



Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Prof. Dr. Stephanie E. Combs)

Reduktion der Lungendosis bei stereotaktischer Bestrahlung von Lungentumoren  
durch Atemgating

Andreas Sebastian Hofmeister

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der  
Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzende: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs
2. Prof. Dr. Hans Hoffmann

Die Dissertation wurde am 02.11.2020 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.05.2021 angenommen.

Doktormutter: Prof. Dr. med. Stephanie Elisabeth Combs  
Dekan: Prof. Dr. med. Bernhard Hemmer  
Mentor: Dr. rer. nat. Markus Oechsner

# Inhaltsverzeichnis

## Inhaltsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

<b>I. Einleitung</b> .....	7
<b>II. Theoretischer Hintergrund</b> .....	9
<b>1. Lungentumore und intrafraktionelle Tumorbewegung</b> .....	9
1.1 Lungentumore.....	9
1.2 Intrafraktionelle Tumorbewegung.....	9
<b>2. Bildgebung</b> .....	11
2.1 Computertomographie.....	11
2.2 CT-Fensterung.....	13
2.3 4D-Computertomographie.....	14
2.4 Average Intensity Projection.....	15
2.5 Zielvolumendefinition.....	16
<b>3. Bestrahlungspläne &amp; -techniken</b> .....	18
3.1 Computergestützte Bestrahlungsplanung.....	18
3.2 Stereotaxie.....	20
3.3 Atemgating.....	23
<b>III. Fragestellung</b> .....	25
<b>IV. Material und Methoden</b> .....	26
<b>1. Patientenkollektiv</b> .....	26
<b>2. CT-Aufnahmen</b> .....	27
<b>3. Definition des Gating-Fensters</b> .....	28
<b>4. Zielvolumendefinition</b> .....	29
4.1 Planungsrelevante Strukturen.....	29
4.2 Risikoorgane (OARs).....	31
<b>5. Bewegungstrajektorien der Tumoren</b> .....	32
<b>6. Bestrahlungsplanung</b> .....	32
6.1 Planoptimierung/Dosisgrenzwerte.....	33
<b>7. Messungen</b> .....	35
7.1 Messgrößen.....	35
<b>8. Statistik</b> .....	37

<b>V. Ergebnisse</b> .....	38
<b>1. PTV Volumina</b> .....	38
<b>2. Tumorbewegung</b> .....	41
<b>3. Dosisbestimmung</b> .....	47
3.1 PTV.....	47
3.2 Lunge.....	47
3.3 Thorax.....	56
3.4 Herz.....	57
3.5 Phasenmodus.....	60
<b>VI. Diskussion</b> .....	63
<b>Atemgating</b> .....	63
1. Wahl des Gating-Fensters.....	63
2. Tumorcharakteristika im Atemgating.....	65
3. Dosimetrie der Lunge.....	68
4. Zeitpunkt des Gating-Fensters.....	72
5. RTOG Protokolle.....	74
6. Tumore nahe am Herzen.....	75
<b>VII. Schlussfolgerung</b> .....	76
<b>VIII. Zusammenfassung</b> .....	78
<b>IX. Summary</b> .....	81
<b>X. Wissenschaftlicher Beitrag in der internationalen Fachöffentlichkeit</b> .....	84
<b>XI. Eidesstattliche Erklärung</b> .....	86
<b>XII. Danksagung</b> .....	87
<b>XIII. Curriculum vitae</b> .....	88
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	89
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	95
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	99

## Abkürzungsverzeichnis

3D-CT	Dreidimensionale Computertomografie
4D-CT	Vierdimensionale Computertomografie
AIP	Average Intensity Projection
AP	Anterior-posterior
CC	Cranio-caudal
cm	Zentimeter
cm <sup>3</sup>	Kubikzentimeter
COM	Center of Mass
COPD	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit
CT	Computertomografie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
D <sub>2/98</sub>	Dosis, die 2%/98% des Volumens erhalten
D <sub>max</sub>	Maximale Dosis
D <sub>mean</sub>	Mittlere Dosis
DVH	Dosis-Volumen Histogramm
GTV	Gross tumor volume
Gy	Gray
HU	Hounsfield Unit
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
ITV	Internal Target Volume
LR	Links-rechts
max	Maximum/maximal
min	Minimum/minimal
MIP	Maximum Intensity Projection
ML	Mittellappen (der Lunge)

MLC	Multi-Leaf-Collimator
mm	Millimeter
NSCLC	Non small cell lung cancer
OAR	Organ at Risk
OL	Oberlappen (der Lunge)
OS	Overall Survival
p	Pitch
PTV	Planning Target Volume
RP	Radiation Pneumonitis (Strahleninduzierte Pneumonitis)
RPM	Real-Time Position Management
SBRT	Stereotactic body radiotherapy
SCLC	Small cell lung cancer
SD	Standardabweichung (standard deviation)
UL	Unterblassen (der Lunge)
V10,20,30,40	Prozentualer Anteil eines Volumens das 10, 20, 30 oder 40 Gy Dosis erhält
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy
WHO	World Health Organization
WL	Window Level
WW	Window Width

## I. Einleitung

Eine besondere Herausforderung in der Strahlentherapie ist es, neben der adäquaten Bestrahlung des Tumors eine größtmögliche Schonung des umliegenden Gewebes und betroffener Risikoorgane zu gewährleisten. Insbesondere bei sich bewegenden Tumoren ist der behandelnde Arzt meist gezwungen einen großen Bestrahlungsbereich zu wählen, um den Tumor auch in den verschiedenen Bewegungslagen mit der erforderlichen Dosis zu erreichen (Underberg 2006 Takao 2016). Bei Lungentumoren wird die Bewegung vornehmlich durch die Respiration ausgelöst, kann aber auch andere Ursachen haben, wie Pulsation und Peristaltik (Langen 2001, Shirato 2004, Keall 2004).

De la Fuente et al. haben bei Lungentumoren außerdem den Einfluss der Lokalisation der Tumoren betrachtet und größer werdende Bewegungen gefunden je näher der Tumor am Diaphragma liegt (De la Fuente 2010).

Die richtige Wahl der Computertomografie (CT) -Fenstereinstellung und das genaue Konturieren des Tumors spielen eine wichtige Rolle, um das Planungsvolumen und damit das Bestrahlungsfeld möglichst genau auf den Tumor einzustellen und gesundes Gewebe zu schonen. Darüber hinaus werden Bestrahlungstechniken benutzt, die trotz Tumorbewegungen eine größtmögliche Schonung des normalen Gewebes gewährleisten sollen (Mageras 2004, Hayden 2012, Latty 2015).

Dazu gehören Techniken wie das Bestrahlen im tiefen Atemstopp oder mittels Atemgating.

Atemgating bezeichnet die atemgesteuerte Bestrahlung. Es ist eine nicht invasive Methode, die an das Problem, das durch intrafraktionelle Tumorbewegung während der Bestrahlung entsteht, herantritt (Saito 2014).

Grundlage dafür bildet die vierdimensionale Computertomografie (4D-CT), bei dem, während der Erstellung des CTs, die Atemkurve des Patienten aufgezeichnet wird (Keall 2004, Grillenberger 2007, Timmerman 2009, Vlachaki 2009, Werner 2013). Man erhält zehn 3D-CTs, die den verschiedenen Atemphasen des Patienten zugeordnet werden können. Die Lokalisation des Tumors kann so über den Atemzyklus verfolgt werden.

Beim Gating wird der Tumor nur in ausgewählten Phasen der Atmung bestrahlt. Beispielsweise in einem 30% Zirkel des Atemzyklus in endexpiratorischer oder endinspiratorischer Atemlage. Der Bestrahlungsbereich kann dadurch, zu Gunsten des umliegenden Gewebes, kleiner gewählt

werden (Saito 2010, Guckenberger 2014).

Die Fachliteratur macht keine genauen Empfehlungen, wann der beste Zeitpunkt für das Gating ist. Saito et al. untersuchten prädiktive Faktoren zur Bestrahlung mittels Gating und entschieden sich für einen endexpiratorischen Bestrahlungszirkel ohne jedoch in einer Respirationslage signifikant bessere Werte zu finden (Saito 2014). Muirhead et al. empfehlen einen endexpiratorischen Bestrahlungszirkel durch die bessere Reproduzierbarkeit der Tumorposition in der expiratorischen Atemlage (Muirhead 2010). Aufgabe dieser Arbeit war es anhand einer Stichprobenstudie herauszufinden, welche Vorteile die stereotaktische Bestrahlung in der inspiratorischen bzw. expiratorischen Atemlage hat, welche Dosisersparungen man erreichen kann und wie der Nutzen für das umliegende Gewebe ausfällt. Dazu wurde für diese Arbeit ein endinspiratorischer und endexpiratorischer Zirkel von 30% gewählt und der Bestrahlung in freier Atmung gegenübergestellt. Die zu vergleichenden Werte sind unter anderem der prozentuelle Anteil der Lunge, der 20 Gy Dosis erhält ( $V_{20}$ ) und die mittlere Dosis der Lunge ( $D_{mean}$ ). Seong Soon Jang et al. fanden in ihrer Studie eine Dosisreduktion der Lunge im Vergleich zur Bestrahlung in freier Atmung im endexpiratorischen 50% und 25% Zirkel von 0,3% und 2,3% in  $V_{20}$  und 0,1 Gy und 0,3 Gy in  $D_{mean}$  bei 60 Gy Gesamtdosis (Seong Soon Jang 2014). Muirhead et al. untersuchten beide Respirationslagen und fanden bei 55 Gy Gesamtdosis in der endinspiratorischen Lage im 30% Zirkel eine Reduktion von 2,3% in  $V_{20}$  und 2,4 Gy in  $D_{mean}$ . Im endexpiratorischen 30% Zirkel eine Reduktion von 0,7% in  $V_{20}$  und 0,9 Gy in  $D_{mean}$  (Muirhead 2010).

Ein weiteres Bestreben dieser Arbeit ist es, Faktoren zu ermitteln, die für den Nutzen des Atemgatings zuträglich sind. Seong Soon Jang et al. und andere haben beispielsweise für Tumore mit einer cranio-caudalen Bewegung von grösser 10 mm gezeigt, dass mittels Atemgating die Lungendosis stärker reduziert werden kann (Meyer 2007, Seong Soon Jang 2014). Andere Studien haben die Korrelation von Tumor- und Planungsvolumina mit dem potentiellen Vorteil für eine Dosisreduktion durch Atemgating untersucht (Starkschall 2004, Underberg 2006).

## **II. Theoretischer Hintergrund**

### **1. Lungentumore und intrafraktionelle Tumorbewegung**

#### **1.1 Lungentumore**

Lungentumore sind weltweit die häufigste Krebstodesursache. Als wichtigster Risikofaktor wurde das Rauchen von Tabak identifiziert. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) geht davon aus, dass durch den steigenden Tabakkonsum die Zahl der Lungenkrebstoten weltweit weiter zunehmen wird (Bilello 2002, Dela Cruz 2011).

Die Inzidenz liegt in Deutschland 2012 laut dem Robert-Koch-Institut bei Männern bei 59,1/100000 und bei Frauen bei 27,7/100000 (RKI 2012).

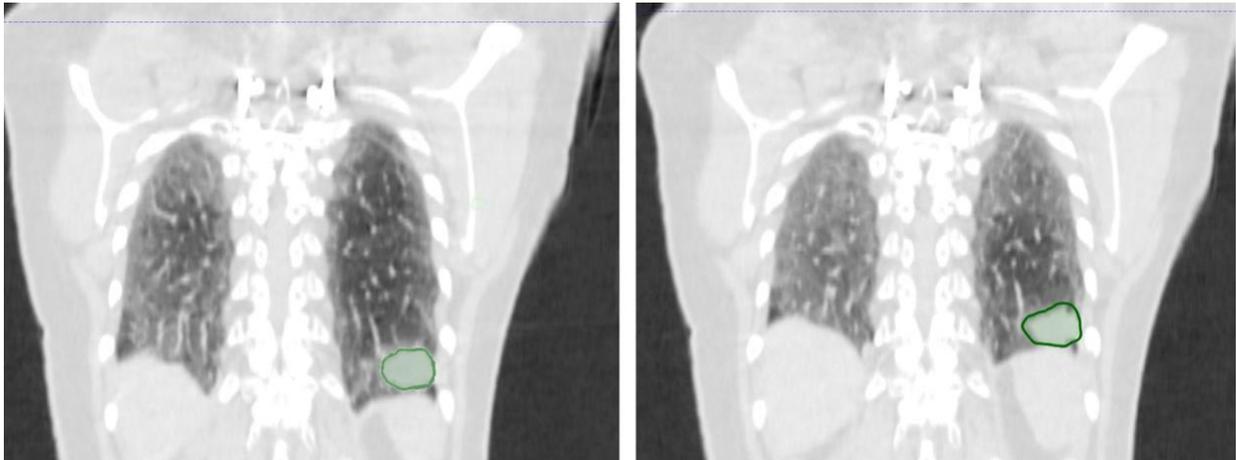
Bei Lungentumoren unterscheidet man kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC), die etwa 15% der Fälle ausmachen und großzellige Bronchialkarzinome (NSCLC), welche die verbleibenden 85% bilden und sich histopathologisch in weitere Gruppen unterteilen lassen (Huber 2004, Dela Cruz 2011).

Eine adäquate Behandlungsoption des NSCLC bietet die Strahlentherapie, im operablem Stadium adjuvant und im lokal fortgeschrittenem als kombinierte Radiochemotherapie (Hof 2004, Huber 2006). Die Strahlentherapie kann aber auch als ablative Methode in Form einer stereotaktischen Bestrahlung mit hoher lokaler Tumorkontrolle eingesetzt werden (Andratschke 2012).

#### **1.2 Intrafraktionelle Tumorbewegung**

Lungentumore bewegen sich in drei Raumebenen: Links-rechts (LR), anterior-posterior (AP) und cranio-caudal (CC). Die Ursachen für die Bewegung der Lunge und damit der ansässigen Tumoren sind unterschiedlicher Natur, jedoch hat die Respiration den stärksten Einfluss auf deren Bewegung (Shirato 2004, Keall 2004, Meyer 2009). Diaphragma und Interkostalmuskeln bilden den wichtigsten Teil der Atemmuskulatur. Sie sorgen für eine Ausdehnung des Brustkorbs. Durch den im Pleuraspalt vorherrschenden Unterdruck folgt die Lunge der Ausdehnung, was in einem Lufteinstrom resultiert. Das Diaphragma ist dabei für ca. 75% des Einstroms verantwortlich (Cotes 2009). Während der Ruheatmung haben Kolar et al. gezeigt, dass das Diaphragma eine Bewegungsamplitude von ca. 2,7 ( $\pm$  1,0) cm in CC-Richtung hat (Kolar 2009) (siehe Beispiel, Abbildung 1). Bei tiefer Atmung sogar bis zu 10 cm (Wade 1954). Die Bewegung ist dabei zwar

periodisch, allerdings nicht symmetrisch, da nach der Expiration meist länger verweilt wird als nach Inspiration (Lujan 1999, Seppenwoolde 2002, Meyer 2007, Muirhead 2010). Lungentumore, deren Bewegung aufgezeichnet wird, zeigen in Expiration eine stabilere Position als in Inspiration (Seppenwoolde 2002, Mageras 2004, Saito 2010).



**Abbildung 1:** Beispiel einer durch Respiration ausgelösten Bewegung eines nahe am Zwerchfell sitzenden Tumors. Links in endinspiratorischer, rechts in endexpiratorischer Atemlage.

Neben der Respiration haben auch Pulsation und Peristaltik einen Einfluss auf die Bewegung der Lunge (Langen 2001, Shirato 2004). Herz und Aorta pulsieren mit einer Frequenz von ca. 60 Schlägen pro Minute, die Atmung hat eine Frequenz von ca. 12-20 Atemzügen pro Minute (Shirato 2004). Auch die Amplitude der Pulsation ist kleiner als die der Respiration und hat eher eine Auswirkung auf das unmittelbar angrenzende Gewebe. Die Peristaltik beschreibt unregelmäßige Bewegungen des Magen-Darm-Traktes und lässt keine Vorhersage des Einflusses auf die Lungenbewegung zu.

Intrafraktionelle Tumorbewegungen sind Bewegungen des Tumors während der Bestrahlung (Jensen 2008). Bei Lungentumoren werden sie durch die beschriebenen Ursachen hervorgerufen und sind je nach Lokalisation unterschiedlich groß (Liu 2007, De la Fuente 2010).

Es gibt verschiedene Ansätze, die Tumorbewegung in Echtzeit nachzuverfolgen. Ekberg et al. nutzte fluoroskopische Messmethoden und fand dabei bei 20 Patienten eine LR-Bewegung im Mittel von 2,4 mm, AP von 2,4 mm und CC von 3,9 mm (Ekberg 1998). Verschiedene Studien publizierten real-time-tracking Methoden mit Hilfe von Goldmarkern, die in die Tumore oder in

direkter Nähe implantiert wurden (Seppenwoolde 2002, Onimaru 2005, Jensen 2008, Harada 2016)

Studie	Patienten	Mittelwert (mm)		
		LR	AP	CC
Onimaru 2005	39	1,8	3,0	8,5
Jensen 2008	26	4	6	8
Harada 2016	22	3,6	5,5	9,4

**Tabelle 1:** Intrafraktionelle Tumorbewegungen von Lungentumoren aus der Literatur. Angegeben sind die mittleren Bewegungen. Abkürzungen: LR: Links-rechts, AP: Anterior-posterior, CC: Cranio-caudal

Die Lunge bewegt sich allerdings nicht überall gleich stark. Der Apex bewegt sich weniger als die dem Diaphragma nahen Anteile der Lunge. Je nachdem wo der Tumor seinen Situs hat, sind unterschiedlich große Bewegungsamplituden zu erwarten. De la Fuente et al. haben obere, zentrale und untere Tumorlokalisationen und den 3D-Vektor der Tumorbewegungen untersucht (De la Fuente 2010). Der 3D-Vektor wird wie folgt berechnet:

$$3D \text{ Vektor} = \sqrt{(x_{max} - x_{min})^2 + (y_{max} - y_{min})^2 + (z_{max} - z_{min})^2}$$

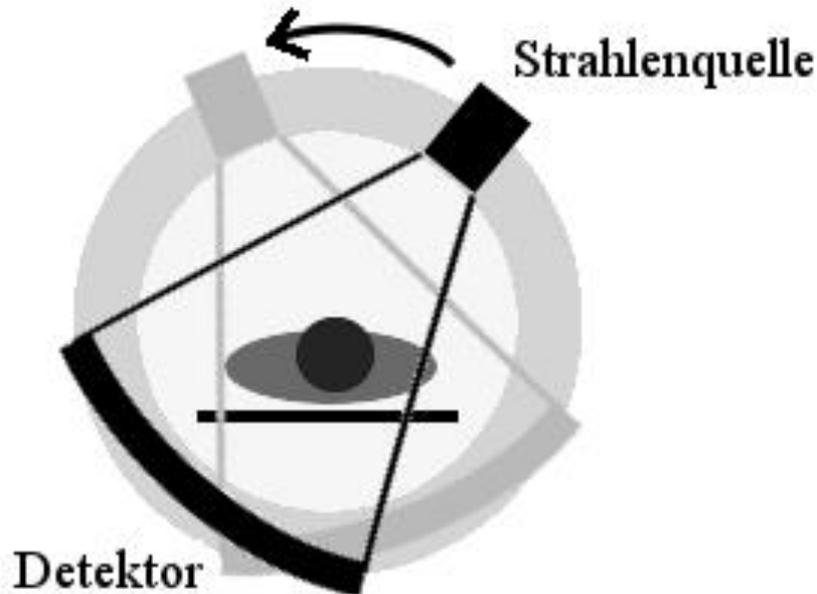
Dabei fanden sie für obere Läsionen eine mittlere Bewegung von 2,4 mm, für zentrale 2,9 mm und für untere 7,0 mm.

## 2. Bildgebung

### 2.1 Computertomografie

Das Prinzip der Computertomographie beruht auf der Absorption von Röntgenstrahlung durch das Gewebe. Dabei rotiert eine Röntgen-Strahlenquelle kreisförmig um den Patienten und ein gegenüberliegender Detektorbogen misst die Intensitätsschwächung nach Durchtritt durch den Patienten (siehe Abbildung 2) (Grillenberger 2007, Jackson 2009, Krieger 2012, Werner 2013). Bei einem Mehrschicht-Spiral-CT wird der Tisch dabei konstant durch das Bestrahlungsfeld geschoben und durch die Einführung von vielen der Strahlungsquelle gegenüberliegenden Zeilen

an Detektoren ist es möglich, viele Schichten in kurzer Zeit anzufertigen, sodass Bewegungsartefakte vermindert werden. Dünne Schichten (bis zu 0,5 mm) erhöhen also die räumliche Auflösung, was allerdings auf Kosten des Kontrastes geht; bei dickeren Schichten (bis zu 10 mm) verhält es sich entgegengesetzt.



**Abbildung 2:** Prinzip Computertomografie mit rotierender Strahlenquelle und gegenüberliegender Detektorplatte. Abbildung eigens erstellt und inspiriert durch Abbildung aus „Strahlentherapie atmungsbewegter Tumoren“ (Werner 2013).

Betrachtet man den Vorschub des Tisches pro Rotation in Relation zur Gesamtbreite des kollimierten Strahls, so erhält man den Pitch (p) (Bruening 2008).

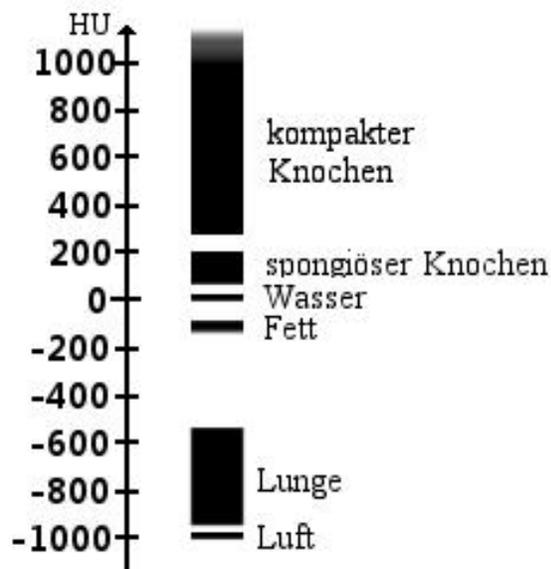
$$P = \frac{\textit{Tischvorschub/Rotation}}{\textit{Strahlkollimierung} \times \textit{Schichtdicke}}$$

Ist der Pitch 1 so rotiert die Strahlenquelle während der Aufnahme einer Schicht genau einmal um den Patienten. Kleinere Pitchwerte bedeuten also eine höhere Anzahl an detektierten Werten pro Schicht und damit eine bessere Bildqualität, bei größeren Pitchwerten verhält es sich andersherum (Jackson 2009, Ranallo 2014).

Anhand der detektierten Werte kann der Computer die Schwächungswerte der einzelnen Volumenelemente des Objektes (Voxel) berechnen, unter Verwendung der Radon-

Transformation, bzw. auf dem Prinzip der gefilterten Rückprojektion (Grillenberger 2007, Reiser 2011, Krieger 2012, Werner 2013). Je nach durchstrahltem Gewebe erhält man also verschiedene Schwächungen bzw. Intensitäten, denen dann eine CT-Zahl zugeordnet wird. Zur Vereinheitlichung liegt der CT-Zahl die Hounsfield-Skala zu Grunde (Jackson 2009).

Die Skala beginnt bei -1000 Hounsfield unit (HU) (Luft) geht über den Nullpunkt (Wasser = 0 HU) und bis über 3000 HU (Kompakter Knochen, Metall) (siehe Abbildung 3) (Grillenberger 2007). Jede dieser Hounsfieldeinheiten entspricht einer Graustufe. Da das menschliche Auge jedoch nicht in der Lage ist, mehr als ca. 20-60 Graustufen zu unterscheiden, behilft man sich mit Fenstereinstellungen (Grillenberger 2007, Reiser 2011).

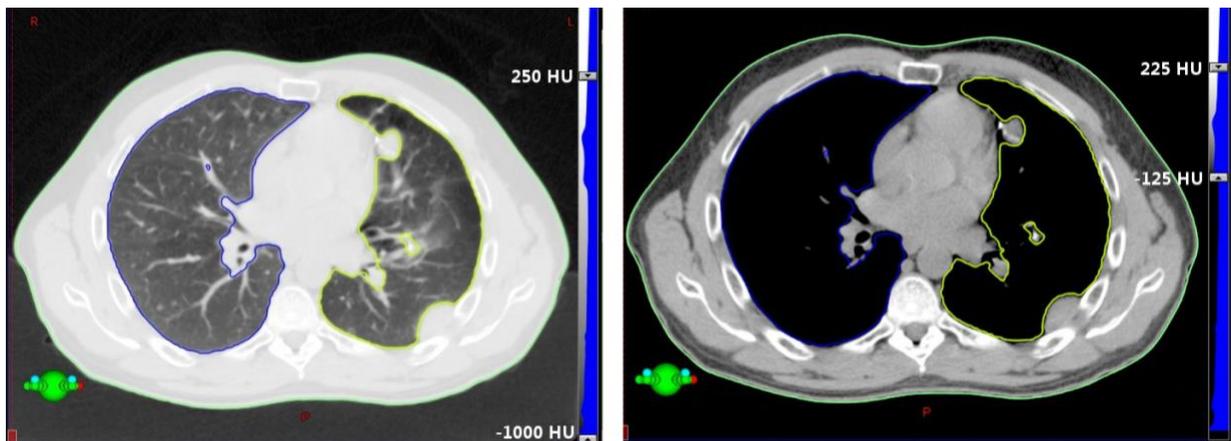


**Abbildung 3:** Hounsfield-Skala mit Gewebebeispielen.

## 2.2 Fensterung

Fenstereinstellungen legen Hounsfieldeinheiten als Grenzen fest. Innerhalb dieses Fensters können Kontrastierungen im bestimmten Gewebe sichtbar gemacht werden. Außerhalb dieses Fensters werden die darüber liegenden Werte weiß angezeigt und die darunterliegenden stellen sich schwarz dar (Reiser 2011). Die definierbaren Größen sind hierbei zum einen das window level (WL), das die Fenstermitte angibt, und zum anderen die window width (WW), die die Fensterbreite angibt (Grillenberger 2007, Jackson 2009). Daraus ergeben sich die obere Grenze  $WL + 1/2 \cdot WW$  und die untere Grenze  $WL - 1/2 \cdot WW$ . In der vorliegenden Arbeit geht es um die

Evaluation des Gating bei Lungentumoren, sodass Fenstereinstellungen gewählt werden müssen, die das Lungengewebe optimal darstellen. Da in der Lunge auch Luft vorhanden ist, muss das Fenster die kleinsten Dichtewerte beinhalten. Die untere Fenstergrenze liegt daher immer bei -1000HU; Zentrum und obere Grenze können variieren, um die Kontrastierung anzupassen. Ein klassisches Beispiel für das Lungenfenster wäre eine WW von 1500 HU bei einem WL von -500 HU (Reiser 2011). Ein Weichteilfenster hat beispielsweise eine WW von 350 HU und ein WL von 50 HU (siehe Abbildung 4).

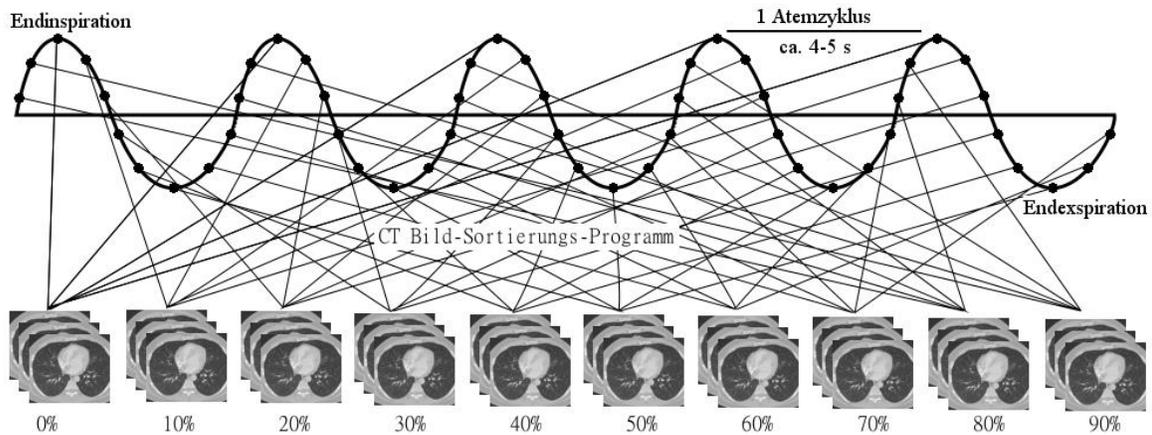


**Abbildung 4:** Thorax CT in einem Lungen- (links) und einem Weichteilfenster (rechts) mit entsprechendem Hounsfieldspektrum.

### 2.3 4D-Computertomografie

Ein Weg, Tumorbewegungen und damit Bewegungsartefakte zu umgehen, ist es, den Patienten die Luft anhalten zu lassen. Um eine Bestrahlung bei normaler Atmung zu ermöglichen, möchte man in der Strahlentherapie die Bewegungen der Tumore darstellen. Die atmungskorrelierte bzw. 4D-CT ermöglicht es, den Faktor Zeit in die Bildgebung einzubeziehen (Keall 2004, Grillenberger 2007, Timmerman 2009, Werner 2013). Aus den 4D-CT-Daten werden die einzelnen 3D-CTs rekonstruiert, die die Patientenanatomie zu bestimmten Phasen während des Atemzyklus darstellen (siehe Abbildung 5). Ziel ist es, einen vollen Atemzyklus des Patienten aufzuzeichnen. Um eine optimale Verknüpfung zu gewährleisten, kann man den Patienten an ein Lungen-Spirometer anschließen, wie es Low et al. publiziert haben (Low 2003). Bei einer anderen Methode zeichnet man die Atemkurve des Patienten mit einer Infrarotkamera und einem Reflektor auf der Brust des Patienten auf. Daraus kann eine Atemkurve erstellt werden, die beispielsweise

in 10% Schritte in 10 Abschnitte von 0%-90% eingeteilt wird. Jedem dieser Abschnitte können nun die entsprechenden 3D-CTs zugeteilt werden.



**Abbildung 5:** 4D-CT: Zuordnung der entsprechenden 3D-CTs auf die Atemphasen von 0%-90%.

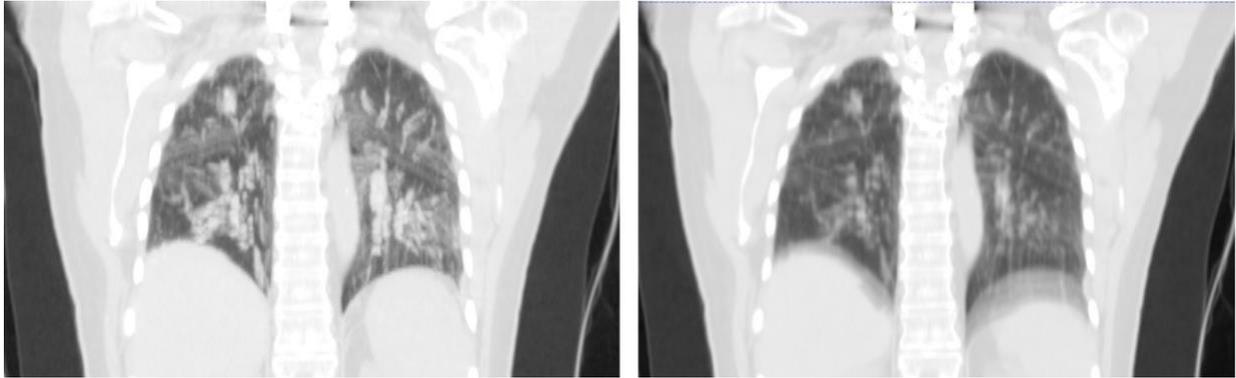
So kann man intrafraktionelle Tumorbewegungen verfolgen und der jeweiligen Atemphase zuordnen (Underberg 2006).

Das Wissen um die zeitliche Lokalisierung des Tumors hilft bei der Bestrahlungsplanung, bei der Dosisescalation und dem Versuch, die Dosis auf normales Gewebe zu senken (Low 2003, Keall 2004). Die Anfertigung eines 4D-CTs erfordert allerdings mehr Zeit, verlangt aufwendigere Technik und eine zusätzliche Strahlenexposition des Patienten.

## 2.4 Average Intensity Projection

Der Average Intensity Projection (AIP = mittlere Intensitätsprojektion) liegt ein Algorithmus zu Grunde, den man benutzen kann, möchte man ein 4D-CT zu einem 3D-CT umrechnen (Dalrymple 2005, Xia 2015). Aus den Phasen des 4D-CTs wird für jeden Voxel die durchschnittliche Intensität entlang eines Projektionsstrahles ermittelt und im neuen 3D-CT dem jeweiligen Voxel zugewiesen (Reiser 2011, Xia 2015). Das Resultat ist ein gleichmäßiges Bild mit erhöhter Kontrastauflösung (Dalrymple 2005, Neri 2007). Bewegungen können aber durchaus verschwommen dargestellt werden (Oechsner 2016) (siehe Abbildung 6). Für das Atemgating werden nur diejenigen Phasen in ein 3D-CT komprimiert, die man für ein Atemfenster bestimmt. Erstellt man beispielsweise ein endexpiratorisches Atemfenster mit einem 30% Zirkel, so würde man die Phasen 40%-60% auswählen und als AIP komprimieren.

Neben der mittleren Intensität kann man auch eine maximale Intensitätsprojektion (MIP) berechnen. Dabei wird jeweils der größte Signalwert aus den Phasen des 4D-CTs verwendet (Neri 2007, Reiser 2011) (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 6:** MIP (links) & AIP (rechts). MIP: Lungenvolumen kann unterschätzt werden. AIP: Gleichmäßiges aber auch leicht verwaschenes Bild.

Tian et al. fanden, dass im MIP die Tumorgöße unter- oder überschätzt werden kann, je nachdem ob er sich nah an dichtem Gewebe befindet (Tian 2012). Die Tumorgöße im AIP war ähnlich zu der in der konventionellen Planung. Oechsner et al. beschreiben in ihrer Studie, dass das Lungenvolumen im MIP unterschätzt wird (Oechsner 2015). Beide empfehlen die Planung bei stereotaktischer Bestrahlung von Lungentumoren auf AIP. Zu diesem Schluss kamen auch andere Studien (Shirai 2012, Jurkovic 2014, Shirai 2014, Oechsner 2016).

## **2.5 Zielvolumendefinition**

Die Zielvolumendefinition dient als Grundlage für die Bestrahlungsplanung. Für die Einhaltung international akzeptierter Standards richtet man sich nach den Bestimmungen der International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), die in ihrem Report 50 (1993) und der Erweiterung aus dem Report 62 (1999) Vorgaben zur Bestrahlungsplanung machen. Laut Report gilt es, interne und externe Unsicherheiten bei der Bestrahlung zu trennen und diese bei der Zielvolumendefinition zu berücksichtigen (ICRU 1999).

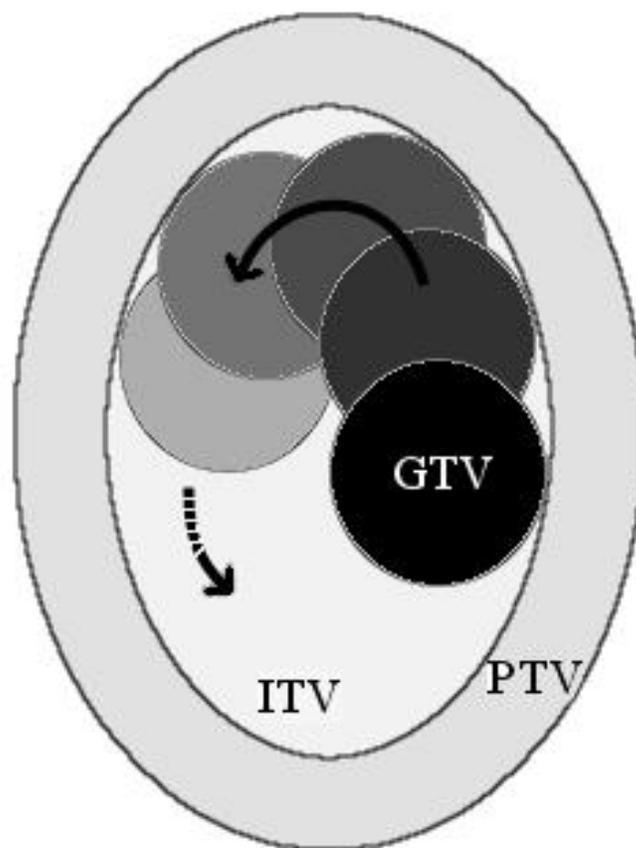
Das gross tumor volume (GTV) beinhaltet das mit den Methoden der Bildgebung nachweisbare Tumorgewebe (Purdy 2004, Reiser 2011, Werner 2013). Es wird manuell in jeder Schicht des CT-Datensatzes konturiert. Es gibt aber auch Softwareprogramme, die eine automatische

Tumorkontierung anbieten. Je nach Tumorgewebe und Situs müssen dabei die Fenstereinstellungen mit entsprechenden Hounsfieldeinheiten so gewählt werden, dass der Tumor optimal dargestellt wird.

Interne Unsicherheiten, die durch Atmung, Pulsation, Peristaltik etc. entstehen und die Lage des Tumors verändern können, werden in das Internal Target Volume (ITV) einbezogen (Purdy 2004).

Bei einem 4D-CT der Lunge beispielsweise wird in den 3D-CT Datensätzen in den Phasen 0%-90% das GTV konturiert. Diese ergeben als Summationsvolumen das ITV des 4D-CTs. Damit berücksichtigt man die interne Bewegung des Lungentumors.

Externe Unsicherheiten, die durch die Patientenlagerung oder Faktoren wie die Genauigkeit bei der Feldeinstellung entstehen, werden im Planning Target Volume (PTV) berücksichtigt. Das ITV wird hierbei um einen gewissen Sicherheitsraum erweitert (siehe Abbildung 7).



**Abbildung 7:** Schematische Darstellung der Zielvolumendefinition bei einem sich bewegenden Tumor.

Dadurch soll garantiert werden, dass - alle Unsicherheiten in Betracht gezogen – der Tumor die geplante Dosis erhält (Reiser 2011, Werner 2013). Auf die Bestrahlungsplanung hat auch die Nähe des Tumors zu Risikoorganen (OARs = organs at risk), die ebenfalls manuell konturiert werden, einen Einfluss. Für OARs gibt es festgelegte Maximaldosen, die nicht überschritten werden dürfen. Bei Überschreitung der Maximaldosen, wurde studienhaft ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen beobachtet. Je nach Organ gelten unterschiedliche Grenzwerte (Dosisvorgaben) (van Baardwijk 2008, Guckenberger 2014).

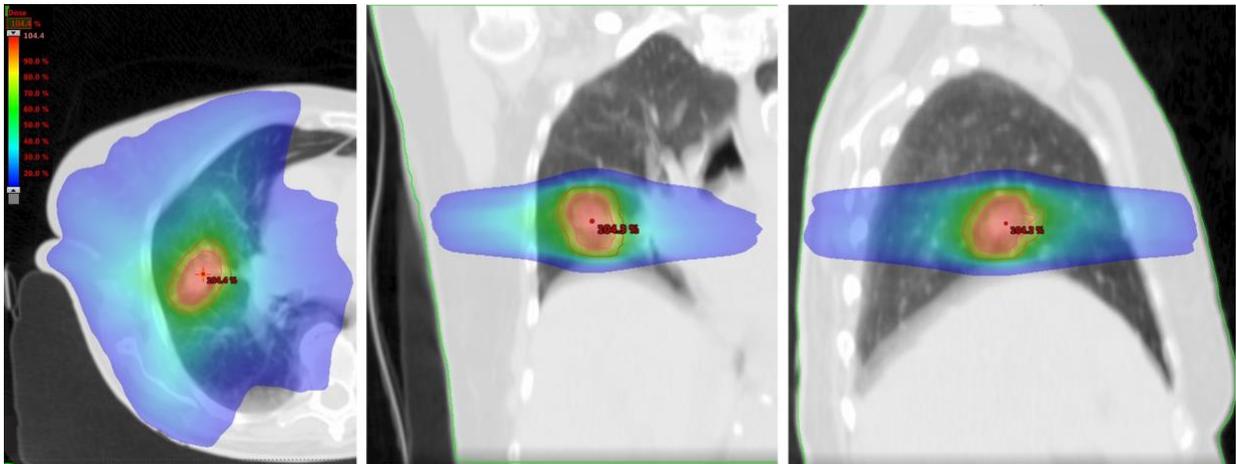
### **3. Bestrahlungspläne & -techniken**

#### **3.1 Computergestützte Erstellung eines Bestrahlungsplans**

Je nach Bestrahlungsart, Strahlenempfindlichkeit des Tumors und je nachdem ob ein kurativer oder ein palliativer Ansatz in der Bestrahlung verfolgt wird, wird eine Gesamtdosis festgelegt, mit der der Tumor bestrahlt werden soll. Bei peripheren Lungentumoren beispielsweise empfiehlt es sich, bei palliativer Bestrahlung eine Gesamtdosis von 50 Gray (Gy) nicht zu überschreiten. Bei kurativem Ansatz dagegen sollte man mit Dosen von 60 - 70 Gy bestrahlen (Buenemann 2013). Die Fraktionierung legt fest, in wie vielen Bestrahlungssitzungen die Dosis appliziert wird. Dabei macht man sich zu Nutze, dass gesundes Gewebe im Allgemeinen eine bessere Erholungsfähigkeit besitzt als Tumorgewebe. Es gibt verschiedene Arten der Fraktionierung. Die konventionelle Fraktionierung sieht eine Einzeldosis von zwei Gy pro Tag, fünfmal die Woche für ca. sechs Wochen vor (Reiser 2011).

Dosisvorgaben für Zielstrukturen und Risikoorgane werden im Vorhinein für die Bestrahlungsplanung festgelegt. Man spricht hierbei von inverser Planung. Das Zielvolumen soll eine Minimal- und Maximaldosis erhalten und für die Risikoorgane sollen bestimmte Maximaldosen nicht überschritten werden. Ein Wichtungsfaktor legt fest, in welchem Maß die Grenzen eingehalten werden sollen. Gerade bei einer großen Nähe des Tumors zu einem Risikoorgan ist eine Abgrenzung wichtig.

Auf dieser Basis entsteht bei der Optimierung eine Isodosenverteilung, die die Dosisverteilung optisch wiedergibt, zum Beispiel als Colorwash (siehe Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Optische Darstellung der Bestrahlungsdosis als „Colorwash“ in drei Schnitten.

Um während des Planungsprozesses die Qualität des Planes oder die angesetzten Dosislevel zu überprüfen, eignen sich Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) (Drzymala 1991, Hof 2004, Wannemacher 2006). In diesen Histogrammen lassen sich für die bestrahlten Strukturen relative oder absolute Werte für die Dosis in einem bestimmten Volumen oder relative oder absolute Werte für das Volumen, das eine bestimmte Dosis erhält, bestimmen.

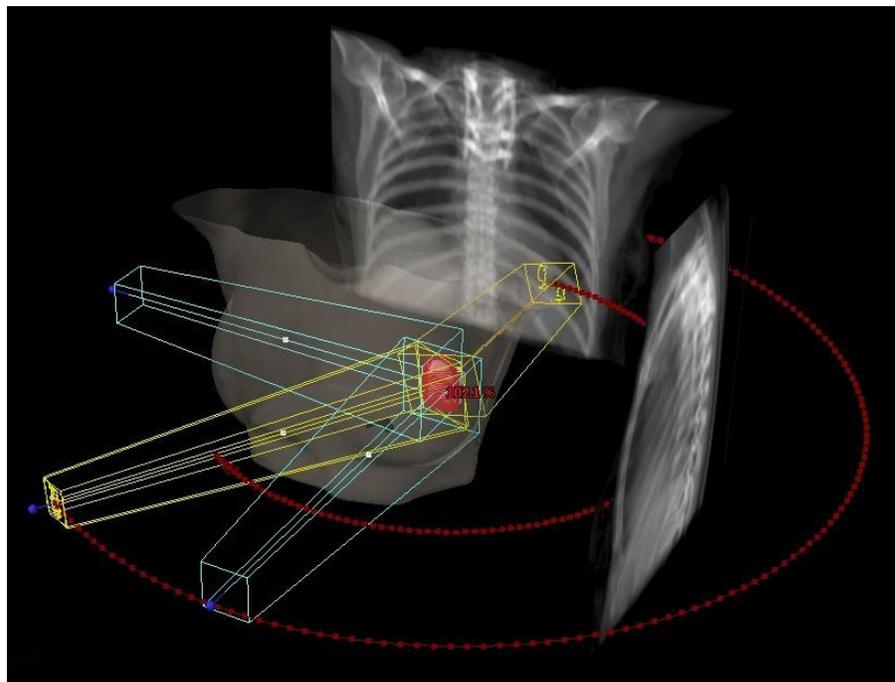
Dabei gibt es beispielsweise bei der Planung der Bestrahlung von Lungentumoren dosisbezogene Parameter, wie die mittlere Lungendosis, die durchschnittliche Dosis die auf die Lunge wirkt, und volumenbezogene Parameter, wie z.B. V20, derjenige Anteil des Lungenvolumens, der 20 Gy erhält. Diese Parameter helfen bei der Qualitätsprüfung der Pläne. Akute und chronische Strahlenfolgen sollen im besten Falle verhindert oder zumindest minimiert werden.

Im optimalen Fall zeigt das DVH einen steilen Abfall der Dosisverteilung im PTV, sodass die Strahlungsverteilung kegelförmig über dem PTV ihr Maximum hat und zum umliegenden Gewebe hin steil abfällt.

Um dies zu erreichen wählt man mehrere Strahlenfelder. Die Strahlung wird nicht nur aus einer Richtung auf den Tumor appliziert, sondern aus vielen und summiert sich im Tumor auf. So gelingt es, die Strahlendosis, die auf dem Weg zum Tumor auf normales Gewebe einwirkt, zu reduzieren. Gerade bei hohen Einzeldosen sind daher 6-7 oder mehr Strahlenfelder keine Seltenheit (Hof 2004).

Die individuelle Formung der Strahlenfelder spielt hierbei ebenso eine wichtige Rolle. Anstatt eines quadratischen Strahlenfeldes möchte man das Strahlenfeld an das PTV anpassen. Irreguläre Felder lassen sich durch Multi-Leaf-Collimator (MLC) erstellen (Hof 2004, Wannemacher 2006, Krieger 2012). Durch die Strahlenblende des MLCs kann durch die individuelle Positionierung von mehreren parallel verlaufenden, beweglichen Lamellen das Strahlenfeld angepasst werden.

Die Bestrahlungspläne in dieser Arbeit wurden mittels VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) berechnet. VMAT ermöglicht äußerst konforme Dosisverteilungen und damit eine gute Erfassung des Zielvolumens unter Dosisersparungen im normalen Gewebe. Dies wird durch die Variation dreier Parameter erreicht: Durch die Geschwindigkeit, mit der der Linearbeschleuniger um den Patienten rotiert, die durch den MLC ermöglichte dynamische Anpassung des Bestrahlungsfeldes und zuletzt die modulierte Dosisleistung (Teoh 2011) (siehe Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Bestrahlungsfelder bei VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy).

### 3.2 Stereotaxie

Die Stereotaxie oder stereotactic body radiotherapy (SBRT) ist eine Methode der perkutanen Radiotherapie (Guckenberger 2014). Der Begriff Stereotaxie (griechisch: stereo – beidseitig und

táxein – fixieren) an sich beschreibt eigentlich nur die Möglichkeit der räumlichen Kennzeichnung eines Punktes oder Details in einem dreidimensionalen Raum (Schulungbaum 1993, Hof 2004). Initial wurde diese Technik von Lars Gustaf Fritiof Leksell, einem schwedischen Neurochirurgen für die Behandlung von Tumoren im Kopfbereich entwickelt. Guckenberger et al. haben für die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) eine Arbeit verfasst, in der sie SBRT genauer definieren. In Übereinstimmung mit Arbeitsgruppen verschiedener Länder wurden dabei mehrere begriffsbestimmende Eigenschaften beschrieben. Präzision in der Tumorlokalisation ist für die SBRT von fundamentaler Bedeutung und erfordert eine Qualitätsgarantie des Arbeitsprozesses. Interne und externe Unsicherheiten, wie sie bei der Zielvolumendefinition (siehe Theoretischer Hintergrund, Abschnitt 2.5) schon angesprochen wurden, müssen besonders beachtet werden (Guckenberger 2014). Durch Techniken wie dem Atemgating lassen sich interne Unsicherheiten und damit Nebenwirkungen verringern (Meyer 2007).

Dies ist von besonderer Bedeutung, da bei der SBRT ein hypofraktioniertes Konzept mit hohen Einzeldosen, die in einer oder wenigen Fraktionen verabreicht werden, verwendet wird (Scherer 2013, Ruebben 2014). Onimaru et al. haben beispielsweise für die Bestrahlung von Lungenkrebspatienten ein hypofraktioniertes Fraktionierungsschema gewählt, bei der die Patienten innerhalb von einer Woche 48 Gy in 5 Fraktionen je 12 Gy pro Tag erhalten haben (Onimaru 2008).

Darüber hinaus muss vermehrtes Augenmerk auf OARs gelegt werden. Der Tumor muss von kritischen OARs getrennt sein und darf diese nicht diffus infiltrieren (Guckenberger 2014).

Bei Lungentumoren wurde ein Zusammenhang zwischen lokaler Tumorkontrolle und krankheitsspezifischer Überlebensrate gezeigt (Willner 2002, Patridge 2011). Bei konventionell fraktionierter Strahlentherapie des frühen NSCLC ist das Lokalrezidiv ein häufiger Grund für ein Therapieversagen (Saito 2009, Kang 2015). Verschiedene prospektive Studien haben gezeigt, dass man eine hohe lokale Tumorkontrollrate durch Intensivierung der Strahlenbehandlung mittels SBRT und damit ein hohes Overall Survival (OS) erreicht (Timmerman 2010, Ricardi 2010, Bral 2011, Seong Soon Jang 2014, Abreu 2015, Kang 2015). Timmerman et al. fanden nach 2 Jahren eine lokale Tumorkontrollrate von 95% nach der stereotaktischen Bestrahlung von Lungentumoren mit 60-66 Gy in 3 Fraktionen (Timmerman 2010). Abreu et al. geben in ihrer

Arbeit eine Übersicht über das OS, das in anderen Studien untersucht wurde. Die Werte für das OS reichen nach 2 Jahren von 44-60% (Abreu 2015).

Für operable, das heißt tendenziell jüngere Patienten mit wenig Komorbiditäten gilt bislang dennoch die Lobektomie als Goldstandard in der Behandlung des frühen NSCLCs. Verschiedene Studien haben sich mit dem klinischen Outcome von SBRT gegenüber der chirurgischen Resektion des Tumors beschäftigt. Dabei zeigte sich, dass sich das OS und das Progression Free Survival bei den beiden Methoden - nach Korrektur von Alter und Operabilität - nicht signifikant unterscheiden (Zheng 2014, Kang 2015, Kastelijn 2015). SBRT stellt eine alternative Behandlungsmethode für das frühe NSCLC dar (Chang 2015). Guckenberger et al. und andere weisen außerdem auf eine bessere Verträglichkeit der Behandlungsmethode und eine einfachere Erholung der Patienten hin (Guckenberger 2015, Shaverdian 2015).

Es gibt allerdings auch Studien, die eine schlechtere lokoregionäre Tumorkontrolle im Vergleich zur Operation gefunden haben und daher für die Operation plädieren (van den Berg 2015).

Richtlinien für die Behandlung von frühem NSCLC empfehlen heute den Einsatz der SBRT (NCCN 2017). Doch hohe Einzeldosen schädigen auch stärker das normale Gewebe (Saito 2009, Saito 2011, Berger 2013, Seong Soon Jang 2014). Eine häufige Nebenwirkung der Lungenstereotaxie ist die strahleninduzierte Pneumonitis (radiation pneumonitis, RP), von der allerdings nur wenige Fälle schwerwiegend sind. In der Literatur findet man verschiedene Studien, die sich der RP gewidmet haben und Dosisparameter untersucht haben, die eine Vorhersage für eine RP ermöglichen. Die RP wurde anhand des "Common toxicity Criteria (CTC)" Systems mittels bildgebender Verfahren diagnostiziert, anhand dessen man die Schweregrade 1-5 bestimmen kann.

Die Empfehlungen der Studien aus Tabelle 2 sind dabei recht heterogen und sind manchmal strenger, wie die von Barriger et al. und manchmal weniger eng gefasst, wie die Dosisgrenzen von Cui et al. (Barriger 2012, Ciu 2015). Die Empfehlungen der RTOG-Protokolle (Material & Methoden, Abschnitt 6.1) liegen zwischen den Untersuchungen dieser Studien mit  $V_{20} < 10\%$  und scheinen eine gute Orientierung zu bieten.

Auch Yamashita et al. konnten eine Beziehung zwischen der applizierten Dosis und dem Auftreten einer Pneumonitis zeigen (Yamashita 2014). Sie schließen, dass hier während der Bestrahlungsplanung der Angriffspunkt zur Verringerung des Auftretens einer strahleninduzierten Pneumonitis liegt.

Studien	D <sub>mean</sub> der Lunge	V <sub>20</sub>
Guckenberger 2010	< 9,9 Gy	
Barriger 2012	< 4 Gy	< 4%
Chang 2012	< 9,1 Gy	< 16,9%
Shi 2016		< 16%
Cui 2015	< 13 Gy	< 25%

**Tabelle 2:** Literaturübersicht zu Dosisgrenzwerten für die Lungenparameter D<sub>mean</sub> (Mittlere Lungendosis) und V<sub>20</sub> (Prozentualer Anteil des Lungenvolumens, das 20 Gy erhält), die mit einer strahleninduzierten Pneumonitis assoziiert sind. Oberhalb dieser Werte wurde in den beschriebenen Arbeiten ein signifikant häufigeres Auftreten einer RP beobachtet.

### 3.3 Atemgating

Beim Atem- oder respiratorischem Gating wird ein reproduzierbarer Punkt oder ein Intervall im Atemzyklus des atmenden Patienten definiert, an dem der Tumor bestrahlt wird (Hugo 2003, Meyer 2007, Saito 2010, Saito 2011, Seong Soon Jang 2014). Die Bestrahlung wird sozusagen gepulst. Man spricht hier im Gegensatz zur räumlichen Adaption durch einen sich bewegenden Strahl von einer zeitlichen Adaption an die Tumorbewegung (Murphy 2011). Atemgating eignet sich vornehmlich für periodische Bewegungen, wie sie durch Atmung ausgelöst werden. Es erlaubt eine Reduktion des Planungsvolumens und vermindert damit die Auswirkungen von Strahlung auf das Normalgewebe (Starkschall 2004, Underberg 2006, Meyer 2007, Saito 2010, Saito 2011, Seong Soon Jang 2014). Daher gibt es verschiedene Studien, wie diese, die Atemgating und SBRT kombinieren, um die Nebenwirkungen, die durch die hohen Einzeldosen bei SBRT entstehen, durch ein präzise auf den Tumor eingestelltes und zugeschnittenes Strahlenfeld zu reduzieren (Seong Soon Jang 2014). Van Herk et al. zeigten allerdings, dass der Nutzen von respiratorischem Gating bei Tumorbewegungen von unter 5 mm vernachlässigbar sei (van Herk 2004). Mit Hilfe des 4D-CTs lässt sich die Tumorbewegung bestimmen, wodurch man ein Bestrahlungsfenster festlegen kann und das Planungsvolumen für diese Bestrahlungssituation erzeugt. Die Tumorbewegung während der Bestrahlung, die Koordination von geplantem Bestrahlungsfenster und beobachteter Tumorbewegung und die Vergewisserung, dass die

Bestrahlung so abläuft wie geplant, sind die Herausforderungen bei der Durchführung der Bestrahlung mittels Atemgating.

Um eine Synchronität zwischen Bestrahlung und Atmung herzustellen, wurden verschiedene Methoden zur Positionserfassung erprobt. Mittels Dehnungsmessstreifen, Spirometrie, Einbringung von Markern in Tumornähe und optischer Zielverfolgung wurde versucht, in Echtzeit die Atemlage des Patienten zu erfassen und damit die ermittelte Lage des Tumors. Kubo und Hill und andere beispielsweise nutzten eine optische Methode der Atemverfolgung. Dabei wird die Atembewegung mittels einer Infrarotkamera aufgezeichnet. Diese detektiert die Atembewegung durch einen auf der Patientenbrust angebrachten Reflektor, der sich atemsynchron bewegt (Kubo 1996, Muirhead 2010). Diese Informationen werden in das 4D-CT eingefügt und sortiert. Eine gute Korrelation ist dabei essentiell. Diese kann durch Atemcoaching im Vorhinein verbessert werden (Mageras 2001, Kubo 2002)

Größe und Zeitpunkt des Gating-Fensters sind weitere Variablen des Atemgatings, die man festlegen muss. Diese sollten nach Möglichkeit stabil und reproduzierbar sein, daher wählt man zumeist eine Atemendlage, also eine maximale Inspiration oder Expiration (Murphy 2011). Bei der Wahl des Zeitpunktes kann man auch in Betracht ziehen, dass das Lungengewebe am Ende der Inspiration die geringste und am Ende der Expiration die höchste Dichte aufweist (Saito 2009, Muirhead 2010).

Da sich die Bestrahlungszeit einer Bestrahlungssitzung um den Faktor verlängert, der dem Bestrahlungsfenster entspricht, wählt man in der Regel einen 20-40% Zirkel (Mageras 2004, Underberg 2006, Meyer 2007). Bei einem 30% Zirkel wären es beispielsweise anstatt 10 Sekunden 33,3 Sekunden (Saito 2011). Die längere Bestrahlungszeit kann interne und externe Unsicherheiten verstärken, zum Beispiel durch Bewegungen von Patienten (Muirhead 2010, Saito 2011, Seong Soon Jang 2014).

Eine andere Möglichkeit ist das Bestrahlungsfenster individuell nach dem Patienten-4D-CT zu wählen. Dabei bestimmt man beispielsweise ein Bestrahlungsfenster gemäß einer bestimmten Tumorbewegung und sucht alle Phasen zusammen, die innerhalb dieser Tumorbewegung liegen (Wink 2008). Oder man misst die Lungenvolumina der einzelnen 3D-CTs des 4D-CT und wählt davon ausgehend ein Fenster, in dem 20% der größten oder kleinsten Volumina liegen, entsprechend den Atemendlagen.

### **III. Fragestellung**

Unsicherheiten bei der Bestrahlung von Lungentumoren zwingen den Arzt, einen großen Sicherheitsraum um den Tumor zu wählen. Dadurch erhöht sich die Rate an Nebenwirkungen, insbesondere bei stereotaktischer Bestrahlung mit hohen Einzeldosen. Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Atemgating, einer atemgetriggerten Bestrahlungsmethode, die dem Arzt erlaubt, ein kleineres Planungsvolumen zu wählen, damit weniger normales Gewebe von hohen Strahlungsdosen erreicht wird.

Die zentrale Frage ist, ob normales Gewebe und Risikoorgane signifikante Dosisreduktionen mit dieser Methode verzeichnen können.

In der Literatur findet man verschiedene Ergebnisse zu diesem Thema, die als Vergleich herangezogen werden können.

Kontrovers wird in der Literatur nach wie vor die Frage nach Faktoren, die als Indikatoren für das Atemgating gelten, diskutiert, wie die Planungsvolumina oder das Ausmaß der Tumorbewegung.

In der vorliegenden Arbeit wurden diese Faktoren und deren Reduktion durch Atemgating aufgezeichnet und untersucht.

Ebenso stellt sich die Frage, wann der richtige Zeitpunkt zum Bestrahlen ist – in endinspiratorischer oder endexpiratorischer Atemlage.

Außerdem wurden Veränderungen der Dosis an den Risikoorganen durch Atemgating untersucht.

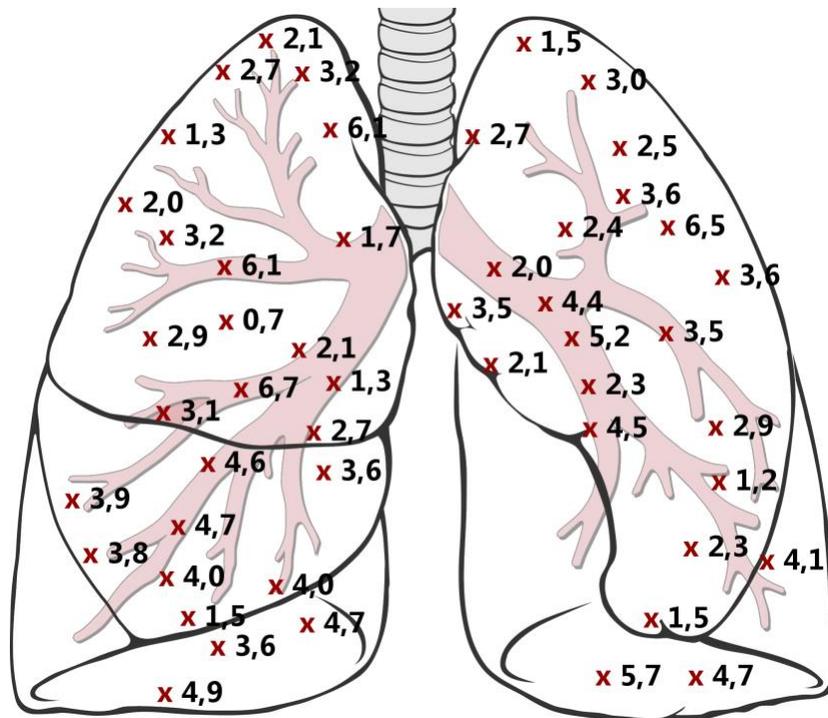
## IV. Material und Methoden

### 1. Patientenkollektiv

Aus einem Kollektiv von über 180 Patienten, die in der Strahlentherapie des Klinikums „Rechts der Isar“ behandelt wurden, wurden retrospektiv 50 Patienten mit der Diagnose Lungenkrebs ausgesucht. Voraussetzung war, dass für die Patienten geeignete 4D-CT-Datensätze aufgenommen worden waren, in denen die gesamte Lunge abgebildet ist. Im Verlauf musste ein Patient mit einem Tumor im Oberlappen, auf Grund von für die Planung ungeeigneten 4D-CT Daten von der Studie ausgeschlossen werden. In den Daten über die Tumorbewegungen ist dieser Patient dennoch inkludiert.

Das Patientenalter war im Median 79 Jahre (41-96 Jahre), 28 der Patienten waren männlich und 22 weiblich.

Die Tumordurchmesser reichten von 7 mm bis 67 mm. Der Durchmesser wurde in der größten Ausbreitung des Tumors gemessen.



**Abbildung 10:** Tumorklassifizierung (x) und Tumordurchmesser in cm. Lungenvorlage bearbeitet und verfremdet, entnommen aus einer Vorlage der Universität Marburg 2012.

Die Lokalisation der Tumore wurde in Oberlappen (OL), Mittellappen (ML) und Unterlappen (UL) unterteilt, außerdem in „frei“, wenn die Tumore 2 cm Abstand zu angrenzenden Strukturen haben, „Thorax“, wenn sie an den Thorax grenzen, „Herz“, wenn sie medial in Herznähe sind, „Bronchien“, in Bronchiennähe oder „Zwerchfell“, wenn sie an das Diaphragma grenzen (Tabelle 3).

	Oberlappen	Mittellappen	Unterlappen
„Frei“	6	7	5
„Thorax“	9	1	7
„Herz“	2	2	-
„Bronchien“	2	4	1
„Zwerchfell“	-	-	4
Gesamt	19	14	17

**Tabelle 3:** Tumorlokalisation im Oberlappen (OL), Mittellappen (ML) und Unterlappen (UL).

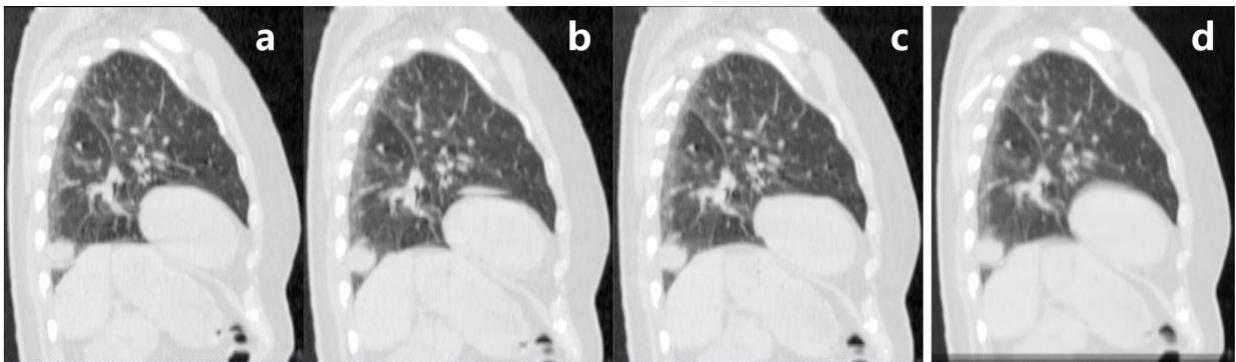
## 2. CT-Aufnahmen

Für die Aufnahme der CTs wurden die Patienten in Rückenlage mittels einer Vakuumliese und Niederdruckfolie (Medical Intelligence GmbH, Schwabmünchen, Deutschland) fixiert, mit den Armen über dem Kopf in einer adjustierbaren Armstütze. Die CT-Aufnahmen des Thorax wurden mit einem Somatom Emotion Tomographen (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt, in ruhiger und nicht angeleiteter Atmung der Patienten. Für das 4D-CT wurde die Atemkurve der Patienten mit dem Real-Time Position Management System (RPM, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) aufgezeichnet. Dazu wurde ein Reflektor auf dem Thorax der Patienten angebracht, dessen atemsynchrone Bewegungen von einer Infrarotkamera aufgezeichnet wurden. Der CT-Scanner registriert jede Schicht (2,1 mm Schichtdicke) für mindestens einen gesamten Atemzyklus, während der Tisch, auf dem der Patient liegt, langsam und konstant vorgeschoben wird. Der Atemzyklus des Patienten wurde in zehn Abschnitte (Phasen) unterteilt, 0%-90% in 10% Schritten. Die einzelnen Abschnitte werden durch

Korrelation der gemessenen Atemkurve mit dem CT-Scan als 3D-CTs durch eine Software rekonstruiert. Das 4D-CT liefert somit zehn 3D-CTs, die den gesamten Atemzyklus eines Patienten abbilden.

Die 4D-CT Aufnahmen wurden in ein Bestrahlungsplanungssystem importiert (Eclipse 13.0, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA).

Für jeden Patienten wurden aus den 10 Phasen des 4D-CTs drei Average Intensity Projections erstellt: „Freie Atmung“, „Inspiration“ und „Expiration“. Bei der Erstellung des AIPs wird für jedes Voxel der ausgewählten Phasen-CTs die mittlere Intensität berechnet und in ein neues 3D-CT geschrieben (siehe theoretischer Hintergrund, Abschnitt 2.3). Für „freie Atmung“ wurden alle 10 Phasen, für „Inspiration“ die Phasen 90%, 0%, 10% und für „Expiration“ die Phasen 40%, 50%, 60% verwendet (Abbildung 11).

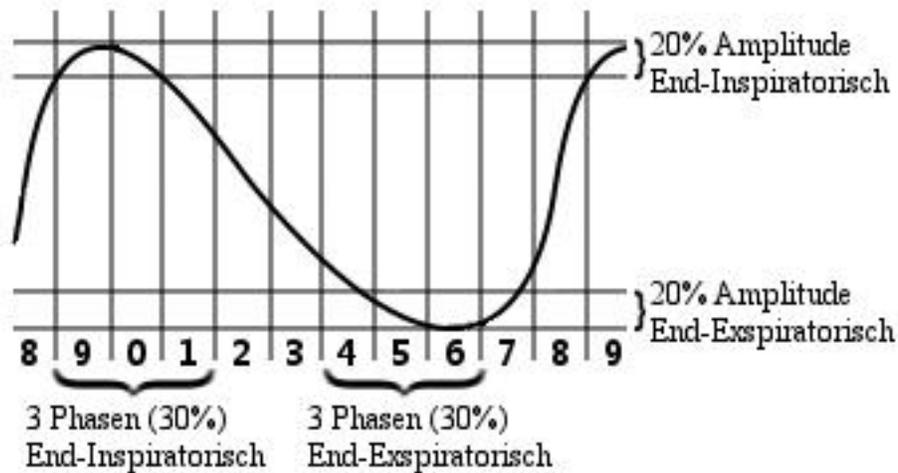


**Abbildung 11:** AIP „Expiration“: (a) Phase 40%, (b) Phase 50%, (c) Phase 60% und das aus diesen Phasen berechnete AIP „Expiration“ (d).

### 3. Definition des Gating-Fensters

Bei der Bestrahlung mittels Atemgating lassen sich zwei grundsätzliche Modi unterscheiden, wie man das Bestrahlungsfenster wählt. Zum einen gibt es den Amplituden-Modus, in dem sich das Bestrahlungsfenster z.B. nach einer bestimmten Atemamplitude richtet. Es wird nur dann bestrahlt, wenn sich die Atemkurve innerhalb des gewählten Fensters befindet (siehe Abbildung 12). Zum anderen gibt es den Phasen-Modus, bei dem man einen gleichbleibenden Atemzyklus annimmt und Phasen bestimmt, in denen die Bestrahlung stattfindet (siehe Abbildung 12). Gewöhnlich entscheidet man sich dabei für einen 20% - 40% Phasen-Zirkel, da sich die

Bestrahlung entsprechend verlängert, und für einen Zirkel um die Atemendlagen, da hier die Tumorbewegung am geringsten ist. In dieser Arbeit wurde ein Phasen-Gating mit einem 30% Zirkel in endinspiratorischer und endexpiratorischer Atemlage angewendet und mit einer Bestrahlung in freier Atmung verglichen. Die Gating-Fenster werden im Folgenden als „Inspiration“ (Phasen 90%, 0%, 10%) und „Expiration“ (Phasen 40%, 50%, 60%) bezeichnet und die Bestrahlung ohne Gating als „Freie Atmung“ (alle Phasen).



**Abbildung 12:** Amplituden und Phasen-Modus bei der Gating-Fenster-Definition. x-Achse: Phasen, y-Achse: Amplitude. Grafische Darstellung adaptiert von Saito 2009.

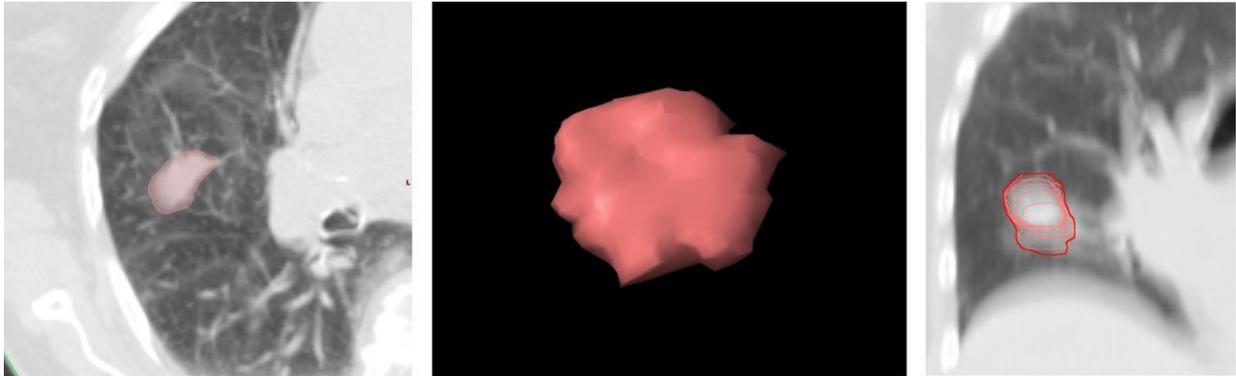
## 4. Zielvolumendefinition

### 4.1 Planungsrelevante Strukturen

Das GTV wurde per Hand im Planungssystem Eclipse 13.0 konturiert. Für die Konturierung wurde ein standardisiertes Lungenfenster (WL= -375 HU, WW= 1250 HU) gewählt, um Unterschiede bei der Konturierung zu vermeiden. Das GTV wurde in allen Schichten der 3D-CTs der 10 Phasen des 4D-CTs konturiert. Die GTV Volumina wurden bestimmt.

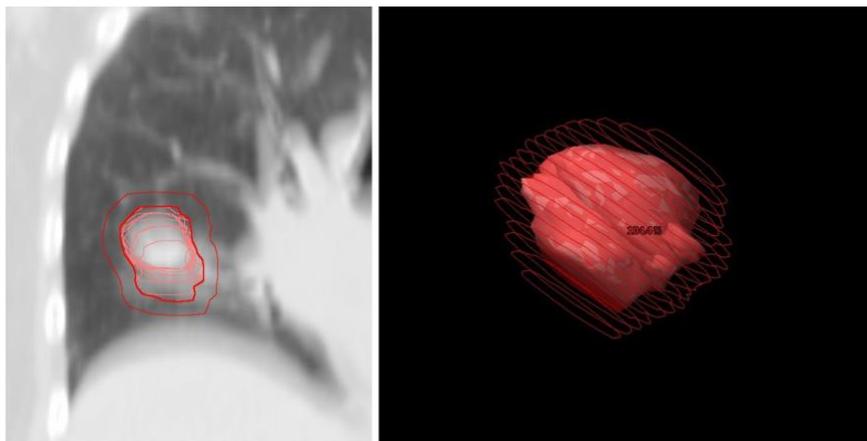
Für die drei Bestrahlungsfenster (bzw. Gating-Fenster) wurden jeweils ITVs erstellt. Die ITVs bilden die Kontur, in der die Bewegung des Tumors eingefasst wird. Dazu wurden für den „Freie Atmung“ Zirkel alle GTVs der 3D-CTs aller Phasen zusammengefasst und in das AIP „Freie Atmung“ eingefügt (siehe Abbildung 13). Für den endinspiratorischen 30% Zirkel wurden die

GTVs der 3D-CTs aus den Phasen 90%, 0% und 10% zusammengefügt und in das AIP „Inspiration“ eingefügt. Beim endexpiratorischen Zirkel wurde dasselbe mit den GTVs der Phasen 40%, 50% und 60% gemacht.



**Abbildung 13:** Links: GTV Kontur in einer CT Schicht. Mitte: 3D Darstellung eines in allen Schichten des CTs konturierten GTVs. Rechts: Darstellung eines ITVs in einer CT Schicht des „Freie Atmung“ AIP. Das ITV rahmt alle GTVs der 10 Phasen ein.

In der klinischen Routine wird aus dem ITV das Planning Target Volume (PTV) gebildet, unter Addition eines Sicherheitsraumes, der externe Unsicherheiten abdeckt (siehe Theoretischer Hintergrund, Abschnitt 2.5). Dieser kann variieren. In dieser Arbeit wurde ein isotroper Sicherheitsraum von 5 mm um das ITV gewählt (Guckenberger 2007) (siehe Abbildung 14).



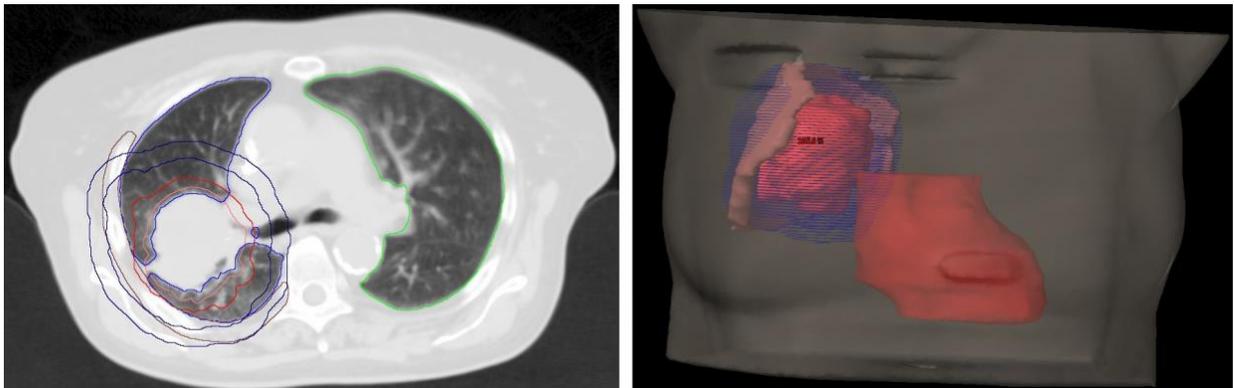
**Abbildung 14:** Links: 2D Darstellung des PTV in einer CT Schicht des „Freie Atmung“ AIP. Das PTV bildet einen 5 mm Sicherheitsraum um das ITV. Rechts: 3D Darstellung des PTV (kreisförmige rote Linien) um das ITV.

Für jeden Patienten wurden somit drei PTVs erstellt und Bestrahlungspläne gerechnet. Die Volumina der drei PTVs wurden ausgewertet.

Außerdem wurden weitere Strukturen angelegt, ausgehend von ITV und PTV, dem Body und den konturierten Lungen, die bei der Planung helfen, die Dosis auf das PTV zu bündeln.

## 4.2 Risikoorgane (OARs)

Die Risikoorgane (organs at risk, OARs) wurden ebenfalls per Hand in den AIPs konturiert. Die Auswahl der OARs beschränkt sich für diese Arbeit auf die Lunge und den Thorax. Liegt das Herz innerhalb eines Radius von 2 cm um das PTV, so wurde auch das gesamte Herz im Weichteilfenster (WL = 50 HU, WW = 350 HU) konturiert. Beim Thorax wurden nur die Anteile, die innerhalb des 2 cm Radius um das PTV lagen, konturiert. Der Thorax wurde ebenfalls zur Abgrenzung zur Lunge hin im standardisierten Lungenfenster konturiert, zur Abgrenzung des knöchernen Thorax zum umgebenden Weichteilgewebe aber auch im Weichteilfenster.

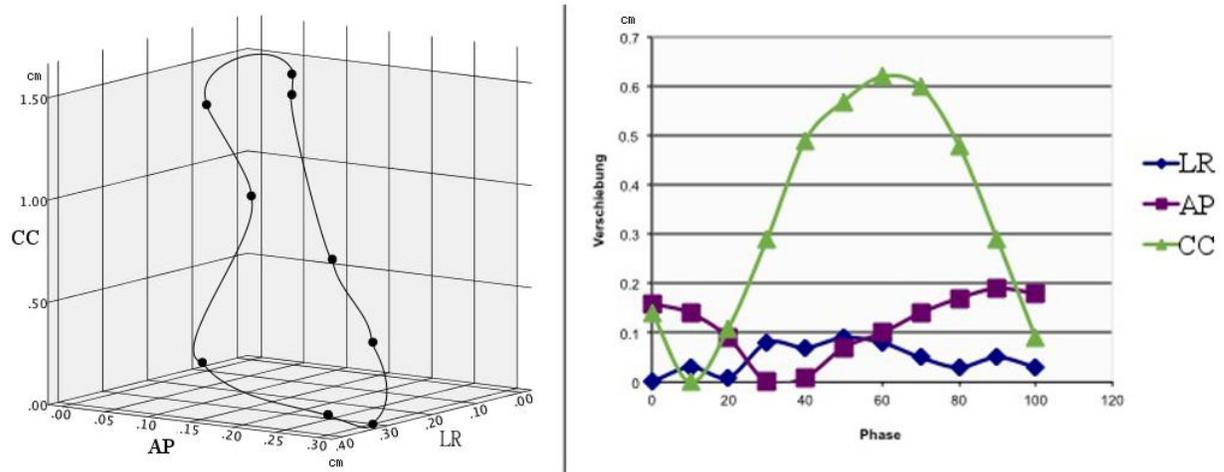


**Abbildung 15:** Darstellung der Risikoorgane. Links: GTV, PTV und Hilfsstruktur (blaue Kreise), die einen 2 cm Saum um das PTV zieht. Die Thoraxkontur (braun), die innerhalb des Saumes liegt, ist dargestellt. Die ipsilaterale Lunge ist blau konturiert, die kontralaterale grün. Rechts: 3D Darstellung der Risikoorgane um das PTV und den 2 cm Saum. Der Body wird ebenfalls schemenhaft dargestellt.

Die ipsilaterale und kontralaterale Lunge wurden mit Hilfe eines Algorithmus der Planungssoftware Eclipse 13.0 automatisch in den AIPs konturiert und per Hand in jeder Schicht überprüft und gegebenenfalls nachgebessert. Die Lungenvolumina der gesamten Lunge wurden gemessen.

## 5. Bewegungstrajektorien

In allen Phasen des 4D-CTs wurde aus den GTVs für jeden Tumor der Center of Mass (COM) bestimmt. Die Koordinaten des COM wurden in Excel (2011, Microsoft, Albuquerque, New Mexico, USA) und SPSS Software für MacOS Version 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) eingefügt und als Grafik dargestellt.



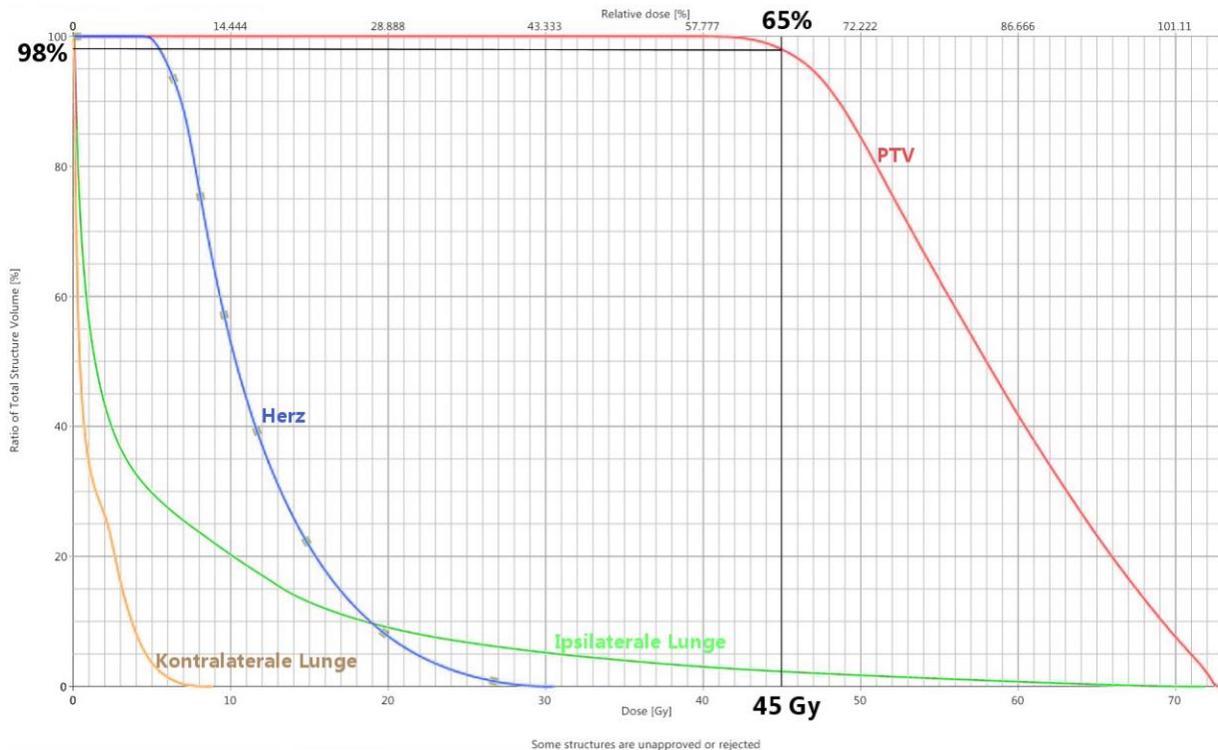
**Abbildung 16:** Exemplarische Bewegungstrajektorien. Die Punkte entsprechen den COM Koordinaten Links: Tumorbewegung eines Patienten im dreidimensionalen Koordinatensystem in LR-, AP- und CC-Richtung. Rechts: Zweidimensionale Bewegungsdarstellung.

Die maximalen Bewegungen in LR-, AP- und CC-Richtung wurden berechnet und der 3D-Bewegungsvektor wurde mit Hilfe des Satzes des Pythagoras erstellt (siehe Theoretischer Hintergrund, Abschnitt 1.2). Die Bewegungen der Tumore wurden hinsichtlich der Lokalisation und der Tumorgöße untersucht.

## 6. Bestrahlungsplanung

Die Verschreibungsdosis und die Fraktionierung wurden in zwei Gruppen unterteilt. War das Tumolvolumen kleiner/gleich  $65,45 \text{ cm}^3$  so wurde mit einer Dosis von 45 Gy in drei Fraktionen à 15 Gy geplant. Bei solchen grösser als  $65,45 \text{ cm}^3$  betrug die Dosis 40 Gy in fünf Fraktionen à 8 Gy. Die Dosis von 40 Gy bzw. 45 Gy entspricht dabei 65% der maximalen Dosis, die das Zentrum

des PTVs erreicht. Die verschriebene Dosis (=65% Isodose) soll dabei 98% des PTVs umschließen, allerdings soll das Dosismaximum 107% im PTV nicht überschreiten.



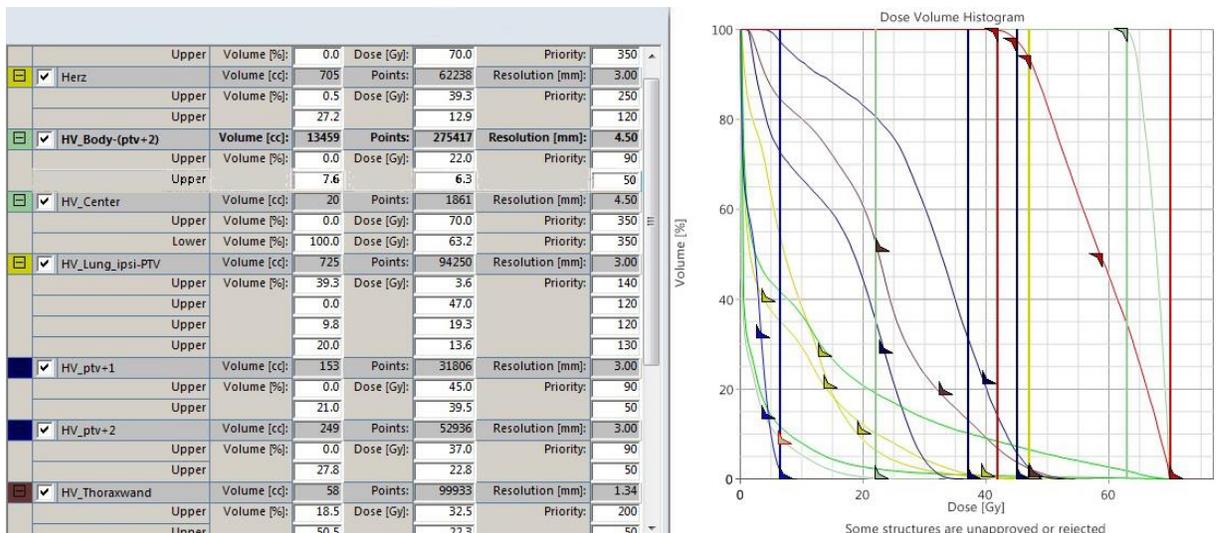
**Abbildung 17:** Exemplarisches Dosis-Volumen Histogramm eines Lungenstereotaxiepatienten mit einem Tumor kleiner/gleich 65,45 cm<sup>3</sup>: PTV (rot), Herz (blau), kontra- (orange) und ipsilaterale (grün) Lunge. Gekennzeichnet ist das 98% des PTV 65% (=45Gy) der Dosis erhält.

Geplant wurde für einen Varian Clinac Trilogy Linearbeschleuniger mit einer Strahlenenergie von 15 MV (Megaelektronenvolt). Die Bestrahlungspläne wurden für eine VMAT-Bestrahlung berechnet.

## 6.1 Planoptimierung/Dosisgrenzwerte

Für die Planoptimierung wurden den Planungsstrukturen obere Dosisgrenzen zugewiesen, die nicht überschritten und untere, die nicht unterschritten werden sollen. Der Wichtungsfaktor legt dabei fest, in welchem Maß diese Grenzen bei der Optimierung berücksichtigt werden sollen (siehe Abbildung 18). Dies soll gewährleisten, dass insbesondere das PTV die nötige Dosis erhält und

eine Art kegelförmige Dosisverteilung im PTV entsteht. Die Dosisvorgaben werden dabei je nach Patient interindividuell und je nach Bestrahlungsplan auch intraindividuell angepasst.



**Abbildung 18:** VMAT-Optimierungsprozess. Links: Tabelle, in der die Ober- und Untergrenzen der Planungsstrukturen dieser Arbeit festlegt wurden für denjenigen Anteil (%) des Volumens, der eine bestimmte Dosis erhalten darf, und deren Wichtung. Rechts: Optische Darstellung als Histogramm im Planungsprozess. Die linksgerichteten Pfeile geben die Obergrenzen an, die rechtsgerichteten die Untergrenzen. Die Grenzen sind individuell nachjustierbar je nach Patient.

Den Risikoorganen (OARs) weist man in der Regel Dosisobergrenzen zu, die nicht überschritten werden sollen. Werden die Grenzen überschritten, muss man im klinischen Alltag abwägen, ob der Nutzen der geplanten Bestrahlung überwiegt. Andernfalls muss beispielsweise auf ein anderes Behandlungskonzept geplant werden oder Therapiealternativen diskutiert werden. Darüber hinaus versucht man auch bei Unterschreiten dieser Grenzen die Dosis, welche die OARs erreicht, möglichst gering zu halten. Die Dosisgrenzen orientieren sich für die einzelnen OARs an in der Literatur beschriebenen Grenzen. Guckenberger et al. haben die Protokolle der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) beschrieben, und darin die Grenzen für OARs festgehalten (Guckenberger 2014) (Tabelle 4).

Für jeden optimierten Bestrahlungsplan wurden Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) herangezogen, um die Qualität des Plans zu überprüfen.

OARs	Drei Fraktionen	Fünf Fraktionen
Lunge	$V_{20} < 10\%$	$V_{20} < 10\%$
Herz	$D_{\max} = 30 \text{ Gy}$	$D_{\max} = 105\%$ der Verschreibungsdosis
Thorax	$30 \text{ Gy} < 30 \text{ cm}^3$	$30 \text{ Gy} < 30 \text{ cm}^3$
	$60 \text{ Gy} < 3 \text{ cm}^3$	$60 \text{ Gy} < 3 \text{ cm}^3$

V<sub>20</sub>: Prozentualer Anteil des Volumens, das 20 Gy erhält. D<sub>max</sub> : Maximale Dosis

**Tabelle 4:** Grenzen für relevante Risikoorgane laut Literaturüberblick von Guckenberger 2014 und RTOG.

## 7. Messungen

Für die Bestimmung der für diese Arbeit relevanten Messgrößen wurden die DVHs benutzt. Die DVHs zeigen für jede für die Planung angelegte Struktur eine Dosiskurve an. An Hand dieser Kurve lässt sich der absolute oder relative Volumenanteil der Struktur bestimmen, die eine bestimmte Dosis erhält (siehe Abbildung 19).

### 7.1 Messgrößen

Neben der Bestimmung der Tumorbewegung, der Lokalisation und der Volumina von PTV und Lunge wurden verschiedene Dosisparameter bestimmt, die für diese Arbeit wichtig sind, um die Ergebnisse in Relation mit denen der Literatur zu setzen (siehe Tabelle 5).

Einige der Messgrößen wurden hinsichtlich Nebenwirkungen, wie der strahleninduzierten Pneumonitis (RP) untersucht. Im Abschnitt 3.2 der theoretischen Grundlagen sind Korrelationen aus der Literatur aufgelistet, die auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer RP und den untersuchten Parametern hinweisen. Insbesondere  $V_{20}$  wird daher im Hinblick darauf in dieser Arbeit untersucht und diskutiert (siehe Abbildung 19).

Lunge	$D_{\text{mean}}$ , $V_{40}$ , $V_{30}$ , $V_{20}$ , $V_{10}$
PTV	$D_{\text{mean}}$ , $D_2$ , $D_{98}$
Thorax	$V(\text{cm}^3)_{30}$ , $V(\text{cm}^3)_{60}$
Herz	$D_{\text{mean}}$ , $D_{\text{max}}$ , $V_{40}$ , $V_{30}$ , $V_{20}$ , $V_{10}$ , $V_5$

$D_{\text{mean}}$ : Mittlere Dosis in Gy,  $D_{\text{max}}$ : Maximale Dosis in Gy,  $D_{2/98}$ : Dosis in Gy, die 2%/98% des Volumens erhalten,  $V(\text{cm}^3)_{30/60}$ : Absoluter Anteil des Volumens in  $\text{cm}^3$ , das 30/60 Gy erhält,  $V_{40-5}$ : Relativer Anteil des Volumens in %, das 40-5 Gy erhält.

**Tabelle 5:** Übersicht über die Messgrößen die in dieser Arbeit bestimmt werden.



**Abbildung 19:** Dosis-Volumen Histogramm. Beispielmessung von  $V_{20}$  der ipsilateralen Lunge.  $V_{20}$  bezeichnet den relativen Anteil des Volumens der Lunge (y-Achse in %), der 20 Gy erhält (x-Achse). In diesem Beispiel wäre  $V_{20} = 2,15\%$ .

## 8. Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde mit SPSS durchgeführt. Die Normalverteilung wurde nach Shapiro-Wilk untersucht. Der Wilcoxon-Test (z-Wert) wurde verwendet, um zu untersuchen, ob es zwischen den Bestrahlungsplänen Unterschiede gibt und ob diese signifikant sind. Ein Signifikanzwert (p-Werte) von  $p < 0,05$  wurde verwendet um zu testen, ob sich die untersuchten Variablenpaare signifikant unterscheiden. Teilt man den z-Wert des Wilcoxon-Tests durch die Wurzel des Testumfangs (n), so erhält man die Effektstärke nach Cohen. Diese kann man zu Rate ziehen, wenn Ergebnisse nur knapp signifikant sind.

Ob Faktoren wie die Lokalisation, die Tumorbewegung oder die Größe der PTV-Volumina mit der Dosisreduktion der gegateten Bestrahlung korrelieren, wurde mit Spearmans Rangkorrelationskoeffizient (r) überprüft.

Je näher r bei 1 liegt, desto stärker ist der Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen (Mukaka 2012). Für negative Korrelationen verhält es sich genau andersherum – je näher die Koeffizienten an  $r = -1$  liegen desto stärker sind die Zusammenhänge.

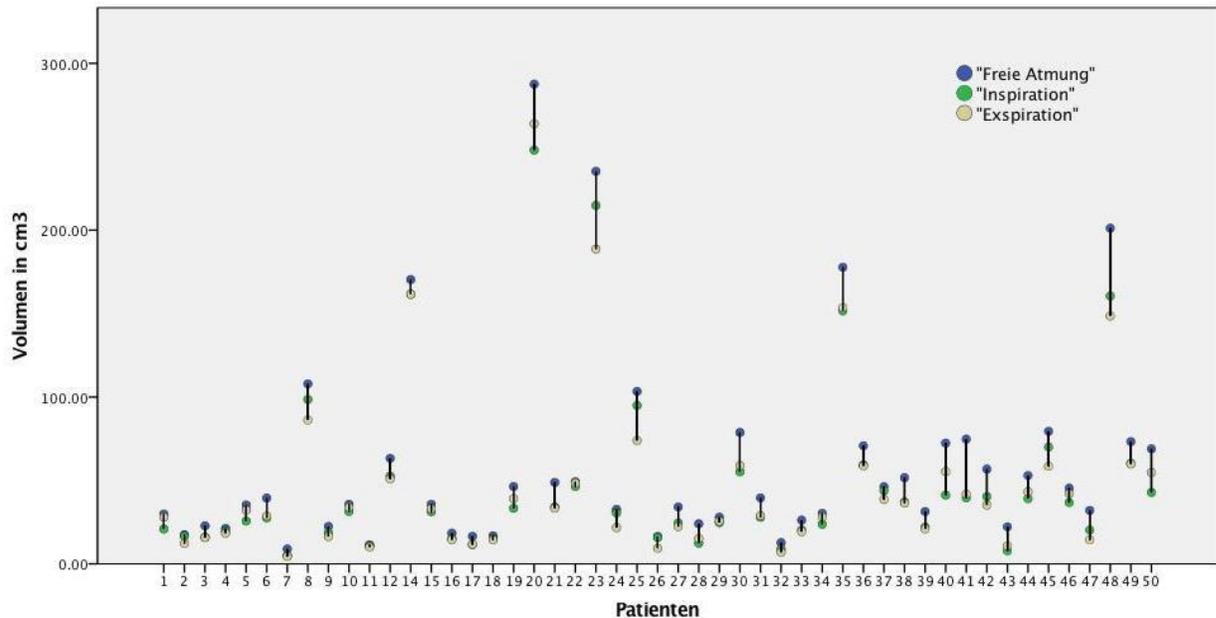
## V. Ergebnisse

### 1. PTV Volumina

Die Volumina der PTVs der drei Bestrahlungspläne jedes Patienten (n=49) wurden mit Eclipse 13.0 gemessen. Die Maßeinheit der PTVs ist cm<sup>3</sup>. Der Median ist in diesem Patientenkollektiv repräsentativer, da im Mittelwert die kleine Anzahl an PTVs die >100 cm<sup>3</sup> sind, zu viel Gewicht bekommen würden.

n = 49	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum
„Freie Atmung“	59,67	39,43	287,53	8,88
„Inspiration“	48,28	31,20	248,01	5,07
„Exspiration“	47,52	33,00	263,79	4,41

**Tabelle 6:** Übersicht der PTV-Volumina in cm<sup>3</sup>. Mittelwert, Median, Maximum und Minimum für die drei Bestrahlungspläne für alle Patienten (n=49).



**Abbildung 20:** Grafische Darstellung der PTV Volumina der drei Bestrahlungspläne für jeden Patienten. Auf der x-Achse sind die Patienten aufgetragen und auf der y-Achse die PTV Volumina in cm<sup>3</sup>.

Betrachtet man die PTVs anhand ihrer Lokalisation, so fällt auf, dass das PTV im „Gesamt“-Median der Lungenlappen von Ober- zu Unterlappen hin zunimmt. Auch die Reduktion der PTV Volumina der Gating-Fenster „Inspiration“ und „Expiration“ im Vergleich zu „Freie Atmung“ nimmt von Ober- zu Unterlappen zu.

n=49	Lokalisation	"Freie Atmung"	"Inspiration"	"Expiration"
<b>Oberlappen (n=18)</b>	Thorax	29,1 (11,4-170,4)	24,9 (10,7-161,6)	24,7 (10,0-161,6)
	"frei"	26,3 (17,5-39,4)	20,2 (15,9-27,5)	23,2 (12,3-32,3)
	Herz	58,4 (8,9-107,9)	51,8 (5,1-98,5)	45,3 (4,4-86,3)
	Bronchien	31,6 (16,8-46,3)	24,2 (15,1-33,3)	26,7 (14,3-39,1)
	<i>Gesamt</i>	26,3 (8,9-170,4)	20,2 (5,1-161,6)	23,2 (4,4-161,6)
<b>Mittellappen (n=14)</b>	Thorax	16,5	15,8	9,4
	"frei"	27,9 (12,7-78,7)	24,5 (8,9-55,2)	22,3 (6,9-59,0)
	Herz	168,2 (48,8-287,5)	141,1 (34,1-248,0)	148,6 (33,3-263,8)
	Bronchien	76,3 (32,6-235,3)	70,7 (30,6-214,8)	61,2 (21,7-188,7)
	<i>Gesamt</i>	36,8 (12,7-287,5)	29,3 (8,9-248,0)	27,3 (6,9-263,8)
<b>Unterlappen (n=17)</b>	Thorax	51,7 (30,3-177,8)	41,2 (22,0-151,7)	38,6 (21,0-153,6)
	"frei"	73,3 (32,0-201,2)	60,3 (20,3-160,6)	58,5 (14,4-148,6)
	Bronchien	69,0	42,8	54,8
	Zwerchfell	54,9 (22,2-74,8)	39,3 (7,7-40,3)	38,5 (10,8-43,2)
	<i>Gesamt</i>	56,8 (22,2-201,2)	40,3 (7,7-160,6)	42,2 (10,8-153,6)

**Tabelle 7:** PTV Volumina in cm<sup>3</sup> anhand ihrer Lokalisation. Angaben im Median (Minimum-Maximum). Unterteilt in Ober-, Mittel- und Unterlappen und ihre Subgruppen.

Zur Verdeutlichung der Volumenreduktion der Gating-PTVs zum Unterlappen hin, wurde die Differenz (Delta  $\Delta$ ) zwischen den Gating-Fenstern erstellt.

In 21 Fällen war die Volumenreduktion im Gating-Fenster grösser in „Inspiration“ und in 28 Fällen in „Expiration“.

n=49	Δ "Freie Atmung" - "Inspiration"	Δ "Freie Atmung" - "Expiration"	Δ "Inspiration" - "Expiration"
Oberlappen	4,8 (0,7-13,0)	4,6 (1,4-21,6)	0,4 (-7,1-12,3)
Mittellappen	9,0 (0,7-39,5)	10,8 (0,8-46,6)	0,9 (-15,8-26,1)
Unterbappen	13,9 (2,4-40,6)	14,2 (2,2-52,6)	0,5 (-14,1-12,0)
<i>Gesamt</i>	9,4 (0,7-40,6)	9,8 (0,8-52,6)	0,5 (-15,8-26,1)

**Tabelle 8:** Volumenreduktion des PTV in cm<sup>3</sup> zwischen den Gating-Fenstern und Unterschiede zwischen der Volumenreduktion der Gating-Fenster. Angaben im Median (Minimum-Maximum).

Der Wilcoxon-Test bestätigt, dass sich die PTVs zwischen „Freie Atmung“ und „Inspiration“ und „Freie Atmung“ und „Expiration“ signifikant unterscheiden ( $p < 0,01$ ). Zwischen „Inspiration“ und „Expiration“ ist die zentrale Tendenz allerdings nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,792$ ).

	p-Wert		
	Ober- & Mittellappen	Ober- & Unterlappen	Mittel- & Unterlappen
„Inspiration“	0,221	0,003	0,109
„Expiration“	0,030	0,001	0,551

**Tabelle 9:** p-Werte des Wilcoxon-Tests für die Untersuchung der zentralen Tendenzen der PTVs zwischen OL&ML, OL&UL und ML&UL innerhalb der Gating-Fenster „Inspiration“ und „Expiration“.

Es bestehen signifikante Unterschiede in der PTV-Reduktion zwischen Ober- und Unterlappen im Gating-Fenster „Inspiration“ und zwischen Ober- und Unterlappen und Ober- und Mittellappen in „Expiration“ (Tabelle 9). Mittels Spearmans Rangkorrelationskoeffizient wurde untersucht, ob es eine Korrelation zwischen der Lokalisation des Tumors von Oberlappen zum

Unterlappen hin und der PTV Volumenreduktion gibt. Die Ergebnisse waren dabei mit p-Werten <0,01 signifikant, der Korrelationskoeffizient betrug  $r=0,511$  für „Inspiration“ und  $r=0,515$  für „Expiration“. Betrachtet man nur Tumore mit einem PTV < 100 cm<sup>3</sup> (n=42 Patienten), so sind die Koeffizienten für „Inspiration“  $r=0,507$  und für Expiration  $r=0,585$ .

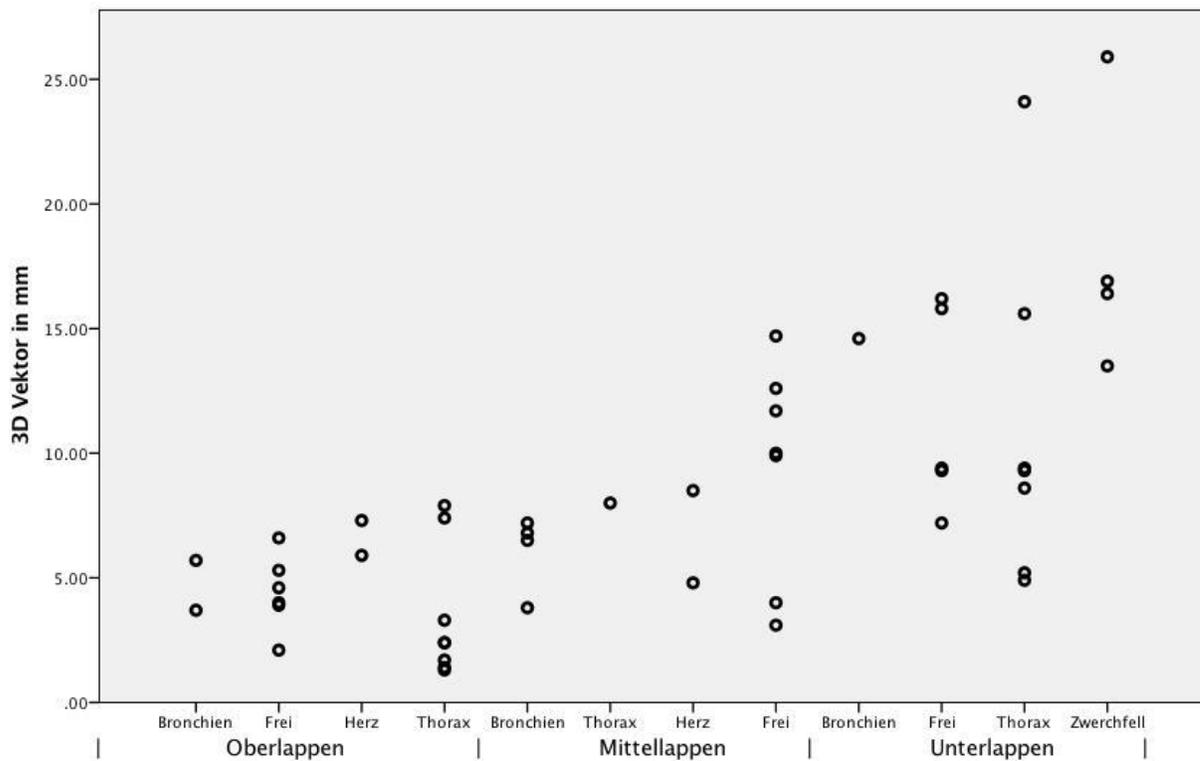
## 2. Tumorbewegung

n=49	Lokalisation	LR (mm)	AP (mm)	CC (mm)	3D (mm)
Oberlappen (n=18)	Thorax	0,9 (0,7-2,9)	1,3 (0,5-5,4)	1,5 (0,8-6,4)	2,4 (1,3-7,9)
	"frei"	1,5 (0,6-2,9)	2,6 (0,7-5,2)	2,7 (1,9-4,1)	4,3 (2,1-6,6)
	Herz	1,2 (1,0-1,3)	3,8 (2,6-4,9)	5,2 (5,2-5,2)	6,6 (5,9-7,3)
	Bronchien	1,2 (1,0-1,3)	2,7 (1,4-3,9)	3,6 (3,3-3,9)	4,7 (3,7-5,7)
	Gesamt	1,2 (0,6-2,9)	2,3 (0,5-5,2)	2,6 (0,8-5,2)	3,9 (1,3-7,9)
Mittellappen (n=14)	Thorax	2,4	3,3	6,9	8,0
	"frei"	1,3 (0,9-2,0)	3,1 (1,7-5,2)	9,5 (2,3-13,9)	10,0 (3,1-14,7)
	Herz	1,5 (1,1-1,8)	2,7 (1,7-3,7)	5,9 (4,4-7,4)	6,7 (4,8-8,5)
	Bronchien	0,8 (0,5-0,9)	1,6 (1,2-1,9)	6,4 (3,6-6,9)	6,7 (3,8-7,2)
	Gesamt	1,2 (0,5-2,4)	2,2 (1,2-5,2)	6,9 (2,3-13,9)	7,6 (3,1-14,7)
Unterlappen (n=17)	Thorax	1,9 (1,3-4,6)	2,0 (1,6-11,2)	7,4 (4,3-23,3)	9,3 (4,9-24,1)
	"frei"	2,1 (0,5-4,0)	2,3 (1,4-3,2)	9,1 (6,7-15,7)	9,4 (7,2-16,2)
	Bronchien	1,7	3,6	14,0	14,6
	Zwerchfell	3,0 (1,0-4,3)	3,4 (1,7-6,3)	15,7 (12,9-25,4)	16,7 (13,5-25,9)
	Gesamt	2,1 (0,5-4,6)	2,5 (1,4-11,2)	10,5 (4,3-25,4)	13,5 (4,9-25,9)
<b>Gesamt</b>		1,3 (0,5-4,6)	2,4 (0,5-11,2)	6,3 (0,7-25,4)	7,2 (1,3-25,9)

**Tabelle 10:** Mediane Bewegung (Min & Max) der Tumore in den drei Richtungen LR (links-rechts), AP (anterior-posterior) und CC (cranio-caudal) und des 3D-Vektors innerhalb der Subgruppen für die Tumorlokalisierung.

Durch die Bestimmung des Center of Mass (COM) der Tumore konnte die Tumorbewegung über die COM-Koordinaten verfolgt werden.

Die maximalen Bewegungen in LR-, AP- und CC-Richtung wurden berechnet und der 3D-Vektor der Tumorbewegungen erstellt.



**Abbildung 21:** Grafische Darstellung des 3D-Vektors der Tumorbewegung (y-Achse) für die Subgruppen der Tumorlokalisation (x-Achse).

Die LR und die AP Bewegung ist durch die Gruppen hinweg recht konstant, die Unterschiede sind nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Die CC Bewegung hingegen hat innerhalb der Raumrichtungen die größte Bewegung und steigt nach kaudal hin an. Zwischen OL und ML sowie OL und UL mit  $p < 0,01$  und zwischen ML und UL mit  $p = 0,025$  unterscheidet sich die CC-Bewegung signifikant. Das gleiche trifft auf den 3D-Vektor der Tumorbewegung zu: Zwischen OL und ML/UL war  $p < 0,01$  und zwischen ML und UL  $p = 0,022$ . Die Korrelation zwischen CC-Bewegung und 3D-Vektor ist sehr stark mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von  $r = 0,981$  ( $p < 0,01$ ).

Tumore die sich im OL in „Herz“-Nähe befinden zeigen eine CC-Bewegung, die weit über dem Median des Gesamtkollektivs der im OL befindlichen Tumore liegt: 5,2 mm in CC-Richtung bei 2,6 mm Gesamtbewegung im OL. Im ML befinden sie sich im Median unter der Gesamtbewegung der Tumore des ML.

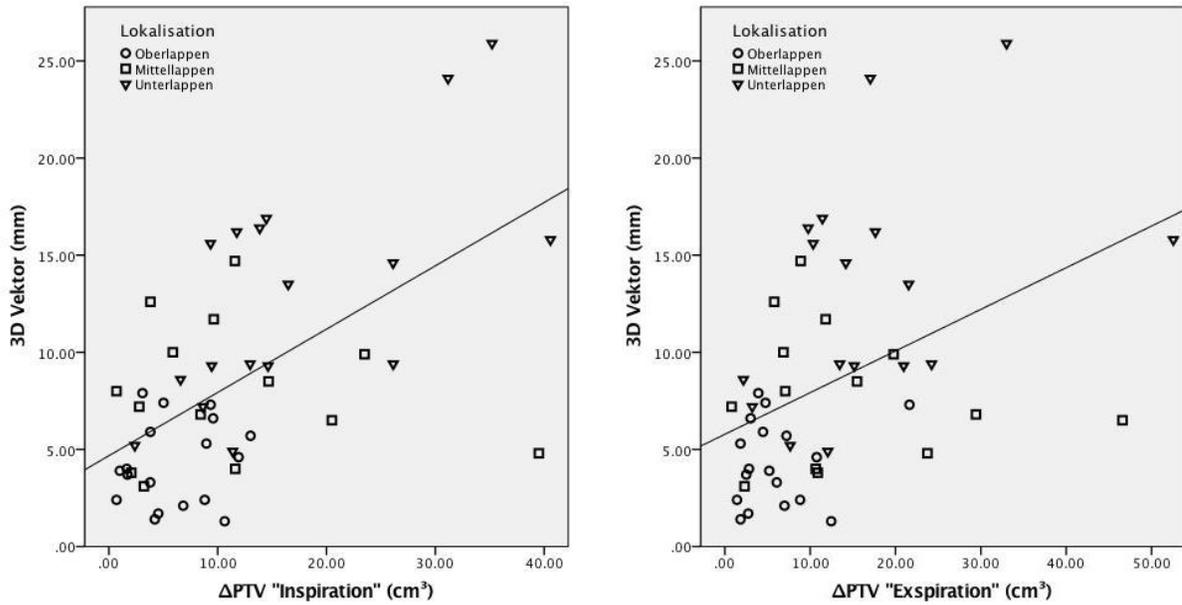
Um zu untersuchen, ob zwischen dem 3D-Vektor der Tumorbewegung und der CC-Bewegung sowie der PTV-Reduktion in den Gating-Fenstern im Vergleich zu „Freie Atmung“ eine Korrelation besteht, wurde Spearmans Korrelationskoeffizient berechnet. Das geschah unter der Annahme, dass eine größere Tumorbewegung eine stärkere Volumenreduktion im PTV der Gating-Fenster hervorruft. Die Untersuchungen wurden für alle Patienten (n=49) und für Patienten mit PTV <100 cm<sup>3</sup> (n=42) durchgeführt.

	Korrelationskoeffizient (r)			
	ΔPTV „Alle“ „Inspiration“	ΔPTV<100 cm <sup>3</sup> „Inspiration“	Δ PTV „Alle“ „Expiration“	Δ PTV<100 cm <sup>3</sup> „Expiration“
CC-Bewegung	0,546	0,584	0,504	0,572
3D-Vektor	0,549	0,604	0,478	0,556

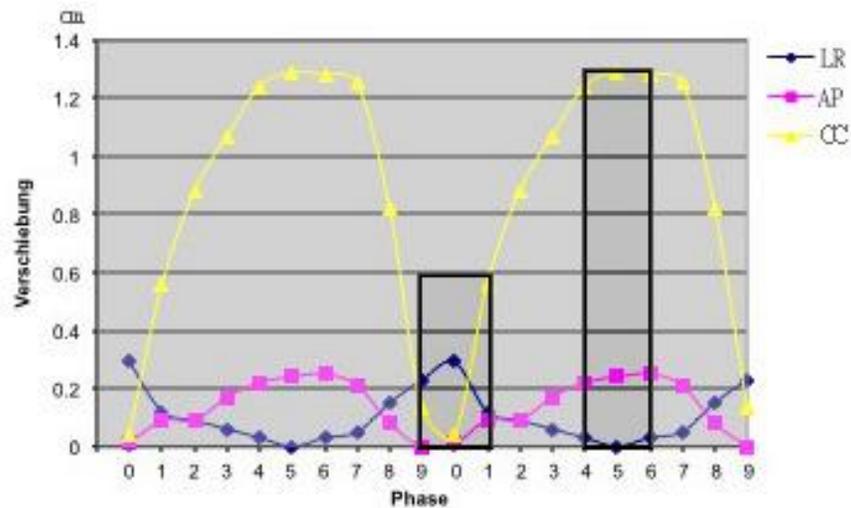
**Tabelle 11:** Spearmans Korrelationskoeffizient für Korrelationen zwischen CC-Bewegung, sowie 3D-Vektor und PTV-Reduktionen der Gating-Fenster „Inspiration“ und „Expiration“ mit gesamten Patientenkollektiv (n=49) und PTV<100 cm<sup>3</sup> (n=42).

Die Korrelationskoeffizienten sind alle positiv, was für die Annahme spricht. Die Korrelationen liegen um r=0,5 was für einen mäßig bis starken Zusammenhang spricht.

Die Korrelationen zwischen dem 3D-Vektor und der Volumenreduktion der PTVs in den Gating-Fenstern wurde zur Veranschaulichung in Abbildung 22 dargestellt.



**Abbildung 22:** Grafische Darstellung der Korrelationen zwischen dem 3D-Vektor und der Reduktion des Planungsvolumens ( $\Delta$ PTV) in den Gating-Fenstern.



**Abbildung 23:** Residualbewegung im Gating-Fenster „Inspiration“ (Phase 9,0,1  $\cong$  90%,0%,10%) und „Expiration“ (Phase 4,5,6  $\cong$  40%,50%,60%). Die Residualbewegung in „Expiration“ ist bei diesem Beispielpatienten sehr gering.

Die Gating-Fenster geben nur einen Ausschnitt der Tumorbewegung wieder. Die Residualbewegung bezeichnet diejenige Bewegung, die von der gesamten Bewegung in den Gating-Fenstern übrigbleibt (Abbildung 23). Daher wurden in folgender Tabelle 12 die gesamten

Tumorbewegungen in „Freier Atmung“ den Residualbewegungen in den Gating-Fenstern gegenübergestellt.

n=49	Gating-Fenster	LR (mm)	AP (mm)	CC (mm)	3D (mm)
<b>Oberlappen</b>	"Freie Atmung"	1,2 (0,6-2,9)	2,3 (0,5-5,2)	2,6 (0,8-5,2)	3,9 (1,3-7,9)
	"Inspiration"	0,5 (0,3-1,6)	0,6 (0,1-2,3)	0,9 (0,1-3,8)	1,7 (0,7-4,1)
	"Expiration"	0,3 (0,0-1,3)	0,6 (0,1-1,9)	1,0 (0,1-1,8)	1,5 (0,3-2,6)
<b>Mittellappen</b>	"Freie Atmung"	1,2 (0,5-2,4)	2,2 (1,2-5,2)	6,9 (2,3-13,9)	7,6 (3,1-14,7)
	"Inspiration"	0,5 (0,2-1,7)	1,1 (0,2-3,0)	3,0 (1,1-5,7)	3,0 (1,3-6,0)
	"Expiration"	0,2 (0,0-0,9)	0,7 (0,2-1,8)	1,3 (0,3-3,7)	1,6 (0,6-4,1)
<b>Unterbappen</b>	"Freie Atmung"	2,1 (0,5-4,6)	2,5 (1,4-11,2)	10,5 (4,3-25,4)	13,5 (4,9-25,9)
	"Inspiration"	1,0 (0,1-3,3)	1,2 (0,3-5,4)	4,1 (2,1-13,7)	4,7 (2,9-14,3)
	"Expiration"	0,7 (0,0-1,6)	0,6 (0,2-6,7)	3,3 (0,4-12,3)	3,4 (0,5-12,6)
<b>Gesamt</b>	"Freie Atmung"	1,3 (0,5-4,6)	2,4 (0,5-11,2)	6,3 (0,7-25,4)	7,2 (1,3-25,9)
	"Inspiration"	0,6 (0,1-3,3)	1,0 (0,1-5,4)	2,9 (0,1-13,7)	3,1 (0,7-14,3)
	"Expiration"	0,4 (0,0-1,6)	0,6 (0,1-6,7)	1,3 (0,1-12,3)	1,6 (0,3-12,6)

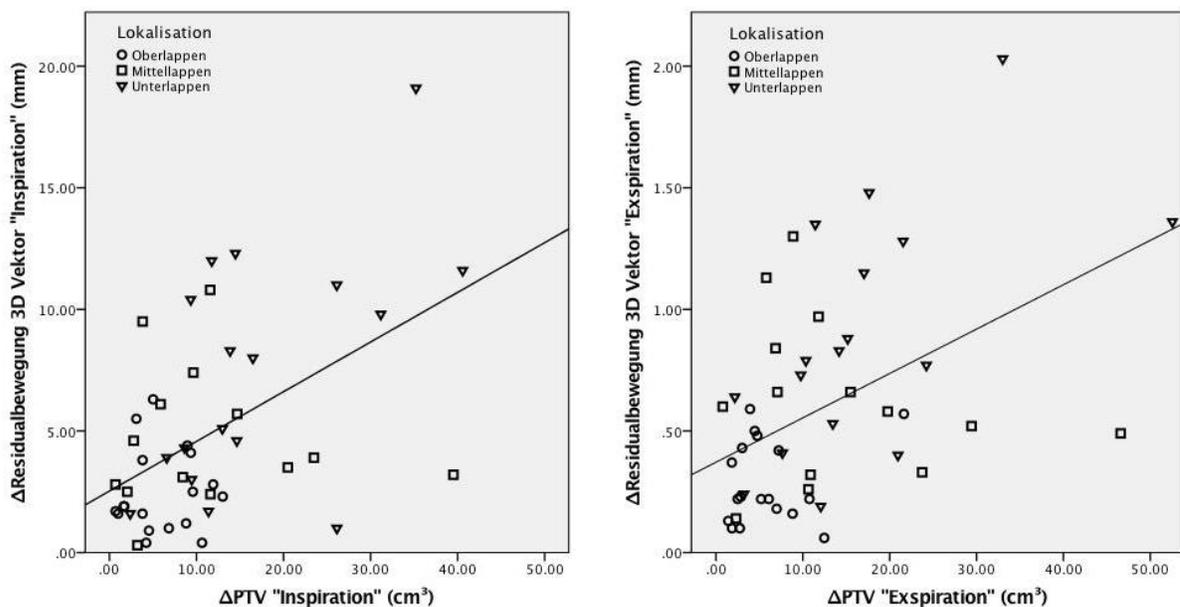
**Tabelle 12:** Residualbewegungen der Gating-Fenster „Inspiration“ und „Expiration“ gegenüber den Tumorbewegungen in „Freie Atmung“ in den einzelnen Lungenlappen und Gesamt. Die Residualbewegungen sind geringer als die in „Freie Atmung“. „Expiration“ zeigt geringere Bewegungen als „Inspiration“ in allen Richtungen, außer in anterior-posterior (AP) und cranio-caudal (CC) Richtung im Oberlappen. Angaben im Median (Minimum-Maximum).

Die zentralen Tendenzen aller Bewegungsrichtungen zwischen „Inspiration“ und „Expiration“ und „Freie Atmung“ unterscheiden sich laut Wilcoxon-Test signifikant ( $p < 0,01$ ). Die Residualbewegung ist also signifikant geringer als die Gesamtbewegung. Die Expirationsphase gilt als stabiler und länger. Die Daten unterscheiden sich auch zwischen den Gating-Fenstern signifikant ( $p < 0,01$ ). Die „Expiration“ zeigt geringere Werte als die „Inspiration“.

Betrachtet man die Bewegung der Tumore aller Lungenlappen („Gesamt“), entspricht der 3D-Vektor in „Expiration“ im Median ca. 22% der Bewegung in „Freie Atmung“. Die Reduktion beträgt im Median also ca. 78%. Für „Inspiration“ ist die Reduktion des 3D-Vektor im Median ca. 56%.

„Alle“ (n=49)	$\Delta$ PTV "Alle"	$\Delta$ PTV <100 cm <sup>3</sup>	$\Delta$ PTV "Alle"	$\Delta$ PTV <100cm <sup>3</sup>
„<100 cm <sup>3</sup> “ (n=42)	"Inspiration"	"Inspiration"	"Expiration"	"Expiration"
$\Delta$ Residualbewegung	r=0,463 p<0,01	r=0,555 p<0,01	r=0,467 p<0,01	r=0,494 p<0,01

**Tabelle 13:** Korrelationskoeffizient nach Spearman mit Signifikanz für die Korrelation zwischen der Differenz der PTV ( $\Delta$ PTV) zwischen den Gating-Fenstern und „Freie Atmung“ und der Differenz des 3D-Vektors der Tumorbewegung ( $\Delta$  Residualbewegung) zwischen den Gating-Fenstern und „Freie Atmung“.



**Abbildung 24:** Grafische Darstellung der Korrelation zwischen der Differenz des 3D-Vektors der Tumorbewegung ( $\Delta$  Residualbewegung) und der Planungsvolumina ( $\Delta$ PTV) der Gating-Fenster.

Untersucht man die Korrelation der Differenz (Delta  $\Delta$ ) der Gesamtbewegung und der Residualbewegung des 3D-Vektors mit den PTV-Reduktionen für die Gating-Fenster, erhält man eine positive Korrelation. Je grösser die Differenz zwischen Gesamtbewegung und Residualbewegung des 3D-Vektors ist, desto grösser die Volumenreduktion des PTV für die

Gating-Fenster (siehe Tabelle 13). Abbildung 24 zeigt die Korrelation zwischen der Differenz des 3D-Vektors der Tumorbewegung ( $\Delta$  Residualbewegung) und der Planungsvolumina ( $\Delta$ PTV) der Gating-Fenster.

### 3. Dosisbestimmung

#### 3.1 PTV

Innerhalb der zwei Gating-Fenster und freier Atmung war die Dosiserfassung der PTVs sehr ähnlich. Für die Qualität der Pläne ist eine adäquate Abdeckung der PTVs wichtig. Die Messgröße D98 ist diejenige Dosis in Gy, die 98% des PTVs erreicht und eignet sich zur Qualitätsprüfung.

Weitere PTV-Messgrößen, die in dieser Hinsicht zu Rate gezogen werden können, sind D<sub>2</sub>, die Dosis, die 2% des Volumens erreicht, und das D<sub>mean</sub> des PTVs, die mittlere Dosis. Die Werte werden auf Schwankungen innerhalb der Gating-Fenster um den Median überprüft, daher werden die Differenzen (Delta  $\Delta$ ) dieser Werte berechnet und das Minimum und Maximum der Differenzen.

n=49	PTV D98 in Gy	PTV D2 in Gy	PTV D <sub>mean</sub> in Gy
$\Delta$ „Freie Atmung“ – „Inspiration“ & „Expiration“	0,03 (0,00-0,18)	0,29 (0,00-2,56)	0,12 (0,00-1,51)

**Tabelle 14:** PTV-Messgrößen zur Qualitätsüberprüfung der Bestrahlungspläne. D98, D<sub>2</sub> und D<sub>mean</sub> in Gy angegeben im Median (Minimum-Maximum).

#### 3.2 Lunge

Für die ipsilaterale Lunge wurden folgende Dosis-Parameter bestimmt: Zum einen D<sub>mean</sub> und zum anderen V<sub>40</sub>, V<sub>30</sub>, V<sub>20</sub>, V<sub>10</sub>.

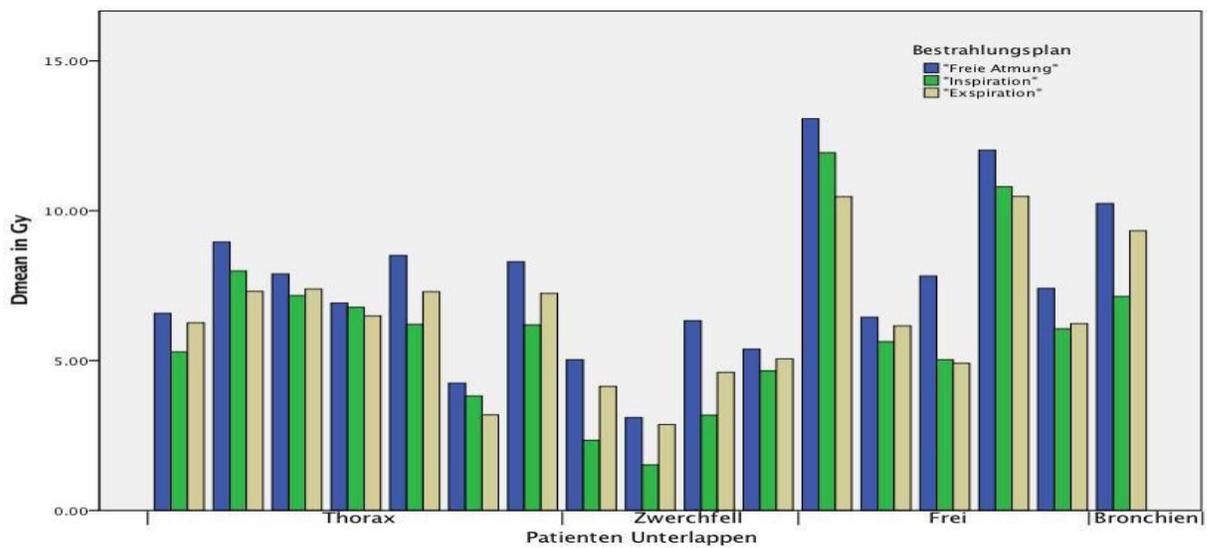
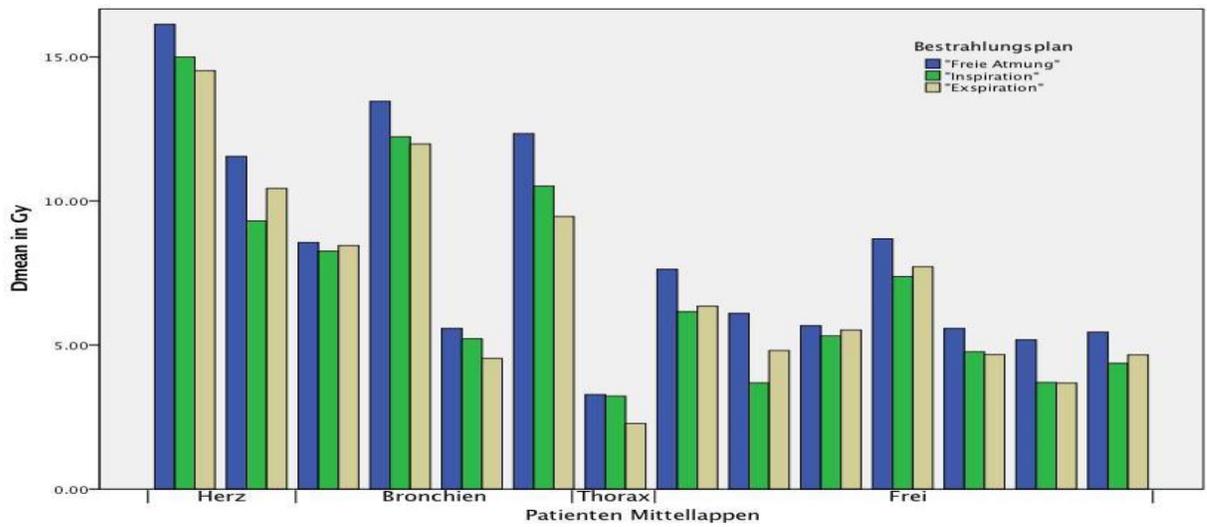
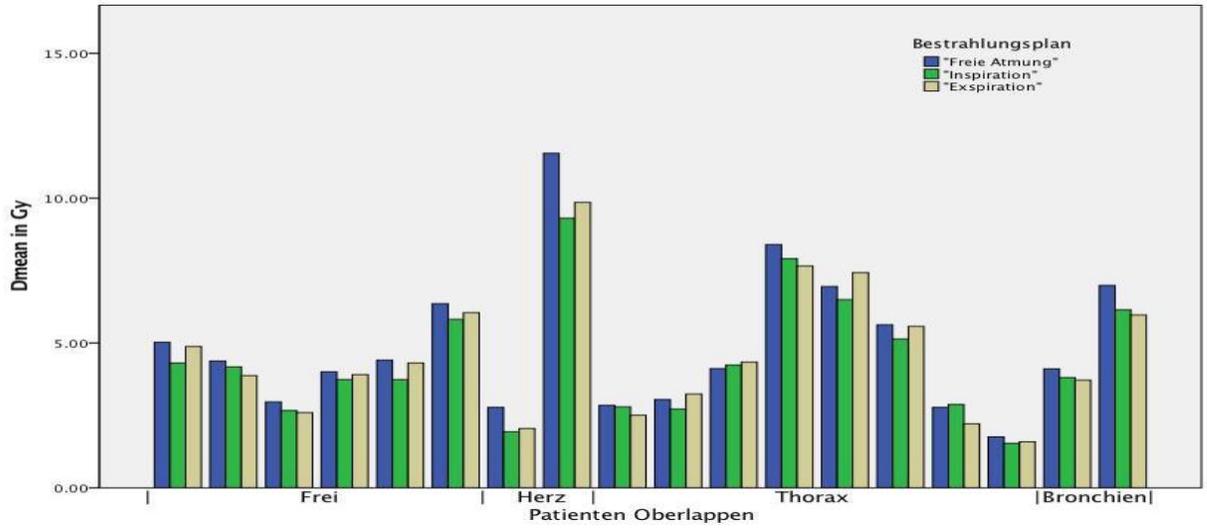


Abbildung 25: Grafische Darstellung von  $D_{mean}$  der drei Bestrahlungspläne für die drei Lungenlappen.

n=49	Gate	D <sub>mean</sub> (Gy)	V <sub>40</sub> (%)	V <sub>30</sub> (%)	V <sub>20</sub> (%)	V <sub>10</sub> (%)
Oberlappen	"Frei"	4,3 (1,8-11,6)	1,7 (0,5-9,1)	2,9 (0,9-13,5)	6,2 (1,7-21,2)	14,6 (4,4-35,0)
	"Insp"	4,0 (1,5-9,3)	1,5 (0,3-5,6)	2,6 (0,6-9,6)	5,5 (1,3-16,5)	13,8 (3,7-30,1)
	"Exsp"	4,1 (1,6-9,9)	1,6 (0,3-6,6)	2,9 (0,6-10,6)	5,8 (1,3-17,6)	13,2 (3,7-30,7)
Mittellappen	"Frei"	7,6 (5,2-16,1)	3,2 (1,9-13,1)	5,7 (3,3-22,5)	11,3 (6,0-34,9)	24,5 (14,7-47,9)
	"Insp"	6,2 (3,7-15,0)	2,2 (0,9-10,1)	4,1 (1,9-18,4)	8,3 (3,8-32,2)	19,3 (9,2-47,5)
	"Exsp"	6,4 (3,7-14,5)	2,4 (1,1-11,4)	4,4 (1,9-19,9)	9,0 (3,5-31,6)	19,5 (8,9-43,7)
Unterlappen	"Frei"	7,4 (3,1-13,1)	3,4 (1,4-9,3)	5,4 (2,7-15,3)	10,7 (5,3-24,7)	26,1 (8,8-40,2)
	"Insp"	6,1 (1,5-11,9)	2,1 (0,3-7,9)	3,6 (0,7-13,0)	7,3 (1,7-23,5)	19,7 (3,9-38,4)
	"Exsp"	6,3 (2,9-10,5)	2,6 (0,8-6,9)	4,1 (1,3-11,3)	8,2 (3,7-18,2)	23,2 (8,3-34,6)
Gesamt	"Frei"	6,3 (1,8-16,1)	2,4 (0,5-13,1)	4,3 (0,9-22,5)	8,3 (1,7-34,9)	20,3 (4,4-47,9)
	"Insp"	5,2 (1,5-15,0)	1,8 (0,3-10,1)	3,4 (0,6-18,4)	6,4 (1,3-32,2)	17,3 (3,7-47,5)
	"Exsp"	5,5 (1,6-14,5)	2,3 (0,3-11,4)	4,0 (0,6-19,9)	7,5 (1,3-31,6)	17,0 (3,7-43,7)

Gate = Gating-Fenster, „Frei“ = „Freie Atmung“, „Insp“ = „Inspiration“, „Exsp“ = „Exspiration“.

**Tabelle 15:** Median (Minimum-Maximum) der Lungenparameter: D<sub>mean</sub>, V<sub>40</sub>, V<sub>30</sub>, V<sub>20</sub> und V<sub>10</sub>. Unterteilt nach Gating-Fenstern innerhalb der Lokalisationen.

Abbildung 25 zeigt D<sub>mean</sub> der Lunge für die drei Bestrahlungsfenster, sortiert nach Lokalisation in den Lungenlappen und den Subgruppen. Tabelle 15 stellt die Ergebnisse für die drei Bestrahlungspläne im Median (Minimum und Maximum) dar. Die Ergebnisse sind nach Oberlappen, Mittellappen, Unterlappen und Gesamt sortiert.

Die zentralen Tendenzen zwischen „Freie Atmung“ und den Gating-Fenstern sowie innerhalb der Gating-Fenster wurden mittels Wilcoxon-Tests untersucht. Zwischen „Freie Atmung“ und den Gating Fenstern sind die Unterschiede in allen Lungenlappen und im Gesamtkollektiv für alle Parameter signifikant ( $p < 0,01$ ). Die Dosisparameter sind also alle signifikant geringer in den Gating-Fenstern als in „Freie Atmung“. Innerhalb der Gating-Fenster sind die Unterschiede in der Regel nicht signifikant. Manche Parameter haben p-Werte, die knapp  $< 0,05$  sind und wären damit signifikant, die Effektstärke nach Cohen ist dabei aber sehr gering.

Die Differenzen zwischen „Freie Atmung“ und den Gating-Fenstern sind im Oberlappen im Median gering. Im Mittel- und Unterlappen ähneln sich die Differenzen im Median und sind stärker als im Oberlappen. Das Gating-Fenster „Inspiration“ weist im Median insgesamt geringere Werte auf als „Exspiration“, außer in  $V_{10}$  im Oberlappen und in Gesamt.

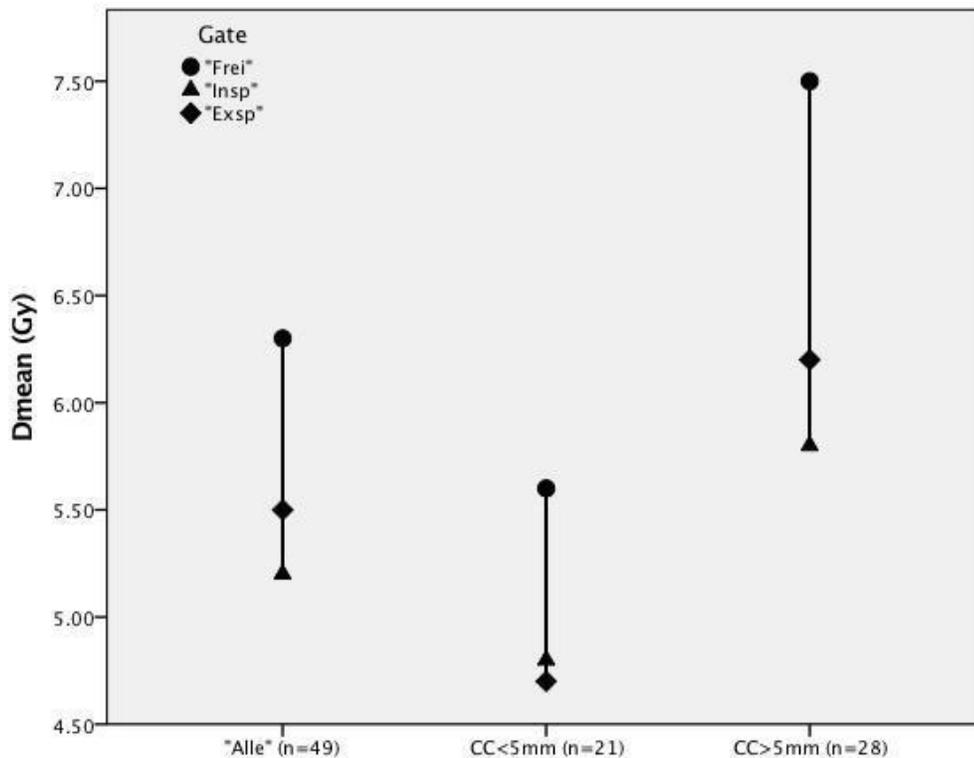
Das Patientenkollektiv wurde auf Tumorbewegungen in CC-Richtung  $> 5$  mm durchsucht. 28 Patienten wiesen diese CC-Bewegung auf. Demnach weisen 21 Patienten eine CC-Bewegung von  $< 5$  mm auf. Nachfolgend werden die Dosisparameter der Lunge in Tabelle 16 für die verkleinerten Patientenkollektiv aufgeführt.

	Gate	D <sub>mean</sub> (Gy)	V <sub>40</sub> (%)	V <sub>30</sub> (%)	V <sub>20</sub> (%)	V <sub>10</sub> (%)
Gesamt CC > 5mm	"Frei"	7,5 (2,8-13,5)	3,2 (0,5-9,3)	5,3 (1,0-15,3)	10,4 (2,2-26,4)	25,7 (7,0-47,9)
	"Insp"	5,8 (1,5-12,2)	2,1 (0,3-7,9)	3,5 (0,6-13,0)	7,1 (1,3-22,8)	19,3 (3,9-42,9)
	"Exsp"	6,2 (2,1-12,0)	2,5 (0,3-6,9)	4,1 (0,6-11,3)	8,1 (1,3-22,1)	22,1 (4,4-43,7)
Gesamt CC < 5mm	"Frei"	5,6 (1,8-16,1)	2,0 (0,6-13,1)	3,6 (0,9-22,5)	7,0 (1,7-34,9)	16,9 (4,4-46,4)
	"Insp"	4,8 (1,5-15,0)	1,5 (0,4-10,1)	3,0 (0,7-18,4)	6,1 (1,3-32,2)	15,7 (3,7-47,5)
	"Exsp"	4,7 (1,6-14,5)	1,9 (0,4-11,4)	3,2 (0,7-19,9)	6,6 (1,3-31,6)	16,3 (3,7-42,2)

Gate = Gating-Fenster, „Frei“ = „Freie Atmung“, „Insp“ = „Inspiration“, „Exsp“ = „Exspiration“.

**Tabelle 16:** Lungenparameter für die verkleinerten Patientenkollektive mit der Voraussetzung  $CC > 5$  mm (n=28) und  $CC < 5$  mm (n=21).

Abbildung 26 stellt den Median von  $D_{\text{mean}}$  der ipsilateralen Lunge der drei Bestrahlungspläne für das gesamte und die verkleinerten Patientenkollektive dar.



**Abbildung 26:** Vergleich von  $D_{\text{mean}}$  für gesamtes (n=49) und verkleinerte Patientenkollektive CC > 5mm (n=28) und CC < 5mm (n=21).

Zur Verdeutlichung der Unterschiede zwischen dem gesamten (n=49) und den reduzierten Patientenkollektiven mit der Voraussetzung einer CC-Bewegung >5 mm (n=28) und < 5 mm (n=21), wurden die Differenzen (Delta  $\Delta$ ) zwischen „Freie Atmung“ und den Gating-Fenstern „Inspiration“ und „Expiration“ gebildet (Tabelle 17).

Das  $\Delta D_{\text{mean}}$  entspricht also der Dosisreduktion für die Gating-Fenster und das  $\Delta V_{40-10}$  der Reduktion des relativen Volumenanteils, das 40-10 Gy erhält.

Für Tumore mit einer CC-Bewegung von > 5 mm lässt sich in den Gating-Fenstern im Vergleich zu „Freie Atmung“ eine höhere Dosisreduktion, bzw. Reduktion des Volumens, das eine

bestimmte Dosis erhält, erzielen. Tumore mit einer CC-Bewegung < 5 mm weisen dagegen niedrige Reduktionen der Lungenparameter auf.

Um die Korrelation zwischen CC-Bewegung, sowie 3D-Bewegungsvektor und Dosis- ( $\Delta D_{\text{mean}}$ ), bzw. Volumenreduktion ( $\Delta V_{40-10}$ ) zu untersuchen, wurde Spearmans Korrelationskoeffizient für das gesamte Patientenkollektiv erstellt (Tabelle 18).

	$\Delta$	<b>Dmean (Gy)</b>	<b>V40 (%)</b>	<b>V30 (%)</b>	<b>V20 (%)</b>	<b>V10 (%)</b>
<b>Alle (n=49)</b>	„Frei“ –					
	„Insp“	0,8 (-0,1-3,2)	0,7 (-0,1-3,5)	1,1 (-0,2-4,1)	1,7 (-0,2-5,6)	2,0 (-1,1-14,9)
	„Frei“ –					
	„Exsp“	0,8 (-0,5-2,9)	0,6 (-0,4-2,9)	0,9 (-0,5-4,0)	1,6 (-1,0-6,5)	2,6 (-1,2-11,1)
<b>CC &gt;5mm (n=28)</b>	„Frei“ –					
	„Insp“	1,3 (-0,1-3,2)	1,2 (0,1-3,5)	1,9 (0,1-3,9)	3,0 (0,1-5,6)	4,5 (-0,8-14,9)
	„Frei“ –					
	„Exsp“	1,1 (0,1-2,9)	0,8 (0,0-2,9)	1,3 (0,1-4,0)	2,1 (-0,2-6,5)	3,6 (-0,2-11,1)
<b>CC &lt;5mm (n=21)</b>	„Frei“ –					
	„Insp“	0,4 (-0,1-1,1)	0,3 (-0,1-3,0)	0,4 (-0,2-,41)	0,9 (-0,2-3,0)	1,2 (-1,1-3,0)
	„Frei“ –					
	„Exsp“	0,3 (-0,5-1,6)	0,3 (-0,4-1,7)	0,4 (-0,5-2,6)	0,6 (-1,0-3,3)	1,1 (-1,2-4,2)

„Frei“ = „Freie Atmung“, „Insp“ = „Inspiration“, „Exsp“ = „Expiration“.

**Tabelle 17:** Differenzen in den Lungenparametern zwischen „Freie Atmung“ und den Gating-Fenstern „Inspiration“ und „Expiration“ für das gesamte Patientenkollektiv (n=49) und für die verkleinerten Patientenkollektive mit der Voraussetzung CC-Bewegung >5 mm (n=28) und < 5 mm (n=21).

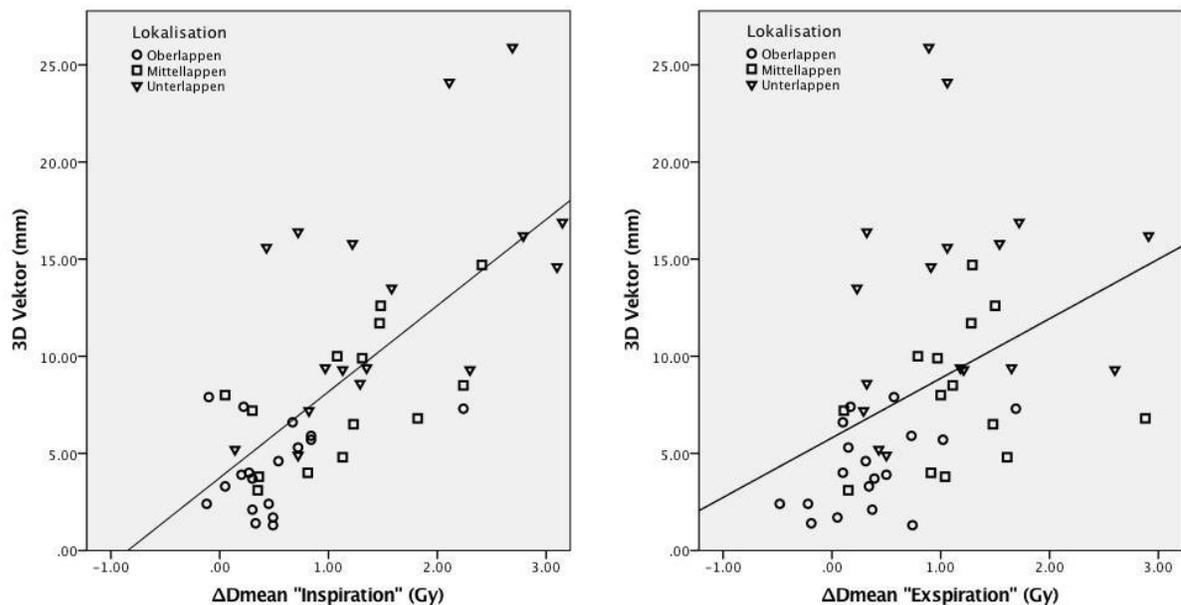
Außerdem wurde die LR- und AP-Bewegungsrichtung untersucht, um herauszufinden, ob es auch hier Zusammenhänge hinsichtlich Dosis-, bzw. Volumenreduktion gibt. Die Ergebnisse für die LR-Richtung waren alle nicht signifikant. In AP-Richtung gab es signifikante Werte, die allerdings einen schwachen Korrelationskoeffizienten aufwiesen und damit auf keine starken Zusammenhänge zwischen der Bewegung und einer Dosis-, bzw. Volumenreduktion schließen lassen.

n=49		Korrelationskoeffizient (r)			
		LR	AP	CC	3D
$\Delta D_{\text{mean}}$	"Frei" - "Insp"	0,262	0,361	0,710*	0,681*
	"Frei" - "Exsp"	0,127	0,359	0,582*	0,547*
$\Delta V_{40}$	"Frei" - "Insp"	0,231	0,343*	0,569*	0,550*
	"Frei" - "Exsp"	0,038	0,334*	0,481*	0,449*
$\Delta V_{30}$	"Frei" - "Insp"	0,256	0,363*	0,588*	0,570*
	"Frei" - "Exsp"	0,099	0,369*	0,519*	0,487*
$\Delta V_{20}$	"Frei" - "Insp"	0,266	0,372*	0,641*	0,619*
	"Frei" - "Exsp"	0,101	0,333*	0,517*	0,484*
$\Delta V_{10}$	"Frei" - "Insp"	0,131	0,256	0,611*	0,581*
	"Frei" - "Exsp"	0,158	0,310*	0,606*	0,569*

„Frei“ = „Freie Atmung“, „Insp“ = „Inspiration“, „Exsp“ = „Expiration“. \* kennzeichnet signifikante Werte (p<0,05)

**Tabelle 18:** Korrelationskoeffizienten (r) für Korrelationen nach Spearman zwischen den Bewegungen (LR, AP, CC und 3D) und Dosisreduktionen ( $\Delta D_{\text{mean}}$ ) und Reduktionen des Volumens, das eine bestimmte Dosis erhält ( $\Delta V_{40-10}$ ).

Die Korrelationen zwischen der CC-Bewegung, dem 3D-Vektor und  $\Delta D_{\text{mean}}$  und  $\Delta V_{40-10}$  waren mit p-Werten  $<0,01$  alle signifikant. Die Korrelationskoeffizienten reichen von  $r=0,449$  bis  $r=0,710$  und entsprechen damit mäßigen bis starken Korrelationen. Je grösser also die Bewegung in CC-Richtung oder der 3D-Vektor ist, desto stärker die Dosisreduktion von  $D_{\text{mean}}$  der Lunge, bzw. die Reduktion des relativen Volumens, das 40-10 Gy erhält. Der stärkste Zusammenhang wurde zwischen der CC-Bewegung und der Dosisreduktion ( $\Delta D_{\text{mean}}$ ) von "Freie Atmung" und "Inspiration" gefunden, mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r=0,710$  bei  $p<0,01$ . Abbildung 26 zeigt den Zusammenhang zwischen dem 3D-Vektor und der Dosisreduktion ( $\Delta D_{\text{mean}}$ ) beider Gating Fenster.



**Abbildung 27:** Grafische Darstellung der Korrelation zwischen  $\Delta D_{\text{mean}}$  "Inspiration" in Gy und der 3D-Bewegung in mm.

In Abschnitt 2 der Ergebnisse wurde ein Zusammenhang zwischen der CC-Bewegung oder des 3D-Vektors der Tumore und der Volumenreduktion der PTVs ( $\Delta \text{PTV}$ ) in den Gating-Fenstern gezeigt. Nachdem die Tumorbewegung und die Reduktion der Lungenparameter beschrieben wurden, soll im Hinblick darauf auch die Volumenreduktion der PTVs auf Zusammenhänge mittels Spearmans Korrelationskoeffizienten untersucht werden.

Die Annahme ist, dass je grösser die Volumenreduktion der PTVs in den Gating-Fenstern im Vergleich zur „Freien Atmung“ ist, desto grösser ist die Reduktion der Lungenparameter  $D_{\text{mean}}$  und  $V_{40-10}$ .

	Korrelationskoeffizient (r)			
	$\Delta$ PTV "Alle" "Inspiration"	$\Delta$ PTV<100 cm <sup>3</sup> "Inspiration"	$\Delta$ PTV "Alle" "Expiration"	$\Delta$ PTV <100 cm <sup>3</sup> "Expiration"
„Alle“ (n=49) „<100 cm <sup>3</sup> “ (n=42)				
$\Delta D_{\text{mean}}$	0,742*	0,811*	0,747*	0,696*
$\Delta V_{40}$	0,833*	0,879*	0,798*	0,752*
$\Delta V_{30}$	0,827*	0,864*	0,795*	0,750*
$\Delta V_{20}$	0,797*	0,861*	0,781*	0,740*
$\Delta V_{10}$	0,487*	0,724*	0,710*	0,667*

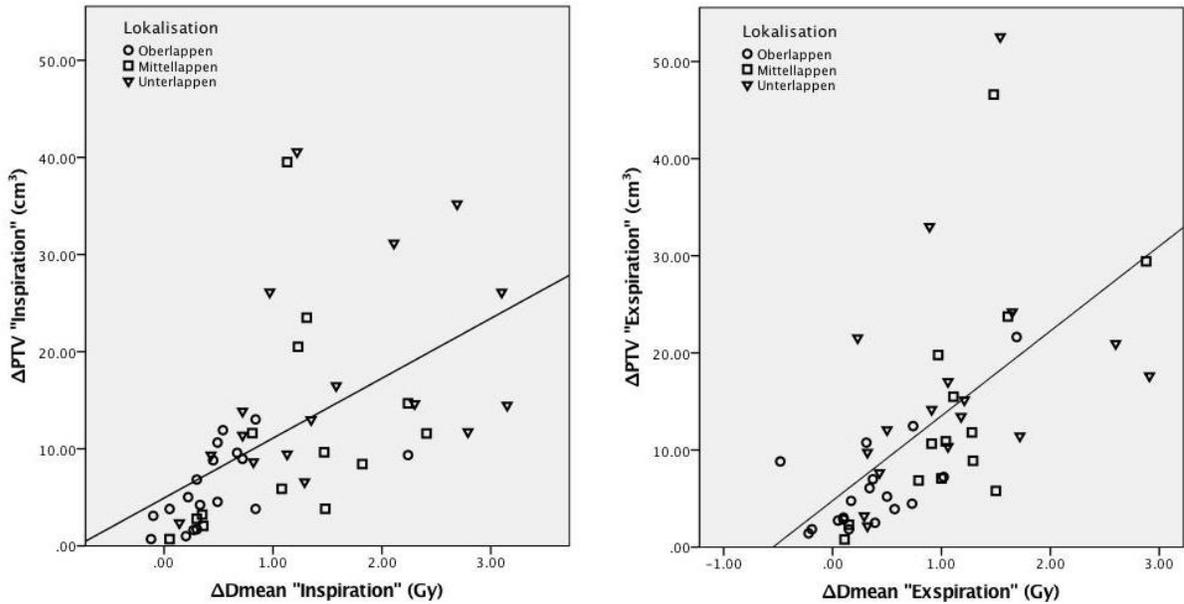
\* kennzeichnet signifikante Werte (p<0,05)

**Tabelle 19:** Korrelationskoeffizienten (r) zeigen die Zusammenhänge zwischen der Volumenreduktion  $\Delta$  PTV des gesamten (n=49) und des reduzierten (<100 cm<sup>3</sup>) Patientenkollektivs (n=42) und der Reduktion der Lungenparameter in den Gating-Fenstern.

Die Korrelationskoeffizienten zeigen zumeist Werte um r=0,7-0,8 was für eine starke bis sehr starke Korrelation spricht (Tabelle 19). Die Werte sind alle signifikant. Es gibt also starke Zusammenhänge zwischen der PTV-Reduktion durch die Gating-Fenster und der Reduktion der Lungenparameter.

Für „Inspiration“ gibt es stärkere Korrelationen mit dem verkleinerten Patientenkollektiv PTV<100 cm<sup>3</sup> (n=42) im Vergleich zu PTV „Alle“ (n=49). „Expiration“ weist im Gegensatz dazu geringere Korrelationen auf.

Abbildung 28 zeigt die Korrelation zwischen der Reduktion der Planungsvolumina ( $\Delta$ PTV) und der mittleren Lungendosis ( $\Delta D_{\text{mean}}$ ) der Gating-Fenster.



**Abbildung 28:** Grafische Darstellung der Korrelation zwischen der Reduktion der Planungsvolumina ( $\Delta PTV$ ) und der mittleren Lungendosis ( $\Delta D_{\text{mean}}$ ) der Gating-Fenster.

### 3.3 Thorax

	V(cm <sup>3</sup> )30 "Frei"	V(cm <sup>3</sup> )30 "Insp"	V(cm <sup>3</sup> )30 "Exsp"	V(cm <sup>3</sup> )60 "Frei"	V(cm <sup>3</sup> )60 "Insp"	V(cm <sup>3</sup> )60 "Exsp"
(n)		37			19	
<b>Mittel</b>	19.97	16,41	16.57	1.96	2,06	1.74
<b>Median</b>	15.40	13,48	11,60	1.47	1.64	1.28
<b>Min</b>	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
<b>Max</b>	66.11	59.19	61.20	5.63	6.06	5.43

„Frei“ = „Freie Atmung“, „Insp“ = „Inspiration“, „Exsp“ = „Expiration“, (n) = Gültige Fälle, Mittel = Mittelwert

**Tabelle 20:** Thorax-Parameter V(cm<sup>3</sup>)30 und V(cm<sup>3</sup>)60 für die Fälle (n), die Werte für diese Variablen aufweisen, in den drei Bestrahlungsfenstern.

Für den Thorax wurden die Parameter  $V(\text{cm}^3)_{30}$  und  $V(\text{cm}^3)_{60}$  bestimmt.  $V(\text{cm}^3)_{30}$  und  $V(\text{cm}^3)_{60}$  bezeichnen das absolute Volumen des konturierten Thorax in  $\text{cm}^3$ , das 30 Gy, bzw. 60 Gy erhält. Das betrifft jedoch nur Patienten, deren Tumor in der Nähe der Thoraxwand liegt und deshalb eine entsprechend hohe Dosis den Thorax erreicht. Bei 37 Patienten wurden Werte für  $V(\text{cm}^3)_{30}$  aufgezeichnet und davon bei 19 Patienten Werte für  $V(\text{cm}^3)_{60}$  (siehe Tabelle 20).

Die zentralen Tendenzen zwischen „Freie Atmung“ und den Gating-Fenstern von  $V(\text{cm}^3)_{30}$  unterscheiden sich laut Wilcoxon-Tests mit  $p < 0,01$  signifikant. Zwischen „Inspiration“ und „Expiration“ gibt es mit  $p = 0,612$  keine signifikanten Unterschiede. Bei  $V(\text{cm}^3)_{60}$  sind alle  $p$ -Werte  $> 0,05$  und damit nicht signifikant.

In den Gating-Fenstern findet man also im Vergleich zur „Freien Atmung“ signifikante Reduktionen des Volumens des Thorax, das 30 Gy erhält.

Im Hinblick auf die Dosis-Grenzen für Risikoorgane (OARs), wie sie laut RTOG-Protokollen empfohlen werden (siehe Material & Methoden, Abschnitt 6.1), liegt der Median von „Freie Atmung“ für  $V(\text{cm}^3)_{30} = 15,4 \text{ cm}^3$  unter der empfohlenen Grenze von  $V(\text{cm}^3)_{30} < 30 \text{ cm}^3$ . Lediglich zehn Patienten liegen darüber. Fünf Patienten liegen über der empfohlenen Grenze von  $V(\text{cm}^3)_{60}$  mit  $V(\text{cm}^3)_{60} < 3 \text{ cm}^3$ . Vier der Zehn Patienten, die Werte  $V(\text{cm}^3)_{30} > 30 \text{ cm}^3$  aufweisen, haben in den Gating-Fenstern Werte von  $V(\text{cm}^3)_{30} < 30 \text{ cm}^3$ , sodass sie mit Hilfe der Atemgating Technik innerhalb der Empfehlungen liegen. Zwei davon weisen allerdings in  $V(\text{cm}^3)_{60}$  noch  $V(\text{cm}^3)_{60} > 3 \text{ cm}^3$  auf.

### **3.4 Herz**

Die Messgrößen für das Herz waren  $D_{\text{mean}}$  und  $D_{\text{max}}$  in Gy,  $V_{40}$ ,  $V_{30}$ ,  $V_{20}$ ,  $V_{10}$  und  $V_5$  in %.

Bei elf Patienten aus dem Kollektiv wurden Messwerte für das Herz aufgezeichnet. Bei diesen Patienten lag das Herz innerhalb eines 2 cm Radius um das PTV. In den Gating-Fenstern wurden insgesamt niedrigere Wert als in „Frei“ gefunden (Tabelle 21).

	<b>Gate</b>	<b>n</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>Dmean (Gy)</b>	"Frei"	11	5,56	5,39	0,95	11,70
	"Insp"	11	5,20	5,78	0,85	9,22
	"Exsp"	11	4,74	4,34	0,90	8,63
<b>Dmax (Gy)</b>	"Frei"	11	39,75	39,10	27,95	59,13
	"Insp"	11	39,59	37,58	27,45	63,13
	"Exsp"	11	38,78	41,47	26,92	56,77
<b>V40 (%)</b>	"Frei"	5	0,20	0,05	0,00	0,78
	"Insp"	5	0,26	0,01	0,00	1,08
	"Exsp"	5	0,08	0,03	0,00	0,36
<b>V30 (%)</b>	"Frei"	7	0,83	0,70	0,01	2,31
	"Insp"	7	0,78	0,40	0,00	2,45
	"Exsp"	7	0,59	0,60	0,00	1,71
<b>V20 (%)</b>	"Frei"	11	3,96	3,06	0,13	7,60
	"Insp"	11	3,19	2,48	0,20	8,14
	"Exsp"	11	2,96	2,45	0,12	7,71
<b>V10 (%)</b>	"Frei"	11	21,52	17,45	1,95	52,60
	"Insp"	11	18,87	19,39	1,75	37,58
	"Exsp"	11	16,93	13,51	1,63	34,57
<b>V5 (%)</b>	"Frei"	11	41,08	39,48	6,09	99,40
	"Insp"	11	40,12	37,51	5,21	89,60
	"Exsp"	11	35,52	30,84	5,63	76,89

„Frei“ = „Freie Atmung“, „Insp“ = „Inspiration“, „Exsp“ = „Exspiration“, (n) = Gültige Fälle

**Tabelle 21:** Herz-Parameter D<sub>mean</sub>, D<sub>max</sub> in Gy, V<sub>40</sub>, V<sub>30</sub>, V<sub>20</sub>, V<sub>10</sub> und V<sub>5</sub> in % für die Fälle (n), die Werte für diese Variablen aufweisen, in den drei Bestrahlungsfenstern.

Die Ergebnisse wurden mittels Wilcoxon-Tests untersucht. Einzig in  $D_{\text{mean}}$  waren die p-Werte  $<0,05$  und zeigten damit signifikante Unterschiede zwischen „Freie Atmung“ und den Gating-Fenstern. Die Effektstärke nach Cohen war allerdings schwach. Die restlichen Werte zeigten keine oder sehr niedrig signifikante Unterschiede.

Da die CC-Bewegung (bzw. der 3D-Vektor) den größten Einfluss auf die PTV Volumina hat und die PTVs im Gate „Inspiration“ am weitesten kaudal und in „Expiration“ am weitesten kranial liegen, ist anzunehmen, dass je nach Lokalisation des Tumors die PTVs in den Gates unterschiedlich nah am Herz liegen. Bei manchen Patienten sind die  $D_{\text{max}}$  Werte in „Inspiration“ höher und in „Expiration“ niedriger als in „Freie Atmung“ (z.B.:  $D_{\text{max}}$  „Frei“: 39,1 Gy,  $D_{\text{max}}$  „Insp“: 43,2 Gy,  $D_{\text{max}}$  „Exp“: 38,1 Gy), bei anderen verhält es sich andersherum.

	Unterschied der Lokalisation in CC-Richtung	PTV (cm <sup>3</sup> )	3D-Vektor (mm)	$D_{\text{mean}}$ Insp-Exsp (Gy)	$V_{10}$ Insp-Exsp (%)
Pat. 1	+1 CT-Schicht in Insp	39,4	4,6	0,6	2,7
Pat. 2	+3 CT-Schichten in Insp	107,9	7,3	1,8	6,2
Pat. 3	0 CT-Schichten	170,4	2,4	0,0	-0,4
Pat. 4	+2 CT-Schichten in Insp	287,5	5,0	0,3	1,2
Pat. 5	+2 CT-Schichten in Insp	48,8	8,5	0,2	0,7
Pat. 6	+1 CT-Schicht in Insp	49,2	7,2	0,0	0,1
Pat. 7	+3 CT-Schichten in Insp	235,3	6,5	0,7	2,6
Pat. 8	+2 CT-Schichten in Insp	103,3	6,8	0,5	1,8
Pat. 9	+1 CT-Schicht in Insp	46,2	5,2	0,7	3,8
Pat. 10	+1 CT-Schicht in Insp	79,5	9,3	0,6	3,0
Pat. 11	-3 CT-Schichten in Insp	73,3	9,4	-0,2	-0,4

**Tabelle 22:** Differenz zwischen den Gating-Fenstern Inspiration und Expiration für die Herzparameter  $D_{\text{mean}}$  und  $V_{10}$ . Angegeben sind 3D-Vektor und PTV und der Unterschied der Lokalisation in CC-Richtung zwischen „Inspiration“ und „Expiration“.

Laut RTOG-Protokoll-Empfehlungen soll  $D_{\text{max}}$  bei drei Fraktionen  $< 30$  Gy und bei fünf Fraktionen  $<105\%$  der Verschreibungsdosis sein. Bei sieben Patienten wurde diese Empfehlung

nicht eingehalten. Bei zwei Patienten allerdings konnte einmal in „Inspiration“ und einmal in „Expiration“ die Grenze wieder unterschritten werden.

Betrachtet man die Lokalisation der Tumore in Herznähe in Bezug auf den mittleren Punkt der kranio-kaudalen Ausdehnung des Herzens (Herzmitte), so fällt auf, dass der COM der Tumore in den meisten Fällen in einem der Gating-Fenster durch seine CC-Bewegung näher an der Herzmitte ist.

10 der 11 Tumore (siehe Tabelle 22, Pat. 1-10), die sich in der Nähe des Herzens befanden, hatten ihre Lokalisation oberhalb der Herzmitte. Der Tumor bewegt sich durch die CC-Bewegung in Inspiration Richtung kaudal und damit bei solchen, die sich oberhalb befinden, mehr in Richtung Herzmitte. Daher ist ein größerer Anteil des Planungsvolumens in der Nähe des Herzens und es werden höhere Dosiswerte für das Herz in „Inspiration“ als in „Expiration“ gemessen. Der eine Tumor der sich unterhalb der Herzmitte befand (Pat. 11), ist um die Atemendlage „Expiration“ näher an der Herzmitte. Hier verhält es sich andersherum.

### **3.5 Phasenmodus**

Um zu überprüfen inwiefern sich die Annahme, dass die Phasen des 4D-CTs um 0% der Inspiration und die Phasen um 50% der Expiration entsprechen, mit der klinischen Realität deckt, wurden die Lungenvolumina der Patienten für die einzelnen Phasen gemessen. Mit einer 20%-Amplitude wurden die Phasen des größten Lungenvolumens als „Inspiration“ eingeordnet und damit die 20% Amplitude der Tumorbewegung um die inspiratorische Atemendlage. Die Phasen des kleinsten Lungenvolumens wurden als „Expiration“ eingeordnet (siehe Material & Methoden, Abschnitt 3).

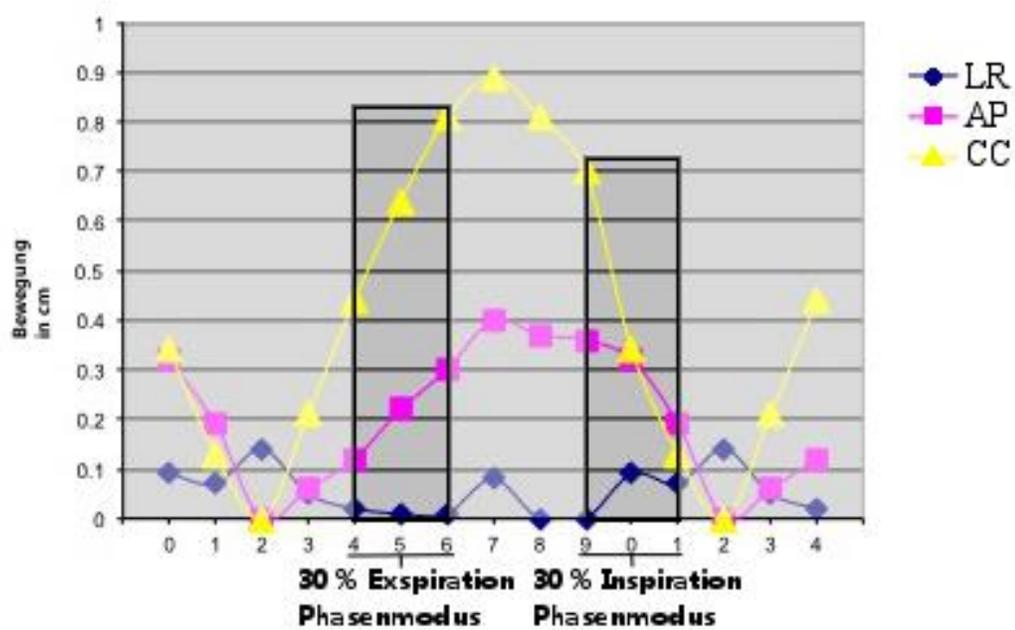
Die Amplitudenzirkel um „Inspiration“ waren 1-4 Phasen groß, die um „Expiration“ 2-6 Phasen.

Unter der Annahme, dass ein 30% Phasenzirkel mit Phase 90%, 0%, 10% für „Inspiration“ und Phase 40%, 50%, 60% für „Expiration“ in etwa repräsentativ für eine 20%-Amplitude um die Atemendlagen ist, wurden die Amplitudenzirkel auf Abweichungen in den Phasen untersucht.

Bei 25 Patienten stimmten die beiden Modi  $\pm 1$  Phase überein, bei 9 Patienten unterschieden sie sich in  $\pm 2$  Phasen, bei 5 Patienten in  $\pm 3$  Phasen und bei 11 Patienten waren sie um  $\pm 4-5$  Phasen verschieden und damit teilweise diametral unterschiedlich zum Phasenmodus. Allerdings liegen

diese 11 Patienten wiederum um eine Atemendlage, woraus sich ein geeignetes Bestrahlungsfenster ergibt.

In dieser Studie werden die größten Abweichungen in der Dosimetrie zwischen Patienten mit Unterschieden von  $\pm 2-3$  Phasen ( $n=14$ ) und den anderen Patienten ( $n=36$ ) erwartet (Tabelle 23). Die Tumore befinden sich bei Patienten mit Unterschieden von  $\pm 2-3$  Phasen nicht um die Atemendlagen und damit in ihrer stabilsten Position, sondern dazwischen (Abbildung 29).



**Abbildung 29:** Patient mit von der Erwartung abweichender Atemkurve. In die 30% Zirkel des Phasenmodus sind große Tumorbewegungen eingeschlossen.

$\Delta$		D <sub>mean</sub> in Gy	V <sub>40</sub> in %	V <sub>30</sub> in %	V <sub>20</sub> in %	V <sub>10</sub> in %
$\pm 2-3$	„Frei“ - „Insp“	0,7 (0,1-1,4)	0,6 (0,1-1,8)	0,9 (0,1-2,0)	1,5 (0,2-3,6)	2,4 (0,1-6,1)
	„Frei“ - „Exsp“	0,6 (0,1-1,5)	0,5 (0,0-2,0)	0,8 (0,1-2,7)	1,1 (0,3-4,4)	1,9 (0,3-4,2)
$\pm 4-5$	„Frei“ - „Insp“	1,2 (-0,1-3,1)	1,0 (-0,1-3,5)	1,5 (-0,2-4,1)	2,3 (-0,2-5,6)	3,7 (-1,1-15,0)
$\pm 1$	„Frei“ - „Exsp“	0,9 (-0,5-2,9)	0,8 (-0,4-2,9)	1,2 (-0,5-4,0)	1,9 (-1,0-6,5)	3,1 (-1,2-11,1)

**Tabelle 23:** Reduktionen der Lungenparameter für Patienten deren Phasen um  $\pm 2-3$  von der Erwartung abweichen ( $n=14$ ) und für solche die sich eher mit den Erwartungen decken ( $n=36$ ) in den Phasenmodus-Gates dieser Arbeit.

Die Reduktionen der Lungenparameter in den Gating-Fenstern im Vergleich zu „Freie Atmung“ sind für Patienten bei denen sich die Phasen um  $\pm 2-3$  Phasen von denen, für diese Arbeit festgesetzten und berechneten 30% Bestrahlungszirkel, kleiner ( $p < 0,05$ ) als diejenigen, die sich nur um  $\pm 1$  Phase unterscheiden und um  $\pm 4-5$  Phasen (Tabelle 23).

## VI. Diskussion

### Atemgating

#### 1. Wahl des Gating-Fensters

Der Atemzyklus des Patienten wird im 4D-CT zumeist in zehn Phasen aufgeteilt. Anhand dieser Phasen kann man beim Atemgating einen Bestrahlungszirkel festlegen. Es gibt verschiedene Modi nach welchen man den Zirkel festlegen kann (siehe Material & Methoden, Abschnitt 3). Die meisten Studien wählen, wie auch diese Arbeit, den Phasenmodus (Butler 2004, Starkschall 2004, Saito 2009, De la Fuente 2010, Saito 2010, Saito 2011, Seong Soon Jang 2014, Saito 2014). In diesem nimmt man einen regelmäßigen Atemzyklus an, in dem Phase 0 (0%) das Maximum der Inspiration und Phase 5 (50%) das Maximum der Expiration darstellt, eingeordnet durch Verknüpfung von RPM-System und CT-System. Man wählt für alle Patienten die gleiche Anzahl an Phasen, die meist um diese Maxima liegen (z.B.: Phase 40%, 50% & 60% bei 30% Zirkel um max. Expiration).

In der Literatur gibt es wenige Untersuchungen zum Amplitudenmodus. Saito et al. haben in einem Studienumfang von 15 Patienten Phasen- und Amplitudenmodus verglichen. Im Phasenmodus haben sie für alle Patienten einen 30% Zirkel mit drei Phasen um die Atemendlagen im 4D-CT gewählt. Für den Amplitudenmodus suchten sie für jeden Patienten die Phasen, die innerhalb der 20%-Amplitude um die Atemendlagen der Atemkurve lagen. Der Umfang dieser Zirkel war je nach Patient für die Amplitude um „Inspiration“ 2-3 Phasen und um „Expiration“ 3-7 Phasen. Der Amplitudenmodus „Inspiration“ hat damit im Durchschnitt die längste Bestrahlungszeit mit 64s im Vergleich zu 10s Bestrahlung in „Freie Atmung“. Die Zirkel des Phasenmodus lagen bei 33s und des Amplitudenmodus „Expiration“ bei 26s im Durchschnitt. Unter diesem Gesichtspunkt befanden sie den Amplitudenmodus „Inspiration“ als am wenigsten günstig (Saito 2009).

Bei den bestimmten Lungenparametern  $D_{\text{mean}}$  in Gy,  $V_{20}$  und  $V_{10}$  in % erzielte der Amplitudenmodus „Inspiration“ allerdings die stärksten Dosisreduktionen zum

Bestrahlungszirkel „Freie Atmung“ im Vergleich zu den anderen Bestrahlungszirkeln (Tabelle 23).

	<b>D<sub>mean</sub> in Gy</b>	<b>V<sub>20</sub> in %</b>	<b>V<sub>10</sub> in %</b>
Δ Amplitudenmodus „Frei“ – „Insp“	0,9 ± 0,4*	1,9±0,8*	2,2±0,9*
Δ Amplitudenmodus „Frei“ – „Exsp“	0,4 ± 0,2*	0,8±0,7*	0,8±0,8*
Δ Phasenmodus „Frei“ – „Insp“	0,8 ± 0,4*	1,7±0,7*	2,0±0,8*
Δ Phasenmodus „Frei“ – „Exsp“	0,8 ± 0,3*	1,5±0,6*	1,6±0,7*

„Frei“ = „Freie Atmung“, „Insp“ = „Inspiration“, „Exsp“ = „Exspiration“, (n) = Gültige Fälle, \* kennzeichnet signifikante Werte (p<0,05)

**Tabelle 24:** Vergleiche der Lungenparameter (Mittelwert ± SD) zwischen Phasen- und Amplitudenmodus von Saito 2009.

Für diese Arbeit wurde der Phasenmodus ausgewählt, da auf Grund der Datenlage die Ergebnisse besser in Relation gesetzt werden können und es im klinischen Alltag einfacher umgesetzt werden kann. Bei der Evaluation des Phasenmodus am Patientenkollektiv dieser Arbeit wurde gezeigt, dass 14 Patienten um ±2-3 Phasen von den erwarteten Phasen um die Atemendlagen abwichen (siehe Ergebnisse, Abschnitt 3.5). Diese Patienten wurden im Hinblick auf die Reduktion von Lungenparametern dem übrigen Patientenkollektiv (n=36) gegenübergestellt. Dabei konnte ein signifikanter Unterschied in der Dosisreduktion gezeigt werden. Bei den Patienten, die um ±2-3 Phasen abwichen, zeigte sich eine niedrigere Dosisreduktion. Dementsprechend fällt hier der positive Effekt des Atemgatings, gesundes Lungengewebe zu schonen, geringer aus.

Zu bemerken ist auch, dass im restlichen Patientenkollektiv 11 Patienten waren, die sich um ±4-5 Phasen unterschieden. Damit befinden sie sich zwar auch um die Atemendlagen, allerdings um die diametral entgegengesetzte. Das heißt, dass sich 22% der Patienten komplett von der Einordnung der Atemkurve des RPM-Systems unterschieden. Auch wenn Tsunashima et al.

zeigen konnten, dass zwischen äußeren Signalen der Atmung und der inneren Bewegung der durch die Atmung beeinflussten Organe nur eine geringe Kadenz von etwa 0,3 Sekunden besteht, sind die äußeren Thorax Exkursionen individuell verschieden (Tsunashima 2004). Die Unterschiede beruhen auf der unterschiedlichen Physiologie und Anatomie des Atemapparates des einzelnen Patienten.

Abgesehen also von den Vorteilen des RPM-Systems, die äußere Thoraxbewegung mittels einer externen Vorrichtung zu überwachen, sowie ihre Nichtinvasivität und die recht einfache Handhabung, sind die Nachteile nicht zu missachten (Seong Soon Jang 2014).

## 1.2 Tumorcharakteristika im Atemgating

In der Strahlentherapie nehmen verschiedene Charakteristika des Tumors wie Volumen und Tumorbewegung Einfluss auf die Bestrahlungsplanung. Bei Techniken wie dem Atemgating wird diesen Eigenschaften vermehrt Beachtung geschenkt, da sich durch Veränderung des Planungsvolumens oder der Tumorbewegung Dosisreduktionen für das normale Gewebe erzielen lassen.

Studien	Volumenreduktion "Frei" – "Gate"
Seong Soon Jang 2014 (n=17)      3 Phasen Exspiration	14,3%
De la Fuente 2010 3 Phasen Inspiration (n=20)	0,7%
3 Phasen Exspiration (n=20)	4,4%
Underberg 2006    3-4 Phasen Exspiration (n=15)	15,1 %
Eigene Ergebnisse "Inspiration" (n=49)	20,9%
"Exspiration" (n=49)	16,3%

**Tabelle 25:** Ergebnisse für die PTV-Reduktion (in %) durch Atemgating anderer Studien und eigene Ergebnisse. n = Anzahl der Patienten

In verschiedenen Arbeiten wurde die Reduktion des PTV durch Atemgating untersucht. Um die Ergebnisse dieser Arbeit einordnen zu können, wurde daher eine Übersicht der mittleren Reduktionen (in %) der PTVs erstellt (Tabelle 25).

Die Volumenreduktionen „Expiration“ dieser Arbeit sind vergleichbar zu denen von Seong Soon Jang et al. und Underberg et al. (Underberg 2006, Seong Soon Jang 2014). Die Studienteilnehmer von De la Fuente et al. waren zum Großteil Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Sie schließen, dass der Nutzen des Atemgating bei dieser Patientengruppe auf Grund der eingeschränkten respiratorischen Funktion eingeschränkt ist und die Werte daher niedriger sind als in den anderen Studien (De la Fuente 2010).

Saito et al. haben 15 Patienten mit einem 3D-Vektor  $> 5$  mm für Atemgating-Studien mit je 3 Phasen um „Inspiration“ und „Expiration“ untersucht und dabei die PTV-Reduktionen aufgezeichnet. Für „Inspiration“ waren die Reduktionen 24% und „Expiration“ 14,7% (Saito 2009). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit waren für Patienten mit  $3D > 5$  mm ( $n=33$ ) für „Inspiration“ 29,7% und „Expiration“ 31,1% und damit deutlich grösser als die des gesamten Kollektivs. Zu bemerken ist die Erhöhung der prozentualen Volumenreduktion in „Expiration“ von 16,3% auf 31,1% im Vergleich des gesamten Patientenkollektivs ( $n=49$ ) mit dem verkleinerten Kollektiv mit der Voraussetzung  $3D$ -Vektor  $> 5$  mm ( $n=33$ ).

Diese Arbeit zeigt also die Bedeutung der patientenspezifischen Festlegung des Planungsvolumens auf. Eng zusammen mit der Volumenreduktion der Planungsvolumina hängt die Tumorbewegung. Es konnte eine signifikante, starke Korrelation von Tumorbewegung und Reduktion des Planungsvolumens gezeigt werden ( $r=0,478-0,549$ ,  $p<0,01$ ). Je grösser die Bewegung der Tumore desto grösser die PTV-Reduktion. Die Korrelation wurde stärker, wenn man nur Tumore mit einem PTV  $<100\text{cm}^3$  betrachtete (Korrelationskoeffizient ( $r$ ) bis zu 0,604,  $p<0,01$ ).

Seong Soon Jang et al. haben ihr Patientenkollektiv ( $n=17$ ) auf Tumorbewegungen untersucht. Sie wählten ein Gating-Fenster von 3 Phasen um die Expiration und verglichen diese Werte mit der Tumorbewegung aller 10 Phasen des 4D-CTs (Seong Soon Jang 2014).

Die größte Bewegung der drei Raumrichtungen fanden sie für alle Tumore in CC-Richtung mit einer mittleren Bewegung von  $7,4 \pm 6,1$  mm ( $\pm$ SD). Diese war 1,5-1,7 mal grösser als in LR- und

AP-Richtung. Die vorliegende Arbeit zeigt eine CC-Bewegung im Mittel von  $7,3 \pm 5,6$  mm ( $\pm$ SD), die 2,5-4,6 mal grösser ist als in LR- und AP-Richtung.

Die CC-Bewegung und der 3D-Vektor der Tumore wiesen in dieser Arbeit eine sehr starke Korrelation auf ( $r=0,981$ ,  $p<0,01$ ), diesen Zusammenhang fanden auch Saito et al. (Saito 2010).

Der mittlere 3D-Vektor der Tumorbewegungen wurde von Seong Soon Jang 2014 genauer untersucht und den Ergebnissen dieser Arbeit in Tabelle 26 gegenübergestellt .

	<b>Seong Soon Jang 2014</b>	<b>Ergebnisse dieser Arbeit</b>
3D gesamt (mm)	$10,0 \pm 7,9$	$8,3 \pm 5,6$
3D OL/ML (mm)	$5,1 \pm 2,3$	$5,7 \pm 3,4$
3D UL (mm)	$16,9 \pm 7,9$	$13,1 \pm 6,0$
3D Residualbewegung „Exsp“ (mm)	$4,5 \pm 2,4$	$2,4 \pm 2,4$
$\Delta$ 3D OL/ML "Frei" - "Exsp" (%)	39,6	71,7
$\Delta$ 3D UL "Frei" - "Exsp" (%)	60,2	74,8

**Tabelle 26:** Gegenüberstellung verschiedener Ergebnisse zum 3D-Vektor der Tumorbewegung zwischen Seong Soon Jang 2014 & dieser Arbeit.

Die Residualbewegung innerhalb des Gating-Fensters ist bei Seong Soon Jang 2014 grösser als bei Tumoren dieser Arbeit, was zu einer kleineren prozentualen Reduktion des 3D-Vektors ( $\Delta$  3D in %) führt.

Die prozentuale Bewegungsreduktion ist in beiden Arbeiten im Unterlappen bei Tumoren mit einer größeren Bewegung höher als im Ober-/Mittellappen, in denen die Bewegung der Tumore geringer ist. Prozentual gesehen hat Atemgating einen stärkeren Effekt auf die intrafraktionelle Bewegungsreduktion von Tumoren mit großer Bewegung. Die Unterschiede zwischen Ober-/Mittellappen und Unterlappen sind signifikant ( $p<0,05$ ).

Underberg et al. fanden bei einem Patientenkollektiv ( $n=25$ ) mit einem Atemgate bestehend aus 3-4 Phasen um Expiration einen 3D-Vektor von  $9,4 \pm 6,3$  mm und eine Residualbewegung von

4,0 ± 3,5 mm im Gating-Fenster, das ist eine prozentuale Reduktion des 3D-Bewegungsvektors ( $\Delta$  3D) von 57,4%. Sie beschrieben in ihrer Arbeit, dass 33% der Patienten eine Residualbewegung aufwiesen, die größer als 5 mm war (Underberg 2006). In der vorliegenden Arbeit weisen nur 12% der Patienten im Gating-Fenster eine Residualbewegung von > 5 mm auf.

### **1.3 Dosimetrie der Lunge**

Bei dem Versuch, die lokale Tumorkontrolle von Lungentumoren mittels höheren Einzeldosen und hohen ablativen Gesamtdosen zu verbessern, wird gleichermaßen auch die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen der Strahlentherapie erhöht (Underberg 2006). Große Bewegungen der Lungentumore führen zu großangelegten Planungsvolumina, um sicherzustellen, dass der Tumor die nötige Dosis erhält. Atemgating bietet einen Ansatz diese zu reduzieren. Patientenspezifische Tumorbewegungen bedürfen dabei individualisierter und nicht allgemein vorgegebener Planungsvolumina (Seong Soon Jang 2014).

Verschiedene Studien haben den Nutzen von Atemgating untersucht und sind dabei zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen (Starkschall 2004, Butler 2004, Tsunashima 2004, Underberg 2006, Saito 2009, De la Fuente 2010, Saito 2010, Muirhead 2010, Saito 2011, Seong Soon Jang 2014).

Es gibt diverse Parameter, wie die Auswahl der Tumorcharakteristika, die Einfluss auf die Dosisreduktion der Lunge haben können. Saito et al. haben beispielsweise von vornherein in eine Studie 2009 und 2011 nur je 15 Patienten mit einem 3D-Vektor eingeschlossen, die grösser als 5 mm war (Saito 2009, Saito 2011).

In Tabelle 27 wurden Ergebnisse aus Studien zusammengetragen, die dem Studiendesign dieser Arbeit ähnlich waren.

Alle Studien zeigen durch Atemgating eine signifikante ( $p < 0,05$ ) Reduktion der Lungenparameter. Die prozentuale Reduktion der mittleren Lungendosis dieser Arbeit ist im Vergleich zu den Studien, die ein ähnliches Studiendesign aufweisen, am größten. Bei V<sub>20</sub> haben nur Seong Soon Jang et al. eine stärkere prozentuale Reduktion für das Gating-Fenster „Expiration“ gefunden (Seong Soon Jang 2014).

Studien	D <sub>mean</sub> (Gy)	Dosisre- duktion (%)	V <sub>20</sub> (%)	Dosisre- duktion (%)
Underberg 2006 n=15 Frei	17,2		25,9	
3 Phasen „Exspiration“	16,3	4,9	24,0	7,0
Saito 2010 n=25				
Frei	6,5		12,8	
3 Phasen „Exspiration“	6,1	6,2	12,1	5,5
Seong Soon Jang 2014 n=17				
Frei	4,3		6,7	
3 Phasen „Exspiration“	4,0	7,2	6,0	10,4
Ergebnisse dieser Arbeit n=49				
Frei	6,3		8,3	
3 Phasen „Inspiration“	5,2	17,5	6,4	22,6
3 Phasen „Exspiration“	5,5	12,8	7,5	9,7

**Tabelle 27:** Übersicht der Lungenparameter D<sub>mean</sub> und V<sub>20</sub> und deren prozentualer Reduktion verschiedener vergleichbarer Atemgating-Studien und der vorliegenden Arbeit für die „Freie Atmung“ und die Gating-Fenster.

Die ausgewählten Studien zeigen keine Ergebnisse zum Gating-Fenster „Inspiration“. In der vorliegenden Arbeit ist die prozentuale Reduktion in „Inspiration“ in diesen Parametern stärker als in „Exspiration“. Die Frage nach dem richtigen Zeitpunkt der Bestrahlung beim Atemgating bleibt also noch zur Diskussion offen.

Das Studiendesign der bereits beschriebenen Studien von Saito et al. aus den Jahren 2009 und 2011, in denen nur Patienten mit einem 3D-Vektor von > 5mm ausgesucht wurden, wurde auf diese Arbeit übertragen. Tabelle 28 zeigt die Ergebnisse.

Alle Studien zeigen signifikante Reduktionen in den gemessenen Werten ( $p < 0,05$ ). Die prozentuale Reduktion in dieser Arbeit ist grösser als die in den Studien von Saito et al. (Saito 2009, Saito 2011).

In der Studie von 2009 wurde gezeigt, dass im Gating-Fenster „Inspiration“ eine größere Reduktion der Lungenparameter möglich ist (Saito 2009). Die vorliegende Arbeit stützt diese Ergebnisse. In der Arbeit von 2011 entschieden sie sich nur für ein Gating-Fenster „Expiration“, mit der Begründung, dass die Ergebnisse von 2009 für die beiden Fenster ähnlich waren und dem Hinweis, dass die Tumorposition in „Expiration“ stabiler sei als in „Inspiration“. Sie basierten ihre Analysen auf einer Gesamtdosis von 60 Gy die mindestens 95% des PTV erhalten sollte (Saito 2011).

<b>Studien 3D-Vektor &gt; 5mm</b>	<b>D<sub>mean</sub> (Gy)</b>	<b>Dosisre- duktion (%)</b>	<b>V<sub>20</sub> (%)</b>	<b>Dosisre- duktion (%)</b>
Saito 2011 n=15 Frei	5,9		11,8	
3 Phasen „Expiration“	5,4	8,5	10,8	8,5
Saito 2009 n=15 Frei	7,2		19,3	
3 Phasen „Inspiration“	6,3	12,5	17,4	9,8
3 Phasen „Expiration“	6,8	5,6	18,5	4,1
Ergebnisse dieser Arbeit n=33 Frei	7,2		11,3	
3 Phasen „Inspiration“	5,8	19,4	8,6	23,9
3 Phasen „Expiration“	6,1	15,3	9,1	19,5

**Tabelle 28:** Vergleich der Lungenparameter zwischen einem Patientenkollektiv von Saito 2009 und Saito 2011 und dieser Arbeit für Patienten mit einem 3D-Vektor > 5 mm.

Betrachtet man nur Patienten mit einem 3D-Vektor der Tumorbewegungen von > 5 mm, so ergibt sich eine größere Dosisreduktion in der Lunge. Diese Ergebnisse untermauern die bereits gezeigte starke Korrelation zwischen dem 3D-Vektor und der Reduktion der Lungenparameter

(Korrelationskoeffizient ( $r$ ) bis 0,681, bei  $p < 0,01$ ). Je größer der 3D-Vektor der Lungentumore desto stärker die Reduktion der Lungenparameter.

Xhaferllari et al. haben ihre Studie mit 20 Patienten mit einem 3D-Vektor von größer 5 mm dahingehend eingeschränkt, dass sie bei der Wahl ihres Gating-Fensters eine Residualbewegung des 3D-Vektors um „Expiration“ voraussetzten, die 3 mm nicht überschreiten durfte. Sie suchten also Tumore mit einer großen Bewegung, die durch das Atemgating eine kleine Residualbewegung aufwiesen, um möglichst viel normales Lungengewebe zu schonen. Der Hauptfokus ihrer Untersuchung lag auf dem Lungenparameter  $V_{20}$ , der eine Aussagekraft über das Auftreten einer strahleninduzierten Pneumonitis besitzt (Barriger 2012, Chang 2012, Ciu 2015, Shi 2016). Ihre Studie basierte auf einer Gesamtdosis von 54/55 Gy die 95% des PTV erhalten soll (Xhaferllari 2015). Wenn man diese Bedingungen (3D-Bewegung  $> 5$ mm, 3D-Residualbewegung in „Expiration“  $\leq 3$  mm) auf die vorliegende Arbeit überträgt, so besteht das verbleibende Kollektiv aus  $n=23$  Patienten. Im Vergleich dazu wäre in „Inspiration“ das verbleibende Patientenkollektiv nur  $n=8$  groß. In den meisten Fällen ist die Residualbewegung in „Expiration“ geringer als in „Inspiration“, was für die Verwendung des Gating-Fensters „Expiration“ spricht.

Xhaferllari et al. fanden im Mittel eine Reduktion von  $V_{20} = 6,1\%$  in „Freie Atmung“ zu  $V_{20} = 5,3\%$  in „Expiration“, was einer prozentualen Reduktion von 13,1% entspricht (Xhaferllari 2015). Mit diesen Bedingungen sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in „Freie Atmung“ für  $V_{20} = 10,7\%$  und in „Expiration“ für  $V_{20} = 7,9\%$ , was einer prozentualen Reduktion von 26,2% entspricht.

Die Einschränkung bei der Auswahl der Patienten hinsichtlich der Residualbewegung erhöht also den Nutzen des Atemgatings. Für Patienten, die trotz Atemgatings allerdings eine Residualbewegung von  $> 3$  mm aufweisen, müsste man das Gating-Fenster optimieren und beispielsweise kleiner machen (z.B.: von drei Phasen auf zwei). Eine Verlängerung der Bestrahlungszeit wäre die Folge eines kleineren Gating-Fensters, dies muss in Betracht gezogen werden.

Aus den verschiedenen Ansätzen, die andere Arbeiten hinsichtlich der Tumorbewegung verfolgt haben, lässt sich für diese Arbeit schließen, dass sich, neben der ohnehin signifikanten Reduktion der Lungenparameter durch Atemgating, durch die Modifikation des Studiendesigns, also der

Auswahl der Patienten und Tumorcharakteristika, die Reduktion noch weiter verstärken lässt. Anhand des Wertes  $V_{20}$  lässt sich der Nutzen einer gezielten Patientenwahl gut zeigen. Durch die Anwendung von Atemgating mit einem 30% Zirkel um „Expiration“ lässt sich, im Vergleich zur Planung für die Bestrahlung in freier Atmung, eine mittlere prozentuale Volumenreduktion von 9,7% erreichen. Untersucht man nur Patienten mit einem 3D-Vektor  $> 5\text{mm}$ , ist die prozentuale Reduktion bereits 19,5%. Mit der weiteren Einschränkung von einer Residualbewegung von  $\leq 3\text{ mm}$  im Gating-Fenster ist die prozentuale Reduktion 26,2%. Dieser Lungenparameter konnte so um mehr als  $\frac{1}{4}$  reduziert werden.

Starkschall et al. schlossen in ihrer Studie von 2004, dass Atemgating nur einen Nutzen aufweist bei Patienten mit GTVs  $< 100\text{ cm}^3$  (Starkschall 2004). In der vorliegenden Arbeit wiesen sieben Patienten ein PTV  $> 100\text{ cm}^3$ . Bei Analysen mittels des Wilcoxon-Tests fanden wir auch für diese Patienten eine signifikante Reduktion der Lungenparameter ( $D_{\text{mean}}, V_{20}$ ;  $p < 0,05$ ), jedoch wiesen sie nach Cohen eine relativ niedrige Effektstärke auf. Der Nutzen des Atemgatings muss hier individuell evaluiert werden. Im Mittel ( $\pm\text{SD}$ ) waren die Werte für  $D_{\text{mean}}$  für die sieben Patienten mit PTVs  $> 100\text{ cm}^3$   $11,6 \pm 3,0\text{ Gy}$ ,  $10,3 \pm 2,8\text{ Gy}$  und  $10,1 \pm 2,5\text{ Gy}$  für die Bestrahlungspläne „Freie Atmung“, „Inspiration“ und „Expiration“ und für  $V_{20}$   $21,3 \pm 7,9\%$ ,  $18,6 \pm 7,4\%$  und  $18,3 \pm 6,9\%$ .

Jedoch wurden auch in dieser Arbeit die stärksten Korrelationen zwischen der Reduktion der Lungenparameter und einem Tumorcharakteristikum, bei der Reduktion des PTVs ( $\Delta\text{PTV}$ ) bei Patienten mit einem PTV  $< 100\text{ cm}^3$  gefunden (Korrelationskoeffizient  $r$  bis 0,879;  $p < 0,01$ ). Patienten mit einem PTV(/GTV)  $> 100\text{ cm}^3$  zeigen einen weniger starken Nutzen von Atemgating, der allerdings im klinischen Alltag relevant werden kann.

#### **1.4 Zeitpunkt des Gating-Fensters**

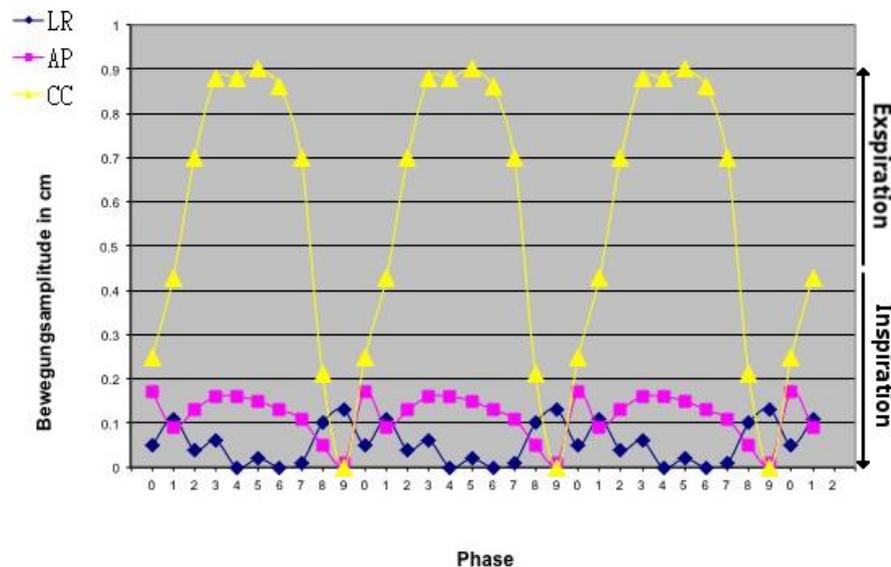
Die Frage, ob der bessere Zeitpunkt für das Gating-Fenster um „Inspiration“ oder um „Expiration“ liegt, wurde in einigen Studien bereits untersucht (Saito 2010, Muirhead 2010). Andere Studien wie De la Fuentes et al. fanden in „Inspiration“ eine größere Reduktion der Parameter der Dosimetrie, sprachen die Frage aber nicht weiter an (De la Fuente 2010).

Muirhead et al. fanden ebenso in „Inspiration“ eine stärkere Dosisreduktion. Durch die Ausdehnung der Lunge in Inspiration sei eine größere Schonung des Lungengewebes möglich.

Das Lungengewebe ist dabei am wenigsten dicht zusammen und weniger Lungenmasse wird von einer hohen Dosis erreicht. Jedoch wiesen sie auf die Probleme eines Gating-Fensters in „Inspiration“ hin, die im Weiteren anhand anderer Studien erklärt werden (Muirhead 2010).

Auch Saito et al. fanden niedrigere Werte der Lungendosis für „Inspiration“. Sie fanden diese aber als ähnlich zu den Werten in „Expiration“ und wiesen auf das Problem der inter- und intrafraktionellen Reproduzierbarkeit der Tumorposition hin (Saito 2009, Saito 2010). Verschiedene Studien haben eine stabilere Tumorposition während der Expiration gezeigt (Seppenwoolde 2002, Mageras 2004, Saito 2010). Allein die Physiologie des Atemapparates lässt die Annahme zu, dass die „Expiration“ leichter zu reproduzieren ist, da sie in ruhiger Atmung durch die Erschlaffung der Atemmuskulatur zustande kommt. Während auch in ruhiger Atmung die Tiefe der Einatmung variieren kann, gerade auch weil sich die Dauer der Bestrahlung durch das Atemgating verlängert. Durch die Verlängerung der Bestrahlungszeit werden externe Unsicherheiten begünstigt, ein gut reproduzierbares Gating-Fenster hilft diese Probleme zu minimieren. Sie bevorzugen daher das Gating-Fenster „Expiration“.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen durchweg einen größeren Nutzen des Atemgatings, hinsichtlich der Reduktion der Lungendosis für das Gating-Fenster „Inspiration“. Die Werte der Dosimetrie waren niedriger in „Inspiration“ im Vergleich zu „Expiration“.



**Abbildung 30:** Bewegungstrajektorien der drei Raumrichtungen eines Lungentumors eines Patienten dieser Arbeit. In der maßgeblichen Bewegungsrichtung CC (in cm) verbleibt der Tumor länger in „Expiration“ als in „Inspiration“.

Jedoch zeigten unsere Untersuchungen auch, dass die Tumore in „Expiration“ länger verbleiben als in „Inspiration“ (siehe Abbildung 30). Ein Indikator dafür war, dass in „Expiration“ weit mehr Patienten mit einer Tumorbewegung  $> 5$  mm eine Residualbewegung von  $< 3$  mm im Gating-Fenster aufwiesen, als in „Inspiration“.

Eine längere Verweildauer im Bereich der Expiration lässt eine stabilere und leichter zu reproduzierende Tumorposition annehmen. Solange man beim Atemgating RPM-Systeme benutzt, die sich eines externen Markers zur Aufzeichnung des Atemzyklus und zur Verknüpfung zwischen äußerer und innerer Bewegung bedienen, empfiehlt es sich diejenige Atemphase zum Gating zu benutzen, in der die Tumorposition innerhalb und zwischen den Bestrahlungssitzungen leichter wiederherzustellen ist. Weitere Studien, Hilfestellungen wie gecoachte Atmung (Neicu 2006) und neue Ansätze zu dieser Problemstellung der Atemgating Technik sind vonnöten.

## **1.5 RTOG-Protokolle**

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden hinsichtlich der Empfehlungen zu Dosisgrenzwerten für Risikoorgane untersucht (siehe Material & Methoden, Abschnitt 6.1), die aus den Protokollen der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) hervorgehen.

Nach Darstellung der Literatur (siehe Theoretischer Hintergrund, Abschnitt 3.2) zur Frage, welcher Lungenparameter der Dosimetrie mit welcher Grenze eine Vorhersagekraft über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer strahleninduzierten Pneumonitis (RP) hat, wurden die Ergebnisse dieser Arbeit auf die von den PTOG Protokollen empfohlene Grenze  $V_{20} < 10\%$  untersucht. Außerdem wurde ermittelt, ob sich durch Atemgating ein positiver Effekt auf diese Parameter erzielen lässt.

Bei 19 Patienten war im Bestrahlungsplan „Freie Atmung“  $V_{20} > 10\%$ . Bei fünf Patienten konnte durch Atemgating die Grenze in beiden Gating-Fenstern unterschritten werden, teilweise weit ( $V_{20}$  „Freie Atmung“: 12,7%,  $V_{20}$  „Expiration“: 6,4%). Bei einem weiteren Patienten konnte die Grenze zumindest in „Expiration“ unterschritten werden. Es gab darüber hinaus weitere Patienten, die beispielsweise eine Reduktion von 15,9% auf 10,3% aufwiesen und damit knapp oberhalb der Grenze blieben.

Für Patienten mit Tumoren nahe am Thorax hatte Atemgating hinsichtlich der RTOG-Protokolle dahingehend einen positiven Effekt, dass bei vier Patienten die empfohlenen Grenzen unterschritten werden konnten. Bei Patienten mit Konturierungen des Herzens konnte bei zwei Patienten die empfohlene Grenze unterschritten werden (siehe Ergebnisse, Abschnitt 3.3 & 3.4).

Einige Patienten blieben sowohl im ungegateten Bestrahlungsplan als auch nach der Planung mit Atemgating oberhalb der empfohlenen Grenzen. Hier muss individuell entschieden werden, wie man mit der Therapieplanung fortschreitet (siehe Material & Methoden, Abschnitt 6.1).

Richtlinien und Dosisgrenzen ermöglichen eine Eignungs- und Qualitätskontrolle der Bestrahlungspläne. Tumorpatienten, die beispielsweise für eine stereotaktische Bestrahlung in freier Atmung wegen der Überschreitung gewisser Dosisgrenzen von Risikoorganen nicht in Frage kommen, eignen sich vielleicht für die Atemgating Technik und erhalten so die Möglichkeit der Erhöhung der lokalen Tumorkontrolle. Die individuelle Evaluierung der Eignung der Patienten ist hierbei äußerst wichtig.

### **1.6 Tumore nahe am Herzen**

Die meisten Patienten mit Tumoren nahe am Herzen zeigten in einem Gating-Fenster eine höhere mittlere Herzdosis als in dem anderen. Unsere Untersuchungen konnten zeigen, dass sich, je nach Tumorlokalisierung, durch die Tumorbewegung eine Tumorposition um die Atemendlage näher am Herzen befindet, insofern sich der Tumor tendenziell kranial oder kaudal des Herzens befindet. Die meisten Tumore befanden sich kranial der Herzmitte und zeigten im Gating-Fenster „Inspiration“ eine höhere mittlere Herzdosis. Im Gating-Fenster „Expiration“ fanden wir bei diesen Tumoren eine niedrigere mittlere Herzdosis. Das Gating-Fenster „Expiration“ ist hier für die Planung zu empfehlen. Bei kaudal der Herzmitte liegenden Tumoren verhält es sich andersherum.

## VII. Schlussfolgerung

Die Technik des Atemgatings bietet bei der stereotaktischen Bestrahlung von sich bewegenden Lungentumoren eine nützliche Methode zur Reduktion der Dosis des Normalgewebes und von Risikoorganen. Das Ausmaß der Dosisreduktion lässt sich dabei durch die umsichtige Auswahl geeigneter Patienten bestimmen. Indikatoren für Patienten die einen Vorteil von Atemgating haben könnten, sind Tumorcharakteristika wie der 3D-Vektor der Tumorbewegung und die Größe des Planungsvolumens, bzw. deren Reduktion im Gating-Fenster.

Die größte Bewegung der Tumore wurde in CC-Richtung gefunden. Die CC-Bewegung hatte eine sehr starke Korrelation mit dem gemessenen 3D-Vektor. Unsere Untersuchungen zeigten, dass die Tumorbewegung in Richtung des Zwerchfells zunahm. 3D-Vektoren von bis zu 26 mm wurden bei zwerchfellnahen Tumoren im Unterlappen gefunden. Herznahe Tumore rissen, hinsichtlich des 3D-Vektors, aus dem Median der im gleichen Lungenlappen befindlichen Tumore aus und bedürfen daher individueller Evaluation.

Patienten, die einen Tumor mit einem großen 3D-Vektor hatten, profitierten bezüglich der Reduktion der Lungendosis mehr vom Atemgating, als jene mit einer kleinen Bewegung. Es wurde eine starke Korrelation zwischen CC-Bewegung/3D-Vektor und Dosisreduktion festgestellt. Tumore, die sich im Mittel- und vor allem im Unterlappen befinden, beziehungsweise einen 3D-Vektor von  $> 5$  mm aufweisen, sollten bevorzugt für das Atemgating in Betracht gezogen werden.

Nachdem für Tumore mit einem 3D-Vektor der Tumorbewegung von  $> 5$ mm und einer Residualbewegung von  $< 3$  mm im Gating-Fenster die größten Dosisreduktionen gefunden wurden, wurde eine geringe Residualbewegung im Gating-Fenster bei sich stark bewegenden Tumoren als eine weitere Indikation zum Atemgating identifiziert.

Tumore mit einem Planungsvolumen  $> 100$  cm<sup>3</sup> verzeichneten zwar signifikante, aber nur niedrige Dosisreduktionen im Atemgating. Jedoch können auch diese klinisch relevant sein.

Die stärkste Korrelation wurde zwischen der Reduktion der Planungsvolumina und der Reduktion der Lungendosis gefunden. Je größer die Reduktion der Planungsvolumina war, desto größer die Dosisreduktion. Eine große Differenz zwischen dem PTV des Bestrahlungsfensters „Freie

Atmung“ und dem PTV des Gating-Fensters bildet also eine weitere Indikation zur Bestrahlung mittels Atemgating.

Allerdings haben unsere Untersuchungen auch gezeigt, dass die Verknüpfung des RPM-Systems teilweise ungenau war. Bei Überprüfung der automatischen Zuordnung der Position zeigte sich, dass ca. 50% der Patienten um mehr als 1 Phase von der automatischen Zuordnung abwichen.

Die Bestrahlungszeit verlängert sich durch die Technik des Atemgating jeweils um die Zeit, in der sich der Atemzyklus außerhalb des gewählten Gating-Fensters befindet, was externe Unsicherheiten verstärkt. Außerdem sind weitere Untersuchungen notwendig, hinsichtlich des richtigen Gating-Fensters. Die Tumorposition in „Expiration“ scheint stabiler, jedoch wurde in „Inspiration“ eine größere Dosisreduktion gezeigt.

Die Indikatoren für einen Nutzen des Atemgatings bei der stereotaktischen Bestrahlung von Lungentumoren, die unsere Untersuchungen gefunden haben, können jedoch als wertvolle Hilfestellung bei der Auswahl der Patienten und bei der Planung betrachtet werden.

## VIII. Zusammenfassung

### Hintergrund

Respiratorische Bewegungen haben einen großen Einfluss auf die Genauigkeit der Bestrahlung von Lungentumoren. Um sicherzustellen, dass der Tumor die nötige Dosis erhält, müssen im Hinblick auf die Tumorbewegung vergrößerte Planungsvolumina gewählt werden – auf Kosten des normalen Lungengewebes.

Bei der Bestrahlung mittels Atemgating wird der Tumor nur in einem bestimmten Abschnitt des Atemzyklus bestrahlt. Die Tumorbewegung innerhalb des Gating-Fensters soll möglichst klein sein. Das Resultat ist ein geringeres Planungsvolumen und ein kleinerer Anteil an normalem Lungengewebe, das hohe Dosen erhält.

Ziel dieser Arbeit war es, die Möglichkeiten des Atemgatings für die Lungenstereotaxie hinsichtlich der Dosisreduktionen von Risikoorganen zu untersuchen und Faktoren zu finden die dies begünstigen.

### Material und Methoden

Ein Patientenkollektiv bestehend aus 49 Patienten mit vorhandenen 4D-CTs wurde retrospektiv für diese Arbeit ausgewählt. In allen zehn Phasen des 4D-CTs wurden die GTVs konturiert. Die Tumordurchmesser reichten von 7 mm bis 67 mm. Die Tumorlokalisationen wurden für die drei Lungenlappen bestimmt. Der Center of Mass (COM) der GTVs wurde ermittelt und aus den COM-Koordinaten wurden die maximalen Tumorbewegungen in den drei Raumrichtungen (LR-, AP- und CC-Richtung) berechnet. Zudem wurde der 3D-Vektor der Tumorbewegung analysiert.

Für jeden Patienten wurden drei Bestrahlungspläne erstellt: „Freie Atmung“-Plan, für den ein Average Intensity Projection (AIP) bestehend aus allen zehn Phasen des 4D-CTs erstellt wurde. Die GTVs aller Phasen wurden zu einem ITV fusioniert und in das AIP eingefügt. „Inspiration“-Plan; ein AIP bestehend aus den Phasen 90%, 0%, 10%, die um die inspiratorische Atemlage liegen, in welche das aus den GTVs dieser drei Phasen bestehende ITV eingefügt wurde.

„Expiration“-Plan; gleiches Vorgehen wie „Inspiration“ mit den Phasen 40%, 50%, 60% und deren GTVs.

Durch Addition eines Sicherheitsraums von 5 mm um die ITVs wurden die PTVs für jeden Plan generiert. Für alle PTVs wurden VMAT Bestrahlungspläne berechnet. Bei Tumoren kleiner/gleich 65,5 cm<sup>3</sup> betrug die 65%-Verschreibungsdosis für 98% des PTVs 45 Gy in 3 Fraktionen, bei solchen die grösser waren 40 Gy in 5 Fraktionen.

Untersucht wurden für die Lunge  $D_{\text{mean}}$  und  $V_{40}$ ,  $V_{30}$ ,  $V_{20}$ ,  $V_{10}$ . Das PTV wurde hinsichtlich der Dosis, die 98% und 2% ( $D_{98}$ ,  $D_2$ ) des Volumens erhalten, und  $D_{\text{mean}}$  untersucht. Für Patienten deren Tumore in Thorax- oder Herznähe lagen wurden weitere Parameter für diese Risikoorgane bestimmt. Statistische Analysen wurden mittels Wilcoxon-Test und Spearman's Korrelationskoeffizienten durchgeführt.

## **Ergebnisse**

Die größte Bewegung der Tumore wurde in CC-Richtung gefunden, diese wies eine sehr starke Korrelation mit dem 3D-Vektor der Tumorbewegung auf. Der 3D-Vektor nahm im Median von Ober- zu Unterlappen zu (OL: 3,9 mm, ML: 7,6 mm, UL: 13,5 mm). Die verbleibende Tumorbewegung in den Gating-Fenstern wurde als Residualbewegung angegeben. Die Bewegung wurde im OL in „Inspiration“ um 56% und in „Expiration“ um 58%, im ML um 60% und 79% und im UL um 65% und 75% gegenüber der Bewegung in „Freie Atmung“ reduziert.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen signifikante Dosisreduktionen durch das Atemgating. Im Vergleich zum Bestrahlungsplan „Freie Atmung“ konnte für alle Patienten eine mittlere prozentuale Reduktion in  $D_{\text{mean}}$  von 17,5% und in  $V_{20}$  von 22,6% in „Inspiration“ und 12,8% und 7,9% in „Expiration“ gemessen werden.

Für Tumore mit einem 3D-Vektor von  $> 5$  mm war die prozentuale Reduktion in „Inspiration“ für  $D_{\text{mean}}$  19,4% und für  $V_{20}$  23,9% und in „Expiration“ 15,3% und 19,5% und damit im Mittel größer als für das gesamte Patientenkollektiv.

Mittels Spearman's Korrelationskoeffizient wurde ein starker Zusammenhang zwischen 3D-Vektor und Dosisreduktion festgestellt.

Die PTVs maßen  $8,9 \text{ cm}^3 - 287,5 \text{ cm}^3$ . Die Differenz zwischen den PTVs ( $\Delta \text{ PTV}$ ) der „Freie Atmung“-Pläne und den Gating-Fenstern reichte von  $0,7 \text{ cm}^3$  bis  $52,6 \text{ cm}^3$ . Unsere Untersuchungen zeigten eine sehr starke Korrelation zwischen  $\Delta \text{ PTV}$  und der Dosisreduktion. Je größer die Reduktion der PTVs desto größer die Dosisreduktion.

Für Tumore in der Nähe des Herzens wurden unterschiedliche Ergebnisse gefunden, in denen zum Teil die Werte der Herzdosis in einem Gating-Fenster über denen des „Freie Atmung“-Plans lagen und das andere drunter - und andersherum, je nach Lokalisation.

### **Schlussfolgerung**

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der Atemgating-Technik signifikante Dosisreduktionen bei der stereotaktischen Bestrahlung von Lungentumoren möglich sind.

Verschiedene Faktoren wurden identifiziert, die zum Nutzen des Atemgatings beitragen. Zum einen eine große CC-Bewegung, bzw. ein großer 3D-Vektor der Lungentumore. Darüber hinaus, für Tumore mit einer großen Bewegung, eine geringe Residualbewegung im Gating-Fenster.

Zum anderen zeigen Tumore mit einem  $\text{PTV} < 100 \text{ cm}^3$  ein größeres Potential für signifikante Dosisreduktionen. Das Ausmaß der Reduktion des Planungsvolumens ist ein gutes Indiz für die Stärke der Dosisreduktion.

Die Herzdosis kann durch Atemgating gesenkt werden. Tumore, die sich in Herznähe befinden, müssen allerdings individuell evaluiert werden.

Die Benutzung eines externen RPM-Systems führt zu Unsicherheiten bei der Zuordnung von Atemzyklus und CT-Datensätzen. Wir konnten zeigen, dass die Zuordnung nur bei ca. der Hälfte der Patienten  $\pm 1$  Phase zutraf. Dies ist zu beachten.

Unsere Untersuchungen lassen jedoch keine sichere Aussage zu, ob ein Gating-Fenster in Inspiration oder Expiration besser ist. Die Tumorposition in „Expiration“ scheint aber stabiler und reproduzierbarer zu sein.

## **IX. Summary**

### **Background**

During lung tumor radiation, the tumor movement significantly affects the accuracy and the size of the planning target volume. An increased planning target volume results in higher radiation exposure for the surrounding lung tissue. The movement is predominantly induced by respiration.

While the patient breathes freely, respiratory gating allows for the tumor to be radiated only during a specific interval of the breathing cycle. During this interval, the residual movement of the tumor should be kept to a minimum in order to reduce the size of the planning target volume. The dose and therefore the toxicity affecting the surrounding normal tissue decreases with the size of the planning target volume, whilst the tumor still receives the necessary dose.

The goal of this study is to research geometric and dosimetric advantages and to identify factors that indicate the benefits of respiratory gating.

### **Methods**

49 patients with lung tumors were selected retrospectively. The precondition was a suitable 4D-CT-Set. The GTVs were contoured in all ten phases of the 4D-CTs. The tumor diameters ranged from 7-67 mm. The location and the COM was determined for every tumor. The COM coordinates display the tumor movements in all three dimensions (LR-, AP- und CC-Direction). The 3D movements of each tumor were calculated.

Three gating windows were created for each patient using the phases from the 4D-CT. In this study, a 30% cycle of „Expiration“ (40%, 50%, 60%) and „Inspiration“ (90%, 0%, 10%) was chosen and compared to a non-gated treatment plan, which consists of all ten phases. For the three treatment plans, AIPs were created. The GTVs of the corresponding phases were inserted into the AIPs and fused into the ITV. A PTV was determined for every treatment plan with an isotropic safety margin of 5 mm around the ITVs.

Volumetric modulated arc therapy (VMAT) treatment plans were calculated for all PTVs. Tumors that were smaller/or equal to 65,6 cm<sup>3</sup> were prescribed a dose of 45 Gy in 3 fractions and tumors that were larger were prescribed 40 Gy in 5 fractions. The PTV receives at least 98% of the prescribed dose.

For the lung, D<sub>mean</sub> and V<sub>40</sub>, V<sub>30</sub>, V<sub>20</sub>, V<sub>10</sub> were examined and for the PTV, D<sub>98</sub>, D<sub>2</sub> and D<sub>mean</sub>. Additional parameters were calculated for patients whose tumor was located within a 2 cm radius of the heart and tumors close to the thorax.

The statistical analysis was performed using the Wilcoxon-Test, to point to large differences between two variables. Correlations were shown using Spearman's rank correlation coefficient.

## Results

The tumors displayed the largest movement in CC-direction with a significant correlation to the 3D movement. The tumor movement increases towards caudal (Median: OL: 3,9 mm, ML: 7,6 mm, UL: 13,5 mm). The percentagewise reduction of "Inspiration" compared to "free breathing" in the GW is 56%, 61% and 65% in the upper, middle, and lower lobe. The corresponding values for "Expiration" are 62%, 79% and 75%.

Respiratory gating significantly reduced the parameters in the gating windows. Compared to "free breathing" a mean reduction of 17,5% in D<sub>mean</sub> and 22,6% in V<sub>20</sub> in "Inspiration" and 12,8% and 7,9% in "Expiration" could be shown.

For tumors with a 3D-movement > 5 mm the percentagewise reduction in D<sub>mean</sub> was 19,4% and in V<sub>20</sub> 23,9% in "Inspiration" and 15,3% and 19,5% in "Expiration". Tumors with a movement of > 5 mm exhibit a larger dose reduction than the entire collective.

A positive correlation between 3D-movement and dose reduction was found as well. Tumors with a larger movement displayed a considerable dose reduction.

The individual PTVs ranged from 8,9 cm<sup>3</sup> to 287,5 cm<sup>3</sup>. The differences between the PTVs ( $\Delta$  PTV) of "free breathing" and the gating windows ranged from 0,7 cm<sup>3</sup> to 52,6 cm<sup>3</sup>. Our findings have shown a strong correlation between  $\Delta$  PTV and dose reduction. The bigger the reduction of the PTV, the higher the dose reduction.

Tumors located close to the heart show varying results with higher dose values for one gating window depending on the individual location of the tumor.

## **Conclusion**

This study was able to display significant dose reductions through the utilization of respiratory gating for lung tumor radiation.

Several factors were found that increase the benefit of respiratory gating. We could show that a large CC-movement/3D-movement is correlated with a large dose reduction. Furthermore, a large movement paired with a low residual movement in the gating window was a strong factor. A PTV  $< 100 \text{ cm}^3$  was identified as another positive predictor for higher dose reductions compared to PTV  $> 100 \text{ cm}^3$ .

Regarding tumors located close to the heart, our results show that respiratory gating is able to reduce the radiation dose reaching the heart. However, individual evaluation is necessary.

Using an external RPM-system may lead to uncertainties in linking the breathing cycle to the CT data. We were able to demonstrate, through individual analysis, that only 50% of patients coincided with the RPM-system's assignment by  $\pm 1$  Phase.

Our research does not clarify the question whether the gating window "Inspiration" or "Expiration" is preferable. Though the position of the tumor seems to be more stable and reproducible in "Expiration".

## **X. Wissenschaftlicher Beitrag in der internationalen Fachöffentlichkeit**

**Abstract und Poster-Session auf der 37. Konferenz der European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) 20.- 24. April, 2018 in Barcelona, Spanien**

### **Reduction of lung dose during stereotactic radiation of lung tumors using respiratory gating**

Hofmeister A.<sup>1,2</sup>, Duma M.-N.<sup>1,3</sup>, Wiegandt M.<sup>1,2</sup>, Combs S.E.<sup>1,3</sup>, Wilkens J.J.<sup>1,3</sup>, Oechsner M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Klinikum rechts der Isar - Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, München, Germany*

<sup>2</sup>*Technische Universität München, Fakultät für Medizin, München, Germany*

<sup>3</sup>*Helmholtz Zentrum München, Institut für Innovative Radiotherapie (iRT), München, Germany*

#### **Purpose:**

Stereotactic body radiotherapy (SBRT) is a well-established treatment option for lung cancer. Respiratory gating (RG) enables dose reduction to organs at risk (OARs). In this study, the possible dose reduction of the lung, thoracic wall and heart during lung SBRT, employing RG during inspiration and expiration was examined. Additionally, factors that influence the dose reduction were determined.

#### **Material/methods:**

49 lung SBRT patients were retrospectively selected. All patients underwent 4D-CT scanning, consisting of 10 phase CTs representing the breathing cycle. Three radiation windows were determined per patient: Free breathing (all 10 phases), inspiration (phases 90%, 0%, 10%), and expiration (phases 40%, 50%, 60%). The gross tumor volume (GTV) was contoured in all 4DCT phases. Internal target volumes (ITVs) were determined for all three radiation windows by combining the GTVs of each respective phase. PTVs were generated by adding a 5 mm safety margin. Volumetric modulated arc therapy (VMAT) plans were calculated using prescription doses of 3x15Gy (PTV<65.5ccm) or 5x8Gy (PTV>65.5ccm) surrounding 98% of the PTV. Doses to the lung and the heart were examined. PTV volumes and 3D movements of the tumors were determined as well. Statistical analysis were performed using the Wilcoxon-Test and Spearman's correlation coefficient.

## Results:

The results are listed in Table 1 including the median (min-max). The lung dose for Dmean and V20 is significantly higher in free breathing than with respiratory gating in inspiration and expiration ( $p < 0.01$ ). The lung dose is slightly lower in inspiration than in expiration, however, not significantly ( $p > 0.05$ ). The mean heart dose was significantly lower in expiration than in free breathing and inspiration for tumors located cranial of the heart; for those located caudal it was lower in inspiration.

The correlation coefficients between the difference of the PTV-volumes ( $\Delta$ volume) and the dose change ( $\Delta$ dose), as well as between the 3D movements and  $\Delta$ dose are listed in Table 2 ( $p < 0.01$ ). The 3D movement shows stronger correlations with the  $\Delta$ dose (0.74-0.80) than with  $\Delta$ volume (0.48-0.62).

	Free breathing	Inspiration	Expiration
Dmean (lung) in Gy	6.3 (1.8-16.1)	5.2 (1.5-15.0)	5.5 (1.6-14.5)
V20 in %	8.3 (1.7-34.9)	6.4 (1.3-32.2)	7.5 (1.3-31.6)
PTV in cm <sup>3</sup>	39.4 (8.9-287.5)	31.2 (5.1-248.0)	33.0 (4.4-263.8)
3D movement in cm	0.7 (0.1 - 2.6)		

Table 1: Lung parameters in 'free breathing' and inspiratory and expiratory respiratory gating phases.

Spearman's rank correlation coefficient	$\Delta$ Volume	3D Movement
$\Delta$ Dmean Free-Insp	0.74	0.55
$\Delta$ Dmean Free-Exp	0.75	0.48
$\Delta$ V20 Free-Insp	0.8	0.62
$\Delta$ V20 Free-Exp	0.79	0.48

Table 2: Correlations between tumor and dosimetric parameters.

## Conclusion:

According to the results, using respiratory gating for lung SBRT enables significant dose reductions of lung tissue as well in inspiration as in expiration.

However, it is not possible to conclude which phase is better, because there is no significant difference. There are significant correlations between the  $\Delta$ volume or the 3D movement of the tumors and the dose reduction of the lung. A strong dose reduction is awaited for tumors whose PTVs are highly minimized through inspiratory or expiratory gating windows. As well as for tumors with a large 3D movement.

Our findings show that tumors located close to the cranial part of the heart benefit from an expiratory and those located caudal from an inspiratory gating window. Individual testing of the craniocaudal position in relation to the heart is recommended.

## XI. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel „**Reduktion der Lungendosis bei stereotaktischer Bestrahlung von Lungentumoren durch Atemgating**“ an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar unter der Anleitung und Betreuung durch Univ.-Prof. Dr. S. E. Combs ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 6 und 7 Satz 2 der Promotionsordnung angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt. Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt. Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert. Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

München, den 22.07.2021

.......... Unterschrift

## **XII. Danksagung**

Mein großer Dank gebührt Frau Univ.-Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs für die Bereitschaft der Betreuung dieser Arbeit. Vielen Dank für die Möglichkeit an ihrem Lehrstuhl dissertieren zu dürfen.

Einen ganz herzlichen Dank an Frau Dr. med. Marciana-Nona Duma für die tatkräftige Hilfe, wertvolle Ratschläge und immer neuen Ideen, welche Blickwinkel noch interessant sein könnten. Ohne die herausragende Unterstützung durch Dr. rer. nat. Markus Oechsner wäre die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Ich möchte ihm sehr herzlich für die Möglichkeit danken, dass ich ihn jeder Zeit als fachlichen und persönlichen Mentor zu Rate ziehen konnte. Er zeichnet sich besonders durch seine ruhige, überlegte und zugewandte Art aus.

Meiner Familie bin ich zu tiefem Dank verpflichtet für die Ermöglichung Medizin studieren zu können und in diesem Fach zu dissertieren. Das rege Interesse und die Ratschläge waren stets ein wichtiger Motivator. Ebenfalls herzlicher Dank gilt meiner Freundin für die gegenseitige, tägliche Unterstützung bei all unseren Projekten.

### **XIII. Curriculum vitae**

## Literaturverzeichnis

- Abreu, C.E., et al. (2015)  
*Stereotactic body radiotherapy in lung cancer: an update.* J Bras Pneumol. **41**(4): p. 376-87.
- Andratschke, N. (2012)  
*Stereotactic ablative radiotherapy for inoperable stage I NSCLC.* Lancet Oncol. **13**(8): p. 746-8.
- Barriger, R.B., et al. (2012)  
*A dose-volume analysis of radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **82**(1): p. 457-62.
- Berger, D., Engelhardt, R., Mertelsmann, R., *Das Rote Buch: Hämatologie und Internistische Onkologie.* 2013.
- Bilello, K.S., S. Murin, and R.A. Matthay (2002)  
*Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer.* Clin Chest Med. **23**(1): p. 1-25.
- Bral, S., et al. (2011)  
*Prospective, risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: results of a Phase II trial.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **80**(5): p. 1343-9.
- Bruening, R., Kuetter, A., Flohr, T. (2008)  
*Mehrschicht-CT: Ein Leitfad.* Springer Science & Business Media.
- Buenemann, H., Frommhold, H., Roesler, H., Veraguth, P., Walther, E., Wieland, C. (2013)  
*Spezielle Strahlentherapie Maligner Tumoren Teil 5 / Radiation Therapy of Malignant Tumours.*
- Butler L.E. et al. (2004)  
*Dosimetric benefits of respiratory gating: a preliminary study.*
- Chang, J.Y., et al. (2012)  
*Clinical outcome and predictors of survival and pneumonitis after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer.* Radiat Oncol. **7**: p. 152.
- Chang, J.Y., et al. (2015)  
*Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials.* Lancet Oncol. **16**(6): p. 630-7.
- Cotes, J.E., Chinn, D.J., Miller, M.R. (2009)  
*Lung Function: Physiology, Measurement and Application in Medicine.*
- Cui, Z., et al. (2015)  
*Associated factors of radiation pneumonitis induced by precise radiotherapy in 186 elderly patients with esophageal cancer.* Int J Clin Exp Med. **8**(9): p. 16646-51.
- Dalrymple, N.C., et al. (2005)  
*Informatics in radiology (infoRAD): introduction to the language of three-dimensional imaging with multidetector CT.* Radiographics. **25**(5): p. 1409-28.
- De La Fuente Herman, T., et al. (2010)  
*Stereotactic body radiation therapy (SBRT) and respiratory gating in lung cancer: dosimetric and radiobiological considerations.* J Appl Clin Med Phys. **11**(1): p. 3133.

- Dela Cruz, C.S., L.T. Tanoue, and R.A. Matthay (2011)  
*Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention.* Clin Chest Med. **32**(4): p. 605-44.
- Drzymala, R.E., et al. (1991)  
*Dose-volume histograms.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **21**(1): p. 71-8.
- Ekberg, L., et al. (1998)  
*What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer?* Radiother Oncol. **48**(1): p. 71-7.
- Grillenberger, A., Fritsch, E. (2007)  
*Computertomographie: Einführung in ein modernes bildgebendes Verfahren.* facultas.wuv,.
- Guckenberger, M., et al. (2007)  
*Intra-fractional uncertainties in cone-beam CT based image-guided radiotherapy (IGRT) of pulmonary tumors.* Radiother Oncol. **83**(1): p. 57-64.
- Guckenberger, M., et al. (2010)  
*Dose-response relationship for radiation-induced pneumonitis after pulmonary stereotactic body radiotherapy.* Radiother Oncol. **97**(1): p. 65-70.
- Guckenberger, M., et al. (2014)  
*Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer.* Strahlenther Onkol. **190**(1): p. 26-33.
- Guckenberger, M. and N. Andratschke (2015)  
*Randomised comparison of stereotactic body radiotherapy versus lobectomy in stage I NSCLC--level I evidence at last?* Strahlenther Onkol. **191**(12): p. 988-90.
- Harada, K., et al. (2016)  
*Evaluation of the motion of lung tumors during stereotactic body radiation therapy (SBRT) with four-dimensional computed tomography (4DCT) using real-time tumor-tracking radiotherapy system (RTRT).* Phys Med. **32**(2): p. 305-11.
- Hayden, A.J., M. Rains, and K. Tiver (2012)  
*Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer.* J Med Imaging Radiat Oncol. **56**(4): p. 464-72.
- Hof, H., K. Herfarth, and J. Debus (2004)  
*Stereotactic irradiation of lung tumors.* Radiologe. **44**(5): p. 484-90.
- Huber, R.M. (2006)  
*Lungenkarzinom.* Der Internist.
- Hugo, G. (2003)  
*Dosimetry of respiratory gated intensity modulated radiotherapy.*
- ICRU (1999)  
*ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50), International Commission on Radiation Units and Measurements.*
- Jackson, S.A. (2009)  
*CT, MRT, Ultraschall auf einen Blick.* Elsevier, Urban&FischerVerlag.
- Jensen, H.R., et al. (2008)  
*Inter- and intrafractional movement of the tumour in extracranial stereotactic radiotherapy of NSCLC.* Acta Oncol. **47**(7): p. 1432-7.

- Jurkovic, I., et al. (2014)  
*SU-E-T-174: Evaluation of the Optimal Intensity Modulated Radiation Therapy Plans Done On the Maximum and Average Intensity Projection CTs.* Med Phys. **41**(6): p. 262.
- Kang, K.H., et al. (2015)  
*Complications from Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer.* Cancers (Basel). **7**(2): p. 981-1004.
- Kastelijn, E.A., et al. (2015)  
*Clinical Outcomes in Early-stage NSCLC Treated with Stereotactic Body Radiotherapy Versus Surgical Resection.* Anticancer Res. **35**(10): p. 5607-14.
- Keall, P. (2004)  
*4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning.* Semin Radiat Oncol. **14**(1): p. 81-90.
- Kolar, P., et al. (2009)  
*Analysis of diaphragm movement during tidal breathing and during its activation while breath holding using MRI synchronized with spirometry.* Physiol Res. **58**(3): p. 383-92.
- Krieger, H. (2012)  
*Strahlungsmessung und Dosimetrie. Teil einer Lehrbuchreihe zur Strahlungsphysik und zum Strahlenschutz.* Springer Verlag.
- Kubo, H.D. and B.C. Hill (1996)  
*Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study.* Phys Med Biol. **41**(1): p. 83-91.
- Kubo, H.D. and L. Wang (2002)  
*Introduction of audio gating to further reduce organ motion in breathing synchronized radiotherapy.* Med Phys. **29**(3): p. 345-50.
- Langen, K.M. and D.T. Jones (2001)  
*Organ motion and its management.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **50**(1): p. 265-78.
- Latty, D., et al. (2015)  
*Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer.* J Med Radiat Sci. **62**(1): p. 74-81.
- Liu, H.H., et al. (2007)  
*Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **68**(2): p. 531-40.
- Low, D.A., et al. (2003)  
*A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized CT scans acquired during free breathing.* Med Phys. **30**(6): p. 1254-63.
- Lujan, A.E., et al. (1999)  
*A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations.* Med Phys. **26**(5): p. 715-20.
- Mageras, G.S., et al. (2001)  
*Fluoroscopic evaluation of diaphragmatic motion reduction with a respiratory gated radiotherapy system.* J Appl Clin Med Phys. **2**(4): p. 191-200.
- Mageras, G.S. and E. Yorke (2004)  
*Deep inspiration breath hold and respiratory gating strategies for reducing organ motion in radiation treatment.* Semin Radiat Oncol. **14**(1): p. 65-75.

- Marburg, Universität (2013)  
<https://www.uni-marburg.de/aktuelles/news/2012b/0622i/>.
- Meyer, J. (2007)  
*IMRT, IGRT, SBRT: Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy.*
- Muirhead, R., et al. (2010)  
*The potential clinical benefit of respiratory gated radiotherapy (RGRT) in non-small cell lung cancer (NSCLC).* Radiother Oncol. **95**(2): p. 172-7.
- Mukaka, M.M. (2012)  
*Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research.* Malawi Med J. **24**(3): p. 69-71.
- Murphy, M.J. (2011)  
*Adaptive Motion Compensation in Radiotherapy. Imaging In Medical Diagnosis And Theraphy.* CRC Press.
- NCCN (2017)  
*Clinical Practice Guidelines in Oncology: NCCN Guidelines with Evidence Blocks - Non-Small Cell Lung Cancer Version 4.*
- Neicu T., Berbeco R., Wolfgang J., Jiang S. B. (2006)  
*Synchronized moving aperture radiation therapy (SMART): improvement of breathing pattern reproducibility using respiratory coaching;* Physics in Medicine and Biology, No. 51, pp: 617-636.
- Neri, E., Caramella, D., Bartolozzi, C. (2007)  
*Image Processing in Radiology.* Springer Science & Business Media.
- Oechsner, M., et al. (2015)  
*Dosimetric impact of different CT datasets for stereotactic treatment planning using 3D conformal radiotherapy or volumetric modulated arc therapy.* Radiat Oncol. **10**: p. 249.
- Oechsner, M., et al. 2016  
*Registration uncertainties between 3D cone beam computed tomography and different reference CT datasets in lung stereotactic body radiation therapy.* Radiat Oncol. **11**(1): p. 142.
- Onimaru, R., et al. (2005)  
*The effect of tumor location and respiratory function on tumor movement estimated by real-time tracking radiotherapy (RTRT) system.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **63**(1): p. 164-9.
- Onimaru, R., et al. (2008)  
*Steep dose-response relationship for stage I non-small-cell lung cancer using hypofractionated high-dose irradiation by real-time tumor-tracking radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **70**(2): p. 374-81.
- Partridge, M., et al. (2011)  
*Dose escalation for non-small cell lung cancer: analysis and modelling of published literature.* Radiother Oncol. **99**(1): p. 6-11.
- Purdy, J.A. (2004)  
*Current ICRU definitions of volumes: limitations and future directions.* Semin Radiat Oncol. **14**(1): p. 27-40.
- Ranallo, F. and T. Szczykutowicz (2014)  
*SU-E-I-60: The Correct Selection of Pitch and Rotation Time for Optimal CT Scanning : The Big Misconception.* Med Phys. **41**(6): p. 144.

- Reiser, M., Kuhn, F.-P., Debus J. (2011)  
*Duale Reihe Radiologie*. Georg Thieme Verlag. 3. Auflage.
- Ricardi, U., et al. (2010)  
*Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial*. Lung Cancer. **68**(1): p. 72-7.
- Robert Koch Institut (2012)  
*Krebs in Deutschland: Häufigkeiten und Trends*. Online Publikation:  
[http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/kid\\_2015\\_c33\\_c34\\_lunge.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c33_c34_lunge.pdf?_blob=publicationFile).
- Ruebben, H. (2014)  
*Uroonkologie*. Springer-Verlag. **6. Auflage**.
- Saito, T., T. Sakamoto, and N. Oya (2009)  
*Comparison of gating around end-expiration and end-inspiration in radiotherapy for lung cancer*. Radiother Oncol. **93**(3): p. 430-5.
- Saito, T., T. Sakamoto, and N. Oya (2010)  
*Predictive Factors for Lung Dose Reduction by Respiratory Gating at Radiotherapy for Lung Cancer*. Journal of Radiation Research. **51**(6): p. 691-698.
- Saito, T., T. Sakamoto, and N. Oya (2011)  
*Effect of gating window width on lung dosimetric parameters and on treatment time at gated radiotherapy for lung cancer*. Acta Oncol. **50**(8): p. 1246-9.
- Saito, T., et al. (2014)  
*Respiratory gating during stereotactic body radiotherapy for lung cancer reduces tumor position variability*. PLoS One. **9**(11): p. e112824.
- Scherer, E., Sack, H. (2013)  
*Strahlentherapie: Radiologische Onkologie*. Springer-Verlag. **2. Auflage**.
- Schulungbaum, W., Flesch, U., Stabell, U. (1993)  
*Medizinische Strahlenkunde: eine Einführung in die physikalischen, technischen und biologischen Grundlagen der medizinischen Strahlenanwendung für Mediziner, medizinisch-technische Radiologieassistentinnen und -assistenten*.
- Seong Soon Jang , G.J.H., Suk Young Park , Po Song Yang , and Eun Youn Cho (2014)  
*The impact of respiratory gating on lung dosimetry in stereotactic body radiotherapy for lung cancer*.
- Seppenwoolde, Y., et al. (2002)  
*Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. **53**(4): p. 822-34.
- Shaverdian, N., et al. (2015)  
*The patient's perspective on stereotactic body radiation therapy (SBRT) vs. surgery for treatment of early stage non-small cell lung cancer (NSCLC)*. Lung Cancer. **90**(2): p. 230-3.
- Shi, S., et al. (2016)  
*Risk Factors Associated With Symptomatic Radiation Pneumonitis After Stereotactic Body Radiation Therapy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer*. Technol Cancer Res Treat.

- Shirai K., K.N., T. Katsuda, Y. Ueda, M. Miyazaki, K. Tsujii, S. Ueyama (2012)  
*Maximum Intensity Projection (MIP) and Average Intensity Projection (AIP) in Image Guided Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Lung Cancer.* International Journal for Radiation Oncology, Biology and Physics.
- Shirai, K., et al. (2014)  
*Phantom and clinical study of differences in cone beam computed tomographic registration when aligned to maximum and average intensity projection.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **88**(1): p. 189-94.
- Shirato, H., et al. (2004)  
*Intrafractional tumor motion: lung and liver.* Semin Radiat Oncol. **14**(1): p. 10-8.
- Starkschall, G., et al. (2004)  
*Correlation of gross tumor volume excursion with potential benefits of respiratory gating.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **60**(4): p. 1291-7.
- Takao, S., et al. (2016)  
*Intrafractional Baseline Shift or Drift of Lung Tumor Motion During Gated Radiation Therapy With a Real-Time Tumor-Tracking System.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **94**(1): p. 172-80.
- Teoh, M., et al. (2011)  
*Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice.* Br J Radiol, 2011. **84**(1007): p. 967-96.
- Tian, Y., et al. (2012)  
*Dosimetric comparison of treatment plans based on free breathing, maximum, and average intensity projection CTs for lung cancer SBRT.* Med Phys. **39**(5): p. 2754-60.
- Timmerman, R.D., Xing, L. (2009)  
*Image-guided and Adaptive Radiation Therapy.* Lippincott Williams & Wilkins.
- Timmerman, R., et al. (2010)  
*Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer.* JAMA. **303**(11): p. 1070-6.
- Tsunashima, Y., et al. (2004)  
*Correlation between the respiratory waveform measured using a respiratory sensor and 3D tumor motion in gated radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **60**(3): p. 951-8.
- Underberg, R.W., et al. (2006)  
*A dosimetric analysis of respiration-gated radiotherapy in patients with stage III lung cancer.* Radiat Oncol. **1**: p. 8.
- van Baardwijk, A., et al. (2008) *Radiation dose prescription for non-small-cell lung cancer according to normal tissue dose constraints: an in silico clinical trial.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **71**(4): p. 1103-10.
- van den Berg, L.L., et al. (2015)  
*Patterns of Recurrence and Survival after Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Early Stage NSCLC.* J Thorac Oncol. **10**(5): p. 826-31.
- van Herk, M. (2004)  
*Errors and margins in radiotherapy.* Semin Radiat Oncol. **14**(1): p. 52-64.
- Vlachaki, M., et al. (2009)  
*Impact of respiratory gating using 4-dimensional computed tomography on the dosimetry of tumor and normal tissues in patients with thoracic malignancies.* Am J Clin Oncol. **32**(3): p. 262-8.

- Wade, O.L. (1954)  
*Movements of the thoracic cage and diaphragm in respiration.* J Physiol. **124**(2): p. 193-212.
- Wannenmacher, M., Debus, J., Wenz, F. (2006)  
*Strahlentherapie.* Springer Science & Business Media.
- Werner, R. (2013)  
*Strahlentherapie atmbewegter Tumoren: Bewegungsfeldschätzung und Dosisakkumulation anhand von 4D-Bilddaten.* Springer Verlag.
- Willner, J., et al. (2002)  
*Dose, volume, and tumor control prediction in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **52**(2): p. 382-9.
- Wink, N.M., et al. (2008)  
*Individualized gating windows based on four-dimensional CT information for respiration-gated radiotherapy.* Phys Med Biol. **53**(1): p. 165-75.
- Xhaferllari, I., et al. (2015)  
*Dosimetric planning study of respiratory-gated volumetric modulated arc therapy for early-stage lung cancer with stereotactic body radiation therapy.* Pract Radiat Oncol. **5**(3): p. 156-61.
- Xia, P., Godley, A. (2015)  
*Physics in Radiation Oncology Self-Assessment Guide.*
- Yamashita, H., et al. (2014)  
*Radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung cancer.* World J Radiol. **6**(9): p. 708-15.
- Zheng, X., et al. (2014)  
*Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **90**(3): p. 603-11.

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Beispiel einer durch Respiration ausgelösten Bewegung eines nahe am Zwerchfell sitzenden Tumors. Links in endinspiratorischer, rechts in endexpiratorischer Atemlage.....	9
<b>Abbildung 2:</b> Prinzip Computertomografie mit rotierender Strahlenquelle und gegenüberliegender Detektorplatte. Abbildung eigens erstellt und inspiriert durch Abbildung aus „Strahlentherapie atmungsbewegter Tumoren“ (Werner 2013).....	12
<b>Abbildung 3:</b> Hounsfieldskala mit Gewebe-Beispielen.....	13
<b>Abbildung 4:</b> Thorax CT in einem Lungen- (links) und einem Weichteilfenster (rechts) mit entsprechendem Hounsfieldspektrum.....	14
<b>Abbildung 5:</b> 4D-CT: Zuordnung der entsprechenden 3D-CTs auf die Atemphasen von 0%-90%.....	15
<b>Abbildung 6:</b> MIP (links) & AIP (rechts). MIP-Lungenvolumen kann unterschätzt werden. AIP: Gleichmäßiges aber auch leicht verwaschenes Bild.....	16
<b>Abbildung 7:</b> Schematische Darstellung der Zielvolumendefinition bei einem sich bewegenden Tumor.....	17
<b>Abbildung 8:</b> Optische Darstellung der Bestrahlungsdosis als „Colorwash“ in drei Schnitten.	19
<b>Abbildung 9:</b> Bestrahlungsfelder bei VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy).....	20
<b>Abbildung 10:</b> Tumorlokalisierung (x) und Tumordurchmesser in cm. Lungenvorlage bearbeitet und verfremdet, entnommen aus einer Vorlage der Universität Marburg 2012.....	26
<b>Abbildung 11:</b> AIP „Expiration“: (a) Phase 40%, (b) Phase 50%, (c) Phase 60% und das aus diesen Phasen berechnete AIP „Expiration“ (d).....	28
<b>Abbildung 12:</b> Amplituden und Phasen Modus bei der Gating-Fenster-Definition. x-Achse: Phasen, y-Achse: Amplitude. Grafische Darstellung inspiriert durch Saito 2009.....	29
<b>Abbildung 13:</b> Links: GTV-Kontur in einer CT-Schicht. Mitte: 3D Darstellung eines in allen Schichten des CTs konturierten GTVs. Rechts: Darstellung eines ITVs in einer CT-Schicht des „Freie Atmung“ AIP. Das ITV rahmt alle GTVs der 10 Phasen ein.....	30
<b>Abbildung 14:</b> Links: 2D Darstellung des PTV in einer CT Schicht des „Freie Atmung“ AIP. Das PTV bildet einen 5 mm Sicherheitssaum um das ITV. Rechts: 3D Darstellung des PTV (kreisförmige rote Linien) um das ITV.....	30

<b>Abbildung 15:</b> Darstellung der Risikoorgane. Links: GTV, PTV und Hilfsstruktur (blaue Kreise), die einen 2 cm Saum um das PTV zieht in einer CT Schicht. Die Thoraxkontur (braun), die innerhalb des Saumes liegt, ist dargestellt. Die ipsilaterale Lunge ist blau konturiert und die kontralaterale Lunge grün. Rechts: 3D Darstellung der Risikoorgane um das PTV und der 2 cm-Saum. Der Body wird ebenfalls schemenhaft dargestellt.....	31
<b>Abbildung 16:</b> Bewegungstrajektorien. Die Punkte entsprechen den COM-Koordinaten Links: Tumborbewegung eines Patienten im dreidimensionalen Koordinatensystem in LR-, AP- und CC- Richtung. Rechts: Zweidimensionale Bewegungsdarstellung .....	32
<b>Abbildung 17:</b> Exemplarisches Dosis-Volumen Histogramm eines Lungenstereotaxiepatienten mit einem Tumor kleiner/gleich $65,45 \text{ cm}^3$ : PTV (rot), Herz (blau), kontra- (orange) und ipsilaterale (grün) Lunge. Gekennzeichnet ist das 98% des PTV, das 65% (45Gy) der maximalen Dosis erhaelt.....	33
<b>Abbildung 18:</b> VMAT-Optimierungsprozess. Links: Tabelle, in der die Ober- und Untergrenzen der Planungsstrukturen dieser Arbeit festlegt wurden, für denjenigen Anteil (%) des Volumens, der eine bestimmte Dosis erhalten darf, und deren Wichtigung. Rechts: Optische Darstellung als Histogramm im Planungsprozess. Die linksgerichteten Pfeile geben die Obergrenzen an, die rechtsgerichteten die Untergrenzen. Die Grenzen sind individuell nachjustierbar je nach Patient.....	34
<b>Abbildung 19:</b> Dosis-Volumen Histogramm. Beispielmessung von V20 der ipsilateralen Lunge. V20 bezeichnet den relativen Anteil des Volumens der Lunge (y-Achse in %), der 20 Gy erhält (x-Achse). In diesem Beispiel wäre $V20 = 2,15\%$ .....	36
<b>Abbildung 20:</b> Grafische Darstellung der PTVs der drei Bestrahlungspläne für jeden Patienten. Auf der x-Achse sind die Patienten aufgetragen und auf der y-Achse, die PTVs in $\text{cm}^3$ ....	38
<b>Abbildung 21:</b> Grafische Darstellung der 3D Tumborbewegung (y-Achse) für die Subgruppen der Lokalisation (x-Achse).....	42
<b>Abbildung 22:</b> Grafische Darstellung der Korrelation zwischen 3D-Bewegung und der Reduktion des Planungsvolumens (PTV) in den Gating-Fenstern.....	44

<b>Abbildung 23:</b> Residualbewegung in Gating-Fenster „Inspiration“ (Phase 90%,0%,10%) und „Expiration“ (40%,50%,60%). Die Residualbewegung in „Expiration“ ist bei diesem Beispielpatienten sehr gering.....	44
<b>Abbildung 24:</b> Grafische Darstellung der Korrelation zwischen der Differenz des 3D-Vektors der Tumorbewegung ( $\Delta$ Residualbewegung) und der Planungsvolumina ( $\Delta$ PTV) der Gating-Fenster.....	46
<b>Abbildung 25:</b> Grafische Darstellung von $D_{\text{mean}}$ der drei Bestrahlungspläne für die drei Lungenlappen.....	48
<b>Abbildung 26:</b> Vergleich von $D_{\text{mean}}$ für gesamtes (n=49) und verkleinerte Patientenkollektive $CC > 5\text{mm}$ (n=28) und $CC < 5\text{mm}$ (n=21).....	51
<b>Abbildung 27:</b> Grafische Darstellung der Korrelation zwischen $\Delta D_{\text{mean}}$ „Inspiration“ in Gy und der CC-Bewegungsamplitude in mm.....	54
<b>Abbildung 28:</b> Grafische Darstellung der Korrelation zwischen der Reduktion der Planungsvolumina ( $\Delta$ PTV) und der mittleren Lungendosis ( $\Delta D_{\text{mean}}$ ) der Gating-Fenster.....	56
<b>Abbildung 29:</b> Patient mit von der Erwartung abweichender Atemkurve. In die 30% Zirkel des Phasenmodus sind große Tumorbewegungen eingeschlossen.....	61
<b>Abbildung 30:</b> Bewegungstrajektorien der drei Raumrichtungen eines Lungentumors eines Patienten dieser Arbeit. In der maßgeblichen Bewegungsrichtung CC (in cm) verbleibt der Tumor länger in „Expiration“ als in „Inspiration“.....	73

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Intrafraktionelle Tumorbewegungen von Lungentumoren aus der Literatur. Angegeben sind die mittleren Bewegungen. Abkürzungen: LR: links-rechts, AP: Anterior-posterior, CC: Cranio-caudal.....	11
<b>Tabelle 2:</b> Literaturübersicht zu Dosisgrenzwerten für die Lungenparameter $D_{\text{mean}}$ (Mittlere Lungendosis) und $V_{20}$ (Prozentualer Anteil des Lungenvolumens, das 20 Gy erhält), die mit einer strahleninduzierten Pneumonitis assoziiert sind. Oberhalb dieser Werte wurde in den beschriebenen Arbeiten ein signifikant häufigeres Auftreten einer RP beobachtet.....	23
<b>Tabelle 3:</b> Tumorlokalisation im Oberlappen (OL), Mittellappen (ML) und Unterlappen (UL).....	27
<b>Tabelle 4:</b> Grenzen für relevante Risikoorgane laut Literaturüberblick von Guckenberger 2014 und RTOG.....	35
<b>Tabelle 5:</b> Übersicht über die Messgrößen die in dieser Arbeit bestimmt werden.....	36
<b>Tabelle 6:</b> Übersicht der PTVs in $\text{cm}^3$ . Mittelwert, Median, Maximum und Minimum für die drei Bestrahlungspläne für alle Patienten ( $n=49$ ).....	38
<b>Tabelle 7:</b> PTVs in $\text{cm}^3$ anhand ihrer Lokalisation. Angaben im Median (Minimum-Maximum). Unterteilt in Ober-, Mittel- und Unterlappen und ihre Subgruppen.....	39
<b>Tabelle 8:</b> Volumenreduktion der PTV in $\text{cm}^3$ zwischen den Gating-Fenstern und Unterschiede zwischen der Volumenreduktion der Gating-Fenster. Angaben im Median (Minimum-Maximum).....	40
<b>Tabelle 9:</b> p-Werte des Wilcoxon-Tests für die Untersuchung der zentralen Tendenzen zwischen OL&ML, OL&UL und ML&UL innerhalb der Gating-Fenster „Inspiration“ und „Expiration“.....	40
<b>Tabelle 10:</b> Mediane Bewegung (Min & Max) der Tumore in den drei Richtungen LR (links-rechts), AP (anterior-posterior) und CC (cranio-caudal) und der 3D Vektor innerhalb der Subgruppen für die Tumorlokalisation.....	41

<b>Tabelle 11:</b> Spearmans Korrelationskoeffizient für Korrelationen zwischen CC-Bewegung und 3D-Bewegung und PTV-Reduktionen der Gating-Fenster „Inspiration“ und „Expiration“ mit gesamten Patientenkollektiv (n=49) und PTV<100 cm <sup>3</sup> (n=42).....	43
<b>Tabelle 12:</b> Residualbewegungen der Gating-Fenster „Inspiration“ und „Expiration“ gegenüber den Tumorbewegungen in „Freie Atmung“ in den einzelnen Lungenlappen und Gesamt. Die Residualbewegungen sind geringer als die in „Freie Atmung“. „Expiration“ zeigt geringere Bewegungsamplituden in allen Richtungen, außer in anterior-posterior (AP) und cranio-caudal (CC) Richtung im Oberlappen, als „Inspiration“. Angaben im Median (Minimum-Maximum).....	45
<b>Tabelle 13:</b> Korrelationskoeffizient nach Spearman mit Signifikanz für die Korrelation zwischen der Differenz der PTV zwischen den Gating-Fenstern und „Freie Atmung“ und der Differenz der Tumorbewegung zwischen den Gating-Fenstern und „Freie Atmung“..	46
<b>Tabelle 14:</b> PTV-Messgrößen zur Qualitätsüberprüfung der Bestrahlungspläne. D <sub>98</sub> , D <sub>2</sub> und D <sub>mean</sub> in Gy angegeben im Median (Minimum-Maximum).....	47
<b>Tabelle 15:</b> Median (Minimum-Maximum) der Lungenparameter: D <sub>mean</sub> , V <sub>40</sub> , V <sub>30</sub> , V <sub>20</sub> und V <sub>10</sub> . Unterteilt nach Gating-Fenstern innerhalb der Lokalisationen.....	49
<b>Tabelle 16:</b> Lungenparameter für die verkleinerten Patientenkollektive mit der Voraussetzung CC > 5 mm (n=28) und CC < 5 mm (n=21).....	50
<b>Tabelle 17:</b> Differenzen in den Lungenparametern zwischen „Freie Atmung“ und den Gating-Fenstern „Inspiration“ und „Expiration“ für das gesamte Patientenkollektiv (n=49) und für die verkleinerten Patientenkollektive mit der Voraussetzung CC-Bewegung >5 mm (n=28) und < 5 mm (n=21).....	52
<b>Tabelle 18:</b> Korrelationskoeffizienten (r) für Korrelationen nach Spearman zwischen den Bewegungen (LR, AP, CC und 3D) und Dosisreduktionen (Δ D <sub>mean</sub> ) und Reduktionen des Volumens, das eine bestimmte Dosis erhält (Δ V <sub>40-10</sub> ).....	53
<b>Tabelle 19:</b> Korrelationskoeffizienten (r) und Signifikanzniveau (p) zeigen die Zusammenhänge zwischen der Volumenreduktion Δ PTV des gesamten (n=49) und des reduzierten (<100 cm <sup>3</sup> ) Patientenkollektivs (n=42) und der Reduktion der Lungenparameter in den Gating-Fenstern.....	55

<b>Tabelle 20:</b> Thorax-Parameter $V(\text{cm}^3)_{30}$ und $V(\text{cm}^3)_{60}$ für die Fälle (n), die Werte für diese Variablen aufweisen, in den drei Bestrahlungsfenstern.....	56
<b>Tabelle 21:</b> Herz-Parameter $D_{\text{mean}}$ , $D_{\text{max}}$ (Maximale Dosis) in Gy, $V_{40}$ , $V_{30}$ , $V_{20}$ , $V_{10}$ und $V_5$ in % für die Fälle (n), die Werte für diese Variablen aufweisen, in den drei Bestrahlungsfenstern.....	58
<b>Tabelle 22:</b> Differenz zwischen den Gating-Fenstern Inspiration und Expiration für die Herzparameter $D_{\text{mean}}$ und $V_{10}$ . Angegeben sind 3D-Vektor und PTV und der Unterschied der Lokalisation in CC-Richtung zwischen „Inspiration“ und „Expiration“.....	59
<b>Tabelle 23:</b> Reduktionen der Lungenparameter für Patienten deren Phasen um $\pm 2-3$ von der Erwartung abweichen (n=14) und für solche die sich eher mit den Erwartungen decken (n=36) in den Phasenmodus-Gates dieser Arbeit.....	61
<b>Tabelle 24:</b> Vergleiche der Lungenparameter (Mittelwert $\pm$ SD) zwischen Phasen- und Amplitudenmodus von Saito 2009.....	64
<b>Tabelle 25:</b> Ergebnisse für PTV Reduktion in % durch Atemgating anderer Studien und eigene Ergebnisse. n = Anzahl der Patienten.....	65
<b>Tabelle 26:</b> Gegenüberstellung verschiedener Ergebnisse zum 3D-Vektor der Tumorbewegung zwischen Seong Soon Jang 2014 & dieser Arbeit.....	67
<b>Tabelle 27:</b> Übersicht der Lungenparameter $D_{\text{mean}}$ und $V_{20}$ und deren prozentualer Reduktion verschiedener vergleichbarer Atemgating Studien und der vorliegenden Arbeit für die „Freie Atmung“ und die Gating-Fenster.....	69
<b>Tabelle 28:</b> Vergleich der Lungenparameter zwischen einem Patientenkollektiv von Saito 2009 und Saito 2011 und dieser Arbeit für Patienten mit einem 3D-Vektor $> 5$ mm.....	70