



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Hamburg University of Applied Sciences

Untersuchung der Atemvariabilität frei-atmender Lungen- und Lebertumorpatienten in der Strahlentherapie

*Analysis of Breathing Variability of Free-Breathing Lung and Liver Tumor
Patients in Radiotherapy*

MARTIN WEICHEL

GEBOREN AM 11. JULI 1985

BACHELORARBEIT IM STUDIENGANG MEDIZINTECHNIK
HOCHSCHULE FÜR ANGEWANDTE WISSENSCHAFTEN HAMBURG

2014

1. GUTACHTER: PROF. DR.-ING. HOLGER MÜHLBERGER
HOCHSCHULE FÜR ANGEWANDTE WISSENSCHAFTEN HAMBURG
FAKULTÄT LIFE SCIENCES

2. GUTACHTER: DR. RER. NAT. TOBIAS GAUER
UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF
KLINIK FÜR STRAHLENTHERAPIE UND RADIOONKOLOGIE

Abstract

In radiotherapy of lung and liver tumors, the internal target volume is meant to compensate for the uncertainty in tumor position, which primarily depends on breathing motion. The breathing motion is accounted for by 4D-CT imaging through delineating the volume in which the tumor moves within the breathing cycle. For 4D-CT reconstruction, breathing curves are measured by surrogate systems. Thus, variations of surrogate breathing curves are likely to result in variations of the tumor trajectories and hence affect the correct sizing of the internal target volume.

This investigation is a first attempt to gain detailed knowledge of the intensity and the properties of the breathing irregularity in radiotherapy, based on surrogate breathing curves. Software-routines are developed to analyze these curves. Irregularities in breath amplitudes and cycle lengths are explored, as well as baselineshifts. They are studied at intra-fractional and inter-fractional level, in terms of systematic properties and values. The intra-fractional variability of breath amplitudes and cycle lengths is explored based on the span of values per fraction (or session). Their inter-fractional variability is explored based on the spans of minima, maxima and mean values. The general character of their distribution is examined in outlines.

The results point out clues for further research on free-breathing patients breathing variability. Larger sample sizes are necessary for proper results. Furthermore, the acquired craniocaudal and lateral curves have not been investigated yet.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Grundlagen	3
2.1. Wechselwirkung ionisierender Strahlung mit Materie	3
2.2. Atembewegung bei Leber- und Lungentumoren	6
2.3. Zielvolumenkonzepte	8
2.4. Bestrahlungsplanung	9
3. Material und Methoden	11
3.1. Computertomographie	11
3.2. Linearbeschleuniger	16
3.3. Datenaufnahme und Probanden	20
3.4. Datenverarbeitung und -analyse	22
3.5. Datenauswertung	30
4. Ergebnisse	35
4.1. Atemzugamplitude	35
4.2. Periodendauer	42
4.3. Baseline(shift)	48
5. Diskussion	52
6. Zusammenfassung	57
A. Anhang	61

1 Einleitung

Die Behandlung atembewegter Tumoren in Leber und Lunge stellt eine besondere Herausforderung in der Strahlentherapie dar [1, 2, 3, 4]. Der Vorteil hochpräziser Bestrahlungstechniken kann hier nicht voll ausgespielt werden, da die genaue Tumorposition im Körper aufgrund der Atembewegung variiert. Um dieser Problematik Rechnung zu tragen, existieren 4D-Techniken, die neben den drei räumlichen Dimensionen eine vierte Dimension aus der Atembewegung generieren. Diese Atembewegung wird über Surrogatsysteme erfasst, die ein Atemsignal aufzeichnen, das in möglichst engem Zusammenhang mit der Tumorbewegung steht. Mit Hilfe derartiger Atemsignale, bzw. Atemkurven, werden vierdimensionale Computertomographie-Aufnahmen (4D-CT) angefertigt. Auf diese Weise ist es möglich, die atembewegungsabhängigen Tumorpositionen bei der Bestrahlungsplanung zu berücksichtigen.

Dabei sieht die International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU) die Konturierung eines sogenannten Internal Target Volumes (ITV) in den CT-Bildern vor. Dieses umfasst den räumlichen Bereich im Körper des Patienten, in dem sich der Tumor gemäß den 4D-CT-Aufnahmen bewegt; in dem er sich also unabhängig von seiner momentanen atembewegungsbedingten Position aufhält.[3]

Die ITV-basierte Zielvolumendefinition ist jedoch anfällig für Atemvariabilitäten [5]. Dabei handelt es sich um Variationen der Atembewegung. Diese stellen die Aussagekraft des 4D-CTs in Frage, da nicht gesichert ist, dass die Atembewegung im 4D-CT der Atembewegung während der Bestrahlung gleicht. Die Variabilität des Atemsignals soll daher Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit sein.

Zu diesem Zweck werden von fünf freiwilligen studentischen Probanden und fünf regulären Strahlentherapie-Patienten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf jeweils sechs Atemkurven mit klinischem Equipment aufgezeichnet. Zur Datenanalyse werden Routinen entwickelt, die eine Parametrisierung der Atemkurven vornehmen und zu den entsprechenden Parametern quantitative Ergebnisse liefern. Diese Analyse erfolgt sowohl intra- als auch interfraktionär, also innerhalb einer Aufzeichnung und aufzeichnungübergreifend. Die Ergebnisse für die Parameter Atemzugamplitude, Periodendauer und Baseline(shift) werden einer näheren Untersuchung hinsichtlich Wertebereichen und Systematiken unterzogen. Die Abweichung der mittleren

Atemzugamplituden, zwischen jener während 4D-CT-Aufnahme des Tumors und jener während der Bestrahlungen, wird für jeden Patienten bestimmt.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in Grundlagen, Material und Methoden, Ergebnisse, Diskussion, sowie eine Zusammenfassung. In den Grundlagen wird das Hintergrundwissen vermittelt, auf dem diese Arbeit aufbaut. Material und Methoden nennt und erklärt die technische Ausstattung, erläutert Aufbau und Umfang der Untersuchung und beschreibt die zur Datenverarbeitung, -analyse und -auswertung genutzten Methoden. Das Kapitel Ergebnisse enthält die für die Parameter Atemzugamplitude, Periodendauer und Baseline(shift) ermittelten Systematiken und Wertebereiche, ebenso wie die Abweichungen der mittleren Atemzugamplituden zwischen jener während Aufnahme des Tumors im 4D-CT und jener während der Bestrahlungen. In der abschließenden Diskussion werden die Ergebnisse interpretiert und die Materialien und Methoden kritisch hinterfragt. Dabei werden Möglichkeiten zur Optimierung aufgezeigt. Auf die Diskussion folgt eine Zusammenfassung der Arbeit.

Im Rahmen dieser Untersuchung ist ein Konferenzbeitrag auf der ESTRO 33 entstanden [6]. Zudem wurde ein Abstract für die Dreiländertagung 2014 (Joint Conference of the SGSMP, DGMP, ÖGMP) eingereicht.

2 Grundlagen

Im Folgenden werden die Grundlagen beschrieben, auf denen diese Arbeit aufbaut. Erläutert werden dabei die Wechselwirkung zwischen ionisierender Photonenstrahlung und Materie, die Atembewegung bei Lungen- und Lebertumoren, die Zielvolumenkonzepte für atembewegte Tumoren und die Bestrahlungsplanung.

2.1. Wechselwirkung ionisierender Strahlung mit Materie

Die Physik unterscheidet fünf verschiedene Arten von Wechselwirkungen zwischen ionisierender Photonenstrahlung und Materie: Die Rayleigh-Streuung, den Photoeffekt, den Compton-Effekt, die Paarbildung und den Kernphotoeffekt. Ihre Mechanismen und das Zustandekommen der Schwächung von ionisierender Photonenstrahlung werden in diesem Abschnitt erläutert.

Die jeweiligen Wechselwirkungswahrscheinlichkeiten sind abhängig von Kernladungszahl und Photonenenergie.

Schwächung

Allen Wechselwirkungen gemein ist, dass sie zur Schwächung der Strahlung beitragen. Die Gesamtschwächung ergibt sich dabei aus Addition der Einzelschwächungen [7, S. 34]. Eine Rechengröße der Schwächung ist der lineare Schwächungskoeffizient (μ) [8, S. 50]:

$$\mu_{\text{gesamt}} = \mu_{\text{Rayleigh}} + \mu_{\text{Photo}} + \mu_{\text{Compton}} + \mu_{\text{Paarbildung}} + \mu_{\text{Kernphoto}} \quad (2.1)$$

Er ist abhängig von der Wellenlänge ($h\nu$) der Strahlung und der Ordnungszahl Z des Materials im Strahlengang.

Bezogen auf die jeweilige Dichte (ρ) des durchstrahlten Materials ergibt sich daraus der Massenschwächungskoeffizient ($\frac{\mu}{\rho}$) [7, S. 35].

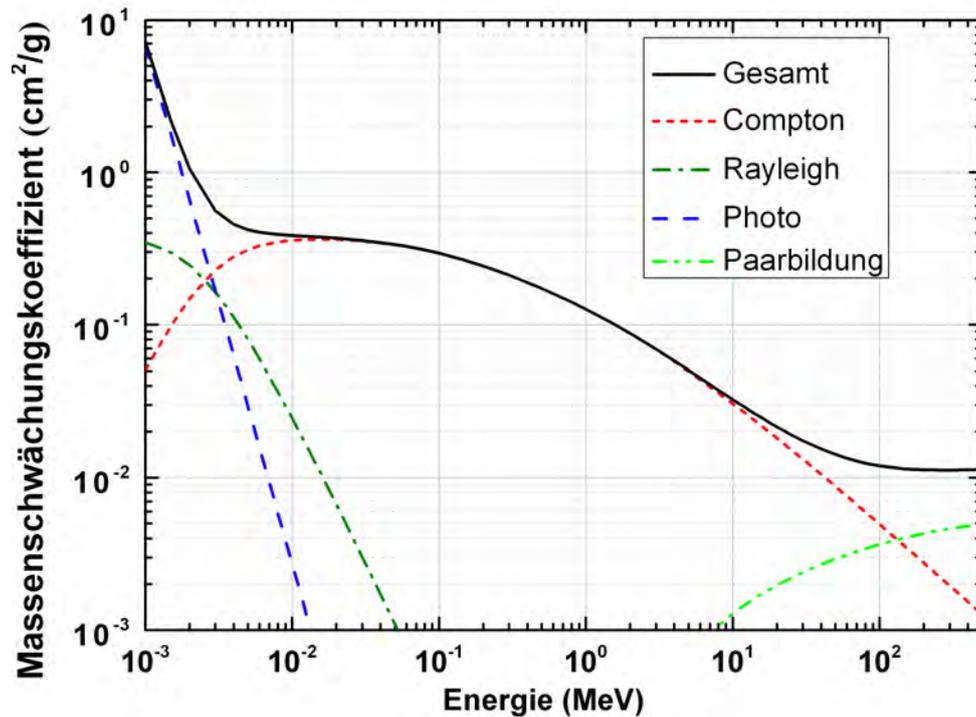


Abbildung 2.1.: Massenschwächungskoeffizienten für Wasser (gewebeäquivalent) in Abhängigkeit von der Photonenenergie [9, modifiziert]. Von ca. 100 keV bis weit über 10 MeV dominiert deutlich der Compton-Effekt.

Aus Abbildung 2.1 lassen sich die Massenschwächungskoeffizienten der einzelnen Wechselwirkungsarten für Photonenstrahlung in Wasser (gewebeäquivalent) ablesen.

Mit Hilfe des Schwächungskoeffizienten (μ) lässt sich die verbleibende Strahlenintensität ($I(x)$) der Eingangs-Strahlenintensität (I_0) nach Durchgang durch Materie der Dicke x berechnen [8, S. 49]:

$$I(x) = I_0 \cdot e^{-\mu x} \quad (2.2)$$

Unter Verwendung des Massenschwächungskoeffizienten ergibt sich die Formel:

$$I(x) = I_0 \cdot e^{-\left(\frac{\mu}{\rho}\right)\rho x} \quad (2.3)$$

Rayleigh-Streuung

Elektromagnetische Wellen werden ohne Energieverlust elastisch an Materie gestreut. Das bedeutet, sie ändern ihre Ausbreitungsrichtung, nicht jedoch ihre Wellenlänge. Dieser Effekt tritt nur auf, wenn die streuenden Materieteilchen im Durchmesser klein gegenüber der zu streuenden Wellenlänge sind.¹ [7, S. 29]

¹Aufgrund dieser Bedingung tritt die Rayleigh-Streuung nur im Bereich verhältnismäßig weicher (Röntgen)strahlung auf, wie sie beispielsweise in der radiologischen Bildgebung Anwendung findet. (Ferner gelangt härtere Strahlung durch vorangegangene Schwächung in entsprechende Energiebereiche.)

Photoeffekt

Ein Photon löst aus einer der kernnahen Schalen eines Atoms ein Elektron heraus. Ein solches Elektron trägt die Bezeichnung Photoelektron. Es verlässt das Atom mit einer kinetischen Energie (E_{kin}), die der Energie des einfallenden Photons ($h\nu$) abzüglich der vorherigen Bindungsenergie ($E_{Bindung}$) des Elektrons entspricht [7, S. 28].

$$E_{kin} = h \cdot \nu - E_{Bindung} \quad (2.4)$$

Das Photon wird dabei vollständig in kinetische Energie des Elektrons umgewandelt. Das Elektron einer kernferneren Schale rückt auf die energetisch günstigere kernnahe Schalenposition vor. Die Energiedifferenz strahlt es beim Übergang ab. Dies geschieht in Form charakteristischer Röntgenstrahlung, die in Wellenlänge und Energie der Energiedifferenz des Übergangs entspricht. Die Dominanz² des Photoeffekts sinkt mit der dritten Potenz der Strahlungsenergie ($\sim(h\nu)^{-3}$) und steigt mit etwa der vierten Potenz der Ordnungszahl des durchstrahlten Elements ($\sim Z^4$).

Compton-Effekt

Ähnlich dem Photoeffekt interagiert ein Photon mit einem Elektron, dessen Bindungsenergie jedoch bedeutend kleiner ist, da es eine größere Distanz zum Kern aufweist. Photon und Elektron erfahren einen elastischen Stoß, bei dem ein Teil der Photonenenergie ($h\nu$) auf das Elektron übertragen wird. Anschließend bewegen sich Photon und Elektron, auf durch den Stoß bestimmten Flugbahnen, davon. Die Energie des gestreuten Photons ($h\nu'$) ist dabei um die auf das Elektron übertragene kinetische Energie (E_{kin}) verringert [7, S. 30]. Die Strahlung ist somit weicher geworden.

$$h \cdot \nu' = h \cdot \nu - E_{kin} \quad (2.5)$$

Die Bindungsenergie ($E_{Bindung}$) ist vergleichsweise klein und kann daher vernachlässigt werden. Der Compton-Effekt nimmt proportional mit der Kernladungszahl ($\sim Z$) zu und proportional zur Strahlungsenergie ab ($\sim(h\nu)^{-1}$). Er dominiert bei therapeutisch genutzter Photonenstrahlung (z.B. 6 MV, 15 MV) in menschlichem Gewebe.

²Der Photoeffekt dominiert bei Energien, die unterhalb der Energie der strahlentherapeutisch eingesetzten Primärstrahlung liegen. In der röntgenologischen Bildgebung trägt seine Ordnungszahlabhängigkeit zum Gewebekontrast bei. Bei der Patientenbestrahlung an Linearbeschleunigern tritt er an der Sekundärstrahlung auf. Dabei handelt es sich um Strahlung, deren ursprüngliche Energie infolge vorangegangener Wechselwirkungen bereits abgeschwächt ist.

Paarbildung

Die Ruheenergie ($E_o = mc^2$) von Elektron und Positron beträgt jeweils 511 keV. Wird ein Photon unmittelbar an einem Atomkern abgebremst, wird seine Energie ($h\nu$) zu Materie gewandelt, sofern sie bei mindestens 1,022 MeV liegt. Es kommt zum Paarbildungs-Effekt: Ein Elektron-Positron-Paar entsteht, dessen Ruheenergie 1,022 MeV beträgt. Zur Umwandlung überschüssige Energie wird zu kinetischer Energie des entstandenen Teilchenpaares ($E_{kin,gesamt}$). [7, S. 32]

$$E_{kin,gesamt} = h \cdot \nu - 2 \cdot E_o = h \cdot \nu - 2 \cdot m \cdot c^2 \quad (2.6)$$

Bei hinreichend großer Energie können auch mehrere Elektron-Positron-Paare entstehen. Das Positron verschmilzt bereits nach kurzer Zeit mit einem Elektron. Dieses Teilchen-Antiteilchen-Paar zerstrahlt zu zwei Gammaquanten von je 511 keV Energie. Der Paarbildungs-Effekt zeigt eine zum Quadrat der Kernladungszahl des durchstrahlten Materials proportionale Auftrittswahrscheinlichkeit ($\sim Z^2$).

Kernphotoeffekt

Ein Photon wechselwirkt direkt mit dem Atomkern. Dabei wird das Photon absorbiert und ein Kernteilchen (Proton oder Neutron) emittiert. Dazu benötigt das Photon mindestens so viel Energie, wie das zu lösende Kernteilchen Bindungsenergie aufweist. Es entsteht Neutronen- oder Protonenstrahlung und ein potentiell radioaktiver Atomkern.³ [7, S. 34]

2.2. Atembewegung bei Leber- und Lungentumoren

Die Medizin verwendet ein patientenimmanentes System von Richtungsbeziehungen. Dabei sind insbesondere die Begriffe cranial (kopfwärts) und caudal (steißwärts), anterior (nach vorne) und posterior (nach hinten), sowie lateral (seitwärts) und medial (zur Mitte) im Zuge dieser Arbeit von Bedeutung. Zum besseren Verständnis sind sie in Abbildung 2.2 illustriert.

Die drei Dimensionen craniocaudal (cc), anterior-posterior (a-p) und lateral (lat) bilden ein orthogonales Koordinatensystem (Orthogonalbasis). Dabei bildet die a-p-Achse mit der lat-Achse die Transversalebene. Die cc-Achse bildet mit der a-p-Achse die Sagittalebene. Die cc-Achse und die lat-Achse bilden die Frontalebene.

In der Strahlentherapie wird die Bewegung der Körperoberfläche von Patienten als Surrogat⁴ für

³Der Kernphotoeffekt tritt im Bereich therapeutisch genutzter Photonenstrahlung auf. Dabei ist er besonders unter Strahlenschutzgesichtspunkten von Bedeutung: Radioaktive Isotope können sich beispielsweise in der Raumluft ansammeln. Neutronenstrahlung ist beim Abschirmungsdesign des Bestrahlungsraumes zu berücksichtigen.

⁴Ein Surrogat ist eine Messgröße, die aus praktischen Gründen als Ersatz für die tatsächlich interessierende Größe verwendet wird.

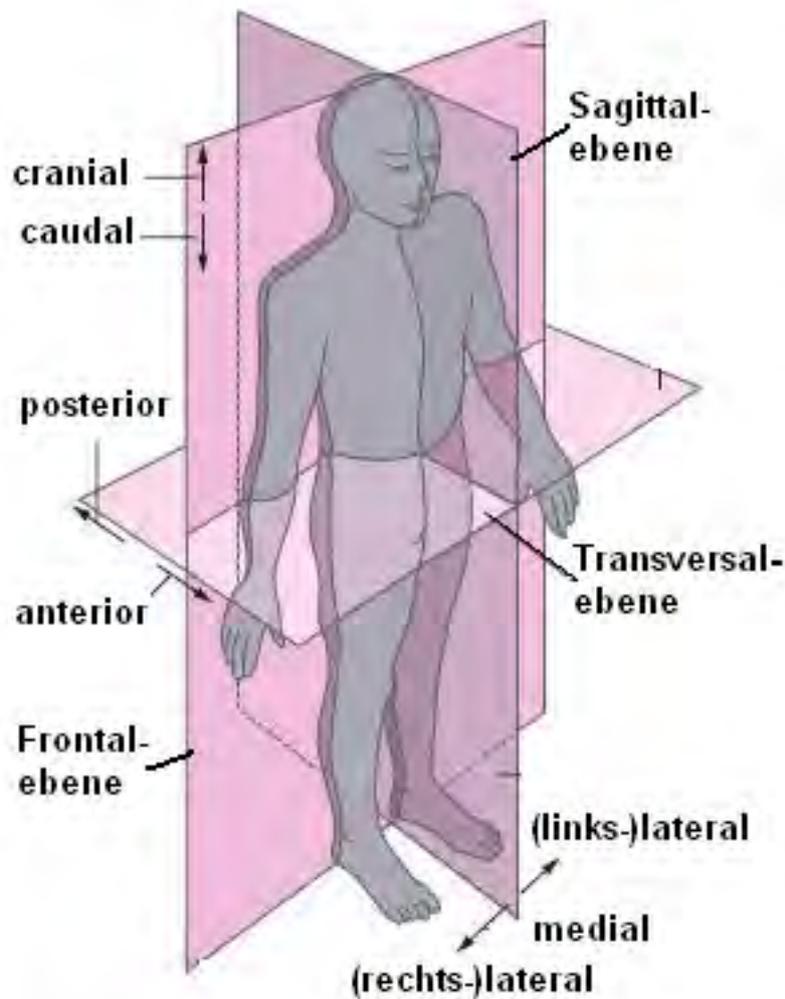


Abbildung 2.2.: Anatomische Lage- und Richtungsbeziehungen in der Medizin: anterior (vorne), posterior (hinten), cranial (kopfwärts), caudal (steißwärts), lateral (seitlich), medial (mittig). [10, modifiziert]

deren Atembewegung genutzt. Diese Atembewegung äußert sich in Bewegung atembewegter Tumoren, Risikoorgane und Strukturen innerhalb des Körpers. Die Atembewegung ist gekennzeichnet durch eine charakteristische periodische Abfolge von Ein- und Ausatmung. Sie kann sowohl unbewusst, als auch willentlich erfolgen.

Bei der Einatmung (Inspiration) wird das Lungenvolumen erweitert, wodurch ein Sog entsteht. Diesem Sog folgend füllt sich die Lunge mit frischer und sauerstoffreicher Umgebungsluft. Die erforderliche Volumenerweiterung erfolgt unter Kontraktion der äußeren Zwischenrippenmuskulatur und des Zwerchfells. Letzteres bildet die Grenze zwischen Thorax (Brustraum) und Abdomen (Bauchraum). Auf abdominaler Seite grenzt es unmittelbar an die Leber. In diese Richtung bewegt es sich bei Kontraktion. Die im Thorax unmittelbar angrenzende Lunge wird somit erweitert. Das Zwerchfell leistet auf diese Weise den überwiegenden Teil der für die Ruheatmung aufgewendeten Muskelarbeit. Den Rest leistet die äußere Zwischenrippenmuskulatur. Ihre Kontraktion hebt die Rippen, wodurch es ebenfalls zu einer Erweiterung der Lunge

kommt. Die Hebung der Rippen äußert sich in einer anterioren Verschiebung der Thoraxwand (Brustkorboberfläche).

Die caudale Bewegung des Zwerchfells drückt aus cranialer Richtung auf den Bauchraum. Dies führt zu einer anterioren Verschiebung der Bauchoberfläche, die etwa im Bereich des Nabels am stärksten ist. Einhergehend bewegt sich der seitliche Bauch lateral. Cranial und caudal kommt es zu cranialen und caudalen Verschiebungen.

Bei der Ausatmung (Expiration) wird das Lungenvolumen verringert, verbrauchte sauerstoffarme Luft entweicht. Die erforderliche Volumenänderung erfolgt unter Entspannung des Zwerchfells. Es hebt sich bei Entspannung in Richtung Thorax, wodurch sich die Lunge zusammenzieht. Die Bauchoberfläche zieht sich zurück. Die Ausatmung kann zusätzlich durch Kontraktion der inneren Zwischenrippenmuskulatur unterstützt werden, was eine zusätzliche Kompression des Thoraxraums bewirkt.

Die Atembewegung ist abhängig von der Tiefe der Ex- und Inspiration, sowie von der Nutzung der beschriebenen Atemmuskulatur. Zu welcher Tumorbewegung sie führt ist von der genauen Lage des Tumors im Körper abhängig. Generell lässt sich dabei feststellen, dass die Bewegung umso ausgeprägter ist, je geringer der Abstand zum Zwerchfell ist. Für schwächere Atembeweglichkeit des Tumors sprechen hingegen Rippennähe und Entfernung zum Zwerchfell. Entsprechend der Zwerchfellbewegung verläuft die Hauptbewegungsrichtung zwerchfellnaher Tumoren craniocaudal. Die mittlere Bewegungsamplitude des Zwerchfells geben ältere Studien mit Werten zwischen 9 mm und 26 mm an. Das Ausmaß durch Atembewegung feststellbarer Thorax- und Bauchwandbewegung variiert mit dem betrachteten Oberflächenbereich. Generell gilt, dass sie vornehmlich anterior-posterior verläuft. [11]

Bei liegenden Patienten zeigen die äußeren Atembewegungen einen Baselineshift (auch: Baseline-Drift). Dieses Phänomen ist durch das schwerkraftbedingte Absenken der Bauchdecke auf dem Rücken liegender Patienten gekennzeichnet. Es bezeichnet die resultierende Grundlinienverschiebung einer, aus der Messung der Bauchoberflächenbewegung aufgezeichneten, Atemkurve.

2.3. Zielvolumenkonzepte

Zur Berücksichtigung der Atembewegung in der Strahlentherapie enthalten die Richtlinien der ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) ein Internal Target Volume (ITV) genanntes Konzept. Es baut auf dem Gross Tumor Volume (GTV) und dem Clinical Target Volume (CTV) auf. Eine Veranschaulichung der Zielvolumenkonzepte zeigt Abbildung 2.3.

Das GTV umfasst den makroskopisch erkennbaren Tumor. Das CTV fügt dem GTV einen Sicherheitssaum hinzu. Er dient der Einbeziehung einer erwartbaren weiteren Ausdehnung des Tumors, die unter den verwendeten Bildgebungsmodalitäten unsichtbar bleibt. Im direkten Umfeld des sich abzeichnenden Tumors liegen mit hoher Wahrscheinlichkeit weitere vereinzelte Tumorzellen

vor. Sie sind makroskopisch nicht erkennbar und werden auf diese Weise erfasst.

Zur Berücksichtigung bestehender Unsicherheiten hinsichtlich Größe, Form und Position innerhalb des Patienten wird dieses CTV zum ITV erweitert (ICRU 1999). Form- und Positionsvariationen entstehen bei Tumoren in Leber und Lunge insbesondere durch die Atembewegung.

Geplant wird eine Bestrahlung anhand eines Planning Target Volume (PTV), das mit einem weiteren Sicherheitssaum um das ITV gelegt wird. Das PTV soll während der Bestrahlung die ärztlich verschriebene Dosis in hinreichendem Maße (95 % bis 107 %) erhalten um sicherzustellen, dass der Tumor die gewünschte Dosis erhält. [3]

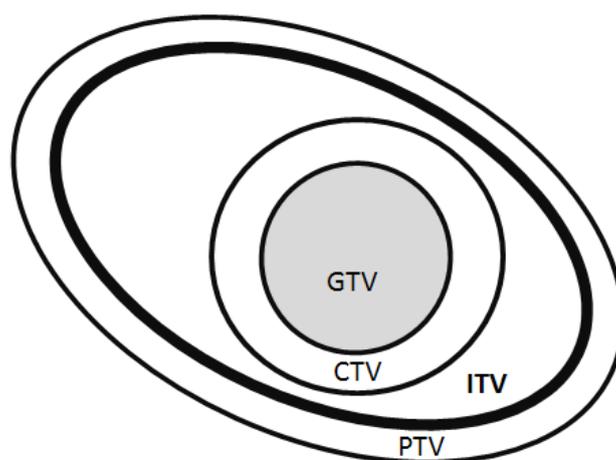


Abbildung 2.3.: Zielvolumenkonzepte in der Strahlentherapie. Das GTV umfasst den sich abzeichnenden Tumor. Das CTV berücksichtigt zudem unsichtbare weitere Ausdehnung. Das ITV bezieht Aufenthaltsunsicherheiten ein. Das PTV ergänzt zusätzlichen Sicherheitssaum (z.B. zur Berücksichtigung der Lagerungsunsicherheit) und soll die verschriebene Dosis erhalten.

2.4. Bestrahlungsplanung

Die Strahlentherapie entfaltet ihre Wirkung durch Schädigung der Biomoleküle innerhalb der Tumorzellen mittels Ionisation. Diese kann durch äußerlich applizierte Photonenstrahlung herbeigeführt werden.

Von zentraler Bedeutung bei der Photonen-Bestrahlung ist die Kerma (kinetic energy released per mass). Sie bezeichnet dabei die mittlere kinetische Energie, die durch die indirekt ionisierende Photonenstrahlung pro Masse-Einheit auf geladene Teilchen (Elektronen) im bestrahlten Medium übertragen wird. Ihre Einheit ist das Gray ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$). Die Energieübertragung erfolgt durch die in Kapitel 2.1 beschriebene Wechselwirkung zwischen Strahlung und Materie. Es kommt zur Übertragung der Energie der geladenen Teilchen auf das Medium, durch Anregung und Ionisation. Die pro Masse deponierte Energie wird als absorbierte Dosis bezeichnet. Ihre Einheit ist ebenfalls das Gray. [7, S. 49 f.]

Die Bestrahlungsplanung erfolgt in enger Zusammenarbeit von Ärzten und Medizinphysikern. Dabei wird ärztlicherseits festgelegt, welchen Bereich das Zielvolumen umfasst und welche Dosis es erhalten soll. Zielvolumen und Risikoorgane werden in Computertomographiebildern (CT-Bildern) des Patienten konturiert (eingezeichnet). Für die Risikoorgane werden maximal zulässige Strahlendosen festgelegt. Es wird vorgegeben, wie oft und in welchem zeitlichen Abstand der Patient zu bestrahlen ist (Fraktionierungsschema⁵). Es soll eine möglichst optimale Tumorkontrolle unter Schonung des gesunden Gewebes der Risikoorgane erfolgen. Das bedeutet, dass der Tumor möglichst stark geschädigt oder zerstört werden soll, ohne dass Komplikationen entstehen.

Aufgabe der physikalischen Bestrahlungsplanung ist es, eine adäquate Dosisverteilung (möglichst homogen im Zielvolumen, Schonung der Risikoorgane) zu erreichen. Aus CT-Bilder geht die gewebeabhängige Komponente von Kerma und Dosis hervor. Mittels numerischer, stochastischer Berechnungsalgorithmen lässt sich die durch eine (theoretisch) applizierte Strahlung entstehende Dosisverteilung im Gewebe simulieren. Bestrahlungsplanungssoftware ermittelt durch Iteration technischer Parameter des Bestrahlungsequipments einen möglichen Bestrahlungsplan für die gewünschte Dosisverteilung. Dabei richtet sich die Software nach Einstellungen, die der Medizinphysiker vornimmt. Dieser variiert die Einstellungen, bis ein zufriedenstellender Plan gefunden ist.

Abbildung 2.4 zeigt eine exemplarische Dosisverteilung in Average-CT-Bildern⁶ für ein anhand eines ITVs gebildetes PTV.

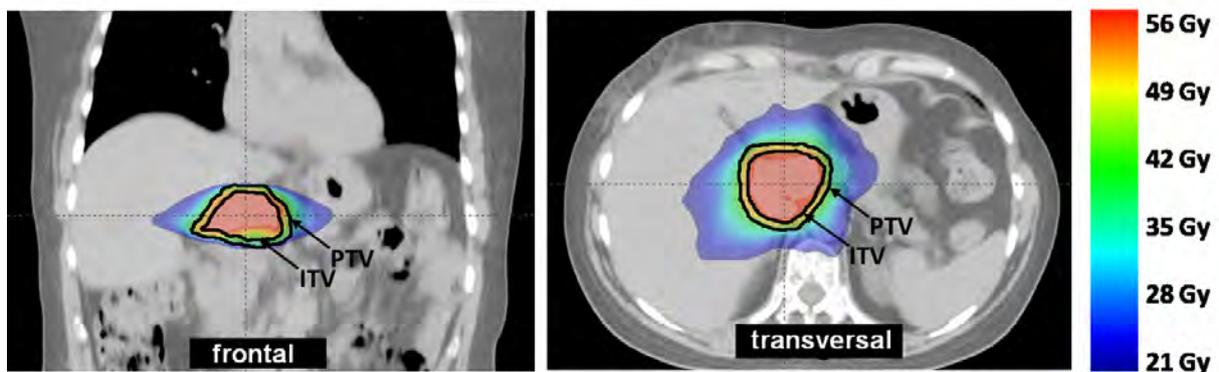


Abbildung 2.4.: Beispiel einer Dosisverteilung auf Basis eines Average-CTs mit eingezeichnetem ITV und PTV [26, „modifiziert“].

⁵Fraktion bezeichnet in der Strahlentherapie eine Behandlungssitzung. Die Verabreichung der gesamten verschriebenen Dosis ist üblicherweise auf eine Reihe von Fraktionen aufgeteilt, bei denen jeweils eine Teildosis appliziert wird. Dies bietet beispielsweise gesunden strahlenexponierten Zellen die Möglichkeit zur Reparatur entstandener Strahlenschäden. Tumorzellen verfügen hingegen vielfach über deutlich schwächere Reparaturmechanismen, als das umliegende gesunde Gewebe. Eine wichtige Rolle spielen in diesem Zusammenhang die Begriffe TCP (Tumor Control Propability) und NTCP (Normal Tissue Complication Propability).

⁶Ein Average-CT ist ein aus einem 4D-CT gemitteltes 3D-CT.

3 Material und Methoden

3.1. Computertomographie

Bei dem eingesetzten Computertomographen (CT) handelt es sich um ein Siemens SOMATOM Definition AS VA40 A in Kombination mit der Software Somaris/7 Syngo CT 2011A. Zur Abtastung des Atemsurrogats dient Version 1.7 des RPM Respiratory Gating Systems der Firma Varian Medical Systems. Diese Systemkombination wird zur Aufzeichnung phasensortierter vierdimensionaler Computertomogramme (4D-CT) verwendet. Abbildung 3.1 zeigt eine nachgestellte Szene am CT.

Die Computertomographie (auch CT, ebenso wie das Gerät) ist ein Bildgebungsverfahren, bei dem ein Röntgenstrahler und ein gegenüberliegender Bilddetektor, auf einer gemeinsamen Gantry, um einen durch diese hindurchgeführten Patienten kreisen. Dabei liegt der Patient in craniocaudaler Orientierung parallel zur Drehachse der Gantry auf der Couch (auch: Tisch). Die Röntgenstrahlung erfährt Schwächung entlang ihres Weges zwischen Strahler und Detektor. Diese wird im Wesentlichen beim Durchgang durch den im Strahlengang befindlichen Teil des Patientenkörpers verursacht. Das entstehende Projektionsbild wird am Detektor gemessen. Kontinuierliche Gantryrotation und Tischvorschub beschreiben eine helikale Bahn des Strahler-Detektor-Systems um den Patienten (Spiral-CT). Die entstehenden Projektionsbilder (Sinogramm) werden mittels Rekonstruktionstechnik (Radon-Transformation) zu transversalen Schichtbildern verrechnet. Schicht bezeichnet ein zweidimensionales Schnittbild. Diese Schnittbilder bilden gemeinsam eine Art dreidimensionales Abbild (3D-CT), das in Form der einzelnen Schichten betrachtet werden kann.

In der 4D-Computertomographie wird dieses 3D-CT durch Hinzunahme einer atembewegungsabhängigen Dimension erweitert. Dies ermöglicht eine verbesserte Auflösung atembewegter Strukturen.

Die Atembewegung wird in Form eines Surrogatsignals erfasst. Das verwendete Surrogat-System erfasst die Atembewegung anhand der Oberflächenbewegung des Patientenkörpers. Dies erfolgt mittels Verfolgung eines, dem Patienten zwischen Umbilicus (Bauchnabel) und Xiphoid Process (Schwertfortsatz) aufgesetzten, Infrarot-Markerblocks [12, S. 72]. Das Surrogatsignal zeigt die



Abbildung 3.1.: Nachgestellte Szene am Computertomographen (Die Aufnahme entstand auf einem im Haus durchgeführten Foto-Shooting der Firma Siemens und wurde um die Beschriftung ergänzt.). Der Patient (hier: verkörpert durch ein Model) ist mittels Lagerungshilfen (u.a. Kombiboard und Beinkeil) immobilisiert und gelagert. Zur Erfassung der Atembewegung dient ein auf der Bauchdecke positionierter RPM-Markerblock (im Bild auf dem Thorax platziert). Auf der Gantry (unterhalb der sichtbaren Verkleidung) befinden sich Strahler und Detektor.

Atembewegung als ansteigenden Wert in Folge zunehmender Lungenfüllung bei Einatmung und fallenden Wert in Folge sinkender Lungenfüllung bei Ausatmung. Jeder Atemzug wird zeitlich in 11 Phasen unterteilt. Jeder dieser Phasen werden die während ihrer Zeitspanne akquirierten Scandaten zugeordnet. Ein so gewonnenes 4D-CT setzt sich aus je einem 3D-CT pro Atemphase zusammen. Zu dessen Erfassung durchfährt der Patienten den Scanbereich mit einem Tischvorschub, der hinreichend gering ist, die zur Rekonstruktion jeder Schicht nötigen Daten über mindestens einen kompletten Atemzug zu ermitteln. Für jede transversale Schicht des Patienten entstehen daraus 11 phasenzugeordnete Schichtbilder. Alle Schichtbilder einer Phase ergeben das 3D-CT zu dieser Phase. Entsprechend lässt sich hier die jeweilige Beschaffenheit des gesamten Scanbereichs während dieser Atemphase betrachten. Ebenso lässt sich mittels Betrachtung aller Phasen einer Schicht die Bewegung innerhalb dieser Schicht während eines Atemzugs verfolgen.

Alternativ zur genutzten zeitlichen Phaseneinteilung lässt sich die vierte Dimension auch durch eine Amplitudenzuordnung¹ generieren. Bei dieser 4D-Technik werden die einzelnen Schichtbilder jeweils bestimmten Amplituden zugeordnet. Nachteil dieser Methode sind fehlende Schichten in einzelnen 3D-CTs, sollte der Amplitudenbereich von Atemzug zu Atemzug schwanken, so dass nicht jede Schicht bei jeder nötigen Amplitude gescannt wird. Beim verwendeten Verfahren mit Phasenzuordnung hingegen kommt es zu Sprüngen zwischen den einzelnen Schichten eines 3D-CTs, wenn sich gleiche Phasen verschiedener Atemzüge in der Amplitude unterscheiden. [3, S. 27]

Ein wesentlicher Faktor, der sich auf die Qualität der 4D-CT-Aufnahmen auswirkt, ist folglich die Gleichmäßigkeit der Atembewegung. Sie wird bei dem verwendeten Surrogatsystem als Periodizität bezeichnet und von einem herstellereigenen Algorithmus ermittelt. Die Applikation berücksichtigt sie in Form eines Indikators. Dieser wird durch bis zu 10 blaue Rechtecke am Bildschirmrand dargestellt. Je weniger Rechtecke erscheinen, für desto gleichmäßiger befindet das System die Atembewegung. Es ermittelt für diese Beurteilung je Phase einen Erwartungswert anhand der vorangegangenen Atemzüge. Je stärker der tatsächliche Wert von diesem Erwartungswert abweicht, für desto schwächer wird der Periodizitätswert befunden. Die Toleranz des Verfahrens kann durch Variation eines Thresholds angepasst werden. Zeitabschnitte mit unzureichender Periodizität werden als für die 4D-Rekonstruktion ungültig gekennzeichnet. [12, S. 35 ff.]

Zudem darf für befriedigende Ergebnisse eine bestimmte maximale Atemzugdauer (T_{Grenz}) nicht überschritten werden [13, 14]:

$$T_{Grenz} = \frac{T_{Gantryumdrehung}}{P} \quad (3.1)$$

Sie ist abhängig von der Dauer einer Gantryumdrehung ($T_{Gantryumdrehung}$) und dem Pitch (P) [13]:

$$P = \frac{\Delta z}{m \cdot s} \quad (3.2)$$

Der Pitch ergibt sich aus der vom Tisch während einer Gantryumdrehung zurückgelegten Strecke (Δz), der Schichtdicke (s), sowie der Anzahl (m) simultan aufgenommener Schichten (Multislice-Scanner).

Mit den Parametern des klinisch verwendeten 4D-CT-Protokolls ($P = 0,09$, $T_{Gantryumdrehung} = 0,5$ s) lag diese Obergrenze bei einer maximalen Atemzugdauer von 5,5 s (abgerundet).

Zur messtechnischen Erfassung der Surrogatbewegung nutzt das Surrogat-System eine Infrarot-Kamera mit integrierter Infrarot-Lichtquelle und sechs auf einem Infrarot-Markerblock befindliche retroreflektive Punkte (Abbildung 3.2). Aufgrund ihrer retroreflektiven Eigenschaft

¹Amplitude bezeichnet hier den Ordinatenwert der über der Zeit aufgetragenen Surrogatkurve.

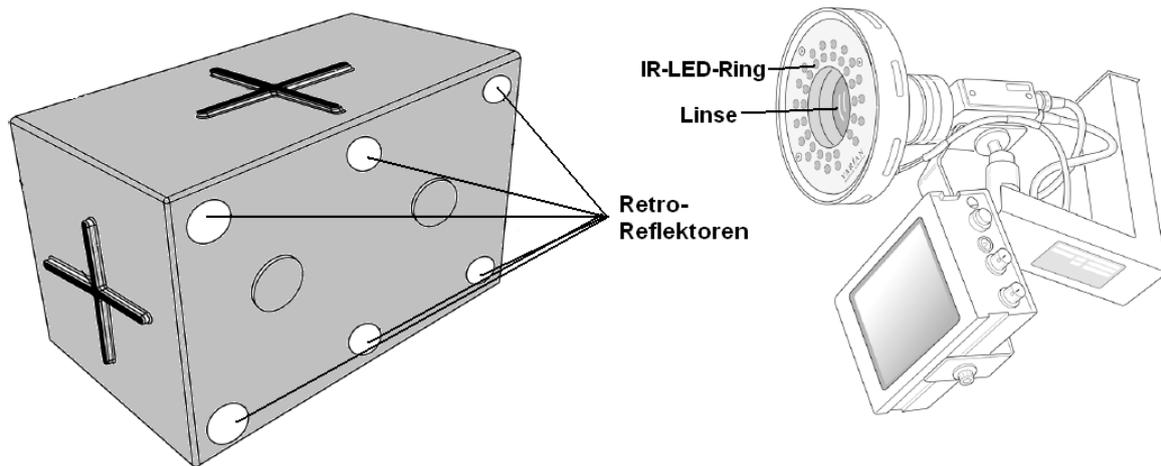


Abbildung 3.2.: Links: Markerblock zum Aufstellen auf die Surrogatposition. Die retroreflektiven Punkte dienen der Erfassung durch das RPM-System. [12, S. 71, modifiziert]
 Rechts: RPM-Infrarot-Kamera mit Infrarot-LEDs zur Erfassung des Markerblocks. [12, S. 73, modifiziert].

reflektieren diese Punkte einfallendes Infrarot-Licht unabhängig von dessen Einfallswinkel weitgehend vollständig in Richtung seiner Quelle zurück. Dies ermöglicht dem System die Erkennung und Verfolgung des Markerblocks. [12, S. 70]

Der genaue Mechanismus ist nicht überliefert und beruht potentiell auf folgendem Schema: Dank Retroreflexion senden die Markerpunkte die von der Kamera ausgesandte Infrarotstrahlung mit bedeutend höherer Intensität zurück, als die Umgebung. Ein Bildanalyse-Algorithmus erkennt sechs Pixelcluster, deren Intensitätswert deutlich über dem aller restlichen im Bild vorkommenden Pixel liegt. Die Ortsdifferenz dieser Cluster zwischen zwei Abtastzeitpunkten des Kamerabildes ergibt die zwischenzeitliche Bewegung des Markerblocks. Als Methoden zur Ermittlung der Tiefeninformation² kommen grundsätzlich der Strahlensatz und/oder Time-of-flight³ in Frage.

Das System zeichnet Surrogatkurven in allen drei Bewegungsrichtungen (anterior-posterior, craniocaudal, lateral, jeweils eine Kurve) auf. Die klinische Anwendung berücksichtigt jedoch lediglich die anterior-posteriore Bewegung für die 4D-CT-Rekonstruktion. Der Hersteller gibt die Messabweichung mit unter 1 mm an [12, S. 19]. Zudem kann es jedoch während des CT-Scans zu bis zu 2,5 mm Rauschen verursacht durch die Couchbewegung kommen [12, S. 211].

Mit einer Bewegungsplattform [16, 17] wird das System während der Vorbereitung der vorliegenden Arbeit näher untersucht. Dabei zeigt sich ein Einfluss der Projektionsebene auf die

²Entfernung des Markerblocks zur Kamera

³Time-of-flight (TOF) beruht auf der Laufzeitbestimmung von Infrarot-Pulsen. Die Realisierung der vom Hersteller angegebenen Messgenauigkeit von unter 1 mm [12, S. 19] benötigt dabei eine Zeitauflösung der Elektronik im Bereich weniger Pikosekunden ($\frac{2(0,001 \text{ m})}{c} = 7 \text{ ps}$, mit der Lichtgeschwindigkeit $c = 299\,792\,458 \text{ m/s}$). Eine entsprechende Auflösung ist für das Verfahren grenzwertig. So liefert eine Internetrecherche keine TOF-Kamera mit hinreichender Tiefenauflösung. Als genaustes Modell wurde die CamCube 3.0 des Herstellers PMDTec ausfindig gemacht, deren Wiederholgenauigkeit mit unter 3 mm [15] angegeben wird.

Daten. Der zugrundeliegende Zusammenhang ist in Abbildung 3.3 veranschaulicht. Als Anterior-Posterior-Lateral-Ebene (Transversal-Ebene) legt das System die Projektionsebene der Kamera zugrunde, auf der es orthogonal die craniocaudale Achse ansetzt. Folglich stehen die craniocaudale Achse und die anterior-posteriore Achse des Systems (im Bild $a-p^*$, $c-c^*$) geneigt zu den eigentlichen Richtungen im medizinischen Sinne (im Bild $a-p$, $c-c$). Eine sinusförmige craniocaudale Bewegung des Markers mit ca. 15 mm Amplitude führt dadurch zu ca. 1,2 mm Amplitude in anterior-posteriorer Richtung. Während einer sinusförmigen anterior-posterioren Bewegung selber Amplitude zeigt die craniocaudale Richtung ca. 0,5 mm Amplitude. Die Abbildungen A.1 und A.2 im Anhang zeigen die geplotteten Ergebnisse beider Messungen.

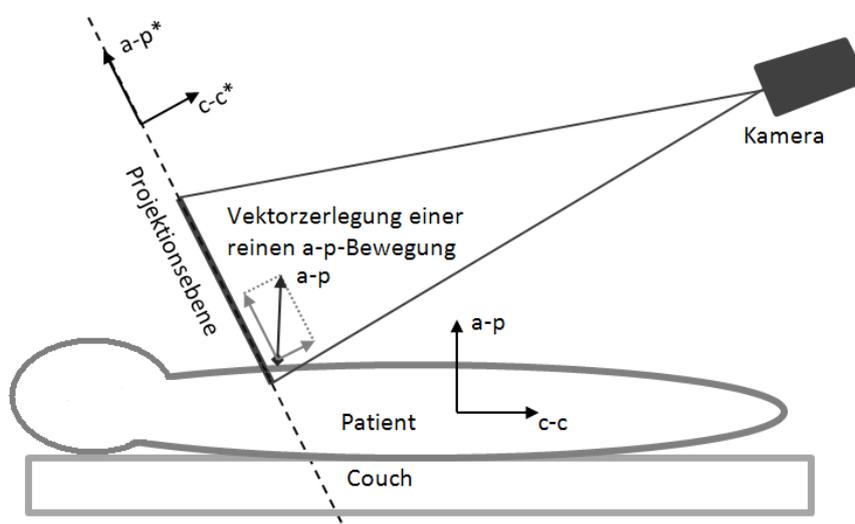


Abbildung 3.3.: Projektionsebeneneinfluss auf die Messwerte: Die Projektionsebene der Kamera definiert die $a-p^*$ -Achse des Messsystems ($a-p^*$). Sie weist eine Neigung gegenüber der medizinischen $a-p$ -Achse des patientenimmanenten Koordinatensystems ($a-p$) auf. Entsprechend zeigt eine reine $a-p$ -Bewegung innerhalb des medizinischen Koordinatensystems bezüglich des Messsystems sowohl eine $a-p$ -, als auch eine cc -Komponente.

Da die Kamera im vorliegenden Fall an der Wand montiert ist, kommt es durch die Couchfahrt während des Scannens zu einer konstanten Relativbewegung zwischen Patient und Kamera. Dieser Drift⁴ beträgt beim verwendeten 4D-CT-Protokoll ca. 3,4 mm/s in craniocaudaler Richtung, entsprechend dem Tischvorschub. In lateraler Dimension kommt es zu einem Drift⁵ durch seitliches Versetzen gegenüber der Kamera. In anterior-posteriorer Richtung zeigen Messungen lediglich einen geringfügigen Drift⁶.

⁴Da die Fahrtzeiten nicht sekundengenau bekannt sind, und darüber hinaus die genauen Drifts von der exakten Markerblock-Position bezüglich der Couch abhängen, wäre eine präzise Herausrechnung des craniocaudalen Drifts mit großem Aufwand verbunden. Da die cc -Daten zudem während Tischfahrt nur ein schwaches Signal-Rauschverhältnis bieten, erscheint dies wenig lohnenswert.

⁵Nach vollendetem Scan mit ca. 100 s Couchfahrt betrug der laterale Versatz ca. 5 mm.

⁶Nach vollendetem Scan mit ca. 81 s Couchfahrt betrug der anterior-posteriore Versatz ca. 0,2 mm.

Die RPM-Applikation speichert die Daten in Form einer DAT-Datei (.dat) ab⁷. Die Zeitauflösung der abgespeicherten Bewegungskurven beträgt 40 ms, entsprechend einer Abtastfrequenz von 25 Hz. Mittels eines mitgelieferten DICOM-Converters werden die Daten in zwei DICOM-Dateien übersetzt. Eine davon enthält die Atemkurvendaten, die andere ist eine Protokolldatei.

3.2. Linearbeschleuniger

Die Patientenbestrahlungen werden mittels medizinischer Linearbeschleuniger (Linacs) vom Typ Varian TrueBeam durchgeführt. Die Erfassung der Atemkurven erfolgt mittels integrierter RPM-Surrogatsysteme. Diese ähneln dem am CT verwendeten.

Abbildung 3.4 zeigt eine der verwendeten Linac-Installationen mit symbolisch gelagertem Patienten.

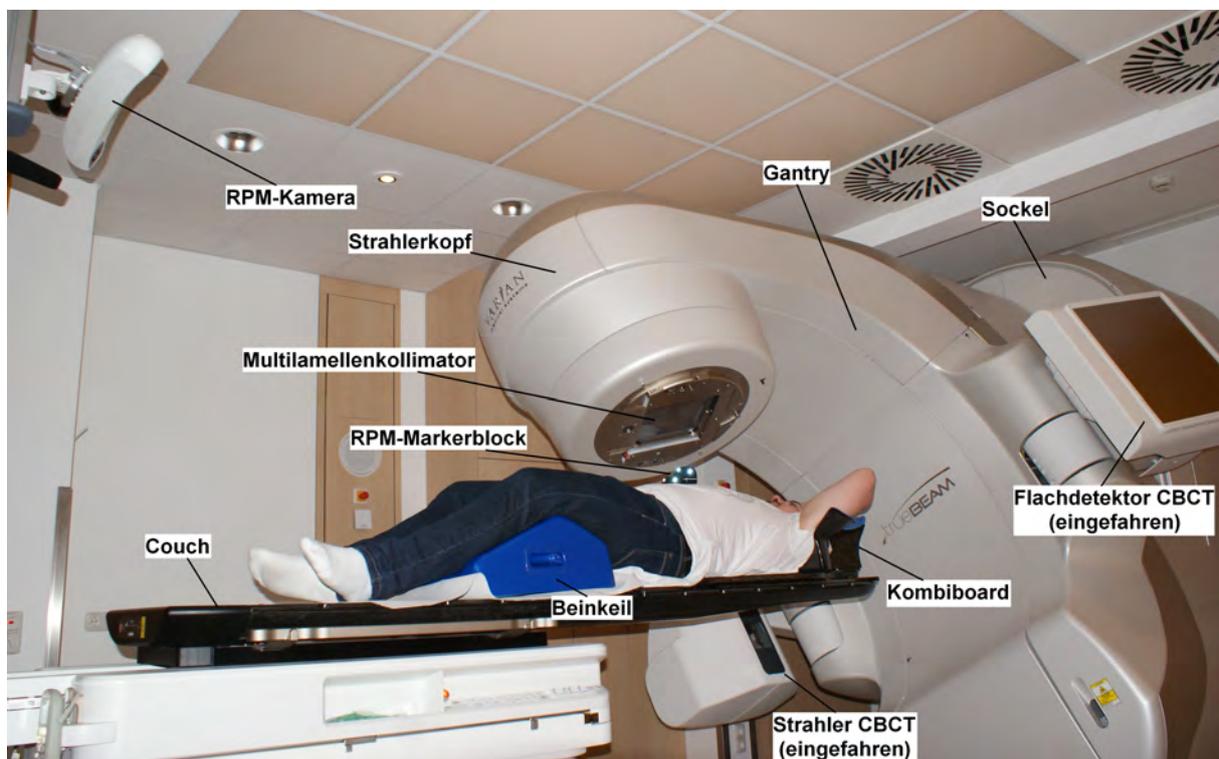


Abbildung 3.4.: Nachgestellte Szene am Linac. Der Patient (hier: verkörpert durch ein Model) ist mittels Lagerungshilfen (u.a. Kombiboard und Beinkeil) immobilisiert und gelagert. Der Strahlerkopf ist auf seiner Gantry um $\pm 185^\circ$ um die Patientencouch rotierbar. Das CBCT-System aus Strahler und Detektor ist auf der selben Gantry montiert und ermöglicht bildgebungsgestützte Positionierungskontrolle und -optimierung. Die RPM-Kamera dient der Erfassung von Atemsurrogatbewegungen mittels Verfolgung des RPM-Markerblocks. Der Multilamellenkollimator formt den Strahl.

Die Photonenstrahlung der Linacs entsteht durch Abbremsung stark beschleunigter Elektronen, deren kinetische Energie beim Auftreffen auf ein Target in Strahlung umgewandelt wird.

⁷Die DAT-Datei speichert die Daten als ASCII-Code.

Der Speicherort ist über die frei zugängliche Windows-Oberfläche des Applikations-PCs erreichbar.

Die a-p-Kurve wird zudem ins VXP-Exportformat (.vxp) des Herstellers Varian exportiert. Diese Datei wird anschließend zur 4D-CT-Rekonstruktion am Siemens-CT eingelesen.

Übliches Targetmaterial ist Wolfram, das aufgrund seiner hohen Ordnungszahl stark wechselwirkt und somit eine hohe Ausbeute garantiert. Zudem bietet es gute Wärmeleiteigenschaften und Hitzebeständigkeit. Beide sind wichtig, da am Target neben der gewünschten Photonenstrahlung beträchtliche Mengen Wärme entstehen.

Die benötigten freien Elektronen stellt eine Glühkathode bereit. Die Bereitstellung erfolgt, indem an Elektronen eines metallischen Leiters durch Erwärmung die Auslösearbeit geleistet wird. Die freien Elektronen werden mittels einer positiven Anodenspannung in eine Beschleunigungsröhre⁸ eingeschossen, die die weitere Beschleunigung bewerkstelligt. Die Kombination aus Glühwendel und Einschießvorrichtung wird auch als Elektronenkanone (siehe A in Abbildung 3.5) bezeichnet. Die Beschleunigungsröhre (siehe B in der Abbildung) besteht aus einer Reihe von Cavities (Hohlraumresonatoren). Je nach Realisierung surfen die Elektronen entweder auf hochfrequenten Wander- oder Stehwellen. Die verwendeten Linacs nutzen die Stehwellentechnik [18, S. 24]. Dabei durchlaufen die Elektronen eine Reihe elektrischer Gradientenfelder, von denen jedes ihre Geschwindigkeit weiter erhöht. Da bei der Stehwellentechnik jede zweite Cavity dauerhaft feldfrei ist (Wellenknoten) und lediglich der Kopplung dient, können diese Kopplungscavities zu den feldführenden Cavities versetzt angeordnet werden. Dies halbiert die benötigte Beschleunigungsstrecke und Baulänge [7, S. 144]. Die zum Betrieb nötige Mikrowellenenergie generiert ein Klystron [18, S. 139]. Beim Verlassen der Beschleunigungsröhre gelangen die Elektronen in ein Umlenkmagnetfeld (siehe C in der Abbildung). Gemäß Lorentzkraft erfahren die bewegten Ladungsträger im Magnetfeld eine Richtungsänderung des Geschwindigkeitsvektors. Da diese von der jeweiligen Geschwindigkeit des Elektrons abhängt, erfüllt die magnetische Umlenkung eine Filterfunktion. Nur Elektronen eines bestimmten Geschwindigkeitsbereichs treffen auf das Target (siehe E in der Abbildung). Dort wandeln sich die Elektronen zur Bremsstrahlung. Sie bildet ein kontinuierliches Spektrum, dessen maximale Energie aus der kinetischen Energie der Elektronen hervorgeht.⁹

Bevor die Strahlung den Strahlerkopf verlässt, wird üblicherweise die Strahlenqualität mittels Flattening Filter (siehe F in der Abbildung) modifiziert. Die ausgehende Strahlung wird von einer Ionisationsmesskammer (siehe G in der Abbildung) gemessen. Das Strahlungsfeld wird von einem System aus Blenden und Kollimatoren geformt (siehe H in der Abbildung). Der Strahlerkopf ist an einem Gantryarm montiert, um den auf einer fixen Couch gelagerten Patienten bogenförmig zu umlaufen.

Bei den applizierten stereotaktischen Körperbestrahlungen (stereotactic body radiation therapy, SBRT) ist der Patient mittels Lagerungshilfen (u.a. Kombiboard, UNGER Medizintechnik GmbH

⁸Der Bereich ist auf Ultrahochvakuum [18, S. 139] evakuiert. Dessen Aufrechterhaltung dienen Ion-Getter-Pumpen.

⁹Als 6-MV-Strahlung (MV = Megavolt) bezeichnete Strahlung entsteht beispielsweise durch Abbremsung auf 6 MeV beschleunigter Elektronen. (6 MeV ist die kinetische Energie, die ein Elektron in einem elektrischen Feld von 6 MV Beschleunigungsspannung erhalten würde.) Die 6-MV-Strahlung liefert folglich ein kontinuierliches Spektrum, das bis zu einer maximalen Energie von 6 MeV reicht. Die dieser maximalen Energie entsprechende Wellenlänge heißt Grenzwellenlänge. Je energiereicher und somit kurzwelliger (härter) eine Strahlung ist, desto schwächer wird sie durch Wechselwirkung mit Materie absorbiert, gestreut und geschwächt. Härtere Strahlung weist somit eine größere Eindringtiefe auf.

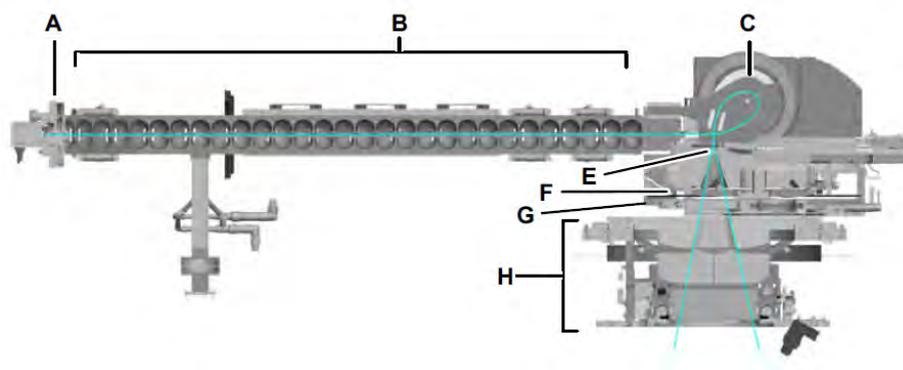


Abbildung 3.5.: Erzeugung von Photonenstrahlung im Linac [18, S. 69, modifiziert]. Die Elektronenkanone (A) emittiert freie Elektronen in die Beschleunigungsrohre (B). Das Umlenkmagnetfeld (C) lenkt Elektronen des gewünschten Geschwindigkeitsbereichs auf das Target (E). Die entstehende Bremsstrahlung wird bei Durchgang durch den Flattening Filter (F) modifiziert und mittels Ionisationsmesskammer (G) gemessen. Ein System von Blenden und Kollimatoren (H) formt den ausgehenden Strahl.

& Co. KG) möglichst präzise und unbeweglich gelagert (immobilisiert). Die Strahlenintensität¹⁰ wird während des Umlaufs moduliert (IMRT, intensity modulated radiation therapy). Die Feldform wird mittels eines Multilamellenkollimators (MLC) modelliert. Dieser kann die Lamellen während der Bestrahlung verfahren und so die Form des Behandlungsstrahls kontinuierlich variieren. Die genutzte Technik trägt die Bezeichnung RapidArc und ist eine Entwicklung der Varian Medical Systems Inc.. Durch kontinuierliche Anpassung der Parameter Gantrygeschwindigkeit, Blendenöffnung des Kollimators und Dosisrate während des Gantryumlaufs, kombiniert sie hohe Präzision mit kurzen Behandlungszeiten [19].

Zur Erreichung der nötigen hohen Positionierungspräzision ist dem Linac ein Bildgebungssystem integriert. Genutzt wird ein Conebeam-CT (CBCT). Es besteht aus einem Röntgenstrahler (kV) und einem Flachdetektor, die an gegenüberliegenden Gantryarmen montiert sind. Zur Tomogrammerstellung werden die Projektionen eines vollständigen 360°-Umlaufs des kegelförmigen Röntgenstrahls um den Patienten gefiltert rückprojiziert. Vergleich mit den Schichtbildern des Planungs-CTs ermöglicht Positionierungskontrolle und -optimierung („Matchen“).

Zur Erfassung von Atemkurven verfügt der Linearbeschleuniger über ein integriertes RPM-System. Es besteht aus einer, an einer Deckenstütze im Bestrahlungsraum montierten, Stereokamera und einem zugehörigen Marker-Block (Abbildung 3.6). Die Stereokamera ermöglicht eine echte räumliche Auflösung. Eigene Messungen haben gezeigt, dass es im Gegensatz zum RPM-System am CT, das lediglich auf einer Mono-Kamera basiert, hier nicht zu merklichen Projektionsebeneinflüssen kommt.

Das RPM-System ist als Gating-System konzipiert. Ziel ist die Echtzeitverfolgung der Surrogatbewegung und ein sich daraus ableitendes Triggern der Bestrahlung. Wird nur in bestimmten Atmungssituationen bestrahlt, können Sicherheitssäume verkleinert und gesunde Gewebe geschont werden.

Abbildung 3.7 zeigt die Atemkurvendarstellung der Bestrahlungsapplikation im Amplitudengating-Modus. Die blaue und die orange horizontale Linie definieren das Gating-Fenster.

¹⁰Fluenz



Abbildung 3.6.: Markerblock des RPM-Systems am Linac [20, S. 281].

Befindet sich der momentane Wert der Atemkurve zwischen diesen beiden Thresholds, ist der Behandlungsstrahl freigegeben. Im unteren Bereich ist der logische Pegel der Strahlfreigabe dargestellt. Zudem sind Abschnitte, während der der Behandlungsstrahl aktiv ist, gelb hervorgehoben. Die Thresholds sind einstellbar. Eine weitere Einstellmöglichkeit bietet der Atmungsvorhersagefilter (Breathing Predictive Filter) [21, S. 237]. Er definiert eine Grenze für die Periodizität der Atmung, die zur Freigabe des Behandlungsstrahls mindestens vorliegen muss. Bei der Periodizität handelt es sich um einen, nach einem herstellereigenen Algorithmus ermittelten, Indikator für die Gleichmäßigkeit der Atmung (siehe auch entsprechende Beschreibung im Abschnitt über das RPM am CT).

Die Bestrahlungssoftware bietet die Möglichkeit zur Aufzeichnung von Referenzkurven, während der keine Bestrahlung ausgeführt wird. Mittels dieser Option werden alle in dieser Arbeit verwendeten Patientenatemkurven vom Linac aufgezeichnet. Die Daten werden in Form von DICOM-Dateien abgespeichert.

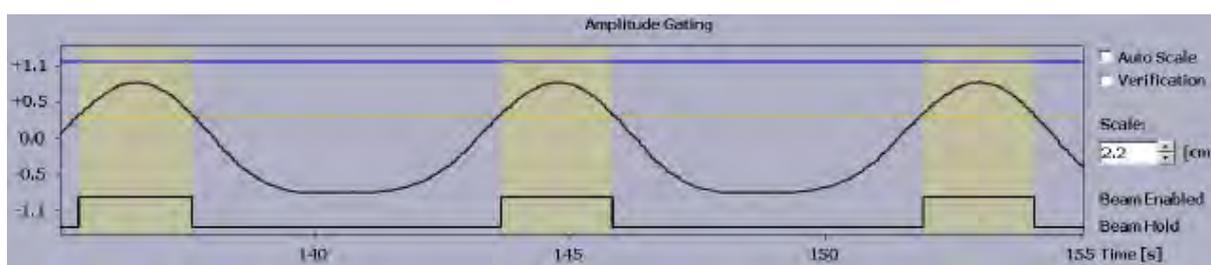


Abbildung 3.7.: Atemkurvendarstellung in der Bestrahlungsapplikation am Linac [21, S. 218]. Die dargestellte Kurve beruht auf der Bewegung eines technischen Phantoms. Blaue und orange Linie definieren die Thresholds. Während gelb hervorgehobener Abschnitte wird gestrahlt.

3.3. Datenaufnahme und Probanden

Studenten

Fünf freiwillige Probanden stehen zur Verfügung. Es handelte sich um männliche Studenten im Alter zwischen 20 und 30 Jahren ohne bekannte Erkrankungen.

Die Atemkurven werden in jeweils sechs Sitzungen am RPM-System des Computertomographen aufgezeichnet. Die Termine richteten sich dabei nach der freien Verfügbarkeit des jeweiligen Probanden. Zwischen den Sitzungen eines Probanden liegen entsprechend 1 bis 26 Tage. Der Infrarot-Markerblock wird jeweils medial unmittelbar cranial des Bauchnabels positioniert, um ohne Anzeichen der Markerposition auf der Haut des Probanden eine möglichst genaue Reproduzierbarkeit der Positionierung zu erreichen. Die Probanden werden mittels Kombiboard gelagert. Dabei wird nicht die Lagerungspräzision realer Patienten angestrebt. Alle Probanden werden gebeten, möglichst ruhig und gleichmäßig zu atmen. Die Aufzeichnung beginnt stets unmittelbar nach einer kurzen Vorbereitungszeit von ca. 1 min bis 2 min. In dieser Vorbereitungszeit wird der Infrarot-Markerblock auf dem liegenden Probanden positioniert und mittels Verfahren der CT-Couch in das Sichtfeld der Infrarotkamera gefahren.

Nach Abschluss der Aufzeichnung wird die Kurve aus der RPM-Applikation heraus im DAT-Dateiformat abgespeichert. Im Gegensatz zu den Patientenatemkurven werden Studentenatemkurven aus datenbanktechnischen Gründen nicht ins DICOM-Format konvertiert.

Patienten

Das untersuchte Patientenkollektiv bilden drei Lebertumorpatienten (Patient 1, Patient 2, Patient 3) und zwei Lungentumorpatienten (Patient 4, Patient 5), die im Rahmen einer SBRT am Klinikum behandelt werden.

Der klinische Ablauf, in dessen Zusammenspiel die Forschungsdaten erhoben werden, stellte sich folgendermaßen dar:

Der Patient erhält am Computertomographie-Gerät der Klinik ein 4D-Planungs-CT¹¹. Dabei wird mittels dortigem RPM-System die Atemkurve des Patienten aufgezeichnet. Sie dient klinischerseits der Rekonstruktion eines phasensortierten 4D-CTs. Die anschließende Behandlung besteht aus jeweils fünf Bestrahlungssitzungen SBRT, nach denen die Atemkurve ebenfalls aufgezeichnet wird.

Die Planungs-CT-Sitzung beginnt jeweils mit der exakten Lagerung und Positionierung des Patienten auf der Couch des Gerätes durch fachkundige MTRAs¹². Dies erfolgt mithilfe von Lagerungshilfen (u.a. Kombiboard) und Markierungslasern. Anschließend kommt es zur Aufnahme von Topographie-Aufnahmen, die der Orientierung dienen. Die Lagerung wird mittels

¹¹Die Lebertumorpatienten erhalten zusätzlich vor der 4D-Planungs-CT-Sitzung Goldmarker implantiert und Kontrastmittel-CT-Untersuchungen, da Lebertumoren sich anhand ihrer Röntgendichte nicht ausreichend abgrenzen [26]. Die Liegezeit zum 4D-Planungs-CT ist dabei unterbrochen.

¹²Medizinisch-technische Radiologieassistenten

Filzschreibern auf der Haut des Patienten angezeichnet. Dies dient der Reproduktion der Patientenpositionierung am Bestrahlungsgerät. Anhand der Topographieaufnahmen wird gemäß überlieferter Tumorposition der Scanbereich für das 4D-CT ausgewählt.

Der Patient wird gebeten möglichst ruhig und gleichmäßig zu atmen. Der Infrarot-Markerblock des RPM-Systems wird dem Patienten an der gewünschten Surrogatposition aufgelegt und dort mit Tape fixiert. Gemäß Herstellerempfehlung [12, S. 72] fällt die Entscheidung dabei auf eine möglichst tumornahe Stelle, mit möglichst ausgeprägter Atembewegung, im Bereich zwischen Processus xiphoideus (Schwertfortsatz) und Umbilicus (Bauchnabel). Die Position des Infrarot-Markers wird zur späteren Reproduktion am Bestrahlungsgerät auf der Haut des Patienten angezeichnet.

Die Surrogatbewegung wird zunächst in der RPM-Applikation in Augenschein genommen. Hier wird abgeschätzt, ob die Bedingungen zur Aufnahme des 4D-CTs geeignet erscheinen. Dies ist gegeben, sofern die Atemkurve einen gleichmäßigen Eindruck erweckt, der Periodizitätsindikator einen vertretbaren Wert anzeigt und eine maximale Atemzugdauer von 5,5 Sekunden nicht überschritten wird. Zeigt der Periodizitätsindikator einen gemäß Herstellerdokumentation unzureichenden Wert von mehr als fünf blauen Rechtecken auf dem Anzeigebalken, wird der Periodizitäts-Threshold („Normal Breathing Predictive Filter“) [12, S. 35 ff.] moderat angepasst. Sind zufriedenstellende Bedingungen hergestellt, wird die Aufzeichnung des 4D-CTs gestartet. Dies erfolgt durch Aktivieren der Aufzeichnung der Kurve und Freigabe in der RPM-Applikation, gefolgt von Starten des CT-Scans an der Konsole des Computertomographen.

Anschließend wird die, etwa ein- bis zweiminütige, Atemkurve in der RPM-Applikation abgespeichert (DAT-Format). Die anterior-posteriore Kurve wird im herstellereigenen Exportformat (VXP-Format) exportiert und am CT-Terminal eingelesen. Aus der eingelesenen Kurve und den aufgenommenen Projektionsrohdaten des CT-Scans wird in der CT-Software das phasensortierte 4D-CT und das resultierende Average-CT rekonstruiert.

Anhand dieser Schnittbilder wird in der Bestrahlungsplanung von Ärzten die Konturierung von Tumor(en) und Risikoorganen vorgenommen und anschließend durch Medizinphysiker die gewünschte Bestrahlung geplant. Diese Schritte dauern einige Tage.

Nach Abschluss der Bestrahlungsplanung beginnt die Behandlung am Linearbeschleuniger. Jeder Patient erhält fünf Fraktionen SBRT. Zwischen den Fraktionen liegt jeweils ein freier Tag, nach Wochenenden zwei. Direkt im Anschluss an jede dieser Fraktionen wird mithilfe des RPM-Systems eine ca. einminütige Atemkurve aufgezeichnet, während der Patient noch auf der Couch des Bestrahlungsgerätes liegt. Zur Aufnahme der Kurven werden speziell erstellte Forschungspatientenpläne verwendet¹³. Die jeweilige Liegezeit des Patienten bis zur Aufnahme der Kurve wird notiert.

Atemkurven und CT-Daten vom Planungs-CT werden gemäß „Anleitung: Pseudonymisierung und Export von Forschungsdaten am CT“ (Die Anleitung findet sich auf der beigefügten CD-

¹³Dieses Verfahren wurde aufgrund technischer Schwierigkeiten verwendet, die eine ärztliche Akzeptanz der Aufnahme der Atemkurve unmittelbar während der Bestrahlung und im tatsächlichen Patientenplan verhinderten. (Das Problem ist inzwischen behoben.) Die Anleitung zum Erstellen besagter Forschungspatientenpläne findet sich auf der beigefügten CD-ROM („Anleitung zum Erstellen von Forschungspatientenplänen für den Linac“).

ROM.) in pseudonymisierte Forschungsdaten überführt. Die Atemkurven werden dabei mittels herstellereigener DICOM-Konvertierungssoftware¹⁴ ins DICOM-Format überführt. (Die konvertierten Dateien werden für diese Arbeit jedoch nicht ausgewertet, da die DAT-Dateien eine einfachere Handhabbarkeit aufweisen.)

Die Gating-Applikation am Linearbeschleuniger speichert die Atemkurven direkt im DICOM-Format ab. Wie auch die konvertierten DICOM-Dateien der Atemkurven vom CT werden diese mittels eines forschungsgruppeninternen Tools zur Pseudonymisierung von DICOM-Dateien pseudonymisiert.

3.4. Datenverarbeitung und -analyse

Zur Verarbeitung und Analyse der Atemkurvendaten werden Matlab-Skripte¹⁵ erstellt. Diese führen quantitative Untersuchungen bezüglich vielfältiger Parameter durch und liefern eine statistische Aufbereitung der daraus gewonnenen Ergebnisse. Automatisiert analysiert werden die anterior-posterioren, craniocaudalen und lateralen Surrogatkurven. Die Ausgabe erfolgt in Textdateien, Histogrammen und Boxplots. Abbildung 3.8 zeigt den Programmablaufplan für die Verarbeitung eines Datensatzes einer Sitzung, bzw. Fraktion.

Die Daten werden aus Dateien im DICOM- oder DAT-Format eingelesen. Beim DICOM-Format¹⁶ handelt es sich um ein offenes Dateiformat, das insbesondere für medizinische Bilddaten konzipiert ist. Die Atemkurvendaten sind im Datei-Header abgespeichert. Bei den DAT-Dateien handelt es sich um Textdateien (ASCII).

Die beiden Dateiformate erfordern eine unterschiedliche Handhabung beim Einlesen und Aufbereiten der Daten. Die Einlese-Routinen erfüllen eine Schnittstellenfunktion, bei der die relevanten Daten harmonisiert an gleichnamige Variablen übergeben werden. Dies ermöglicht eine Weiterverarbeitung mit einheitlichem Programmcode. Die jeweiligen Abläufe des Einlesens und Harmonisierens sind nachfolgend kurz dargestellt:

Einlesen aus DICOM:

Das Einlesen der Atemkurvendaten aus DICOM-Dateien wird hier am Beispiel von DICOMs beschrieben, die am Linac erstellt werden¹⁷.

In den Dateien befinden sich Datenfelder, aus denen die Bezeichnungen der Kanäle hervorgehen. Diese werden mit den jeweiligen Bezeichnungen aus der Datei, anhand der das Skript erstellt wurde, verglichen. Dies dient als Sicherheitsüberprüfung, ob die Datenstruktur einer einzulesenden Datei den Erwartungen entspricht. Trifft dies nicht zu, wird eine Fehlermeldung ausgegeben.

¹⁴Varian DICOM Converter

¹⁵Die Skripte finden sich auf der dieser Arbeit beigefügten CD-ROM. Verwendete MATLAB Version: R2012b.

¹⁶DICOM steht für: Digital Imaging and Communications in Medicine

¹⁷DICOMs, die mittels DICOM-Converter am CT erstellt werden, zeigen eine abweichende inhaltliche Ordnung.

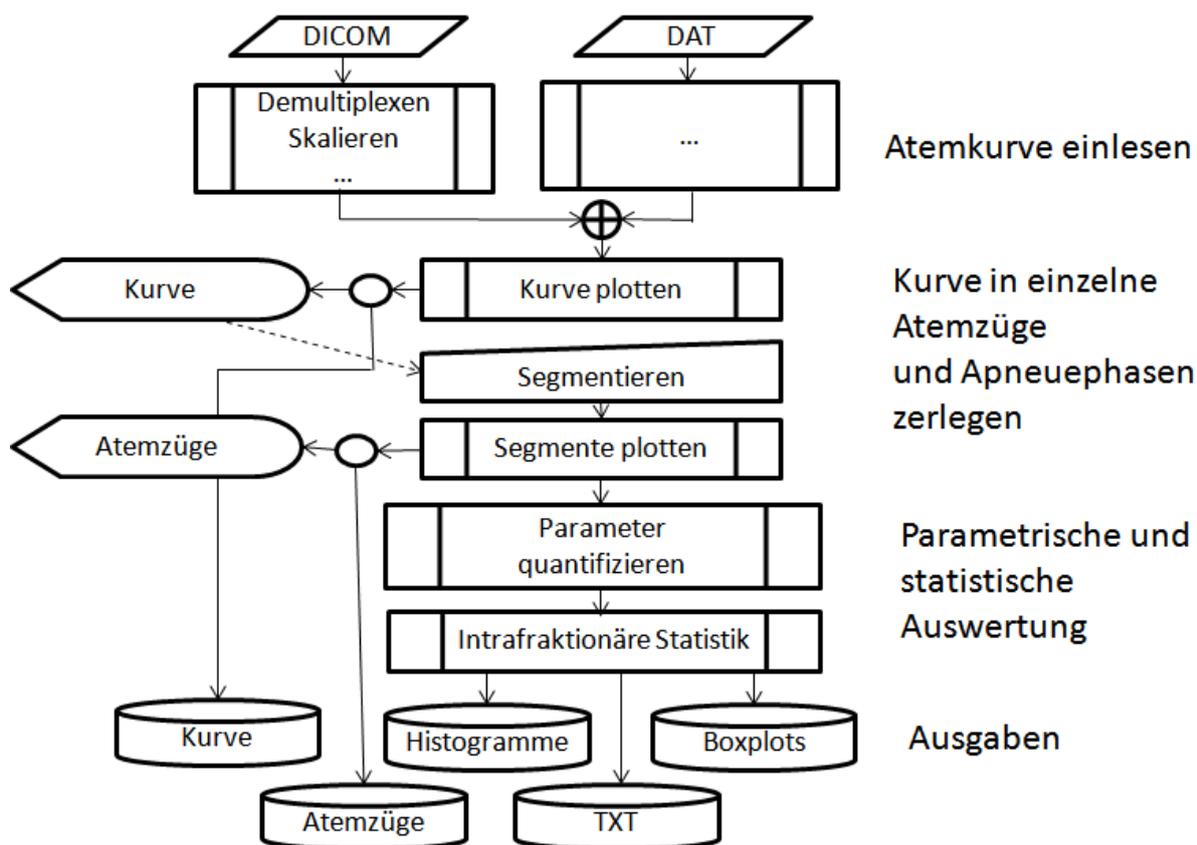


Abbildung 3.8.: Programmablaufplan der erstellten Matlab-Routinen zur automatisierten Verarbeitung der Atemkurven (intrafraktionär). Die Daten werden aus einer DICOM- oder DAT-Datei eingelesen. Anschließend werden die Kurven geplottet und die Plots gespeichert. Anhand dieser Kurvendarstellungen wird eine manuelle Segmentierung in einzelne Atemzüge und Apnoe-Phasen vorgenommen. Die einzelnen Segmente werden zur Qualitätskontrolle geplottet und zur Dokumentation gespeichert. Nachfolgend findet eine quantitative Analyse bezüglich vielfältiger Parameter (insbesondere Atemzugamplitude, Periodendauer, Baselineshift) statt. Die Ergebnisse dieser Analyse werden statistisch aufbereitet und als Histogramme, Boxplots und Textdatei gespeichert.

Der DICOM-Header wird über den Befehl „`dicominfo([PathName,FileName])`“ [22] eingelesen und einer (Struktur-)Variablen übergeben. Die Daten entstammen sechs Kanälen (Beam-On, Periodizität, Phase, laterale Surrogatkurve, anterior-posteriore Surrogatkurve, craniocaudale Surrogatkurve) und sind für jeden Abtastzeitpunkt nacheinander in eine einzige Datenreihe der DICOM-Datei geschrieben. Sie werden daher beim Auslesen demultiplext¹⁸.

Die Empfindlichkeiten der Kanäle sind in der Datei verzeichnet. Mittels Multiplikation mit den Empfindlichkeiten werden die Daten skaliert. Zudem werden die Datenreihen mit einem Offset addiert, der als Baseline jedes Kanals in der Datei überliefert ist.

Durch Aufsummieren des Kehrwertes der Abtastfrequenz wird eine Zeit-Datenreihe erstellt. Die Abtastfrequenz ist variabel und in den DICOM-Daten enthalten. Die Summation bewerkstelligt eine Programmschleife, die auch das Demultiplexen vornimmt. Mit jedem Durchlauf dieser Schleife erhält jede Datenreihe (eindimensionale Matrix-Variablen) einen weiteren Wert

¹⁸Demultiplexen bezeichnet das Aufteilen seriell (also nacheinander) übermittelter Daten in parallele Form, also in mehrere nebeneinander bestehende Datenreihen. Je sechs aufeinanderfolgende Werte beziehen sich auf einen Abtastzeitpunkt und werden beim Demultiplexen der Reihe nach, abwechselnd auf sechs Datenreihen (eindimensionale Matrix-Variablen) verteilt.

angehängt.

Die anterior-posterioren Atemkurven sind invertiert abgespeichert, d.h. ein Anstieg der Kurve entspricht einem Sinken des Surrogats. Das Skript nimmt eine Rückinvertierung vor.

Einlesen aus DAT:

Die DAT-Dateien der Planungs-CT-Atemkurven sind Textdateien, deren Daten über den Befehl „`dlmread([PathName,FileName], delimiter, R, C)`“ [23] eingelesen werden. Der Befehl liest Zahlenwerte aus ASCII-Code-Dateien ein, in denen die Zahlenwerte durch Trennzeichen (delimiter) getrennt sind. Die eingelesenen Werte werden einer Matrix-Variablen übergeben.

Die Daten umfassen die anterior-posteriore Surrogatkurve, die laterale Surrogatkurve, die cranio-caudale Surrogatkurve, die Phase und das Beam-On-Signal. Da die drei Surrogatkurven invertiert abgespeichert sind, werden sie rückinvertiert. Zudem werden sie in Millimeter umgerechnet.

Eine Schleife generiert durch wiederholtes Aufsummieren des Kehrwertes der Abtastfrequenz eine Zeit-Datenreihe.

Im Anschluss an das Einlesen und Harmonisieren werden die Atemkurven über den Befehl „`plot()`“ [24] als Graphen geplottet.

Die Plots werden gespeichert (Befehl „`saveas(h,'filename','format')`“ [25]) und angezeigt.

Anhand des Plots der anterior-posterioren Kurve wird eine manuelle Segmentierung in einzelne Atemzüge (Perioden) und Apnoe-Phasen¹⁹ vorgenommen. Zu diesem Zweck wird die Kurvendarstellung so angepasst, dass einzelne Perioden des Surrogatsignals deutlich erkennbar sind. Mittels „Data Cursor“ werden die Anfangszeitpunkte der Segmente ausgelesen (siehe Abbildung 3.9).

Handelt es sich bei dem Segment um einen Atemzug, wird der Zeitpunkt verwendet, an dem die neue Periode beginnt und die vorangegangene Periode mit einem lokalen Minimum endet. Handelt es sich um eine Apnoe-Phase, wird das Ende der vorangegangenen Periode verwendet. Die Beurteilung unterliegt einem gewissen Augenmaß. Als Faustregel werden dabei die Grundsätze verwendet:

- Eine Periode endet, wenn das Surrogat nicht mehr deutlich sinkt (lokales Minimum).
- Eine neue Periode beginnt mit einer deutlichen Aufwärtsbewegung des Surrogats, die bis zum Maximum dieser Periode näherungsweise ununterbrochen anhält.
- Ausschlaggebend für die Anfangszeit ist im Zweifel der Beginn der beschriebenen Aufwärtsbewegung und nicht das Ende der Abwärtsbewegung der vorangegangenen Periode.
- Bleibt das Surrogat für eine Zeitspanne auf Baseline-Niveau, deren Größenordnung die Dauer eines Atemzugs erreicht, so wird diese Zeitspanne als Apnoe-Phase verbucht.

¹⁹Im Zuge dieser Arbeit werden Apnoe-Phasen (Atemstillstand, Luftanhalten) von der Auswertung ausgeschlossen und nicht näher betrachtet. Die erstellten Routinen ermitteln jedoch beispielsweise die Gesamt-Apnoe-Dauer einer Atemkurve.

Die Anfangszeiten werden durch den Befehl „input()“ aus Konsoleneingaben eingelesen. Ein weiterer „input()“-Befehl fragt ab, ob es sich bei dem Segment um einen Atemzug oder eine Apnoe-Phase handelt. Die Anfangszeiten werden in Anfangszeiten der Kurvendaten-Matrix umgerechnet und gemeinsam mit den Informationen zum Segmenttyp (Atemzug / Apnoe) gespeichert. Der Vorgang wird solange durch eine Schleife wiederholt, bis er durch Eingabe von „exit“ beendet wird.

Die Segmente werden geplottet und zur Überprüfung angezeigt, sowie gespeichert.

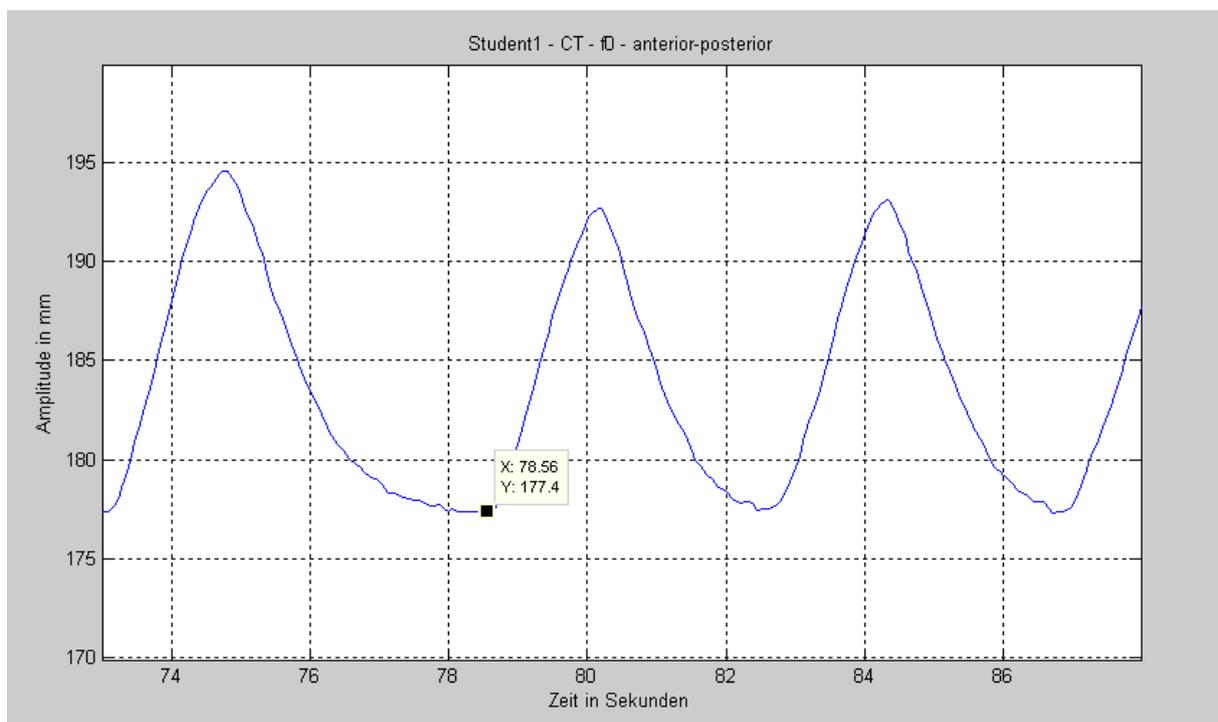


Abbildung 3.9.: Auslesen des Anfangszeitpunktes eines Atemzuges mit dem „Data Cursor“. Screenshot aus MATLAB.

Die Kurve wird parametrisch und statistisch ausgewertet. Zu diesem Zweck wird eine Reihe von Parametern geschaffen und deren Quantifizierung in den MATLAB-Code implementiert. Die Ergebnisse der parametrischen Auswertung werden statistisch aufbereitet.

Im Zuge dieser Arbeit werden die Ergebnisse bezüglich der Parameter Periodendauer, Atemzugamplitude und Baseline(shift) betrachtet. Auf die Untersuchung weiter durch die Routinen analysierter Parameter²⁰ wird aus Umfangsgründen verzichtet. Die genannten Parameter sind nachfolgend erläutert.

²⁰In Tabelle A.1 im Anhang sind die weiteren Parameter verzeichnet.

Periodendauer:

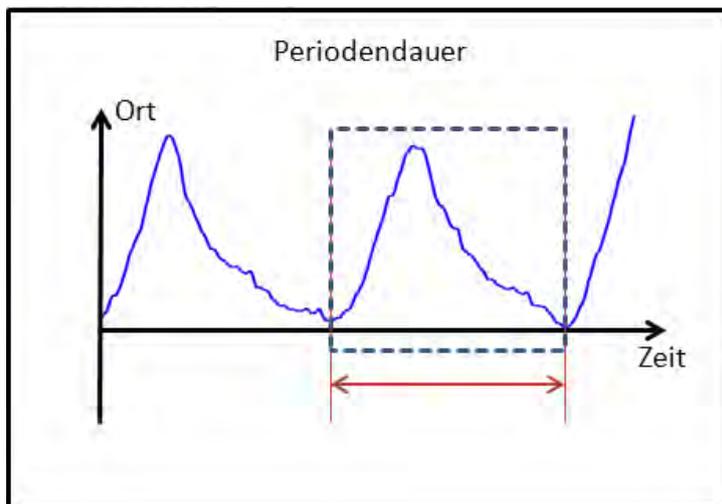


Abbildung 3.10.: Periodendauer eines Atemzugs.

Die Periodendauer bezeichnet in dieser Arbeit die Dauer des Atemzugs (siehe Abbildung 3.10). Die Periodendauern werden anhand der anterior-posterioren Kurve des Surrogatsignals durch die manuelle Segmentierung der Atemkurve in einzelne Atemzüge festgelegt. Sie ergeben sich aus der jeweiligen Zeitdifferenz zwischen Anfangszeit des jeweiligen Atemzugs und Anfangszeit des Folgeatemzugs, bzw. Segments.

Atemzugamplitude:

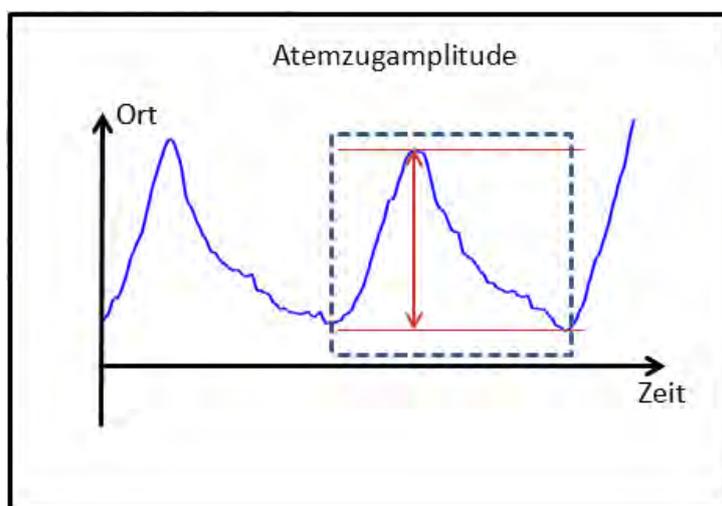


Abbildung 3.11.: Atemzugamplitude eines Atemzugs.

Die Atemzugamplitude bezeichnet in dieser Arbeit die maximale Ortsdifferenz der Surrogatposition in der entsprechenden Dimension während des Atemzugs (siehe Abbildung 3.11).

Der nachstehende MATLAB-Code-Auszug²¹ liegt der Berechnung zugrunde:

```
%Max. Ortsdifferenz waehrend eines Atemzugs (Spitze-Spitze)
%lat
ssLat(iAAB,:) = ...
    max(lat(zBeginnAtemzug(iAA,1):zBeginnAtemzug((iAA+1),1))) - ...
    min(lat(zBeginnAtemzug(iAA,1):zBeginnAtemzug((iAA+1),1)));
%ap
ssAp(iAAB,:) = ...
    max(ap(zBeginnAtemzug(iAA,1):zBeginnAtemzug((iAA+1),1))) - ...
    min(ap(zBeginnAtemzug(iAA,1):zBeginnAtemzug((iAA+1),1)));
%cc
ssCc(iAAB,:) = ...
    max(cc(zBeginnAtemzug(iAA,1):zBeginnAtemzug((iAA+1),1))) - ...
    min(cc(zBeginnAtemzug(iAA,1):zBeginnAtemzug((iAA+1),1)));
```

Für jeden Atemzug wird die Berechnung in lateraler, anterior-posteriorer und craniocaudaler Dimension durchgeführt. Die Matrix-Variablen „lat“, „ap“ und „cc“ enthalten jeweils die Datenreihe einer Dimension. Die Matrix-Variablen „ssLat“, „ssAP“ und „ssCc“ nehmen die Ergebnisse auf. Die Variable „iAAB“ stellt eine Laufziffer dar, die die jeweilige Schreibzeile in den Ergebnis-Matrizen festlegt. Sie wird außerhalb des Code-Auszugs hochgezählt und entspricht der laufenden Nummer des Atemzugs.

Der Befehl „max()“ gibt den Maximalwert der zwischen den Klammern stehenden Werte aus, der Befehl „min()“ entsprechend den Minimalwert. Die Matrix-Variable „zBeginnAtemzug“ enthält die Zeilennummern der Anfangszeilen der Atemzüge. In der Zeile „iAA“²² steht die Anfangszeile des zu verarbeitenden Atemzugs. In der Zeile „iAA+1“ die des Folgesegments. Sie wird als Endzeile des betrachteten Atemzugs verwendet.

Folglich wird der Minimalwert vom Maximalwert abgezogen und das Ergebnis der Ergebnisvariablen zugewiesen. Auf diese Weise entstehen eindimensionale Matrizen, die die maximalen Ortsdifferenzen während der Atemzüge enthalten.

Baseline(shift):

Die Endposition der Surrogatkurve des Atemzugs wird in dieser Arbeit als Baseline des Atemzugs bezeichnet. Der folgende MATLAB-Code-Auszug zeigt, wie diese Baselines ermittelt werden:

²¹Drei Punkte bedeuten, dass ein Kommando in der Folgezeile fortgesetzt wird. Das Prozentzeichen am Beginn einer Zeile signalisiert, dass es sich bei dieser Zeile um einen Kommentar handelt. In Anlehnung an die Elektrotechnik wird die Atemzugsamplitude im Kommentar als Spitze-Spitze bezeichnet.

²²Bei „iAA“ handelt es sich um eine Laufziffer, die außerhalb des dargestellten Code-Auszugs generiert wird. Es handelt sich um die laufende Nummer des betrachteten Segments. Da auch Apnoe-Phasen als Segmente behandelt werden, unterscheidet sich diese Laufziffer von der laufenden Nummer des Atemzugs „iAAB“.

```

%Baselines
%lat
baselineLat(iAAB,:) = lat(zBeginnAtemzug((iAA+1),1));
%ap
baselineAp(iAAB,:) = ap(zBeginnAtemzug((iAA+1),1));
%cc
baselineCc(iAAB,:) = cc(zBeginnAtemzug((iAA+1),1));

```

Die Berechnung erfolgt in den bekannten drei Dimensionen. Dabei wird jeweils der erste Wert des Folgesegments als Baselinewert des betreffenden Atemzugs verwendet. Er steht in der Zeile „zBeginnAtemzug((iAA+1)“ der jeweiligen Matrix „lat“, „ap“ oder „cc“, die die Datenreihe der Surrogatkurve für die jeweilige Dimension enthält. Die Matrix „zBeginnAtemzug“ verzeichnet die Anfangszeilen der Segmente. „iAA+1“ verweist auf die Zeile mit der Anfangszeilennummer des Folgesegments.

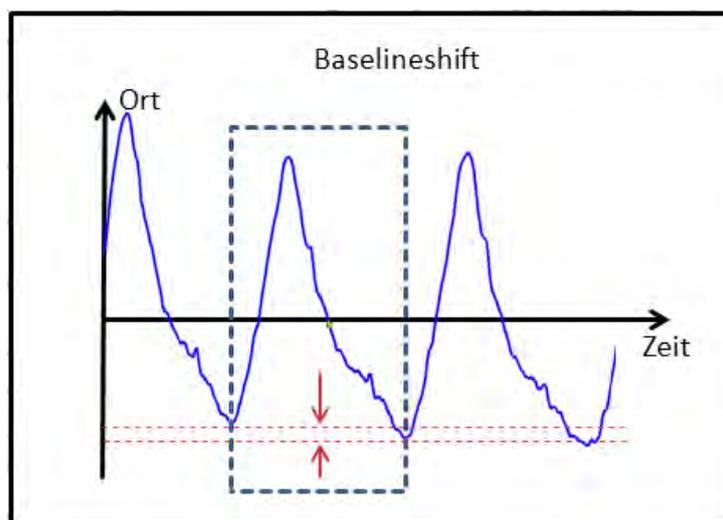


Abbildung 3.12.: Baselineshift zwischen Anfang und Ende eines Atemzugs, bzw. zwischen zwei Atemzügen.

Aus diesen Baselines der Atemzüge wird der Baselineshift jedes Atemzugs bestimmt. Dieser Baselineshift gibt die Verschiebung der Baseline während eines Atemzugs an. Abbildung 3.12 veranschaulicht dieses Konzept eines Baselineshifts. Der folgende Code-Auszug zeigt, wie diese Baselineshifts aus den Daten bestimmt werden:

```

%Baselineshift
blShiftLat(iAAB,1) = baselineLat(iAAB,1) - lat(zBeginnAtemzug((iAA),1));
blShiftAp(iAAB,1) = baselineAp(iAAB,1) - ap(zBeginnAtemzug((iAA),1));
blShiftCc(iAAB,1) = baselineCc(iAAB,1) - cc(zBeginnAtemzug((iAA),1));

```

Der Anfangswert eines Atemzugs wird vom Baselinewert dieses Atemzugs abgezogen.

Für die Datenauswertung dieser Arbeit werden diese Baselineshifts nachgelagert durch ein weiteres Skript nachverarbeitet.

Dieses Skript liest die Baselineshifts der einzelnen Atemzüge gegenüber ihrem jeweiligen Vorgänger-Atemzug aus der Textdatei aus, in der das hier beschriebene Programm sie protokolliert. Anschließend summiert das Nachverarbeitungs-Skript diese Shifts so auf, dass für jeden Atemzug der Baselineshift gegenüber dem Aufzeichnungsbeginn (erster Atemzug) der Kurve vorliegt.

Die Ergebnisse dieser parametrischen Auswertung werden statistisch weiterverarbeitet. Ermittelt werden:

- Mittelwert²³
- Standardabweichung²⁴
- Median²⁵
- Quartile²⁶
- Spannweite²⁷

Die Ergebnisse dieser intrafraktionären statistischen Weiterverarbeitung werden gemeinsam mit den Ergebnissen der Parametrisierung und den eingelesenen Daten in einer Text-Datei (TXT, ASCII) protokolliert und gespeichert.

Zudem werden Histogramme²⁸ und Boxplots²⁹ erstellt und gespeichert.

Der intrafraktionären Analyse schließt sich eine interfraktionäre Analyse an. Im Fall der Studenten umfasst sie alle Atemkurven. Im Fall der Patienten wurden nur Kurven vom Linac berücksichtigt³⁰. Abbildung 3.13 zeigt den Programmablaufplan der interfraktionären Auswertungsroutinen. Die Daten werden aus den Ausgabe-Text-Dateien der vorausgehenden intrafraktionären Auswertungen eingelesen³¹ und zusammengeführt³². Für jeden Parameter wird je ein Histogramm und

²³MATLAB: „mean()“

²⁴MATLAB: „std()“

²⁵MATLAB: „median()“

²⁶MATLAB: „quantile(...,3)“

²⁷MATLAB: max()-min()

²⁸MATLAB: „hist()“, keine weiteren Parameter gesetzt, daher automatische Klasseneinteilung in 10 gleichgroße Klassen.

²⁹Für die Boxplots wird eine selbstgeschriebene Funktion verwendet. Sie beruht auf der MATLAB-Funktion „boxplot()“, deren Parameter so gesetzt sind, dass keine Werte als Ausreißer gelten. Ergänzt ist diese Funktion um das Einzeichnen von Mittelwert und Standardabweichungen.

³⁰Da die Analyse-Skripte die Auswertung für jede der drei Dimensionen durchführen, Patientenkurven vom CT in craniocaudaler und lateraler Dimension jedoch deutlich durch die Tischfahrt beeinflusst sind, wurde auf die Einbeziehung dieser Kurven verzichtet.

³¹„dlmread()“

³²„horzcat()“

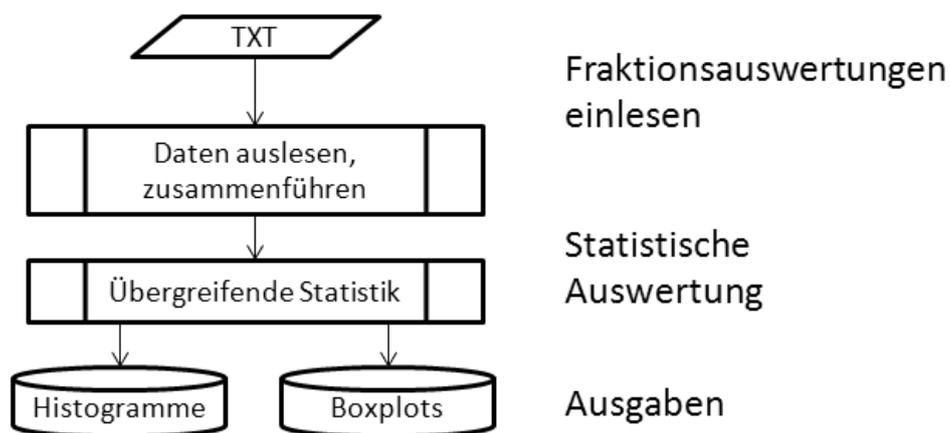


Abbildung 3.13.: Programmablaufplan der erstellten Matlab-Routinen zur automatisierten interfraktionären Analyse. Die Ausgabe-Dateien (TXT, ASCII) der intrafraktionären Auswertung werden eingelesen. Die Daten der einzelnen Kurven werden zusammengefügt. Diese interfraktionären Daten werden statistisch aufbereitet. Für jeden Parameter der Analyse wird ein Histogramm und ein Boxplot ausgegeben.

ein Boxplot aller eingelesenen Werte erstellt und abgespeichert.³³

3.5. Datenauswertung

Der automatisierten Datenverarbeitung und Analyse schließt sich eine manuelle Auswertung der daraus gewonnenen Ergebnisdaten an. Ausschließlich die anterior-posteriore Dimension wird betrachtet.

Die Auswertung gliedert sich in die Rubriken **Atemzugamplitude**, **Periodendauer** und **Baseline(shift)**. Die ermittelten Untersuchungsergebnisse werden unter den Begriffen Wertebereiche und Systematiken subsumiert und im Ergebnisteil der Arbeit strukturiert dargestellt und erläutert.

Atemzugamplitude und Periodendauer

Atemzugamplituden und Periodendauern der Studenten und der Patienten (Probandengruppen) werden anhand von Graphen, Rangfolgen und Histogrammen untersucht.

Zu diesem Zweck werden Graphen erstellt, die für jede Fraktion jedes Probanden den Mittelwert, den oberen Extremwert, den unteren Extremwert, sowie zwischen den Extremwerten die Spannweite, zeigen. Im Fall der Studenten werden zudem die Standardabweichungen aufgetragen.

³³Zudem erfolgt eine statistische Auswertung mit den gleichen Methoden, wie für die intrafraktionäre Analyse beschrieben. Die Protokollierung in einer Text-Datei ist vorbereitet, jedoch nicht vollständig implementiert.

Für die Patienten entfällt dies, aufgrund des geringen Stichprobenumfangs von nur etwa 20 Atemzügen je Fraktion, deren Werteverteilung ungeeignet zur Angabe der Standardabweichung ist.³⁴

Die Graphen der Atemzugamplituden zeigen auf volle Millimeter gerundete Werte. Maxima und Standardabweichungen werden dabei grundsätzlich auf- und Minima abgerundet. Für daraus ermittelte Spannweiten der Minima und Maxima ergibt sich folglich eine Ungenauigkeit von +1 mm. Die Werte der Graphen der Periodendauern sind auf 0,1 s gerundet. Die Rundung unterliegt den für die Atemzugamplituden beschriebenen Prinzipien. Für Spannweiten der Minima und Maxima ergibt sich entsprechend eine Ungenauigkeit von +0,1 s.

Die Graphen werden vergleichend untersucht. Die Untersuchung erfolgt probandenspezifisch und probandengruppenspezifisch, jeweils intrafraktionär und interfraktionär. Ferner wird auf denkbare Querbeziehungen und Zusammenhänge geprüft (intrafraktionär-interfraktionär, Atemzugamplituden-Periodendauern, Studenten-Patienten³⁵).

Insbesondere folgende Überlegungen kommen zum Einsatz:

- Die Spannweite zwischen den Extremwerten einer einzelnen Fraktion eines Probanden bildet ein Maß für die intrafraktionäre Variabilität während dieser Fraktion. Gleiches gilt für die Standardabweichung einer Fraktion.
- Liegt der Mittelwert mittig innerhalb der Spannweite, deutet dies darauf hin, dass Abweichungen nach oben in gleichem Ausmaß vorkommen, wie solche nach unten. Liegt er besonders niedrig, weist dies auf eine Tendenz zu stärkeren Abweichungen nach oben hin. Liegt er besonders hoch, tendieren die Werte entsprechend zu besonders starken Abweichungen nach unten.
- Die interfraktionäre Variabilität wird anhand der fraktionsübergreifenden Spannweiten der Mittelwerte, Maxima und Minima eines Probanden besehen.
- Die Spannweite aller Werte eines Probanden zeigt, wie groß der Wertebereich ist, auf den sich die Werte des Probanden fraktionsübergreifend verteilen.
- Der Wertebereich aller Probanden einer Probandengruppe gibt an, zwischen welchen Werten die innerhalb dieser Probandengruppe vorkommenden Werte insgesamt verortet sind.

Da es sich bei den betrachteten Atemkurven um Surrogatsignale handelt, wird angenommen, dass kein absoluter Zusammenhang zwischen der Variabilität dieser Bewegung und der Tumorbewegung besteht, sondern allenfalls ein relativer. Eine Änderung der Surrogatbewegung um einen bestimmten Prozentsatz schlägt sich folglich in einer entsprechend verhältnismäßigen Änderung

³⁴Das Konzept der Standardabweichung sieht eine Normalverteilung der Werte vor. Aus (durch die Analyseroutinen gelieferten) Histogrammen geht hervor, dass diese erst für größere Stichprobenumfänge näherungsweise vorliegt.

³⁵Da sich die Aufzeichnungsdauern der Atemkurven zwischen den Probandengruppen deutlich unterscheiden, wird vermutet, dass hier ggf. ein Einfluss der Aufzeichnungsdauer ablesbar ist.

der Tumorbewegung nieder.³⁶

Unter diesem Anwendungsbezug sind relative Änderungen wesentlich bedeutender, als absolute. Um relative Werte zu erhalten, werden die Spannweiten der einzelnen Fraktionen prozentual auf die entsprechenden Mittelwerte bezogen.³⁷

Aus diesen relativen intrafraktionären Spannweiten werden Rangfolgen gebildet, in denen zu jedem Wert der zugehörige Proband eingetragen ist. Jeder Proband ist dabei durch eine eigene Farbe hervorgehoben. Auf Nennung der Fraktionen wird aufgrund des angenommenen stochastischen Charakters der Fraktion-Wert-Beziehung³⁸ verzichtet.

Um relative interfraktionäre Variabilitäten zu bestimmen, werden die Spannweiten der Fraktionsmittelwerte jedes Probanden prozentual auf den Mittelwert³⁹ dieser Mittelwerte bezogen. Aus diesen relativen interfraktionären Spannweiten werden ebenfalls Rangfolgen erstellt.

Die vorgefundenen relativen Variabilitäten werden quantitativ betrachtet. Mittels der Rangfolgen wird das Ausmaß der relativen Variabilität auf probandenspezifische Tendenzen untersucht. Die für die Betrachtung der Graphen angeführte Suche nach Querbeziehungen und Zusammenhängen wird fortgesetzt.

Das Verteilungsverhalten der Atemzugamplituden und Periodendauern wird anhand von Histogrammen analysiert. Zu diesem Zweck wird aus den Histogramm-AusgabepLOTS der Analyseroutinen (MATLAB) geschlussfolgert. Die Schlussfolgerungen werden im Ergebnisteil am Beispiel exemplarisch ausgewählter Daten veranschaulicht.

Abweichung mittlerer Atemzugamplituden zwischen Tumorscan und Bestrahlung

Anhand der Patientenatemkurven wird die Abweichung der mittleren Atemzugamplituden, zwischen Scanzeitraum der Tumorregion im Planungs-CT und den Bestrahlungssitzungen, untersucht.

Unter Einbeziehung des Beam-On-Signals der Atemkurvendatei wird ermittelt, während welcher Atemzüge die unmittelbare Tumorregion gescannt wird. Dafür wird der Scanzeitraum der Tumorregion bestimmt, indem in den CT-Bildern die craniocaudale Entfernung, zwischen

³⁶Die Übertragungsfunktion zwischen Surrogatbewegung und Tumorbewegung kann nicht grundsätzlich als linear angenommen werden. Es handelt sich um eine sehr grobe Vereinfachung.

³⁷Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs ist die Spannweite hier als ein Schätzwert für die Standardabweichung zu betrachten. Im Fall der Studenten erscheint der Stichprobenumfang *näherungsweise* ausreichend zur Nutzung von Standardabweichungen. Zwecks Einheitlichkeit werden jedoch für Studenten wie Patienten hier die Spannweiten verwendet.

Die prozentuale Beziehung der Spannweiten auf innerhalb dieser Spannweiten tendenziell dezentral liegende Mittelwerte führt zu einer Überhöhung von Spannweiten mit niedrig liegendem Mittelwert gegenüber solchen mit höher liegendem Mittelwert. Dies erscheint statthaft, da Abweichungen nach oben sich potentiell schädlicher äußern, als solche nach unten. So kann eine vergrößerte Atemzugamplitude in der Bestrahlung zu Verlassen des Sicherheitssaumes in Folge größerer Tumorbewegung führen. Eine größere Periodendauer kann zu fehlenden Bildinformationen im 4D-CT führen, wenn die maximale Atemzugdauer überschritten wird.

³⁸Die Ergebnisse dieser Arbeit stützen die Annahme.

³⁹Aufgrund von Fraktion zu Fraktion variierender Atemzuganzahl ist dieser Mittelwert nicht exakt identisch mit einem über alle Atemzüge des Probanden gebildeten Mittelwert.

zuerst gescannter CT-Schicht und erster tumorenhaltender CT-Schicht, bestimmt wird. Diese Entfernung geteilt durch den Tischvorschub⁴⁰ ergibt die Zeitdifferenz zwischen Scanbeginn und Scanbeginn der Tumorregion. Auf gleiche Weise wird die Zeitdifferenz zwischen Scanbeginn und Scanende der Tumorregion bestimmt.

Für jeden Patienten wird der Mittelwert \bar{A}_{Scan} der Atemzugamplituden dieser Atemzüge ermittelt. Zum Vergleich werden die Mittelwerte der Atemzugamplituden der einzelnen Bestrahlungssitzungen bestimmt. Aus diesen Mittelwerten der Bestrahlungssitzungen wird ein gemeinsamer Mittelwert⁴¹ $\bar{A}_{Bestrahlung}$ berechnet.

Die relative Abweichung zwischen dem Mittelwert während Scannens der Tumor-Region und dem über die Bestrahlungsfraktionen vorgefundenen Mittelwert wird bestimmt. Die Berechnung erfolgt über $\frac{\bar{A}_{Scan} - \bar{A}_{Bestrahlung}}{\bar{A}_{Scan}} \cdot 100 \%$.

Baseline(shift)

Die Baselines werden auf Baselineshifts hin analysiert. Für je einen Studenten und einen Patienten⁴² werden die Baselines grafisch betrachtet und durch Regressionsfunktionen genähert. Für alle Probanden werden die Baselineshifts zwischen erstem und letztem Atemzug jeder Fraktion ermittelt.

Zur grafischen Betrachtung der Baseline wird der Baselinewert jedes Atemzugs bezogen auf den Aufzeichnungsbeginn der jeweiligen Fraktionsatemkurve bestimmt. Die Baselinewerte der einzelnen Atemzüge werden über der Abszisse aufgetragen. Die jeweilige Abszissenkoordinate richtet sich nach der aufzeichnungsbeginnbezogenen Anfangszeit des Atemzugs. Werte verschiedener Fraktionen bilden unterscheidbare Datenreihen.

Für jeweils drei ausgewählte Fraktionen werden die Baselines durch Regressionsfunktionen genähert⁴³. Zum Einsatz kommen Abklingfunktionen 3. Ordnung:

$$y = A_1 e^{-\left(\frac{x}{t_1}\right)} + A_2 e^{-\left(\frac{x}{t_2}\right)} + A_3 e^{-\left(\frac{x}{t_3}\right)} + y_0 \quad (3.3)$$

Auf diese Wahl führt folgende Annahme: Der typische Baselineshift ist auf das schwerkraftbedingte setzen des Bauches zurückzuführen. Es setzt sich zusammen aus der Positionsänderung und Kompression verschiedener Organe und Gewebe. Diese läuft zunächst schnell ab und verlangsamt sich dann, da schnelle Prozesse binnen kurzer Zeit große Änderungen hervorbringen, jedoch auch nach relativ kurzer Zeit abgeschlossen sind. Langsame Prozesse hingegen sind auch

⁴⁰Der Tischvorschub beträgt 3,39 mm/s.

⁴¹Aufgrund unterschiedlicher Atemzuganzahlen der einzelnen Atemkurven ist dieser Mittelwert der Mittelwerte nicht exakt identisch mit einem über alle Atemzüge der entsprechenden Atemkurven ermittelten Mittelwert.

⁴²Die Wahl fällt bewusst auf einen korpulenten Studenten, sowie den Patienten mit den kürzesten Liegezeiten bis Aufzeichnungsbeginn der Atemkurven. Es wird erwartet, dass so am ehesten typische, durch schwerkraftbedingtes Absenken des Surrogats verursachte, Baselineshifts vorzufinden sind.

⁴³Die Ermittlung und Darstellung erfolgt in OriginPro 9.

dann noch aktiv, wenn schnelle Prozesse längst abgeschlossen sind, bringen jedoch nur geringe Änderungen pro Zeit hervor. Eine andere Betrachtung mit selbem Ergebnis: Mit fortschreitendem Shift vergrößert sich die zu überwindende Gegenkraft für einen weiteren Shift.

Ein höherer Grad (3.) wurde aus der Vermutung gewählt, dass mehrere Prozesse beteiligt sind, von denen jeder seine eigene Zeitkonstante besitzt. So läuft mutmaßlich die Änderung des Magens mit einer anderen Zeitkonstante ab, als die des Fettgewebes.

Einen unvorhersehbaren Störfaktor stellt die willkürliche Anspannung und Entspannung der Muskulatur im Surrogatbereich dar. Zudem beeinflussen die Expirationstiefe und die Art der Nutzung der Atemmuskulatur die Baseline.

Der Baselineshift zwischen erstem und letztem Atemzug jeder Fraktion jedes Probanden wird ermittelt. Das Verfahren ist ungenauer als die Nutzung einer Regressionsfunktion, da es auf lediglich zwei Stützstellen (erster Atemzug, letzter Atemzug) basiert. Die Werte werden tabellarisch dargestellt. Im Fall der Patienten enthält die Tabelle zudem die jeweiligen Aufzeichnungsdauern, da diese deutlich variieren.

4 Ergebnisse

4.1. Atemzugamplitude

Die Atemzugamplituden werden auf Wertebereiche und Systematiken hin untersucht.

Die Ergebnisse stützen sich auf die nachfolgenden Darstellungen in Abbildung 4.1 (Atemzugamplituden der Studenten), Abbildung 4.2 (Atemzugamplituden der Patienten), Abbildung 4.3 (Histogramm der Atemzugamplituden von Student 2 in Fraktion 1), Abbildung 4.4 (interfraktionäres Histogramm der Atemzugamplituden von Student 1), Abbildung 4.5 (interfraktionäres Histogramm der Atemzugamplituden von Student 4), sowie im Anhang Tabelle A.2 (Rangfolge der prozentualen intrafraktionären Spannweiten der Studenten), Tabelle A.3 (Rangfolge der prozentualen intrafraktionären Spannweiten der Patienten), Tabelle A.4 (Rangfolge der prozentualen interfraktionären Spannweiten der Studenten), Tabelle A.5 (Rangfolge der prozentualen interfraktionären Spannweiten der Patienten), Abbildung A.3 (Histogramm der Atemzugamplituden von Student 3 in Fraktion 4) und Abbildung A.4 (Histogramm der Atemzugamplituden von Student 3 in Fraktion 5).

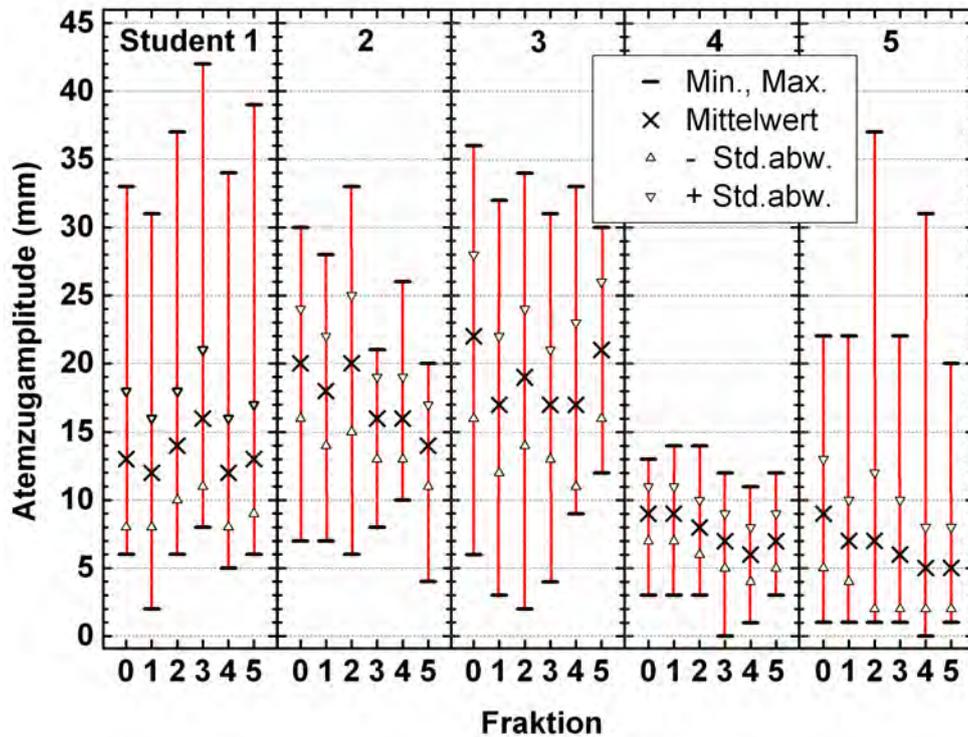


Abbildung 4.1.: Atemzugamplituden der Studenten in anterior-posteriorer Dimension. Je Fraktion aufgetragen: Mittelwert \pm Standardabweichung, Minimum und Maximum mit dazwischenliegender Spannweite. Spannweiten und Standardabweichungen bilden ein Maß der intrafraktionären Variabilität. Die interfraktionäre Variabilität zeigt sich in der fraktionsübergreifenden Änderung der Mittelwerte, Minima, Maxima und Spannweiten, sowie auch der Standardabweichungen.

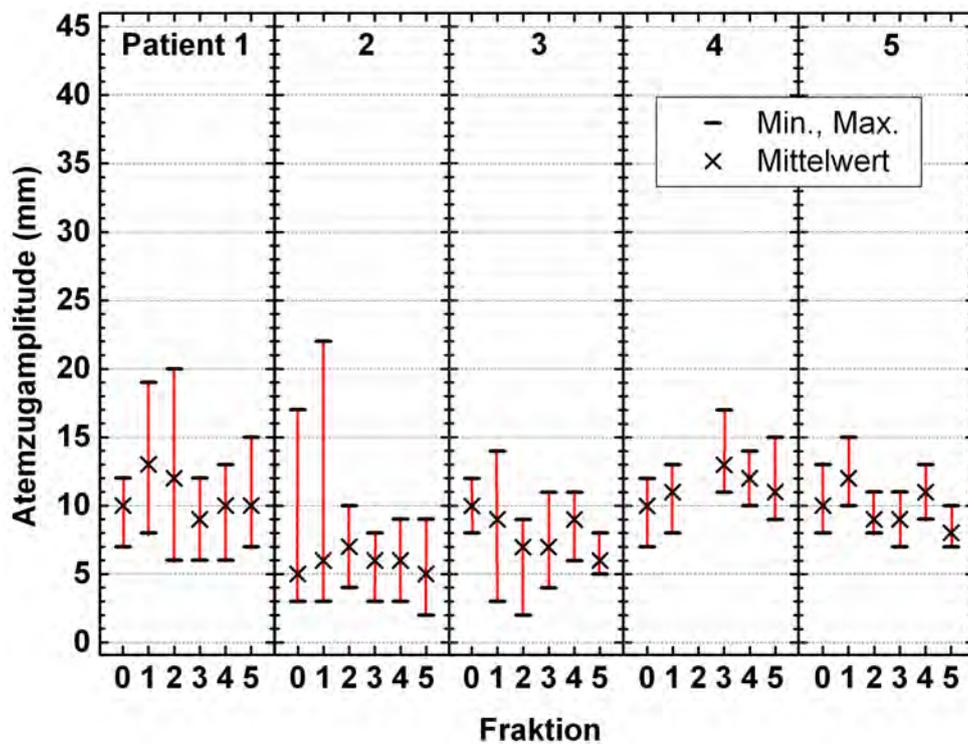


Abbildung 4.2.: Atemzugamplituden der Patienten in anterior-posteriorer Dimension. Je Fraktion aufgetragen: Mittelwert, Minimum und Maximum mit dazwischenliegender Spannweite. Die Spannweiten bilden ein Maß der intrafraktionären Variabilität. Die interfraktionäre Variabilität zeigt sich in der fraktionsübergreifenden Änderung der Mittelwerte, Minima, Maxima und Spannweiten.

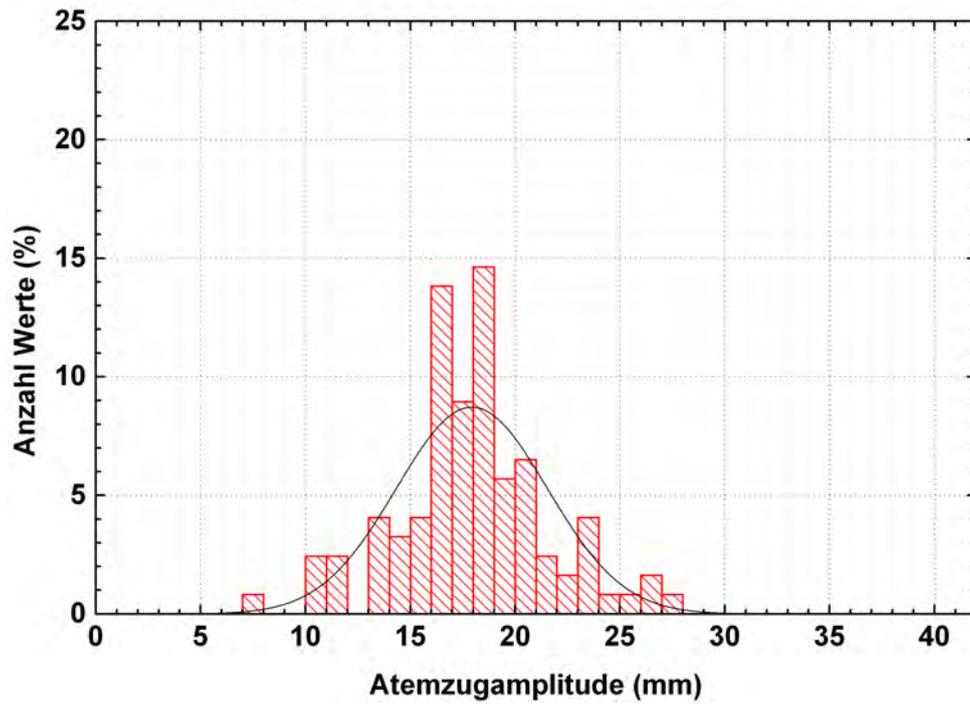


Abbildung 4.3.: Histogramm der anterior-posterioren Atemzugamplituden von Student 2 Fraktion 1 mit eingezeichneter Normalverteilungskurve.

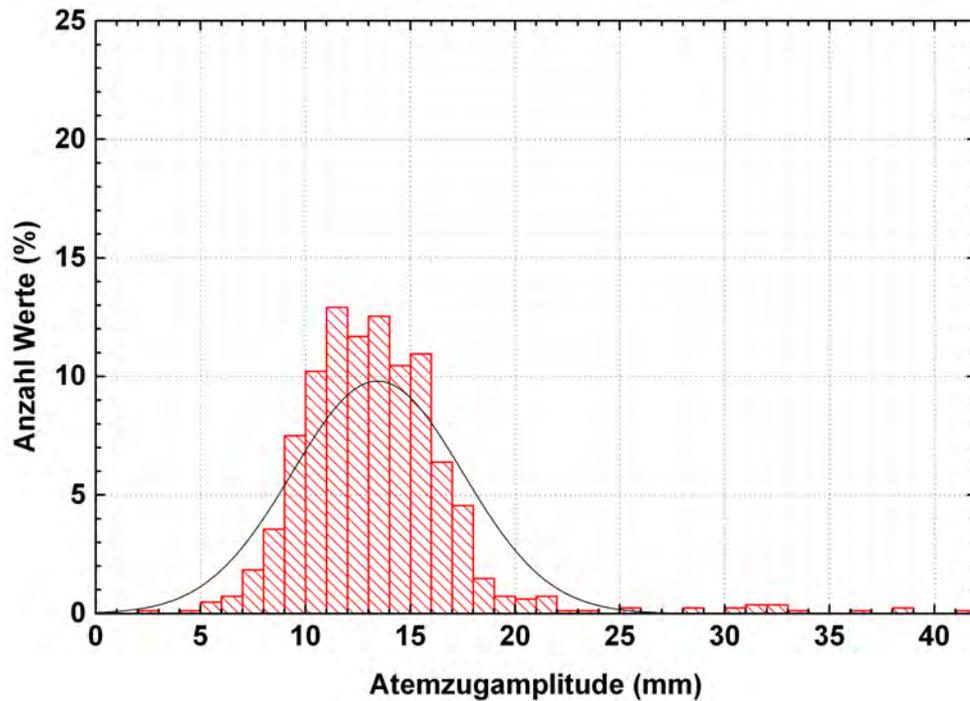


Abbildung 4.4.: Histogramm der anterior-posterioren Atemzugamplituden aller Fraktionen von Student 1 mit eingezeichneter Normalverteilungskurve. Eine grundsätzliche Tendenz zur Normalverteilung der Werte ist erkennbar. Vereinzelt treten höhere Werte auf.

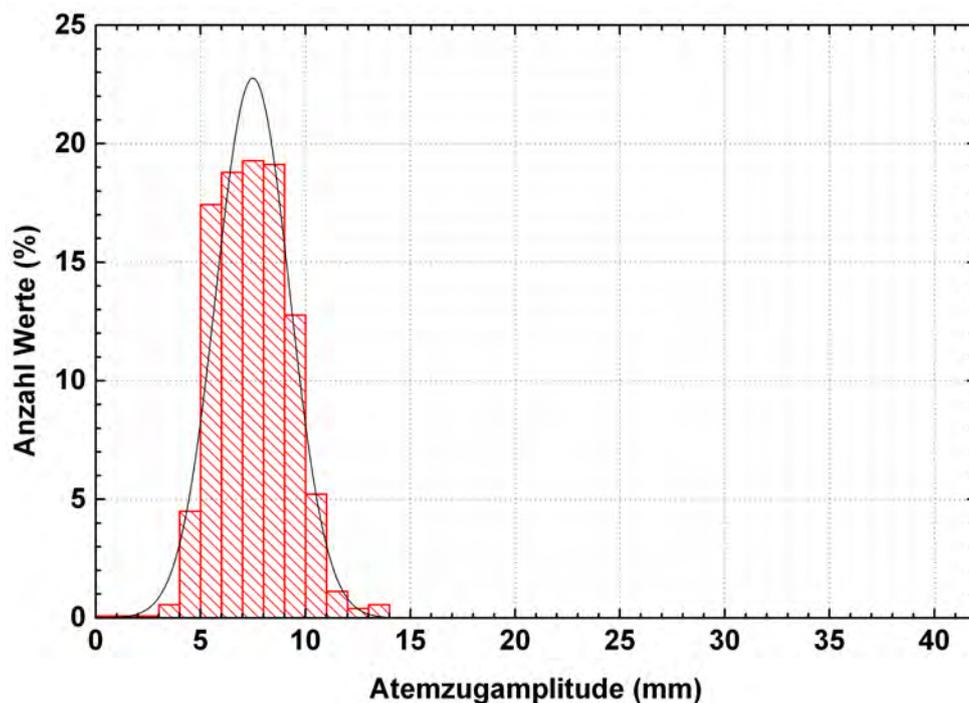


Abbildung 4.5.: Histogramm der anterior-posterioren Atemzugamplituden aller Fraktionen von Student 4 mit eingezeichneter Normalverteilungskurve. Eine grundsätzliche Tendenz zur Normalverteilung ist erkennbar.

Systematiken:

Es sind probandenspezifische Eigenheiten erkennbar. Für einzelne Probanden deuten sich typische Wertebereiche an. Die Differenzierung verstärkt sich offenbar mit zunehmender Aufzeichnungsdauer, so dass sie bei den Studenten wesentlich stärker hervor tritt, als bei den Patienten. Die Mittelwerte eines Probanden konzentrieren sich beispielsweise jeweils auf einen Wertebereich, der wesentlich schmaler ist, als die Spannweite aller Mittelwerte aller Probanden der jeweiligen Probandengruppe. Die größten individuellen Spannweiten der Atemzugamplituden (Studenten: 6 mm, Patienten: 4 mm) sind deutlich kleiner, als die sich insgesamt über alle Probanden einer Probandengruppe hinweg ergebenden (Studenten: 17 mm, Abbildung 4.1, Patienten: 8 mm, Abbildung 4.2). Auch aus den Rangfolgen der relativen Spannweiten der Atemzugamplituden (siehe Tabellen A.2 und A.3 im Anhang) sind individuelle Tendenzen ablesbar. So finden sich die Werte von Student 2 beispielsweise ausschließlich im vorderen Drittel der Tabelle wieder, während alle Werte von Student 5 im letzten Drittel liegen. Die Werte von Patient 5 liegen ausschließlich in der vorderen Tabellenhälfte und die Werte von Patient 2 in der hinteren Tabellenhälfte. Zudem zeigt sich teils eine deutliche Clusterbildung. Die sechs Werte von Student 1 verteilen sich auf einen zusammenhängenden Bereich von nur sieben Rängen. Vier Werte von Patient 5 bilden ein Cluster auf den Rängen 2 bis 5. Die Untersuchung der Histogramme zeigt ebenfalls individuelle Tendenzen. Der Vergleich der fraktionsübergreifenden Histogramme von Student 1 (siehe Abbildung 4.4) und Student 4 (siehe Abbildung 4.5) verdeutlicht dies: Die Werte von Student 4 verteilen sich auf einen deutlich schmaleren Bereich, als jene von Student 1.

Dessen Werteverteilung ist deutlich breiter. Vereinzelt treten zudem auffallend hohe Werte auf (Rechtsschiefe).

Für große Stichprobenumfänge zeichnet sich näherungsweise eine Normalverteilung der Werte eines Probanden ab. Kleine Stichprobenumfänge lassen dies nicht bis kaum erkennen.

In einer Vielzahl von Fraktionen der Studenten tritt eine Verteilung auf, die der Normalverteilung ähnelt (Abbildung 4.3, Histogramm Student 2, Fraktion 1 mit eingezeichneter Normalverteilungskurve). Sie lässt vermuten, dass mit zunehmender Aufzeichnungsdauer (Stichprobengröße) die Verteilung sich insgesamt der Normalverteilungskurve annähert. Diese Annahme wird von den sitzungsübergreifenden Histogrammen grundsätzlich gestützt (Abbildungen 4.4 und 4.5). Um ein zentrales Häufigkeitsmaximum fällt die Häufigkeit zu beiden Seiten in grober Näherung symmetrisch ab. In wie weit es sich tatsächlich um ein normalverteiltes Phänomen handelt, wäre anhand größerer Stichprobenumfänge zu verifizieren.

In den Einzelsitzungen kam es auch zu schiefer Verteilung (Abbildung A.3 im Anhang, Student 3 Fraktion 4). Ebenso trat eine Verteilung ohne deutliche Tendenz auf (Abbildung A.4 im Anhang, Student 3 Fraktion 5, hier mit leicht bimodaler Tendenz (Zweigipfligkeit)).

Die wenigen Atemzüge der Patientenatemkurven bilden zu geringe Stichprobenumfänge um Aussagen bezüglich Verteilungsverhalten abzuleiten.

Die chronologische Betrachtung der Fraktionsmittelwerte (ebenso: -spannweiten und -extremwerte) deutet auf eine stochastische Fraktion-Wert-Beziehung hin. Es sind keine Trends ablesbar.

Die Werte steigen und fallen offenbar zufällig von Fraktion zu Fraktion (Abbildungen 4.1 und 4.2).

Fraktionsmittelwerte können sowohl zentral, als auch dezentral, in der jeweiligen Spannweite ihrer Fraktionswerte liegen (Abbildungen 4.1 und 4.2). Abweichungen vom Fraktionsmittelwert nach oben sind tendenziell heftiger und häufiger, als solche nach unten.

Zentral innerhalb der Spannweite liegende Mittelwerte finden sich beispielsweise bei Student 3 in Fraktion 2, Student 1 in Fraktion 1, Student 4 in Fraktion 4, Patient 1 in Fraktion 3, Patient 2 in Fraktion 1 und Patient 5 in Fraktion 4. Die Mittelwerte liegen hier deutlich mittig innerhalb der Spannweiten. In den Fraktionen von Student 1 und Student 5 liegen die Mittelwerte hingegen auffallend niedrig innerhalb der Spannweiten (vornehmlich unteres Drittel), so dass Abweichungen vom Mittelwert nach oben hier deutlich stärker auftreten, als solche nach unten. Auch die Fraktionen 1 und 2 von Patient 2 sind Beispiele für niedrig in der Spannweite liegende Mittelwerte. Fraktion 2 von Patient 3 weist einen im oberen Drittel der Spannweite liegenden Mittelwert auf, so dass die maximale Abweichung vom Mittelwert nach unten größer ist, als selbige nach oben. Niedrig liegende Mittelwerte treten deutlich öfter auf, als hoch liegende.

Extremwerte variieren interfraktionär teils deutlich stärker als Mittelwerte (Abbildungen 4.1 und 4.2).

Bei Student 2 weisen die Maxima eine Spannweite von 13 mm auf, die Spannweite der Mittelwerte ist mit 6 mm weniger als halb so groß. Bei Student 5 sind es 17 mm und 4 mm. Die Spannweite der Minima von Student 3 beläuft sich auf 10 mm, selbige der Mittelwerte auf lediglich 5 mm. Bei Patient 2 weisen die Maxima eine Spannweite von 14 mm auf, die Spannweite der Mittelwerte beträgt nur 2 mm. Die Minima von Patient 3 bieten eine Spannweite von 6 mm. Selbige der Mittelwerte beträgt 4 mm.

Die Fraktionsmaxima neigen interfraktionär zu größeren Spannweiten, als die Fraktionsminima (Abbildungen 4.1 und 4.2).

Bei drei Studenten (Studenten 1, 2, 5) ist die Spannweite der Maxima deutlich größer, als jene der Minima. Bei drei Patienten (Patienten 1, 2, 5) ist die Spannweite der Maxima ebenfalls deutlich größer, bei Patient 4 geringfügig. Nur bei Student 3 und Patient 3 ist die Spannweite der Minima deutlich größer.

Längere (Fraktions-)Aufzeichnungsdauern führen (anscheinend) zu größeren intrafraktionären Spannweiten. Auf die interfraktionären Spannweiten der Fraktionsmittelwerte ist hingegen kein Effekt zu beobachten.

Die Aufzeichnungsdauern der Studentenatemkurven sind mit 10 min gegenüber 1 min bis 2 min deutlich länger, als die Patientenatemkurven. Es wird angenommen, dass Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Probandengruppen auf diese Differenz der Aufzeichnungsdauern zurückzuführen sind.¹

Die intrafraktionären Spannweiten der Atemzugamplituden der Studenten finden sich mit 9 mm bis 36 mm (Abbildung 4.1), bzw. 81 % bis 620 % (Tabelle A.2 im Anhang), in einem deutlich höheren Bereich, als jene der Patienten. Diese liegen bei lediglich 3 mm bis 19 mm (Abbildung 4.2), bzw. 25 % bis 300 % (Tabelle A.3 im Anhang).

Die interfraktionären Spannweiten der Fraktionsmittelwerte von Studenten (3 mm bis 6 mm, Abbildung 4.1, bzw. 27 % bis 62 %, Tabelle A.4 im Anhang) und Patienten (2 mm bis 4 mm, Abbildung 4.2, bzw. 26 % bis 50 %, Tabelle A.5 im Anhang) zeigen hingegen keine deutlichen Unterschiede.

Es ist kein einheitlicher Zusammenhang zwischen intrafraktionärer und interfraktionärer Variabilität der Atemzugamplituden erkennbar.

Dies zeigen die Abbildungen 4.1 und 4.2: Student 4 weist zwar sowohl intrafraktionär als auch interfraktionär besonders kleine Spannweiten auf, Student 2, mit der größten interfraktionären Spannweite der Mittelwerte aller Studenten, weist jedoch intrafraktionär mehrheitlich keine

¹Der potentielle Zusammenhang zwischen Aufzeichnungsdauer und Spannweite ließe sich durch Betrachtung unterschiedlich langer Studentenkurvenausschnitte näher untersuchen. Bereits aus logischer Überlegung ist jedoch zu vermuten, dass während kurzer Aufzeichnungsdauern ein geringerer Bereich des insgesamt möglichen Wertebereichs auftritt, als während längerer.

größeren Spannweiten auf, als die Studenten 1, 3 und 5. Die Fraktionen 3, 4 und 5 dieses Studenten 2 fallen durch kleinere Spannweiten auf, als alle Fraktionen der drei zum Vergleich herangezogenen Studenten. Student 1 hat in keiner Fraktion eine kleinere Spannweite, als dieser Student 2, obwohl seine interfraktionäre Spannweite der Mittelwerte mit 4 mm deutlich kleiner ist, als die 6 mm des besagten Studenten. Patient 2 weist eine besonders kleine interfraktionäre Spannweite auf und hat in Fraktion 0 und Fraktion 1 auffallend große Spannweiten. Patient 5 hat besonders kleine Fraktionsspannweiten, seine interfraktionäre Spannweite ist jedoch genau so groß, wie die der Patienten 1 und 3. Diese haben teils deutlich größere Fraktionsspannweiten. Auch die Betrachtung der relativen Variabilität (siehe Tabellen A.2, A.3, A.4 und A.5 im Anhang) dient als Beleg: Student 3 liegt interfraktionär auf dem günstigsten Rang seiner Probandengruppe. Intrafraktionär finden sich seine Fraktionen hingegen mehrheitlich auf Rängen im Mittelfeld. Patient 5 ist intrafraktionär mehrheitlich auf den vordersten Rängen zu finden (Cluster von vier Fraktionen auf den Rängen 2 bis 5), landet interfraktionär jedoch auf dem vorletzten Platz. Somit stützt das Datenmaterial insgesamt die Vermutung eines einheitlichen Zusammenhangs zwischen intrafraktionärer und interfraktionärer Variabilität nicht.

Wertebereiche:

- Die intrafraktionären Spannweiten der Atemzugamplituden der Studenten (Abbildung 4.1) reichen von 9 mm (Student 4, Fraktion 5) bis 36 mm (Student 5, Fraktion 2); die der Patienten (Abbildung 4.2) von 3 mm (Patient 3, Fraktion 5; Patient 5, Fraktion 2, Fraktion 5) bis 19 mm (Patient 2, Fraktion 1).
- Die relativen² intrafraktionären Spannweiten der Atemzugamplituden der Studenten (Tabelle A.2 im Anhang) reichen von 81 % (Student 2) bis 620 % (Student 5). Bei den Patienten (Tabelle A.3 im Anhang) sind es 25 % (Patient 4) bis 300 % (Patient 2).
- Die Standardabweichungen der Atemzugamplituden der Studenten (Abbildung 4.1) liegen intrafraktionär zwischen 2 mm (Student 4, alle Fraktionen) und 6 mm (Student 3, Fraktion 0, Fraktion 4). Bezogen auf den jeweiligen Fraktionsmittelwert reichen sie von 19 % (Student 2, Fraktion 3, Fraktion 4) bis 72 % (Student 5, Fraktion 2).
- Interfraktionär zeigen die Studenten (Abbildung 4.1) Spannweiten der Fraktionsmittelwerte der Atemzugamplituden von 3 mm (Student 4) bis 6 mm (Student 2). Die Patienten (Abbildung 4.2) kommen auf 2 mm (Patient 2) bis 4 mm (Patient 1, Patient 3, Patient 5).
- Die Spannweiten der Maxima der Atemzugamplituden der Studenten (Abbildung 4.1) reichen interfraktionär von 3 mm (Student 4) bis 17 mm (Student 5); die der Patienten (Abbildung 4.2) von 5 mm (Patient 4, Patient 5) bis 14 mm (Patient 2).

²Spannweite bezogen auf Mittelwert

- Die Spannweiten der Minima der Atemzugamplituden der Studenten (Abbildung 4.1) reichen interfraktionär von 1 mm (Student 5) bis 10 mm (Student 3). Bei den Patienten (Abbildung 4.2) sind es 2 mm (Patient 1) bis 6 mm (Patient 3).
- Die relativen³ interfraktionären Spannweiten der Atemzugamplituden der Studenten (Tabelle A.4 im Anhang) reichen von 27 % (Student 3) bis 62 % (Student 5). Bei den Patienten (Tabelle A.5 im Anhang) sind es 26 % (Patient 4) bis 50 % (Patient 3).
- Die interfraktionäre Spannweite aller Atemzugamplituden eines Studenten (Abbildung 4.1) liegt bei mindestens 14 mm (Student 4) und höchstens 40 mm (Student 1). Die Patienten (Abbildung 4.2) erreichen 8 mm (Patient 5) bis 20 mm (Patient 2).
- Alle Atemzugamplituden der Studenten (Abbildung 4.1) liegen zwischen 0 mm (Student 4, Fraktion 3; Student 5, Fraktion 4) und 42 mm (Student 1, Fraktion 3). Alle Atemzugamplituden der Patienten (Abbildung 4.2) liegen zwischen 2 mm (Patient 2, Fraktion 5; Patient 3, Fraktion 2) und 22 mm (Patient 2, Fraktion 1).

Abweichung mittlerer Atemzugamplituden zwischen Tumorscan und Bestrahlung

Der Mittelwert der Atemzugamplituden aller Bestrahlungs-Fraktionen eines Patienten weicht um bis zu 20 % (Patient 1) vom Mittelwert der Atemzugamplituden des Scanzeitraums der Tumorregion im 4D-CT ab. Die weiteren Patienten erreichen hier Abweichungen von 16 % (Patient 4), 0 % (Patient 5), -9 % (Patient 2) und -18 % (Patient 3).

4.2. Periodendauer

Die Periodendauern werden auf Wertebereiche und Systematiken hin untersucht.

Die Ergebnisse stützen sich auf die nachfolgenden Darstellungen in Abbildung 4.6 (Periodendauern der Studenten), Abbildung 4.7 (Periodendauern der Patienten), Abbildung 4.8 (interfraktionäres Histogramm der Periodendauern von Student 3), sowie im Anhang Tabelle A.2 (Rangfolge der prozentualen intrafraktionären Spannweiten der Studenten), Tabelle A.3 (Rangfolge der prozentualen intrafraktionären Spannweiten der Patienten), Tabelle A.4 (Rangfolge der prozentualen interfraktionären Spannweiten der Studenten), Tabelle A.5 (Rangfolge der prozentualen interfraktionären Spannweiten der Patienten), Abbildung A.5 (interfraktionäres Histogramm der Periodendauern von Student 1), Abbildung A.6 (interfraktionäres Histogramm der Periodendauern von Student 5), Abbildung A.7 (Histogramm der Periodendauern von Student 2 in Fraktion 0) und Abbildung A.8 (Histogramm der Periodendauern von Student 3 in Fraktion 4).

³Spannweite der Fraktionsmittelwerte bezogen auf Mittelwert der Fraktionsmittelwerte

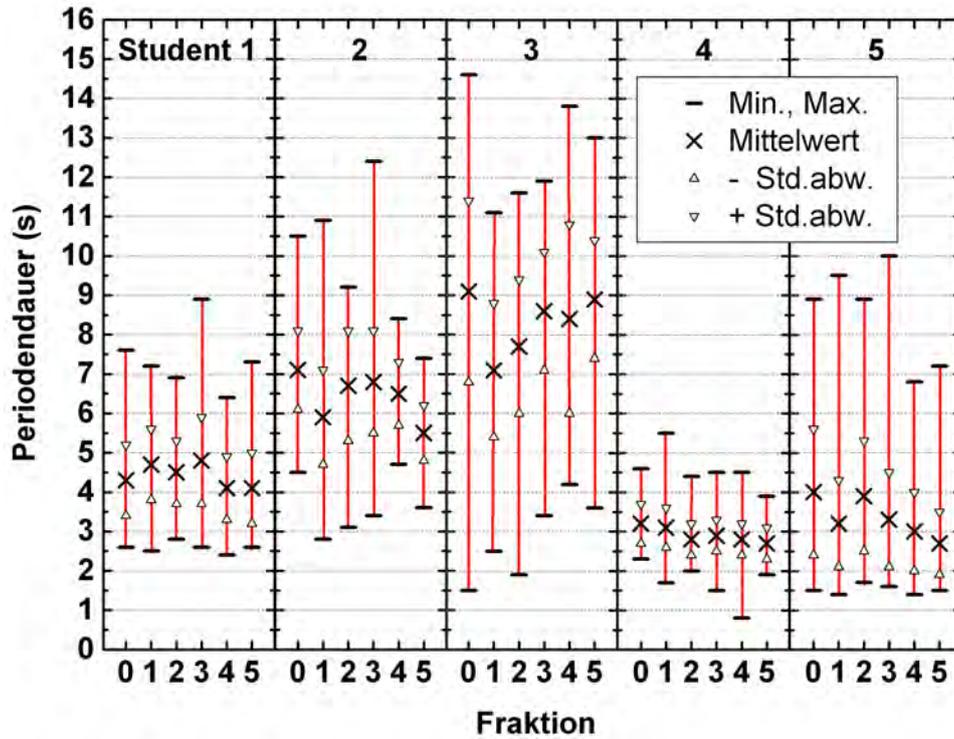


Abbildung 4.6.: Periodendauern der Studenten. Je Fraktion aufgetragen: Mittelwert \pm Standardabweichung, Minimum und Maximum mit dazwischenliegender Spannweite. Spannweiten und Standardabweichungen bilden ein Maß der intrafraktionären Variabilität. Die interfraktionäre Variabilität zeigt sich in der fraktionsübergreifenden Änderung der Mittelwerte, Minima, Maxima und Spannweiten, sowie auch der Standardabweichungen.

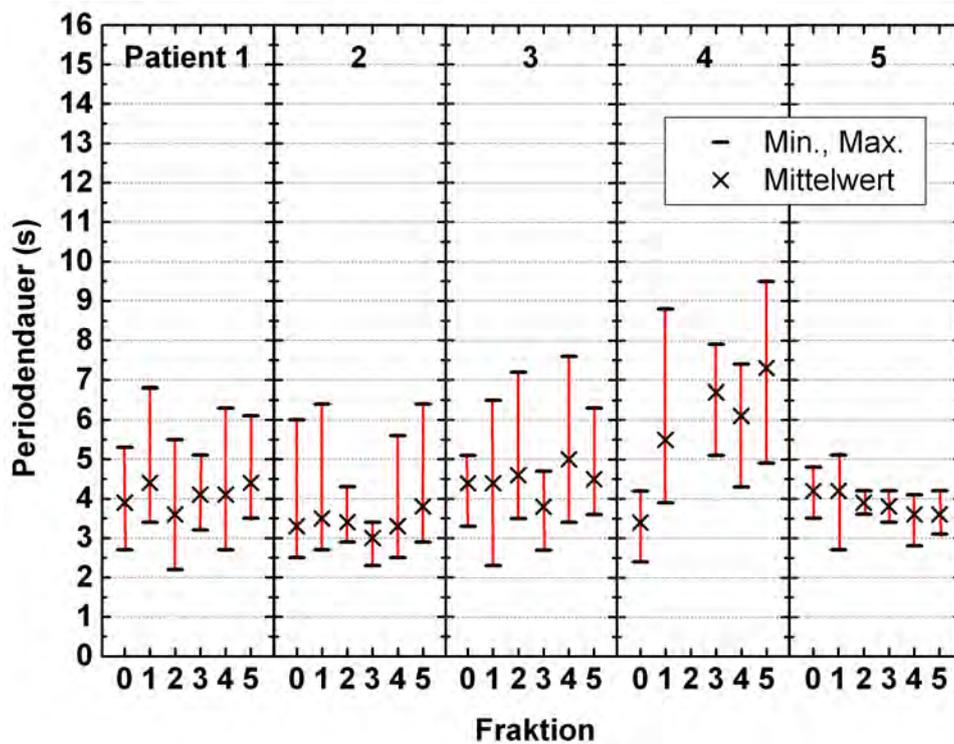


Abbildung 4.7.: Periodendauern der Patienten. Je Fraktion aufgetragen: Mittelwert, Minimum und Maximum mit dazwischenliegender Spannweite. Die Spannweiten bilden ein Maß der intrafraktionären Variabilität. Die interfraktionäre Variabilität zeigt sich in der fraktionsübergreifenden Änderung der Mittelwerte, Minima, Maxima und Spannweiten.

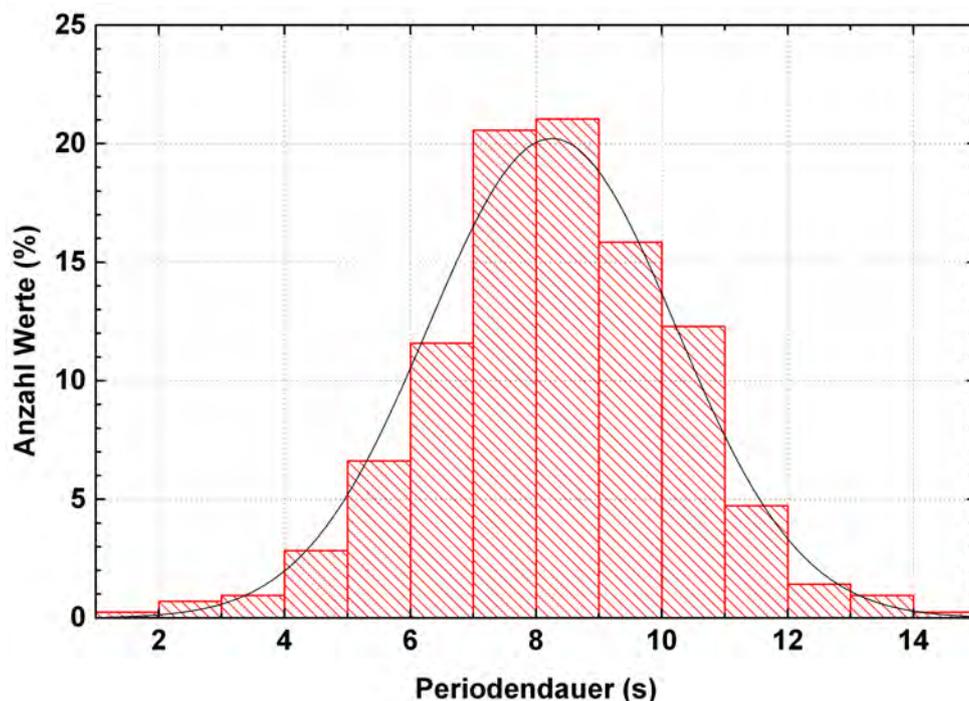


Abbildung 4.8.: Histogramm der Periodendauern aller Fraktionen von Student 3 mit eingezeichneter Normalverteilungskurve.

Systematiken:

Sporadisch sind probandenspezifische Eigenheiten zu erkennen. Für einzelne Probanden deuten sich typische Wertebereiche an, jedoch schwächer, als im Fall der Atemzugamplituden. Deutlich differenzierende individuelle Eigenheiten werden insgesamt nur in Einzelfällen vorgefunden. Die Differenzierung verstärkt sich potentiell mit zunehmender Aufzeichnungsdauer, so dass sie bei den Studenten etwas stärker hervortritt, als bei den Patienten.

Die Mittelwerte der Periodendauern der einzelnen Studenten weisen beispielsweise jeweils einen Wertebereich auf, der deutlich kleiner ist, als der Wertebereich aller Mittelwerte aller Studenten. Die größte individuelle Spannweite der Fraktionsmittelwerte der Periodendauern der Studenten beläuft sich auf 2,0 s (Student 3). Die Spannweite aller Fraktionsmittelwerte aller Studenten ist mit 6,4 s deutlich größer (Abbildung 4.6).

Unter den Patienten fällt Patient 4 durch eine besonders große Spannweite der Mittelwerte auf, die mit 3,9 s annähernd der Spannweite aller Fraktionsmittelwerte aller Patienten, von 4,3 s, entspricht (Abbildung 4.7). Diese besonders große Spannweite der Fraktionsmittelwerte der Periodendauern kann als individuelle Eigenheit von Patient 4 betrachtet werden. Die weiteren Patienten weisen mit maximal 1,2 s (Patient 3) wesentlich kleinere Spannweiten auf.

Betrachtung der Rangfolge (Rangfolgen siehe Tabellen A.2, A.3, A.4 und A.5 im Anhang) der relativen Spannweiten der Periodendauern der Studenten zeigt, dass die sechs Fraktionen von Student 5 am unteren Tabellenende clustern. Die Fraktionen der weiteren Studenten streuen stark über die Ränge (Student 1: 8. bis 22. Rang, Student 2: 1. bis 23. Rang, Student 3: 11. bis 24. Rang, Student 4: 3. bis 21. Rang), so dass sich keine Differenzierung typischer Tabellenbereiche für

diese Studenten abzeichnet. In der entsprechenden Rangfolge der Patienten bilden fünf Fraktionen von Patient 5 ein Cluster an der Tabellenspitze, die sechste Fraktion liegt jedoch im Mittelfeld (Rang 14 von 29). Die Fraktionen der weiteren Patienten streuen ebenso deutlich über die Ränge, wie im Fall der Studenten.

Die Periodendauern von Student 3 sind im interfraktionären Histogramm auffallend normalverteilt (Abbildung 4.8), wohingegen jene der Studenten 1 und 5 (Abbildungen A.5 und A.6 im Anhang) auffallende Rechtsschiefen erkennen lassen.

Für große Stichprobenumfänge zeichnet sich näherungsweise eine Normalverteilung der Werte eines Probanden ab. Kleine Stichprobenumfänge lassen dies nicht bis kaum erkennen.

Die Normalverteilungstendenz zeigt beispielsweise das fraktionsübergreifende Histogramm der Periodendauern von Student 3, in das zum Vergleich die Normalverteilungskurve eingezeichnet ist (Abbildung 4.8). Die interfraktionären Histogramme der Periodendauern der Studenten 1 (Abbildung A.5) und 5 (Abbildung A.6) weisen normalverteilungsähnliche Verteilungen mit mehr oder weniger ausgeprägter Rechtsschiefe auf. Trotz des, gegenüber fraktionsübergreifenden Histogrammen kleinen Stichprobenumfangs, zeigt auch das Histogramm der Periodendauern von Student 2 in Fraktion 0 (Abbildung A.7) bereits eine normalverteilungsähnliche Werteverteilung. In Fraktion 4 von Student 3 (Abbildung A.8) sind die Werte hingegen erkennbar nicht normalverteilt.

Die wenigen Atemzüge der Patientenatemkurven bilden zu geringe Stichprobenumfänge um Aussagen bezüglich Verteilungsverhalten abzuleiten.

Die chronologische Betrachtung der Fraktionsmittelwerte (ebenso: -spannweiten und -extremwerte) deutet auf eine stochastische Fraktion-Wert-Beziehung hin. Es sind keine Trends ablesbar.

Die Werte steigen und fallen offenbar zufällig von Fraktion zu Fraktion (Abbildungen 4.6 und 4.7).

Die Fraktionsmittelwerte liegen vornehmlich im mittleren Drittel der Spannweite der jeweiligen Fraktion. Probandenspezifisch kann es auch zu Mittelwerten kommen, die deutlich im unteren Drittel der zugehörigen Spannweite verortet sind (Abbildungen 4.6 und 4.7).

Die Fraktionsmittelwerte der Studenten 1, 2, 3 und 4 liegen jeweils im mittleren Drittel der Spannweite, selten auch unmittelbar an der unteren Grenze dieses Drittels. Bei Student 5 hingegen liegen fünf Fraktionsmittelwerte klar im unteren Drittel der jeweiligen Spannweite. Lediglich in Fraktion 1 liegt der Mittelwert im mittleren Drittel.

Die Patienten weisen ebenfalls mehrheitlich Mittelwerte im mittleren Drittel oder unmittelbar an der Grenze dazu auf (Patienten 1, 3, 4, 5). Patient 2 zeigt in vier Fraktionen (0, 1, 4, 5) Mittelwerte die klar im unteren Drittel liegen.

Extremwerte variieren interfraktionär teils deutlich stärker, als Mittelwerte (Abbildungen 4.6 und 4.7).

Die Spannweite der Maxima ist bei jedem Probanden größer, als die der Mittelwerte; die der Minima ist teils größer (z.B. Student 3, Student 4, Patient 1, Patient 5) und teils kleiner (Student 1, Student 5, Patient 2, Patient 4).

Die Fraktionsmaxima neigen interfraktionär zu größeren Spannweiten, als die Fraktionsminima. Die Spannweite der Fraktionsmaxima jedes Studenten (Abbildung 4.6) ist größer, als die seiner Minima. Ebenso verhält es sich bei den Patienten (Abbildung 4.7).

Längere (Fraktions-)Aufzeichnungsdauern führen (anscheinend) zu größeren intrafraktionären Spannweiten. Auf die interfraktionären Spannweiten der Fraktionsmittelwerte ist dieser Effekt nicht zu beobachten.

Die Aufzeichnungsdauern der Studentenatemkurven sind mit 10 min gegenüber 1 min bis 2 min deutlich länger, als die Patientenatemkurven. Es wird angenommen, dass Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Probandengruppen auf diese Differenz der Aufzeichnungsdauern zurückzuführen sind.⁴

Die intrafraktionären Spannweiten der Periodendauern der Studenten finden sich mit 2,0 s bis 13,1 s (Abbildung 4.6), bzw. 55 % bis 255 % (Tabelle A.2 im Anhang), in einem deutlich höheren Bereich, als jene der Patienten. Diese liegen bei lediglich 0,6 s bis 4,9 s (Abbildung 4.7), bzw. 13 % bis 103 % (Tabelle A.3 im Anhang).

Die interfraktionären Spannweiten der Fraktionsmittelwerte von Studenten (0,5 s bis 2,0 s, Abbildung 4.6, bzw. 16 % bis 39 %, Tabelle A.4 im Anhang) und Patienten (0,6 s bis 3,9 s, Abbildung 4.7, bzw. 16 % bis 67 %, Tabelle A.5 im Anhang) zeigen hingegen keinen deutlichen Unterschied. Zwar ist der obere Wert der Patienten jeweils etwa doppelt so groß, wie jener der Studenten, der untere Wert ist jedoch (etwa) identisch. Zudem liegen die zweithöchsten Werte dicht beieinander (Studenten: 1,6 s, Student 2, und Patienten: 1,2 s, Patient 3; Studenten: 24,9 %, Student 2, und Patienten: 27 %, Patient 3).

Große intrafraktionäre Spannweiten gehen einher mit großen interfraktionären Spannweiten der Mittelwerte. Umgekehrt gehen kleine intrafraktionäre Spannweiten der Mittelwerte einher mit kleinen interfraktionären Spannweiten der Mittelwerte.

Dies zeigen die Abbildungen 4.6 und 4.7: Student 4 weist unter den Studenten sowohl die kleinsten Fraktionsspannweiten auf, als auch die kleinste interfraktionäre Spannweite der Fraktionsmittelwerte. Student 1 weist unter den Studenten die zweitkleinste interfraktionäre Spannweite der Mittelwerte auf. Seine intrafraktionäre Spannweiten sind mehrheitlich ebenfalls kleiner, als die meisten Fraktionsspannweiten der verbleibenden drei Studenten 2, 3 und 5. Die Studenten 2

⁴Der potentielle Zusammenhang zwischen Aufzeichnungsdauer und Spannweite ließe sich durch Betrachtung unterschiedlich langer Studentenkurvenausschnitte näher untersuchen. Bereits aus logischer Überlegung ist jedoch zu vermuten, dass während kurzer Aufzeichnungsdauern ein geringerer Bereich des insgesamt möglichen Wertebereichs auftritt, als während längerer.

und 5 weisen sowohl ähnlich große interfraktionäre Spannweiten der Mittelwerte, als auch ähnlich große intrafraktionäre Spannweiten auf. Student 3 hat jeweils die größten Spannweiten aller Studenten.

Unter den Patienten weist Patient 5 die kleinste interfraktionäre Spannweite der Mittelwerte auf. Die meisten intrafraktionären Spannweiten der Periodendauern sind bei diesem Patienten ebenfalls kleiner, als jener der weiteren Patienten. Insbesondere in Fraktion 2 und 3 finden sich hier die kleinsten Spannweiten aller Patienten. Die Patienten 2 und 3 weisen eine geringfügig größere interfraktionäre Spannweite auf. In zwei Fraktionen (Fraktion 2 und Fraktion 3) zeigt Patient 2 besonders kleine intrafraktionäre Spannweiten. Es handelt sich um die kleinsten Spannweiten der Patientenfraktionen, mit Ausnahme jener von Patient 5. Insgesamt sind die Spannweiten der beiden Patienten 1 und 2 ähnlich groß. Patient 3 weist größere größte Fraktionsspannweiten auf, als die drei Patienten 1, 2 und 5, die kleinere interfraktionäre Spannweiten zeigen als dieser Patient. Zudem ist bei diesem Patienten die Spannweite in zwei Fraktionen (Fraktion 1 und Fraktion 4) größer als bei den Patienten 1 und 2, sowie in einer Fraktion (Fraktion 2) gleich groß, wie die größte Fraktionsspannweite von Patient 2 (Fraktion 1). Die größte interfraktionäre Spannweite der Mittelwerte findet sich bei Patient 4, der in zwei Fraktionen (Fraktion 1 und Fraktion 5) die größten intrafraktionären Spannweiten aller Patienten zeigt.

Wertebereiche:

- Die intrafraktionären Spannweiten der Studenten (Abbildung 4.6) reichen von 2,0 s (Student 4, Fraktion 5) bis 13,1 s (Student 3, Fraktion 0), die der Patienten (Abbildung 4.7) von 0,6 s (Patient 5, Fraktion 2) bis 4,9 s (Patient 4, Fraktion 1).
- Die relativen⁵ intrafraktionären Spannweiten der Periodendauern der Studenten (Tabelle A.2 im Anhang) reichen von 55 % (Student 2) bis 255 % (Student 5). Bei den Patienten (Tabelle A.3 im Anhang) sind es 13 % (Patient 5) bis 103 % (Patient 2).
- Die Standardabweichungen der Periodendauern der Studenten (Abbildung 4.6) liegen intrafraktionär zwischen 0,4 s (Student 4, Fraktionen 2, 3, 4 und 5) und 2,3 s (Student 3, Fraktion 0). Bezogen auf den jeweiligen Fraktionsmittelwert reichen sie von 13 % (Student 2, Fraktionen 4 und 5) bis 40 % (Student 5, Fraktion 0).
- Interfraktionär zeigen die Studenten (Abbildung 4.6) Spannweiten der Fraktionsmittelwerte von 0,5 s (Student 4) bis 2,0 s (Student 3). Die Patienten (Abbildung 4.7) kommen auf 0,6 s (Patient 5) bis 3,9 s (Patient 4).
- Die Spannweiten der Maxima der Studenten (Abbildung 4.6) reichen von 1,6 s (Student 4) bis 5,0 s (Student 2), die der Patienten (Abbildung 4.7) von 1,0 s (Patient 5) bis 5,3 s (Patient 4).

⁵Spannweite bezogen auf Mittelwert

- Die Spannweiten der Minima der Studenten (Abbildung 4.6) reichen von 0,3 s (Student 5) bis 2,7 s (Student 3). Bei den Patienten (Abbildung 4.7) sind es 0,6 s (Patient 2) bis 2,7 s (Patient 4).
- Die relativen⁶ interfraktionären Spannweiten der Periodendauern der Studenten (Tabelle A.4 im Anhang) reichen von 16 % (Student 1) bis 39 % (Student 5). Bei den Patienten (Tabelle A.5 im Anhang) sind es 16 % (Patient 5) bis 67 % (Patient 4).
- Die interfraktionäre Spannweite aller Periodendauern eines Studenten (Abbildung 4.6) liegt bei mindestens 4,7 s (Student 4) und höchstens 13,1 s (Student 3). Die Patienten (Abbildung 4.7) erreichen 2,4 s (Patient 5) bis 7,1 s (Patient 4).
- Alle Periodendauern der Studenten (Abbildung 4.6) liegen zwischen 0,8 s (Student 4, Fraktion 4) und 14,6 s (Student 3, Fraktion 0). Bei den Patienten (Abbildung 4.7) sind es 2,2 s (Patient 1, Fraktion 2) bis 9,5 s (Patient 4, Fraktion 5).

4.3. Baseline(shift)

Die Baseline wird hinsichtlich Shifts auf Wertebereiche und Systematiken hin untersucht.

Die Ergebnisse stützen sich auf die nachfolgenden Darstellungen in Abbildung 4.9 (Baselinewerte von Student 1), Abbildung 4.10 (Baselinewerte von Patient 5), Tabelle 4.1 (Baselineshifts der Studenten) und Tabelle 4.2 (Baselineshifts der Patienten).

⁶Spannweite der Fraktionsmittelwerte bezogen auf Mittelwert der Fraktionsmittelwerte

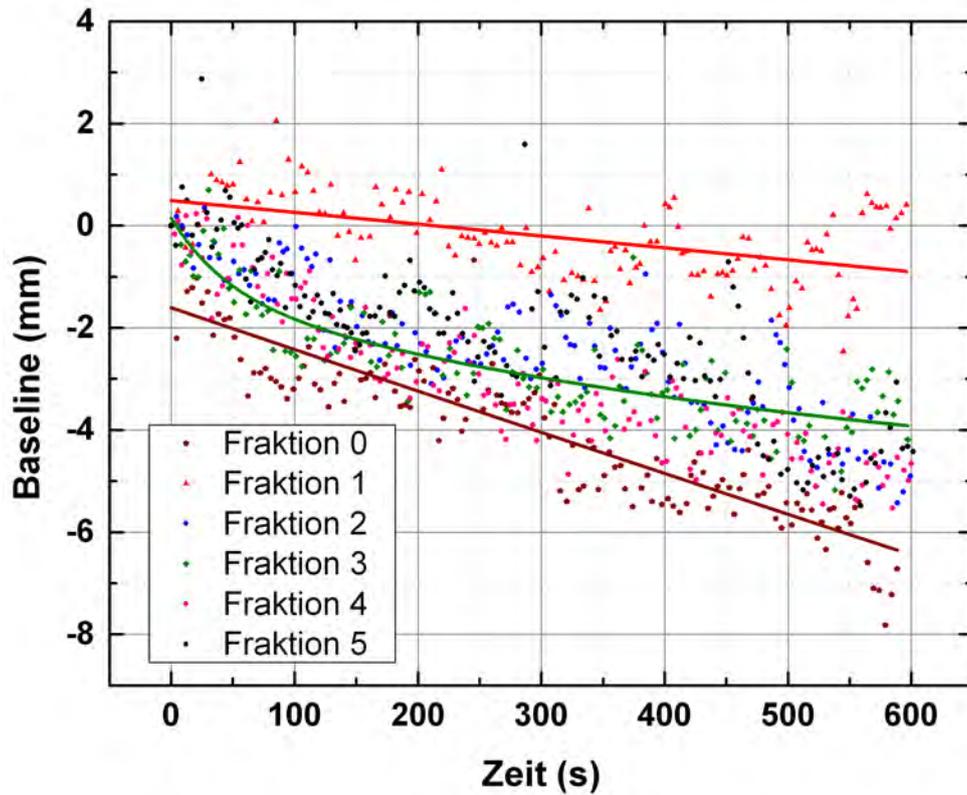


Abbildung 4.9.: Anterior-posteriore Baselines der Atemzüge von Student 1 mit exemplarischen Fits (Abklingfunktion 3. Ordnung).

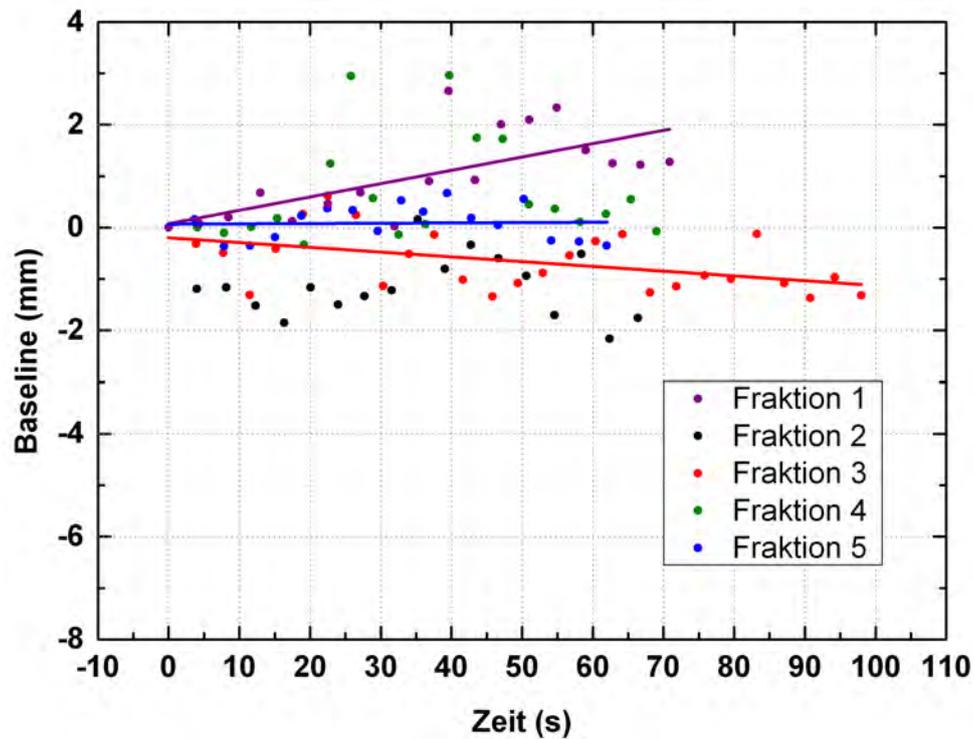


Abbildung 4.10.: Baselines der Atemzüge von Patient 5 mit linearen Fits.

Tabelle 4.1.: Anterior-posteriore Baselineshifts (Δy) der Studenten zwischen erstem und letztem Atemzug binnen 10 min Beobachtungszeit. Ein negativer Shift liegt vor, wenn die Surrogatposition zwischen Beginn des ersten Atemzugs und Beginn des letzten Atemzugs gefallen ist. Aus einem Anstieg ergibt sich ein positiver Shift.

Fraktion	Student 1 $\Delta y/\text{mm}$	Student 2 $\Delta y/\text{mm}$	Student 3 $\Delta y/\text{mm}$	Student 4 $\Delta y/\text{mm}$	Student 5 $\Delta y/\text{mm}$
0	-6,7	-3,7	-2,7	0,5	-1,5
1	0,4	2,0	-4,1	-1,0	-3,8
2	-4,9	5,5	-0,7	0,0	0,3
3	-4,2	3,0	-3,2	0,7	-1,5
4	-4,7	0,5	-5,2	-0,6	-0,9
5	-4,4	-1,7	-1,1	-0,8	-2,4

Tabelle 4.2.: Anterior-posteriore Baselineshifts (Δy) der Patienten zwischen erstem und letztem Atemzug je Fraktion im jeweiligen Beobachtungszeitraum (Δt). Ein negativer Shift liegt vor, wenn die Surrogatposition zwischen Beginn des ersten Atemzugs und Beginn des letzten Atemzugs gefallen ist. Aus einem Anstieg ergibt sich ein positiver Shift.

Fraktion	Patient 1		Patient 2		Patient 3		Patient 4		Patient 5	
	$\Delta t/\text{s}$	$\Delta y/\text{mm}$								
0	151	-1,6	147	-2,9	129	-2,1	142	0,5	125	-2,8
1	57	-0,4	69	-0,7	66	0,1	66	-0,7	70	1,3
2	71	-0,8	82	0,2	87	0,3	NaN	NaN	66	-1,8
3	58	0,4	69	-0,8	69	0,3	80	-0,8	98	-1,3
4	61	-1,5	86	-1,0	75	0,1	67	0,7	69	-0,1
5	66	-0,5	68	-0,9	71	-0,1	58	0,2	62	-0,4

Systematiken:

Systematische Baselineshifts durch schwerkraftbedingtes Setzen des Surrogats am Beginn der Liegezeit lassen sich durch Abklingfunktionen 3. Ordnung annähern.

Abbildung 4.9 zeigt die aufzeichnungsbeginnbezogenen Baselinewerte der Atemzüge von Student 1, je Fraktion durch eine Abklingfunktion 3. Ordnung gefittet. Der Fit für Fraktion 3 weist erkennbar Abklingfunktionsform auf. Für Fraktion 3 und Fraktion 1 würden offenbar lineare Fits ausreichen. Die gefundenen Werte für die Parameter der in Origin durchgeführten Fits finden sich in Tabelle A.7 im Anhang.

Nach etwa 15 min Liegezeit sind keine systematischen Baselineshifts durch schwerkraftbedingt absinkendes Surrogat mehr erkennbar.

In Abbildung 4.10 sind für den Patienten mit den kürzesten Liegezeiten die Baselinewerte gegenüber Aufzeichnungsbeginn aufgetragen. Der Patient mit den kürzesten Liegezeiten wurde gewählt, da angenommen wird, dass so am ehesten systematische Baselineshifts eines Patienten

aus dem Datenmaterial gezeigt werden können. Für die Fraktionen 1, 3 und 5, denen jeweils eine Liegezeit von etwa 15 min vorausgeht, sind Ausgleichsgeraden eingezeichnet (Abklingfunktionen erscheinen nach dieser langen Liegezeit nicht sinnvoll.). In einem Fall steigt die Ausgleichsgerade, in einem Fall bleibt sie näherungsweise konstant, und in einem Fall fällt sie, dies jedoch geringfügiger, als die steigende steigt.

Die Baseline weist neben dem systematischen Shift (durch schwerkraftbeding absinkendes Surrogat am Beginn der Liegezeit) eine kurzfristige Variabilität auf.

Dies ist aus den Abbildungen 4.9 und 4.10 zu entnehmen, in denen die Baselinewerte der Atemzüge über der Zeit aufgetragen sind. Es ist erkennbar, dass die Baseline von Atemzug zu Atemzug deutlich variiert. Zwischen dem letzten Atemzug vor und dem ersten Atemzug nach der 60-Sekunden-Marke, variiert die Baseline in Fraktion 2 des Patienten 5 beispielsweise um knapp 2 mm. Die kurzfristige Variabilität resultiert mutmaßlich aus spontanen Verhaltensweisen des Probanden (Nutzung der Atemmuskulatur, Expirationsniveau, ggf. auch Verhalten weiterer Muskulatur im Surrogatbereich). Sie erscheint stark zufallsbehaftet. Wie aus den Tabellen 4.1 und 4.2 zu entnehmen ist, kommt es in vielen Fällen zu steigenden Baselines gegenüber Aufzeichnungsbeginn. Dies ist mutmaßlich auf besagte Baselinevariabilität zurückzuführen.

Wertebereiche:

- Die Studenten weisen in ca. zehnmütigen Atemkurven, beginnend ab ca. 1 min nach Liegebeginn, intrafraktionäre Baselineshifts von -6,7 mm bis +5,5 mm zwischen Kurvenbeginn und -ende auf (Tabelle 4.1).
- Die Patienten weisen in ca. ein- bis zweiminütigen Atemkurven intrafraktionäre Baselineshifts von -2,9 mm bis +1,3 mm zwischen Kurvenbeginn und -ende auf (Tabelle 4.2). Den Aufzeichnungen voran gehen ungefähre Liegezeiten von 10 min bis 50 min. Liegezeiten der Patienten sind der Tabelle A.6 im Anhang zu entnehmen.

5 Diskussion

In der Strahlentherapie atembewegter Tumoren tritt eine deutliche intra- und interfraktionäre Atemvariabilität auf, die potentiell die Therapiequalität beeinflussen kann. Sie zeigt sich anhand der Atemzugamplituden und der Periodendauern. Zudem kommt es zu systematischen Baseline-shifts in den ersten Minuten der Liegezeit. Außerdem unterliegt die Baseline einer ungerichteten Variabilität zwischen einzelnen Atemzügen.

Die Kurven zeigen vielfach Periodendauern, die oberhalb der maximalen Periodendauer von 5,5 s, des am CT verwendeten 4D-CT-Protokolls, liegen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war eine erste Untersuchung der Atemvariabilität anhand von Surrogat-Atemkurven. Hierzu wurden Routinen entwickelt, die entsprechende Kurven einlesen, parametrisieren und quantifizieren. Für fünf freiwillige studentische Probanden und fünf reguläre Patienten wurden Daten erhoben und hinsichtlich der Parameter Atemzugamplitude, Periodendauer und Baseline(shift) ausgewertet. Die Ergebnisse dieser Auswertung wurden auf ihre systematischen Eigenschaften und ihre Wertebereiche hin untersucht. Dabei deuten sich erste Tendenzen an. Diese sollten anhand größerer Stichprobenumfänge präzisiert und verifiziert werden.

Rit et al. haben 2012 eine ähnliche Untersuchung zur Zwerchfellbewegung (Zwerchfell-Surrogat) durchgeführt [2]. Dabei weisen die Autoren ebenfalls auf eine starke Variabilität hin.

Sie stellen fest, dass die Variabilität innerhalb einer Fraktion größer ist, als von Fraktion zu Fraktion. Diese Aussage wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zur Bauchdeckenbewegung grundsätzlich gestützt. Die Atemzugamplituden und Periodendauern weisen innerhalb einer Fraktion (fast immer) größere Spannweiten auf, als die Mittelwerte eines Probanden von Fraktion zu Fraktion.

Zudem zeigen Rit et al., dass die Verteilung der Werte für aufzeichnungsübergreifende Stichproben normalverteilungsähnlicher ist, als für Einzelaufzeichnungen. Die vorliegende Arbeit bekräftigt diese Aussage, indem sie andeutet, dass die Werte sich mit zunehmender Aufzeichnungsdauer näherungsweise einer Normalverteilung annähern. Allerdings weisen Rit et al.

grundsätzlich auf ein asymmetrisches Verteilungsverhalten hin.

Ebenso zeigen die Autoren, dass die Zwerchfellbewegung patientenspezifisch ist. Dies stützt die Aussage der vorliegenden Arbeit, dass die Bauchdecken-Surrogatbewegung probandenspezifische Eigenheiten aufweist.

Rit et al. fanden mittlere Amplituden (Spitze-Spitze, vergleichbar dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten Konzept der Atemzugamplitude) eines Patienten zwischen 3,8 mm und 32,6 mm. Die Abbildungen 4.1 und 4.2 vorliegender Arbeit zeigen die Mittelwerte der Atemzugamplituden anhand des Bauchdeckensurrogats zwischen etwa 5 mm und 20 mm. Die mittleren Periodendauern pro Patient geben die Autoren mit 2,0 s bis 9,6 s an. Gemäß der Abbildungen 4.6 und 4.7 verortet sie vorliegende Arbeit bei etwa 3 s bis 9 s. Entsprechend deutet sich an, dass einander entsprechende Werte für (craniocaudale) Zwerchfellbewegung und (anterior-posteriore) Bauchdeckenbewegung in ähnlicher Größenordnung liegen. Die Werte erscheinen somit grundsätzlich vergleichbar.

Eine weitere Untersuchung zur Atemvariabilität frei-atmender Patienten anhand der Zwerchfellbewegung haben Merino et al. 2014 vorgestellt [28]. Wie in der vorliegenden Untersuchung, kommen die Autoren zu der Aussage, dass die mittleren Amplituden über die Fraktionen hinweg keinen Trend aufweisen. Die Mittelwerte geben sie mit 2 mm bis 13 mm an.

Die vorliegenden Ergebnisse fügen sich also in das Bild der beiden Veröffentlichungen zur Zwerchfellbewegung ein.

Im Folgenden wird das genutzte Vorgehen kritisch hinterfragt und Verbesserungspotential aufgezeigt:

Die Auswahl der Probanden erfolgte aus pragmatischen Erwägungen. Im Fall der studentischen Probanden handelt es sich um eine Gruppe von Angehörigen der Forschungsgruppe, die ohne explizite Auswahl oder Voruntersuchung als Probanden ausgewählt wurden. Eine Vergleichbarkeit mit den Patienten ist nicht näher gewährleistet. Dabei bestand ein offensichtlicher Altersunterschied zwischen den etwa 20 bis 30 Jahre alten Studenten und den wesentlich älteren Patienten, die etwa 50 bis 80 Jahre alt waren. Aufgrund der geringen Probandenzahl wurde bei Studenten und Patienten bewusst auf die Erfassung individueller Merkmale (Alter, Geschlecht, Größe, etc.) verzichtet. Aus gleichem Grund wurde bei der Auswertung nicht nach Lungen- und Lebertumorpatienten differenziert. Bei größeren Probandenzahlen wären Differenzierungen möglich.

Ein Einfluss durch variierende Füllstände von Magen, Blase und Darm könnte durch entsprechende Vorgaben für die Probanden ausgeschlossen werden.

Die Messsysteme (Varian RPM) werden in vielen Kliniken verwendet und sind daher besonders geeignet für kliniknahe Forschung.

Die Verwendung unterschiedlicher Messsysteme und -anordnungen an CT und Beschleuniger hat einen Einfluss auf die Qualität der Daten (Projektionsebeneneinfluss, Relativbewegung der

Couch gegenüber der Kamera), der die Vergleichbarkeit der anterior-posterioren Kurven jedoch nicht grundlegend in Frage stellt. Für eine genaue Analyse der craniocaudalen und lateralen Kurven eignen sich hingegen nur Aufzeichnungen, bei denen die Patientencouch unbewegt ist. Abhilfe könnte die (vom Hersteller angebotene) Montage der RPM-Kamera am CT am Ende der Couch schaffen, so dass die Kamera mitgeführt würde. Grundsätzlich ist das System am Beschleuniger aufgrund seiner höheren Präzision zu bevorzugen.

Zudem zeigt eine aktuelle Veröffentlichung von Wilms et al., dass mehrdimensionale Surrogatsignale signifikant höhere Genauigkeiten in Bezug auf tatsächliche innere Bewegungen aufweisen [27].

Die Datenaufnahme der Patientenkurven am Beschleuniger könnte durch Aufzeichnung der Kurven ab Beginn der Liegezeit verbessert werden, so dass Daten von der kompletten Verweildauer des Patienten auf der Behandlungscouch vorlägen. In der Planungs-CT-Sitzung ist ein früherer Aufnahmebeginn nicht möglich, da während der zunächst anzufertigenden Übersichtsaufnahmen (Topo) aufgrund der schnellen Tischfahrt eine Aufzeichnung nicht sinnvoll wäre.

Durch Reproduktion der Tischhöhe, mit auf die Tischoberfläche aufgesetztem Makerblock, könnte die Baseline über der Tischoberfläche definiert werden, um Baselines an CT und Beschleuniger vergleichen zu können.

Die Atemkurven vom 4D-CT der Patienten unterlagen einer stärkeren Auswahl, bzw. Kontrolle, als jene vom Beschleuniger und jene der Studenten. Dies liegt daran, dass für die 4D-CT-Untersuchung die Atmung des Patienten sorgfältig beobachtet wurde und die Aufzeichnung erst gestartet wurde, wenn die Kurve für das 4D-CT hinreichend gleichmäßig erschien und die maximale Atemzugdauer für das verwendete Protokoll möglichst nicht überschritten wurde. Die anderen Kurven unterlagen diesen Rahmenbedingungen, und der entsprechenden Kontrolle, nicht.

In einer erneuten Studie mit freiwilligen Probanden könnten zusätzlich Kurven mit maximaler Inspiration und maximaler Expiration (Vitalkapazität) aufgezeichnet werden, um maximal mögliche Wertebereich zu ermitteln und gegebenenfalls einen Zusammenhang mit dem Wertebereich gewöhnlicher Atemzüge zu finden.

Ein geringfügig schnellerer Aufzeichnungsbeginn als in der Studentenuntersuchung kann durch Optimierung der Abläufe erzielt werden. Dies erscheint jedoch nur begrenzt sinnvoll, da die Zeitdifferenz bereits unterhalb der für Patienten erreichbaren lag.

Die Matlab-Routinen könnten regelmäßig zur gesonderten Auswertung der unmittelbar während Scannens des Tumors gemachten Atemzüge genutzt werden, so dass Vergleiche zwischen Tumor- und Surrogatbewegung angestellt werden könnten. Dies erfordert keine Modifikation. Die Skripte sind gezielt flexibel gehalten. Der entwickelte Segmentierprozess ermöglicht es den auszuwertenden Bereich nach Belieben zu wählen, beispielsweise nur wenige Atemzüge aus der Mitte einer Atemkurve auszuwerten. Ebenso lassen sich beliebige Abschnitte als Apnoe-Phasen

verbuchen, so dass sie von der Auswertung ausgenommen werden. Darüber hinaus eignen sich beispielshalber die Skripte für die interfraktionäre Auswertung auch für eine kollektive Auswertung, da sich mit ihnen Ergebnisdateien beliebiger Auswertungen gemeinsam einlesen lassen, auch von verschiedenen Probanden.

Das Konzept der Atemzugamplitude, mit von Atemzug zu Atemzug variierender Baseline, ist nicht optimal. Die kurzfristige Baselinevariabilität zwischen den Atemzügen entsteht insbesondere durch variierendes Expirationsniveau, also variierendes Restvolumen in der Lunge. Dieses variierende Restvolumen beeinflusst mutmaßlich die Tumorposition ähnlich, wie eine entsprechende Lungenfüllung während eines Atemzugs. Es ist zu überlegen, ob beispielsweise die Surrogatposition bei maximaler Expiration eine geeignetere Baseline darstellt, von der aus die Auslenkungen der Atemzüge zu betrachten wären. (In diesem Fall müsste bei jeder Datenaufnahme diese Position der maximalen Expiration durch maximales Ausatmen bis zum Residualvolumen bestimmt werden. Die Liegezeit sollte hinreichend lang sein, dass ein systematischer Baselineshift durch absinkendes Surrogat bereits abgeklungen ist.)

Die Routinen analysieren eine Vielzahl zusätzlicher Parameter, die in dieser Arbeit nicht näher betrachtet wurden. Beispielsweise könnten die mittleren Surrogatgeschwindigkeiten während verschiedener Phasen betrachtet werden. Daraus ließen sich möglicherweise besonders geeignete Phasen für ein Phasengating während der Bestrahlung am Beschleuniger ermitteln. Aus dem Verhältnis von Inspirations- und Expirationsdauer ließe sich potentiell auf die Bedeutung eines bestimmten Verhältnisses für eine gleichmäßige Atmung schließen.

Die craniocaudalen und lateralen Kurven könnten einbezogen werden. Dabei könnten die Signale der drei Raumdimensionen auf Variabilitäten zueinander untersucht werden um besser einschätzen zu können, welchen Informationsverlust die Betrachtung ausschließlich anterior-posteriorer Kurven bedeutet.

Die in den Ergebnissen gefundenen Systematiken und Wertebereiche müssten anhand größerer Stichprobenumfänge und Probandenzahlen näher spezifiziert und verifiziert werden. Angegebene Spannweiten können aufgrund der geringen Stichprobenumfänge als Schätzwerte für Standardabweichungen aufgefasst werden.

Zur Überprüfung der Abklingfunktionsform des systematischen Baselineshifts sollten, für die vor Aufzeichnungsbeginn liegende Liegezeit, Werte extrapoliert werden. Von klinischer Relevanz ist letztlich jedoch nur, dass diese Shifts zu Beginn der Liegezeit stark sind, sich mit zunehmender Liegezeit verlangsamen und nach einer gewissen Zeit praktisch verschwinden.

Zur Ermittlung systematischer Baselineshifts ist die Nutzung eines Fits, der Differenzbildung zwischen den Baselines des ersten und des letzten Atemzugs, vorzuziehen, da die Baseline auch einer kurzfristigen Variabilität unterliegt, die in Größenordnung des systematischen Shifts liegt.

In dieser Arbeit wurden lediglich Variabilitäten des Surrogatsignals betrachtet, keine Tumorbewegungen. Aus den Ergebnissen direkte Rückschlüsse für die klinische Dimensionierung von Sicherheitssäumen zu schließen wäre mit großen Unsicherheiten verbunden, da das Über-

tragungsverhalten zwischen Surrogat- und Tumorbewegung unsicher ist. So verweisen beispielsweise Serpa et al. im Jahr 2014 auf, in anderen Studien festgestellte, unsynchronisierte Amplitudenvariabilitäten, sowie Baseline- und Phasen-Verschiebungen, zwischen Tumor- und Surrogat-Bewegung [4]. Eigene Untersuchung in Serpa et al. abgebildeter Bewegungskurven hat gezeigt, dass beispielsweise unter Annahme eines linearen Zusammenhangs zwischen Tumor- und Surrogatbewegung, der lineare Übersetzungsfaktor binnen weniger Atemzüge um mehr als 50 % variiert. Zur Ableitung von Rückschlüssen auf tatsächliche Tumorbewegungen sind also extrem hohe Unsicherheiten zu beachten.

6 Zusammenfassung

Zur Untersuchung von Ausmaß und Eigenschaften der intra- und interfraktionären Atemvariabilität wurden jeweils 6 Atemsurrogatkurven von 5 freiwilligen Probanden ohne bekannte Vorerkrankungen (Studenten), sowie von 5 Strahlentherapie-Patienten, aufgezeichnet und analysiert.

Die Aufzeichnung erfolgte mittels Real-time Position Management Systemen der Firma Varian Medical Systems. Die liegenden Probanden wurden mittels Lagerungshilfen immobilisiert. Jede Studenten-Atemkurve umfasste etwa 10 min. Dabei begann die Aufzeichnung etwa 1 min nach Liegebeginn. Die Patienten-Atemkurven umfassen je etwa 1 min bis 2 min, mit einem Aufzeichnungsbeginn zwischen 10 min und 50 min nach Liegebeginn. Sie wurden beim 4D-Planungs-CT und unmittelbar nach den Bestrahlungsfractionen aufgezeichnet. Die Aufbereitung und Analyse der Daten bewerkstelligten selbst entwickelte Matlab-Routinen. Behandelt wurden die Parameter Atemzugamplitude, Periodendauer und Baseline(shift) der anterior-posterioren Kurven.

Die Atembewegung unterlag intra- und interfraktionär einer deutlichen Variabilität. Atemzugamplituden wiesen intrafraktionär eine Spannweite von bis zu 36 mm auf. Interfraktionär erreichte die Spannweite der Fraktionsmittelwerte bis zu 6 mm. Periodendauern zeigten intrafraktionär bis zu 13,1 s Spannweite. Interfraktionäre Spannweiten der Fraktionsmittelwerte kamen auf bis zu 3,9 s.

Verschiedene systematische Eigenschaften konnten im Ansatz gezeigt werden. Atemzugamplituden und Periodendauern wiesen beispielsweise tendenziell eine Normalverteilung ihrer Werte auf. Bei den Periodendauern deutete sich ein Zusammenhang zwischen Ausmaß der intra- und interfraktionären Variabilität an.

In den ersten Minuten der Liegezeit wurden systematische Baselineshifts beobachtet. Zudem zeigen die Baselines eine ungerichtete Variabilität zwischen einzelnen Atemzügen die in Größenordnung des Baselineshifts lag.

Die Ergebnisse sollten anhand größerer Stichprobenumfänge präzisiert und verifiziert werden.

Literaturverzeichnis

- [1] Guckenberger et al.: Intra-fractional uncertainties in cone-beam CT based image-guided radiotherapy (IGRT) of pulmonary tumors, *Radiotherapy and Oncology*, 83, S. 57–64, 2007.
- [2] Rit et al.: Quantification of the variability of diaphragm motion and implications for treatment margin construction., *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2012.
- [3] Werner: *Strahlentherapie atmungsbewegter Tumoren - Bewegungsfeldschätzung und Dosisakkumulation anhand von 4D-Bilddaten*, Springer Vieweg, Wiesbaden, 2013.
- [4] Serpa et al.: Suitability of markerless EPID tracking for tumor position verification in gated radiotherapy, *Medical Physics* 41, 031702 (2014); doi: 10.1118/1.4863597, 2014.
- [5] Hong et al.: Quantification and Minimization of Uncertainties of Internal Target Volume for Stereotactic Body Radiation Therapy of Lung Cancer, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2012.
- [6] Weichel et al.: Breathing Irregularity of Free-Breathing Lung and Liver Tumor Patients Over the Course of SBRT, *ESTRO 33*, 1303–EP, 2014.
- [7] Podgorsak: *Radiation Oncology Physics: A handbook for Teachers and Students*, IAEA, Wien, 2005.
- [8] Laubenberger: *Technik der medizinischen Radiologie*, 6. Auflage, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 1994.
- [9] Aus Daten des National Institute of Standards and Technology (NIST) geplottet von Thilo Sothmann.
- [10] Bommas-Ebert: *Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie*, Thieme, 2006.
- [11] Werner: *Rekonstruktion und Bewegungsanalyse räumlichzeitlicher CT-Bildfolgen*, Diplomarbeit, Universität Hamburg, 2005.

- [12] Varian Medical Systems: RPM Respiratory Gating System Reference Guide, Version 1.7, 2012, Document ID 100029377-04.
- [13] Wulfhekel: Automatische Detektion und Analyse von Bewegungsartefakten in 4D-CT-Bilddaten, Masterarbeit, Fachhochschule Stralsund, 2013, S. 17 f, S. 34.
- [14] Keall et al.: Acquiring 4D thoracic CT scans using a multislice helical method, *Physics in Medicine and Biology*, 49:2053-2067, 2004.
- [15] Schwengber: Evaluierung und Analyse von Objektivparametern hinsichtlich der Bewertung von Objektiven für laufzeitmessende PMD-Kamerasysteme, Bachelorarbeit, Fachhochschule Köln, 2011.
- [16] Grohmann et al.: Design of a 4D quality assurance motion phantom, ESTRO 31. Barcelona, 2012.
- [17] Grohmann et al.: Untersuchung der Genauigkeit eines 4D-Bewegungsphantoms für die Qualitätssicherung in der 4D-Strahlentherapie, 43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP), 2012.
- [18] Varian Medical Systems: TrueBeam and TrueBeam STx Technical Reference Guide Version 1.6 - Volume 1, Document ID 100034031-05.
- [19] http://www.varian.com/us/oncology/treatments/treatment_techniques/rapidarc/, abgerufen am 22. März 2014.
- [20] Varian Medical Systems: TrueBeam and TrueBeam STx Technical Reference Guide Version 1.6 - Volume 2: Imaging, Document ID B501671R01D.
- [21] Varian Medical Systems: TrueBeam and TrueBeam STx Bedienungsanleitung, Document ID 100050021-06.
- [22] <http://www.mathworks.de/de/help/images/ref/dicominfo.html>, abgerufen am 22. März 2014.
- [23] <http://www.mathworks.de/de/help/matlab/ref/dlmread.html>, abgerufen am 22. März 2014.
- [24] <http://www.mathworks.de/de/help/matlab/ref/plot.html>, abgerufen am 22. März 2014.
- [25] <http://www.mathworks.de/de/help/matlab/ref/saveas.html>, abgerufen am 22. März 2014.

-
- [26] Petersen et al: Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) of liver metastases using a SOMATOM Definition AS Open 4D-CT scanner and gold marker implants, Siemens White Paper, Siemens AG, CC 809 12121, 2012.
- [27] Wilms et al.: Multivariate regression approaches for surrogate-based diffeomorphic estimation of respiratory motion in radiation therapy, *Physics in Medicine and Biology*, doi:10.1088/0031-9155/59/5/1147, 2014.
- [28] Meriono et al.: Respiratory motion patterns during free breathing radiotherapy and implications for offline correction protocols, *ESTRO 33*, 2014.

A Anhang

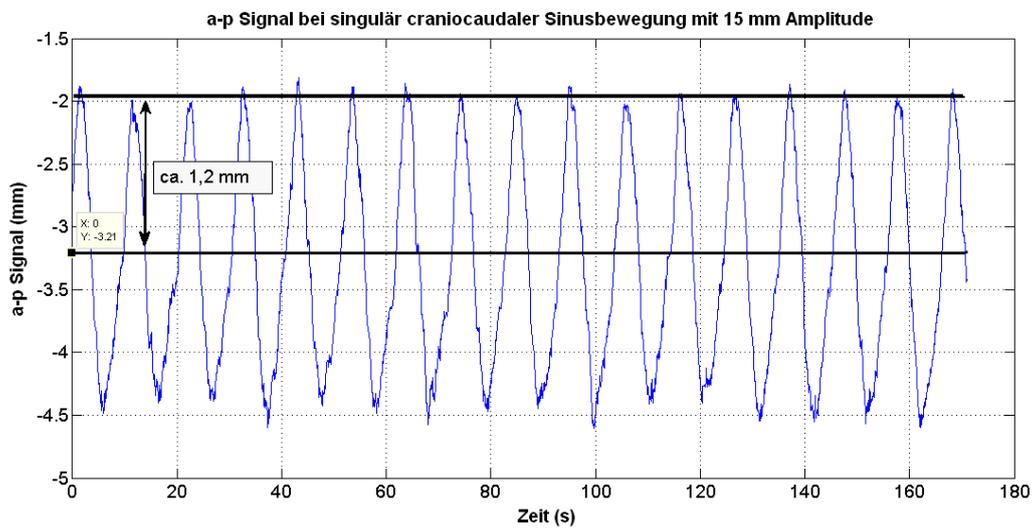


Abbildung A.1.: Einfluss einer rein craniocaudalen Sinusbewegung von 15 mm Amplitude auf die RPM-Messdaten der Surrogatkurve in anterior-posteriorer Dimension.

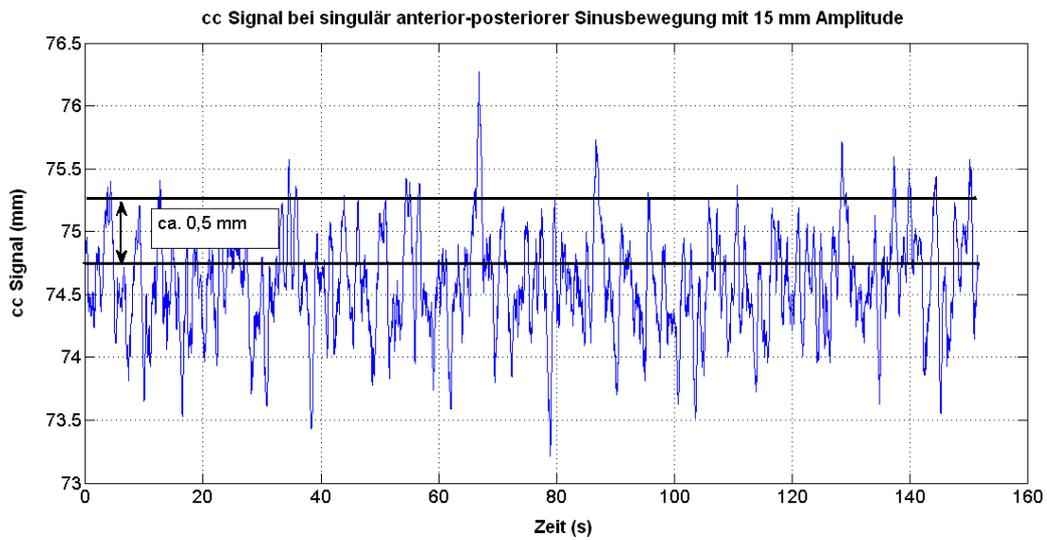


Abbildung A.2.: Einfluss einer rein anterior-posterioren Sinusbewegung von 15 mm Amplitude auf die RPM-Messdaten der Surrogatkurve in craniocaudaler Dimension. (Das scheinbare Signalrauschen ist mutmaßlich auf ein Zittern des Phantomoaufbaus zurückzuführen, beispielsweise gefördert durch grobe Wahl und Montage der Kontergewichte. Patientenkurven der entsprechenden Dimension zeigen kein deutliches Rauschen.)

Tabelle A.1.: Weitere Parameter der Auswerte-Routinen:

Parameter	Beschreibung
Apnoephasendauern	Dauern der Segmente mit Atemstillstand
Gesamtapnoephasendauer	Gesamtdauer aller Segmente mit Atemstillstand
end-inspiratorisches Maximum (ap, cc, lat)	Höchste Surrogatposition während der Periode
Minimum (ap, cc, lat)	Niedrigste Surrogatposition während der Periode
inspiratorischer Atemhub (ap, cc, lat)	Überhöhung der Peak-Position des Surrogats gegenüber Anfangsposition der Periode
expiratorischer Atemhub (ap, cc, lat)	Überhöhung der Peak-Position des Surrogats gegenüber Endposition der Periode
Inspirationsdauer	Dauer von Beginn der Periode bis Peak-Zeitpunkt der Surrogatkurve
Expirationsdauer	Dauer von Peak-Zeitpunkt bis Ende der Periode
I:E-Verhältnis	Verhältnis der Inspirationsdauer zur Expirationsdauer
Atemzugintegral	Fläche unter der Surrogatkurve einer Periode
Mittelwert der absoluten Surrogatposition während jeder Phase (−100 % bis +100 % in 10er Schritten) jedes Atemzugs, jeweils in ap, cc, lat.	Der Atemzug wird in Phasen aufgeteilt. 10 gleich lange Phasen während Einatmung (−100 %, −80 %, ..., −20 %) und 10 gleich lange Phasen während der Ausatmung (20 %, 40 %, ..., 100 %), sowie eine Phase die zwischen Ein- und Ausatmung liegt (0 %). Für jede dieser Phasen wird die mittlere Surrogatposition bestimmt.
Mittelwert der Amplitude über Baseline während jeder Phase (−100 % bis +100 % in 10er Schritten) jedes Atemzugs, jeweils in ap, cc, lat	Der Atemzug wird in Phasen aufgeteilt (s.o.). Für jede dieser Phasen wird die mittlere Surrogatüberhöhung gegenüber der Baseline bestimmt.
Durchschnittsgeschwindigkeit Surrogatgeschwindigkeit während selbiger Phasen (s.o.) jedes Atemzugs in ap, cc, lat	Während der Phase zurückgelegte Entfernung geteilt durch die Dauer der Phase.
RMSD*-Wert für jeweils zwei aufeinander folgende Atemzüge (ap, cc, lat)	Die kürzere der zwei Perioden geleitet Abtastpunkte über die längere Periode. Für jede vollständige Überlappungsmöglichkeit wird je überlappendem Abtastpunkt die quadratische Abweichung berechnet. Die quadratischen Abweichungen werden addiert und durch ihre Anzahl geteilt. Das Ergebnis der Division wird radiziert.
Surrogatposition (ap, cc, lat)	Datenreihen mit der Surrogatposition zu jedem Abtastzeitpunkt in der jeweiligen Dimension

Parameter	Beschreibung
RMSD*-Wert für jeweils fünf aufeinander folgende Atemzüge (ap, cc, lat)	Wie in der vorherigen Zeile, jedoch für fünf aufeinander folgende Atemzüge, wobei die Berechnung für jede mögliche Kombination aus zwei dieser fünf Atemzügen durchgeführt wird.
Maximale Ortsdifferenz des Surrogats während gesamter Kurve (ap, cc, lat)	Die Differenz zwischen Minimal- und Maximalwert der gesamten Kurve

Tabelle A.2.: Rangfolgen, auf den jeweiligen Fraktionsmittelwert bezogener, prozentualer, intrafraktionärer Spannweiten der Studenten. Auf Nennung der Fraktionsbezeichnungen wurde aufgrund des antizipierten stochastischen Fraktion-Wert-Zusammenhangs verzichtet.

Intrafraktionäre Spannweite				
Rang	Proband	Atemzugamplitude (%)	Proband	Periodendauer (%)
1	Student 2	81,3	Student 2	55,4
2	Student 3	85,7	Student 2	67,3
3	Student 2	93,8	Student 4	71,9
4	Student 2	110,0	Student 4	74,1
5	Student 4	111,1	Student 2	81,7
6	Student 2	114,3	Student 4	85,7
7	Student 2	116,7	Student 2	89,6
8	Student 4	122,2	Student 1	93,3
9	Student 4	128,6	Student 1	95,7
10	Student 2	130,0	Student 1	97,6
11	Student 3	136,4	Student 3	98,8
12	Student 4	137,5	Student 4	103,4
13	Student 3	141,2	Student 3	105,6
14	Student 3	158,8	Student 1	111,6
15	Student 4	166,7	Student 1	112,2
16	Student 3	168,4	Student 3	114,3
17	Student 3	170,6	Student 3	121,1
18	Student 4	171,4	Student 4	122,6
19	Student 1	207,7	Student 3	126,0
20	Student 1	212,5	Student 2	130,9
21	Student 1	214,3	Student 4	132,1
22	Student 5	233,3	Student 1	133,3
23	Student 1	241,7	Student 2	135,6
24	Student 1	241,7	Student 3	141,8
25	Student 1	246,2	Student 5	180,0
26	Student 5	300,0	Student 5	184,6
27	Student 5	350,0	Student 5	185,0
28	Student 5	380,0	Student 5	211,1
29	Student 5	514,3	Student 5	253,1
30	Student 5	620,0	Student 5	254,5

Tabelle A.3.: Rangfolgen, auf den jeweiligen Fraktionsmittelwert bezogener prozentualer, intrafraktionärer, Spannweiten der Patienten. Auf Nennung der Fraktionsbezeichnungen wurde aufgrund des antizipierten stochastischen Fraktion-Wert-Zusammenhangs verzichtet.

Intrafraktionäre Spannweite				
Rang	Patient	Atemzugamplitude (%)	Patient	Periodendauer (%)
1	Patient 4	25,0	Patient 5	12,8
2	Patient 5	25,0	Patient 5	18,4
3	Patient 5	33,3	Patient 5	26,2
4	Patient 5	33,3	Patient 5	30,6
5	Patient 5	36,4	Patient 5	33,3
6	Patient 4	38,5	Patient 2	36,7
7	Patient 3	40,0	Patient 2	38,2
8	Patient 5	44,4	Patient 3	38,6
9	Patient 4	45,5	Patient 4	40,3
10	Patient 1	50,0	Patient 1	46,3
11	Patient 3	50,0	Patient 4	49,2
12	Patient 4	50,0	Patient 4	50,0
13	Patient 5	50,0	Patient 3	50,0
14	Patient 4	54,5	Patient 5	54,8
15	Patient 3	55,6	Patient 1	56,8
16	Patient 1	55,6	Patient 3	57,8
17	Patient 1	60,0	Patient 1	61,5
18	Patient 1	70,0	Patient 4	63,0
19	Patient 2	71,4	Patient 1	77,3
20	Patient 1	76,9	Patient 3	80,4
21	Patient 2	83,3	Patient 3	82,0
22	Patient 2	83,3	Patient 1	85,4
23	Patient 3	85,7	Patient 4	87,3
24	Patient 3	100,0	Patient 1	88,9
25	Patient 3	122,2	Patient 2	89,5
26	Patient 1	125,0	Patient 2	93,9
27	Patient 2	140,0	Patient 3	95,5
28	Patient 2	280,0	Patient 2	100,0
29	Patient 2	300,0	Patient 2	102,9

Tabelle A.4.: Rangfolgen, auf den jeweiligen Mittelwert der Fraktionsmittelwerte bezogener, prozentualer, interfraktionärer Spannweiten der Fraktionsmittelwerte der Studenten (Achtung: Aufgrund variierender Atemzuganzahlen pro Fraktion sind die Mittelwerte der Fraktionsmittelwerte nicht exakt identisch mit einem Mittelwert über alle Atemzüge des Probanden!)

Interfraktionäre Spannweite				
Rang	Proband	Atemzugamplitude (%)	Proband	Periodendauer (%)
1	Student 3	26,5	Student 1	15,8
2	Student 1	30,0	Student 4	17,1
3	Student 2	34,6	Student 3	24,1
4	Student 4	39,1	Student 2	24,9
5	Student 5	61,5	Student 5	38,8

Tabelle A.5.: Rangfolgen, auf den jeweiligen Mittelwert der Fraktionsmittelwerte bezogener, prozentualer, interfraktionärer Spannweiten der Fraktionsmittelwerte der Patienten (Achtung: Aufgrund variierender Atemzuganzahlen pro Fraktion sind die Mittelwerte der Fraktionsmittelwerte nicht exakt identisch mit einem Mittelwert über alle Atemzüge des Probanden!)

Interfraktionäre Spannweite				
Rang	Patient	Atemzugamplitude (%)	Patient	Periodendauer (%)
1	Patient 4	26,3	Patient 5	15,5
2	Patient 2	34,3	Patient 1	19,6
3	Patient 1	37,5	Patient 2	23,6
4	Patient 5	40,7	Patient 3	27,0
5	Patient 3	50,0	Patient 4	67,2

Tabelle A.6.: Liegezeiten der Patienten bis zum Aufzeichnungsbeginn der Kurve.

Forschungspatient	Liegezeit bis Kurvenaufzeichnung (min), ca.					
	ID	CT	Fraktion 1	Fraktion 2	Fraktion 3	Fraktion 4
Patient 1	35	50	40	30	40	35
Patient 2	20	20	25	20	20	20
Patient 3	30	45	35	35	30	30
Patient 4	15	20	-	20	15	20
Patient 5	10	15	10	15	20	15

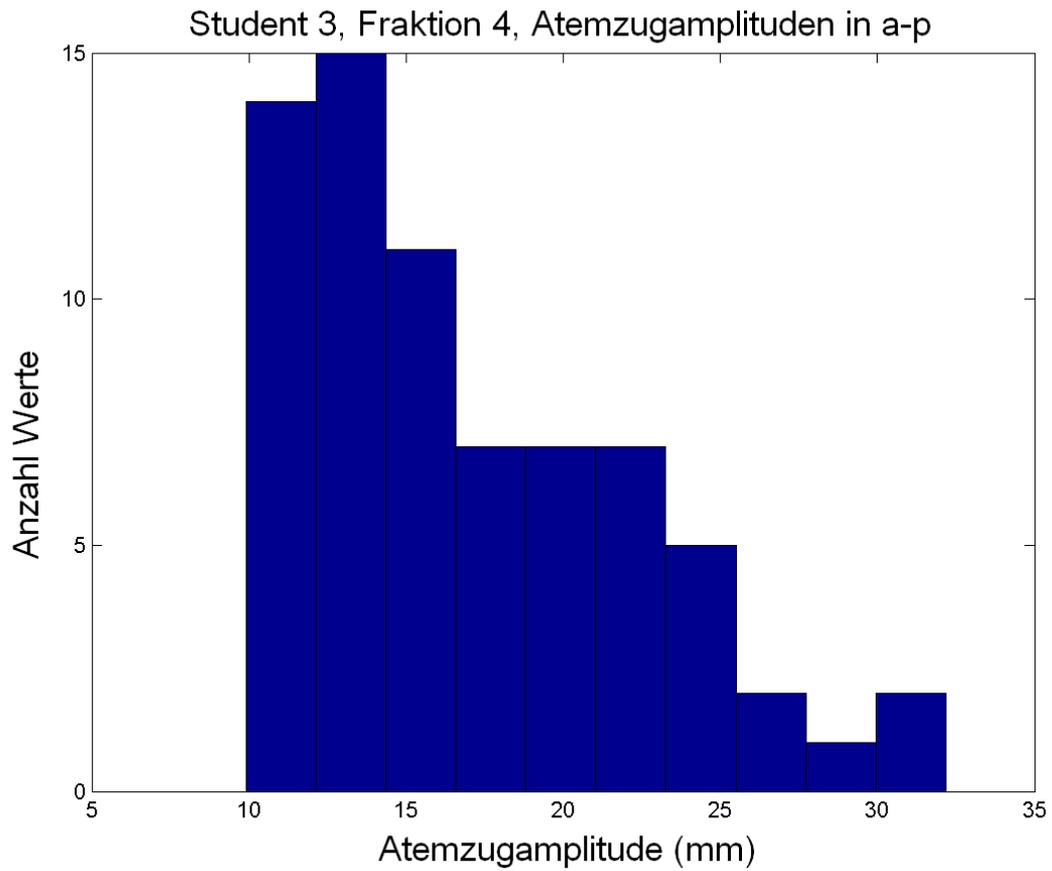


Abbildung A.3.: Schiefe Verteilung der anterior-posterioren Atemzugamplituden von Student 3 in Fraktion 4.

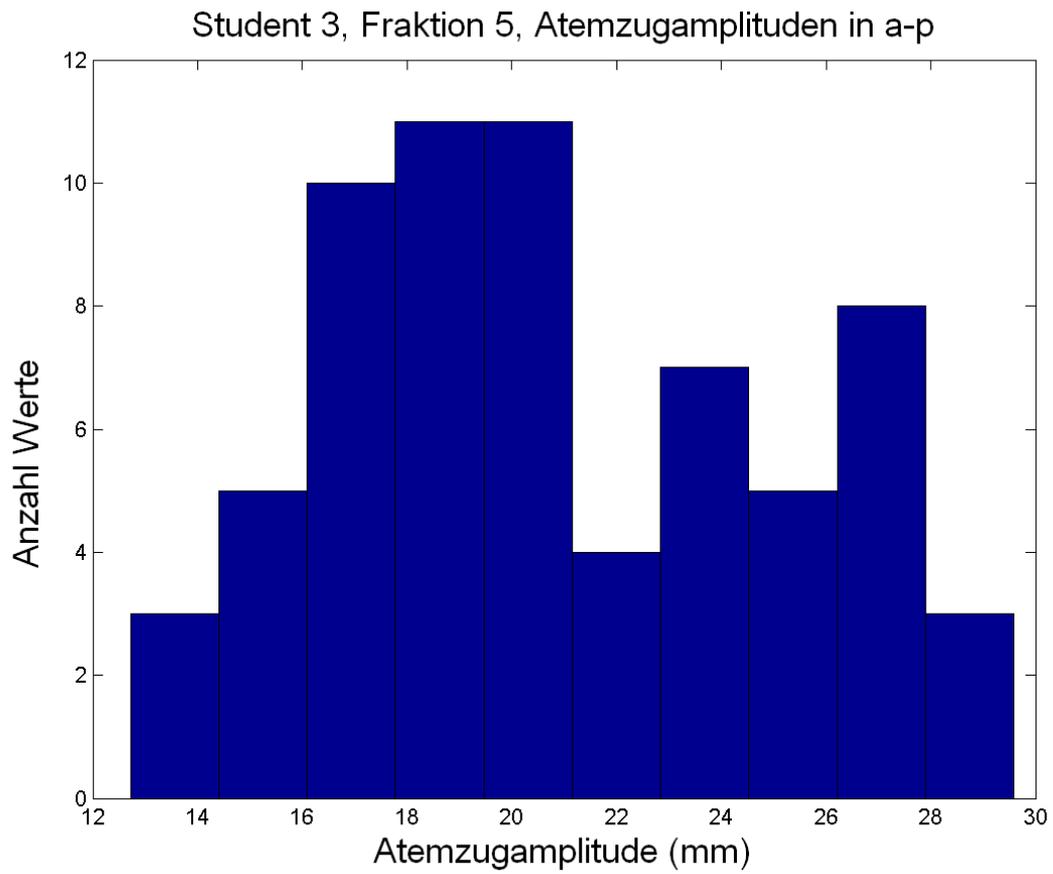


Abbildung A.4.: Unklare Verteilung der anterior-posterioren Atemzugamplituden von Student 3 in Fraktion 4 mit leicht bimodaler Tendenz (Zweigipfligkeit).

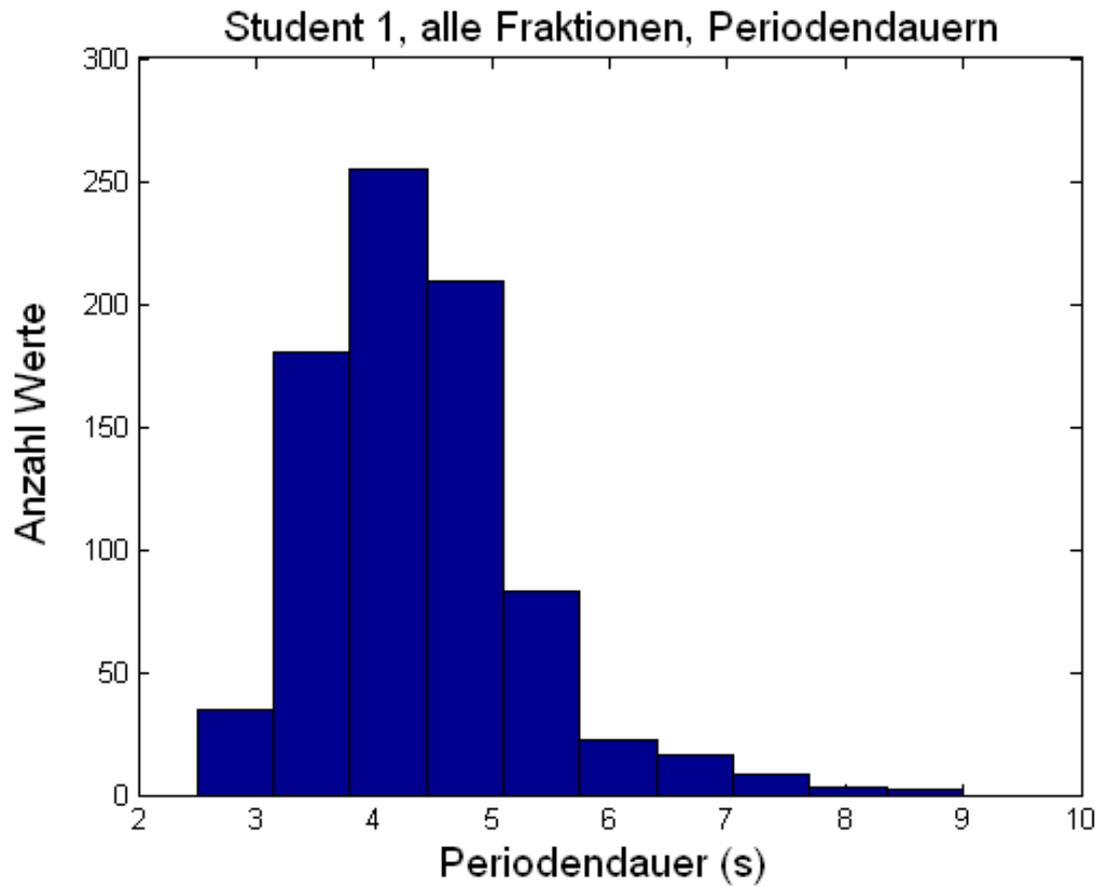


Abbildung A.5.: Fraktionsübergreifende Verteilung der Periodendauern aller Fraktionen von Student 1 mit leichter Tendenz zur Rechtsschiefe.

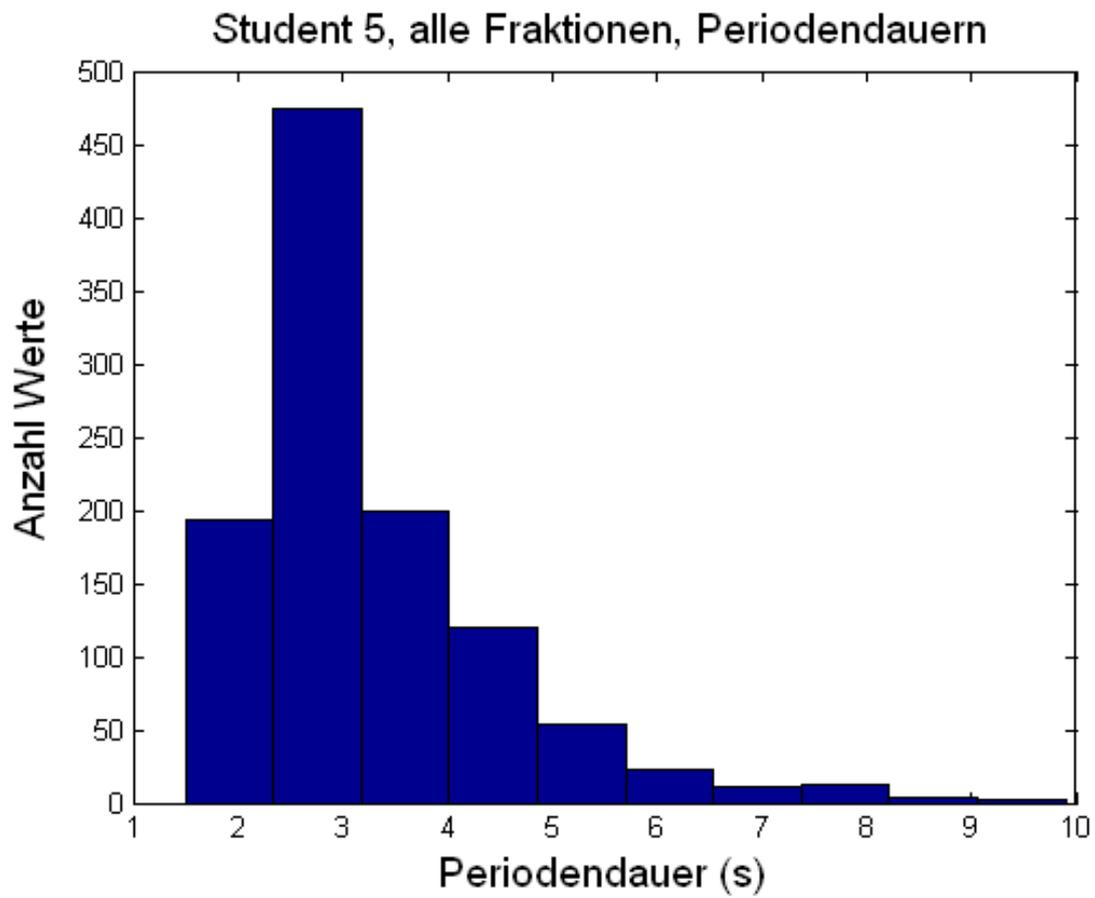


Abbildung A.6.: Fraktionsübergreifende Verteilung der Periodendauern aller Fraktionen von Student 5 mit leichter Tendenz zur Rechtsschiefe.

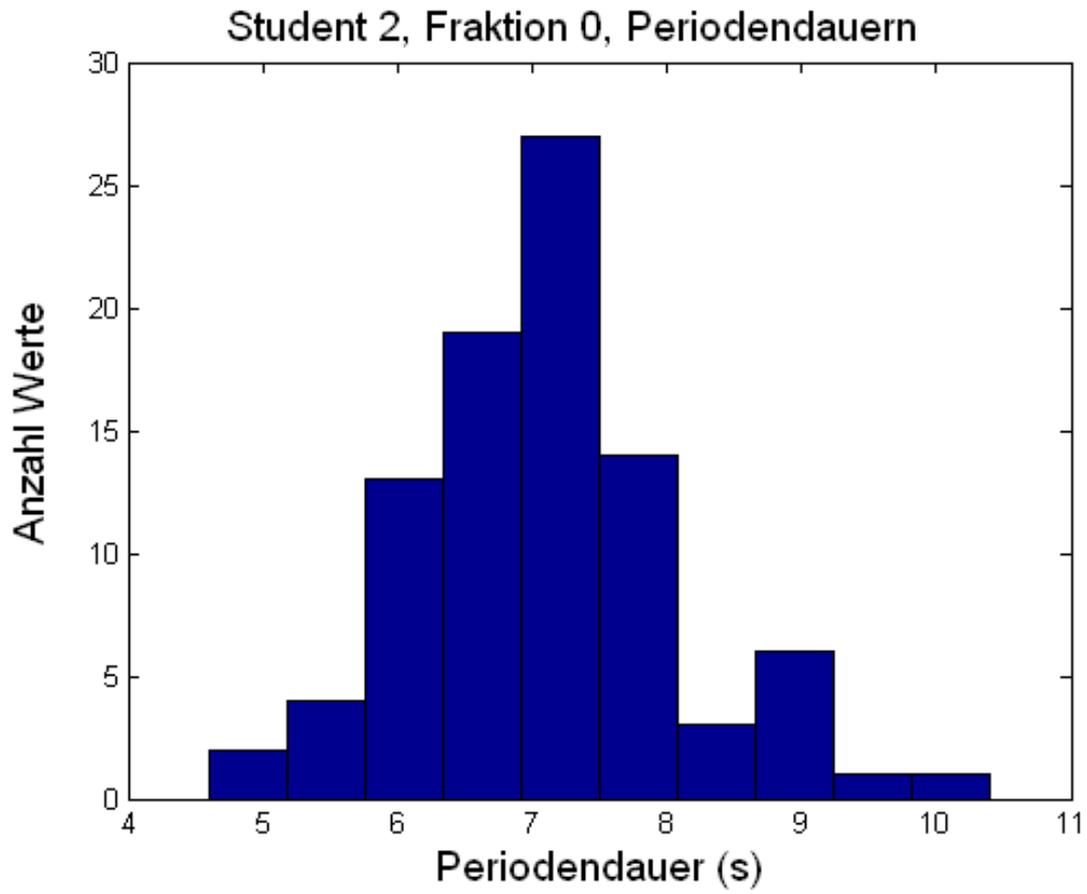


Abbildung A.7.: Verteilung der Periodendauern von Student 2 in Fraktion 0. Die Werte erscheinen vergleichsweise normalverteilt.

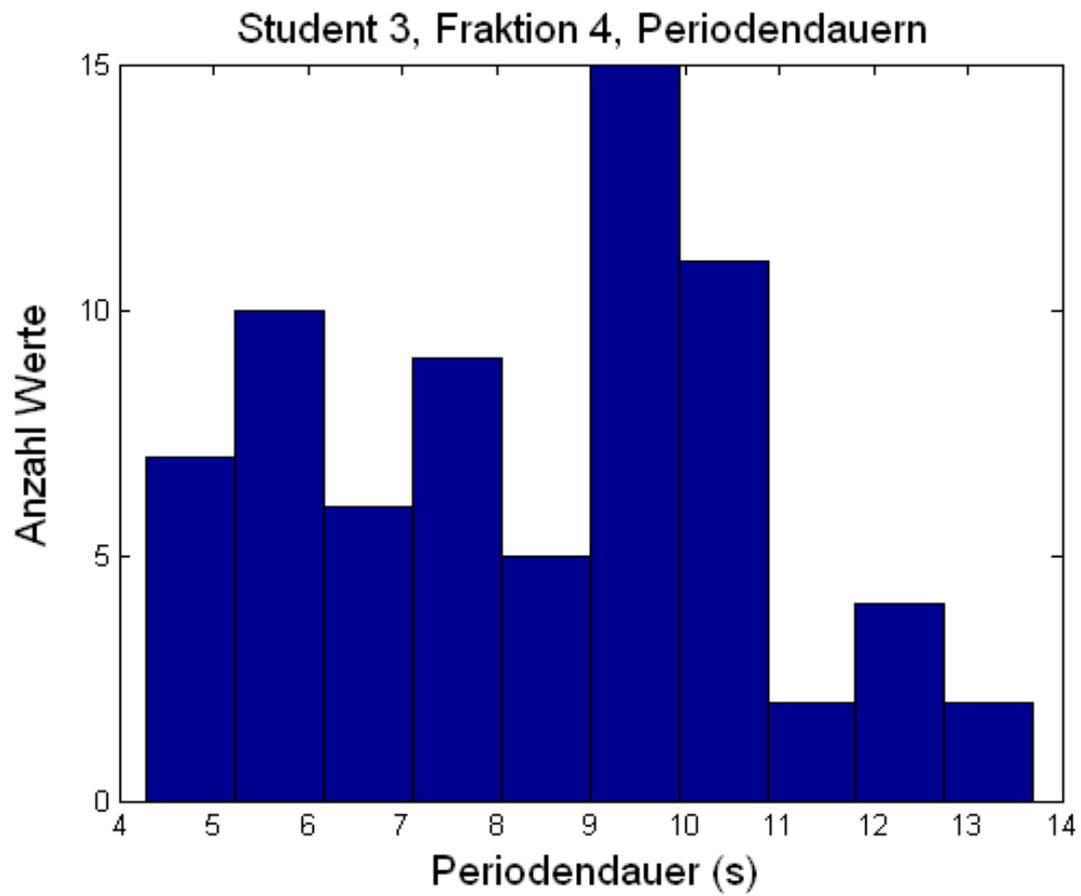


Abbildung A.8.: Verteilung der Periodendauern von Student 3 in Fraktion 4. Eine Normalverteilungstendenz ist nicht erkennbar.

Tabelle A.7.: In Origin gefundene Fits für Baselines von Student 1

Fit Fraktion 0:			
Modell	ExpDec3		
Gleichung	$y = A1 \cdot \exp(-x/t1) + A2 \cdot \exp(-x/t2) + A3 \cdot \exp(-x/t3) + y0$		
Chi-Quadr Reduziert	0,46349		
Kor. R-Quadrat	0,80331		
		Wert	Standardfehler
	y0	-142,01562	367503,807
	A1	46,80376	--
	t1	17089,0933	--
	A2	46,80376	1,03E+06
	t2	17088,9	--
	A3	46,80349	--
	t3	17157,2698	1,72E+10
	k1	5,85E-05	--
	k2	5,85E-05	--
	k3	5,83E-05	58,37665
	tau1	11845,2569	--
	tau2	11845,1229	--
	tau3	11892,5132	1,19E+10
Fit Fraktion 1:			
Modell	ExpDec3		
Gleichung	$y = A1 \cdot \exp(-x/t1) + A2 \cdot \exp(-x/t2) + A3 \cdot \exp(-x/t3) + y0$		
Chi-Quadr Reduziert	0,46436		
Kor. R-Quadrat	0,23714		
		Wert	Standardfehler
	y0	44,92387	657346,222
	A1	-14,81114	3,72E+06
	t1	-19294,8849	--
	A2	-14,8111	7,48E+06
	t2	-19718,5794	1,64E+10
	A3	-14,81114	4,30E+06
	t3	-19319,6058	--
	k1	-5,18E-05	--
	k2	-5,07E-05	42,20978
	k3	-5,18E-05	--
	tau1	-13374,1951	--
	tau2	-13667,8777	1,14E+10
	tau3	-13391,3303	--
Fit Fraktion 3:			
Modell	ExpDec3		
Gleichung	$y = A1 \cdot \exp(-x/t1) + A2 \cdot \exp(-x/t2) + A3 \cdot \exp(-x/t3) + y0$		
Chi-Quadr Reduziert	0,4452		
Kor. R-Quadrat	0,69232		
		Wert	Standardfehler
	y0	-5,32141	--
	A1	1,9605	--
	t1	582,11433	--
	A2	1,96278	--
	t2	582,11398	--
	A3	1,54745	1,04217
	t3	47,57634	49,59992
	k1	0,00172	--
	k2	0,00172	--
	k3	0,02102	0,02191
	tau1	403,49091	--
	tau2	403,49066	--
	tau3	32,97741	34,38004