitudinale Komponente des Kompensationsvektors. Für die laterale Kompensation wurde nicht die in Bewegungsphasen diskretisierte Komponente des Transformationsvektors, sondern die kontinuierliche, gemessene Filmposition verwendet. Um zusätzlich fehlerhafte longitudinale Bewegungskorrektur zu untersuchen, verlief die Bewegung nicht symmetrisch um das Isozentrum. Dies verursacht Positionen am Rand der Filmtrajektorie, die von der vorberechneten Wertetabelle zur longitudinalen Korrektur nicht abgedeckt sind. In der Simulation der Filmschwärzung wurde dies berücksichtigt.

Neben der Bestrahlung der statischen Referenz wurde bei bewegtem Film i) ohne Bewegungskorrektur, ii) mit lateraler Bewegungskompensation und iii) mit voller Bewegungskompensation bestrahlt. Bei lateraler Bewegungskompensation wurde der Absorber auf dem Filmhalter mitbewegt. Die Reichweite verändert sich bei erfolgreicher Kompensation der Bewegung somit nicht gegenüber der Bestrahlungsplanung.

3.4.2 Auswertung

Die Aufarbeitung der Messdaten erfolgte wie bei den Experimenten mit unkorrigierter Bewegung (siehe Abschnitt 3.2.2). Bei der Berechnung der Filmschwärzungen wurde die Original-Effektivitätstabelle verwendet mit den in Abschnitt 3.2.2 genannten Limitierungen, unter denen eine Abweichung der quantitativen Schwärzung erwartet werden muss.

Zwischen Bewegungsmessung und -kompensation durch das 3D-OMC-System kommt es zwangsläufig zu Latenzzeiten, da die beteiligten Systeme nicht instantan arbeiten können. Im verwendeten Aufbau ist dieser Effekt verstärkt, da die Komponenten und insbesondere die Kommunikation zwischen den Komponenten technisch nicht optimiert sind. Auch Latenzzeiten können in der Simulation berücksichtigt werden, indem die Bewegungstrajektorie des Detektors entsprechend verschoben wird. Dabei ist es sinnvoll, die Latenzzeit zur longitudinalen von der zur lateralen Korrektur zu unterscheiden, weil die Ansteuerung und die mechanische Bewegung der Kompensationskeile mehr Zeit in Anspruch nehmen als die elektromagnetisch erfolgende laterale Korrektur.

Die Latenz der lateralen Kompensation kann über die vom Kontrollsystem angelegten Protokolldaten bestimmt werden. Pro Rasterpunkt wird die mittlere Scannerposition während der Bestrahlung protokolliert. Erfolgt eine Korrektur, so wird die mittlere Position inklusive der Korrekturanteile gespeichert. Über einen Vergleich zwischen Protokoll- und Solldaten kann der Korrekturvektor bestimmt werden.¹⁰ Abweichungen ohne angeforderte Korrektur können dabei vernachlässigt werden, da sie im sub-Millimeter Bereich liegen. Da zur lateralen

¹⁰Technisch muss dazu die Protokolldatei in Form von Maschinenparametern in einen Bastrahlungsplan konvertiert werden (`.sam` → `.rst`).

Korrektur die gemessene Filmposition verwendet wurde, ergibt sich die Latenzzeit aus einem Vergleich zur Bewegungstrajektorie des Films. Zusätzlich wurde die Latenzzeit iterativ über eine Minimierung der Differenz zwischen simulierter und gemessener Filmschwärzungsverteilung bei rein lateraler Korrektur bestimmt. Als Vergleichsmaß wurde die Standardabweichung der relativen Abweichung verwendet.

Zur Messung der longitudinalen Latenzzeit werden die Ergebnisse der Kamerasysteme verwendet. Während der Bestrahlung wurden die Trajektorie des Films und die der beiden Kompensationskeile parallel gemessen. Die für die Simulationen benötigte Latenzzeit entspricht der Verzögerung der Keilschwerpunktsbewegung gegenüber der Filmtrajektorie.

3.4.3 Ergebnisse

Bestimmung der Latenzzeiten

Für die Simulation von bewegungskompensierten Bestrahlungen werden die Latenzzeiten zwischen der Messung der Filmbewegung und der Anpassung der Strahlparameter benötigt.

Die laterale Latenzzeit wurde über zwei unabhängige Methoden bestimmt. Das Ergebnis ist in Abbildung 3.9 gezeigt. Die Auswertung der Protokolldateien des Kontrollsystems (blaue Kurve) ergab eine Latenzzeit von 55 ms als Mittelwert der 1825 Rasterpunkte des Bestrahlungsplans. Etwas geringer ist die Latenzzeit, die iterativ über die Minimierung der Differenz zwischen experimenteller und simulierter Filmschwärzung bei rein lateraler Kompensation ermittelt wurde. Sie beträgt 40 ms und wurde auch für die Simulation der voll kompensierten Bestrahlung verwendet.

Die Diskrepanz von 15 ms kann durch die zyklische Messung innerhalb des Kamerasystems erklärt werden. Innerhalb eines Zyklus erfolgen seriell mehrere Messungen und Analysen, allerdings wird nur eine Zeit protokolliert. Sind die Zyklen lang — unter Bewegungskompen-

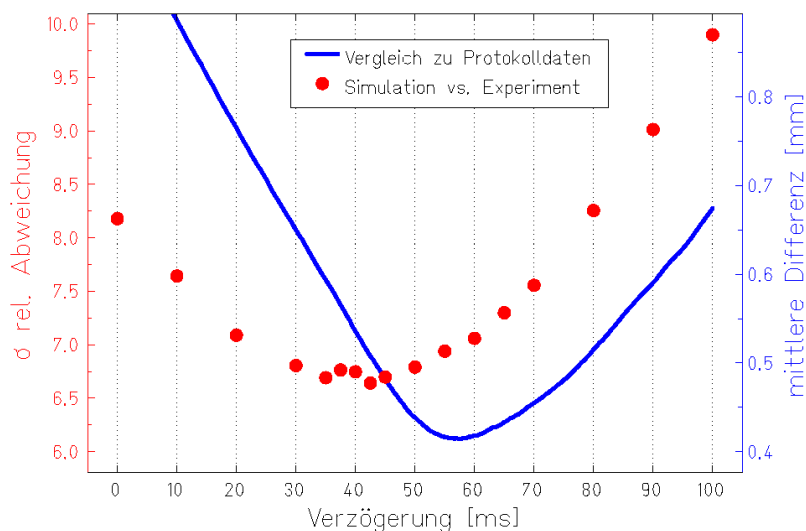


Abbildung 3.9: Bestimmung der Latenzzeit der lateralen Kompensation über: (rot) Iterativer Vergleich anhand der Standardabweichung σ der relativen Differenz zwischen simulierter und gemessener Filmschwärzung (siehe auch Abbildung 3.11 c). (blau) Abgleich der vom Kontrollsystem protokollierten Scannerposition mit der Bewegungstrajektorie des Films. Aufgetragen ist die mittlere Differenz über 1825 Rasterpunkte. Die Diskrepanz von etwa 15 ms kann durch den seriellen Ablauf innerhalb eines Messzyklus erklärt werden.

sation sind es bis zu 50 ms (siehe Abbildung 3.10 b) im Vergleich zu weniger als 30 ms bei Experimenten ohne Korrektur — so stimmen der Zeitstempel beziehungsweise die Korrekturdaten nicht mehr exakt mit der vermeintlichen Filmposition überein. Die Diskrepanz von etwa 15 ms zwischen den beiden Analysen entspricht der Zeit zwischen Bildaufnahme und Zeitnahme. Findet der Vergleich aufgrund der Protokollfiles statt, ist der Bestrahlungszeitpunkt der Zeitpunkt der Bildaufnahme, die Zeitstruktur innerhalb der Simulation ist durch die Zeitnahme gegeben.

Die Bestimmung der longitudinalen Latenz erfolgte anhand der gemessenen Trajektorien von Film- und Keilschwerpunktsbewegung. Ausschnitte der Messung sind in Abbildung 3.10 gezeigt. Für die Bestimmung der Latenzzeit muss die zeitliche Verschiebung zwischen der Filmbewegung (blau) und der Schwerpunktsbewegung der Keile (grün) gemessen werden. Abbildung 3.10 b zeigt einen kleinen Ausschnitt von Abbildung 3.10 a, aus dem eine longitudinale Latenzzeit von 115 ms hervorgeht. Diese Latenzzeit wurde für die Simulation der bewegungskompensierten Bestrahlung verwendet. Die veränderte Latenzzeit bei $t \approx 133$ s ist durch eine selten auftretende Unterbrechung der Bewegung eines Keils begründet, die die Schwerpunktsbewegung verändert.

Statische Referenzbestrahlung

Die gemessenen und simulierten Filmschwärzungen sind in Abbildung 3.11 gezeigt. Im statischen Fall (Abbildung 3.11 a) wird eine verhältnismäßig homogene Schwärzung erreicht. Stellenweise sind Flecken und in den linken Quadranten der gemessenen Verteilung leichte senkrechte Streifen erkennbar. Wie bereits beschrieben, wurde die Ausdehnung des dritten Quadranten kleiner gewählt. Die Profile zeigen, dass die horizontale Ausdehnung des bestrahlten Feldes zwischen Experiment und Simulation übereinstimmt. Auch der leichte

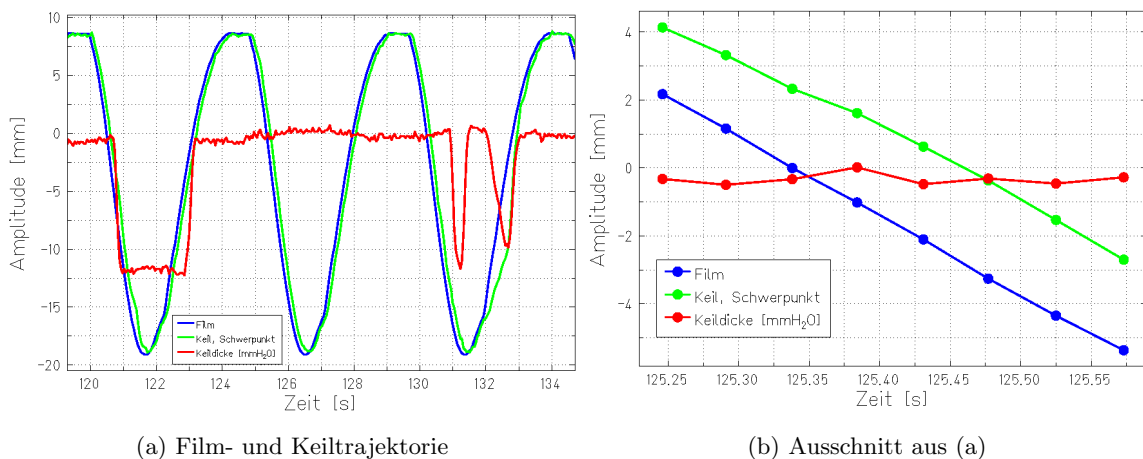


Abbildung 3.10: Gemessene Film- und Keiltrajektorie. (a) Damit die Strahlposition stets im Überlappungsbereich des Keilsystems liegt, muss der Keilschwerpunkt (grüne Trajektorie) der Filmbewegung folgen (blaue Trajektorie). Die Keilbewegung relativ zum Schwerpunkt bewirkt die Energiemodulation (rote Trajektorie). Die zeitliche Verschiebung zwischen Film- und Keilschwerpunktstrajektorie ergibt die Latenzzeit der longitudinalen Korrektur. Wie aus dem in (b) gezeigten Ausschnitt hervorgeht, beträgt sie etwa 115 ms. Die Datenpunkte entsprechen den Positionsmessungen der Kamerasysteme (Verbindung nur zur Orientierung). Ihr Abstand beträgt etwa 50 ms und entspricht der Dauer eines Messzyklus.

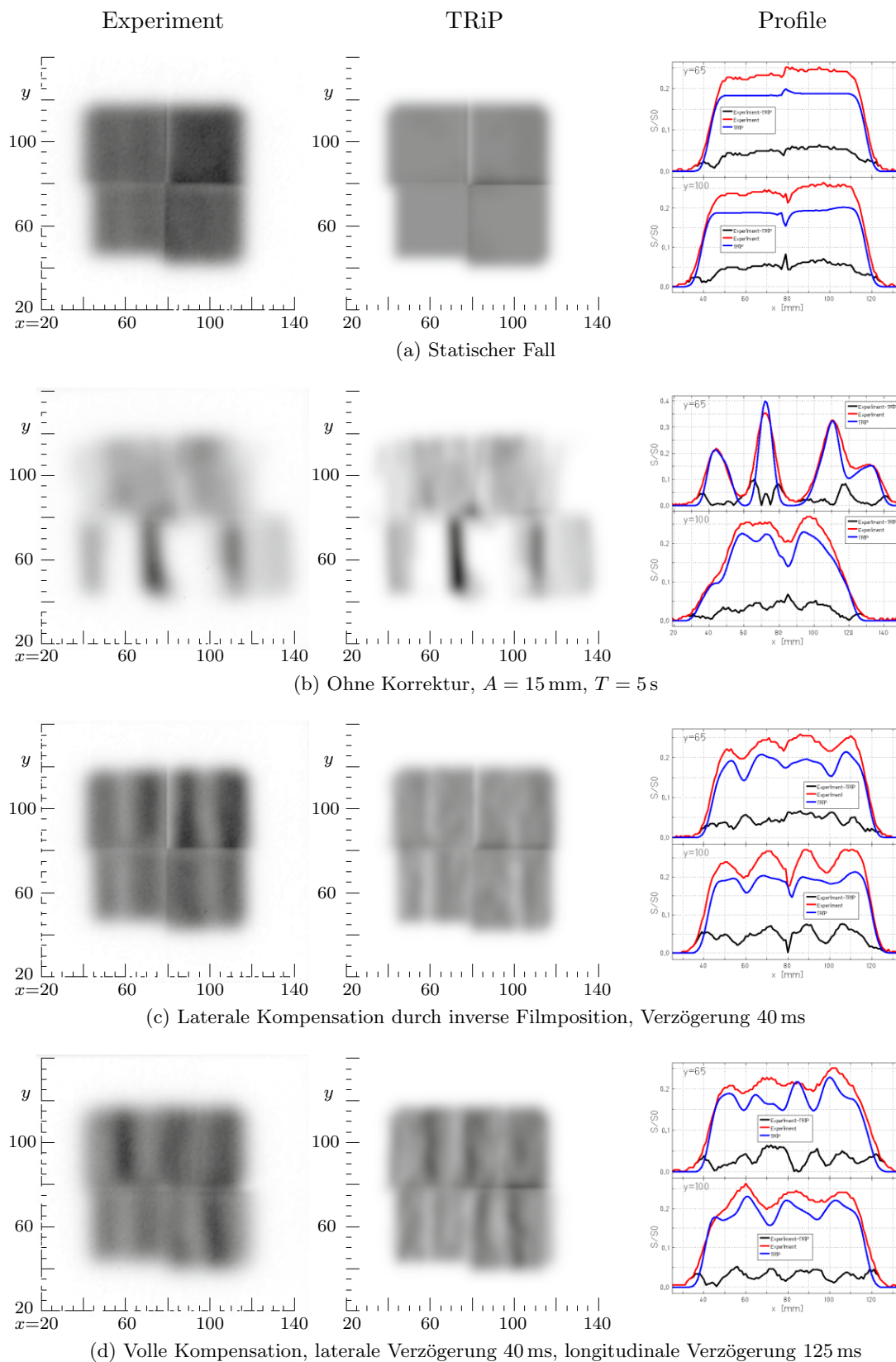


Abbildung 3.11: Vergleich zwischen experimenteller (links) und simulierter (mitte) Filmschwärzung inklusive Profilen (rechts) bei unterschiedlicher Bewegungskompensation (c-d) im Vergleich zum statischen Fall (a) und zur Bestrahlung ohne Bewegungskorrektur (b).

Schwärzungsunterschied zwischen dem linken und rechten Quadranten bei $y = 65$ wird in der Simulation entsprechend dem Experiment berechnet.

Der Vergleich zwischen Experiment und Simulation zeigt, dass die quantitative Schwärzung bereits unter statischen Bedingungen nicht absolut reproduziert wird. Da die Entwicklungsbedingungen und damit die Schwärzungseffektivitätstabelle nicht mehr mit den Referenzbedingungen übereinstimmen, war dies zu erwarten. Eine quantitative Übereinstimmung der Schwärzungsverteilungen kann demnach auch in den folgenden Vergleichen zwischen Experimenten und Simulationen unter Bewegungseinfluss nicht erwartet werden.

Ohne Bewegungskorrektur

Unter dem Einfluss von Bewegung wird die Schwärzungsverteilung stark degradiert (Abbildung 3.11 b). Dabei entstehen insbesondere in der unteren Filmhälfte Bereiche, in denen keine Dosis deponiert wird. Dies ist möglich, da die Periode der Bewegung ($T = 5$ s) in etwa mit der Periode der Extraktion (4.5 oder 5.5 s ohne/mit Wechsel der Isoenergieschicht) übereinstimmt. Der Hauptteil der Bestrahlung erfolgt in vier Isoenergieschichten, für die jeweils etwa zwei Spills benötigt werden. Alle restlichen 13 Isoenergieschichten werden in Bruchteilen eines Spills bestrahlt und bestehen in der Regel aus weniger als 40 Rasterpunkten. So werden im unteren rechten Quadranten die Hälfte aller Rasterpunkte in der maximal verschobenen Bestrahlungsphase bestrahlt, unten links etwa 40 % in der minimal verschobenen Phase. Dies zeigt sich auch im Profil ($y = 65$), dessen Breite um etwa die doppelte Amplitude breiter ist als bei statischer Bestrahlung. In der oberen Hälfte der bestrahlten Fläche sind die Rasterpunkte gleichmäßiger über die Bewegungsphasen verteilt. Oben links über alle 20, oben rechts über die ersten zehn Bewegungsphasen. Die bestrahlte Fläche reicht demnach links um A über die statisch bestrahlte Fläche heraus, während oben die rechte Kante etwa mit dem statischen Fall übereinstimmt (siehe auch Profil $y = 100$).

Der Vergleich von Simulation und Experiment zeigt qualitativ sehr gute Übereinstimmung. Insbesondere an den ausgeprägten Streifen in der unteren Hälfte der Schwärzungsverteilung (Profil $y = 65$) zeigt sich, dass die Simulation die Bestrahlung sehr gut reproduziert.

Rein laterale Bewegungskompensation

Zum Testen der rein lateralen Bewegungskompensation wurde anstatt der Kompensationskeile ein weiterer Absorber durchstrahlt. Der in Abbildung 3.8 b gezeigte Absorber wurde auf der Filmhalterung mitbewegt, was bei nicht verzögerter Kompensation für die geplante Strahlreichweite sorgt. Die laterale Bewegungskompensation reduziert die horizontale Ausdehnung des bestrahlten Gebiets auf die der statischen Bestrahlung (Abbildung 3.11 c). Allerdings ist die Schwärzung nicht gleichmäßig, sondern es kommt in jedem Quadranten zu senkrechten Streifen mit geringerer Schwärzung als in der statischen Referenz. Die Latenzzeit der lateralen Korrektur (40 ms) in Kombination mit der quadrantenweise unterschiedlichen Absorberdicke resultiert in teilweise verschobene Strahlreichweiten, die die beobachteten Streifen in der Schwärzung ergeben. Der Vergleich zwischen simulierter und gemessener Schwärzungsverteilung ist qualitativ gut. Die in den Profilen leicht erkennbaren senkrechten Streifen werden durch die Simulation sehr gut wiedergegeben. Durch einen Vergleich zur Simulation ohne Korrekturverzögerung wird deutlich, dass die Streifen nur auf die Latenzzeit zurückzuführen sind.

Volle Bewegungskompensation

Wie erwartet unterscheidet sich das Ergebnis unter voller Bewegungskompensation (bei unbewegtem Absorber) in Abbildung 3.11 d deutlich von der statischen Referenzbestrahlung aus Abbildung 3.11 a. Grund ist zum Einen die asymmetrische Bewegung von $-19.3 \leq A \leq 8.9$ mm (siehe Abbildung 3.10), die nicht komplett durch die Transformationsvektor-Wertetabelle abgedeckt war. Zum Anderen gehen die Latenzzeiten mit 115 ms für die longitudinale und 40 ms für die laterale Kompensation ein. Da sich die laterale Kompensation gegenüber Abbildung 3.11 c nicht verändert hat, ist davon auszugehen, dass ein Teil der senkrechten Streifenmuster aus Abbildung 3.11 d auf die Latenzzeit der lateralen Kompensation zurückzuführen ist.

Schwerpunkt der Untersuchung war die Verifikation der bewegungskompensierten Bestrahlungsplanung. Der Vergleich zwischen experimenteller und simulierter Schwärzungsverteilung ist qualitativ erfolgreich. Die Profile der simulierten Schwärzungsverteilung geben die experimentelle Schwärzungsverteilung gut wieder. Ausnahme ist der Bereich bei $x = 80$, $y = 65$, in dem das simulierte Maximum überhöht ist.

Im Vergleich zum statischen Referenzfall entfällt wie bereits beim Simulationsbeispiel aus Abbildung 2.6 der sehr diskrete Übergang an den Kanten des Plexiglasabsorbers (vertikale Linie bei $x = 80$). Der an dieser Position auftretende Reichweitenwechsel innerhalb eines Strahldurchmessers wird durch die kompensierte Bewegung auf mehrere Bewegungsphasen und somit mehrere Filmpositionen verteilt und ist demnach weniger ausgeprägt.

Ein sehr wichtiger Aspekt dieses Ergebnisses ist die prinzipielle Funktionalität eines vollständigen Systems zur Durchführung von bewegungskompensierten Bestrahlungen, das in dieser Form zuvor nicht existierte. Auch wenn die technische Umsetzung der Komponenten nicht optimiert ist, eignet sich das System neben der Validierung von Bestrahlungsplanungskomponenten als Prototyp, auf dessen Basis Weiterentwicklungen erfolgen können.

3.5 Diskussion

Ziel der in den letzten Abschnitten vorgestellten Experimente war die Validierung des in Kapitel 2 vorgestellten TRiP-Moduls zur Berechnung von Dosis- und Filmschwärzungsverteilungen in Gegenwart von Bewegung. Die Haupteinschränkung bei der Simulation von bewegten Vorgängen ist die Diskretisierung in Bewegungsphasen. Durch den erfolgreichen Vergleich zwischen berechneten und experimentellen Schwärzungen von kontinuierlich bewegten Filmen konnte gezeigt werden, dass 20 Bewegungsphasen ausreichen, um kontinuierliche Bewegungen bis zu einer Amplitude von 20 mm zu beschreiben. Obwohl die Diskretisierung mit etwa 2 mm in diesem Fall doppelt so groß ist wie die Pixelgröße der digitalisierten Schwärzungsverteilung, bewirkt eine feinere Abstufung keine merkliche Veränderung (siehe Abbildung 3.3). Begründet ist dies vermutlich durch die Breite des Teilchenstrahls, die mit etwa 7 mm wesentlich größer als die Abschnittslänge ist. Anderweitig bedingte Limitierungen der Simulation werden in den folgenden Abschnitten diskutiert.

Fluenzverteilung

Um den Fortschritt der Bestrahlung zu simulieren, wird die Fluenzverteilung des Synchrotrons benötigt. Die Messung des Signals bei Bestrahlungspunktwechsel (NXTPN-T-Signal) und die anschließende Interpolation des Spillprofils stellen einen Kompromiss dar, da, wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, kein Zugriff auf die im Kontrollsystem verwendete Digitalisierung erfolgen konnte.

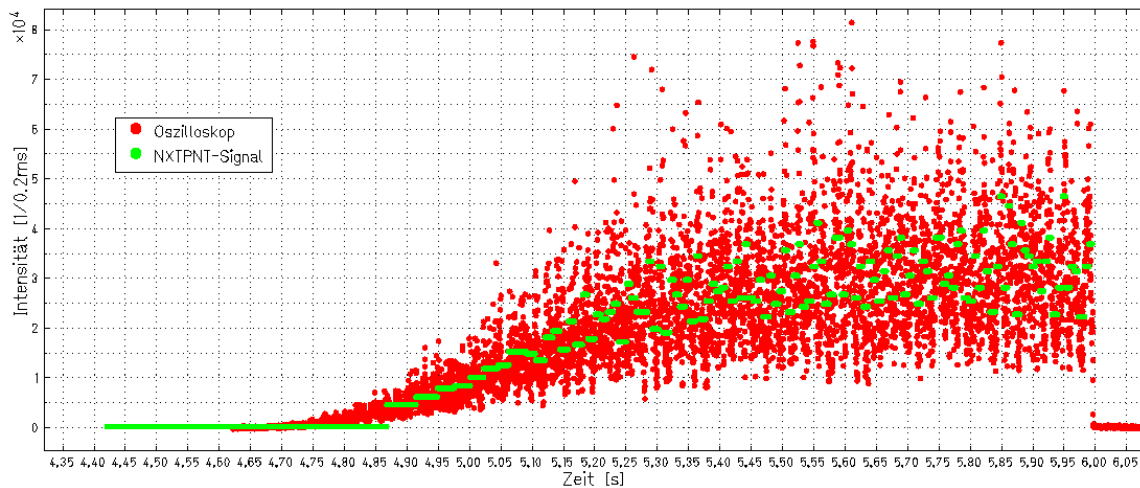


Abbildung 3.12: Vergleich zwischen dem analogen Spillsignal des Kontrollsystems (rot) und einem über das NXTPNT-Signal interpoliertem Spillsignal (grün). Die Intensitäten sind jeweils in $200 \mu\text{s}$ Klassen. Da beim verwendeten Bestrahlungsplan die Bestrahlungsdauer pro Rasterpunkt bei $\approx 10 \text{ ms}$ liegt, ändert sich das interpolierte Spillsignal (grün) seltener als das gemessene (rot). Der Verlauf und insbesondere das abrupte Bestrahlungsende (es ist der letzte Spill einer Isoenergieschicht) können auch durch das NXTPNT-Signal gut wiedergegeben werden.

Das Signal der Ionisationskammern ist mit einem Untergrundrauschen analog verfügbar. Ein Vergleich zwischen der interpolierten Intensitätsverteilung basierend auf den Messungen des NXTPNT-Signals und dem über ein Oszilloskop gemessenen analogen Signal ist in Abbildung 3.12 gezeigt. Das NXTPNT-Signal reproduziert den prinzipiellen Verlauf und insbesondere das abrupte Bestrahlungsende gut. Da Rasterpunktwechsel nur etwa alle 10 ms erfolgten, kann die ausgeprägte Substruktur der Synchrotronextraktion im μs -Bereich nicht erfasst werden.

Hauptproblem bei der Rekonstruktion des Spillprofils ist die Festlegung des Bestrahlungsbegins des ersten Rasterpunktes pro Spill, da dieser Zeitpunkt nicht über das Bestrahlungsende des vorherigen Rasterpunktes festgelegt ist und analog der Unterbrechungzeitpunkt am Ende des Spills, falls die Bestrahlung im nächsten Spill fortgesetzt wird. Das analoge Signal ist dazu nicht verwertbar, da die vom Kontrollsystem verwendete Schwelle innerhalb des Rauschens liegt. Für die Interpolation aufgrund des NXTPNT-Signals wird als Startpunkt des ersten Rasterpunktes der Extraktionsbeginn verwendet, die Intensität des Rasterpunktes somit über mehrere hundert Millisekunden verteilt; bei Unterbrechung wird die Intensität bis zum Ende der Extraktion interpoliert. Beides stellt eine Näherung dar. Ihr Einfluss hängt von der Anzahl der benötigten Isoenergieschichten und der Anzahl an Rasterpunkten innerhalb einer Isoenergieschicht ab. Bei den Bestrahlungen in Luft (eine Isoenergieschicht) waren etwa 2% der Rasterpunkte von einem Spillwechsel betroffen.

Um diese Diskriminierung zu ermöglichen und unabhängig von externen Messsystemen zu werden, soll in Zukunft ein dezidiertes Modul die Messung mit der erforderlichen Auflösung übernehmen. Es soll direkt in die Hard- und Software des Kontrollsystems integriert werden. Die erste Inbetriebnahme ist für Ende 2005 geplant.

Bewegungsmessung

Für die zeitlich aufgelösten Messungen der Filmbewegung und der Schwerpunktsbewegung des Keilsystems wurde jeweils ein IR-Kamerasystem verwendet. Da die gemessene Position

mehrfach verwendet wird, muss bei der Bewertung der räumlichen und zeitlichen Genauigkeit je nach Anwendung unterschieden werden.

Die Genauigkeit der Positionsbestimmung wurde aus mehreren Abständen und Winkeln im Vergleich zu den Encodern des Keilsystems überprüft, deren Genauigkeit mit $20\ \mu\text{m}$ angegeben ist [Web00]. Bei der im Experiment verwendeten Geometrie lag die Abweichung unter $0.3\ \text{mm}$. Unabhängig von der Verwendung des Messwerts ist dies ausreichend genau, da der Wert deutlich unter der Diskretisierung der CT-Voxel, der Bewegungsphasenabschnitte und der Filmdigitalisierung liegt.

Einen größeren Einfluss hat die zeitliche Auflösung des Signals. Die Messung findet in Zyklen statt, die bei voller Bewegungskompensation bis zu $50\ \text{ms}$ dauern (siehe Abbildung 3.10 b). Die Messpunkte der Filmbewegung werden verwendet, um innerhalb der Simulation die Position des Films zu bestimmen. Die zeitliche Diskretisierung hat darauf keine große Auswirkungen, da zwischen den Messwerten interpoliert und die regelmäßige sinusförmige Bewegung selbst in $50\ \text{ms}$ Intervallen mehr als ausreichend abgetastet wird. Für die Bestimmung der longitudinalen Latenzzeit durch die gemessenen Trajektorien von Film und Keilschwerpunkt hat die zeitliche Auflösung aus dem gleichem Grund ebenfalls nur geringen Einfluss.

Bemerkbar wird die Zyklusdauer bei der Bestimmung der lateralen Latenzzeit (siehe Abbildung 3.9). Aufgrund der seriellen Abarbeitung der einzelnen Funktionen innerhalb eines Zyklus (Auslesen der Kamerasignale, Detektion von bis zu drei Leuchtdioden, Bestimmung und Übertragung der Transformationsparameter, Zeitnahme) kommt es zu Ungenauigkeiten in der Zeitbestimmung. Bei der lateralen Latenzzeit beträgt der Unterschied zur Alternativmethode $15\ \text{ms}$. Falls in Zukunft die Minimierung der Latenzzeiten durch eine Modellierung der Bewegungstrajektorie erfolgen soll, muss darauf geachtet werden, dass der Zeitpunkt der Bildaufnahme verwendet wird. Um diesen zu bestimmen, müssen zusätzlich die detaillierten Abläufe innerhalb der Kamera bekannt sein, um deren Zyklusdauer von $25\ \text{ms}$ exakt aufteilen zu können.

Zeitsynchronisation

Die Güte der Zeitsynchronisation kann bestimmt werden, indem die Dauer einzelner Spills in jedem der beiden Messsysteme bestimmt wird. Dies wurde anhand von drei Messungen aus verschiedenen Strahlzeiten analysiert. Die mittlere Übereinstimmung war jeweils im Bereich von wenigen Millisekunden. Die Messung auf dem Bewegungserfassungssystem läuft parallel zur Messung der Filmtrajektorie. Da die Auslese getriggert ist, besteht kein Einfluss durch zyklische Verarbeitungsvorgänge, so dass Millisekundengenauigkeit erwartet werden kann.

Detektor

Die Simulation der Filmschwärzung erfolgte unter den in Abschnitt 3.2.2 genannten Limitierungen bezüglich der Kalibrierung der Schwärzungskurven. Für alle Messungen hinter Absorbern wurde daher keine quantitative Analyse (Differenzbilder, Statistik) durchgeführt, da eine ausreichende Übereinstimmung nicht erreicht werden konnte. Nach Auswertung der regelmäßigen Messungen von Gradationskurven erschien eine erneute Modellierung der Filmschwärzungseffektivitäten nicht sinnvoll, da sich die Parameter innerhalb kurzer Zeit ändern. Ursache kann nicht das verwendete Modell sein, da Bathelt gezeigt hat, dass gemessene Schwärzungsverteilungen gut berechnet werden können [Bat00]. Verändert hat sich seitdem die Häufigkeit der Film- und damit Entwicklerverwendung, da zur Patientenpositionierung jetzt digitale Detektoren verwendet werden. Dies hat unter anderem Einfluss auf die Entwicklungsparameter, die im Modell nicht berücksichtigt sind.

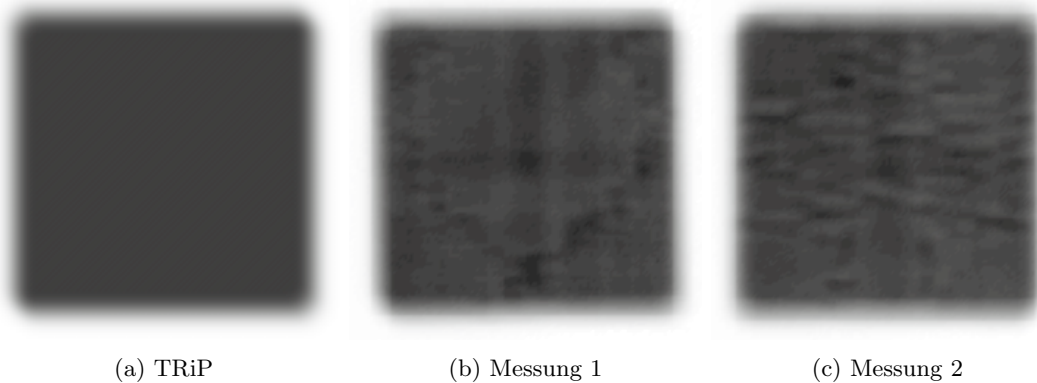


Abbildung 3.13: Gemessene Filmschwärzungen identischer Referenzpläne im Vergleich zur Berechnung mit TRiP. Messung 1 dauerte ≈ 240 s, im Vergleich zu ≈ 210 s bei Messung 2. Die Strukturen innerhalb des homogen erwarteten Feldes sind auf Fluktuationen des Strahldurchmessers innerhalb eines Spills zurückzuführen und werden durch die sensitive Fensterung sichtbar.

Selbst bei den Messungen in Luft, bei denen die gemessenen Filmschwärzungseffektivitäten verwendet wurden, sind zwischen Simulation und Experiment teilweise Abweichungen der Filmschwärzungen von mehreren 10 % ermittelt worden. Außer den genannten Limitierungen bei den Eingangsgrößen der Simulation sind auch die Strahlparameter, insbesondere die Strahlfleckgröße, nicht ideal. Abbildung 3.13 zeigt die Schwärzungsverteilung von den in Tabelle 3.1 beschriebenen Referenzmessungen ohne Bewegung in Luft, sowie die zugehörige Berechnung. Die gemessenen Verteilungen erscheinen in einer dafür sensitiven Fensterung fleckig, weil sich die Strahlfleckgröße während der Extraktion leicht ändert und als einzelne Strahlposition auf dem Film eine elliptische Schwärzung erzeugt. Die elliptische Veränderung des Strahlquerschnitts wurde in der Simulation berücksichtigt. Sie spielt jedoch nur an den Rändern und bei isolierten Strahltrajektorien eine Rolle. Wie in Abbildung 3.13 a gezeigt, wird durch die dichte Überlagerung der Strahlenbündel auch mit elliptischem Strahlprofil eine homogene Schwärzung erzielt. Einen Einfluß hat die dynamische Veränderung des Strahlprofils, da sie nicht gemessen wird. Sie bewirkt jedoch bereits im zentralen Bereich der Schwärzungsverteilung Abweichungen von bis zu 7 %, die einer Dosisabweichung von weniger als 3 % entsprechen. Im Vergleich zur Patiententherapie ist dieser Effekt verstärkt, da die Messungen im Experimentiermodus erfolgten. Beispielsweise kann es dann zu einer geringfügigen Beeinflussung der Strahlform und -lage durch Parallelexperimente kommen. Sobald keine Überlagerung mehrerer Strahlenbündel stattfindet, trägt diese dynamische Veränderung des Strahlquerschnitts in Kombination mit systematischen Abweichungen in Form und Größe maßgeblich zur größeren Abweichung zwischen Simulation und Experiment bei. Außer an den Rändern, wo bereits Bathelt Abweichungen der Filmschwärzung von bis zu 30 % festgestellt hat [Bat00], ist dies immer dann der Fall, wenn die Wechselwirkung zwischen Raster-scanner und Bewegung die optimierte Überlagerung aufhebt.

Kompensationssystem

Das derzeitige Kompensationssystem stellt einen Prototyp dar, der in vielerlei Hinsicht noch nicht optimiert ist, aber die prinzipielle Funktionalität bietet. Hauptproblem sind die großen Latenzzeiten, die unter anderem durch die unnötig große Anzahl an involvierten Messrechnern und die damit verbundenen Übertragungswege verursacht werden.

Desweiteren ist die Stabilität des Keilsystems nicht zufriedenstellend. Teilweise kommt es zu Unterbrechnungen der Bewegung eines Keils, was die in Abbildung 3.10 bei $t \approx 133$ s gezeigten Auswirkungen hat. Diese unbeabsichtigte Energie-Modulation wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt und trägt zu den Abweichungen in Abbildung 3.11 d bei.

In Zukunft ist geplant, das Keilsystem und insbesondere dessen Ansteuerung zu optimieren. Nachteilig sind unter anderem die notwendige horizontale Schwerpunktsbewegung, da der Überlappungsbereich schmäler ist als die Feldgröße des Raster-scanners. Alternativen sind i) eine aktive Modulation durch den Beschleuniger, die sehr aufwändig wäre, da das Synchrotron aufgrund der benötigten Reaktionszeit (≈ 50 ms) ausscheidet, so dass der Hub von etwa 40 MeV/u durch einen zusätzlichen Linearbeschleuniger in Strahlrichtung vor den Scanmagneten realisiert werden müsste, ii) eine schnell verfahrbare Wassersäule oder ein binäres Set an schnellen Kompensationsplatten anstelle des derzeit verwendeten Keilsystems, und iii) die Positionierung der passiven Kompensatoren vor den Scannermagneten.

3.6 Zusammenfassung

Das Kapitel beschreibt die experimentelle Verifikation der in Kapitel 2 vorgestellten Erweiterung der Bestrahlungsplanung für bewegte Zielvolumina. Da die verwendeten Methoden zur Simulation von Bestrahlungen ohne Bewegungskorrektur und von Bestrahlungen mit Bewegungskompensation (*Tracking*) weitgehend gleich sind, konnte die Verifikation größtenteils mittels Experimenten ohne Bewegungskorrektur erfolgen. Als Detektor wurden Filme verwendet, die mit einem herkömmlichen, statischen Bestrahlungsplan bestrahlt wurden. Durch die Wechselwirkung der Filmbewegung mit der Bewegung des Raster-scanners entstehen diskrete Muster. Die Verifikation erfolgte über den Vergleich zwischen simulierter und experimenteller Filmschwärzungen. In die Simulationen flossen Messdaten der Teilchenfluenz und des Raster-scanner-Fortschritts ein. Bei Messungen in Luft lag die mittlere Abweichung zwischen Experiment und Simulation unter 9%, allerdings mit Standardabweichungen bis zu 40%. Wird die Analyse auf das eigentliche (statische) Zielgebiet beschränkt, werden dadurch Randbereiche ausgeblendet, in denen auch bei statischen Bestrahlungen Abweichungen von bis zu 30% auftreten können. Die Abweichungen reduzieren sich dann auf $\approx 1 \pm (< 13)$ %. Alle Simulationen wurden mit 20 Bewegungsphasen durchgeführt, da der Vergleich zum experimentellen Ergebnis bei Amplituden $A < 20$ mm mit größerer Phasenanzahl keine relevanten Veränderungen mehr zeigte. Die Verifikation war somit in den vorgegebenen Genauigkeiten für Filmmessungen [Bat00] erfolgreich.

Für die Validierung der Berechnung von bewegungskompensierten Bestrahlungen muss die Transformationsvektor-Wertetabelle in den Experimenten berücksichtigt werden. Dies erfordert die simultane Verwendung aller Komponenten eines Systems zur bewegungskompensierten Bestrahlung. Bestrahlt wurden bewegte Filme hinter einem Absorber aus Plexiglas. Zur Bewegungskompensation wurde das 3D-*Online Motion Compensation* System verwendet [Grö04], zur Bewegungserfassung ein kalibriertes Kamerasystem. Da das Bewegungskompensationssystem bisher technisch nicht optimiert wurde, kam es zu Latenzzeiten zwischen Bewegungserfassung und Kompensation. Die Latenz wurde experimentell bestimmt und in den Simulationen berücksichtigt. Sie bewirkt deutliche Abweichungen zum statischen Referenzfall, die den Vergleich zwischen Messung und Simulation erleichtern. Der Vergleich konnte nur qualitativ erfolgen, da die für die Filmberechnung notwendigen Filmschwärzungseffektivitäten nicht mehr gültig sind. Die experimentellen Schwärzungsverteilungen wurden in den Simulationen gut reproduziert.

4 Vergleich von Bestrahlungstechniken anhand klinischer Daten

Inhalt

4.1 Methoden und Eingangsgrößen der Simulation	63
4.1.1 Patientendatensätze	63
4.1.2 Bestrahlungsplanung	65
4.1.3 Simulation der Bewegung	68
4.2 Ergebnisse	69
4.2.1 Vergleich der Techniken zur Minimierung des Bewegungseinflusses .	69
4.2.2 Besonderheiten der einzelnen Bestrahlungstechniken	75
4.3 Diskussion und Zusammenfassung	79

In diesem Kapitel werden anhand von Patientendatensätzen verschiedene Techniken im Umgang mit Organbewegung verglichen. Die Simulationen beziehen sich auf die Bestrahlung mit Kohlenstoff-12 unter Verwendung der Rastercantechnik. Als Techniken zur Minimierung des Organbewegungseinflusses wurden i) Bewegungskompensation (*Tracking*), ii) Strahlunterbrechung (*Gating*), iii) Mehrfachbestrahlung (*Rescanning*), iv) Bestrahlung mit vergrößerten Sicherheitssäumen (ITV-Konzept) und als Vergleich v) Bestrahlung mit passiver Energiemodulation (siehe Abschnitt 1.1.3) simuliert.

In den folgenden Abschnitten werden die Vorgehensweise bei den Simulationen beschrieben, deren Ergebnisse vorgestellt und abschließend diskutiert.

4.1 Methoden und Eingangsgrößen der Simulation

4.1.1 Patientendatensätze

4D-CT und Zielvolumen

Die Simulationen dieser Studie basieren auf fünf 4D-CT Datensätzen (Patient_A–Patient_E; Voxelgröße $0.97 \times 0.97 \times 2.5 \text{ mm}^3$), die am Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA von E. Rietzel aufgenommen wurden [Rie05a]. Die Daten stammen von Patienten mit Lungentumoren, die mittels IMRT oder 3D-konformer Photonenbestrahlung behandelt wurden. Technisch wurden die Aufnahmen durch die in Abschnitt 1.2.2 beschriebenen Methoden erzeugt. Abbildung 4.1 zeigt Ausschnitte eines 4D-CT Datensatzes. Das gescannte Volumen umfasst die gesamte Lunge der Patienten. Basierend auf den axialen Schnitten konturierte ein Arzt für alle Patienten und Bewegungsphasen $0 \leq i \leq 9$ das *gross tumor volume* (GTV_{*i*}). Die Bewegungsphase 0 stellt in etwa den Zustand der Inhalation, Bewegungsstufe 5 den der Exhalation dar (siehe Abbildung 4.1 d). Mittels automatischer Segmentierung wurden beide Lungenflügel bestimmt.

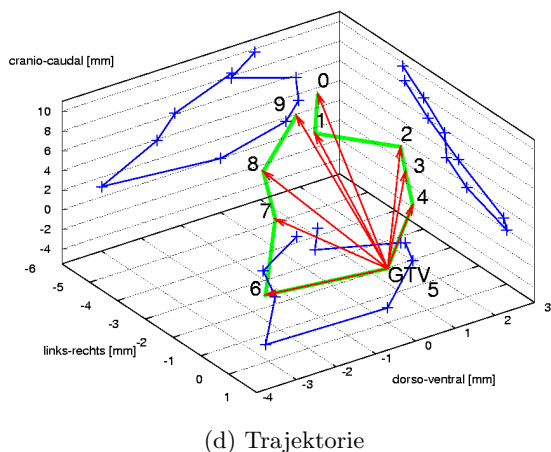
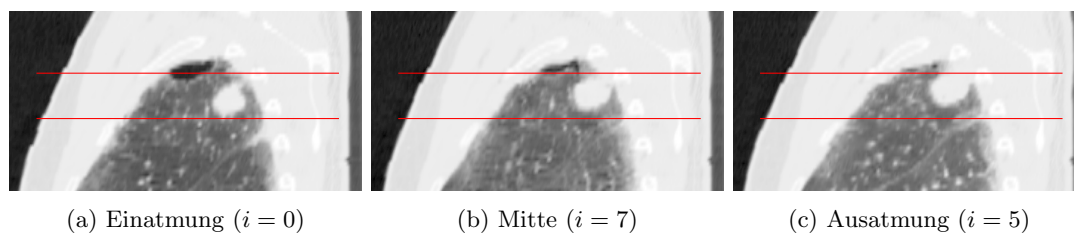


Abbildung 4.1: (a-c) Drei 4D-CT-Phasen von Patient_D. Gezeigt sind sagittale Schichten durch etwa die Mitte der GTV_i . Das Tumervolumen ist aufgrund der erhöhten Dichte leicht innerhalb der Lunge erkennbar. Durch die Abtastung treten keine Bewegungsartefakte auf, die GTV_i der einzelnen Bewegungsphasen sind gut konturierbar und der Bewegungseinfluss quantifizierbar. Die roten Linien wurden hinzugefügt, um die Bewegung abschätzen zu können. (d) Dreidimensionale Schwerpunktstrajektorie aller zehn Bewegungsphasen (grün) mit Projektion in die Hauptebenen (blau) und der notwendigen Transformation (rot) aus der Referenzbewegungsphase (GTV_5). Gezeigt ist die Transformation des Schwerpunkts, bei bewegungskompensierter Bestrahlung existiert für jeden Rasterpunkt jeder Bewegungsphase ein entsprechender Kompensationsvektor.

Transformation zwischen den Bewegungsphasen

Für die Simulation von Bestrahlungen unter Bewegungseinfluss werden außer den 4D-CT-Daten die Transformationsvorschriften zwischen den Bewegungsphasen benötigt, um die Dosis im Referenzsystem und die Transformationsparameter berechnen zu können (siehe Abschnitt 2.3). Die Berechnung dieser Daten erfolgte von E. Rietzel mit der Software *vtkCISG* [Har93]. Wesentliche Schritte der Berechnung und Anwendung sind in Anhang A beschrieben.

Pro Patient wurden sowohl nicht-rigide als auch rigide Transformationsvorschriften verwendet.¹ Es ist jeweils ein kompletter Satz notwendig, das heißt neun einzelne Transformationsvorschriften, um die Bewegungsphasen 0–4 und 6–9 in die Referenzbewegungsphase 5 (Ausatmung) zu transformieren (siehe Abbildung 4.1 d). Die Berechnung der rigiden Transformationsvorschriften fand nur für das GTV statt, die Berechnung der nicht-rigiden Transformation innerhalb eines Volumens, das die Lungen und das Mediastinum² einschließt. Die Transformationsvorschriften besitzen demnach nur innerhalb der jeweils zugrunde liegenden Volumina Gültigkeit.

Abbildung 4.2 zeigt Ausschnitte des Transformationsfeldes für Patient_D. Aus dem Vergleich zwischen rigider und nicht-rigider Transformation wird deutlich, dass auch bei nicht-rigider Transformation innerhalb des Tumervolumens eine weitgehend rigide Transformation stattfindet, die gut mit der rigiden Optimierung auf dem GTV übereinstimmt. Abweichungen

¹*Nicht-rigide* Transformationen können Deformationen innerhalb des Datensatzes parametrisieren, während *rigide* Transformationen globale dreidimensionale Translationen und Rotationen des Datensatzes beschreiben (siehe auch Anhang A).

²Mediastinum: mittleres Gebiet des Brustraums; Raum zwischen den beiden Lungen [Red02]

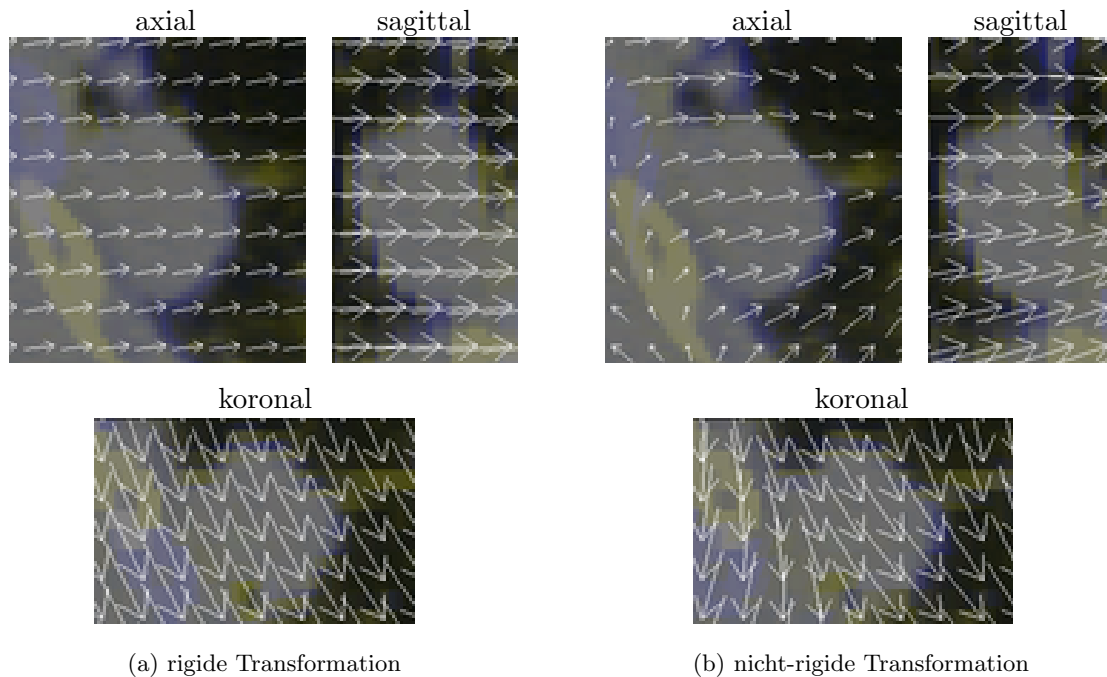


Abbildung 4.2: Visualisierung der für Patient_D verwendeten Transformationsvorschrift (Pfeile). Im Referenzsystem überlagert sind das Computertomogramm der Einatemphase (Phase 0, gelb) und das der Referenzphase (Ausatmung, Phase 5, blau). Gezeigt sind jeweils ein axialer, koronaler und sagittaler Schnitt durch den Tumor. Funktioniert die Transformation, so erscheint die blau-gelbe Überlagerung grau. Die rein rigide Transformation (a) wurde bei allen Techniken innerhalb des GTV verwendet. Für die Transformation des restlichen Gewebes wurden die nicht-rigiden Transformationen (b) benutzt.

treten insbesondere in den Randbereichen des Tumervolumens auf, da dort der Einfluss von Bewegungen des umliegenden Gewebes am größten ist.³

Für die Berechnung der Transformationsparameter bei bewegungskompensierter Bestrahlung (*Tracking*) wurden die innerhalb des GTV gültigen rigiden Transformationsvorschriften verwendet. Für die Dosisberechnung wurden bei allen Techniken beide Transformationsvorschriften verwendet: Innerhalb des GTV die rigiden Transformationsvorschriften, außerhalb in Lunge und Mediastinum die nicht-rigiden.

4.1.2 Bestrahlungsplanung

Das Ziel der Bestrahlungsplanung war nicht ein klinisch akzeptabler Bestrahlungsplan, sondern ein Bestrahlungsplan, der die Möglichkeit bietet, die Minimierung des Bewegungseinflusses der untersuchten Techniken zu beurteilen. Als *planning target volume* (PTV) wurde daher das *internal target volume* (ITV) verwendet, welches in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik aus der Einhüllenden des GTVs über die betroffenen Bewegungsphasen gebildet wurde. Diese Volumina werden mit $GTV_{i,j}$ bezeichnet, wobei $0 \leq i < j \leq 9$ die kombinierten Bewegungsphasen parametrisieren (siehe Abbildung 4.3). Die Extreme sind mehrfache Bestrahlung oder Bestrahlung mit passiver Energiemodulation, bei denen die Einhüllende aller

³Für die nicht-rigiden Berechnungen wurde ein *B-spline* Raster mit 15 mm Abstand verwendet. Lokale Einflüsse wie beispielsweise die Übergänge Tumor-Lunge oder Lunge-Brustkorb können damit unter Umständen nur unzureichend beschrieben werden (siehe auch Anhang A).

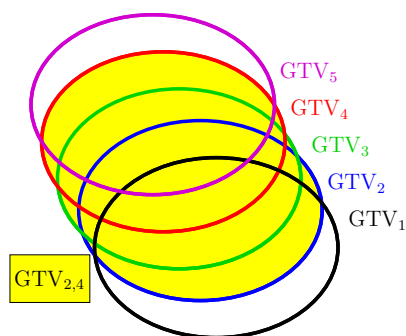


Abbildung 4.3: Als Zielvolumen (PTV) wurde das der Bestrahlungstechnik gerecht werdende ITV verwendet. Findet die Bestrahlung während mehreren Bewegungsphasen statt, bildet sich das ITV aus der Einhüllenden (gelb) der betroffenen GTV_i und wird als $GTV_{i,j}$ bezeichnet. (i, j) parametrisieren die betroffenen Bewegungsphasen (hier Bewegungsphasen 2–4).

Bewegungsphasen verwendet wird, und bewegungskompensierte Bestrahlung (*Tracking*) bei der das PTV dem GTV der Referenzbewegungsphase entspricht, da die Bewegung durch die Kompensation in der Referenzbewegungsphase „eingefroren“ wird. Bei unterbrochener Bestrahlung wurde ein Bestrahlungsfenster von 30 % der Atemperiode verwendet. Tabelle 4.1 enthält unter anderem detaillierte Angaben zu Größe, Lage und Mobilität des GTV.

Für alle PTVs wurde die Einhüllende nicht nur geometrisch, sondern auch unter Berücksichtigung der Strahlreichweite berechnet [Eng, Rie05b]. Bei der Optimierung des Referenzbestrahlungsplans auf der 4D-CT-Referenzphase wurde dazu pro Rasterpunkt die maximale Reichweite aus allen 4D-CT-Phasen verwendet. Durch dieses Vorgehen ist gewährleistet, dass unabhängig von der für die Optimierung verwendeten 4D-CT-Phase die Strahlenergie ausreichend ist, um das im Vergleich zur Lunge sehr dichte Tumorgewebe mit der erforderlichen Dosis zu belegen (bei bewegungskompensierter Bestrahlung ist dies Teil der Kompensationsvektorberechnung). Um eine Abdeckung des PTV zu erreichen, wurden die GTV-Konturen in der Optimierung lateral um das 1.1-fache der Strahlbreite und distal um $3\text{mm}_{\text{Wasser}}$ erweitert. Details der PTV-Konstruktion sind in Tabelle 4.2 genannt. Zusammenfassend gilt: $PTV=ITV=GTV_{i,j}$.

Alle Bestrahlungspläne bestehen aus einem entweder dorsal oder frontal eingestrahlt Feld ($2 \times 2\text{mm}^2$ Raster, minimaler Abstand zwischen den Isoenergieschichten; bei Patient B $4 \times 4\text{mm}^2$ Raster mit $3\text{mm}_{\text{Wasser}}$ Schichtabstand), je nachdem bei welchem Eintrittskanal weniger gesundes Lungengewebe durchstrahlt wird. Optimiert und berechnet wurde nur die physikalische Dosis.

Tabelle 4.1: Tumorposition (als betroffener Lungenflügel), Volumen der PTVs und die Schwerpunktsbewegung des GTVs für die verwendeten Patientendaten (Daten teilweise von E. Rietzel). (l.r.=links-rechts, p.a.=postero-anterior, c.c.=kranio-kaudal)

Datensatz	Patient A	Patient B	Patient C	Patient D	Patient E	
Lungenflügel	links	rechts	rechts	links	rechts	
GTV [cm^3]	2.9 ± 1.9	155.5 ± 5.2	16.2 ± 0.8	5.8 ± 0.5	4.1 ± 0.3	
GTV $_5$ [cm^3]	2.9	160.7	17.2	6.5	4.1	
GTV $_{4,6}$ [cm^3]	3.7	175.8	19.5	8.2	4.8	
GTV $_{0,9}$ [cm^3]	5.5	213.2	31.2	13.6	7.3	
Maximale Bewegung	l.r. [mm]	1.6	0.7	12.2	3.7	3.1
	p.a. [mm]	5.6	0.9	6.1	5.0	3.2
	c.c. [mm]	3.1	9.5	3.5	9.6	4.0

Tabelle 4.2: Konstruktion des *planning target volumes* (PTV) aus der Einhüllenden des *gross tumor volumes* (GTV; der Index definiert den Bereich der verwendeten Bewegungsphasen (siehe auch Abbildungen 4.3 und 4.1 d)) für die einzelnen Bestrahlungstechniken.

Bestrahlungstechnik	PTV
ohne Bewegungskorrektur	GTV _{0,9}
	GTV _{5=Ref.}
unterbrochene Bestrahlung (<i>Gating</i>)	GTV _{4,6}
Mehrfachbestrahlung (<i>Rescanning</i>)	GTV _{0,9}
Bestrahlung mit passiver Energiemodulation	GTV _{0,9}
bewegungskompensierte Bestrahlung (<i>Tracking</i>)	GTV _{5=Ref.}

Die Optimierung der Bestrahlungspläne für Bestrahlungen mit passiver Energiemodulation (siehe Abschnitt 1.1.3) erfolgte auch in TRiP. Da passive Energiemodulation nur innerhalb der Simulationen verwendet wird, wurde die Bestrahlungsgeometrie über eine proximale Vergrößerung des PTVs und nicht über eine Erweiterung um Modulatoren, Kompensatoren und Aperturen realisiert. Ausgangspunkt war der GTV_{0,9}-Bestrahlungsplan, für den Apertur, distale Kante und Modulation bestimmt wurden. Innerhalb der Apertur wurden dem PTV gemäß distaler Kante und Modulation proximal Isoenergieschichten und Rasterpunkte hin-

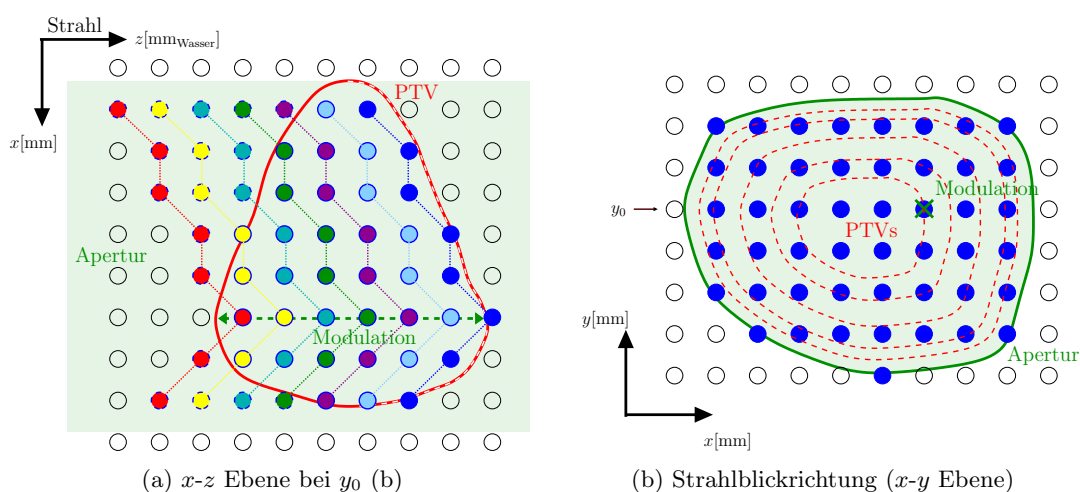


Abbildung 4.4: Schematische Darstellung der in TRiP verwendeten Feldgeometrie bei Bestrahlung mit passiver Energiemodulation. Innerhalb der Apertur (hellgrün) wird von allen Rasterpositionen des zugrundeliegenden GTV_{0,9}-Bestrahlungsplans (durchgezogene Kreise) in Strahlblickrichtung (b) die mit dem maximalen Hub zwischen distaler (rot/weiß gestrichelt) und proximaler Kante des PTV gesucht (Modulation). Ausgehend von der distalen Kante werden an allen Rasterpositionen proximal Isoenergieschichten und Rasterpunkte (blau gestrichelte Kreise) hinzugefügt, bis die Modulation erreicht ist (im Beispiel entspricht sie sieben Isoenergieschichten). Bei passiver Energiemodulation findet keine Intensitätsmodulation statt, innerhalb einer Isoenergieschicht ist die Intensität konstant. Dies wird berücksichtigt, indem die Teilchenbelegung des zugrundeliegenden Raster-Scan-Bestrahlungsplans an der Rasterposition der Modulation (× in (b)) isoenergieschichtenweise an die restlichen Rasterpositionen übertragen wird (in (a) farblich kodiert), wobei mit dem Verhältnis der Maximaldosen des Tiefendosisprofils gewichtet wird.

zugefügt (siehe Abbildung 4.4). Für alle Schritte wurde auch hier die maximal notwendige Strahlreichweite aus allen 4D-CT-Phasen verwendet.

Da bei Bestrahlung mit passiver Energiemodulation die Intensität pro Isoenergieschicht konstant ist, konnte die Optimierung der Intensitäten nicht durch TRiP-Methoden erfolgen. Referenz für die Neuberechnung der einzelnen Intensitäten war das Tiefendosisprofil des zugrundeliegenden GTV_{0,9}-Bestrahlungsplans an der lateralen Position des maximalen Hubs, der im Bestrahlungsplan für passive Energiemodulation der Modulation entspricht (siehe Abbildung 4.4). An den restlichen lateralen Rasterpositionen wurde von der distalen Kante ausgehend, isoenergieschichtenweise die Referenzintensität des GTV_{0,9}-Bestrahlungsplans gewichtet mit dem Dosisverhältnis in den Bragg-Maxima verwendet. Die Dosisabdeckung an den lateralen Rändern ist über die oben genannte Konturerweiterung des zugrundeliegenden Bestrahlungsplans gewährleistet.

4.1.3 Simulation der Bewegung

Die Simulation der Bewegungsparameter ist auf die Variation von Periode und Anfangsphase eingeschränkt, da die Amplitude der Tumorbewegung durch das 4D-CT gegeben ist. Als Atemsignal wurde eine von Lujan et al. vorgeschlagenen Funktion verwendet, die eine analytische Näherung der kranio-kaudalen Bewegung von Lungentumoren darstellt [Luj99]. Die Funktionsvorschrift und -parameter lauten:

$$x(t) = A_0 - A \left[\cos \left(\Pi \left(\frac{t}{T} - \frac{\varphi}{360} \right) \right) \right]^{2n}$$

wobei T die Periode, φ die Anfangsphase und A die Amplitude der Bewegung sind und $n = 2$ verwendet wurde. Abbildung 4.5 zeigt ein Beispiel der Lujan'schen Funktion. Der flache Verlauf bei $\varphi = 180^\circ$ entspricht dem Ausatemzustand, der im Vergleich zur Einatmung länger andauert, wie auch anhand von Patientendaten gezeigt wurde [Sep02, Luj99]. Je Bestrahlungstechnik und Patient umfassten die Simulationen zwölf Bewegungsparameterkombinationen ($(T = 2, 4, 6 \text{ s}) \times (\varphi = 0, 90, 180, 270^\circ)$). Als Spillsignal wurde die geplante Extraktion

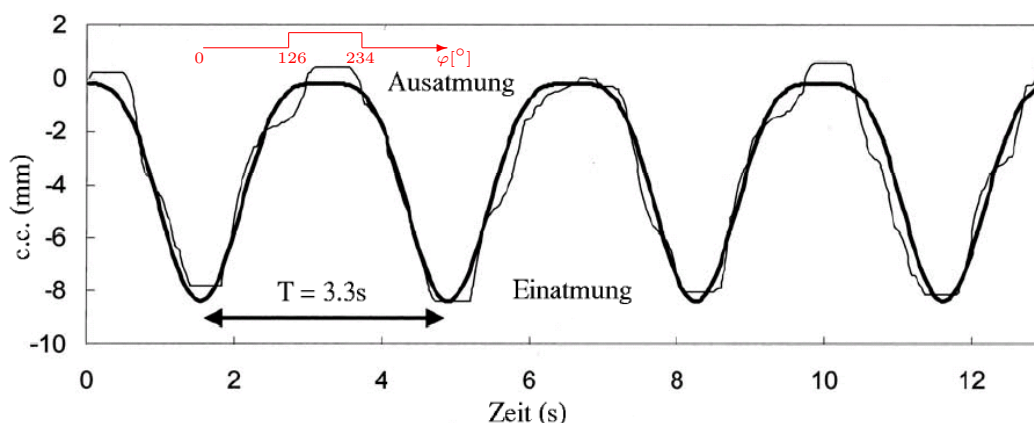


Abbildung 4.5: Lujan'sche Funktion im Vergleich zu fluoroskopisch erfassten Messdaten (dünne Linie). Die analytische Funktion wurde an die Messdaten angepasst ($T = 3.3 \text{ s}$, $n = 2$). Die Verweildauer während der Ausatemphase ist länger als bei Einatmung. Rot eingezeichnet ist das in den Simulationen verwendete Atemfenster bei unterbrochener Bestrahlung (*Gating*). (aus [Sep02]; c.c.=kranio-kaudal)

des HIT-Synchrotrons verwendet (siehe Abschnitt 2.3). Die Aufteilung in Bewegungsphasen erfolgte gemäß der Phase des Atemsignals (siehe Abbildung 2.1).

Die Dosisberechnung unter dem Einfluss von Bewegung fand durch die in 2.3 beschriebenen Methoden statt, mit einigen von der Bestrahlungstechnik abhängigen Details:

Bewegungskompensierte Bestrahlung (*Tracking*)

Pro Patient wurde basierend auf den rigiden Transformationsvorschriften eine Kompensationsvektor-Wertetabelle berechnet. Diese ist unabhängig von Periode und Anfangsphase anwendbar. Für die Korrektur des Vorbestrahlungseinflusses existierte außerdem eine Wertetabelle mit den verursachten Fehldosierungen (siehe Abschnitt 2.2.2). Alle Simulationen fanden unter idealen Bedingungen, das heißt ohne Kompensationsverzögerung statt.

Unterbrochene Bestrahlung (*Gating*)

Als Atemfenster wurde die Zeit zwischen $126^\circ \leq \varphi \leq 234^\circ$ verwendet (30% des Atemzyklus). In Abbildung 4.5 ist das Atemfenster für die dort gezeigte Periodendauer von $T = 3.3$ s rot eingezeichnet.

Mehrfachbestrahlung (*Rescanning*)

Es wurde angenommen, dass *Rescanning* einer mehrfachen Bestrahlung mit unterschiedlicher Anfangsphase φ entspricht. Pro Patient erfolgten bei $T = 4$ s Simulationen unter Variation der Anzahl ($1 \leq N_R \leq 50$) an Mehrfachbestrahlungen. Um die Anfangsphasen variieren zu können, wurde eine Bibliothek der Dosisverteilungen bei Bestrahlung ohne Bewegungskorrektur ($ITV = GTV_{0,9}$) mit $T = 4$ s und $0 \leq \varphi < 360^\circ$ in Abständen von 10° berechnet. Zur Simulation der Mehrfachbestrahlung wurden N_R Dosisverteilungen mit zufällig gewählter Anfangsphase addiert (ähnliches Vorgehen auch bei [Web05]). Die Gesamtdosis wird gemäß der Anzahl N_R an Wiederholungen berechnet und normiert.

Bestrahlung mit passiver Energiemodulation

Da bei Bestrahlung mit passiver Energiemodulation alle Voxel des Tumors zeitgleich bestrahlt werden und die Bestrahlungsdauer ein Vielfaches der Atemperiode beträgt, erfolgte keine Unterscheidung in Bewegungsparameter. Die Dosisverteilung berechnet sich aus der normierten Summe der Bestrahlungsplanapplikation in jede der N_{CT} 4D-CT-Phasen. Die Summation wird nach Transformation der Einzeldosen im Referenzsystem vorgenommen.

4.2 Ergebnisse

Der Schwerpunkt der Auswertung liegt beim Vergleich der unterschiedlichen Techniken, die zur Eliminierung beziehungsweise Reduktion des Bewegungseinflusses simuliert wurden. Die Vielzahl an simulierten Dosisverteilungen wurde in charakteristische Parameter zusammengefasst, die teilweise nur im Anhang dargestellt werden. Es folgen zwei Abschnitte, in denen zunächst der Vergleich zwischen den Techniken erfolgt. Die Besonderheiten der einzelnen Techniken werden im Anschluss vorgestellt.

4.2.1 Vergleich der Techniken zur Minimierung des Bewegungseinflusses

Dosisverteilungen

Obwohl Dosisverteilungen immer nur ausschnittsweise dargestellt werden können und deshalb der Schwerpunkt des Vergleichs im nächsten Abschnitt wie üblich durch Dosis-Volumen-

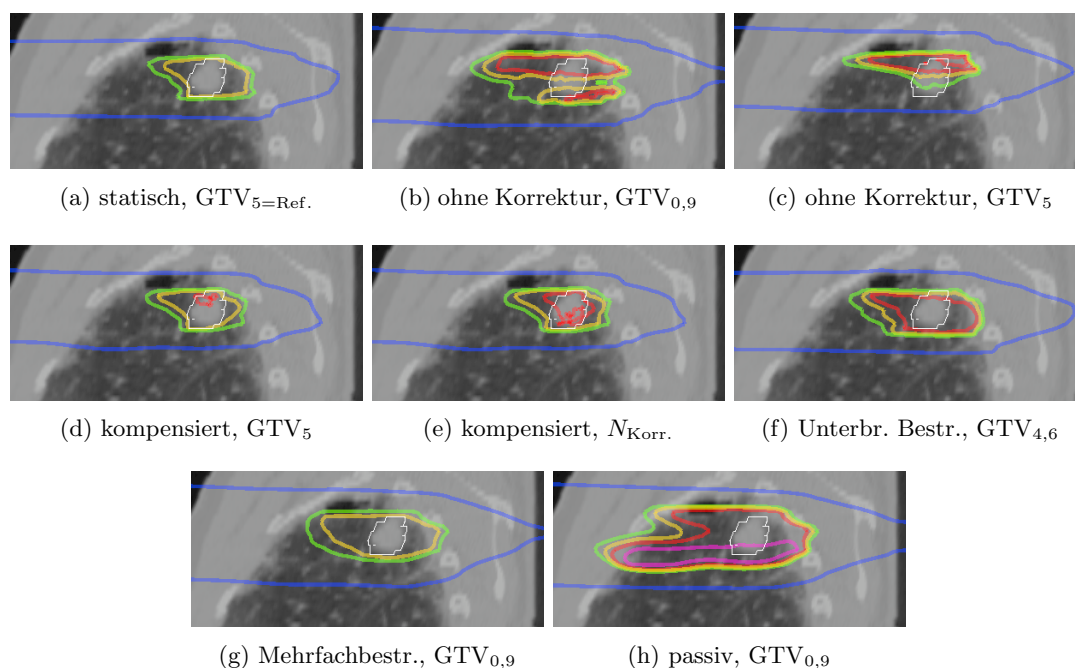


Abbildung 4.6: Gezeigt ist für Patient_D eine sagittale Schicht durch die 4D-CT-Referenzphase, die das GTV₅ (in weiß) etwa mittig schneidet. Farblich überlagert sind Isodosen bei 10 % (blau), 90 % (grün), 95 % (gelb), 100 % (rot) und 110 % (violett) der Solldosis. Alle Dosisverteilungen sind bei einer Periode $T = 4$ s und einer Anfangsphase $\varphi = 90^\circ$ simuliert. ($N_{\text{Korr.}}$ = mit Vorbestrahlungskorrektur)

Histogramme vorgenommen wird, können anhand der räumlichen Verteilung der Isodosen einige Merkmale sehr gut aufgezeigt werden.

Exemplarisch sind in Abbildung 4.6 Isodosen von Patient_D gezeigt, die unter anderem die Vergrößerung des PTV in Abhängigkeit der verschiedenen Bestrahlungstechniken zeigen. Bei den auf GTV₅ geplanten Bestrahlungen unter Bewegungskompensation (Abbildungen 4.6 d,e) verläuft die kaudale Grenze (in den Bildern unten) des Zielvolumens in etwa parallel mit der 95 % Isodose. Bereits bei unterbrochener Bestrahlung (*Gating*, Abbildung 4.6 f), die auf GTV_{4,6} geplant werden muss, um den restbewegten Tumor innerhalb des Bestrahlungsfensters immer zu treffen, ist die 95 % Isodose durch den Einatemvorgang leicht kaudal verschoben. Bei Bestrahlung ohne Bewegungskorrektur (Abbildungen 4.6 b,c), Mehrfachbestrahlung (Abbildung 4.6 g) und passiver Energiemodulation (Abbildung 4.6 h) ist dieser Effekt verstärkt, da alle zehn Bewegungszustände des GTV im PTV berücksichtigt werden müssen.

Wieder in Bezug auf Abbildung 4.6 findet eine zum statischen Fall (a) vergleichbare Abdeckung des GTV bei bewegungskompensierter (d,e), unterbrochener (f) und mehrfacher (g) Bestrahlung statt. Bewegungskompensation ist nur unter Verwendung der Vorbestrahlungskorrektur (e) zufriedenstellend. Die Vorbestrahlungskorrektur kann Unterdosierungen verhindern, indem die Intensität vor Bestrahlung des Rasterpunktes erhöht wird. Überdosierungen können reduziert, aber nicht verhindert werden.

Bei allen Techniken außer Bewegungskompensation kommt es zu erhöhter Dosisdeposition distal des GTV, da das PTV mehrere Bewegungszustände beinhaltet. Verursacht ist dies durch den deutlichen Dichteunterschied von Tumor- und Lungengewebe. Bei der Bestrahlungsplanung wird immer die maximale Strahlreichweite verwendet, das heißt es wird unter anderem davon ausgegangen, dass der Tumor sich immer in allen Bewegungsphasen

befindet. Demnach ist die Strahlreichweite zu groß, wenn Volumenabschnitte zu einem Zeitpunkt bestrahlt werden, in dem sich der Tumor in einem anderem Bewegungszustand befindet. Der Effekt ist in diesem Fall bei Bestrahlung ohne Kompensation (Abbildungen 4.6 b,c) und bei passiver Energiemodulation (h) zu erkennen. Der Vergleich zwischen den beiden Bestrahlungen ohne Korrektur (GTV₅ vs. GTV_{0,9}) zeigt den Einfluss sehr deutlich, da der GTV₅-Bestrahlungsplan keine anderen Bewegungszustände bestrahlt und bei mehr kaudalen Bewegungszuständen (Einatmung, in den Bildern unten) demnach auch keine distale Dosisüberhöhung stattfinden kann.

Das größte bestrahlte Volumen weist die Bestrahlung mit passiver Energiemodulation (Abbildung 4.6 h) auf, da die proximale Kante nicht geformt werden kann und das GTV_{0,9} als PTV verwendet werden muss. Die Dosisbelegung des PTV ist zwar sicher gewährleistet, allerdings kommt es aufgrund des extremen Dichteunterschieds zwischen Lungen- und Tumorgewebe zu verstärkter Dosisbelegung im Eintrittskanal.

Dosis-Volumen-Histogramme

Dosisverteilungen können in gewissem Sinn auf Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) reduziert werden, mit dem Vorteil, dass eine Aussage über das gesamte Volumen getroffen werden kann, jedoch dem gravierenden Nachteil, dass jegliche räumliche Information verloren geht. Die DVHs der in Abbildung 4.6 gezeigten Dosisverteilungen sind in Abbildung 4.7 gezeigt und bestätigen den Eindruck der Isodosenverteilungen.

Bezüglich der Dosisabdeckung des GTV (Abbildung 4.7 a) erreichen alle Verfahren eine der statischen Referenzbestrahlung äquivalente Dosisbelegung. Allerdings treten bei Bestrahlungen mit passiver Energiemodulation und bei bewegungskompensierten Bestrahlungen deutliche Überdosierungen auf. Da die Dosis der ipsilateralen⁴ Lunge nur für passive Energiemodulation und mehrfache Bestrahlung Unterschiede aufzeigt (Abbildung 4.7 b), kommt der GTV-Abdeckung die größere Bedeutung zu. Trotzdem wurde bei allen Simulationen auch die Lungendosis als Vergleichsgröße für gesundes Gewebe ausgewertet. Prinzipiell muss auch die

⁴ipsilateral: auf der gleichen Seite [Red02]

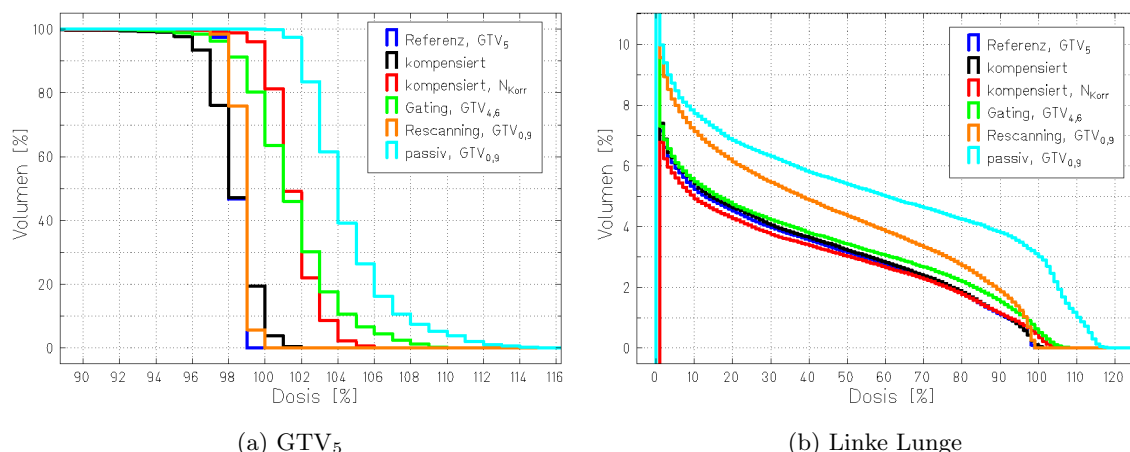


Abbildung 4.7: Dosis-Volumen-Histogramme des in Abbildung 4.6 gezeigten Datensatzes (Patient_D), für alle Korrekturtechniken. (a) Die Abdeckung des GTV₅; (b) DVHs der in die linke Lunge deponierten Dosis. (N_{KORR} = mit Vorbestrahlungskorrektur)

Tabelle 4.3: Details der DVH Auswertung für alle Patienten und alle Techniken. Angegeben sind jeweils Minimum (Min), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SA) und Maximum (Max) des abgedeckten Volumens bei 95 % Dosis unter Berücksichtigung von zwölf Bewegungsparameterkombinationen beziehungsweise zehn Wiederholungen bei Mehrfachbestrahlung. (N_{Korr} = mit Vorbestrahlungskorrektur)

Daten	Min	MW	SA	Max	Min	MW	SA	Max	Min	MW	SA	Max
	komp., N_{Korr} [%]				Gating[%]				kompensiert [%]			
Pat. A	94.1	97.0	1.3	98.9	94.6	97.0	1.7	99.4	80.8	89.0	4.5	95.0
Pat. B	96.4	97.3	0.3	97.6	98.7	98.9	0.1	99.0	87.0	92.0	1.9	94.3
Pat. C	81.5	86.7	3.0	93.1	69.9	77.0	7.6	88.5	67.4	75.5	5.7	87.1
Pat. D	99.3	99.7	0.2	99.8	93.4	97.3	2.6	99.1	86.5	95.7	3.2	97.8
Pat. E	96.6	97.8	0.7	99.2	99.2	99.7	0.2	99.9	77.0	88.4	4.8	96.5
	mehrfach (30x) [%]				ohne Korr., GTV _{0,9} [%]				ohne Korr., GTV ₅ [%]			
Pat. A	99.9	100.0	0.0	100.0	51.0	78.6	18.0	97.9	43.4	73.6	17.8	96.4
Pat. B	93.8	98.8	1.8	99.9	60.2	67.0	6.3	83.9	48.9	66.9	9.1	80.2
Pat. C	95.7	98.4	1.6	99.5	58.7	70.4	7.5	85.5	24.6	44.8	13.0	68.4
Pat. D	100.0	100.0	0.0	100.0	46.9	72.0	15.4	94.5	28.7	53.3	17.3	80.0
Pat. E	100.0	100.0	0.0	100.0	31.6	67.1	16.5	99.5	36.7	71.3	20.1	96.0

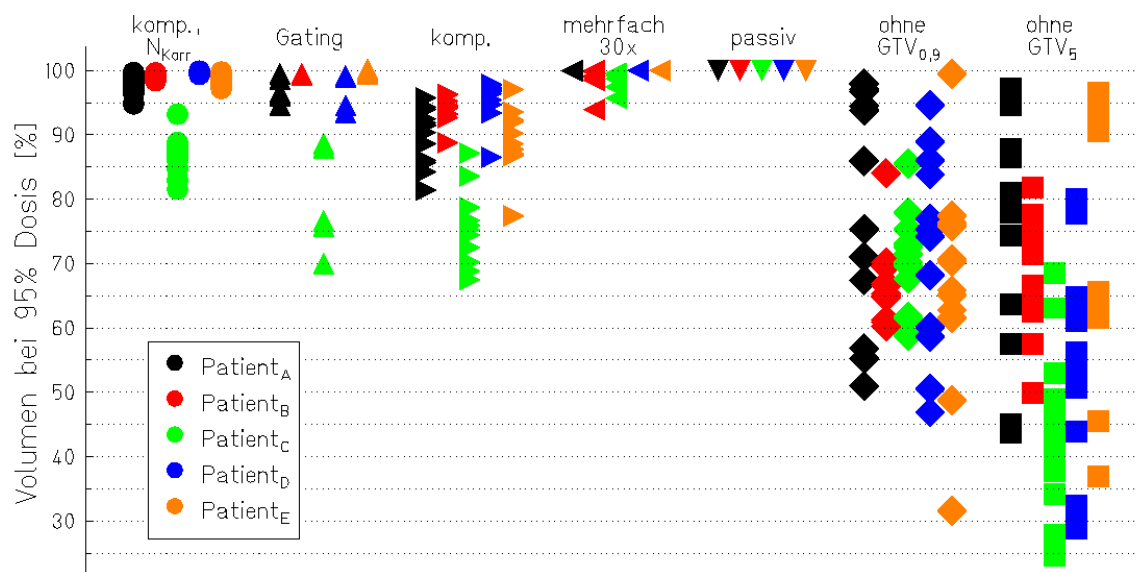


Abbildung 4.8: Beurteilung der Dosisabdeckung im GTV durch DVHs. Aufgetragen ist das relative Volumen bei 95 % der Dosis. Pro Technik und Patient wurden zwölf Bewegungskombinationen simuliert mit Ausnahme von Bestrahlungen mit passiver Energiemodulation und Mehrfachbestrahlung. Für letztere sind die Datenpunkte von zehn unabhängigen 30-fachen Bestrahlungen gezeigt. Bei Bestrahlung mit passiver Energiemodulation wird die Dosisabdeckung aller Bewegungsphasen durch die Bestrahlungsplanung sichergestellt. (N_{Korr} = mit Vorbestrahlungskorrektur)

im Mediastinum (mit dem Risikoorgan Herz) deponierte Dosis beachtet werden. Da jedoch in dorso-ventraler Richtung eingestrahlt wurde, wird bei vielen Patienten keinerlei Dosis in das Mediastinum deponiert, so dass sich die im Mediastinum befindlichen Risikoorgane nicht zum patientenübergreifenden Vergleich eignen.

Dosis-Volumen-Histogramme wurden auch zur weiteren Beurteilung eingesetzt. Betrachtet wurde zunächst welcher Volumenanteil des GTV im Referenzsystem 95 % der Dosis erhält. Das Ergebnis ist für alle Patienten und Bewegungsparameterkombinationen in Abbildung 4.8 gezeigt und in Tabelle 4.3 quantifiziert.

Zunächst zur Breite der Verteilungen für eine Technik und einen Patient (Spalten in Abbildung 4.8). Bei Bestrahlung ohne Korrektur ist der Erfolg nicht planbar. Zwar führt die Bestrahlung in manchen Fällen zu optimalen Ergebnissen, die Veränderung des Atemmusters kann jedoch zu einer intolerabel niedrigen Abdeckung des GTV führen. Wird als PTV das GTV_5 verwendet ist der Effekt verstärkt (Minima von 31–60 % bei $\text{GTV}_{0,9}$ -Bestrahlungsplan und 24–49 % bei GTV_5).

Wesentlich geringere Bandbreite bei erhöhten Volumenleveln kann bei Verwendung der anderen Techniken erwartet werden. Nahezu ideale Abdeckung wird durch passive Energiemodulation oder 30-fache Mehrfachbestrahlung (im Mittel $> 98\%$) hervorgerufen, wenn die Belastung des gesunden Gewebes zunächst vernachlässigt wird. Bei Mehrfachbestrahlungen können ungünstige Überlagerungen, wie sie beispielsweise bei einer festen Phasenbeziehung von Atem- und Raster-scannerbewegung verursacht werden können, wesentlich niedrigere Werte verursachen (siehe Abschnitt 4.2.2). Ähnlich hohe Werte sind durch bewegungs- und vorbe-strahlungskompensierte Bestrahlungen ($> 97\%$) oder unterbrochene Bestrahlungen (*Gating*, $> 97\%$) möglich. Ausnahme ist jeweils Patient_C, bei dem die Abdeckung unter allen Techniken schlechter ist. Verursacht ist dies womöglich auf die extreme Tumortrajektorie (dominante Richtung links-rechts und große Rotationsanteile, siehe Tabellen 4.1 und C.1).

Um möglichst viel Dosis in das PTV deponieren zu können, ist es wichtig, dass umliegendes Gewebe und insbesondere Risikoorgane bestmöglich verschont bleiben. Wird deren Toleranzdosis erreicht, kann die Vermeidung von Nebenwirkungen Vorrang gegenüber der

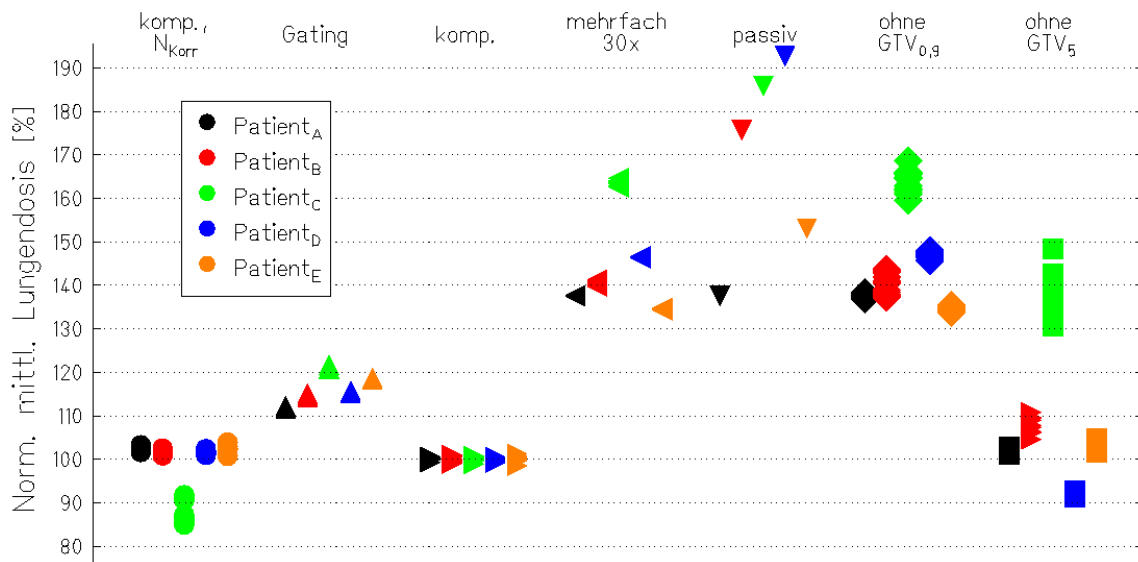


Abbildung 4.9: Beurteilung der ipsilateralen Lungendosis. Aufgetragen ist die mittlere Dosis normiert auf das Level unter bewegungskompensierter Bestrahlung. Pro Patient und Technik (außer bei Bestrahlung mit passiver Energiemodulation und mehrfacher Bestrahlung) ist das Ergebnis von 12 Bewegungsparameterkombinationen gezeigt. Bei Mehrfachbestrahlung das Ergebnis von zehn unabhängigen Simulationen. (N_{Korr} = mit Vorbestrahlungskorrektur)

Tumorsterilisation erhalten. In Abbildung 4.9 ist die mittlere Dosis der ipsilateralen Lunge gezeigt. Normiert ist auf das Level einer bewegungskompensierten Bestrahlung.

Durch Verwendung der Vorbestrahlungskorrektur wird trotz einer Erhöhung der GTV-Dosis (siehe Abbildung 4.8) die mittlere Lungendosis nur unwesentlich erhöht, bei Patient C sogar deutlich verringert. Mäßig erhöht (um 10-20 %) ist das Dosislevel bei unterbrochener Bestrahlung (*Gating*, Verwendung des $GTV_{4,6}$). Eine deutliche Überhöhung tritt auf, wenn die Bestrahlungstechnik als ITV das $GTV_{0,9}$ verlangt, da dann eingeplant wird, dass gesundes Gewebe therapeutische Dosis erhält. Dies ist bei Bestrahlung ohne Korrektur, bei Mehrfachbestrahlung und bei Bestrahlung mit passiver Energiemodulation der Fall. Bei letzterer Methode ist die Dosis durch die fehlende Anpassung an die proximale Kante des PTV zusätzlich erhöht und beträgt bis zu 190 % der Dosis bei Bewegungskompensation. Analog zur Situation bei Patient D in Abbildung 4.7 ist auch bei den restlichen Patienten die Dosisbelegung des GTV für die statische Referenzbestrahlung mit passiver Energiemodulation in Teilen des Volumens bereits erhöht.

Um den gesamten DVH-Verlauf beurteilen zu können und gleichzeitig die Bandbreite innerhalb der einzelnen Techniken zu verdeutlichen, wurde pro Technik das einhüllende DVH aller simulierten Bewegungsparameterkombinationen konstruiert. Für Patient E ist das Ergebnis für die bewegungskompensierten Techniken und unterbrochene Bestrahlung in Abbildung 4.10 gezeigt; die entsprechenden Diagramme für alle fünf Patienten sind im Anhang in Abbildung C.1 gezeigt, Abbildung C.2 beinhaltet die DVHs für die Bestrahlungen ohne Korrektur.

Die Abdeckung des GTVs (Abbildung 4.10 a) erfolgt bei Patient E für alle simulierten Bewegungsparameterkombinationen am besten durch unterbrochene und bewegungskompensierte Bestrahlung mit Vorbestrahlungskorrektur. Bei beiden Techniken kommt es innerhalb des GVT zu Überdosierungen (bis 103 % bei unterbrochener Bestrahlung, bis 108 % unter Bewegungskompensation). Weniger geeignet ist Bewegungskompensation ohne Berücksichtigung der veränderten Vorbestrahlung, da die minimale Grenze des einhüllenden DVHs gegenüber der statischen Referenzbestrahlung deutlich aufgeweicht ist.

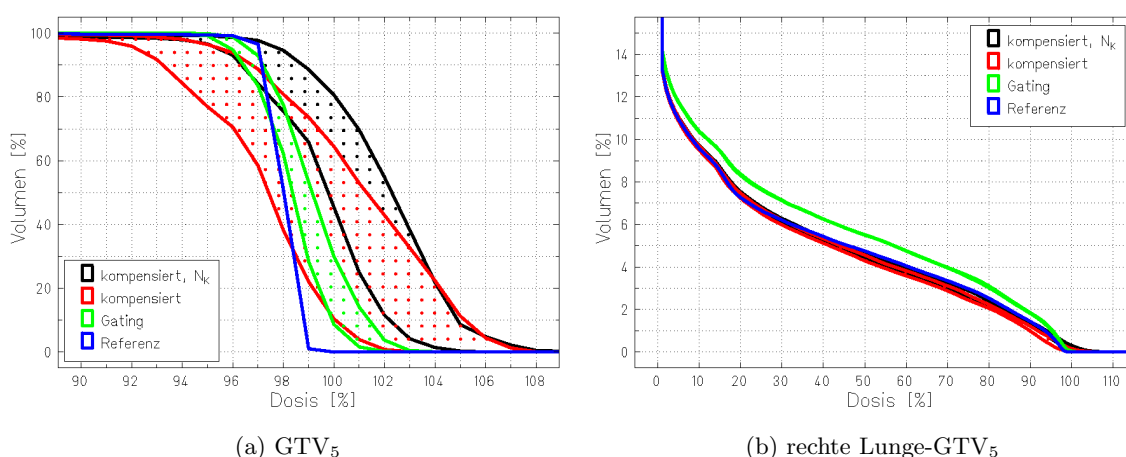


Abbildung 4.10: Gezeigt sind die Einhüllenden aller zwölf Einzel-DVHs am Beispiel von Patient E. Unterschieden wird nach verwendeter Technik zur Minimierung des Bewegungseinflusses. (a) Enthält die DVHs des $GTV_{Ref.=5}$, (b) quantifiziert die Dosisbelastung der rechten, ipsilateralen Lunge. In Anhang C.1 sind die Ergebnisse für alle fünf Patienten gezeigt. (N_K = mit Vorbestrahlungskorrektur)

Wie in Abbildung 4.10 b gezeigt, ist die Belastung der betroffenen rechten Lunge nahezu unabhängig von der simulierten Bewegungsparameterkombination. Unter Bewegungskompensation entspricht sie weitgehend der statischen Referenzbestrahlung. Für unterbrochene Bestrahlung ist die Lungendosis minimal erhöht. Begründet ist dies durch das vergrößerte ITV ($GTV_{4,6}$ im Vergleich zu GTV_5 bei Bewegungskompensation).

4.2.2 Besonderheiten der einzelnen Bestrahlungstechniken

Jede der verwendeten Techniken zur Minimierung des Bewegungseinflusses weist Besonderheiten auf, die in den folgenden Abschnitten näher beschrieben werden.

Bestrahlung mit Bewegungskompensation

Bei Bestrahlungen unter Bewegungskompensation ist es Teil der Bestrahlungsplanung eine Wertetabelle der Kompensationsvektoren zu berechnen. Auf diese wird zum Zeitpunkt der Bestrahlung vom Kontrollsystem zugegriffen, um in Abhängigkeit vom derzeit bestrahlten Rasterpunkt und der aktuellen Bewegungsphase den gültigen Kompensationsvektor an das System zur Korrektur der Strahlrichtung zu geben (3D-OMC [Grö04]).

In Abbildung 4.11 ist die Wertetabelle der Kompensationsvektoren von Patient_D gezeigt und in Abbildung 4.12 schematisch erklärt. Die Vektoren sind in Strahlrichtung angegeben (x horizontal, y vertikal, z parallel zum Strahl). Die gezeigten $\approx 3 \cdot 10^4$ Vektorkomponenten sollen nur qualitativ betrachtet werden.

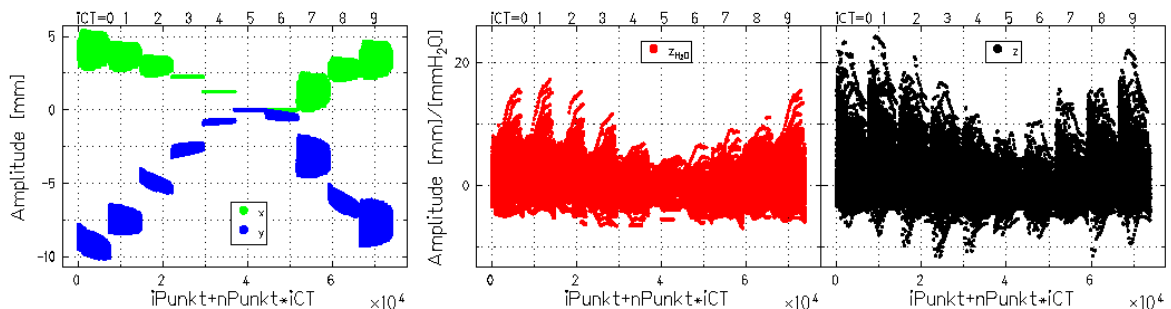


Abbildung 4.11: Kompensationsvektor-Wertetabelle für Patient_D. Für jede der zehn Bewegungsphasen ($0 \leq iCT \leq 9$) ist für jeden der 7389 Rasterpunkte des Bestrahlungsplans ein Kompensationsvektor parametrisiert. Durch die beabsichtigte Überlagerung der Rasterpunkte sind diese nur noch vereinzelt als solche zu erkennen. x (grün), y (blau) und z_{H_2O} (rot) werden für die Kompensation verwendet, z (schwarz) ist dargestellt, um einen Vergleich zwischen der geometrischen Korrektur und der notwendigen Veränderung der Strahlreichweite zu ermöglichen.

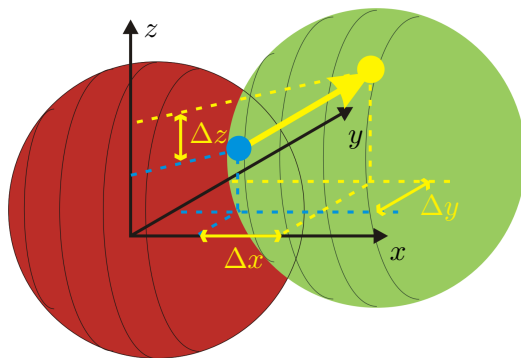


Abbildung 4.12: Schematisch gezeigt ist die Transformation eines Rasterpunktes (blau) aus der Referenzphase (rote Kugel) in eine Bewegungsphase \mathcal{C}_i (grüne Kugel). Um die Bewegung zu kompensieren ist ein dreidimensionaler Transformationsvektor notwendig (gelb), dessen Komponenten ($\Delta x, \Delta y, \Delta z$) denen in Abbildung 4.11 gezeigten Komponenten (x, y, z) entsprechen. Bei Bestrahlung interessiert die waseräquivalente Länge von z .

Laut Tabelle 4.1 bewegt sich der Schwerpunkt des GTV von Patient_D um maximal (3.7, 5.0, 9.6) mm, wobei y und z ausgetauscht werden müssen, da sich das Raster- vom CT-Koordinatensystem unterscheidet [Krä00c]. Die Schwerpunktstrajektorie ist in Abbildung 4.1 d gezeigt. Die für die bewegungskompensierte Bestrahlung notwendigen Kompensationsvektoren geben diesen Verlauf wieder: Für eine Transformation aus der Referenzbewegungsphase ($iCT = 5$) während der Ausatmung in die Bewegungsphasen während der Einatmung ($iCT = 0, 9$) sind horizontal bis zu $x \approx 4$ mm Bewegungskompensation notwendig; vertikal bis zu $y_{\text{Rst.}} = z_{\text{CT}} \approx 10$ mm. Bei einer rein translatorischen Kompensation werden pro Bewegungsphase alle Rasterpunkte gleich verschoben, die Wertetabelle entspricht demnach pro Bewegungsphase einem horizontalen Verlauf (siehe auch das Simulationsbeispiel in Abbildung 2.8). Dies ist bei den Patientendaten nicht der Fall. Aufgrund der Rotationsanteile innerhalb der Transformation in eine Bewegungsphase entstehen Kompensationsunterschiede von ± 3 mm (siehe Abbildung 4.11, $iCT = 7, 9$ für x). Die Details der verwendeten rigiden Transformationen sind in Anhang C.1 für alle Patienten gegeben, die Wertetabellen aller Patienten in Anhang C.3.

Eine Einstufung der notwendigen longitudinalen Kompensation ist bei Betrachtung der Referenzbewegungsphase ($iCT = 5$) möglich, die prinzipiell keine Korrektur benötigt. Aufgrund der Berechnung der longitudinalen Korrektur (siehe Abschnitt 2.2.1), bei der die mittlere Strahlreichweite innerhalb des Strahldurchmessers verwendet wird, kommt jedoch eine Korrektur zustande, die demnach ausschließlich auf die Reichweitenunterschiede innerhalb des Strahls zurückzuführen ist. Diese betragen bei Patient_D bis zu $5 \text{ mm}_{\text{Wasser}}$.

Der Vergleich zwischen geometrischer Transformation in z , die der notwendigen Bewegung innerhalb des CTs entspricht, und der Veränderung der Strahlreichweite $z_{\text{H}_2\text{O}}$ ergibt, dass ein Großteil der Kompensation in Gewebe dichter als Wasser stattfindet, da die geometrische Veränderung größer ist als die notwendige wasseräquivalente Korrektur. Für wenige Rasterpunkte ist das Verhältnis umgekehrt; vorkommen kann dies beispielsweise in der lateralen Konturerweiterung, die potentiell Lungengewebe mit weitaus niedrigerer Dichte als Wasser beinhaltet.

Unterbrochene Bestrahlung (*Gating*)

Bei der unterbrochenen Bestrahlung ist die Verlängerung der Bestrahlungsdauer von großer Bedeutung. Tabelle 4.4 quantifiziert die Bestrahlungsdauer bei unterbrochener Bestrahlung im Vergleich zur statischen und bewegungskorrigierten Bestrahlung, die — bei Verwendung des gleichen Bestrahlungsplans, was bei Patient_C aus technischen Gründen nicht möglich war⁵ — gleich lange dauern. Die Verlängerung der Bestrahlungsdauer beim Übergang zum statischen Bestrahlungsplan für unterbrochene Bestrahlungen ist auf das vergrößerte PTV zurückzuführen (GTV_{4,6} im Vergleich zu GTV₅). Der massive Anstieg bei Patient_B (58.8 vs. 386.9 s) ist durch die Berechnung der Einhüllenden von GTV_{4,6} begründet, bei der sehr viele Isoenergieschichten mit vereinzelt Rasterpunkten berechnet wurden, deren Wechsel jeweils 1.5 s benötigt.

Bei unterbrochener Bestrahlung (*Gating*) verlängert sich die mittlere Bestrahlungsdauer in Abhängigkeit von der Atemperiode bis zu 2.8-fach. Der Einfluss der Anfangsphase ist sehr gering. Aufgrund des gewählten Atemfensters von 30 % der Atemperiode ist bei konstanter Bestrahlung eine Verlängerung auf das 3.3-fache zu erwarten. Dass dies nicht der Fall ist, liegt

⁵Die Berechnung der Wertetabelle inklusive der Vorbestrahlungskorrektur benötigt in der derzeitigen Implementation mehrere hundert MB Arbeitsspeicher, die für den ursprünglichen statischen Bestrahlungsplan nicht verfügbar waren, so dass die Schrittweite des Rasters vergrößert wurde.

Tabelle 4.4: Dauer der unterbrochenen Bestrahlung (*Gating*) bei verschiedenen Atemperioden im Vergleich zur statischen Bestrahlungsdauer. Pro Atemperiode ist Mittelwert und Standardabweichung sowie der Faktor im Vergleich zum statischen Fall angegeben. (BK=bewegungskompensierte Bestrahlung, UB=unterbrochene Bestrahlung)

Datensatz	statisch [s]		unter Bewegung ($\varphi = 0, 90, 180, 270^\circ$) [s]		
	BK	UB	$T = 2\text{ s}$	$T = 4\text{ s}$	$T = 6\text{ s}$
Patient _A	40.5	49.2	$84.6 \pm 0.6 (1.7\times)$	$109.0 \pm 1.1 (2.2\times)$	$123.0 \pm 1.7 (2.5\times)$
Patient _B	58.8	386.9	$960.0 \pm 8.1 (2.5\times)$	$1214.9 \pm 2.7 (3.1\times)$	$1330.4 \pm 4.0 (3.4\times)$
Patient _C	103.6	137.9	$299.1 \pm 0.6 (2.2\times)$	$349.1 \pm 1.1 (2.5\times)$	$444.1 \pm 6.6 (3.2\times)$
Patient _D	100.3	132.6	$223.3 \pm 0.6 (1.7\times)$	$289.2 \pm 1.1 (2.2\times)$	$327.2 \pm 1.7 (2.5\times)$
Patient _E	61.5	75.1	$145.1 \pm 0.6 (1.9\times)$	$178.1 \pm 1.1 (2.4\times)$	$195.0 \pm 1.7 (2.6\times)$
Mittelwert			$2\times$	$2.5\times$	$2.8\times$

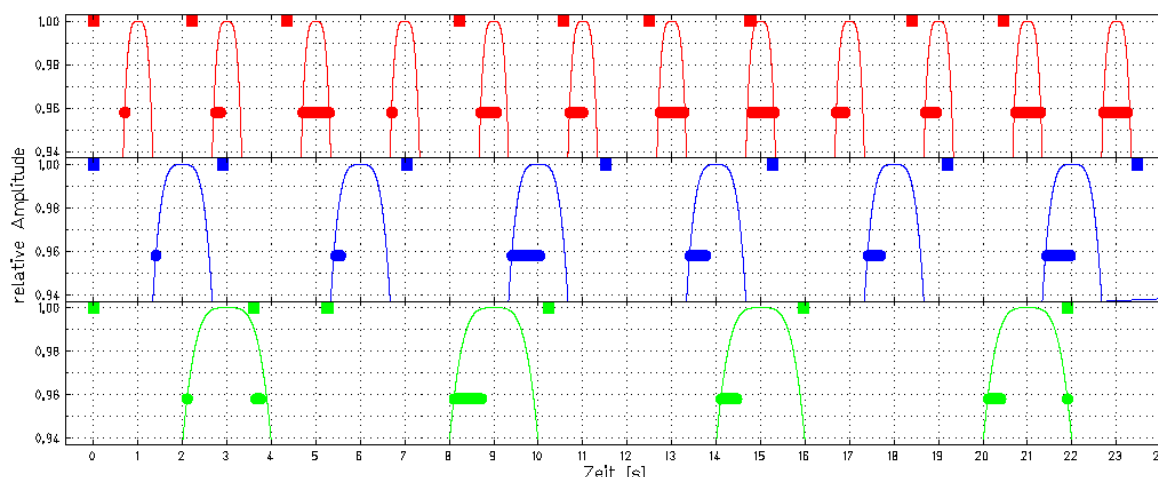


Abbildung 4.13: Patient_A: Vergleich der Teilchenextraktion für unterbrochene Bestrahlung bei Perioden von $T = 2\text{ s}$ (rot), $T = 4\text{ s}$ (blau) und $T = 6\text{ s}$ (grün). Gezeigt sind Ausschnitte der normierten Bewegungstrajektorien (dünne Linie), die Phasen der Bestrahlung (Kreise) und der Beginn der Extraktion (Quadrate), auf den bei Energiewechsel 1.5s Pause folgen. Eine Teilchenladung kann bis zu 10s gehalten und in mehreren Abschnitten extrahiert werden.

an den notwendigen Pausen zwischen der Bestrahlung von Isoenergieschichten. Gegenüber einer Dauerextraktion verlängern diese Pausen bereits die statische Bestrahlungsdauer. Da eine Teilchenladung jedoch bis zu 10s im Synchrotron zirkuliert und in mehreren Abschnitten extrahiert werden kann, kann das nächste Atemfenster abgewartet werden, was bei kürzeren Atemperioden entsprechend häufiger funktioniert (siehe auch Abbildung 4.13).

Mehrfachbestrahlung (*Rescanning*)

Die Dosisbelegung des GTV ist bei Mehrfachbestrahlungen ein statistischer Prozess, der auf der zufälligen Veränderung der Anfangsphase der Atmung basiert. Falls es zu andauernden Regelmäßigkeiten kommt, weil beispielsweise Atem- und Scannerperiode gleichmäßig sind, kann es zu positiven und negativen Extrema kommen (siehe Abbildung 3.6 oder die Bandbreite bei der Bestrahlung ohne Korrektur in Abbildung 4.8).

Abbildung 4.14 zeigt für alle Patienten die Abhängigkeit der mittleren und minimalen Dosis innerhalb des GTV von der Anfangsphase. Für manche Patienten kommt es aufgrund der Veränderung der Wechselwirkung mit der Scanbewegung zu Schwankungen der mittleren Dosis zwischen 94 und 102%. Verläuft eine Behandlung entsprechend ungünstig, kann es demnach trotz Mehrfachbestrahlung zu Unterdosierungen kommen.

Mit zunehmender Anzahl N_R an Mehrfachbestrahlungen wird dies unwahrscheinlicher. Bortfeld et al. haben die Dosis-Zunahme in Abhängigkeit von der Anzahl an Mehrfachbestrahlungen mit $\propto 1/\sqrt{N_R}$ angegeben [Bor02]. Abbildung 4.15 zeigt das Ergebnis von je

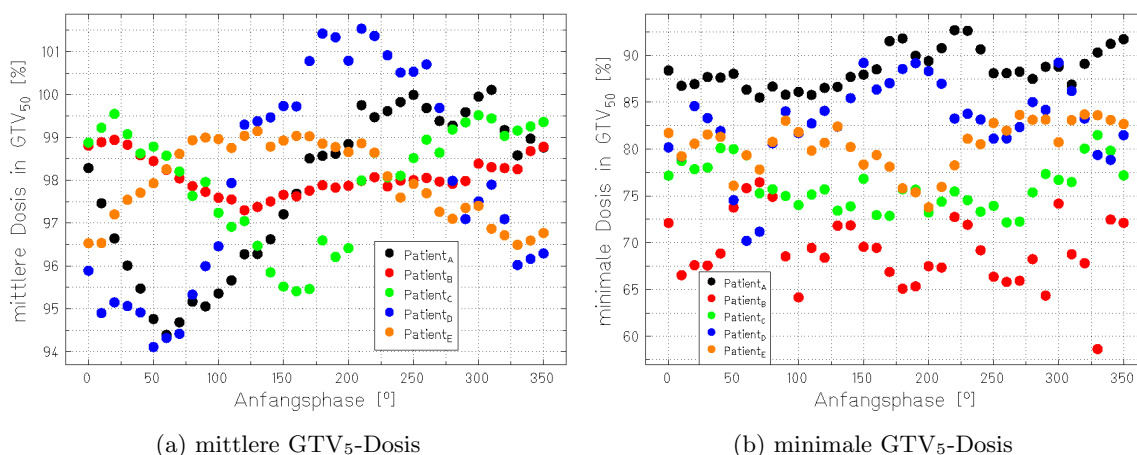


Abbildung 4.14: Für Mehrfachbestrahlung wurden Simulationen bei Bestrahlung ohne Korrektur auf das GTV_{0,9} mit variierender Anfangsphase zugrundegelegt. Gezeigt sind in (a) die mittlere Dosis und in (b) die minimale Dosis jeweils innerhalb des GTV und in Abhängigkeit von Anfangsphase und Patient. Aufgrund der veränderten Wechselwirkungen mit der Strahlbewegung treten deutliche Variationen auf.

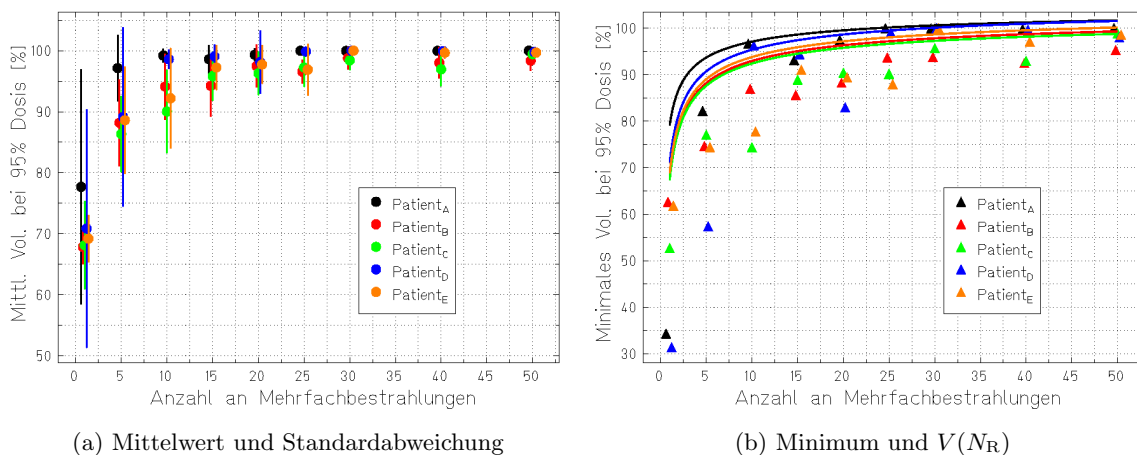


Abbildung 4.15: Der Einfluss der Anzahl an Mehrfachbestrahlungen auf das mit 95% Dosis abgedeckte Volumen. Gezeigt sind (a) Mittelwert und Standardabweichung von je zehn unabhängigen Simulationen pro Anzahl an Mehrfachbestrahlungen und (b) das minimale Ergebnis mit dem angepassten Verlauf des mittleren Volumens an $V(N_R)$. Um die Daten der einzelnen Patienten unterscheidbar zu machen, wurden in den Darstellungen minimale horizontale Verschiebungen vorgenommen.

zehn unabhängigen Simulationen pro Mehrfachbestrahlungsanzahl. Es wird deutlich, dass die mittlere Abdeckung mit zunehmender Anzahl an Mehrfachbestrahlungen sättigt (Abbildung 4.15 a). Allerdings wird auch deutlich, dass es vereinzelt zu wesentlich geringeren Abdeckungen kommen kann (Abbildung 4.15 b), deren Auftreten nicht vorhersehbar ist, wenn keine spezielle Überwachung der Korrelation zwischen Atemphase und Rasterscannertrajektorie vorgenommen wird. Der Verlauf der Volumensättigung V wurde quantitativ durch Anpassung an $V(N_R) = a/\sqrt{N_R} + b$ bestimmt. Das Ergebnis ist in Abbildung 4.15 b gezeigt.

4.3 Diskussion und Zusammenfassung

Vorgestellt wurde eine Studie zur Minimierung des Bewegungseinflusses auf die Bestrahlung mit gescanntem Kohlenstoff-12; als Vergleich wurde auch Bestrahlung mit passiver Energiemodulation simuliert. Basis waren fünf 4D-CT Datensätze von Patienten mit Lungentumoren, inklusive der Tumorkonturen und der Transformationsvorschriften. Anhand der Transformationsvorschriften können alle 4D-CT-Phasen in ein Referenzsystem transformiert werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass einige Techniken in Frage kommen, um einen bewegten Tumor mit der therapeutischen Dosis zu belegen. Allerdings haben alle Techniken auch deutliche Nachteile, so dass letztendlich eine Abwägung stattfinden muss. Als Referenzdosis wurde die vom Referenzbestrahlungsplan hervorgerufene Dosisverteilung bei statischer Applikation in die 4D-CT-Referenzphase verwendet.

Von den betrachteten Techniken scheidet zum Einen die einfache Verwendung von Sicherheitssäumen unter Beibehaltung der herkömmlichen Bestrahlungstechnik aus (ITV-Konzept). Die Dosisverteilung ist aufgrund der Wechselwirkung zwischen Rasterscanner- und Tumorbewegung auch bei komplexen dreidimensionalen Bestrahlungsgeometrien unkalkulierbar. Dieses Ergebnis ist unabhängig vom verwendeten PTV. Selbst wenn das einhüllende GTV aller Bewegungsphasen ($PTV = GTV_{0,9}$) inklusive Berücksichtigung der Strahlreichweite verwendet wird, ist die Abdeckung des GTV mit therapeutischer Dosis sehr stark von der Bewegungstrajektorie abhängig. Für viele Bewegungsparameterkombinationen kam es in der Simulation zu massiven Unterdosierungen innerhalb des GTV (siehe Abbildung 4.8 und Tabelle 4.3).

Bei mehrfacher Bestrahlung ohne Bewegungskorrektur (*Rescanning*) ist zu erwarten, dass sich die Dosis mit Anzahl der Bestrahlungswiederholungen der Referenzdosis nähert [Bor02]. Dies wurde in den Simulationen bestätigt. Mehrfache Bestrahlung hat jedoch zwei große Nachteile: Zum Einen muss das PTV alle Bewegungsphasen ($GTV_{0,9}$) des Tumors umschließen, da während der Bestrahlung nicht auf die Bewegung reagiert wird. Dies verursacht im Vergleich zu bewegungskompensierter Bestrahlung etwa 40 % mehr Dosis im gesunden Lungengewebe. Außerdem werden die steilen Dosisgradienten zwischen GTV und gesundem Gewebe aufgeweicht, die mit einem gescannten Teilchenstrahl prinzipiell möglich sind. Zum Anderen wird die gewünschte Dosisverteilung nur im Mittel erreicht. Durch ungünstige Korrelation der Tumor- und Rasterscannerbewegung können trotz mehrfacher Bestrahlung Dosisverteilungen produziert werden, die deutlich unter der geplanten Dosis liegen. In den Simulationen war dies für Patient_B und Patient_C selbst bei 40-facher Bestrahlung der Fall (siehe Abbildung 4.15 b).

Der Vorteil von passiver Energiemodulation ist die gleichzeitige Bestrahlung aller Tumora-reale, so dass es nicht zu Wechselwirkungen zwischen Strahl und Tumorbewegung kommen kann. Zur Minimierung des Bewegungseinflusses reicht die Verwendung des $GTV_{0,9}$ als PTV unter Berücksichtigung der Strahlreichweite aus, da sich das bewegte GTV somit immer in der Hochdosiszone befindet. Die Hauptnachteile von Bestrahlung mit passiver Energiemodulation sind, wie bei der Mehrfachbestrahlung, die hohe Belastung von gesundem Gewebe mit

bis zu 190 % der Dosis von bewegungskompensierter Bestrahlung und die Aufweichung der steilen Dosisgradienten. Die mittlere Lungendosis ist höher als bei mehrfacher Bestrahlung, da die passive Energiemodulation keine proximale Konformität erlaubt.

Für unterbrochene Bestrahlung (*Gating*) nähert sich das DVH des GTV unter Bewegungseinfluss sehr gut dem statischen Referenzfall. Die Dosis in gesundes Gewebe ist im Vergleich zu Bewegungskompensation um 15–20 % erhöht, da bei 30 % Atemfenster als PTV das GTV_{4,6} verwendet werden muss. Bezüglich Patientenkomfort ist unterbrochene Bestrahlung aufgrund der im Vergleich zu Bewegungskompensation etwa 2.5-fach längeren Bestrahlung nachteilig, zumal der Patient sonst keinerlei Unterschiede feststellen kann. Die Tumortrajektorie muss auch bei dieser Technik durch eine Ersatzgröße (Bauchdeckenmarker oder Ähnliches (siehe Abschnitt 1.2.2) gemessen werden. Unabhängig von ökonomischen Gründen kann dies eine Bestrahlung verhindern, wenn dadurch das Toleranzlevel des Patienten überschritten wird.

Das PTV der bewegungskompensierten Bestrahlung gleicht dem des Referenzbestrahlungsplans (GTV₅). Prinzipiell können daher alle Vorteile der rastergescannten Dosisapplikation von statischen auf bewegte Tumore übertragen werden. Dies betrifft insbesondere die Belastung des umliegenden Gewebes (die mittlere Lungendosis entspricht in etwa dem statischen Referenzfall) und die Abgrenzung zu Risikostrukturen in räumlicher Nähe zum GTV (steiler Dosisgradient). Die Planung und Durchführung von bewegungskompensierter Bestrahlung setzt Transformationsvorschriften zwischen den Bewegungsphasen des 4D-CT voraus. Die von E. Rietzel berechneten Transformationsvorschriften zeigen, dass bereits die Momentaufnahme der Tumorbewegung zum Zeitpunkt des 4D-CT komplexer ist als die oft verwendete kranio-kaudale Translation. Für die Beschreibung der Bewegung des Tumolvolumens sind zumindest rigide Transformationen notwendig, die außer Translationen in alle Raumrichtungen auch die drei Rotationsfreiheitsgrade beinhalten. Hinzu kommen Reichweiteunterschiede, die bereits innerhalb des Strahldurchmessers mehrere Millimeter betragen können (Abbildung 4.11).

Die Simulationen unter Bewegungskompensation wurden mit und ohne Berücksichtigung der Vorbestrahlung durchgeführt. Die DVH-Auswertung zeigt für reine Bewegungskompensation ohne Korrektur der veränderten Vorbestrahlung kein zufriedenstellendes Ergebnis (siehe Abbildung 4.8). Unter Verwendung der Vorbestrahlungskorrektur funktioniert die Abdeckung des GTV sehr gut. Eine mögliche Erklärung der Unterdosierungen bei reiner Bewegungskompensation sind daher die Rotationsanteile der Transformationsparameter zwischen den Bewegungsphasen. Durch die Vorbestrahlungskorrektur werden Unterdosierungen ausgeglichen, indem vor der Bestrahlung eines Rasterpunktes dessen Sollintensität entsprechend angehoben wird. Überdosierungen können nicht verhindert, sondern nur minimiert werden. Innerhalb des GTVs kommt es daher stellenweise zu deutlichen Überdosierungen (siehe Abbildungen 4.10 und C.1). Da andererseits die mittlere Lungendosis nicht höher ist als ohne Vorbestrahlungskorrektur (siehe Abbildung 4.9), ist fraglich, ob dieser Effekt negative Folgen hat. Von allen betrachteten Techniken erfordert Bewegungskompensation, insbesondere unter Verwendung der Vorbestrahlungskorrektur, den größten Aufwand. Neben der technischen Umsetzung betrifft dies auch die Berechnung der Transformationsvorschriften. Diesen kommt unabhängig von der verwendeten Technik eine sehr große Bedeutung zu, da sie jeweils benutzt werden, um die unter Bewegung applizierte Dosis in ein Referenzsystem zu transformieren.

Zusammenfassend zeichnet sich folgendes Bild ab: i) Bei herkömmlicher Bestrahlung mit dem Raster-scanner-System führen die Wechselwirkungen zwischen Bewegungs- und Scannertrajektorie zu nicht voraussehbaren Dosisbelegungen. ii) Bewegungskompensierte (mit Korrektur der Vorbestrahlung), unterbrochene und mehrfache Bestrahlungen sowie Bestrahlungen mit passiver Energiemodulation ermöglichen eine Dosisbelegung unter Bewegungseinfluss, die mit der statischen Referenzbestrahlung vergleichbar ist. iii) Die mittlere Lungendosis

korreliert mit der der Technik angepassten PTV-Größe. Sie beträgt bei unterbrochener Bestrahlung 115 %, bei Mehrfachbestrahlung 140 % der mittleren Lungendosis im Vergleich zu bewegungskompensierter Bestrahlung. Für Bestrahlungen mit passiver Energiemodulation liegt die mittlere Lungendosis um bis zu 90 % über der unter Bewegungskompensation.

5 Diskussion

Die in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Simulationen und Experimente stellen einen Baustein dar, um in der Zukunft die Therapie von bewegten Zielvolumen mit einem gescannten Teilchenstrahl zu ermöglichen. Die Betrachtung betraf nur periodische, intrafraktionäre Bewegung. Amplituden und Periodendauer der Bewegung wurden aus einem Bereich gewählt, der bei atembewegten Organen gemessen wird (siehe Tabelle 1.1). Die wesentlich schnellere, vom Herzschlag verursachte Bewegung wurde nicht beachtet. Unberücksichtigt blieben auch interfraktionäre Einflüsse durch Patientenlagerung oder physiologische Veränderungen.

Bewegte Organe sind in der intensitätsmodulierten Strahlentherapie¹ ein prinzipielles Problem. Sie erfordern nicht nur bei der Bestrahlung mit rastergescanntem Kohlenstoff-12, sondern auch bei der intensitätsmodulierten Photonentherapie (IMRT) besondere Methoden. Ursache hierfür ist die Aufteilung des Bestrahlungsfeldes in *Bixel* bei IMRT², beziehungsweise Rasterpunkte beim System der GSI. Zur Optimierung der pro Bixel oder Rasterpunkt applizierten Intensität wird in der Bestrahlungsplanung durch das zugrundeliegende Computertomogramm eine Korrelation zur anatomischen Geometrie hergestellt. Organbewegung verändert diese Geometrie und hat demnach Einfluss auf die geplante Dosisverteilung. Der Einfluss nimmt mit der Bewegungsamplitude zu.

Erweiterung der Bestrahlungsplanung

Ziel dieser Arbeit war die Berücksichtigung von intrafraktionären Bewegungseinflüssen in der Bestrahlungsplanung für die GSI-Kohlenstofftherapie. Zur Parametrisierung der Bewegung musste die existierende Bestrahlungsplanung um die zeitliche Dimension erweitert werden. Die dreidimensionale Bestrahlungsplanung wird vierdimensional. Die prinzipiellen Aspekte einer 4D-Bestrahlungsplanung wurden von Keall et al. und Rietzel et al. beschrieben [Kea04a, Rie05b, Kea05]. Basis einer 4D-Bestrahlungsplanung ist 4D-Diagnose. Die existierende Bestrahlungsplanungssoftware wurde daher um die Verwendung von zeitlich aufgelösten Computertomographien (4D-CT) erweitert. 4D-CTs teilen die kontinuierliche Atembewegung in mehrere Bewegungsphasen auf [Low03, Ved03b, For03, Kea04b, Rie05a, Son05b]. Somit ist es möglich, die Bewegungsamplitude zu quantifizieren, die Volumina von Tumor und Risikoorganen artefaktfrei zu segmentieren und den Einfluss der Organbewegung auf die Strahlreichweite zu berücksichtigen.

Neben der Bewegung des Zielgebiets muss zur Berücksichtigung der GSI-Bestrahlungstechnik auch die Bewegung des wenige Millimeter breiten Teilchenstrahls berücksichtigt werden. Ohne Kontrolle der Bestrahlung interferieren die beiden Bewegungen. Eine solche Wechselwirkung hat nicht vorhersehbare Auswirkungen auf die Dosisverteilung. Dieses Phänomen ist bei IMRT ähnlich und wird später ausführlicher diskutiert. Die Erweiterung der Bestrahlungsplanung bestand zum Einen in der Berechnung von physikalischer Dosis und Filmschwärzung.

¹Teilweise wird argumentiert, dass von *intensitätsmodulierter* Strahlentherapie nur dann gesprochen werden kann, wenn mehrere Felder mit inhomogenen Fluenzen parallel optimiert werden, was bei GSI derzeit nicht der Fall ist. An dieser Stelle spielt dieses Detail keine Rolle, da der Effekt auch bei einem Feld mit inhomogener Fluenzbelegung auftritt.

²Das Argument gilt bei anderen intensitätsmodulierten Verfahren analog. Die Aufteilung resultiert dann in *nodes* (*CyberKnife*) oder ein Sinogramm (Tomotherapie), um zwei weitere Beispiele zu nennen [Yan97].

Zum Anderen wurden Bestrahlungsparameter für bewegungskompensierte Bestrahlungen optimiert. Beide Aspekte führen das Prinzip von 4D-CT fort, indem die Unterteilung der kontinuierlichen Bewegung in Bewegungsphasen aufrechterhalten wird.

Für die Berechnung der Dosis muss der zeitliche Ablauf der Bestrahlung simuliert werden. Dazu werden die Bewegungen von Rasterscanner und Zielgebiet benötigt. Sie können aus den Auswertungen von Experimenten importiert werden. Alternativ wurden analytische Verläufe der Zielgebietenbewegung implementiert. Die Bewegung des Raster-scanners kann anhand der geplanten Extraktionsparameter der Heidelberger Ionenstrahlen-Therapie simuliert werden. Zur Minimierung von Bewegungseinfluss existieren verschiedene Techniken (Mehrfachbestrahlung, unterbrochene Bestrahlung, bewegungskompensierte Bestrahlung, siehe auch Abschnitt 1.2.3). Sie können in der Dosisberechnung berücksichtigt werden, da alle Techniken nur eine Modifikation des zugrundegelegten Referenzbestrahlungsplans darstellen. Für die Dosisberechnung wird der Referenzbestrahlungsplan den 4D-CT-Phasen zugeordnet. Pro Bewegungsphase kann die Dosisverteilung im Wesentlichen mit herkömmlichen Methoden berechnet werden. Um die in anatomischen Strukturen deponierte Gesamtdosis zu berechnen, müssen die Dosisverteilungen aller Bewegungsphasen in eine Referenzbewegungsphase transformiert und dann summiert werden. Die Berechnung von Transformationsparametern zwischen 4D-CT-Phasen war nicht Teil dieser Arbeit.

Die Optimierung einer bewegungskompensierten Bestrahlung beschränkte sich auf die Berechnung von Kompensationsparametern. Als Grundlage wurde der Referenzbestrahlungsplan verwendet, der mit herkömmlichen Optimierungsalgorithmen auf der Referenzphase des 4D-CTs optimiert werden kann. Die Kompensationsparameter passen Lage und Intensität jedes Rasterpunktes zum Zeitpunkt der Bestrahlung an. Ziel der Anpassung ist es, trotz Bewegung die gleichen anatomischen Stellen zu bestrahlen, wie unter Verwendung des Referenzbestrahlungsplans. In Simulationen wurde gezeigt, dass diese Technik für translatorische Tumorbewegungen sehr gut funktioniert (siehe Abschnitt 2.4). Dazu genügt die Anpassung der Strahllage. Falls die Tumortrajektorie Rotationsanteile hat, ändert sich zusätzlich die Vorbestrahlung. Für proximale Tumoreareale kann sie teilweise durch Anpassung der Sollintensität ausgeglichen werden (Vorbestrahlungskorrektur).

Auch wenn bei der Berechnung der Kompensationsvektoren alle Phasen des 4D-CTs einbezogen werden, muss noch untersucht werden, ob die Optimierung des Referenzbestrahlungsplans auf einer Phase des 4D-CTs die besten Ergebnisse bewirkt. Statt der Aufteilung dieses Referenzbestrahlungsplans könnte auch pro Bewegungsphase ein Bestrahlungsplan optimiert werden. Für die Bestrahlung würde in Abhängigkeit von der Bewegungsphase auf den gültigen Bestrahlungsplan zugegriffen werden. Ein weiterer unberücksichtigter Aspekt der Optimierung sind die Einstrahlrichtungen. Beispielsweise können Rotationsanteile der Tumorbewegung reduziert werden, wenn parallel zur Rotationsachse eingestrahlt wird. Essentiell ist die Berücksichtigung biologischer Effekte. Sobald biologische Kulturen und insbesondere Patienten bestrahlt werden sollen, reicht die Betrachtung der physikalischen Dosis nicht aus. Bei der Berechnung der biologisch wirksamen Dosis müssen unter anderem die Teilchenspektren und die Verteilung der Relativen Biologischen Wirksamkeit beachtet werden. Eine einfache Summation der Dosis oder die Beachtung einer Dosis-Wirkungs-Funktion, die für die Berechnung der Filmschwärzung verwendet wurde, ist nicht möglich.

Experimentelle Verifikation

Die Validierung der um Bewegung erweiterten Bestrahlungsplanung erfolgte experimentell. Ziel war die Reproduktion von gemessenen Filmschwärzungsverteilungen innerhalb der Simulation. Die experimentelle Verifikation betraf sowohl Experimente ohne Bewegungskorrektur

als auch Bestrahlungen mit Bewegungskompensation. Der Schwerpunkt der experimentellen Verifikation lag in der prinzipiellen Überprüfung des Bewegungsphasenkonzeptes. Das Konzept ist für die Dosisberechnung bei allen Techniken im Wesentlichen gleich. Für die Validierung wurden daher Experimente ohne Bewegungskorrektur verwendet. Hier entstehen durch die Wechselwirkung zwischen Strahl- und Filmbewegung markante Schwärzungsmuster, die sich gut für einen Vergleich von Experiment und Simulation eignen. Die Muster reagieren sehr sensitiv auf minimale Veränderungen von Teilchenfluenz oder Bewegungstrajektorie (siehe Abbildung 3.6). Mit den neuen Modulen der Bestrahlungsplanungssoftware konnten die gemessenen Schwärzungen reproduziert werden. Grundsätzlich nimmt die Anpassung an das experimentelle Ergebnis mit steigender Anzahl an simulierten Bewegungsphasen zu. Ab der Verwendung von etwa 20 Bewegungsphasen ergab sich für Amplituden von bis zu 20 mm keine Verbesserung der Übereinstimmung zum Experiment.

Für die Validierung von bewegungskompensierten Bestrahlungen wurde der existierende Prototyp zur technischen Korrektur der Strahllage (3D-OMC [Grö04]) erweitert. Die Erweiterungen waren notwendig, da die Validierung unter Bewegungskompensation ein vollständiges System verlangt. Bisher wurden die Korrektursollwerte analytisch aus der über Messwertgeber bestimmten Bewegungsamplitude berechnet. Unter Verwendung von 4D-CT und vorberechneten Korrekturparametern ergeben sie sich über die aktive Bewegungsphase (Messung durch ein IR-Kamerasystem) und den bestrahlten Rasterpunkt. Das Gesamtsystem wurde nicht technisch optimiert, so dass unter anderem Latenzzeiten zwischen Bewegungserfassung und Bewegungskompensation auftraten. Diese Einschränkung ist für die Validierung sekundär, da sie in der Simulation berücksichtigt werden kann. Für den Vergleich von experimenteller und simulierter Filmschwärzung war die Latenz vorteilhaft, da sie die homogene Referenzschwärzungsverteilung strukturierte. Mit den experimentell bestimmten Latenzzeiten (40 ms für die laterale und 115 ms für die longitudinale Kompensation) ergab sich eine qualitativ gute Übereinstimmung zwischen Experiment und Simulation.

Die Validierung basierte auf einer eindimensionalen Bewegung und einem planaren Detektor. Sie umfasste demnach keine Rotationskomponenten oder Deformationen, die eine Korrektur der Vorbestrahlung verlangen und klinisch erwartet werden können. Um eine solche Geometrie experimentell zu validieren, sind mehrere Erweiterungen notwendig: i) Die Dosis- oder Schwärzungsverteilung muss dreidimensional gemessen werden. Diskrete dreidimensionale Messungen sind durch eine Sandwich-Struktur aus Film und Absorber möglich [Bat00]. Um Filmsignale auch quantitativ verwenden zu können, muss zusätzlich die, auch unter statischer Bestrahlung beobachtete, Diskrepanz zwischen Messung und Simulation des Filmsignals verstanden werden. ii) Für die Berücksichtigung von Deformationen ist ein spezielles Phantom mit integriertem Detektor notwendig. Da unter Bewegungskompensation sehr kleine Abweichungen (Ziel ist etwa 1 mm-Genauigkeit) zur Referenzbestrahlung erwartet werden können, sind die technischen Anforderungen hoch. Die Trajektorie der zyklischen Deformation muss räumlich und zeitlich reproduzierbar sein. Zur Berechnung der Transformationsparameter wird ein CT des Phantoms benötigt. Unter Beibehaltung der Reproduzierbarkeit muss das Phantom daher auch transportierbar sein. iii) Vor Durchführung weiterer Experimente ist eine vollständige Integration des Systems in die Kontroll- und Sicherheitssysteme der klinischen Therapie sinnvoll. Als Teil dieses Schritts sollten auch der experimentelle Status der existierenden Komponenten (Bewegungsanpassung, Bewegungsverfolgung, erweiterte Bestrahlungsplanung) und insbesondere deren Kommunikation überwunden werden. Die Vorbestrahlungskorrektur erfordert zusätzliche Erweiterungen, da die vorberechneten Parameter nicht direkt verwendet werden können.

Basierend auf der experimentell validierten Erweiterung der Bestrahlungsplanung war es möglich, den Einfluss von Bewegung zu untersuchen. Dies erfolgte anhand einfacher Simulationen (siehe Abschnitt 2.4), anhand der Ergebnisse der experimentellen Validierung (siehe in Abschnitten 3.3.3 und 3.4.3) und insbesondere auch basierend auf klinischen Daten (siehe Kapitel 4). In den folgenden Abschnitten werden die Techniken diskutiert und mit entsprechenden IMRT-Studien verglichen. Abschließend wird auf allgemeine klinische Aspekte eingegangen.

Unkorrigierter Bewegungseinfluss auf die Dosisverteilung

Im Hinblick auf IMRT wurde der Einfluss von Organbewegung auf die Dosisverteilung von mehreren Gruppen untersucht [Yan97, Yu98, Pem01, Jia03, Chu03, Gie04, Sch04, Web05] (Review in [Bor04, Cha05]). Da die Methoden (Simulation vs. Experiment, Phantom vs. Patient, Bewegung des Lamellenkollimators (anti-)parallel) zu unterschiedlich sind, kann keine quantitative zusammenfassende Aussage gemacht werden. Stattdessen werden mehrfach berichtete Besonderheiten diskutiert und mit den Ergebnissen dieser Arbeit verglichen.

Bei Behandlung von bewegten Tumoren mit IMRT werden jeweils adäquate Sicherheitsräume vorausgesetzt, da die Dosisverteilung an den Rändern verwaschen wird [Chu03, Bor04, Web05]. Der Sicherheitsraum zur Bildung des ITV (*internal target volume*) muss so konstruiert werden, dass alle Bewegungsphasen des GTV (*gross tumor volume*) umschlossen werden. In vielen Untersuchungen zeigt sich jedoch, dass die Dosisbelegung des GTV selbst bei adäquatem ITV nicht für alle untersuchten Patienten oder Bewegungsparameterkombinationen gewährleistet werden kann. Gierga et al. berichten von einem IMRT-Patienten mit einem Tumor in der Bauchspeicheldrüse. Bei diesem Patienten führte die Simulation von Atembewegung zu „erheblichen Unterdosierungen“ im Vergleich zur statischen Referenzbestrahlung. Grund der Unterdosierung war kein zu geringes ITV, sondern die Wechselwirkung zwischen Lamellenkollimator und Tumorbewegung [Gie04]. Jiang et al. berichten Unterschiede von bis zu 30 % in einer experimentellen Phantomstudie [Jia03]. Massive Fehldosierungen wurden auch von Pemler et al. und Yu et al. berichtet [Yu98, Pem01].

Die vergleichbaren Studien mit gescanntem Kohlenstoff aus Kapitel 4 zeigen, dass die ausschließliche Verwendung von Sicherheitsräumen nicht funktioniert (siehe Abbildung 4.8, $ITV = GTV_{0,9}$). Nur in Ausnahmefällen kommt es zu Dosisbelegungen, die mit der statischen Referenzbestrahlung vergleichbar sind. Regelmäßig führt die Wechselwirkung zwischen Strahl- und Tumorbewegung zu großen Abweichungen, die nicht auf zu kleine Säume zurückzuführen sind. Für die untersuchten Patientendatensätze ergaben sich minimale Dosisbelegungen von 25–49 % (im Mittel 44–74 %, Tabelle 4.3).

Der prinzipielle Einfluss verschiedener Korrekturtechniken auf die Dosisverteilung

Um die Wechselwirkung zwischen Dosisapplikation und Zielbewegung zu reduzieren, existieren mit bewegungskompensierter (*Tracking*), unterbrochener (*Gating*) und mehrfacher (*Rescanning*) Bestrahlung verschiedene Techniken. Die Auswirkung der Techniken auf die Dosisverteilung sind in Abbildung 5.1 im Vergleich zur statischen Referenzbestrahlung und zu Bestrahlung mit passiver Energiemodulation schematisch dargestellt. Die Abbildung deutet die Bestrahlung eines Lungentumors an, dessen Bewegung über ein 4D-CT quantifiziert wurde. Die gezeigten Techniken wurden in Kapitel 4 anhand klinischer Daten verglichen. Bevor diese Ergebnisse und klinische Aspekte diskutiert werden, kann die prinzipielle Problematik sehr gut anhand Abbildung 5.1 verdeutlicht werden.

Bei **bewegungskompensierter Bestrahlung** (Abbildung 5.1 b) wird die Strahlage zum Zeitpunkt der Bestrahlung an die Bewegungsphase (4D-CT-Phase) des Tumors angepasst (3D-OMC [Grö04]). Grundlage dafür ist die Berechnung von Kompensationsvektoren (siehe Abschnitt 2.2) und die Messung der Bewegungstrajektorie (siehe Abschnitt 1.2.2). Durch die Kompensation wird erreicht, dass der Tumor ohne Zeitverlust in allen Bewegungsphasen quasi-statisch bestrahlt wird. Die in Abbildung 5.1 b angedeutete 90 % Isodose umschließt das Tumolvolumen mit der Konformität der statischen Referenzbestrahlung in Abbildung 5.1 a. Voraussetzung für diese Modalität von Bewegungskompensation sind translatorische Tumorbewegungen. Rotationen und Deformationen verursachen Veränderungen der Vorbestrahlung, die in der Abbildung nicht berücksichtigt sind.

Ähnlich konforme Bestrahlung wird durch **Unterbrechung der Strahlanwendung** erreicht (Abbildung 5.1 c). Auch bei dieser Technik ist die Messung der Tumortrajektorie während der Bestrahlung notwendig. Die Messdaten werden verwendet, um die Bestrahlung zu unterbrechen, sobald der Tumor aus einem definierten Atemfenster hinausläuft. In der Abbildung entsprechen die linken zwei Bewegungsphasen dem Atemfenster. Unterbrochene Bestrahlung verursacht eine Verlängerung der Bestrahlungsdauer, da zu großen Teilen der Atemperiode nicht bestrahlt wird (typisch sind Atemfenster von 30 %). Zusätzlich erfordert die Restbewegung innerhalb des Atemfensters ein vergrößertes ITV, welches distal des Tumors zur Dosisbelegung von gesundem Gewebe führt. Die Restbewegung kann außerdem mit der Bewegung des Strahls wechselwirken. Wie bei unkorrigierten Bestrahlungen unter dem ITV-Konzept kann dies zu unplanbaren Veränderungen der Dosisverteilung führen, die in Abbildung 5.1 c nicht berücksichtigt sind.

Um den Einfluss der Wechselwirkung zu reduzieren, kann der alle Bewegungsphasen umfassende Bestrahlungsplan des ITV-Konzepts mehrfach angewendet werden. Durch die zufällige Variation der Anfangsphase der Atembewegung verändert sich die Wechselwirkung mit der Strahlanwendung. Im Mittel wird das GTV durch die **mehrfache Bestrahlung** mit der geplanten Dosis belegt. Die zu erwartende Dosisverteilung ist in Abbildung 5.1 d angedeutet. Da das ITV wesentlich größer sein muss als das GTV, wird sehr viel gesundes Gewebe bestrahlt. Die distale Verschiebung der Hochdosiszone ist durch den gravierenden Dichteunterschied zwischen Tumor und Lungengewebe begründet. Bei der Konstruktion des ITV wird angenommen, dass sich das dichte Tumolvolumen immer in allen Bewegungsphasen befindet. Damit ist in jeder Bewegungsphase eine ausreichende Strahlreichweite sichergestellt. Sie führt zur distalen Dosis, wenn sich das Tumolvolumen zum Bestrahlungszeitpunkt eines Rasterpunktes in einer anderen Bewegungsphase befindet. In diesem Fall wird der Strahl erst gestoppt, wenn er auf dichtere Gewebe oder Knochen trifft, wie in Abbildung 5.1 durch Rippen angedeutet ist. Da am Ende der Reichweite das Maximum des Tiefendosisprofils liegt, schränkt sich unter anderem die Wahl der Einstrahlrichtungen ein. Beispielsweise wäre bei lateralen Eintrittskanälen in die Lunge oft das Risikoorgan Herz betroffen.

Für **Bestrahlung mit passiver Energiemodulation** (Abbildung 5.1 e) ist die Situation ähnlich wie bei Mehrfachbestrahlung. Das ITV umfasst auch bei dieser Technik alle Bewegungsphasen des GTV. Durch die gleichzeitige Bestrahlung des gesamten Volumens mit dem aufgestreuten Primärstrahl können keine Wechselwirkungen mit der Bewegung stattfinden. Analog zur Mehrfachbestrahlung kommt es wieder zur deutlichen Belastung von umliegendem gesundem Gewebe. Die Belastung ist im Vergleich zu Mehrfachbestrahlung erhöht, weil die passive Energiemodulation keine Konformität zur proximalen Kante des Zielvolumens ermöglicht.

Beim Vergleich aller Techniken kommt der Belastung des umliegenden, gesunden Gewebes die größte Bedeutung zu. Alle genannten Techniken können ausreichend viel Dosis in das

GTV deponieren. Die durch Kohlenstoffbestrahlung erzielbare hohe Konformität bei sehr guter Aussparung des gesunden Gewebes kann vergleichbar zur statischen Referenzbestrahlung nur durch bewegungskompensierte oder unterbrochene Bestrahlung erzielt werden. Mehrfach-

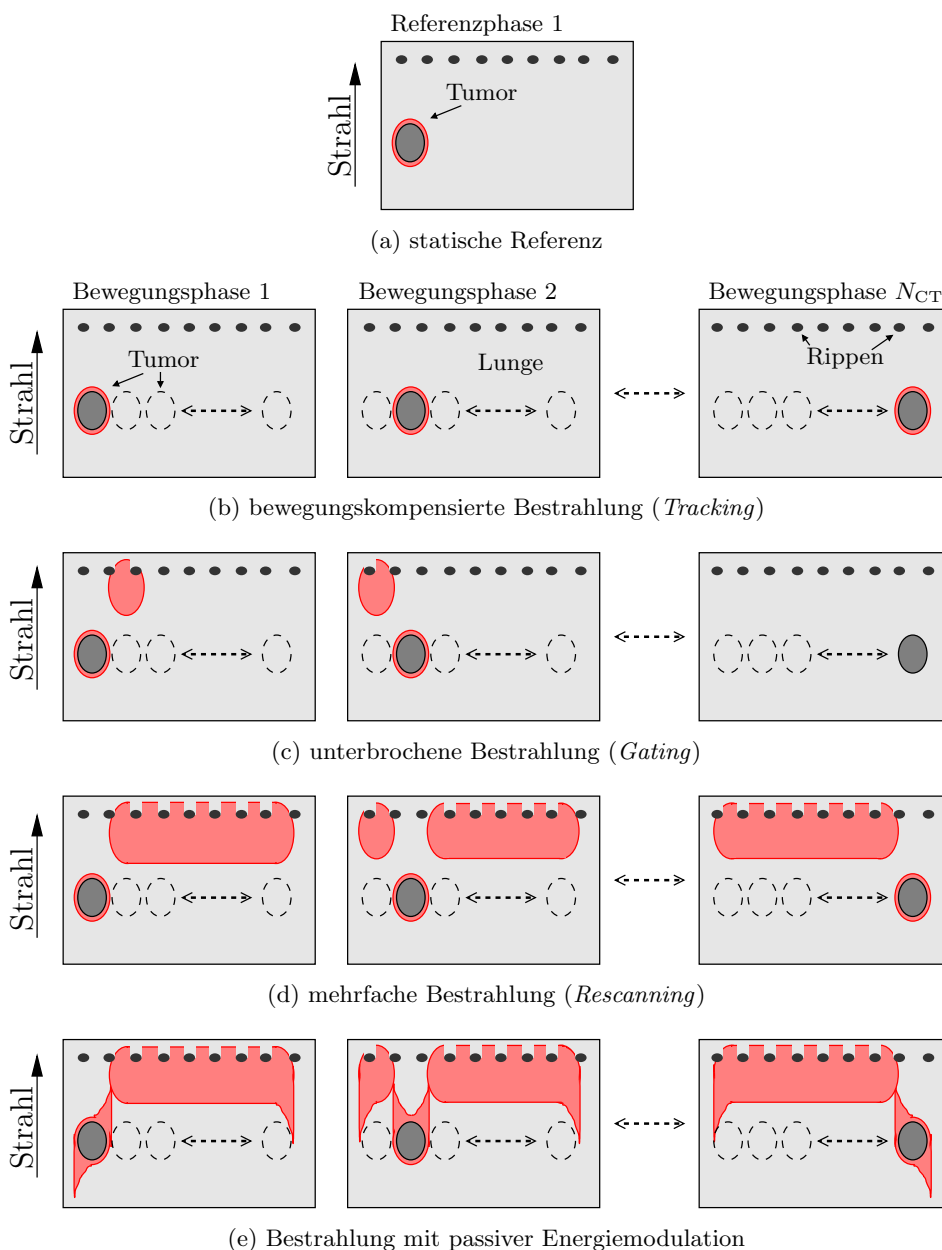


Abbildung 5.1: Im Vergleich zur statischen Referenz (a) sind in (b-e) die schematischen Dosisverteilungen für verschiedene Techniken zur Minimierung des Bewegungseinflusses gezeigt. Rot angedeutet ist jeweils das Areal innerhalb der 90% Isodose für drei von N_{CT} Bewegungsphasen der Tumorbewegung. Die Geometrie schematisiert die Bestrahlung eines Lungentumors (dunkelgrau), der wesentlich dichter ist als die umliegende Lunge (hellgrau). Angedeutet sind auch stark absorbierende Rippen (schwarz). Das Schema berücksichtigt keine Wechselwirkungen zwischen den Bewegungen von Tumor und Strahl, sondern ist als mittlerer Effekt über einen sehr langen Bestrahlungszeitraum zu verstehen.

bestrahlung oder passive Energiemodulation belasten das gesunde Gewebe stark und weichen durch die notwendige Größe des ITV die Gradienten zwischen Tumor und Umgebung auf.

Die Ergebnisse der Patientenstudie

Die in Abbildung 5.1 schematisch gezeigten Auswirkungen der verschiedenen Techniken zur Minimierung des Bewegungseinflusses wurden in Kapitel 4 anhand von klinischen Daten verglichen. Grundlage war zum Einen die Erweiterung der Bestrahlungsplanung um die Simulation von Bewegungseinflüssen (4D-CT, siehe Kapitel 2); zum Anderen wurden 4D-CTs von Lungentumorpatienten inklusive der Transformationsvorschriften zwischen den Bewegungsphasen verwendet. Für alle Techniken und Patienten wurden zwölf verschiedene Atemtrajektorien simuliert. Die Auswertung erfolgte insbesondere anhand von Dosis-Volumen-Histogrammen für das GTV und die betroffene Lunge als Risikoorgan.

Für **bewegungskompensierte Bestrahlung** wurden zwei Submodalitäten unterschieden. Zum Einen reine Bewegungskompensation, bei der auf die Position des Bragg-Maximums korrigiert wird. Für translatorische Bewegungen des Zielgebiets führt diese Kompensation zu Dosisverteilungen unter Bewegung, die mit der statischen Referenzbestrahlung vergleichbar sind (siehe Abschnitt 2.4). In den Patientenstudien war dieser Ansatz nicht ausreichend (siehe Abschnitt 4.2.1). Die erzielte Dosisverteilung deckte das GTV in vielen Fällen nicht zufriedenstellend ab. Wie aus den verwendeten Transformationsvorschriften zwischen den Bewegungsphasen des 4D-CT hervorgeht (Tabelle C.1), waren fast immer Rotationen notwendig, um das GTV in die Referenzbewegungsphase zu transformieren. Rotationen bewirken eine Veränderung der Vorbestrahlung (Abbildung 2.3). Für die Bewegungskompensation reicht dann die Korrektur der Position des Bragg-Maximums nicht aus. Daher wurde als zweite Submodalität die Bewegungskompensation mit Vorbestrahlungskorrektur simuliert. Dabei wird neben der Lage eines Rasterpunkts auch dessen Sollintensität angepasst. Basis der Anpassung ist eine vorberechnete Wertetabelle, anhand der die Intensität eines Rasterpunktes angehoben wird, falls Unterdosierungen vorliegen. Überdosierungen können nur minimiert, aber nicht vermieden werden. Die GTV-Abdeckung dieser vorbestrahlungskorrigierten Bewegungskompensation ist mit der der statischen Referenzbestrahlung vergleichbar. Innerhalb des GTVs wird jedoch eine leicht höhere Dosis deponiert als geplant. Da die Belastung des umliegenden Gewebes gegenüber der statischen Referenzbestrahlung nicht erhöht ist, hat dies vermutlich keinen negativen klinischen Einfluss. Zu bewegungskompensierter Bestrahlung (*Tracking*) existieren diverse Untersuchungen [Adl99, Kea01, Nei03, D'S05] (Review in [Mur04]). Für Photonenbestrahlung ist Bewegungskompensation als Radiochirurgiesystem³ prinzipiell verfügbar, die klinische Verbreitung ist jedoch sehr gering (Grundlagen in [Adl99]). Die restlichen Studien beziehen sich auf fraktionierte Photonenbestrahlung und experimentelle Umgebungen beziehungsweise Simulationen. Sie zeigen vergleichbar zu den Experimenten aus Kapitel 3 die Möglichkeit der technischen Umsetzung. Klinisch wird bewegungskompensierte Photonenbestrahlung nicht verwendet. Für Teilchentherapie wurde Bewegungskompensation noch nicht implementiert.

Bei **unterbrochenen Bestrahlungen** wurde in den Simulationen ein Atemfenster von 30 % der Periodendauer gewählt. Die Restbewegung verlangte dafür ein ITV aus der GTV-Einhüllenden von drei der zehn Bewegungsphasen des 4D-CT. Die Dosisbelegung entsprach weitgehend der der statischen Referenzbestrahlung. Das GTV wurde ohne wesentliche Überdosierung abgedeckt. Aufgrund des leicht vergrößerten ITV war die mittlere Lungendosis etwa 15 % erhöht. Wie erwartet verlängerte sich die Bestrahlungszeit auf etwa das 2.5-fache.

³Synchrony; Accuray, Sunnyvale, CA, USA

Klinisch wird unterbrochene Bestrahlung seit mehreren Jahren in der Teilchen- und Photonentherapie eingesetzt [Oku95, Min00, Shi00b, Sei00, Mag04].

Mehrfache Bestrahlungen wurden auf Basis eines alle Bewegungsphasen des GTV umfassenden ITVs simuliert. Die Ergebnisse aus Abbildungen 4.14 und 4.15 zeigen, dass sich bei mehrfacher Applikation die mittlere Dosis mit geringer Standardabweichung der Referenz nähert. Allerdings wird aus Abbildung 4.15 b deutlich, dass selbst 40-fache Mehrfachbestrahlung bei ungünstiger Anfangsphasenkombination zu nicht vernachlässigbarer Unterdosierung führen kann. Die Größe des ITVs führt zu wesentlich mehr Dosisdeposition im gesunden Gewebe (etwa 140 % im Vergleich zu Bewegungskompensation, Abbildung 4.9). Mehrfachbestrahlung wird als Technik zur Minimierung des Bewegungseinflusses klinisch bislang nicht verwendet, ist aber für die Protonentherapie mit Gantry-2 am Paul-Scherrer-Institut geplant [Ped01, Ped04]. Bei Betrachtung der physikalischen Dosis kann jedoch eine Fraktion unter Mehrfachbestrahlung mit den etwa 30 Fraktionen einer normalen Behandlung verglichen werden. Die Beurteilung des Einflusses von Organbewegung auf eine IMRT-Behandlung schließt den Mehrfachbestrahlungseffekt der fraktionierten Applikation oft mit ein [Bor02, Chu03, Jia03, Sch04]. Die mittlere Dosisbelegung nähert sich unter fraktionierter IMRT-Bestrahlung mit klinisch nicht bedeutsamen Abweichungen der statischen Referenz [Bor02, Chu03, Jia03, Sch04, Bor04]. Die Studien von Chui et al. zeigen bei zehnfacher Simulation der Dosis nach 30 Fraktionen in keinem Einzelfall eine nennenswerte Abweichung von der mittleren Dosis [Chu03]. Trotzdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich im Verlauf der Behandlung ungünstige Anfangsphasenkombinationen ergeben. Wie bei den durchgeführten Simulationen zu Kohlenstoffbestrahlung können ungünstige Anfangsphasenkombinationen trotz einer Fraktionierung zu Unterdosierungen führen. Aus diesem Grund weisen mehrere Autoren darauf hin, die Dosis durch Anhalten der Atmung, unterbrochene oder bewegungskompensierte Bestrahlung kontrollierter zu applizieren [Jia03, Bor04, Gie04] und bis zur Implementierung die Anwendung von IMRT bei jedem Patient zumindest abzuwägen [Liu04, Cha05].

Passive Energiemodulation wurde in TRiP implementiert und in den Simulationen nur als Vergleich hinzugenommen. Eine Umsetzung in die Realität ist bei GSI oder HIT sehr unwahrscheinlich. Bereits in der statischen Referenzbestrahlung ist die Dosisbelastung von gesundem Gewebe aufgrund der fehlenden proximalen Konformität im Mittel um 50 % höher als bei Bewegungskompensation. Unter Bewegung ist aufgrund der alle Bewegungsphasen abdeckenden ITVs die Dosisbelegung des GTVs sichergestellt. Im Vergleich zu bewegungskompensierter Bestrahlung ist die mittlere Dosis in Lungengewebe um bis zu 90 % erhöht.

Klinische Aspekte mit Einfluss auf die Minimierungstechniken

Insbesondere für bewegungskompensierte (*Tracking*) und unterbrochene Bestrahlung (*Gating*) sind bei klinischer Anwendung weitere Aspekte zu berücksichtigen, auf die in den bisherigen Betrachtungen nicht eingegangen wurde. Im Gegensatz zur Mehrfachbestrahlung und passiver Energiemodulation reagieren unterbrochene und bewegungskompensierte Bestrahlung auf die Bewegung des Zielgebiets. Dazu wird die Bewegungstrajektorie jeweils durch eine Ersatzgröße gemessen. Basierend auf dieser Messung und der Bestrahlungsplanung (4D-CT und Atemfenster beziehungsweise Kompensationsparameter) wird die Strahlapplikation an die Bewegung des Tumors angepasst. Der große klinische Nachteil beider Techniken ist die Komplexität der Tumorbewegung. Diese Komplexität kann dazu führen, dass nicht die gesamte Hochdosiszone das GTV trifft. Die Ursachen dieser Gefahr sind vielfältig:

- Das der Bestrahlungsplanung zugrunde liegende Computertomogramm kann systematische Fehler bei der Segmentierung der Tumorposition verursachen, wenn es unter freier

Atmung aufgenommen wird [Rie05b, Son05a]. Selbst wenn 4D-CT-Phasen für die Segmentierung und ITV-Bildung verwendet werden [Rie04, Cho05], stellt das 4D-CT nur eine Momentaufnahme der anatomischen Situation dar. Im Verlauf der mehrwöchigen Behandlung kann sich die Anatomie ändern, insbesondere aufgrund der steigenden applizierten Dosis. Beispielsweise verringert sich das Tumolvolumen [Sep02, Err03] oder es kommt zu Fibrosen und Entzündungen in der Lunge [Kon05]. Alle Veränderungen haben unter Umständen Einfluss auf das CTV, die Strahlreichweite oder die Form der Tumortrajektorie.

- Sowohl in den Simulationen aus Abschnitt 2.4.2 als auch in der experimentellen Auswertung in Abschnitt 3.3.3 wurde deutlich, dass etwa 20 Bewegungsphasen für eine ausreichend feine Abtastung der kontinuierlichen Bewegung benötigt werden. Die in der Patientenstudie verwendeten 4D-CTs bestanden aus zehn Bewegungsphasen. Für die Simulationen hat dies keinen Einfluss, da zum Einen bei allen Techniken das gleiche 4D-CT verwendet wurde und zum Anderen bei bewegungskompensierter Bestrahlung Kompensationsparameter und Bewegungsphasen aufeinander abgestimmt waren. Innerhalb der Bestrahlungsplanung ist der Übergang zu mehr Bewegungsphasen vorgesehen. Falls dies bei der Aufnahme des 4D-CTs nicht umsetzbar ist, sollte untersucht werden, ob zumindest die Transformationsparameter durch Interpolation in etwa 20 Bewegungsphasen aufgeteilt werden können.
- Die Atmung, Atemmanöver und die Korrelation zwischen eigentlicher Tumorposition und gemessener Ersatzgröße sind über den mehrwöchigen Verlauf einer Behandlung nicht notwendigerweise reproduzierbar [Ozh02, Mur02, Ved03a, Koc04, Kim04, Imu05, Nel05, Pla05, Gie05]. Vor einer Behandlung muss demnach stets überprüft werden, ob die in der Bestrahlungsplanung vorgefundene Korrelation zwischen Tumor und Ersatzgröße noch gültig ist. Dazu ist Fluoroskopie geeignet, bei der die Trajektorie von implantierten radioopaken Objekten mit der Ersatzgröße verglichen werden kann. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass sich die Position der Objekte im Gewebe über den mehrwöchigen Behandlungszeitraum ändern kann (Marker-Migration) [Nel05, Imu05].

Aufgrund der nicht vermeidbaren Latenzzeiten zwischen Bewegungsmessung und Strahlveränderung, die bei Nichtbeachtung zu deutlichen Missdosierungen führen (siehe Abbildung 3.11), kann bei der Anwendung von unterbrochener oder bewegungskompensierter Bestrahlung auf die Verwendung eines Modells zur Vorhersage der Tumorposition voraussichtlich nicht verzichtet werden. Modelle wurden von verschiedenen Gruppen implementiert und erlauben eine Bewegungsvorhersage für mehrere hundert Millisekunden [Mur04, Sha04, Low05, Isa05, Kak05].

Interfraktionäre Veränderungen der Korrelation zwischen Tumortrajektorie und ihrer Ersatzgröße können teilweise berücksichtigt werden, indem die Modelle behandlungstäglich auf den gültigen Stand gebracht werden. Für die Aktualisierung der Korrelation erfolgt vor der eigentlichen Bestrahlung eine Lernphase, in der Fluoroskopie und Ersatzgrößenmessung parallel verwendet werden. Die fluoroskopisch gemessene Trajektorie wird als die wahre Tumortrajektorie angenommen, anhand derer die Modellparameter nachjustiert werden. Während der darauffolgenden Bestrahlung kann Fluoroskopie in größeren Intervallen zur Überprüfung der Ersatzgröße angewendet werden und muss nicht kontinuierlich erfolgen, da letztendlich die applizierte Röntgendosis nicht vernachlässigbar ist [Shi04a]. Nicht korrigierbar sind Veränderungen der Trajektorie im Bezug auf Bewegungskompensation, da dazu auch die Kompensationsparameter verändert werden müssen. Die Kombination dieser Unsicherheiten veranlasst viele

Gruppen trotz Implementierung eines System zur Bewegungskontrolle, die beim ITV-Konzept verwendeten Sicherheitssäume nicht oder nur marginal zu verringern [Shi04b, Mag04].

Abschließende Einschätzung

Das langfristige Ziel des Gesamtprojektes ist die Realisierung der Bestrahlung von bewegten Tumoren mit einem gescannten Teilchenstrahl. Eine verlässliche Dosisbelegung des GTV kann durch bewegungskompensierte, unterbrochene und mehrfache Bestrahlung erreicht werden. Die Dosisbelastung von gesundem Gewebe ist bei Mehrfachbestrahlung aufgrund des alle Bewegungsphasen des GTV umfassenden ITV wesentlich höher als unter Bewegungskompensation oder Strahlunterbrechung. Daher kann das langfristige Ziel nicht Mehrfachbestrahlung sein, solange kein technischer oder klinischer Grund die Umsetzung der Alternativtechniken verhindert.

Der in Kapitel 4 durchgeführte Vergleich von unterbrochener und bewegungskompensierter Bestrahlung spricht für Bewegungskompensation, da i) die Abdeckung des GTV vergleichbar gut ist (siehe Tabelle 4.3), ii) die mittlere Lungendosis bei Strahlunterbrechung mit 30 % Atemfenster gegenüber Bewegungskompensation um 10–20 % erhöht ist (Abbildung 4.9) und iii) die Bestrahlungsdauer von unterbrochener Bestrahlung je nach Atemperiode 2–2.8-fach länger ist als bei Bewegungskompensation (Tabelle 4.4).

Der Nachteil von Bewegungskompensation ist die technische und bestrahlungsplanerische Komplexität. Neben der auch bei Strahlunterbrechung benötigten Bewegungserfassung, müssen Strahlage und Sollintensität zum Bestrahlungszeitpunkt angepasst werden. In der Bestrahlungsplanung sind dazu Transformationsvorschriften zwischen den 4D-CT-Phasen notwendig.

Vor einer abschließenden Beurteilung sollten auf Basis des vorhandenen Prototyp-Systems und der erweiterten Bestrahlungsplanung weitere Experimente und Simulationen erfolgen. Der durchgeführte Vergleich vereinfachte die klinische Situation und umfasste eine geringe (5) Patientenanzahl. Bisher wurde nur die physikalische Dosis betrachtet und Bestrahlungspläne verwendet, die aus nur einem Feld bestanden und ohne Konsultation von Ärzten optimiert wurden. Untersucht werden sollte auch der Einfluss auf systematische und statistische Fehler, die unter anderem bei Patientenlagerung, Bewegungserfassung und Bewegungskompensation zu erwarten sind.

Zusammenfassung und Ausblick

Bei der Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) wird Tumorthherapie mit einem gescannten Kohlenstoff-12 Nadelstrahl durchgeführt. Dabei wird das Tumolvolumen in tausende Rasterpunkte aufgeteilt, die nacheinander mit einer individuellen Teilchenintensität bestrahlt werden. Bisher werden keine Tumore behandelt, deren Lage sich beispielsweise durch Atembewegung verändert. Begründet ist dies durch die Wechselwirkung zwischen Tumor- und Teilchenstrahlbewegung, die Abweichungen von der geplanten Dosisverteilung verursacht.

Um diese Wechselwirkung zu verhindern, plant GSI, die Tumorbewegung durch Anpassung der Strahlage während der Bestrahlung zu kompensieren. Dazu ist unter anderem eine Erweiterung der Bestrahlungsplanung notwendig, die im Rahmen dieser Promotionsarbeit entwickelt und experimentell validiert wurde. Die erweiterte Bestrahlungsplanung berücksichtigt zeitliche Aspekte in Optimierung und Dosisberechnung (4D-Bestrahlungsplanung). Sie basiert auf zeitlich aufgelösten Computertomogrammen (4D-CT), die die periodische Atembewegung durch etwa zehn quasi-statische 3D-CTs (4D-CT-Phasen) abtasten. Zusätzlich zu den Volumendaten werden Transformationsvorschriften benötigt. Sie beschreiben nicht-rigide Transformationen der Anatomie der 4D-CT-Phasen in eine Referenzphase. Die Aufnahme von 4D-CTs und die Berechnung der Transformationsvorschriften waren nicht Teil der Arbeit.

Ausgangspunkt für die 4D-Bestrahlungsplanung ist ein herkömmlicher Bestrahlungsplan, der auf der Referenzphase des 4D-CTs optimiert wird. Für die Dosisberechnung unter Bewegung wird dieser Referenzbestrahlungsplan auf 4D-CT-Phasen aufgeteilt. Grundlage der Zuteilung ist der zeitliche Verlauf der Tumortrajektorie und der Bestrahlungszeitpunkt jedes einzelnen Rasterpunkts. Durch die Aufteilung entstehen Kombinationen aus Teil-Bestrahlungsplänen und zugehörigen 4D-CT-Phasen. Damit kann pro Bewegungsphase eine physikalische Teil-Dosis berechnet werden. Die Teil-Dosen werden anhand der oben genannten Transformationsvorschriften in die Referenzphase transformiert. Die Gesamtdosis in der Referenzbewegungsphase ergibt sich durch Summation der transformierten Einzeldosen.

Für bewegungskompensierte Bestrahlungen müssen während der Bestrahlungsplanung Kompensationsparameter-Wertetabellen berechnet werden. Diese für jeden Bestrahlungspunkt vorberechneten Werte werden zum Zeitpunkt der Bestrahlung angewendet, um Lage und Sollintensität anzupassen. Vorgaben für den Zugriff auf die Wertetabelle sind der Rasterpunkt und die zum Bestrahlungszeitpunkt aktive Bewegungsphase. Ziel der Anpassung ist es, unabhängig von der Bewegungsphase im Tumor die Referenzdosis zu applizieren. Die Lage eines Bragg-Maximums ist stark von der durchstrahlten Gewebedichte abhängig, die sich durch Organbewegung ändern kann. Daher muss die Anpassung der Strahlage dreidimensional erfolgen. Die Transformationsvektoren werden als Teil der Wertetabelle vorberechnet. Die Messung der Tumortrajektorie während der Bestrahlung kann nur zur Bestimmung der Bewegungsphase verwendet werden. Ein direkter Rückschluss auf den notwendigen Kompensationsvektor ist aufgrund der zu erwartenden Dichteänderungen nicht möglich.

Die Erweiterungen des Bestrahlungsplanungssystems wurden durch Experimente erfolgreich validiert. Innerhalb der Bestrahlungsplanung werden zur Dosisberechnung unter Bewegung sowohl für bewegungskompensierte als auch für unkompensierte Strahlapplikation im

Wesentlichen die gleichen Methoden verwendet. Für eine Validierung der Berechnungsmethoden kann daher die am besten geeignete Technik verwendet werden. Gewählt wurden Bestrahlungen ohne Bewegungskorrektur, da sie in bewegten radiographischen Filmen prägnante Schwärzungsmuster verursachen. Die Muster sind sehr sensitiv auf minimale Veränderungen der Film- oder Rasterscannerbewegung. Sie eignen sich daher hervorragend für einen Vergleich zwischen experimenteller und berechneter Schwärzungsverteilung.

Die Validierung der Berechnung bewegungskompensierter Bestrahlungen erfordert ein vollständiges Bewegungskompensationssystem, vor allem um die Implementierung der Kompensationsvektoren zu überprüfen. Ein solches System wurde als Erweiterung eines existierenden Systems zur Anpassung der Strahlage (*3D-Online Motion Compensation* [Grö04]) aufgebaut. Die Erweiterung betraf die Ansteuerung, um Kompensationsparameter zu berücksichtigen, und die Bewegungserfassung, für die ein kalibriertes IR-Kamerasystem integriert wurde. Ziel der Erweiterung war nicht die technische Optimierung des Gesamtsystems. Daher ergeben sich unter anderem nicht zu vernachlässigende Latenzzeiten zwischen Bewegungserfassung und der eigentlichen Kompensation. Die Latenzzeiten wurden aus den experimentellen Daten bestimmt und in der Simulation berücksichtigt. Die Verzögerungen bei der Kompensation führen zu deutlichen Strukturen in den gemessenen Filmsignalen und erleichtern daher den Vergleich zwischen Rechnung und Experiment. Die Validierung der Dosisberechnung und Bestrahlungsplanung unter Bewegung sowie der unter Bewegungskompensation war erfolgreich.

Unter Verwendung der erweiterten Bestrahlungsplanung und klinischer Daten von Lungentumorpatienten wurden verschiedene Techniken zur Reduktion des Bewegungseinflusses verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass bewegungskompensierte, unterbrochene und mehrfache Bestrahlung sowie Bestrahlungen mit passiver Energiemodulation in Frage kommen, um die geplante Dosisbelegung des Zielvolumens zu gewährleisten. Bei Bewegungskompensation ist eine Korrektur der Vorbestrahlung notwendig, um Unterdosierungen zu vermeiden. Die anderen Techniken erfordern adäquate PTVs, deren Konstruktion den Einfluss von Dichteänderungen berücksichtigen muss. Im Vergleich zu Bewegungskompensation erhöht sich aufgrund des vergrößerten PTV die mittlere Lungendosis auf 115 % für unterbrochene Bestrahlung, auf 140 % für Mehrfachbestrahlung und auf bis zu 190 % für passive Energiemodulation. Bei Mehrfachbestrahlung und Bestrahlung mit passiver Energiemodulation weicht die nicht korrigierte Bewegung außerdem den Dosisgradienten zwischen Tumor und gesundem Gewebe auf. Unterbrochene Bestrahlung dauert bei 30 % der Atemperiode als Bestrahlungsfenster außerdem etwa 2.5-fach länger als Bestrahlung mittels Bewegungskompensation.

Das um Bewegungskompensation erweiterte Rasterscanverfahren hat das Potential auch atembewegte Tumore mit hoher Konformität zu bestrahlen. Bevor eine klinische Anwendung in Betracht kommt, sind jedoch noch einige Aspekte zu bearbeiten. Die Bestrahlungsplanung muss erweitert werden, um die Berechnung der biologisch wirksamen Dosis unter Bewegungskompensation zu ermöglichen. Für die technische Umsetzung ist eine vollständige Integration des Kompensationssystems notwendig, in deren Rahmen auch eine technische Optimierung stattfinden muss. Die Integration betrifft sowohl die einzelnen Komponenten des Bewegungskompensationssystems, als auch die Einbindung in das Kontroll- und Sicherheitssystem. Weitaus komplexer sind klinische Aspekte. Große Bedeutung haben dabei die Gültigkeit von 4D-CT und Transformationsvorschriften. Diese müssen vom Zeitpunkt der Datenaufnahme bis zur letzten Bestrahlung gültig sein. Gegebenenfalls muss eine wiederholte Datenaufnahme und damit auch Bestrahlungsplanung erfolgen. Um Bewegungskompensation weitestgehend ohne Verzögerungen durchführen zu können, ist voraussichtlich auch ein geeignetes Modell erforderlich, das die Tumortrajektorie im Sub-Sekundenbereich patientenspezifisch vorhersagen kann.

Anhang A

Transformationsparameter zwischen den Bewegungsphasen des 4D-CT

A.1 Berechnung der Transformationen

Die Transformationen zwischen zwei 4D-CT Phasen können im Allgemeinen nicht affin dargestellt werden, indem jeder 3D-Vektor (beispielsweise ein Voxelmittelpunkt) durch Multiplikation mit einer 4×4 Matrix (12 Freiheitsgrade, je 3 für Translation, Rotation, Skalierung und Scherung) transformiert wird. Nicht affine Transformationen werden auch nicht-rigide Transformationen genannt. Für die Beschreibung nicht-rigider Transformationen existieren diverse Möglichkeiten, ein Überblick ist in [Har93, Les99] gegeben. In den Simulationen wurde innerhalb des GTV eine rigide Transformation verwendet (nur Translation und Rotation). Die Berechnung rigider Transformationen ist analog zu der folgenden Beschreibung für nicht-rigide Transformationen. Parametrisierung und Durchführung der Transformation sind jedoch wesentlich einfacher, da eine 4×4 -Matrix mit nur sechs Parametern verwendet werden kann.

Die verwendeten Transformationen wurden von E. Rietzel mit dem `vtkCISG`-Paket von Hartkens et al. berechnet [Rie05b, Har93]. Die von Rietzel und Hartkens verwendeten Methoden werden im Folgenden zusammengefasst.

Für die Berechnung werden im Wesentlichen drei Komponenten benötigt: eine **Vergleichsgröße**, die den Unterschied zwischen den beiden 4D-CT-Phasen quantifiziert,¹ eine **Transformation**, die CTs ineinander überführt, und eine **Optimierungsroutine**, die die freien Parameter der Transformation so verändert, dass die Vergleichsgröße minimal wird. Für die Interpretation der Ergebnisse ist insbesondere die Transformation und deren Visualisierung wichtig.

Die Transformation wird über ein zu Beginn regelmäßiges Gitter an Kontrollpunkten beschrieben (Gitterabstand ≈ 15 – 25 mm), die jeweils über eine dreidimensionale Translation $\vec{\phi}$ verändert werden können ($3 \times N_{\text{Gitterpunkte}}$ freie Optimierungsparameter, siehe Abbildung A.1 a). Nicht-rigide Transformationen werden über **B-spline** Basisfunktionen Φ_i aus der Translation der nächsten Kontrollpunkte pro Raumrichtung berechnet (siehe Abbildung A.1). Da der Abstand der Kontrollpunkte zwischen 15 und 25 mm lag, haben Kontrollpunkte aus einem Volumen von mindestens $(45 \text{ mm})^3$ Einfluss auf die Transformation eines Punktes. Dieser relativ weitreichende lokale Einfluss der Kontrollpunkte begründet auch, warum selbst bei Verwendung der nicht-rigiden Transformationen abrupte Wechsel (beispielsweise der Lunge-Brustkorb-Übergang) schlecht beschrieben werden können. Da das Interesse an einer richtig transformierten Lunge lag, fand die Optimierung der nicht-rigiden Transformationen nur auf Lungenvolumen und Mediastinum statt, demnach ist das Ergebnis einer Transformation auch nur dort gültig. Bei nicht-rigider Optimierung wird zunächst eine affine Transformation berechnet. Darauf aufbauend wird über das zu registrierende Volumen das Kontrollpunktgitter

¹Verwendet wurde in der Regel die Summe der quadrierten HU-Unterschiede aller Voxel.

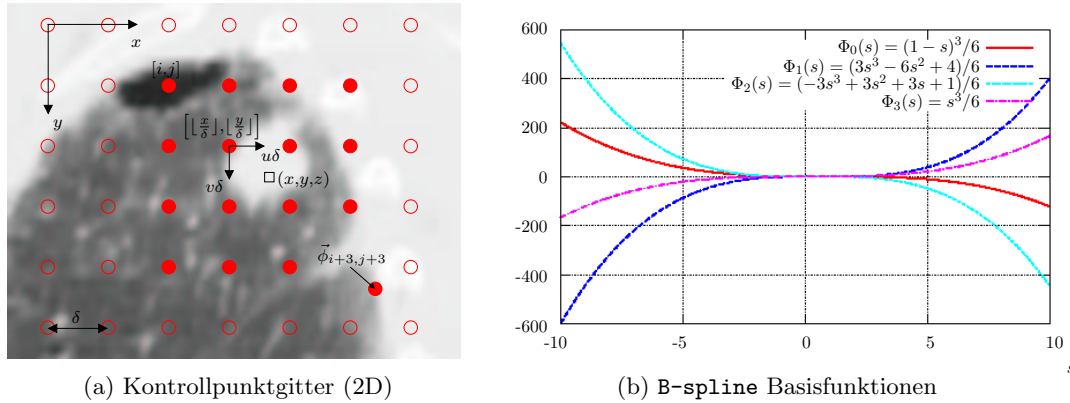


Abbildung A.1: Die Parametrisierung der nicht-rigiden Transformation findet über ein Gitter an Kontrollpunkten (Abstand $\delta \approx 15\text{--}25\text{ mm}$, rote Kreise) statt. (a) Auf die Transformation \vec{u} eines dreidimensionalen Punktes (x, y, z) hat die dreidimensionale Translation $\vec{\phi}$ von 16×4 unabhängigen Kontrollpunkten Einfluss (rote Punkte). (b) Pro Raumrichtung wird der Einfluss mittels Basisfunktionen Φ_i gewichtet:

$$\vec{u}(x, y, z) = \sum_{l=0}^3 \sum_{m=0}^3 \sum_{n=0}^3 \Phi_l(u) \Phi_m(v) \Phi_n(w) \vec{\phi}_{i+l, j+m, k+n}$$

mit $i = \lfloor \frac{x}{\delta} \rfloor - 1$, $j = \lfloor \frac{y}{\delta} \rfloor - 1$, $k = \lfloor \frac{z}{\delta} \rfloor - 1$ und $u = \frac{x}{\delta} - \lfloor \frac{x}{\delta} \rfloor$, $v = \frac{y}{\delta} - \lfloor \frac{y}{\delta} \rfloor$, $w = \frac{z}{\delta} - \lfloor \frac{z}{\delta} \rfloor$ (nach [Har93]).

gelegt. Eine lokale Beschränkung affiner Transformationen ist nicht möglich. Daher werden bei Anwendung der resultierenden Gesamttransformation auch Volumenelemente außerhalb des zu registrierenden Volumens transformiert.

Ein Volumen wird anhand der B-spline Darstellung über lineare oder *nearest-neighbour* Interpolation transformiert. Falls nicht anders darauf hingewiesen wird, wurde für die Transformation der CT-Phasen oder Dosisvolumina lineare Interpolation verwendet. Ein Beispiel ist in Abbildung A.2 gezeigt.

A.2 Anwendung der Transformationen

Innerhalb der um Bewegung erweiterten Version von TRiP werden die Transformationsvorschriften zwischen den Bewegungsphasen eines 4D-CT verwendet, um die dreidimensionalen Dosisverteilungen in die Referenzphase und die anatomische Position der Bragg-Maxima des Referenzplans aus der Referenzphase $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$ in die anderen Bewegungsphasen \mathcal{CT}_i zu transformieren. Für beide Methoden mussten die Bibliotheken des `vtkCISG`-Pakets erweitert werden. Auf die Erweiterungen und insbesondere deren Anbindung an TRiP wird im Folgenden eingegangen.

Transformation der Dosisverteilungen

Um Datenverteilungen mit bestehenden Transformationsvorschriften (`.dof`-Dateien) zu transformieren, existiert das Programm `vtktransformation`. CT- und Dosisverteilungen liegen in TRiP als Datenwürfel vor (`.ctx` beziehungsweise `.dos`), jeweils mit einer zugehörigen Header-Datei (`.hed`), aus der Anzahl, Größe und Datenart der Voxel hervorgehen. `vtkCISG` kann auf

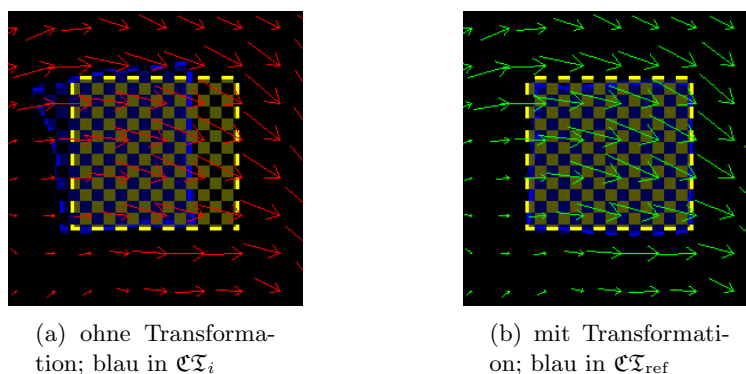


Abbildung A.2: Beispiel einer nicht-rigiden Transformation. Schachbrettartig überlagert sind in einer Schicht der Datensätze die $\mathcal{C}_{T_{ref}}$ -Phase (gelb) und eine der \mathcal{C}_{T_i} (blau). Die Volumina sind Quader, deren Randvoxel einen dreifach höheren Wert haben als die restlichen Voxel, so dass Deformationen gut erkennbar sind. In (a) ist die nicht transformierte \mathcal{C}_{T_i} gezeigt. Rot überlagert sind die notwendigen Translationen von \mathcal{C}_{T_i} nach $\mathcal{C}_{T_{ref}}$. In (b) ist das Volumen in der $\mathcal{C}_{T_{ref}}$ gezeigt. Die Übereinstimmung zur Referenz (blau) ist gut. Grün überlagert ist die erfolgte Translation. Die überlagerten Vektoren sind eine zweidimensionale Visualisierung der notwendigen Transformation und nicht die Kontrollpunktverschiebung.

Dateien unter anderem im *Mayo Analyze*-Format² zugreifen, welches bis auf die Header-Datei dem in TRiP verwendeten Dateiformat entspricht. Die zuständige Routine `CISGFile` konnte daher verhältnismäßig einfach um Im- und Export von TRiP-Volumendaten erweitert werden, da sich der Vorgang auf die Interpretation der `.hed`-Dateien beschränkte.

Die Anbindung an TRiP erfolgte anhand des in TRiP integrierten `shell`-Kommandos über `ssh`, da `vtkCISG` unter Linux installiert wurde.³ Bei Transformation einer Dosisverteilung ist es selbst bei Verwendung von `float`-Genauigkeit⁴ sinnvoll, die absolute Dosis zu skalieren (Faktor 10^4 – 10^6), um die Genauigkeit zu erhöhen. Zur Anpassung der Koordinatensysteme von Transformationsvorschrift und TRiP war es außerdem notwendig, die Daten vor und nach der Transformation (in mehreren Richtungen) zu spiegeln.

Für die Transformation des gesamten Volumens waren zwei Transformationen notwendig. Erstens musste die rigide Transformation angewendet werden, um das GTV zu transformieren. Für die Transformation der Lungen und des Mediastinums wurde zweitens die nicht-rigide Transformation berechnet. Die beiden nur eingeschränkt gültigen Dosisdatensätze wurden entsprechend kombiniert, um einen vollständig gültigen Datensatz zu erhalten.

Handelt es sich um reine Translationen kann die Transformation auch innerhalb von TRiP stattfinden. Dazu wurde eine neue Funktion implementiert (`cubemove`), die basierend auf linearer Interpolation einen dreidimensionalen Datensatz transformiert. Diese Funktion wird unter anderem bei der Berechnung von Filmsignalen verwendet, da Filme nur rein lateral bewegt werden können.

²<http://www.mayo.edu/bir/PDF/ANALYZE75.pdf>

³Um in TRiP weiterhin `.exec`-Skripte verwenden zu können, wurde zur Vermeidung der Passwortabfrage ein öffentlich/privates Schlüsselpaar verwendet.

⁴`double`-Präzision wird von `vtkCISG` nicht unterstützt.

Transformation einzelner Bragg-Maxima Positionen

Um die Lage der Bragg-Maxima Positionen aus der $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$ in die \mathcal{CT}_i zu transformieren, wird auch auf die berechneten Transformationsvorschriften zugegriffen. Handelt es sich um reine Translationen, ist der Schritt trivial und findet in TRiP statt. Bei Patientendaten sind die Transformationen im Allgemeinen nicht-rigide. Für die Bestimmung der Lage eines Voxels in \mathcal{CT}_i wird derzeit ein für diesen Zweck implementiertes, auf den Bibliotheken von `vtkCISG` basierendes Programm benutzt (`vtktransformpoint`), welches mit TRiP über eine TCP/IP Schnittstelle kommuniziert. `vtktransformpoint` liest dafür die Transformationsvorschriften in alle \mathcal{CT}_i ein. Von TRiP gesendet werden die Lage des Voxels in $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$ und die gewünschte CT-Phase i , zurückgegeben wird nach der Transformation die Lage in \mathcal{CT}_i .

Anhang B

Technische Details der Datenaufnahme

Für die Auswertung aller Messungen und für die Durchführung von bewegungskompensierten Experimenten war die Messung einiger Parameter erforderlich. Dieses Kapitel beschreibt die Details von experimenteller Durchführung und Auswertung. Da Aufbau und Auswertung von Experimenten mit Bewegungskompensation die Experimente ohne Bewegungskorrektur beinhalten, wird auf letztere nicht konkret eingegangen.

Für die Simulation des Bestrahlungsvorgangs mussten die **Trajektorie der Zielbewegung** und die **Fluenzverteilung** zeitlich aufgelöst gemessen werden. Um die Daten in der Simulation verwenden zu können, war eine **zeitliche Korrelation** erforderlich. Zur Anwendung der Transformationsparameter wurde außerdem die **Nummer des aktuell bestrahlten Rasterpunktes** des Bestrahlungsplans benötigt. Auf die einzelnen Methoden wird in den folgenden Abschnitten detailliert eingegangen.

B.1 Trajektorie der Zielbewegung

In den bisherigen Experimenten wurden Filme als Detektor verwendet, die an einem Filmhalter mit Hilfe eines Schlittens periodisch bewegt wurden. Die Messung der Filmbewegung erfolgte durch ein kalibriertes Kamerasystem. Messobjekt war eine am Schlitten befestigte Infrarot-Leuchtdiode. Die Kamera¹ ist mit einem monochromen CCD-Sensor bestückt (1024 × 768 Pixel, 10 bit) und kann über das **Camera-Link** Protokoll und einen *Framegrabber*² per PC mit bis zu 40 fps ausgelesen werden. Ansteuerung und Datenanalyse erfolgte über **LabView**³ unter **Microsoft Windows XP** und das in **LabView** integrierbare Paket **IMAQ Vision**. Als Objektiv wurde ein **Zoom-Objektiv** (Brennweite 12.5–75 mm) verwendet, auf das ein **IR-Transmissionsfilter** montiert werden kann.

B.1.1 Kalibrierung

Um die Position der Leuchtdiode ortsauflösend zu erhalten, muss die Kamera kalibriert werden, das heißt eine Umrechnung des pixelierten Bilds in Laborkoordinaten erfolgen. Eine übliche und in **IMAQ-Vision** integrierte Methode ist die Verwendung eines regelmäßigen Punktrasters. Das Raster wird (ohne Verwendung des IR-Filters) von der Kamera erfasst (siehe Abbildung B.1). Der definierte Abstand der Mittelpunkte ist der erste Schritt der Kalibrierung, da somit in senkrechter und horizontaler Richtung die Umrechnung zwischen Pixeln und Laborgeometrie möglich ist. Die Kalibrierung erfolgt bezüglich eines zuvor definierten Ursprungs und innerhalb einer *region-of-interest* (ROI). Als Ursprung wurde die Position der im Isozentrum ausgerichteten IR-Leuchtdiode gemessen; die dazu notwendigen Schritte

¹SVS204MFCL, SVS-Vistek GmbH, Seefeld

²PCI-1428, National Instruments Germany GmbH, München

³National Instruments Germany GmbH, München

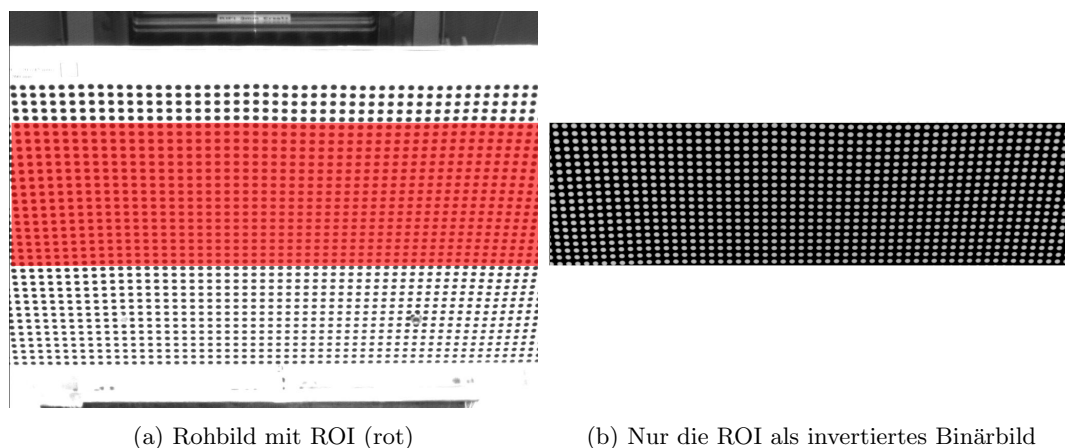


Abbildung B.1: Für die Kalibrierung des Kamerasystems wird ein regelmäßiges Raster aus Kreisen verwendet. Basierend auf dem Rohbild (a) wird eine ROI (rot) definiert, die alle Bewegungszustände der bewegten LED beinhalten muss. Die Kalibrierung findet nur innerhalb dieser ROI statt, da bei der Bewegungsverfolgung auch nur dieser Bildbereich zum PC übertragen und ausgewertet wird. Basis des Kalibrieralgorithmus ist ein Binärbild der ROI (b): Über den bekannten Abstand der Kreismittelpunkte und die Verformung von Raster und Kreisform können die Pixel in Laborkoordinaten übersetzt werden.

werden im nächsten Abschnitt beschrieben. Die Definition einer ROI beschleunigt die Positionsmessung, ohne dass Nachteile in Kauf genommen werden. Sie wird so definiert, dass alle Bewegungszustände der Leuchtdiode erfasst werden können. Die Beschleunigung geschieht dadurch, dass erstens nur die Grauwerte der Pixel innerhalb der ROI zum Rechner übertragen werden und zweitens das softwaretechnisch zu analysierende Bild kleiner wird, was alle mit der Pixelzahl skalierenden Prozesse (wie beispielsweise Mustersuche) beschleunigt.

Zusätzlich zum Abstand der Kreismittelpunkte kann über die Lage und Verzerrung der kreisrunden Punkte auf perspektivische Einflüsse und optische Abbildungsfehler korrigiert werden. Insbesondere perspektivische Fehler lassen sich nicht vermeiden, da die Kamera nicht im Lot der Kalibrierebene positioniert werden kann. Diese Richtung entspricht der Primärstrahlrichtung, so dass Strahlenschäden an der Kamera noch wahrscheinlicher wären. Die in Abbildung B.1 gezeigte Geometrie stammt von der Messung der Keilbewegungen. Da die Kamera die Keile und demnach auch das Kalibrierraster von schräg oben betrachtet, treten perspektivische Fehler auf, die durch den Kalibrieralgorithmus korrigiert werden.

B.1.2 Positionsmessung

Um die kalibrierte Position der Leuchtdiode zu bestimmen, wurde das mit IR-Filter gemessene Grauwertbild zunächst in ein binäres (schwarz-weißes) Bild umgewandelt (Abbildung B.2). Dazu wird ein Grauwertfenster definiert, innerhalb dessen alle Pixel auf schwarz und außerhalb dessen alle Pixel auf weiß gesetzt werden. Die eigentliche Positionsmessung erfolgte über eine Funktion, die im binären Bild nach Blobs sucht und den Mittelpunkt des einhüllenden Rechtecks (roter Rahmen in Abbildung B.2c) bestimmt. Diese zweidimensionale Position wurde mit dem Zeitstempel des in **LabView** integrierten Millisekundenzählers in eine Datei protokolliert.

Um die Genauigkeit der Positionsmessung zu überprüfen, wurden Experimente durchgeführt, bei denen unter verschiedenen Abständen (bis 2500 mm) und Winkeln (bis 45°)

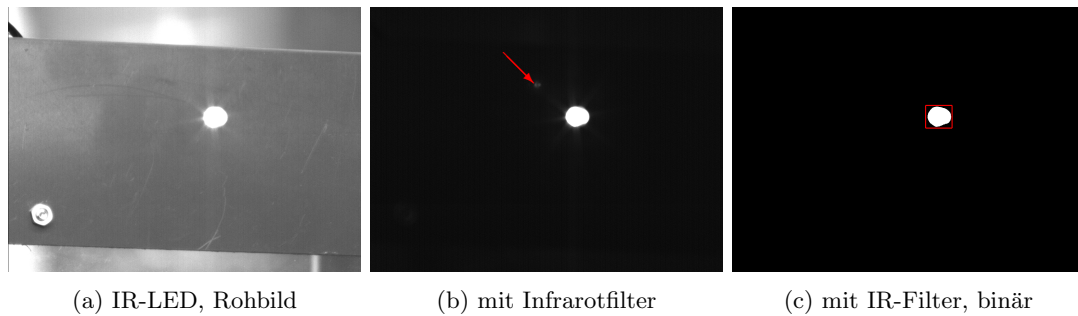


Abbildung B.2: Zur Messung der Filmbewegung wird eine an den Schlitten montierte Infrarot-Leuchtdiode verwendet. Gezeigt ist das Rohbild ohne Anwendung des Infrarotfilters (a), das Bild bei Anwendung des Filters (b), das bereits ohne Bildbearbeitungsschritte annähernd binär ist. Bild (b) wird in das Binärbild (c) umgewandelt, indem ein Bereich der Grauwerte auf „weiß“ und der Rest auf „schwarz“ gesetzt wird. Die Leuchtdiode ist dann ohne Artefakte (Pfeil in (b)) über eine Teilchenerkennung detektierbar (roter Rahmen). Als Position wird der Mittelpunkt des Rahmens verwendet.

zwischen Lot der Kalibrierebene und Strahlengang die Abweichung zwischen der kamerabasierten und der Messung durch einen Messwertgeber (Präzision $20\ \mu\text{m}$ [Web00]) bestimmt wurde. Sie lag bei der in den Experimenten verwendeten Geometrie unter $0.3\ \text{mm}$.

B.2 Fluenzverteilung

Die Simulation erfordert zur Berechnung des Bestrahlungsfortschritts die Fluenzverteilung der Bestrahlung, da diese auch im Kontrollsystem verwendet wird, um die Geschwindigkeit des intensitätsgesteuerten Raster-scanners zu kontrollieren. Zur Steuerung der Bestrahlung erfolgt die Intensitätsmessung alle $12.5\ \mu\text{s}$ in großflächigen Ionisationskammern, der gemessene Strom wird vorverstärkt und im Kontrollsystem (IMS-Modul) mit 12 bit digitalisiert. Um Beginn und Ende einer Extraktion zu detektieren, wird in Spillpausen der Dunkelstrom gemessen. Zur Diskriminierung der tatsächlichen Bestrahlung ist im Bestrahlungsplan (.sam Datei) basierend auf diesem Dunkelstrom und der verwendeten Intensitätsstufe eine Schwelle festgelegt, oberhalb derer „Strahl-an“ definiert ist.

Diese Diskriminierung findet in der Software des Kontrollsystems statt, auf die ein Zugriff nicht möglich ist, weil der Speicher der Kontrollsystemrechner nicht ausreicht, um die anfallende Datenmenge zu sichern [Ott04]. Das Signal ist als visuelles Kontrollsignal (für das Oszilloskop in der Bedienkonsole des TKR) zwar verfügbar und wurde mittels eines Speicheroszilloskops⁴ auch mit Millisekundenauflösung und 8 bit vertikaler Auflösung gemessen, es eignet sich jedoch nicht als Berechnungsgrundlage des Bestrahlungsfortschritts. Der Grund liegt in dem zu großen Untergrundrauschen, welches höher ist als die zur Diskriminierung festgelegte Schwelle (innerhalb des Kontrollsystems beträgt das Signalrauschen etwa $60/4096 \approx 1.5\%$ in der durch das Oszilloskop gemessenen Digitalisierung $\approx 4\%$).

Als Alternative wurde daher der Zeitpunkt des Wechsels zwischen Bestrahlungspunkten gemessen, der vom Kontrollsystem in Form eines TTL-Pulses signalisiert wird. Die Detektorbewegung ist während der Bestrahlung eines Punktes aufgrund der Bestrahlungsdauer von $< 10\ \text{ms}$ vernachlässigbar. Da die Bestrahlung eines Punktes durch Spillwechsel unterbrochen

⁴Waverunner 6030A, LeCroy, Heidelberg

sein kann, und da eine zeitliche Synchronisation mit der Messung der Detektortrajektorie erforderlich ist, wurden zusätzlich die vom Kontrollsystem generierten TTL-Pulse zu Beginn einer Extraktion (Event 46), zum Ende der Extraktion (Event 51) und zum Ende einer Isoenergieschicht (Event EOP) gemessen.

Die Messung erfolgte im **Multi-Branch-System**⁵, das auf LynxOS basiert. Es wurde auf einem CVC⁶ betrieben, einem auf dem Motorola 68030 Prozessor basierenden *front-end* Computer in Form eines CAMAC Einschubs. Die genannten TTL-Signale und ein generiertes 10 μ s Zeitsignal wurden jeweils in einem Kanal eines *Scalers*⁷ gezählt. Über ein GSI Trigger-Modul, das für MBS notwendig ist, wurden die eintreffenden TTL-Signale so kombiniert, dass das MBS bei jedem Signal die Kanäle des Zählers ausliest und über TCP/IP per *remote file input/output* (RFIO) sichert. Die für MBS benötigte `f_user.c` basierte auf einer Version von D. Schardt. Gesteuert wurde MBS über `telnet` vom TKR aus.

B.3 Zeitliche Synchronisation

Innerhalb der Simulation müssen Bestrahlungszeit der einzelnen Rasterpunkte und die Trajektorie der Filmbewegung zeitlich synchronisiert sein. Da die Messungen auf zwei unabhängigen Rechnern stattgefunden haben und jeweils nur relative Zeiten gemessen wurden, ist eine Synchronisation notwendig. Diese erfolgte anhand von Start und Ende der Extraktionen. In MBS liegt dieses Signal vor, um über Spillgrenzen hinaus bestrahlte Punkte zu detektieren, innerhalb LabView wurde die Messung durch eine digitale IO-Karte⁸ realisiert. Ein weiterer Kanal der DIO-Karte wurde verwendet, um den Motor zur Filmbewegung zu starten, was eine definierte Anfangsphase der Bewegung ermöglicht. Da der Rechner zur Datenaufnahme im CaveM stehen muss, erfolgte dessen Steuerung über eine *Remote Desktop* Verbindung vom TKR aus.

B.4 Erweiterungen für Bewegungskompensation

Die in den letzten Abschnitten genannten Messungen erlauben die Simulation von Bestrahlungen ohne Bewegungskorrektur und bilden die Basis für bewegungskompensierte Bestrahlungen. Für letztere ist außer der vorliegenden Filmbewegungstrajektorie die Messung des Bestrahlungsfortschritts (Punktwechsel) und die Kommunikation mit dem 3D-OMC-System für die eigentliche Durchführung der Kompensation notwendig.

B.4.1 Details der Ansteuerung des 3D-OMC Systems

Die Soft- und Hardware für die Ansteuerung des 3D-OMC-Systems wurde von Grözinger entwickelt und getestet [Grö04]. Da die Verifikation von lateraler und longitudinaler Kompensation unabhängig voneinander erfolgte und zum damaligen Zeitpunkt noch keine Bestrahlungsplanung mit 4D-CT-Basis und Berechnung von Kompensationsvektoren vorlag, musste die Ansteuerungssoftware erweitert werden.

Die Software zur Steuerung der lateralen Kompensation über den Rasterscanner läuft auf der `e7_7`, da die Positionskorrektur über definierte Speicherbereiche mit der Software der

⁵GSI Entwicklung, <http://www-wnt.gsi.de/daq>, Ansprechpartner: N.Kurz@gsi.de

⁶GSI Entwicklung, Ansprechpartner: J.Hoffmann@gsi.de

⁷Modell S12, Joeger Enterprises Inc., East Northport, NY, USA

⁸PCI-6527, National Instruments Germany GmbH, München

Scanmagnete (`sams_1f.c` auf `SAMS`) kommuniziert. Der Datenaustausch kann über TCP/IP oder über eine Erweiterung des VME-Bus mittels CAMAC erfolgen. Dabei wird ein CVC als Kontrollrechner eines CAMAC-*crates* im *slave-mode* betrieben, so dass über *memory-mapping* direkt aus dem auf der `e7_7` laufenden C-Programm mit CNAF-Befehlen alle Module des *crates* ausgelesen werden können.

Die Steuerung des Keilantriebs für die longitudinale Kompensation erfolgt über LabView. Verwendet werden muss ein älterer Rechner unter MS Windows 95, da die Hardware zur Steuerung der Schrittmotore über eine ISA-Steckkarte erfolgt. Der Datenaustausch findet hier über TCP/IP statt.

B.4.2 Erweiterung der Ansteuerung

Für die Einbindung der Kompensationsparameter-Wertetabelle und der Messung des Bestrahlungsfortschritts wurden zwei Möglichkeiten getestet, wobei dem die Wertetabelle verwaltenden Rechner jeweils eine zentrale Bedeutung zukommt. Auf diesem Rechner fließen die Informationen zusammen und werden nach Bestimmung der Transformationsparameter auf die Kompensationssysteme verteilt.

Datenknoten auf der `e7_7`

Die Transformationsparameter-Wertetabelle wird eingelesen, was aufgrund des limitierten Speicherbedarfs bei großen Bestrahlungsplänen in Kombination mit vielen Bewegungsphasen bereits zu Problemen führt. Die Bewegungstrajektorie wird durch das externe Kamerasystem gemessen und über TCP/IP empfangen. Anhand der Amplitude wird über das in Abbildung 2.1 gezeigte Schema die aktive Bewegungsphase bestimmt. Zur Messung der aktuell betrachteten Punktnummer wird ein *scaler*⁹ im CAMAC-*crate* verwendet, der über den erweiterten VME-Bus ausgelesen werden kann. Anhand Bewegungsphase und Punktnummer wird aus der Wertetabelle der gültige Kompensationsvektor bestimmt. Die laterale Korrektur kann über den Speicherbereich im gleichen Programm erfolgen (alternativ zum vorberechneten Kompensationsvektor kann auch die vom Kamerasystem gemessene Position zur Kompensation verwendet werden). Die longitudinale Kompensation und die horizontale Strahlposition (für die Mitbewegung der Keile, um in der Mitte der aktiven Zone zu bleiben) werden über TCP/IP an die Keilsystemsteuerung übertragen. Nachteil dieser Variante ist die sequentielle Ansteuerung der beiden Kompensationssysteme, da die schnelle laterale Kompensation (Ansteuerung über Speicherbereich, Korrektur elektromagnetisch) vor der langsameren longitudinalen Kompensation (Übertragung per TCP/IP, mechanisches System) erfolgt.

Datenknoten im Kamerasystem

Alternativ können die Informationen im LabView-Programm des Kamerasystems verwaltet werden, was die gewählte Methode der in Abschnitt 3.4 beschriebenen Experimente war. Die Haupterweiterung liegt dabei in der Messung des Bestrahlungsfortschritts. Dazu wurde eine Zähler-Messkarte verwendet,¹⁰ um die vom Kontrollsystem generierten TTL-Pulse am Ende einer Punktbestrahlung zu zählen. Die Bestimmung des gültigen Kompensationsvektors erfolgte wie in der ersten Alternative. Für die Kommunikation mit den Kompensationssystemen wurde jeweils das TCP/IP-Protokoll benutzt. Als Sollwert zur Mitbewegung des Keilschwerpunkts wurde die gemessene Filmposition verwendet. Bei den durchgeführten Experimenten war es möglich, die gemessene Filmposition als Sollwert zur Mitbewegung des Keilschwerpunkts zu verwenden, da die horizontale Ausdehnung des bestrahlten Feldes geringer war als

⁹Modell S12, Joerger Enterprises Inc., East Northport, NY, USA

¹⁰PCI-MIO-16E-4, National Instruments Germany GmbH, München

die Breite der Überlappungszone. Im allgemeinen Fall müsste das Konzept erweitert werden, in dem beispielsweise die horizontale Strahlsollposition in der Wertetabelle aufgenommen und zur Korrektur verwendet wird. Im Vergleich zum Datenknoten auf der e7_7 liegt der Vorteil dieser Methode in der parallelen Kommunikation mit den Korrektursystemen.

B.5 Messung einer Gradationskurve

Eine Gradationskurve beschreibt die in einem Radiographiefilm hervorgerufene Schwärzung S in Abhängigkeit von der applizierten Fluenz F , beziehungsweise der Dosis D . Die Reaktion folgt einem sigmoiden Verlauf und kann analytisch über

$$\frac{S}{S_0} = 1 - e^{-\sigma F} = 1 - e^{-mD}$$

beschrieben werden, wobei σ der Aktivierungsquerschnitt und S_0 die Sättigungsschwärzung sind. S setzt sich aus $\tilde{S} - S_{\text{GS}}$ zusammen, wobei \tilde{S} die absolut gemessene Schwärzung und S_{GS} die Schwärzung des Filmgrundscheilers parametrisiert. Der Parameter m hat die Dimension Gy^{-1} und berechnet sich für Schwerionen nach [Bat00, S.83] durch

$$m = \frac{\sigma[\text{cm}^2]}{1.6 \cdot 10^{-9}} \frac{\rho[\text{g cm}^{-3}]}{\text{LET}[\text{keV } \mu\text{m}^{-1}]} \Big|_{\text{AgBr}}$$

wobei LET der Lineare Energietransfer und ρ die Dichte von AgBr (Silberbromid) sind.

Für die experimentelle Bestimmung des Verlaufs der Gradationskurve werden mit der gewünschten Primärenergie mehrere Felder (Größe $\approx 4 \times 4 \text{ cm}^2$, um homogene Schwärzungen zu erreichen) mit bis zur Sättigung des Films aufsteigenden Intensitäten bestrahlt (Intensitätskeil). Abbildung B.3 a zeigt die gemessene Schwärzung von je einem Intensitätskeil für $E = 100$ und $E = 300 \text{ MeV/u}$. Die Schwärzungen der Felder \tilde{S} und des Grundscheilers S_{GS} werden über einen Densitometer gemessen. In Abbildung B.3 b ist S als Gradationskurve in Abhängigkeit von der Fluenz aufgetragen. σ beziehungsweise m und die Sättigungsschwärzung S_0 der Gradationskurve ergeben sich durch Anpassung an die Funktionsvorschrift.

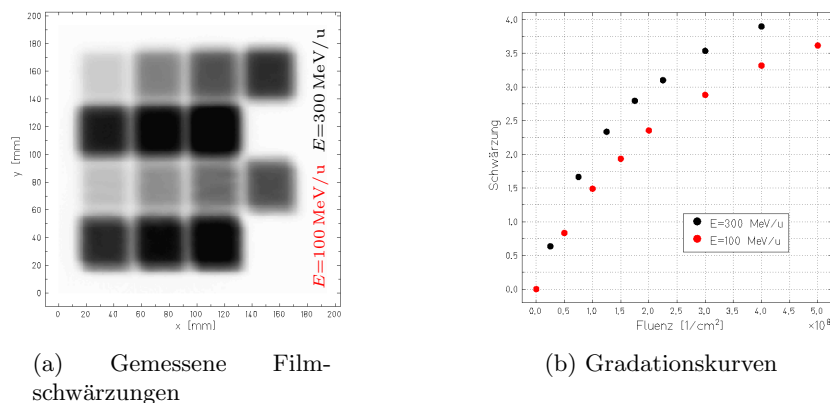


Abbildung B.3: Die notwendigen Schritte zur Bestimmung der Parameter einer Gradationskurve. (a) Gezeigt ist die experimentell bestimmte Filmschwärzung von zwei Intensitätskeilen. Pro Keil nimmt die Fluenz von Feld zu Feld zu und soll bis zur Sättigung des Films reichen. In (b) ist die grundscheilierbereinigte Schwärzung $\tilde{S} - S_{\text{GS}}$ in Abhängigkeit von Energie und Fluenz F aufgetragen.

Anhang C

Zusatzdaten vom Vergleich der Bestrahlungstechniken

C.1 Details der rigiden Transformation

Tabelle C.1 enthält die jeweils sechs Parameter der rigiden Transformationen zwischen den 4D-CT-Phasen aller in Kapitel 4 verwendeten Patientendatensätze. Vor Anwendung der Transformation mit `vtktransformation` muss der Datensatz in y - und z -Achsenrichtung gespiegelt werden. Außerdem sollte eine Skalierung um etwa 10^6 stattfinden, um die numerische Genauigkeit der Transformation zu gewährleisten. Die Transformationen wurden unter Anleitung von E. Rietzel mit `vtkareg` unter Zulassung rigider Freiheitsgrade berechnet. Zieldatensatz war die 5. 4D-CT Bewegungsphase, wobei alle Volumenanteile außer dem GTV₅ ausmaskiert waren, um deren Einfluss zu verhindern. Die Daten beziehen sich demnach auf die Transformation von \mathcal{CT}_i in \mathcal{CT}_5 und sind **nur innerhalb** des GTV₅ gültig.

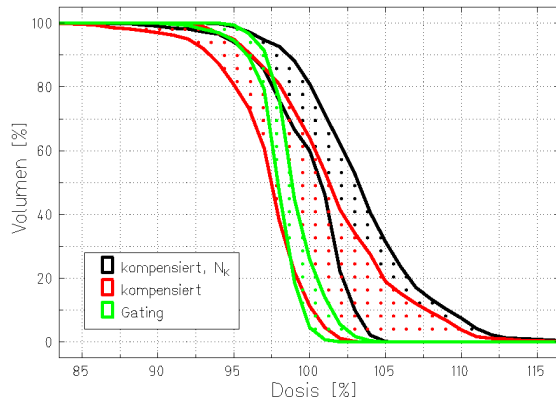
Tabelle C.1: Rigide Transformationen der Patientendatensätze aus Kapitel 4.

Datensatz	Phase	T_x	T_y	T_z	R_x	R_y	R_z
Patient _A	0	0.5	0.5	-2.2	1.2	0.0	-4.0
	1	0.8	-0.2	-2.0	2.0	0.0	-1.0
	2	0.2	2.0	-1.5	3.0	0.0	-1.0
	3	0.0	0.2	0.0	-0.8	0.0	0.0
	4	0.0	0.0	0.0	-1.0	0.0	0.0
	6	-0.2	0.0	0.5	-0.5	0.0	-2.0
	7	0.0	-1.0	0.5	2.0	0.0	0.0
	8	0.2	0.0	-0.5	2.2	0.0	-3.0
	9	0.5	-2.2	-1.2	1.2	0.0	-2.0
Patient _B	0	0.2	-0.2	-6.0	1.8	-0.5	0.0
	1	0.0	0.5	-5.5	1.0	0.2	0.8
	2	0.5	0.0	-2.0	0.5	0.5	0.0
	3	0.5	-0.2	-1.0	0.0	0.0	-0.5
	4	0.0	0.2	-0.5	-0.2	-0.2	0.0
	6	0.0	0.0	0.0	0.0	-0.2	0.0
	7	0.0	0.0	-1.0	0.2	-0.5	-0.2
	8	-0.2	-0.5	-1.8	1.5	-0.8	0.0
	9	0.2	-0.5	-4.2	2.5	-0.5	0.0
Patient _C	0	10.0	1.2	0.8	-0.5	-5.5	-7.2
	1	8.0	0.0	1.0	-0.2	-5.2	-9.0
	2	3.5	0.0	-0.5	0.0	-0.8	-6.5
	3	2.5	0.0	2.0	-1.5	-2.5	-3.0

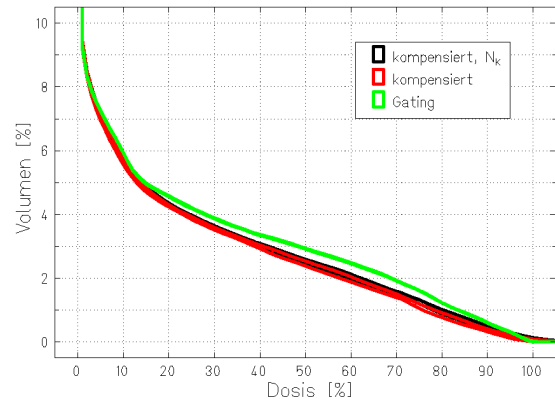
Fortsetzung **Tabelle C.1**

Datensatz	Phase	T_x	T_y	T_z	R_x	R_y	R_z
Patient _D	4	2.8	2.0	2.8	-4.5	-0.2	3.0
	6	0.5	0.0	-1.8	-0.5	1.5	0.8
	7	4.2	1.0	0.0	0.0	-2.0	2.0
	8	7.5	-2.0	-1.2	2.0	-1.5	-9.8
	9	9.5	0.0	-1.0	-1.0	-3.0	-7.5
	0	3.2	-0.2	-0.8	1.2	4.0	0.0
	1	3.0	0.2	-2.0	0.0	3.0	0.0
	2	2.5	2.0	-0.5	1.2	2.0	0.0
	3	2.2	1.8	-3.2	-0.8	0.0	0.0
	4	1.2	1.5	-1.0	-0.2	0.0	0.0
Patient _E	6	0.0	-2.0	0.0	0.5	0.0	0.0
	7	0.0	-2.5	3.8	-0.2	4.0	0.0
	8	2.2	-1.2	-1.0	1.8	2.2	0.0
	9	2.5	-1.5	-1.0	-0.8	4.0	0.0
	0	0.5	-3.5	1.0	-2.2	-4.0	0.0
	1	-2.0	1.0	-2.0	0.8	0.0	0.0
	2	-1.0	0.0	-0.8	-1.8	0.0	0.0
	3	0.0	-1.0	-0.5	-2.5	0.0	0.0
	4	0.0	0.0	0.0	-0.8	0.2	0.0
	6	-0.2	-1.0	-0.5	-0.8	0.0	0.0
7	-1.0	0.0	-1.0	1.8	0.0	0.0	
8	1.5	-4.5	1.8	-3.5	-3.8	0.0	
9	0.8	-3.5	1.2	-1.5	-4.0	0.0	

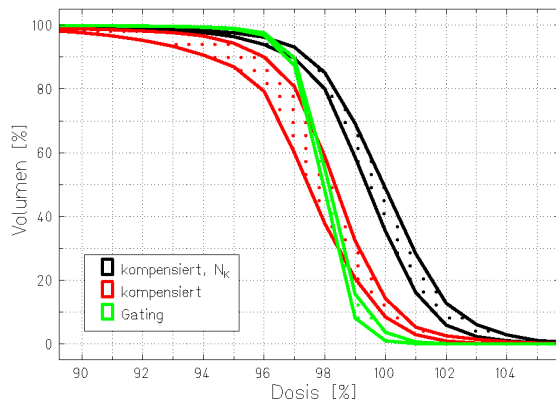
C.2 Die einhüllenden Dosis-Volumen-Histogramme für alle Patientendatensätze



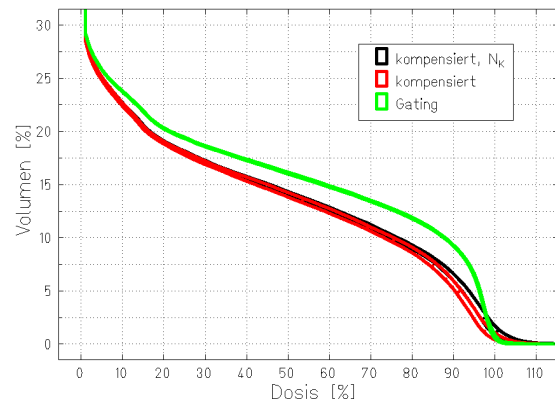
(a) Patient A, $GTV_{Ref.=5}$



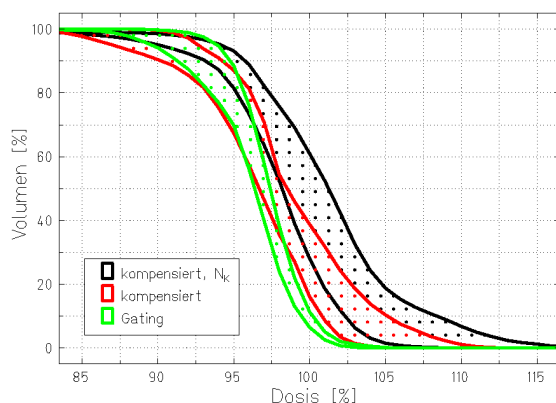
(b) Patient A, ipsilaterale Lunge- GTV_5



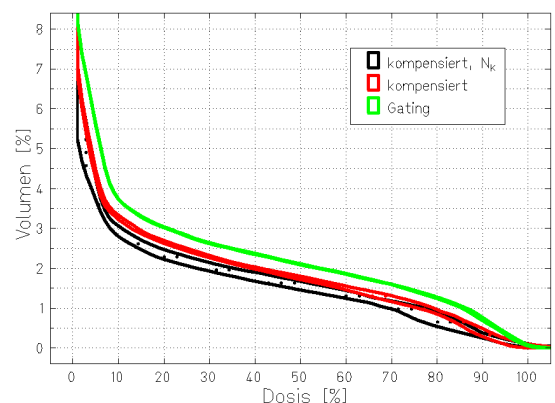
(c) Patient B, $GTV_{Ref.=5}$



(d) Patient B, ipsilaterale Lunge- GTV_5

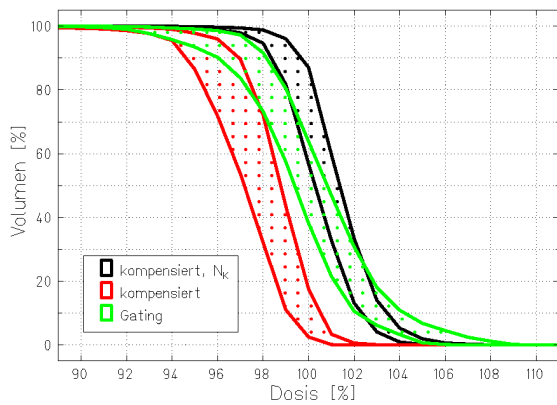


(e) Patient C, $GTV_{Ref.=5}$

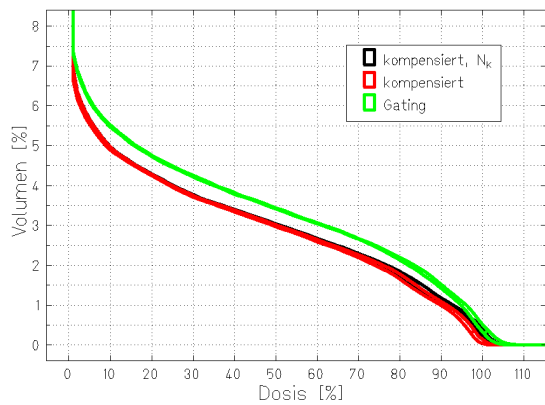


(f) Patient C, ipsilaterale Lunge- GTV_5

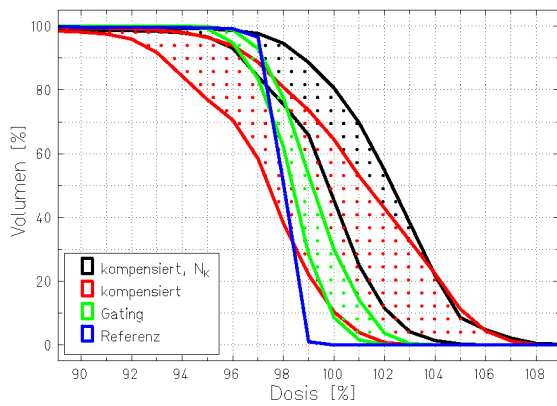
Abbildung C.1: Die einhüllenden DVHs für bewegungskompensierte und unterbrochene Bestrahlung. Gezeigt ist jeweils die Einhüllende aller zwölf Einzel-DVHs einer Bestrahlungstechnik für alle Patientendatensätze. Pro Patient sind die DVHs für das GTV_5 und die ipsilaterale Lunge ohne GTV_5 gezeigt.



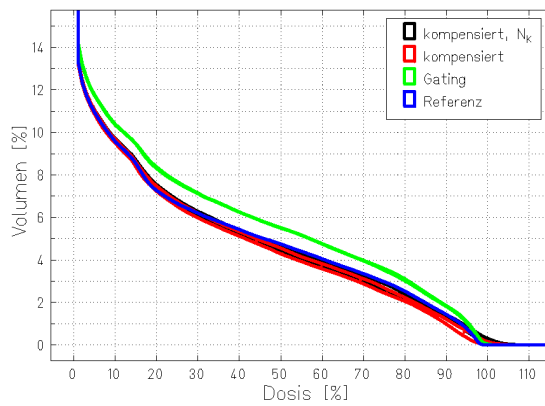
(g) Patient D , $GTV_{Ref.=5}$



(h) Patient D , ipsilaterale Lunge- GTV_5

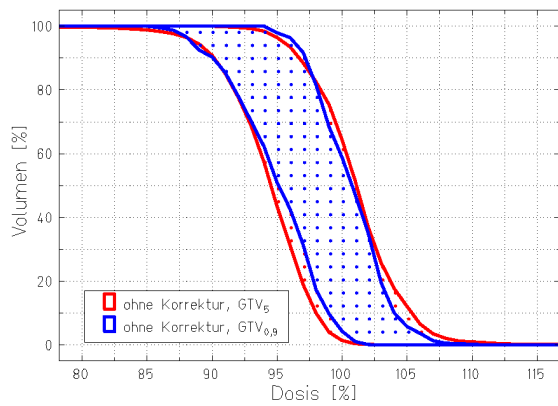


(i) Patient E , $GTV_{Ref.=5}$

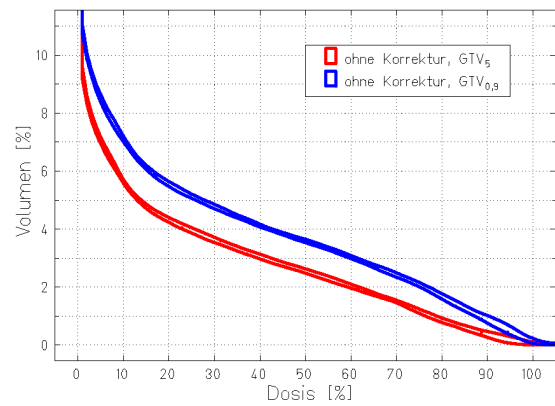


(j) Patient E , ipsilaterale Lunge- GTV_5

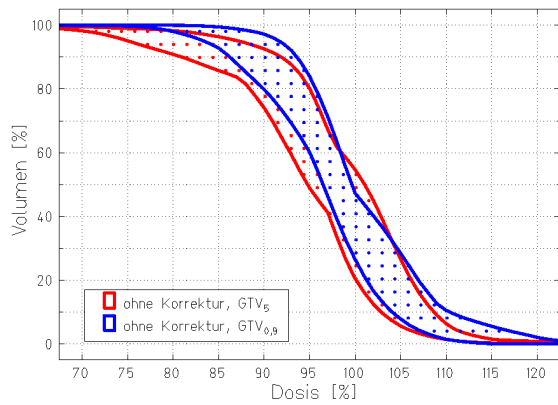
Abbildung C.1: Fortsetzung



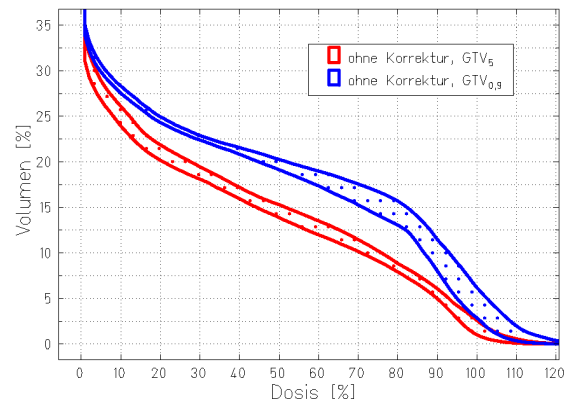
(a) Patient A, $GTV_{Ref.=5}$



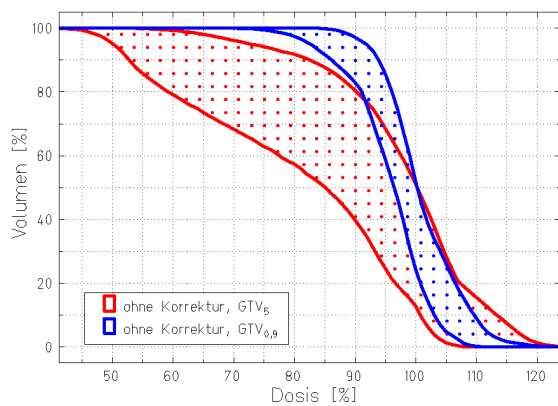
(b) Patient A, ipsilaterale Lunge-GTV₅



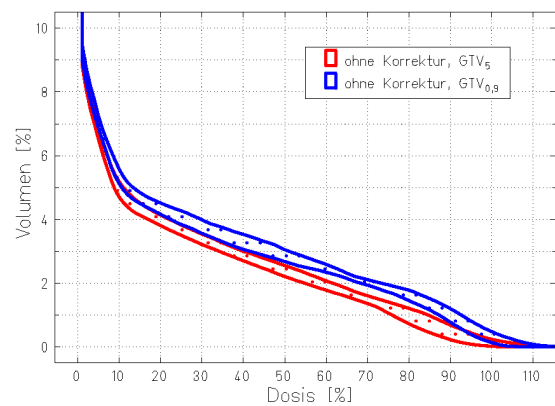
(c) Patient B, $GTV_{Ref.=5}$



(d) Patient B, ipsilaterale Lunge-GTV₅

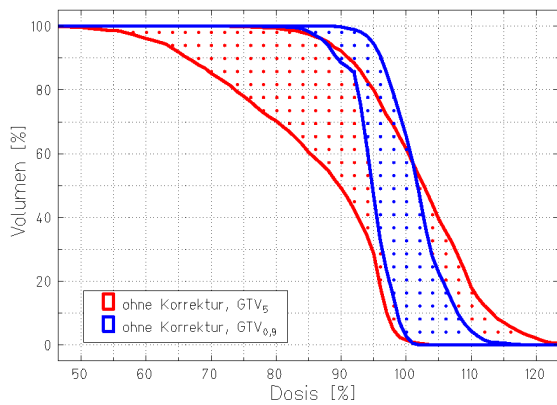


(e) Patient C, $GTV_{Ref.=5}$

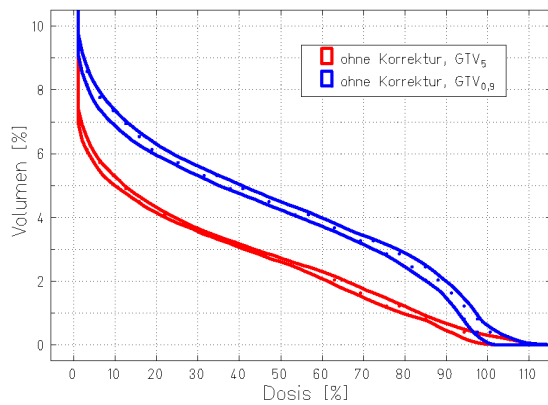


(f) Patient C, ipsilaterale Lunge-GTV₅

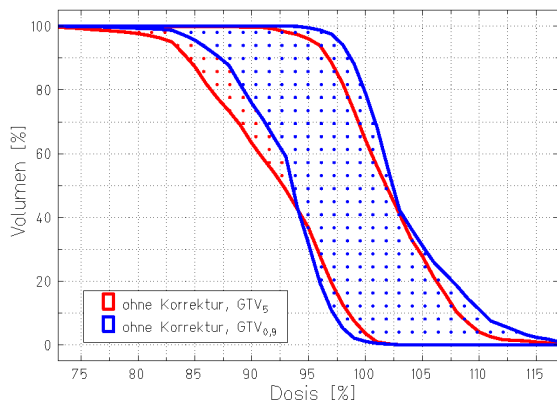
Abbildung C.2: Die einhüllenden DVHs bei Bestrahlung ohne Bewegungskorrektur. Gezeigt ist jeweils die Einhüllende aller zwölf Einzel-DVHs einer Bestrahlungstechnik für alle Patientendatensätze. Pro Patient sind die DVHs für das GTV_5 und die ipsilaterale Lunge ohne GTV_5 gezeigt.



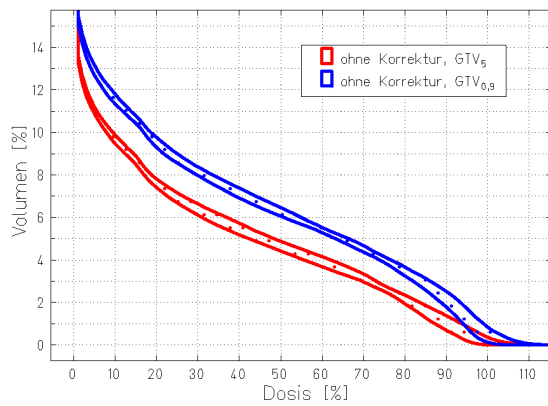
(g) Patient_D, $GTV_{Ref.=5}$



(h) Patient_D, ipsilaterale Lunge-GTV₅



(i) Patient_E, $GTV_{Ref.=5}$



(j) Patient_E, ipsilaterale Lunge-GTV₅

Abbildung C.2: Fortsetzung

C.3 Kompensationsvektor-Wertetabellen für alle Patienten

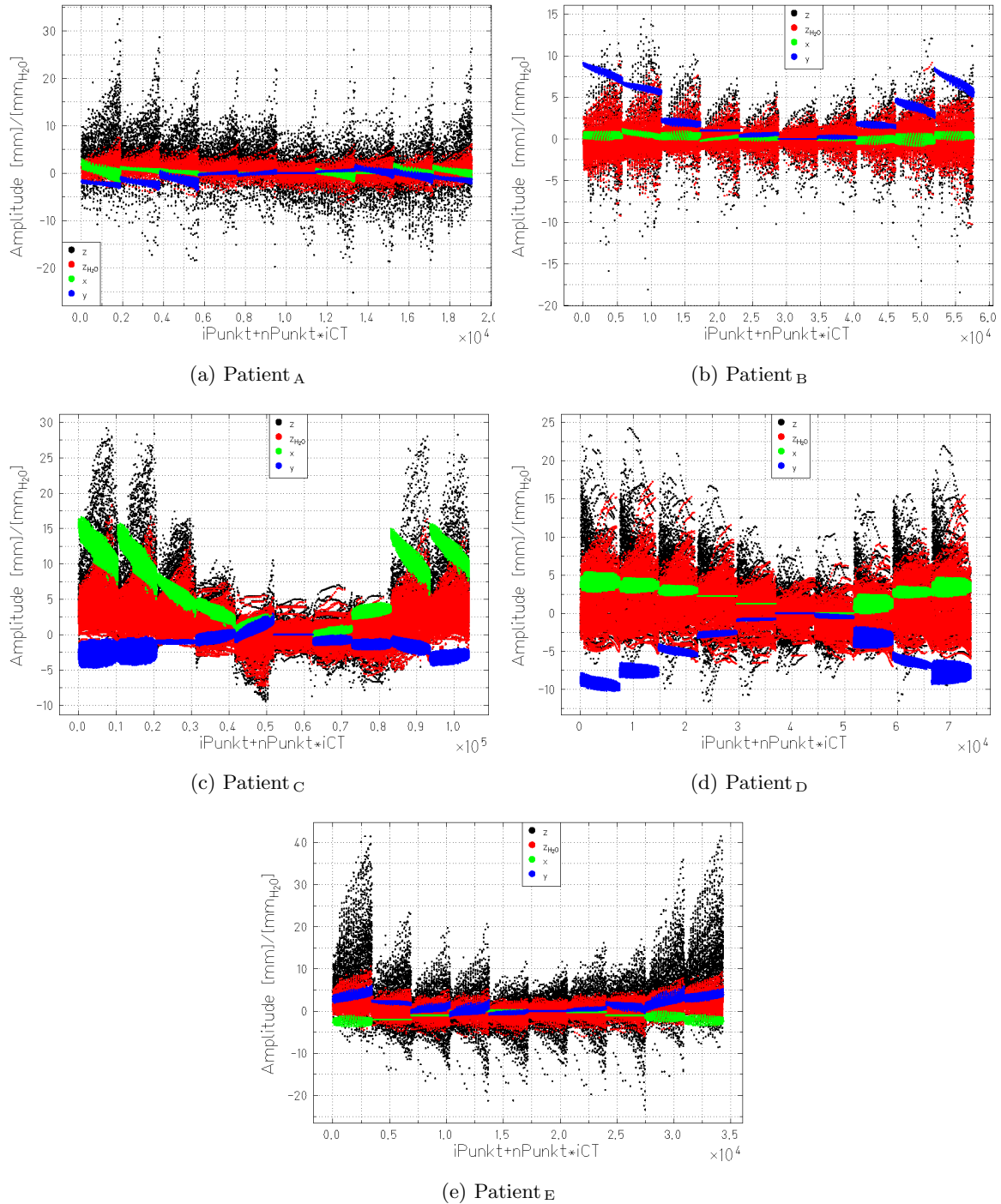


Abbildung C.3: Die Kompensationsvektoren werden für bewegungskompensierte Bestrahlungen verwendet. Pro Rasterpunkt und pro Bewegungsphase existiert ein Vektor. Er beschreibt die Transformation des Bragg-Maximums aus der iCT . Bewegungsphase in die 5. Referenzbewegungsphase. In x (horizontal) und y (vertikal) wird durch Modulation der Raster-scannersollposition korrigiert. Der Ausgleich der Strahlreichweite (z_{H_2O}) findet durch die Kompensationskeile statt [Grö04].

Abbildungsverzeichnis

0.1	Tiefendosisprofil für Photonen und geladene Teilchen	2
1.1	Intensitätsverteilung bei IMRT	6
1.2	Modulation der Intensitätsverteilung per MLC	7
1.3	Dosisverteilung ^{12}C vs. IMRT	8
1.4	Laterale Streuung von Teilchen und Photonen in Wasser	8
1.5	Physikalische und biologisch wirksame Dosis	9
1.6	Prinzip der Bestrahlung mit passiver Energiemodulation	10
1.7	Schematische Darstellung des Raster-scanners	11
1.8	Fixierung durch Kopfmaske und Körperschale	13
1.9	Vergleich 4D-CT mit konventionellem CT	16
1.10	Reichweiteneffekt Photon im Vergleich zu ^{12}C	16
1.11	Schema zum <i>Gating</i> der Bestrahlung	17
1.12	Schema zur technischen Realisierung der 3D-OMC	19
1.13	Verifikation der lateralen Kompensation	20
1.14	Möglicher Ablauf einer bewegungskompensierten Bestrahlung.	21
2.1	Zuordnung der 4D-CT-Phase anhand der Bewegungstrajektorie	25
2.2	Schematische Berechnung der Kompensationsvektoren	26
2.3	Einfluss von Rotation auf die Vorbestrahlung	27
2.4	Schematische Berechnung der Vorbestrahlungskorrektur	28
2.5	CT und Referenzdosis des Simulationsbeispiels	30
2.6	Dosisverteilungen in Gegenwart von Bewegung für das Simulationsbeispiel . .	31
2.7	Unkompensierte Dosisverteilung bei 90 % der Spillintensität	32
2.8	Transformationsvektor-Wertetabelle für rein laterale und volle Kompensation	32
2.9	Vergleich kompensierter und nicht korrigierter Bewegung vor Transformation	33
2.10	Dosisverteilung und Zielvolumen der Simulation zum Einfluss von N_{CT}	34
2.11	Anzahl der benötigten Bewegungsphasen	34
3.1	Vergleich von aktuellen und veröffentlichten Filmschwärzungsparametern m .	41
3.2	Filmschwärzung des Referenzbestrahlungsplans bei statischer Bestrahlung . .	43
3.3	Einfluss von N_{CT} auf die Differenz zwischen Simulation und Experiment . . .	44
3.4	Unkompensierte Bewegung: Vergleich Experiment-Simulation (gut)	45
3.5	Unkompensierte Bewegung: Vergleich Experiment-Simulation (akzeptabel) . .	46
3.6	Gemessene Schwärzungsverteilungen aller unkorrigierten Bewegungen in Luft	48
3.7	Kumulierte Histogramme für alle unkorrigierten Messungen in Luft	50
3.8	Bestrahlungsgeometrie für bewegungskompensierte Bestrahlung	51
3.9	Bestimmung der Verzögerung über Filmsignal und Protokolldatei	54
3.10	Bestimmung der Latenzzeit der longitudinalen Korrektur	55
3.11	Volle Korrektur: Vergleich Experiment und Simulation	56

3.12	Vergleich Oszilloskop vs. Rasterpunktwechsel als Basis für Spillprofil	59
3.13	Filmschwärzungen der Referenzpläne: Vergleich Experimente und TRiP	61
4.1	4D-CT Patient _D	64
4.2	Transformationsbeispiel Patient _D	65
4.3	Konstruktion des ITV aus der Einhüllenden des GTV	66
4.4	Schema zur Bestrahlungsplanoptimierung für passive Energiemodulation	67
4.5	Lujan'sche Funktion im Vergleich zu Fluoroskopie	68
4.6	Exemplarische Dosisverteilung aller Techniken	70
4.7	DVHs der Dosisverteilungen aus Abbildung 4.6	71
4.8	Patientenstudie: GTV-Abdeckung aller Techniken	72
4.9	Patientenstudie: Lungenbelastung aller Techniken	73
4.10	Beispiel der einhüllenden DVHs an Patient _E	74
4.11	Kompensationsvektor-Wertetabelle für Patient _D	75
4.12	Schema zur Funktionsweise der Transformationsvektoren	75
4.13	Vergleich der Teilchenextraktion unter <i>Gating</i>	77
4.14	Mehrfachbestrahlung: Abhängigkeit der Dosisbelegung von der Anfangsphase	78
4.15	Einfluss der Anzahl an Mehrfachbestrahlungen auf die Dosisbelegung	78
5.1	Schematische Darstellung der Dosisverteilung aller Techniken	88
A.1	Beschreibung der nicht-rigiden Transformation	96
A.2	Beispiel für nicht-rigide Transformation	97
B.1	Kalibrierung des Kamerasystems	100
B.2	Bewegungsmessung per Infrarotlichtdiode	101
B.3	Messung einer Gradationskurve	104
C.1	Einhüllende DVHs aller Patienten <i>mit</i> Bewegungskompensation	107
C.1	Fortsetzung	108
C.2	Einhüllende DVHs aller Patientendatensätze <i>ohne</i> Bewegungskompensation	109
C.2	Fortsetzung	110
C.3	Kompensationsvektor-Wertetabellen für alle Patienten.	111

Tabellenverzeichnis

1.1	Mobilität von Lungentumoren	14
3.1	Statistische Auswertung aller Bewegungsparameterkombinationen	49
4.1	Volumen und Schwerpunktbewegung der Patienten-GTVs	66
4.2	Konstruktion des PTV aus der Einhüllenden des GTV	67
4.3	Details zur DVH-Analyse mit Minimierung des Bewegungseinflusses	72
4.4	Bestrahlungszeit Bewegungskompensation vs. <i>Gating</i>	77
C.1	Rigide Transformationen der Patientendatensätze	105

Abkürzungsverzeichnis

(2,3,4)D	zweidimensional, dreidimensional, vierdimensional (Position und Zeit)
3D-CRT	<i>three-dimensional conformal radiation therapy</i>
3D-OMC	<i>3D-online motion compensation</i> [Grö04]
BEV	<i>beams eye view</i>
Bixel	<i>beam element</i>
CT	Computertomographie, Computertomogramm
CTV	<i>clinical target volume</i> \equiv GTV und subklinische Tumorausdehnung [ICR93]
DDD	<i>depth-dose-profile</i>
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum (http://www.dkfz.de)
DRR	digital rekonstruierte Radiographie
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
GSI	Gesellschaft für Schwerionenforschung (http://www.gsi.de)
GTV	<i>gross tumor volume</i> \equiv fühl- oder sichtbares Tumolvolumen [ICR93]
HIT	Heidelberger Ionenstrahlen-Therapie
HU	<i>Hounsfield Unit</i> (Einheit der Grauwerte eines Computertomogramms)
ICRU	<i>International Commission on Radiation Units and Measurements</i> (http://www.icru.org)
IES	Isoenergieschicht
IMRT	<i>intensity modulated radiation therapy</i> , hier: intensitätsmodulierte Photonentherapie
IR	infrarot
ITV	<i>internal target volume</i> \equiv Einhüllende aller physiologischen Bewegungszustände des CTV [ICR99]
IZ	Isozentrum, raumfester Referenzpunkt der Bestrahlungsgeometrie
LINAC	<i>linear accelerator</i> , klinisch verwendeter Beschleuniger
LUT	<i>look-up table</i>
MLC	<i>multi-leaf collimator</i> , Lamellenkollimator am Strahlaustritt (eines LINACs)
MRT	Magnetresonanztomographie, Magnetresonanztomogramm
NXTPNT	<i>next-point</i> , vom Kontrollsystem generierter TTL-Puls am Ende der Bestrahlung eines Rasterpunktes
M PET	Positronenemissionstomographie, Positronenemissionstomogramm
Pixel	<i>picture element</i>
PTV	<i>planning target volume</i> \equiv ITV und Sicherheitssaum für Patientenlagerung, Bestrahlungsplanung und Bestrahlung [ICR99]
RBW	Relative Biologische Wirksamkeit
ROI	<i>region-of-interest</i> , Bildausschnitt
SOBP	<i>spread-out Bragg peak</i>
TKR	Technischer Kontrollraum
TRiP	<i>Treatment planing for Particles</i> [Krä00b, Krä00c]
TTL	Transistor-Transistor-Logik

Literaturverzeichnis

- [Adl99] J. ADLER, ET AL.: *Image-guided robotic radiosurgery*, *Neurosurgery* **44**(6) (1999) 1299–1307
- [Bat00] B. BATHELT: *Filmdosimetrie in der Schwerionen-Tumorthherapie: 3-dimensionale Dosisverifikation in gemischten Teilchenstrahlungsfeldern*, Dissertation, Gesamthochschule Kassel (2000)
- [Bat02] B. BATHELT: *Praktische Anleitung zur 3D-Dosisverifikation mit Filmen* (2002), GSI-internes Dokument
- [Ber04] R. BERBECO, ET AL.: *Integrated radiotherapy imaging system (IRIS): design considerations of tumour tracking with linac gantry-mounted diagnostic x-ray systems with flat-panel detectors*, *Physics in Medicine and Biology* **49**(2) (2004) 243–255
- [Bet30] H. BETHE: *Zur Theorie des Durchgangs schneller Korpuskularstrahlung durch Materie*, *Annalen der Physik* **5**(5) (1930) 325–400
- [Blo33] F. BLOCH: *Zur Bremsung rasch bewegter Teilchen beim Durchgang durch Materie*, *Annalen der Physik* **5**(16) (1933) 285–321
- [Bor90] T. BORTFELD, ET AL.: *Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy*, *Physics in Medicine and Biology* **35**(10) (1990) 1423–1434
- [Bor02] T. BORTFELD, ET AL.: *Effects of intra-fraction motion on IMRT dose delivery: statistical analysis and simulation*, *Physics in Medicine and Biology* **47**(13) (2002) 2203–2220
- [Bor04] T. BORTFELD, S. JIANG, E. RIETZEL: *Effects of motion on the total dose distribution*, *Seminars in Radiation Oncology* **14**(1) (2004) 41–51
- [Bou01] L. BOUCHET, ET AL.: *Calibration of three-dimensional ultrasound images for image-guided radiation therapy*, *Physics in Medicine and Biology* **46**(2) (2001) 559–577
- [Bro05] K. BROCK, ET AL.: *Accuracy of finite element model-based multi-organ deformable image registration*, *Medical Physics* **32**(6) (2005) 1647–1659
- [Cha05] J. CHANG, H. LIU, R. KOMAKI: *Intensity Modulated Radiation Therapy and Proton Radiotherapy for Non-small cell Lung Cancer*, *Current Oncology Reports* **7**(4) (2005) 255–259
- [Che79] G. CHEN, ET AL.: *Treatment planning for heavy ion radio therapy*, *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* **5** (1979) 1809–1819

- [Cho05] N. CHOI, ET AL.: *4D CT Planning Improves Tumor Control Probability (TCP) When Compared with Helical CT Scan in 3D Conformal Radiation Therapy (CRT) in Lung Cancer*, in *Proceedings of the 47th Annual ASTRO Meeting* (2005), S398
- [Chu93] W. CHU, B. LUDEWIGT, T. RENNER: *Instrumentation for treatment of cancer using proton and light-ion beams*, *Review of Scientific Instruments* **64**(2055–2122) (1993), from LBL preprint
- [Chu03] C.-S. CHUI, E. YORKE, L. HONG: *The effects of intra-fraction organ motion on the delivery of intensity-modulated field with a multileaf collimator*, *Medical Physics* **30**(7) (2003) 1736–1746
- [Deb98] J. DEBUS: *Vorschlag für eine dezidierte Inonenbestrahlungs-Anlage zur Krebstherapie* (1998)
- [D’S05] W. D’SOUZA, S. NAQVI, C. YU: *Real-time intra-fraction-motion tracking using the treatment couch: a feasibility study*, *Physics in Medicine and Biology* **50**(17) (2005) 4021–4033
- [Ebe] M. EBERT: Vortrag
- [Ekb98] L. EKBERG, ET AL.: *What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer?*, *Radiotherapy and Oncology* **48**(1) (1998) 71–77
- [Eng] M. ENGELSMAN, E. RIETZEL, H. KOOY: *Four-dimensional (4D) CT based proton treatment planning for lung*, submitted to *Physics in Medicine and Biology*
- [Eng04] W. ENGHARDT, ET AL.: *Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET*, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **525**(1–2) (2004) 284–288
- [Err03] S. ERRIDGE, ET AL.: *Portal imaging to assess set-up errors, tumor motion and tumor shrinkage during conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer*, *Radiotherapy and Oncology* **66**(1) (2003) 75–85
- [For03] E. FORD, ET AL.: *Respiration-correlated spiral CT: A method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning*, *Medical Physics* **30**(1) (2003) 88–97
- [Gei99] GSI Report: *Correlation between CT number and water equivalent thickness*, Gesellschaft für Schwerionenforschung (1999)
- [Gie04] D. GIERGA, ET AL.: *Quantification of respiration-induced abdominal tumor motion and its impact on IMRT dose distributions*, *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* **58**(5) (2004) 1584–1595
- [Gie05] D. GIERGA, ET AL.: *The correlation between internal and external markers for abdominal tumors: Implications for respiratory gating*, *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* **61**(5) (2005) 1551–1558
- [Grö04] S. GRÖZINGER: *Volume Conformal Irradiation of Moving Target Volumes with Scanned Ion Beams*, Dissertation, TU Darmstadt (2004)

- [Hab93] T. HABERER, ET AL.: *Magnetic scanning system for heavy ion therapy*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A330** (1993) 296–305
- [Hab94] GSI Report 94-09: *Entwicklung eines magnetischen Strahlführungssystems zur tumorkonformen Strahlentherapie mit schweren Ionen*, Gesellschaft für Schwerionenforschung mbH (1994)
- [Hab05a] T. HABERER: Persönliche Mitteilung (2005)
- [Hab05b] O. HABLER: Daten via e-mail (2005)
- [Han99] J. HANLEY, ET AL.: *Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **45**(3) (1999) 603–611
- [Har93] T. HARTKENS: *Measuring, analysing, and visualizing brain deformation using non-rigid registration*, Dissertation, King's College London (1993)
- [Her97] T. HERMANN, M. BAUMANN: *Klinische Strahlenbiologie: kurz und bündig* (G. Fischer, 1997)
- [Her00] M. VAN HERK, ET AL.: *The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **47**(4) (2000) 1121–1135
- [Hof03] H. HOF, ET AL.: *Stereotactic single-dose radiotherapy of stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC)*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **56**(2) (2003) 335–341
- [Hof04] H. HOF, K. HERFARTH, J. DEBUS: *Stereotaktische Bestrahlung von Lungentumoren*, Radiologie **44**(5) (2004) 484–490
- [ICR93] ICRU Report 50: *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy*, International Commission on Radiation Units and Measurements (1993)
- [ICR99] ICRU Report 62: *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy*, supplement to ICRU Report 50, International Commission on Radiation Units and Measurements (1999)
- [Imu05] M. IMURA, ET AL.: *Insertion and fixation of fiducial markers for setup and tracking of lung tumors in radiotherapy*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **63**(5) (2005) 1442–1447
- [Int01] INTENSITY MODULATED RADIATION THERAPY COLLABORATIVE WORKING GROUP: *Intensity-Modulated Radiotherapy: Current status and issues of interest*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **51**(4) (2001) 880–914
- [Isa05] M. ISAKSSON, J. JALDEN, M. MURPHY: *Adaptive filtering to predict lung tumor motion during respiration*, eingereichtes Manuskript (2005)
- [Jäk01] O. JÄKEL, ET AL.: *Relation between carbon ion ranges and x-ray CT numbers*, Medical Physics **28** (2001) 701–703

- [Jäk03] O. JÄKEL, ET AL.: *Heavy ion therapy: Status and perspectives*, Technology in Cancer Reserach & Treatment **2**(5) (2003) 377–387
- [Jia03] S. JIANG, ET AL.: *An experimental investigation on intra-fractional organ motion effects in lung IMRT treatments*, Physics in Medicine and Biology **48**(12) (2003) 1773–1784
- [Kak05] M. KAKAR, ET AL.: *Respiratory motion prediction by using the adaptive neuro fuzzy inference system (ANFIS)*, Physics in Medicine and Biology **50**(19) (2005) 4721–4728
- [Kar01] C. KARGER, ET AL.: *Three-dimensional accuracy and interfractional reproducibility of patient fixation and positioning using a stereotactic head mask system*, International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics **49**(5) (2001) 1493–1504
- [Kea01] P. KEALL, ET AL.: *Motion adaptive x-ray therapy: a feasibility study*, Physics in Medicine and Biology **46**(1) (2001) 1–10
- [Kea04a] P. KEALL: *4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning*, Seminars in Radiation Oncology **14**(1) (2004) 81–90
- [Kea04b] P. KEALL, ET AL.: *Acquiring 4D thoracic CT scans using a multislice helical method*, Physics in Medicine and Biology **49**(10) (2004) 2053–2067
- [Kea05] P. KEALL, ET AL.: *Four-dimensional radiotherapy planning for DMLC-based respiratory motion tracking*, Medical Physics **32**(4) (2005) 942–951
- [Kim04] T. KIMURA, ET AL.: *Reproducibility of organ position using voluntary breath-hold method with spirometer for extracranial stereotactic radiotherapy*, International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics **60**(4) (2004) 1307–1313
- [Koc04] N. KOCH, ET AL.: *Evaluation of internal lung motion for respiratory-gated radiotherapy using MRI: Part I—correlating internal lung motion with skin fiducial motion*, International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics **60**(5) (2004) 1459–1472
- [Kon05] F.-M. KONG, ET AL.: *Non-Small Cell Lung Cancer Therapy-Related Pulmonary Toxicity: An Update on Radiation Pneumonitis and Fibrosis*, Seminars in Oncology **32**(S3) (2005) S42–S54
- [Kra00a] G. KRAFT: *Tumor Therapy with Heavy Charged Particles*, Progress in Particle and Nuclear Physics **45** (2000) S473–S544
- [Krä00b] M. KRÄMER, M. SCHOLZ: *Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: calculation and optimization of biologically effective dose*, Physics in Medicine and Biology **45**(11) (2000) 3319–3330
- [Krä00c] M. KRÄMER, ET AL.: *Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: physical beam model and dose optimization*, Physics in Medicine and Biology **45** (2000) 3299–3317
- [Kue04] S. KUECHLER, ET AL.: *Respiratory motion - first investigations on the optimization of gating parameters*, International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics **60**(Suppl. 1) (2004) S579

- [Lan01] K. LANGEN, D. JONES: *Organ motion and its management*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **50**(1) (2001) 265–278
- [Lat99] J. LATTANZI, ET AL.: *A comparison of daily CT localization to a daily ultrasound-based system in prostate cancer*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **43**(4) (1999) 719–725
- [Les99] H. LESTER, S. R. ARRIDGE: *A survey of hierarchical non-linear medical image registration*, Pattern Recognition **32** (1999) 129–149
- [Liu04] H. LIU, ET AL.: *Evaluation of internal lung motion for respiratory-gated radiotherapy using MRI: Part II—margin reduction of internal target volume*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **60**(5) (2004) 1473–1483
- [Loh99] F. LOHR, ET AL.: *Noninvasive patient fixation for extracranial stereotactic radiotherapy*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **45**(2) (1999) 521–527
- [Lom99] A. LOMAX: *Intensity modulation methods for proton radiotherapy*, Physics in Medicine and Biology **44**(1) (1999) 185–205
- [Low03] D. LOW, ET AL.: *A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized CT scans acquired during free breathing*, Medical Physics **30**(6) (2003) 1254–1263
- [Low04] D. LOW, ET AL.: *Dynamic accuracy of an AC magnetic 4D localization system prototype*, Medical Physics **31**(6) (2004) S1759
- [Low05] D. LOW, ET AL.: *Novel breathing motion model for radiotherapy*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics (2005), in Press, Corrected Proof, Available online 2 September 2005
- [Luj99] A. E. LUJAN, ET AL.: *A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations*, Medical Physics **26**(5) (1999) 715–720
- [Mag04] G. MAGERAS, E. YORKE: *Deep Inspiration Breath Hold and Respiratory Gating Strategies for Reducing Organ Motion in Radiation Treatment*, Seminars in Radiation Oncology **14**(1) (2004) 65–75
- [Mat98] N. MATSUFUJI, ET AL.: *Relationship between CT number and electron density, scatter angle and nuclear reaction for hadron-therapy treatment planning*, Physics in Medicine and Biology **43**(11) (1998) 3261–3275
- [Mei03] G. MEIJER, ET AL.: *Three-dimensional analysis of delineation errors, setup errors, and organ motion during radiotherapy of bladder cancer*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **55**(5) (2003) 1277–1287
- [Min00] S. MINOHARA, ET AL.: *Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **47**(4) (2000) 1097–1103
- [Mor95] H. MORNEBURG (Hg.): *Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik* (Publicis MCD, 1995)

- [Mos89] W. T. MOSS, J. D. COX (Hg.): *Radiation Oncology* (The C.V. Mosby Company, 1989)
- [Mur02] M. MURPHY, ET AL.: *The effectiveness of breath-holding to stabilize lung and pancreas tumors during radiosurgery*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **53**(2) (2002) 475–482
- [Mur04] M. MURPHY: *Tracking moving organs in real time*, Seminars in Radiation Oncology **14**(1) (2004) 91–100
- [Neg01] Y. NEGORO, ET AL.: *The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumor: reduction of respiratory tumor movement and evaluation of the daily setup accuracy*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **50**(4) (2001) 889–898
- [Neh03] S. NEHMEH, ET AL.: *Reduction of Respiratory Motion Artifacts in PET Imaging of Lung Cancer by Respiratory Correlated Dynamic PET: Methodology and Comparison with Respiratory Gated PET*, Journal of Nuclear Medicine **44**(10) (2003) 1644–1648
- [Nei03] T. NEICU, ET AL.: *Synchronized moving aperture radiation therapy (SMART): average tumour trajectory for lung patients*, Physics in Medicine and Biology **48**(5) (2003) 587–598
- [Nel05] C. NELSON, ET AL.: *Assessment of Lung Tumor Motion During Respiratory Gating Using Implanted Fiducials Conformal Radiation Therapy (CRT) in Lung Cancer*, in *Proceedings of the 47th Annual ASTRO Meeting* (2005), S203
- [Oel03] U. OELFKE, T. BORTFELD: *Optimization of physical dose distributions with hadron beams: Comparing photon IMRT with IMPT*, Technology in Cancer Research & Treatment **2**(5) (2003) 401–412
- [Oha89] K. OHARA, ET AL.: *Irradiation synchronized with the respiration gate*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **17** (1989) 853–857
- [Oku95] T. OKUMURA, H. TSUJI, H. TSUJII: *Ion Beams in Tumor Therapy*, Kap. Compensation of Target Motion (Chapman and Hall, London, 1995), 308–315
- [Old95] M. OLDHAM, A. NEAL, S. WEBB: *A comparison of conventional 'forward planning' with inverse planning for 3D conformal radiotherapy of the prostate*, Radiotherapy and Oncology **35**(3) (1995) 248–262
- [Ott04] W. OTT: Persönliche Mitteilung (2004)
- [Ozh02] C. OZHASOGLU, M. MURPHY: *Issues in respiratory motion compensation during external-beam radiotherapy*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **52**(5) (2002) 1389–1399
- [Pag03] H. PAGANETTI: *Significance and implementation of RBE variations in proton beam therapy*, Technology in Cancer Research & Treatment **2**(5) (2003)
- [Par02] K. PARODI, W. ENGHARDT, T. HABERER: *In-beam PET measurements of β^+ radioactivity induced by proton beams*, Physics in Medicine and Biology **47**(1) (2002) 21–36

- [Ped01] E. PEDRONI, ET AL.: *A novel gantry for proton therapy at the Paul Scherrer Institute*, in *CP600, Cyclotrons and their applications* (herausgegeben von F. MARTI) (2001), 13–17
- [Ped04] E. PEDRONI, ET AL.: *The PSI Gantry 2: a second generation proton scanning gantry*, *Zeitschrift für Medizinische Physik* **14**(1) (2004) 25–34
- [Pem01] P. PEMLER, ET AL.: *Influence of respiration-induced organ motion on dose distributions in treatments using enhanced dynamic wedges*, *Medical Physics* **28**(11) (2001) 2234–2240
- [Pet88] W. PETZHOLD, H. KRIEGER: *Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz*, Bd. 1 und 2 (B. G. Teubner Stuttgart, 1988)
- [Pet92] P. PETTI: *Differential-pencil-beam dose calculations for charged particles*, *Medical Physics* **19**(1) (1992) 137–149
- [Phi92] M. PHILLIPS, ET AL.: *Effects of respiratory motion on dose uniformity with a charged particle scanning method*, *Physics in Medicine and Biology* **37**(1) (1992) 223–233
- [Pla05] C. PLATHOW, ET AL.: *Influence of different breathing maneuvers on internal and external organ motion: Use of fiducial markers in dynamic MRI*, *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* **62**(1) (2005) 238–245
- [Red02] REDAKTION DES VERLAGS (Hg.): *Pschyrembel — Klinisches Wörterbuch*, 259. Aufl. (de Gruyter, 2002)
- [Rie04] E. RIETZEL, ET AL.: *4D imaging and treatment planning*, in *8th Biennial ESTRO Meeting on Physics and Radiation Technology for Clinical Radiotherapy* (2004), S140
- [Rie05a] E. RIETZEL, T. PAN, G. CHEN: *Four-dimensional computed tomography: Image formation and clinical protocol*, *Medical Physics* **32**(4) (2005) 874–889
- [Rie05b] E. RIETZEL, ET AL.: *Four-dimensional image-based treatment planning: Target volume segmentation and dose calculation in the presence of respiratory motion*, *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* **61**(5) (2005) 1535–1550
- [Rob05] ROBERT KOCH INSTITUT: (2005), URL <http://www.rki.de>
- [Sar05] D. SARRUT, ET AL.: *Nonrigid registration method to assess reproducibility of breathing with ABC in lung cancer*, *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* **61**(2) (2005) 594–607
- [Sch93] W. SCHLEGEL, ET AL.: *Stereotactically guided fractionated radiotherapy: technical aspects*, *Radiotherapy and Oncology* **29**(2) (1993) 197–204
- [Sch94] M. SCHOLZ, G. KRAFT: *Calculation of heavy ion inactivation probabilities based on track structure, x ray sensitivity and target size*, *Radiation Protection Dosimetry* **52**(1–4) (1994) 29–33
- [Sch96] U. SCHNEIDER, E. PEDRONI, A. LOMAX: *The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning*, *Physics in Medicine and Biology* **41**(1) (1996) 111–124

- [Sch01] W. SCHLEGEL, A. MAHR: *3D Conformal Radiation Therapy: Multimedia Introduction to Methods and Techniques* (Springer, 2001)
- [Sch04] M. SCHAEFER, ET AL.: *Influence of intra-fractional breathing movement in step-and-shoot IMRT*, *Physics in Medicine and Biology* **49**(12) (2004) N175–N179
- [Sch05] M. SCHOLZ: Persönliche Mitteilung (2005)
- [SE04] D. SCHULZ-ERTNER, ET AL.: *Results of carbon ion radiotherapy in 152 patients*, *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* **58**(2) (2004) 631–640
- [Sei00] P. SEILER, ET AL.: *A novel tracking technique for the continuous precise measurement of tumour positions in conformal radiotherapy*, *Physics in Medicine and Biology* **45**(9) (2000) N103–N110
- [Sep02] Y. SEPPENWOOLDE, ET AL.: *Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy*, *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* **53**(4) (2002) 822–834
- [Sha04] G. SHARP, ET AL.: *Prediction of respiratory tumour motion for real-time image-guided radiotherapy*, *Physics in Medicine and Biology* **49**(3) (2004) 425–440
- [Shi00a] S. SHIMIZU, ET AL.: *Use of an implanted marker and real-time tracking of the marker for the positioning of prostate and bladder cancers*, *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* **48**(5) (2000) 1591–1597
- [Shi00b] H. SHIRATO, ET AL.: *Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy*, *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* **48**(4) (2000) 1187–1195
- [Shi04a] H. SHIRATO, ET AL.: *Feasibility of synchronization of real-time tumor-tracking radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy from viewpoint of excessive dose from fluoroscopy*, *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* **60**(1) (2004) 335–341
- [Shi04b] H. SHIRATO, ET AL.: *Intrafractional Tumor Motion: Lung and Liver*, *Seminars in Radiation Oncology* **14**(1) (2004) 10–18
- [Son05a] J. SONKE, ET AL.: *An Off-Line 4D Cone Beam CT Based Correction Protocol for Lung Tumor Motion*, in *Proceedings of the 47th Annual ASTRO Meeting* (2005), S389
- [Son05b] J.-J. SONKE, ET AL.: *Respiratory correlated cone beam CT*, *Medical Physics* **32**(4) (2005) 1176–1186
- [Spi01] B. SPIELBERGER, ET AL.: *Experimental investigations of the response of films to heavy-ion irradiation*, *Physics in Medicine and Biology* **46**(11) (2001) 2889–2897
- [Spi02] B. SPIELBERGER, ET AL.: *Calculation of the x-ray film response to heavy charged particle irradiation*, *Physics in Medicine and Biology* **47**(22) (2002) 4107–4120

- [Spi03] B. SPIELBERGER, ET AL.: *Three-dimensional dose verification in complex particle radiation fields based on X-ray films*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms **209** (2003) 277–282
- [Spi04] B. SPIELBERGER: Persönliche Mitteilung (2004)
- [Tsu04] H. TSUJII, ET AL.: *Overview of clinical experiences on carbon ion radiotherapy at NIRS*, Radiotherapy and Oncology **73**(S2) (2004) S41–S49
- [Ved03a] S. VEDAM, ET AL.: *Quantifying the predictability of diaphragm motion during respiration with a noninvasive external marker*, Medical Physics **30**(4) (2003) 505–513
- [Ved03b] S. S. VEDAM, ET AL.: *Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal*, Physics in Medicine and Biology **48**(1) (2003) 45–62
- [Wan05] H. WANG, ET AL.: *Validation of an accelerated „demons“ algorithm for deformable image registration in radiation therapy*, Physics in Medicine and Biology **50**(12) (2005) 2887–2905
- [Web96] U. WEBER: *Volumenkonforme Bestrahlung mit Kohlenstoff-Ionen zur Vorbereitung einer Strahlentherapie*, Dissertation, Gesamthochschule-Universität Kassel (1996)
- [Web00] U. WEBER, W. BECHER, G. KRAFT: *Depth scanning for a conformal ion beam treatment of deep seated tumours*, Physics in Medicine and Biology **45**(12) (2000) 3627–3641
- [Web05] S. WEBB: *The effect on IMRT conformality of elastic tissue movement and a practical suggestion for movement compensation via the modified dynamic multileaf collimator (dMLC) technique*, Physics in Medicine and Biology **50**(6) (2005) 1163–1190
- [Wil46] R. R. WILSON: *Radiological Use of Fast Protons*, Radiology **47** (1946) 487–491
- [Won99] J. WONG, ET AL.: *The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion*, International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics **44**(4) (1999) 911–919
- [Yan97] J. YANG, ET AL.: *An investigation of tomotherapy beam delivery*, Medical Physics **24**(3) (1997) 425–436
- [Yin01] F. YIN, ET AL.: *Extracranial radiosurgery: Immobilizing liver motion in dogs using high-frequency jet ventilation and total intravenous anesthesia*, International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics **49**(1) (2001) 211–216
- [Yu98] C. YU, D. JAFFRAY, J. WONG: *The effects of intra-fraction organ motion on the delivery of dynamic intensity modulation*, Physics in Medicine and Biology **43**(1) (1998) 91–104
- [Zim05] H. ZIMMERMANN, ET AL.: *Messungen der Stembewegung mit schnellerer Magnetresonanztomographie und induktiv gekoppelten Markerspulen*, Zeitschrift für medizinische Physik **15** (2005) 38–44

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Durchführung meiner Promotion unterstützt haben.

Mein Dank gilt insbesondere meinem Doktorvater Prof. Dr. Gerhard Kraft, der mein Interesse an der Schwerionentherapie bereits durch einen Vortrag während meiner Schulzeit geweckt hat. Seine Tür stand immer offen, um bei Gummibärchen die Probleme des Projekts zu diskutieren. Herrn Prof. Dr. D.H.H. Hoffmann sei für die bereitwillige Übernahme der Zweitkorrektur gedankt.

Besonders danken möchte ich Dr. Eike Rietzel, der mich während der gesamten Zeit meiner Promotion hervorragend betreute, obwohl wir nur wenige Monate am gleichen Ort zusammen arbeiten konnten. Er stellte die klinischen Daten zur Verfügung und hat in stundenlangen (telefonischen) Diskussionen etliche Detailfragen erklärt und mit seinen kritischen Anregungen meine Arbeit entscheidend geprägt.

Dr. Sven O. Grözinger danke ich für die intensive Betreuung während der ersten Hälfte meiner Promotionszeit. Auch danach war er stets bereit bei Experimenten zu helfen und Probleme zu diskutieren. Ohne seine Vorarbeiten am Versuchsaufbau wären die bewegungskompensierten Experimente nicht möglich gewesen.

Vielen Dank auch an Dr. Thomas Haberer für sein Interesse an diesem Projekt. Er war bei der Vorbereitung und Auswertung von Strahlzeiten eine große Hilfe.

Drs. Stephan Brons, Bernd Hasch, Michael Krämer, Jakob Naumann, Dieter Schardt und Belinda Spielberger danke ich für die Unterstützung bei der Vorbereitung und Auswertung von Experimenten und für die ständige Bereitschaft, mir bei Computerproblemen zu helfen.

Für die Hilfe bei klinischen und medizinphysikalischen Fragestellungen möchte ich mich bei Drs. Oliver Jäkel, Christian Karger, Daniela Schulz-Ertner und insbesondere bei Dr. Peter Heeg bedanken.

I thank George T.Y. Chen, Ph.D., Karen Doppke, Martijn Engelsman, Ph.D., Dr. Harald Paganetti, Dr. Eike Rietzel and all the others from Radiation Oncology at Massachusetts General Hospital in Boston for a very fruitful and pleasant time.

Mein weiterer Dank gilt Wolfgang Becher, Günter Lenz und Elko Schubert für die Unterstützung bei Experimentaufbau und Datenerfassung, sowie Drs. Holger Brand, Nick Kurz und Wolfgang Ott für die Hilfe bei LabView-, MBS- und Kontrollsystem-Detailfragen.

Der gesamten Biophysik-Gruppe danke ich für die angenehme Atmosphäre, zu der insbesondere meine ZimmerkollegInnen Claudia, Daniela, Katarzyna und Stephan beigetragen haben.

Es ist mir ein besonderes Anliegen, meinen Eltern und Geschwistern für ihr Interesse an meiner Arbeit und die Fürsorge, mit der sie mich die letzten drei Jahre begleitet haben, zu danken.

Meiner Frau Eva danke ich für ihre Unterstützung und ihr Verständnis, wenn es mal länger wurde oder die Simulationen von zu Hause aus gepflegt werden mussten.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Christoph Bert
Geburtsdatum: 9. Mai 1976
Geburtsort: Darmstadt
Familienstand: verheiratet
Nationalität: deutsch

Schulische Ausbildung

1982 – 1986 Heuneburgschule Fischbachtal
1986 – 1993 Albert-Einstein-Schule Groß-Bieberau;
Förderstufe, Gymnasium
1993 – 1994 Placer High School, Auburn, CA, USA;
Schüleraustausch
1994 – 1996 Albert-Einstein-Schule Groß-Bieberau;
Gymnasiale Oberstufe, Abitur 06/96

Universitäre Ausbildung

10/97 – 07/99 FAU Erlangen-Nürnberg, Physik (Diplom)
Vordiplom 07/99
10/99 – 03/00 Imperial College London, Austausch im Rahmen
des ERASMUS Programms
10/97 – 07/99 FAU Erlangen-Nürnberg, Physik (Diplom)
Diplom 11/02, Diplomarbeit über *Zirkulare Tomosynthese
mit dem Midipix 1-Detektor*
Seit 01/03 Promotion bei Prof. Dr. G. Kraft, TU Darmstadt; durch-
geführt als wissenschaftliche Hilfskraft bei der GSI Darm-
stadt, Abteilung Biophysik
05/04 – 11/04 Forschungsaufenthalt (4D Computertomographie) am
Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA im
Rahmen eines DAAD Doktorandenstipendiums

