



**Technische Universität München  
Fakultät für Medizin**

**Auswertung zweier Positionierungssysteme in der Hirntumorbe-  
strahlung mit anschließender Simulation und Effektbewertung von  
Rotationsfehlern in Zielvolumen und Risikoorganen**

**Antonia Sophie Gerhardt**

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

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfer\*innen der Dissertation:  
1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs  
2. apl. Prof. Dr. Manfred Blobner

Die Dissertation wurde am 23.08.2021 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.08.2022 angenommen

# Inhalt

Inhalt .....	i
Abkürzungsverzeichnis .....	iii
1 Einleitung.....	1
1.1 Entwicklung der Strahlentherapie.....	1
1.2 Technische Fortschritte .....	1
1.3 Einsatzmöglichkeiten bei intrakraniellen Tumoren .....	2
1.4 Positionierungssysteme .....	3
1.5 Schonung von Risikoorganen .....	6
1.6 Problemstellung .....	8
2 Material und Methodik .....	10
2.1 Gesamtes Patientenkollektiv.....	10
2.2 Patienten mit ExacTrac-assistierter Positionierung .....	12
2.3 Patienten mit Cone Beam CT-unterstützter Positionierung .....	15
2.4 Aufbereitung der dokumentierten Verschiebewerte .....	17
2.5 Statistische Auswertung der Positionsgenauigkeit .....	19
3 Ergebnisse .....	20
3.1 Genauigkeit der Patientenlagerung mit ExacTrac.....	20
3.1.1 Absolute Abweichung der Position der Patienten .....	21
3.1.2 Systematische Abweichung der Position des Patienten .....	22
3.1.3 Intrafraktionelle Ungenauigkeit der Lagerung .....	24
3.1.4 Einfluss des Abstands von der Schädeldecke auf die Genauigkeit.....	24
3.1.5 Einfluss geplanter Tischwinkel auf die Lagerung des Patienten.....	25
3.1.6 Interfraktionelle Reproduzierbarkeit der Lagerung .....	26
3.2 Ergebnisse der Patientenlagerung mit CBCT.....	28
3.2.1 Zusammenhang zwischen Größe des 3D Vektors und Häufigkeit der Bildgebung .....	28
3.2.2 Unterschiede zwischen Registrierungen abhängig von Freiheitsgraden .....	29
3.2.3 Einfluss von Rotationsfehlern auf die Dosisverteilung in Risikoorganen .....	30
3.2.4 Einfluss simulierter Rotationsfehler in zwei DOF gleichzeitig .....	32
3.2.5 Einfluss simulierter Rotationsfehler in einem DOF isoliert .....	33
4 Diskussion.....	36
4.1 Vergleich der Genauigkeit mit anderen Studien .....	36
4.2 Einfluss von Tischrotationen auf die Positionierungsgenauigkeit.....	41

4.3	Genauigkeit der gesamten Bestrahlung außer ExacTrac .....	42
4.4	Größe der simulierten Rotationsfehler in anderen Studien.....	42
4.5	Einfluss von Rotationen auf die Dosisverteilung.....	44
4.6	Limitationen des simulierten Ansatzes .....	49
5	Zusammenfassung.....	51
5.1	Problemstellung .....	51
5.2	Material und Methodik .....	51
5.3	Ergebnisse .....	52
6	Abbildungsverzeichnis.....	55
7	Tabellenverzeichnis.....	56
8	Dank.....	57
9	Literaturverzeichnis.....	58

## Abkürzungsverzeichnis

CBCT	Cone Beam Computertomographie
CT	Computertomographie
CTV	Clinical target volume
D2	Strahlendosis, die 2% des Zielvolumens erreicht
D98	Strahlendosis, die 98% des Zielvolumens erreicht
D1-10cc	Strahlendosis, die 10 Kubikzentimeter erreicht
Dmax	Maximaldosis
Dmean	Mean dose (Mittlere Dosis)
DOF	Degree of Freedom (Freiheitsgrad)
DRR	Digitally Reconstructed Radiograph
ET	ExacTrac
Gy	Gray
HF	Patienten mit hypofraktioniertem Behandlungsprotokoll mit unter 10 Fraktionen
MRT	Magnetresonanztomographie
NF	Gruppe Patienten mit fraktionierten Behandlungsschemata von 10 bis 30 Fraktionen
OAR	Organ at Risk
PTV	Planned Target Volume, geplantes Zielvolumen
RC	Patienten mit Radiochirurgie, einer Einzelbestrahlung mit hoher Dosis
ROI	Region Of Interest

# 1 Einleitung

## 1.1 Entwicklung der Strahlentherapie

Mit dem Bericht „Über eine neue Art von Strahlen“ vom 28. Dezember 1895 an die physikalische Gesellschaft in Würzburg teilte Wilhelm Conrad Röntgen seine Entdeckung der „X-Strahlen“ mit. Hiermit begann die Entwicklung der eigenständigen Fachgebiete Medizinische Radiologie, Nuklearmedizin und Strahlentherapie, die in der Diagnostik, Therapie und Forschung ungeahnte Fortschritte mit sich brachten. Die damals vorhandene Strahlenqualität setzte zum Erreichen guter Bilder lange Expositionszeiten voraus, die zu Veränderungen an der Haut mit Rötung, zu Haarausfall und zur Bildung von Malignomen führten. Damit war die biologische Wirkung der ionisierenden Strahlung bewiesen. Mit der etwa gleichzeitigen Entdeckung der Radioaktivität begann die Entwicklung der Strahlentherapie, mit der sowohl gutartige Erkrankungen mittels „Schmerz- oder Entzündungsbestrahlung“ als auch maligne Tumore behandelt werden konnten.

## 1.2 Technische Fortschritte

Ärzte, Physiker und Mitarbeiter von Unternehmen der Medizintechnik entwickelten im Laufe der Jahrzehnte Therapiemöglichkeiten mittels Orthovolt- oder Megavolttechnik im Gegenfeld, Rotationsfeld oder mittels Stereotaxie mit denen zunehmend gute Ergebnisse erzielt wurden. Mit der Einführung der Computertomographie wurde die Bestrahlungsplanung wesentlich verbessert, sodass es möglich wurde, durch Radiotherapie eine ausreichende Tumordosis bei möglichst guter Schonung des in der Nähe des Tumors gelegenen gesunden Gewebes zu erreichen. Bei der Strahlentherapie werden die Strahlendosen in einer einzigen oder mehreren Fraktionen an ein Zielobjekt abgegeben. Eine höchstmögliche Genauigkeit bei der Positionierung des Patienten ist erforderlich, da das Zielvolumen von gesundem Gewebe und

Risikoorganen umgeben ist. Bei der Radiotherapie kann es technik- oder patientenbedingt zu Abweichungen von der idealen geplanten Bestrahlung kommen. Der Bild- und Strukturdatensatz, mit dem die Therapie geplant wird, unterliegt ebenso technischen Ungenauigkeiten wie die Planungssoftware. Fehlerpotential bergen auch die Fusion der Bilddatensätze, der Prozess der Lagerung, die Immobilisation, die Vorpositionierung, die tagesaktuelle Bildgebung zur Anpassung der Lage des Patienten, der Linearbeschleuniger und nicht zuletzt Veränderungen im Zielbereich am Patienten selbst. In dieser Arbeit liegt der Fokus auf Abweichungen von der geplanten Position, die durch den Positionierungsprozess entstehen, sowie dem Einfluss von rotatorischen Lagerungsfehlern auf die Dosisverteilung im Zielgebiet und den Risikoorganen.

### 1.3 Einsatzmöglichkeiten bei intrakraniellen Tumoren

Bei der Auswahl der Therapie eines malignen Tumors des Gehirns stehen die Operation, die medikamentöse Behandlung, die Radiochirurgie oder die fraktionierte Strahlentherapie zur Verfügung. Hierbei gerät die Ganzhirnbestrahlung aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungs- und Nutzenprofils in den letzten Jahren im Vergleich zu gezielten radiotherapeutischen Verfahren in den Hintergrund. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfiehlt bei kleineren, einzelnen Hirnmetastasen mit guter Prognose und günstiger Lokalisation eine Resektion des Tumors anzustreben. Als Alternative ist bei einem kleinen Tumor ohne Mittellinienverlagerung auch ein definitiver radiochirurgischer Ansatz möglich (Weller; Weller). Der Bericht der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) enthält die Empfehlung zur Radiochirurgie (RC) sowohl für einzelne als auch für mehrere Hirnmetastasen bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten (Kocher et al. 2014). Handelt es sich um eine Metastase eines chemosensiblen Tumors, so ist auch eine alleinige Chemo- oder eine Kombination mit Radiotherapie als Therapieansatz möglich. Auch neue pharmakologische Ansätze,

die „targeted therapies“, stellen bei Hirnmetastasen sensibler Tumoren Therapieoptionen dar. Neben den spezifischen Eigenschaften des jeweiligen Tumors sind das Alter, der Allgemeinzustand und weitere Tumormanifestationen des Patienten für die Auswahl der Therapie entscheidend (Weller; Weller).

#### 1.4 Positionierungssysteme

Rahmenbasierte Positionierungstechniken, beispielsweise ein invasiver stereotaktischer Kopfring, werden eingesetzt, um eine genaue Positionierung zu gewährleisten. Seit einigen Jahren sind außerdem rahmenlose Alternativen weit verbreitet und umfassen Systeme mit Infrarotkameras und Kilovolt-Röntgenbildern. Im Vergleich zu invasiven Positionierungssystemen ermöglichen sie eine einfachere Fraktionierung des Behandlungsschemas bei annähernd vergleichbarer Präzision. Der Erfolg einer Bestrahlung ohne invasiven Rahmen hängt von einer zuverlässigen Immobilisierung sowie einer präzisen bildgeführten Lokalisierung und genauen Positionskorrektur ab. Es ist daher unverzichtbar, dass interdisziplinäre Teams aus Ärzten, Physikern und medizinisch technischen Röntgenassistenten eine bestmögliche Behandlungsmethode erarbeiten, um eine ausreichende Therapiedosis bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden Gewebes zu erreichen. Dies beinhaltet Überprüfungen der Behandlungsergebnisse bzw. der Genauigkeit der Therapiemethoden. Die berichteten Unsicherheiten, die sich aus einem rein maskenbasierten Setup ohne Bildführung ergeben, variieren zwischen 1,5 und 3,2 mm translatorischem Setup-Fehler in drei Dimensionen, abhängig von der Art der Maske oder Immobilisationsvorrichtungen (Masi et al. 2008). Ein Vergleich der Lagerung von Patienten mit und ohne Fixierung wurde von Guckenberger et al. 2007 durchgeführt. Ohne Fixierung war die Genauigkeit der Position geringer als mit Fixierung, mit 1,6 mm Abweichung in 3D im Vergleich zu 0,9 mm. Auch die Auswirkung intrafraktioneller Tischbewegungen waren bei

nicht fixierten Patienten höher (Guckenberger et al. 2007b). Lamba et al. verglichen rahmenbasierte Lagerung mittels Kopfring mit maskenbasierter Lagerung an Phantomen. Die Qualität der Lagerung war mit beiden Systemen vergleichbar, die Stabilität der Lagerung während der Bestrahlung selbst war hoch, mit Abweichungen zwischen den Aufnahmen vor und nach der Bestrahlung von 0,5 mm (Lamba et al. 2009). Van Santvoort et al. verglichen rein maskenbasierte mit zusätzlich mit Beißkeil stabilisierten Lagerungen. Sie beschrieben die mit dem Beißkeil stabilisierte Lagerung als der rein maskenbasierten um 0,3 mm überlegen (van Santvoort et al. 2008). Boda-Heggemann et al. untersuchten starre und thermoplastische Masken für intrakranielle Läsionen im Vergleich und berichteten eine Ungenauigkeit von zunächst  $0,3 \pm 0,2$  cm bei starren und  $0,5 \pm 0,2$  cm bei thermoplastischen Masken. Nach der CT gesteuerten Positionskorrektur ergaben sich Abweichungen von  $0,2 \pm 0,1$  cm bei starren und  $0,1 \pm 0,1$  cm bei thermoplastischen Masken (Boda-Heggemann et al. 2006). Als zuverlässige Referenz für die intrakranielle Zielposition unter Verwendung der knöchernen Anatomie hat sich die Cone Beam CT (CBCT) unterstützte Positionierung erwiesen. In einer Studie von Thilmann et al. aus dem Jahr 2006 wurden deren initiale Erfahrungen mit CBCT assistierter Lagerung beschrieben. Die Immobilisation der 6 Patienten erfolgte mithilfe von Kopfrahmen bzw. mittels Vakuummatten bei Zielvolumen außerhalb des Kopfbereichs. Sie beurteilten die Bildqualität und den zeitlichen Mehraufwand durch die regelmäßige Positionskontrolle als gerechtfertigt aufgrund der zusätzlich gewonnenen Präzision der Bestrahlung (Thilmann et al. 2006). Oldham et al. untersuchten ebenfalls die Bildqualität und die erreichbare Genauigkeit der bildgestützten Positionierung. Sie berichteten von einer hohen Bildqualität sowohl im weichen als auch im knochenähnlichen Bereich und einer submillimetergenauen Abweichung des Phantoms von der geplanten Position (Oldham et al. 2005). In einer Studie von Guckenberger et al. wurde untersucht, inwieweit auch nur die knöchernen Strukturen um kraniale Zielvolumen als Anhaltspunkt der Positionierung zur Strahlentherapie verwendet werden können. In ihrem

Kollektiv stimmte die Registrierung unter Verwendung knöcherner Strukturen ebenfalls mit der weichteilbasierten überein (Guckenberger et al. 2007a). Wiehle et al. untersuchten in ihrer phantombasierten Studie die Genauigkeit der Positionierung für die stereotaktische Radiochirurgie. Die Bildkontrolle wurde mittels Röntgen oder CBCT durchgeführt. Sie erreichten eine Positionierungsgenauigkeit von weniger als 1 mm Differenz zwischen der tatsächlichen und der geplanten Position des Isozentrums. Sie berichteten von einer systematischen Abweichung zwischen der geplanten und der tatsächlichen Position von 1 mm und einer Präzision des Aufbaus von 0,2 mm im Anschluss an das Korrekturverfahren (Wiehle et al. 2009). Als Möglichkeit, die Bestrahlungspräzision weiter zu erhöhen, erwähnten Beltran et al. die Durchführung der Bestrahlung in Narkose in ihrem Kollektiv pädiatrischer Patienten mit Hirnbestrahlung (Beltran et al. 2011).

Eine weitere Möglichkeit neben der CBCT die Lagerung des Patienten zu verbessern, erlaubt das ExacTrac-System (Brainlab, Feldkirchen), das stereoskopische Röntgenbilder in Kombination mit einer automatischen Patientenliege mit 6 Freiheitsgraden (6 DOF) zur Korrektur umfasst. In mehreren Studien wurde die Genauigkeit der Patientenaufstellung mit ExacTrac analysiert (Verellen et al. 2003; Yan et al. 2003). Durch Gevaert et al. wurden in einem phantombasierten Ansatz eine dreidimensionale Positionsabweichung von 0,76 mm und Rotationsabweichungen von weniger als  $0,1^\circ$  in jedem Freiheitsgrad beschrieben (Gevaert et al. 2012b). In einer Phantomstudie von Yan et al. betragen die Verschiebewerte ihrer mit ExacTrac gelagerten Patienten 0,66, 0,76 und 0,56 mm entlang der drei translatorischen Achsen (Yan et al. 2003). Vergleichbare Abweichungen ergaben sich auch im Kollektiv von Verellen et al. Die von Wurm et al. veröffentlichten Abweichungen lagen bei  $1,5 \pm 1,3$  mm (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD)) in den translatorischen und  $1,0 \pm 1,8^\circ$  in den rotatorischen Freiheitsgraden nach der infrarot-basierten Vorpositionierung, während die Korrektur mit den

von ExacTrac berechneten Verschiebungen Unsicherheiten von  $0,31 \pm 0,26$  mm und  $0,26 \pm 0,23^\circ$  erreichte (Wurm et al. 2008).

## 1.5 Schonung von Risikoorganen

Die stereotaktische Strahlentherapie erfordert die exakte Abgabe einer hohen Strahlendosis an das maligne veränderte Zielgewebe bei gleichzeitig bestmöglicher Schonung des nicht betroffenen Gewebes um den Tumor. Die Bestrahlung des Tumors birgt das Risiko einer Nekrose des Gewebes im direkten Umfeld. Lawrence et al. haben eine Metaanalyse zu Daten über die durch Strahlentherapie ausgelösten Gehirngewebeverletzungen veröffentlicht. Während sich strahlungsbedingte nekrotische Gewebeveränderungen bereits in den ersten beiden Jahren nach der Therapie zeigen, entwickelt sich der strahlenbedingte Verlust der kognitiven Fähigkeiten der Patienten in der Regel nach vielen Jahren. Ob es Nebenwirkungen gibt und wie schwer diese sind, ist von der abgegebenen Strahlendosis, der Größe und Lage des Zielvolumens und dem sonstigen Gesundheitszustand des Patienten abhängig. So beeinflussen das Alter des Patienten und seine Vorerkrankungen, wie Diabetes oder zuvor erhaltene Chemotherapie die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen. Ab einer Strahlendosis von insgesamt 120 Gy zeigten sich bei 5% der Patienten nekrotische Veränderungen des primär gesunden Hirngewebes. Ab einer Dosis von 150 Gy entwickelten sich Nekrosen in 10% der Fälle. Dies galt für Tagesdosen bis 2,5 Gy, Aussagen zu höheren Einzeldosen sind schwieriger zu treffen. Zwei Fraktionen pro Tag senken die tolerierte Maximaldosis auf 80 Gy. Bei radiochirurgischen Ansätzen zeigte sich die Toxizität abhängig von der Größe des Zielvolumens (Lawrence et al. 2010).

Zunächst ist die genaue Konturierung der angrenzenden Risikoorgane essentiell, um eine schädliche Dosis auf besonders sensible gesunde Strukturen zu vermeiden (Lo et al. 2013).

Weiterhin müssen individuelle Maximalwerte von Strahlendosen für die einzelnen Risikoorgane, bei deren Überschreitung organspezifische Spätfolgen drohen, bedacht werden. Innerhalb des Schädels sind hiervon insbesondere der Hirnstamm und die Sehbahn sowie die Augenlinsen betroffen.

Strahlendosen im Bereich des Hirnstamms können für den Ausfall der in der betroffenen Region gelegenen Hirnnervenkerne führen und dadurch schwere, teils interventionsbedürftige Symptome verursachen. Dosen unterhalb von 60 - 64 Gy bei einer Einzeldosis von 2 Gy scheinen eine geringe Schädigung zu verursachen. Als sicherer Grenzwert für den gesamten Bereich des Hirnstamms gilt die Grenze von 54 Gy bei konventioneller Fraktionierung. Volumen von weniger als 10 ml können mit einer Maximaldosis von 59 Gy mit bis zu 2 Gy Einzeldosis bestrahlt werden. Das Risiko für Toxizität steigt jedoch deutlich ab einer Dosis von über 64 Gy bereits auf kleine Volumen (Mayo et al. 2010b).

Für die Sehnerven und das Chiasma opticum wiederum gelten organspezifische Grenzwerte, um unerwünschte Wirkungen wie strahleninduzierte optische Neuropathie zu verhindern. Die vergleichende Untersuchung mehrerer Publikationen zur Strahlensensibilität der Sehnerven und des Chiasma opticum durch Mayo et al. ergab einen Anstieg des Risikos bei Dosen über 60 Gy und bei Einzeldosen von 1,8 Gy. Bei radiochirurgischen Therapien wurde die Einhaltung eines Grenzwertes von 12 Gy in diesem Bereich empfohlen. Eine Verringerung der Einzeldosis erhöhte die Strahlentoleranz des gesunden Gewebes (Mayo et al. 2010a).

Zu hohe Strahlendosen auf die Augenlinsen verursachen ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Katarakt. In ihrer zusammenfassenden Analyse mehrerer Studien zu Dosisgrenzen in Risikoorganen empfehlen Hanna et al. eine maximale Dosis von 1,5 Gy auf die Linsen anzuwenden, um die Entwicklung einer Katarakt zu vermeiden (Hanna et al. 2018).

Geht man von einer Restungenauigkeit der gesamten Bestrahlung aus, sind Sicherheitssäume sowohl um das Zielvolumen als auch die Risikoorgane erforderlich, um im Ziel eine vorgesehene Dosis sicher zu erreichen bzw. die Zielorgane sicher zu schonen. Georg et al. teilten ihre Empfehlungen für Sicherheitsabstände aufgrund ihrer Erfahrungen mit Kopf- im Vergleich zu Kopf- und Halsmasken an 10 Patienten in die jeweiligen Freiheitsgrade auf. In lateraler und anterioposteriorer Richtung genügten in ihrem Kollektiv bei der Verwendung einer Kopfmaske Sicherheitssäume von 2 mm, in kraniokaudaler Richtung von 2,5 mm (Georg et al. 2006).

## 1.6 Problemstellung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Verbesserung der Genauigkeit der Lagerungsverfahren zur Steigerung der Präzision der intrakraniellen Bestrahlung. Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Hypothesen zur Dynamik der Genauigkeit umfassen die Vermutung, dass die Anzahl der Fraktionen des jeweiligen Patienten einen Einfluss auf die Präzision haben könnte. Weiterhin könnte die Genauigkeit der Lagerung zwischen den Fraktionen zu Beginn und zum Ende des Behandlungszeitraums zu- oder abnehmen. Möglicherweise treten während der Fraktion Bewegungen des Patienten in der Maske auf. Zusätzlich bestünde die Möglichkeit einer ausgleichenden Bewegung des Patienten, wenn der Tisch des Patienten in die Position eines eingeplanten Tischwinkels gedreht wird. Dies könnte sich, abhängig von der Dimension des Tischwinkels, unterschiedlich stark auswirken. Einfluss auf die Präzision der Behandlung könnte auch der Abstand des Isozentrums von den umliegenden knöchernen Strukturen haben, da die knöcherne Umgebung die Referenzstruktur für den Fusionsvorgang darstellt.

Hierfür wird die Positionierungsgenauigkeit des ExacTrac-Systems in einer 145 Patienten umfassenden Kohorte retrospektiv bewertet. Es wurden Patienten mit intrakraniellen Tumoren, die mit Radiochirurgie oder fraktionierter Strahlentherapie behandelt wurden, untersucht. Die

intra- und interfractionelle Variabilität wurde ebenso untersucht wie die Auswirkung von Tischwinkeln und der Einfluss der Zielposition auf die Positionierungsgenauigkeit.

Im zweiten Teil der Arbeit sollen die Auswirkungen von Rotationsfehlern auf die an das Ziel und angrenzende Risikoorgane abgegebene Dosis untersucht werden. Die hierbei untersuchten Hypothesen umfassen einerseits eine mögliche Beeinflussung der Dosisverteilung durch Rotationsfehler, die sich aus Fusionen des Planungs-CTs mit dem jeweiligen CBCT in weniger als den 6 möglichen Freiheitsgraden ergeben. Hierbei ist die Überlegung, dass größere Fehler, oder Fehler in mehreren Rotationen gleichzeitig, einen stärkeren Einfluss auf die Dosisabgabe bewirken. Auch im Kollektiv der mit CBCT gelagerten Patienten ist es möglich, dass Unterschiede zwischen den einzelnen Fraktionen des jeweiligen Patienten bestehen.

Der Effekt, den Rotationsfehler auf die Dosisverteilung haben, wurde an einem Kollektiv von 46 Patienten, die mithilfe von CBCT gelagert wurden, untersucht. Einerseits erfolgte die Auswertung im Hinblick auf die Zielvolumen, andererseits im Hinblick auf erhöhte Dosen in angrenzenden Risikoorganen.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Für die Beantwortung der Fragestellung standen Daten- und Bildsätze von insgesamt 191 Patienten aus 2307 Fraktionen zur Verfügung. Dies umfasst mit der jeweiligen Technik im Zeitraum zwischen 2012 und 2016 gelagerte und dokumentierte Patientenfälle. Im Fall des ExacTrac-Kollektivs handelt es sich um alle im System der Klinik vorhandenen Datensätze. 145 Patienten aus einem Zeitraum zwischen 2014 und 2016 wurden mithilfe des ExacTrac Systems für 1752 Fraktionen gelagert. Um ein vergleichbares Kollektiv mit einer anderen Technik zur Lagerung zu schaffen, wurden zusätzlich Patienten in das untersuchte Patientenkollektiv eingeschlossen. Deren Lagerung wurde mittels Cone Beam CT untersucht. Aus der gesamten Anzahl der dokumentierten Patientenfälle zwischen 2012 und 2016 wurden hierfür alle Patienten ausgewählt, für die der Einsatz von Cone Beam CT zur Lagerung dokumentiert war. Dieses Vorgehen ergab 46 Patienten, die mittels CBCT für 555 Fraktionen gelagert wurden. Abbildung 1 zeigt eine Übersicht über die Aufteilung der Patienten in die unterschiedlichen Gruppen.

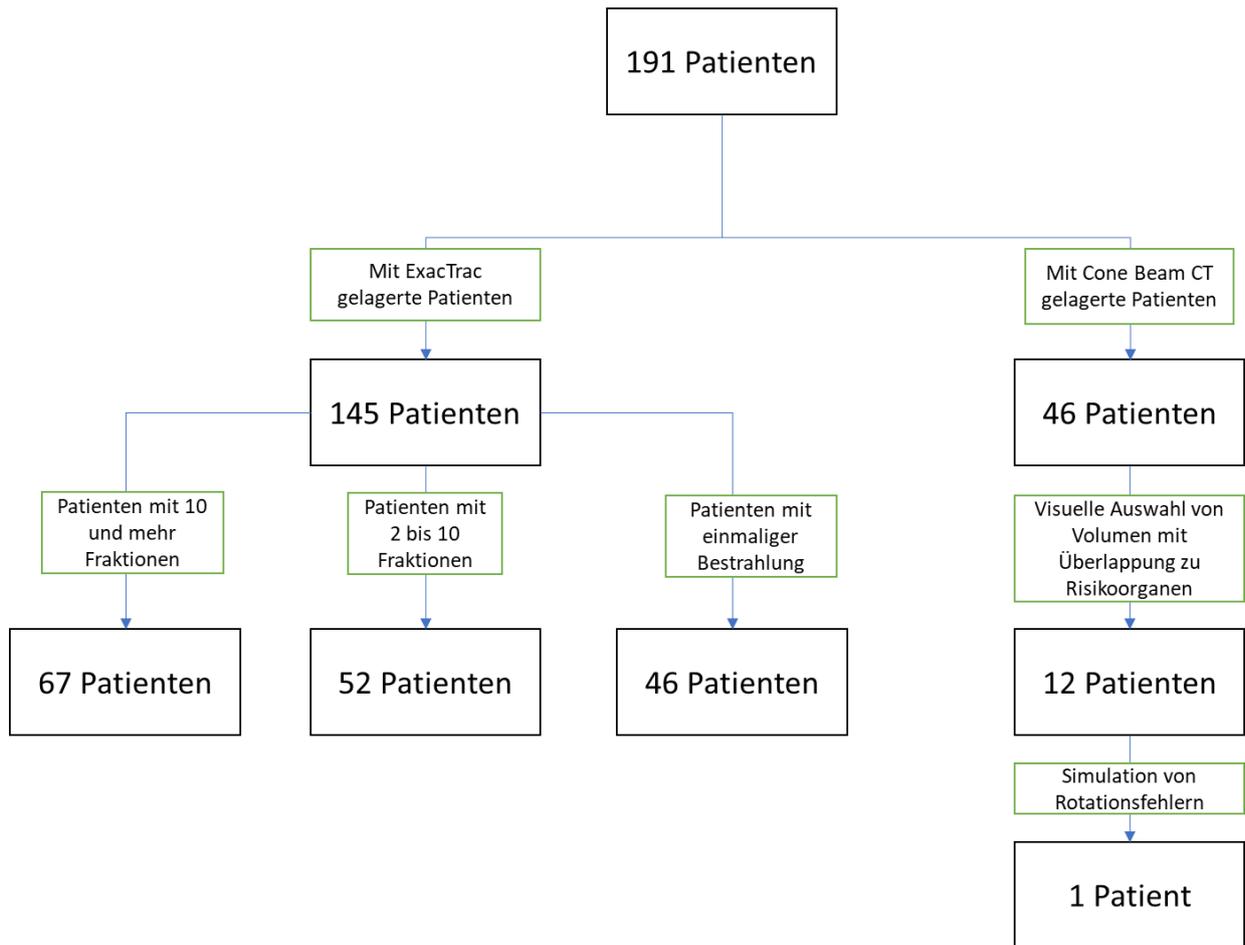


Abbildung 1: Zusammensetzung des Patientenkollektivs

## 2.2 Patienten mit ExacTrac-assistierter Positionierung

145 Patienten mit malignen Hirntumoren, die zwischen 2014 und 2016 in der Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar behandelt wurden, wurden retrospektiv ausgewählt. Abbildung 2 zeigt oben links den Linearbeschleuniger. Im Bild daneben sind die Referenzpunkte des Infrarot-Localizers auf dem Rahmen zu sehen. Ebenfalls ist die thermoplastische, individuell angefertigte Gesichtsmaske im Rahmen abgebildet. Unterhalb schließen sich zwei Ansichten aus der Benutzeroberfläche der Positionierungssoftware an. .

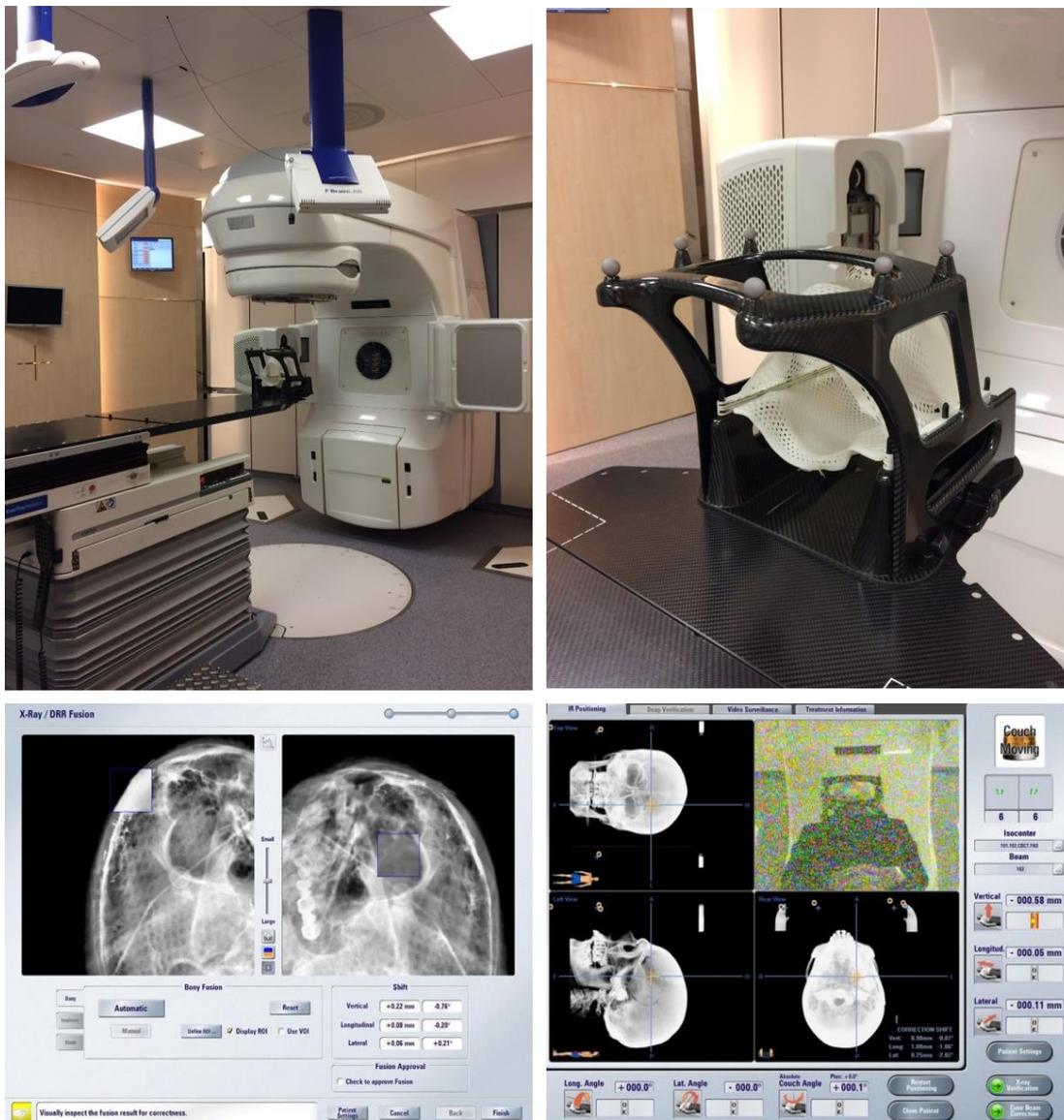


Abbildung 2: oben links: Linearbeschleuniger; oben rechts: Maske und Localizer-Rahmen; unten links und rechts: Software-Oberfläche des ExacTrac-Programms

Die Planungs-CTs für jeden Patienten wurden mit einem Siemens Emotion 16 Computertomographen (Siemens, Erlangen) erstellt. Die CT-Daten wurden in das Planungssystem IPlan (Brainlab, Feldkirchen) übertragen und eine Vorpositionierung durchgeführt. Die Konturierung und die Bestrahlungsplanung wurden auf den CT Datensätzen entweder mit IPlan oder Eclipse TPS (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) durchgeführt. Zuletzt wurden die freigegebenen Bestrahlungspläne in die ExacTrac Software übertragen. Die Behandlung fand an einem Varian Trilogy Linear Accelerator (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) statt, der mit einem HD 120 multi-leaf Kollimator ausgestattet ist. Die Vorpositionierung basiert auf der Erkennung von Markern auf einem Carbonrahmen durch eine Infrarot-Kamera, die über der thermoplastischen Maske des Patienten platziert wird. Die erste Positionskorrektur mit 6 Freiheitsgraden wurde auf Grundlage von zwei schräg zueinander ausgerichteten Röntgenbildern durchgeführt, welche mit einem digitally reconstructed radiograph (DRR) des Planungs-CTs fusioniert wurden. Die freigegebenen translatorischen und rotatorischen Verschiebewerte wurden durch den automatisierten Tisch ausgeführt. Die nun erreichte Position wurde durch Kontrollröntgenaufnahmen und eine erneute Fusion mit dem DRR des Planungs-CTs überprüft und, bei Bedarf, nochmals angepasst. Bei Bestrahlungen mit eingeplanten Tischwinkeln wurden nach der ausgeführten Rotation vor Bestrahlung des geplanten Feldes die Position des Patienten mittels einer erneuten Kontrollaufnahme überprüft, registriert und gegebenenfalls korrigiert. Die hierbei aufgetretenen Verschiebungen wurden ebenfalls analysiert. Die Fälle, in denen die Abweichungen des Patienten von der Idealposition nach der ersten Korrektur immer noch außerhalb der in der Klinik tolerierten Werte waren, wurden einzeln ausgewertet. In diesen Fällen waren nach der initialen Korrekturbewegung noch weitere Korrekturaufnahmen, verbunden mit Anpassungen der Patientenposition, dokumentiert. Da der Grund für persistierende Abweichungen im System nicht gespeichert wird, war es jedoch im Nachhinein nicht in jedem Fall zweifelsfrei nachzuvollziehen, worin die Ursache der Abweichung bestand und ob das Problem

durch eine neue Lagerung des Patienten insgesamt, eine neue Registrierung oder nur eine neue Aufnahme und Korrektur behoben wurde. Bei 49 Fraktionen wurden zusätzlich direkt im Anschluss an die Bestrahlung eine Aufnahme der Patientenposition durchgeführt, um Rückschlüsse auf die intrafraktionelle Beweglichkeit zu ziehen. Um eine Korrelation zwischen der Position des PTVs und der Genauigkeit der Positionierung zu untersuchen, wurde der Abstand jedes Isozentrums von der Oberkante des höchsten Punktes des Schädelknochens gemessen. Hierdurch wäre eine eventuelle Korrelation zwischen der Entfernung des Zielvolumens vom umliegenden Knochen und der Größe der Abweichungen der Position des Patienten erkennbar. Die geplanten Tischwinkel wurden aufgrund der Hypothese, größere Bewegungen des Tisches könnten in instabileren Lagerungen resultieren, in Winkel von mehr und weniger als  $45^\circ$  aufgeteilt und beide Gruppen verglichen. Zusätzlich zu den mittleren Abweichungen der Position wurden nicht nur das Ausmaß der Abweichungen untersucht, sondern auch die Mittelwerte aus den positiven und negativen Verschiebewerten ermittelt, um eine systemische Abweichung der Positionierung aller Patienten zu erkennen. So ergibt das System beispielsweise bei einer Fehllage des Patienten um 1 mm zu tief auf dem Behandlungstisch einen Verschiebewert von -1 mm in der vertikalen Translation, läge der Patient zu hoch, einen Verschiebewert von 1 mm.

Abhängig von der Anzahl der Fraktionen wurden alle eingeschlossenen Patienten in drei Gruppen eingeteilt, um Unterschiede zwischen fraktionierten Therapieschemata und radiochirurgischen Behandlungen zu untersuchen. Die einzelnen Gruppen enthielten Patienten, die eine Radiochirurgie erhielten (RC), Patienten die eine Behandlung in weniger als 10 Fraktionen erhielten (HF) und Patienten, die Bestrahlungen in mehr als 10 bis 30 Fraktionen erhielten (NF). Patienten, die mehr als einen Tumor hatten, werden teilweise in mehreren Gruppen gleichzeitig aufgeführt, beziehungsweise zwei Mal in derselben Gruppe. Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die Zusammensetzung der drei Gruppen und die Verteilung der Patienten.

Anzahl der Patienten	145
Anzahl der Fraktionen	1752
Patienten mit mehr als 10 Fraktionen (NF)	67 ( $\bar{x}$ 19,6 $\pm$ $\sigma$ 7,4)
Patienten mit 2-9 Fraktionen (HF)	52 ( $\bar{x}$ 6,0 $\pm$ $\sigma$ 1,6)
Patienten mit 1 Fraktion (RC)	46

*Tabelle 1: Patientengruppen und -aufteilung*

### 2.3 Patienten mit Cone Beam CT-unterstützter Positionierung

Bei den zwischen 2012 und 2016 mithilfe von CBCT gelagerten Patienten erfolgte die Positionskorrektur des Patienten nur unter Verwendung von 4 Freiheitsgraden, drei Translationen und der um eine longitudinale Achse verdrehenden Rotation. Aus den 46 mit Cone Beam CT gelagerten Patienten wurden 12 ausgewählt, bei denen sich die Zielvolumina in der Nähe oder überlappend zu kraniellen Risikoorganen wie dem Hirnstamm, dem Chiasma, den Sehnerven und den Augenlinsen befanden. Die Zielvolumina waren groß und hatten eine unregelmäßige Form. Von den 12 Patienten mit intrakraniellen Malignomen litten neun an Glioblastomen, einer an einem höhergradigen Gliom, einer an einem Astrozytom und einer an einem Oligodendrogliom. 6 der eingeschlossenen Patienten erhielten mehr und 6 weniger als 10 CBCT-Scans in insgesamt 162 Fraktionen. Im ersten Schritt wurden die Verschiebewerte von Patienten, die für die Strahlentherapie mit einer Registrierung zwischen Planungs-CT und einem vor der jeweiligen Fraktion durchgeführten CBCT positioniert wurden, ausgewertet. Hierdurch wurde die Genauigkeit dieser Positionierungstechnik untersucht. Aus den translatorischen Freiheitsgraden wurde ein 3D Vektor berechnet.

Neben der Auswertung der klinischen Positionsfehler wurde eine Simulation durchgeführt, die die Auswirkungen auf die Dosisverteilung zeigen sollte, wenn bei einer Korrektur der Lage des

Patienten nur translatorische Freiheitsgrade bzw. nur eine von drei möglichen Rotationsebenen korrigiert würde. Hierfür wurden Fusionen des Planungs-CTs mit dem CBCT des Patienten in 6 DOF, 4 DOF oder 3 DOF mit der „Auto fusion“ Funktion des Programms automatisch durchgeführt und die daraus resultierenden Dosisänderungen berechnet. Als ROI (Region Of Interest) für den Matching-Algorithmus wurde die knöcherne Anatomie um das PTV verwendet. Die vom System berechneten Unterschiede zwischen 6 DOF und den 4 bzw. 3 DOF wurden mit Hilfe eines hierfür erstellten Matlab-Protokolls (The MathWorks, Inc., Natick MA) auf das Planungs-CT und die zugehörigen Strukturen übertragen, wobei die Bild- und Struktursätze gedreht und verschoben wurden, um unkompenzierte Rotationen zu simulieren. Der ursprüngliche Bestrahlungsplan wurde unter Verwendung der ursprünglichen Parameter auf die gedrehten CT-Bilder übertragen. Die Dosisverteilung wurde neu berechnet und die maximale und mittlere Dosis aller intrakraniellen Risikoorgane, Hirnstamm, Chiasma, Nn. optici, optischen Linsen analysiert und zusätzlich die Dosis in 98% des jeweiligen Volumens (D98) und die Dosis in 2% des jeweiligen Volumens (D2) für die jeweilige CTV und PTV sowie die Dosis, die 1 bis 10 Kubikzentimeter des Volumens des OAR erreicht (D1-10cc), für den Hirnstamm ausgewertet. Die Präzision der 3 DOF- und 4 DOF-Szenarien wurde durch eine vergleichende Dosisauswertung beurteilt. Um auszuschließen, dass der Prozess der Verdrehung der CT-Datensätze selbst eine Auswirkung auf die Dosisverteilung zeigen könnte, wurde das gleiche Protokoll auf den als Goldstandard (6 DOF) verwendeten Bildsatzes angewendet, wobei 0 mm und 0° Differenz in jedem Freiheitsgrad eingesetzt wurden.

Im Anschluss an die Untersuchung der Unterschiede zwischen den Dosiswerten, die durch fehlende Rotationsfreiheitsgrade entstanden, wurden zuvor festgelegte Rotationsfehler implementiert. Um die Größe des Rotationsfehlers zu bestimmen, ab der eine klinische Relevanz für die Dosisabgabe entsteht, wurden für einen Patienten exemplarisch Rotationsfehler von 2°, 3° und 4° für roll und yaw Rotationen gleichzeitig simuliert.

Ein zweites Szenario beinhaltete die getrennte einzelne Implementierung von 2°, 3° und 4° Positionierungsfehlern bei einem Patienten in den drei rotatorischen Freiheitsgraden, um Unterschiede in der Auswirkung der Fehlpositionierung zwischen den verschiedenen Rotationen zu analysieren.

Zur Beurteilung der interfraktionellen Reproduzierbarkeit der Positionierung wurden die ersten drei CBCTs, die zur Korrektur der Positionierung aufgenommen wurden, verdreht und die Dosiswirkungen für alle 12 Patienten berechnet und verglichen.

#### 2.4 Aufbereitung der dokumentierten Verschiebewerte

Die Dateien mit den Positionierungsdaten der Patienten, die während des Bestrahlungsprozesses erhoben wurden, wurden aus der ExacTrac Software exportiert und in Excel Tabellen (Microsoft Excel 2016, Microsoft Corporation, Redmond, WA) aufbereitet. Die Verschiebewerte aus dem CBCT Kollektiv wurden ebenfalls der Software entnommen und in Excel-Tabellen aufbereitet. Um systematische Abweichungen in der Lagerung des ExacTrac Systems zu erkennen, wurden die Mittelwerte der Verschiebewerte der sechs translatorischen und rotatorischen Freiheitsgrade berechnet. Zusätzlich wurden die mittleren absoluten Abweichungen berechnet, um eine Aussage über die Genauigkeit der Lagerung und benötigte Sicherheitssäume treffen zu können. Die Werte in den zugehörigen Tabellen sind jeweils Mittelwerte aus den mittleren Abweichungen aller Patienten, sowie die dazugehörige Standardabweichung der Patienten aus der jeweiligen Gruppe. Der 3D Vektor, der alle drei translatorische Verschiebungen beinhaltet, wurde mit folgender Formel berechnet:

$$v = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}$$

Die mittleren Verschiebungen der drei Gruppen, und damit die Unterschiede in der Genauigkeit zwischen fraktionierten und radiochirurgischen Therapieprotokollen, wurden verglichen. Um

eine Änderung der Positionierungsgenauigkeit im Verlauf einer fraktionierten Bestrahlung zu untersuchen, wurden Mittelwerte aus den Verschiebewerten der frühen Fraktionen, welche die Patienten in der standardfraktionierten Therapie erhalten hatten, mit denen der späten Fraktionen verglichen.

Bei 465 Fraktionen erfolgte eine Bestrahlung unter Verwendung eines voreingestellten Tischwinkels zusätzlich zur standardmäßigen 0° Position. Bei diesen Patienten erfolgte eine standardmäßige Vorpositionierung, eine Korrekturaufnahme, geplante Bestrahlung in der Nullposition und anschließend die Tischrotation. Die neue Lage des Patienten wurde mit einer zusätzlichen Aufnahme überprüft und gegebenenfalls korrigiert. Bei 375 Fraktionen (28,7%) aus der SF Gruppe, 66 (20,3%) von der HF Gruppe und 24 (28,9%) von der RC Gruppe waren Tischwinkel eingeplant.

Die intrafraktionelle Beweglichkeit des Patienten wurde mittels zusätzlicher Röntgenbilder, die im Anschluss an 49 Bestrahlungsfraktionen durchgeführt wurden, untersucht.

Die Korrektur der Position des Patienten mithilfe des ExacTrac Systems beinhaltet die Berechnung der Abweichung von der Position im Planungs-CT unter Verwendung von sechs Freiheitsgraden, drei translatorischen und drei rotatorischen. Die in den folgenden Tabellen als „pitch“ bezeichnete Rotation ist eine Rotation um eine waagrechte Achse seitlich durch den Schädel, die bei einer Abweichung in einer „Nickbewegung“ des Patienten resultiert. Die im Folgenden als „roll“ bezeichnete Rotationsbewegung entspricht einer Rotation um eine der Länge nach durch den liegenden Patienten verlaufenden Achse, einem „Kopfschütteln“. Die dritte Rotation, im Folgenden als „yaw“ bezeichnet, entspricht einer Bewegung um eine von dorsal nach ventral verlaufende Achse, im Sinne einer seitlichen Neigung des Kopfes.

## 2.5 Statistische Auswertung der Positionsgenauigkeit

Die Schwankungen der Verschiebungen in allen sechs translatorischen und rotatorischen Freiheitsgraden wurden mit SPSS (Version 24, IBM SPSS Statistics, Armonk, NY) statistisch untersucht. Aus den einzelnen Verschiebewerten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen gebildet. Signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten der frühen und späten Fraktionen sowie dem Abstand zur Schädeldecke und den Mittelwerten wurden mithilfe des Wilcoxon Tests ausgewertet. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-Test auf Signifikanz überprüft. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

Bei dem Teil der Patienten, die mithilfe von CBCTs gelagert wurden, fand die Auswertung der Dosisstatistiken der ursprünglichen und der gedrehten Bilder für alle ausgewerteten Risikoorgane sowie CTV und PTV unter Verwendung des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben statt. Die Unterschiede wurden bei  $p < 0,05$  als signifikant angesehen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Genauigkeit der Patientenlagerung mit ExacTrac

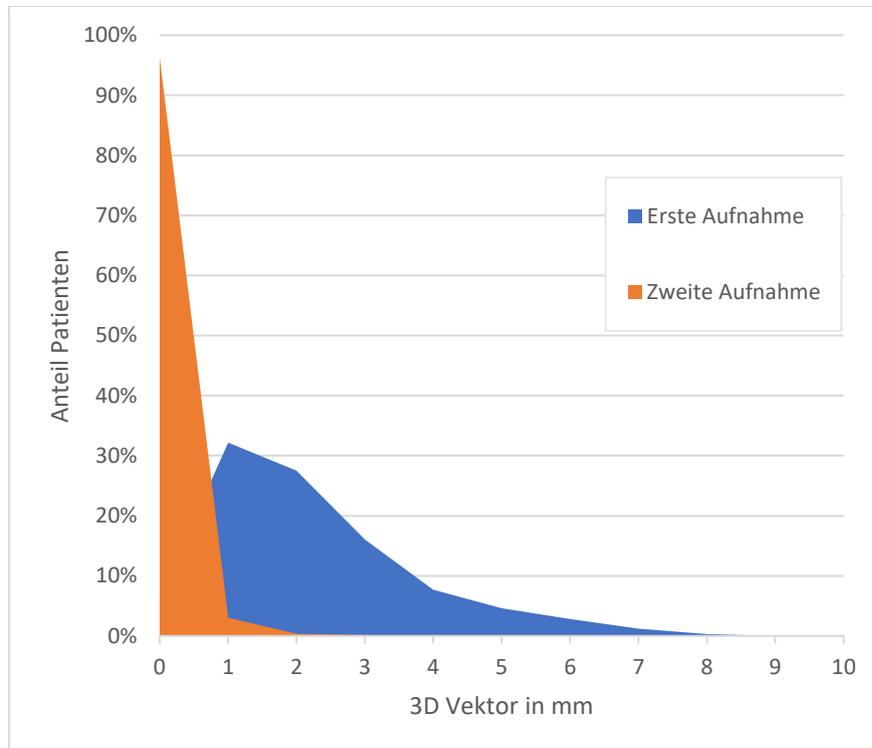


Abbildung 3: Mittlerer 3D Vektor aller Patienten in der ersten und zweiten Aufnahme

Die Verteilung der Größe der 3D-Vektoren aller Patienten der drei Gruppen ist in Abbildung 3 dargestellt. Einerseits sind die Verschiebewerte der ersten Aufnahme vor der Positionskorrektur, andererseits die der zweiten Aufnahme nach der erfolgten Korrektur dargestellt. Der Mittelwert der 3D Vektoren aller Patienten wurde durch die Korrekturbewegung von  $2,7 \pm 1,8$  mm auf  $0,4 \pm 0,5$  mm verringert.

### 3.1.1 Absolute Abweichung der Position der Patienten

Die mittleren absoluten Verschiebewerte und Standardabweichungen der einzelnen Translations- und Rotationsfreiheitsgrade aller Patienten für den ersten und zweiten Röntgenbildsatz sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Korrekturwerte der 49 Kontrollaufnahmen, die unmittelbar nach den Bestrahlungsfractionen aufgenommen wurden, sind ebenfalls aufgeführt.

Absolutwerte	Translation				Rotation		
	lateral [mm]	longitudinal [mm]	vertikal [mm]	3D [mm]	roll [°]	pitch [°]	yaw [°]
Alle Patienten 1. Korrektur	1,0 ± 1,1	1,6 ± 1,4	1,5 ± 1,3	2,7 ± 1,8	1,0 ± 0,8	1,0 ± 0,8	1,0 ± 0,8
Alle Patienten 2. Korrektur	0,2 ± 0,3	0,3 ± 0,4	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,5	0,2 ± 0,2	0,1 ± 0,2	0,2 ± 0,2
RC 1. Korrektur	0,9 ± 1,0	1,5 ± 1,3	1,4 ± 1,2	2,6 ± 1,6	1,0 ± 0,9	0,9 ± 0,7	1,1 ± 1,0
RC 2. Korrektur	0,2 ± 0,3	0,3 ± 0,3	0,2 ± 0,3	0,5 ± 0,5	0,2 ± 0,3	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,2
Hypofraktioniert 1. Korrektur	1,2 ± 0,8	1,5 ± 0,9	1,6 ± 0,8	2,9 ± 1,2	0,9 ± 0,5	1,1 ± 0,5	1,2 ± 0,7
Hypofraktioniert 2. Korrektur	0,2 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,2 ± 0,2	0,5 ± 0,3	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,1
Normfraktioniert 1. Korrektur	1,0 ± 0,7	1,6 ± 0,8	1,5 ± 0,7	2,8 ± 1,0	1,0 ± 0,5	1,1 ± 0,6	1,0 ± 0,6
Normfraktioniert 2. Korrektur	0,1 ± 0,1	0,3 ± 0,2	0,2 ± 0,1	0,4 ± 0,2	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1
Kontrollaufnahme nach Bestrahlung	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,2 ± 0,2	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,2

*Tabelle 2: Absolute Verschiebewerte der verschiedenen Patientengruppen*

Der mittlere Verschiebewert nach der Infrarot-basierten Vorpositionierung betrug  $1,0 \pm 1,1$  mm,  $1,6 \pm 1,4$  mm und  $1,5 \pm 1,3$  mm in lateraler, longitudinaler und vertikaler Richtung. Der

berechnete 3D Vektor aus allen translatorischen Freiheitsgraden zeigte eine Abweichung von  $2,7 \pm 1,8$  mm. Die Verschiebewerte der jeweiligen Gruppen sind ebenfalls in Tabelle 2 dargestellt. Nach der ersten Korrekturbewegung betrug die Abweichung  $0,2 \pm 0,3$  mm in lateraler,  $0,3 \pm 0,4$  mm in longitudinaler und  $0,2 \pm 0,3$  in vertikaler Richtung. Die mittlere 3D Verschiebung nach Positionsanpassung betrug  $0,4 \pm 0,5$  mm. Durch die Korrektur der Patientenposition verbesserten sich die Rotationsunsicherheiten von  $1,0 \pm 0,8^\circ$ ,  $1,0 \pm 0,8^\circ$  und  $1,0 \pm 0,8^\circ$  auf  $0,2 \pm 0,2$ ,  $0,1 \pm 0,2^\circ$  und  $0,2 \pm 0,2^\circ$  in jeweils yaw, pitch und roll.

Die Verschiebewerte der beiden Aufnahmen wurden statistisch miteinander verglichen, mit dem Ziel, eine signifikante Positionsverbesserung im jeweiligen Freiheitsgrad nachzuweisen. Außer der longitudinalen translationalen Verschiebung ( $p = 0,203$ ) und der lateralen Rotation ( $p = 0,128$ ), unterschieden sich die Verschiebewerte der zweiten Aufnahme signifikant von der ersten.

### 3.1.2 Systematische Abweichung der Position des Patienten

Die Verschiebewerte wurden zusätzlich zu den im vorherigen Abschnitt beschriebenen Betragswerten der jeweiligen Freiheitsgrade auch mit ihren Vorzeichen untersucht, um eine systematische Abweichung zu erkennen. Die Ergebnisse der Auswertung in den jeweiligen Freiheitsgraden für die einzelnen Patientengruppen sind in Tabelle 3, analog aufgebaut zu Tabelle 2, zusammengefasst.

Realwerte	Translation				Rotation		
	lateral [mm]	longitudi- nal [mm]	vertikal [mm]	3D [mm]	roll [°]	pitch [°]	yaw [°]
Alle Patienten 1. Korrektur	-0,2 ± 1,5	-0,2 ± 2,1	-1,3 ± 1,5	2,7 ± 1,8	0,3 ± 1,2	0,7 ± 1,1	0,5 ± 1,3
Alle Patienten 2. Korrektur	0,0 ± 0,3	-0,1 ± 0,4	0,1 ± 0,4	0,4 ± 0,5	0,0 ± 0,3	0,0 ± 0,3	0,0 ± 0,2
RC 1. Korrektur	-0,1 ± 1,3	0,1 ± 2,0	-1,1 ± 1,4	2,6 ± 1,6	0,0 ± 1,3	0,5 ± 1,0	0,6 ± 1,4
RC 2. Korrektur	0,1 ± 0,4	0,0 ± 0,4	0,0 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,0 ± 0,4	0,0 ± 0,2	0,0 ± 0,3
Hypofraktioniert 1. Korrektur	0,0 ± 1,0	0,6 ± 1,1	-1,5 ± 0,9	2,9 ± 1,2	0,1 ± 0,6	0,7 ± 0,7	0,5 ± 0,9
Hypofraktioniert 2. Korrektur	0,0 ± 0,3	0,0 ± 0,3	0,1 ± 0,3	0,5 ± 0,3	0,0 ± 0,2	0,0 ± 0,2	0,0 ± 0,2
Normfraktioniert 1. Korrektur	-0,4 ± 0,9	-0,3 ± 1,0	-1,5 ± 0,8	2,8 ± 1,0	0,3 ± 0,6	0,7 ± 0,7	0,4 ± 0,7
Normfraktioniert 2. Korrektur	0,0 ± 0,2	-0,1 ± 0,3	0,0 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,0 ± 0,2	0,0 ± 0,1	0,0 ± 0,2
Kontrollaufnahme nach Bestrahlung	0,0 ± 0,2	0,0 ± 0,2	0,0 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,0 ± 0,3	0,0 ± 0,2	-0,1 ± 0,2

*Tabelle 3: Systematische Abweichungen in der Positionierung aller Gruppen*

Der Mittelwert aller vertikalen translatorischen Verschiebungen war mit  $-1,3 \pm 1,5$  mm am größten, verglichen mit  $-0,2 \pm 1,5$  mm und  $-0,2 \pm 2,1$  mm in den anderen beiden Translationen. Diese initial beobachtete Positionsabweichung wurde durch die vom System berechnete Korrekturbewegung ausgeglichen und erreichte in der zweiten Korrekturaufnahme eine Genauigkeit von  $0,1 \pm 0,4$  mm. Dieser Wert war mit den Werten der beiden anderen Freiheitsgrade vergleichbar:  $0,0 \pm 0,3$  mm und  $-0,1 \pm 0,4$  mm. Die rotatorischen Freiheitsgrade zeigten mittlere Verschiebewerte von  $0,3 \pm 1,2^\circ$ ,  $0,7 \pm 1,1^\circ$  und  $0,5 \pm 1,3^\circ$ , die sich auf  $0,0 \pm 0,3^\circ$ ,  $0,0 \pm 0,2^\circ$  und  $0,0 \pm 0,2^\circ$  in der zweiten Korrektur verbesserten.

Bei 10 von 1752 Fraktionen (0,6%) waren mehr als zwei Aufnahmen nötig, um eine ausreichende Präzision der Lagerung zu erreichen. Genauer waren 2 Fraktionen der NF Gruppe, 4 hypofraktionierte und 4 radiochirurgische Fraktionen betroffen. Bei 4 Fraktionen war sogar eine vierte Aufnahme erforderlich, um die hausinternen Grenzwerte zu erfüllen. Solche zusätzlichen Aufnahmen waren in Einzelfällen nötig, wenn der Patient selbst darum bat, aufstehen zu dürfen, weil die Verschiebewerte deutlich von den Idealwerten abwichen oder die Qualität der Fusion nicht für ausreichend befunden wurde.

### 3.1.3 Intrafraktionelle Ungenauigkeit der Lagerung

Die Verschiebewerte für die intrafraktionellen Unterschiede, die nach 49 Fraktionen gemessen wurden, waren in Übereinstimmung mit den Werten der zweiten Aufnahme zu Beginn der Bestrahlungssitzung ( $0,3 \pm 0,2$  mm in 3D, Tabelle 2) und unterschieden sich nur geringfügig von der mittleren Abweichung des ganzen Patientenkollektivs vor der Bestrahlung ( $0,4 \pm 0,5$  mm). Diese Ergebnisse bestätigen eine hohe Stabilität der Lagerung während der Bestrahlung. Nur eine der insgesamt 294 Verschiebewerte in den jeweils 6 Freiheitsgraden, die direkt im Anschluss an die Bestrahlung gemessen wurden, überschritt die 1,0 mm Grenze in diesem Patientenkollektiv.

### 3.1.4 Einfluss des Abstands von der Schädeldecke auf die Genauigkeit

Die von uns durchgeführte Spearman Korrelation zeigte nur schwache Korrelationskoeffizienten zwischen der Größe der Verschiebewerte und den Abständen des Isozentrums des Tumors zur Schädeldecke. Die größten Werte ergaben sich bei der lateralen Verschiebung ( $r = 0,191$ ,  $p = 0,01$ ) und der yaw Rotation ( $r = -0,201$ ,  $p = 0,01$ ). Die Absolutwerte der Abweichungen korrelierten schwach in der lateralen Verschiebung ( $r = -0,271$ ,  $p < 0,00$ ), sowie der yaw Rota-

tion ( $r = -0,183$ ,  $p = 0,01$ ). Nach der bildgebungsunterstützten Korrektur ergaben sich schwächere Korrelationen zwischen dem Abstand des Isozentrums von der oberen Schädelkante und der lateralen Verschiebung ( $r = -0,166$ ,  $p = 0,02$ ) und der yaw Rotation ( $r = -0,155$ ,  $p = 0,03$ ).

### 3.1.5 Einfluss geplanter Tischwinkel auf die Lagerung des Patienten

Bei Patienten, bei denen in der Bestrahlungsplanung die Anwendung eines Tischwinkels vorgesehen war, wurde der Zusammenhang zwischen der Größe der Tischbewegung und den Auswirkungen auf die Korrekturwerte untersucht. Tischbewegungen von weniger als  $45^\circ$  wurden mit solchen über  $45^\circ$  verglichen. Die Mittelwerte der absoluten Abweichungen der jeweiligen Gruppe sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

	lateral [mm]	longitudinal [mm]	vertikal [mm]	3D [mm]	roll [°]	pitch [°]	yaw [°]
Tischwinkel $\geq 45^\circ$	$0,5 \pm 0,4$	$0,5 \pm 0,4$	$0,5 \pm 0,5$	$1,0 \pm 0,6$	$0,6 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,3$	$0,3 \pm 0,2$
Tischwinkel $< 45^\circ$	$0,3 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,3$	$0,3 \pm 0,3$	$0,2 \pm 0,2$	$0,1 \pm 0,1$
Alle Tischwinkel	$0,5 \pm 0,4$	$0,5 \pm 0,4$	$0,5 \pm 0,5$	$1,0 \pm 0,6$	$0,6 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,3$	$0,3 \pm 0,2$

*Tabelle 4: Verschiebungen nach Anwendung geplanter Tischwinkel*

Die Gruppe der Tischbewegungen über  $45^\circ$  umfasste 451 Fraktionen, die der Tischbewegungen unter  $45^\circ$  14 Fraktionen. Die Bewegung des Tisches resultierte in einer erneuten Positionsgenauigkeit von  $1,0 \pm 0,6$  mm im translatorischen 3D Vektor für größere Tischwinkel und  $0,7 \pm 0,3$  mm für kleinere Tischwinkel. Die Positionierungswerte unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Gruppen der größeren und der kleineren Tischrotationen in der longitudinalen Verschiebung sowie der pitch und yaw Rotation ( $p < 0,01$ ). Es zeigten sich auch signifikante Unterschiede zwischen den Absolutwerten der Verschiebewerte in der yaw und roll Rotation ( $p < 0,01$ ). Die im Anschluss an die durchgeführte Tischrotation neu berechneten

Verschiebewerte wurden angewandt und durch eine korrigierende Tischbewegung ausgeglichen, sofern nötig.

### 3.1.6 Interfraktionelle Reproduzierbarkeit der Lagerung

Der Vergleich zwischen den drei Gruppen ergab keine signifikanten Unterschiede in der Reproduzierbarkeit der Lagerung zwischen radiochirurgischen Therapien, solchen mit wenigen oder Therapien mit bis zu 30 Fraktionen. Zwischen den drei Gruppen kamen signifikante Unterschiede in der Lagerungspräzision hauptsächlich in der ersten Aufnahme vor, wie aus Abbildung 4 hervorgeht.

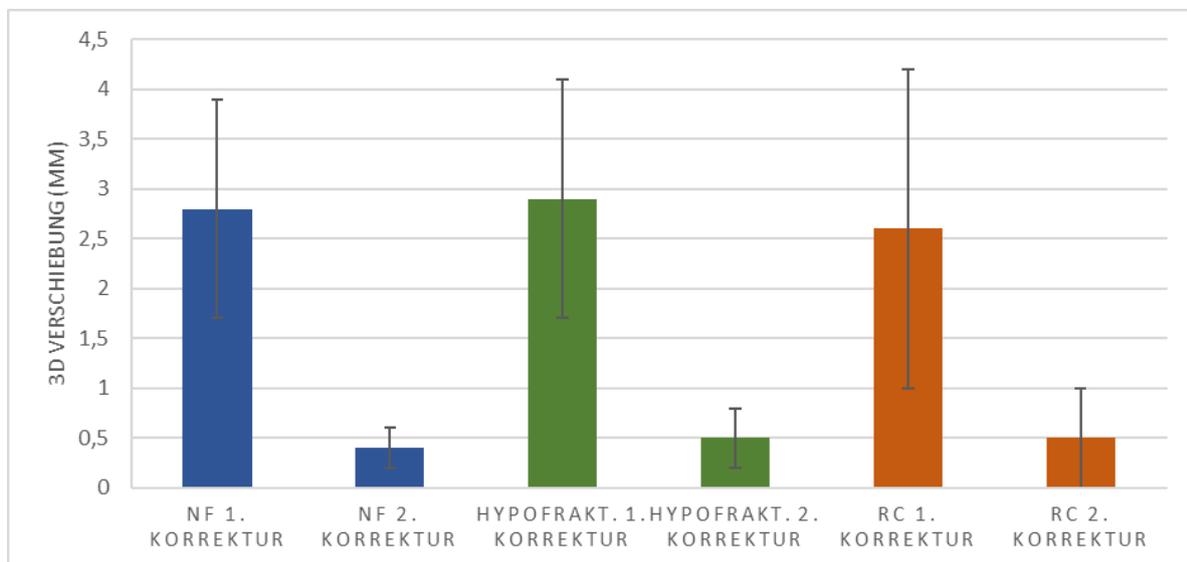


Abbildung 4: 3D Vektor der drei Gruppen, jeweils erste und zweite Aufnahme

So unterschied sich die laterale translatorische Verschiebung zwischen NF Patienten und radiochirurgischen in der ersten Aufnahme signifikant ( $p = 0,01$ ), der Absolutwert der lateralen translatorischen Verschiebung ( $p = 0,01$ ) sowie alle drei Rotationen ( $p \leq 0,03$ ). Nach der Positionskorrektur unterschieden sich noch die Absolutwerte der lateralen Verschiebung signifikant ( $p = 0,01$ ) zwischen der Gruppe der Standardfraktionierten und der radiochirurgischen Gruppe. Die NF und die HF Gruppe unterschieden sich in der lateralen und der longitudinalen sowie

dem Absolutwert der pitch Rotation ( $p \leq 0.01$ ) statistisch signifikant voneinander. Die Gruppe der hypofraktioniert behandelten Patienten unterschied sich signifikant von den radiochirurgischen Fällen in den Absolutwerten der lateralen Verschiebung ( $p = 0,01$ ), sowie der absoluten pitch und roll Rotation ( $p = 0,01$ ). Nach der korrigierenden Positionsanpassung gab es keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den drei Gruppen. Im Laufe einer Behandlung mit mehreren Fraktionen ergaben sich keine Veränderungen in der Genauigkeit der Repositionierung.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der ersten und der zweiten Hälfte der NF Patienten festgestellt werden ( $p > 0.11$ ), wodurch sich ebenfalls keine Anhaltspunkte für eine nachlassende oder zunehmende Genauigkeit der einzelnen Patienten im Verlauf ergeben. Abbildung 5 zeigt die Entwicklung der Genauigkeit der normfraktioniert behandelten Patienten. Hier zeigt sich keine Tendenz im Sinne einer sich entwickelnden Ungenauigkeit oder einer verbesserten Genauigkeit im Verlauf der Behandlung.

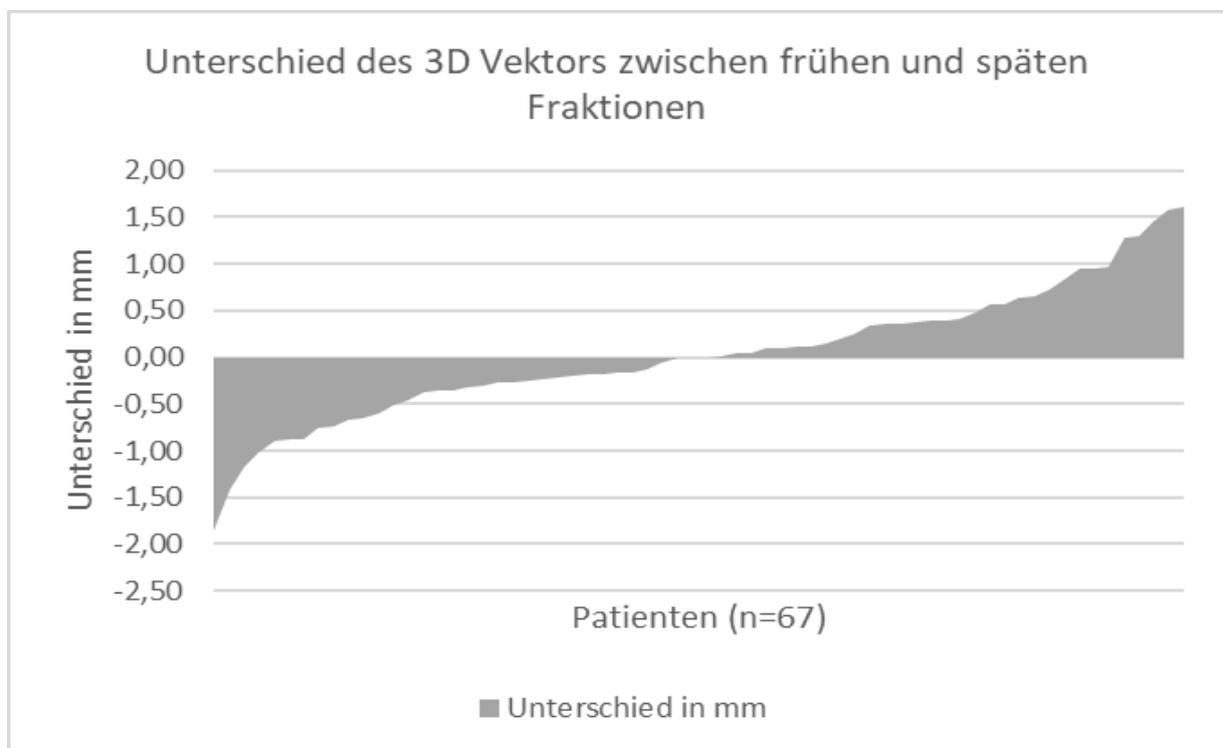


Abbildung 5: Differenz zwischen der frühen und späten Hälfte der Fraktionen in Millimeter

### 3.2 Ergebnisse der Patientenlagerung mit CBCT

Die Genauigkeit der Lagerung des Patientenkollektivs von 46 Patienten mit insgesamt 555 Fraktionen durchgeführter CBCTs war vergleichbar mit der durch die ExacTrac unterstützte Positionierung in unserer Klinik. Der mittlere 3D Vektor aller untersuchten Patienten betrug 0,27cm ( $\pm 0,10$ cm).

#### 3.2.1 Zusammenhang zwischen Größe des 3D Vektors und Häufigkeit der Bildgebung

Bei 6 der 12 Patienten wurden im Laufe der Behandlung mehr, bei 6 Patienten weniger als 10 CBCTs durchgeführt. Wie in Abbildung 6 zu erkennen ist, ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der während der Behandlung durchgeführten CTs und der Größe des mittleren 3D Vektors aller drei Verschiebungen.

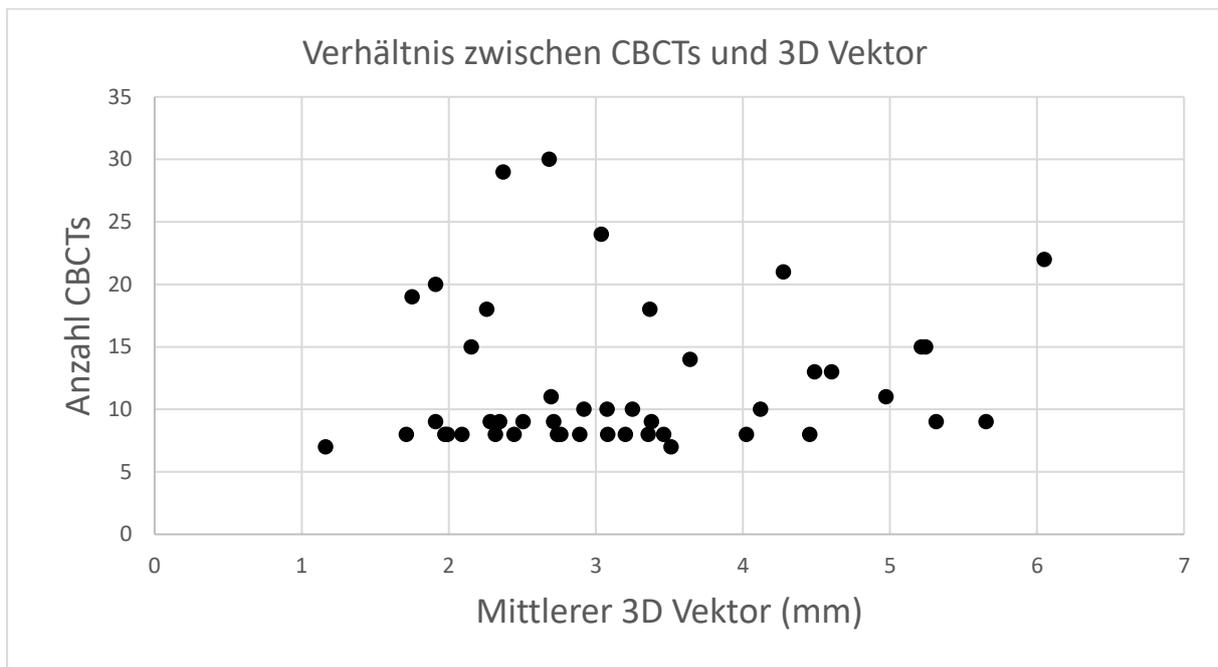


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen der Anzahl durchgeführter CBCTs und der Genauigkeit der Lagerung des Patienten vor Korrektur

### 3.2.2 Unterschiede zwischen Registrierungen abhängig von Freiheitsgraden

Die übertragenen Unterschiede zwischen jeweils 6 und 4 oder 3 DOF Registrierungen zwischen Planungs-CT und CBCT reichten von  $-1,4^\circ$  bis  $2^\circ$  in lateraler (Nick-) Richtung, von  $-2,5^\circ$  bis  $2^\circ$  in vertikaler Richtung (Kopfneigung) und  $-4,4^\circ$  bis  $4,2^\circ$  in Longitudinaler (Kopfschüttel-) Richtung. Auch die Unterschiede der Registrierungen zwischen der 3 oder 4 DOF und 6 DOF in den Translationen waren erheblich. In vertikaler Richtung betragen die Unterschiede zwischen  $-18,6$  und  $16,8$  mm, zwischen  $-1,2$  und  $1,5$  mm in longitudinaler Richtung sowie zwischen  $-5,6$  und  $8,1$  mm in lateraler Richtung. Abbildung 7 zeigt die Unterschiede zwischen den 12 Patienten in der Dimension der Abweichungen vom Goldstandard, der 6 DOF Fusion. Zwischen den berechneten Unterschieden zwischen den 4 DOF und 3 DOF automatischen Fusionen im Vergleich zu 6 DOF war bei allen Patienten eine Überlegenheit der 4 DOF Fusion erkennbar. Der Algorithmus erkannte geringere Abweichungen zwischen 4 DOF und 6 DOF Fusion als zwischen 3 DOF und 6 DOF.

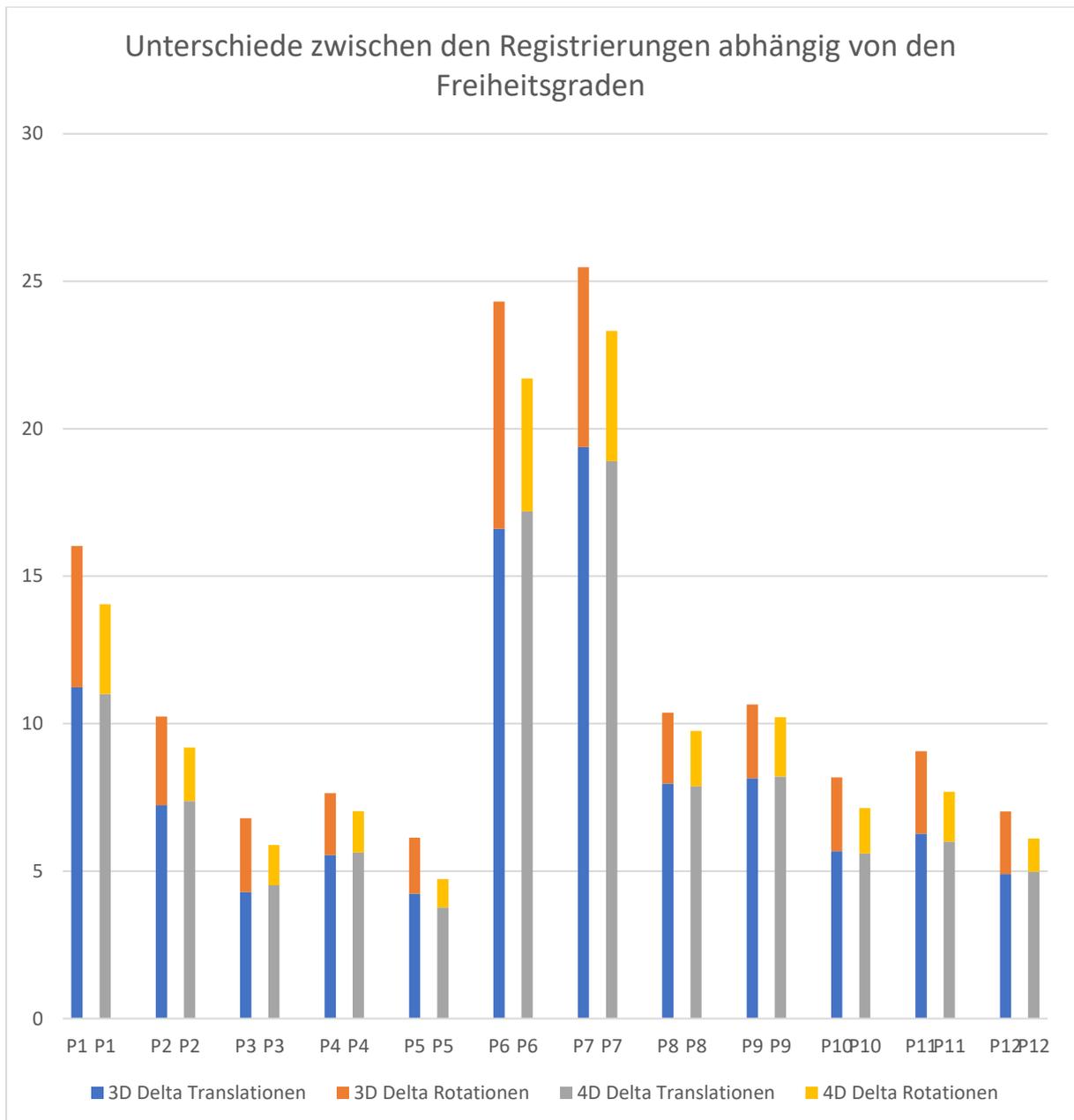
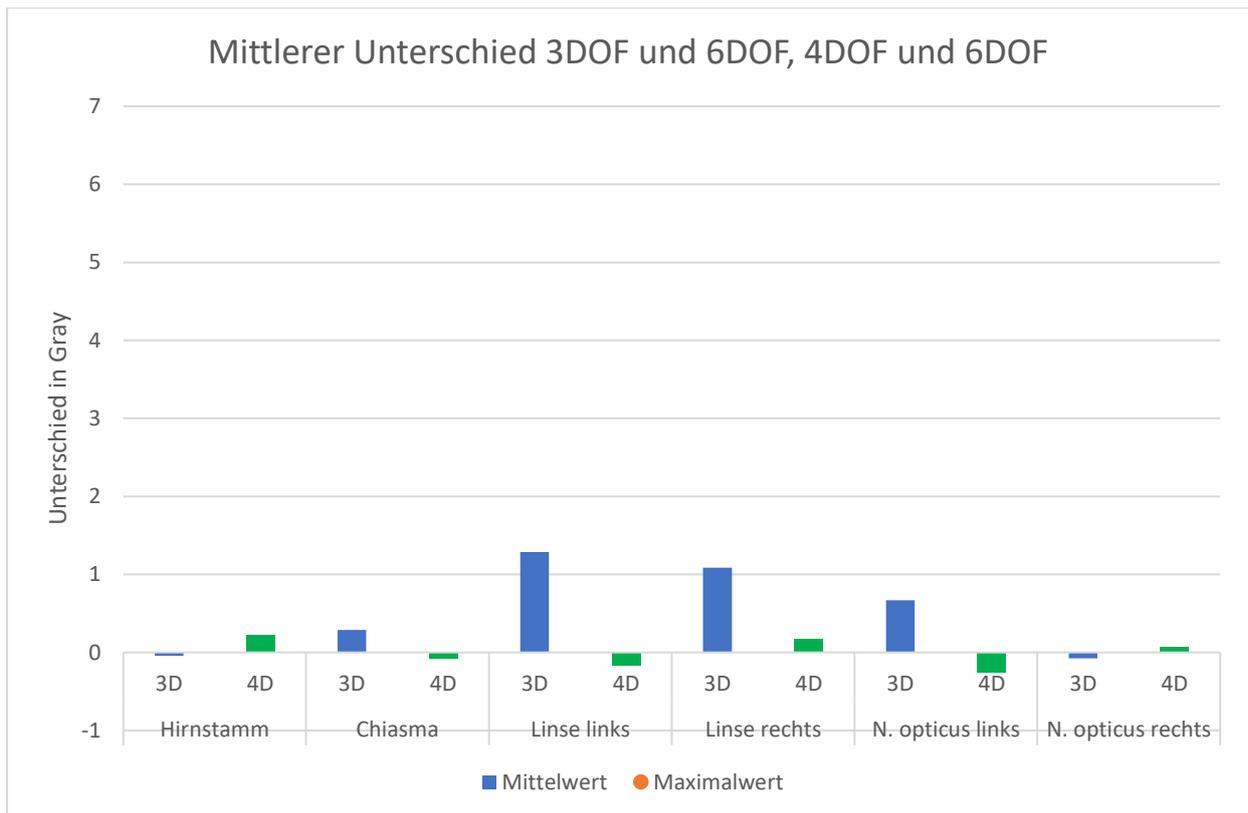


Abbildung 7: Ausmaß jeweils übertragener Unterschiede für die Szenarien 3 DOF bzw. 4 DOF, im Vergleich zu einer Registrierung mit 6 DOF, als 3D Vektor bzw. Summe der Rotationsabweichungen

### 3.2.3 Einfluss von Rotationsfehlern auf die Dosisverteilung in Risikoorganen

Abbildung 8 zeigt die medianen und die maximalen Effekte auf das Dosismaximum, die die Unterschiede zwischen 3 DOF und 4 DOF Registrierungen im Vergleich zu einer Registrierung mit 6 DOF in den angrenzenden Risikoorganen der 12 untersuchten Patienten haben.



*Abbildung 8: Medianer und maximaler Dosisereffekt auf Risikoorgane durch 3 DOF oder 4 DOF statt 6 DOF*

In der linken und rechten Linse der Patienten ergaben sich mediane Dosisveränderungen von 0,2 Gy und 0,8 Gy. Den größten Einfluss auf die verabreichte Dosis hatten Rotationsfehler auf kleine, in der Peripherie gelegen Risikoorgane wie die Nn. optici und die Linsen. Bei einzelnen Patienten ergaben sich bis zu 6 Gy zusätzlich in den Linsen und 3 Gy in den optischen Nerven. Die Auswirkungen auf die Dosis in OAR und Zielvolumina waren im bei der Verwendung von 3 DOF generell höher als mit 4 DOF, bis auf den Hirnstamm und den rechten Nervus opticus, bei denen kein Unterschied sichtbar war.

### 3.2.4 Einfluss simulierter Rotationsfehler in zwei DOF gleichzeitig

Über alle 12 Patienten wurde die Dosisverteilung in den OAR nah am PTV sowie im PTV selbst nur gering durch die Anzahl der Freiheitsgrade in den Registrierungen beeinflusst. Die mittlere D98 im PTV verringerte sich um 0,7 Gy, wenn die Positionskorrektur statt mit 6 mit 3 DOF durchgeführt wurde, und erhöhte sich um 0,08 Gy bei der Verwendung von 4 DOF. Die jeweils stärksten Dosisverringernungen des D98-Wertes im PTV im untersuchten Patientenkollektiv betrugen 2,96 Gy mit 3 DOF und 0,39 Gy mit 4 DOF. Im CTV nahm die Dosis bei nur 3 DOF um 0,68 Gy, bei 4 DOF um 0,03 Gy ab. Für einen beispielhaft ausgewählten Patienten wurden in der Nick und Kopfschüttelachse gleichzeitig Rotationsfehler simuliert. In Tabelle 7 sind die Dosisunterschiede in den untersuchten Risikoorganen und dem Zielvolumen dargestellt.

	Hirnstamm	Chiasma	Linse links	Linse rechts	N. opticus links	N. opticus rechts	CTV	PTV
2°0°2°	7,2	5,9	9,5	4,3	5,6	-3,4	-11,0	-29,4
3°0°3°	6,2	6,0	8,5	3,5	6,3	1,5	-31,2	-41,1
4°0°4°	6,5	6,8	1,8	0,3	6,3	7,2	-44,1	-49,2
5°0°5°	7,2	6,7	-2,4	-2,7	5,8	10,6	-52,2	-51,2
6°0°6°	6,9	8,6	-4,5	-5,0	6,2	11,5	-54,3	-52,2

*Tabelle 5: Änderung der Dosis in Risikoorganen und Zielvolumen durch simulierte Rotationen in 2 Freiheitsgraden*

Abbildung 9 zeigt die Entwicklung der Dosisabweichungen abhängig von der Größe der simulierten Rotationsfehler. Während der Effekt der Rotationsfehler auf das Zielvolumen mit steigender Größe zunahm, zeigte die Dosisänderung in den Risikoorganen keine erkennbare Tendenz bei zunehmender Winkelgröße der Abweichungen. Je kleiner und peripherer ein Risikoorgan war, z.B. die Linsen, desto wahrscheinlicher war es, dass es vollständig aus dem Strahlenfeld rotiert wurde und sich die maximale Dosis in diesem Organ möglicherweise sogar reduzierte.

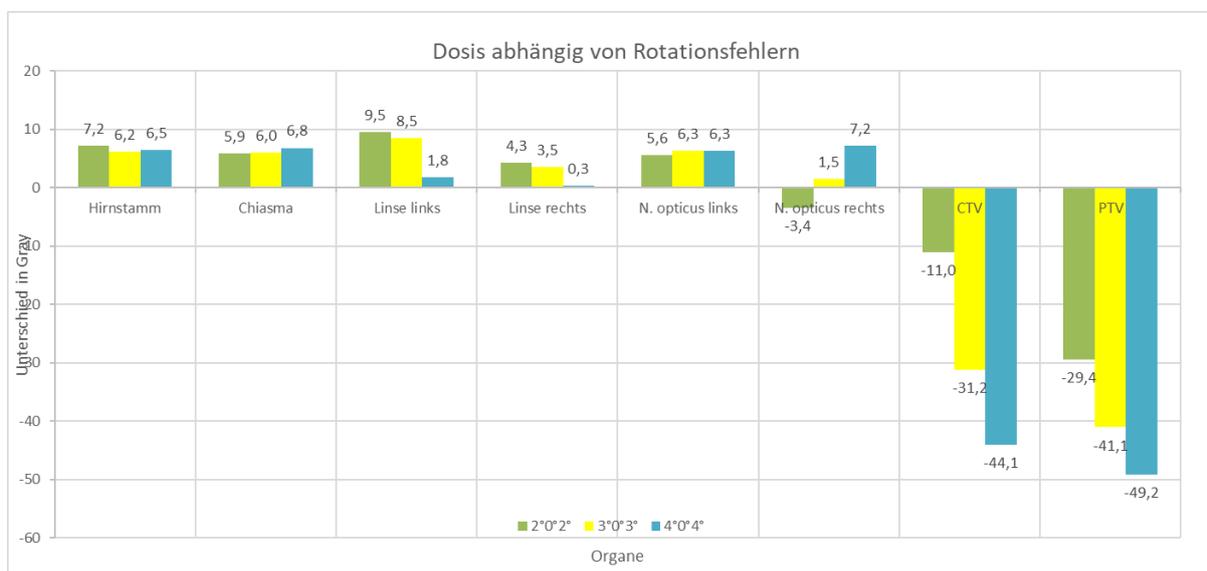


Abbildung 9: Dosisänderungen abhängig von der Größe des Rotationsfehlers in je 2 DOF

### 3.2.5 Einfluss simulierter Rotationsfehler in einem DOF isoliert

Um den Einfluss der Richtung, in der ein Rotationsfehler auftritt, auf die Änderung der Dosis von der geplanten abschätzen zu können, wurde exemplarisch an einer Patientin ein Rotationsfehler von 2°, 3° und 4° einzeln in den jeweiligen Rotationen simuliert.

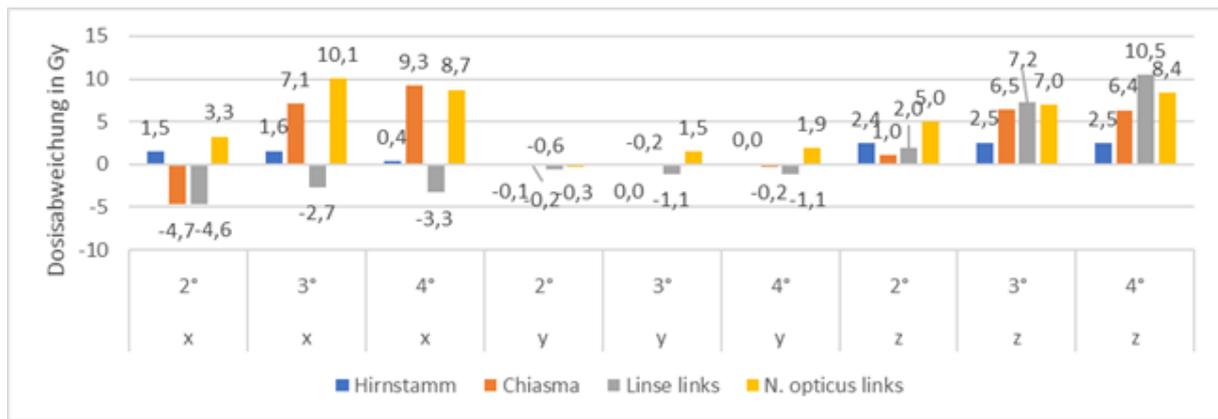


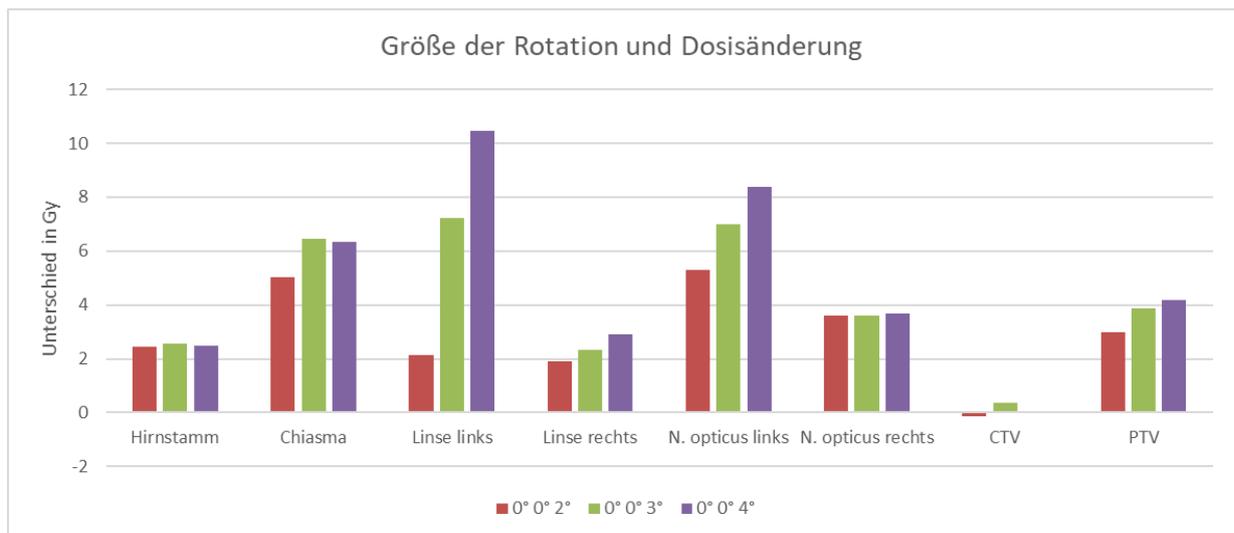
Abbildung 10: Errechnete Dosisänderung im Vergleich zur 6 DOF Fusion abhängig von Freiheitsgrad und Größe des Rotationsfehlers

Ein yaw Rotationsfehler bewirkte den größten Dosisunterschied, gefolgt von einem roll Rotationsfehler. Ein simulierter, den Kopf seitlich neigender Fehler, hatte hingegen die geringste Dosisänderung zur Folge. Wie Abbildung 10 verdeutlicht, lässt sich dieser Effekt bei allen Risikoorganen, unabhängig von ihrer Größe, ihrer Form und ihrer Entfernung zum Zielvolumen beobachten.

	Hirnstamm	Chiasma	Linse links	Linse rechts	N. opticus links	N. opticus rechts	CTV	PTV
0°0°2°	2,4	5,0	2,1	1,9	5,3	3,6	-0,2	3,0
0°0°3°	2,5	6,5	7,2	2,3	7,0	3,6	0,4	3,9
0°0°4°	2,5	6,4	10,5	2,9	8,3	3,7	-0,0	4,2

Tabelle 6: Dosisänderungen in Risikoorganen und Zielvolumen durch einen simulierten eindimensionalen Rotationsfehler

In Tabelle 6 sind die Auswirkungen von isolierten Rotationsfehlern im yaw Freiheitsgrad in 2°, 3° und 4° aufgelistet.



*Abbildung 11: Dosisänderung abhängig von der Größe des Rotationsfehlers in einem DOF im Vergleich zur Originaldosis*

Wie in Abbildung 11 zu sehen, wurden isolierte yaw Rotationsfehler angewandt, um eine Korrelation zwischen der Größe der Verschiebung und der Auswirkung auf die Dosis, die in Risikoorganen und Zielvolumen verabreicht wird, zu bestimmen. Bei ipsilateralen Risikoorganen nahm die Dosisabweichung mit zunehmendem Lagerungsfehler zu, während kontralaterale Risikoorgane weniger von der tatsächlichen Größe und mehr von der Rotationsabweichung selbst abhängig blieben.

## 4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie, in der 2307 Fraktionen von insgesamt 191 Patienten untersucht wurden, zeigten eine gute allgemeine Positionierungsqualität. Die Präzision der Lagerung des ExacTrac Kollektivs erreichte Abweichungen von unter einem Millimeter mit einem mittleren 3D Vektor von  $0,4 \pm 0,5$  mm mithilfe der bildgebungsgesteuerten Lagerung. Die Auswertungen der Verschiebewerte dieses Patientenkollektivs ergaben eine systematische Abweichung von 1,4 mm von der Idealposition im vertikalen Freiheitsgrad in inferiorer Richtung nach der Infrarot-Vorpositionierung. Sowohl intra- als auch interfraktionelle Vergleiche der Verschiebewerte zeigten eine zuverlässige, stabile Positionierungsgenauigkeit und Immobilisation.

### 4.1 Vergleich der Genauigkeit mit anderen Studien

In mehreren Studien wurde die Genauigkeit des ExacTrac-unterstützten Lagerungsverfahrens an kleineren Patientenkollektiven als dem hier vorliegenden untersucht. Ramakrishna et al. verglichen nicht-invasive mit invasiven Lagerungsverfahren und beschrieben eine vergleichbare Genauigkeit in ihrem Kollektiv von 7 Patienten mit insgesamt 110 Fraktionen. Sie berichteten eine mittlere intra-fraktionelle Verschiebung von 0,7 mm in jedem Freiheitsgrad für die maskenbasierte Lagerung, im Vergleich zu 0,4 mm für Patienten, die mit einer invasiven Lagerungstechnik positioniert wurden (Ramakrishna et al. 2010). Ähnliche Ergebnisse wurden von Gevaert et al. in deren Studie mit 40 Patienten beschrieben. Die von ihnen ermittelte intrafraktionelle Beweglichkeit betrug  $0,58 \pm 0,42$  mm. Gevaert et al. berechneten ebenfalls einen 3D Vektor aus allen translatorischen Freiheitsgraden, der im Mittel 1,91 mm vor der bildgesteuerten Positionskorrektur betrug und  $0,06 \pm 0,99$  mm,  $0,41 \pm 1,19$  mm und  $0,48 \pm 1,58$  mm in den jeweiligen Translationen und  $0,1 \pm 1,03$ ,  $0,23 \pm 0,82$  und  $-0,09 \pm 0,72^\circ$  in den

rotatorischen Freiheitsgraden (Gevaert et al. 2012b). Zollner et al. verglichen die Patientenpositionierung mithilfe stereoskopischer Röntgenbilder mit der mit CBCT. Die Präzision der beiden Systeme war vergleichbar und lag bei 0,7 bzw. 0,8 mm Verschiebewert in jede Richtung (Zollner et al. 2016).

Kim et al. führten eine Evaluation der Positionierungsgenauigkeit mit den nach der Positionskorrektur verbleibenden Abweichungen von der Idealposition durch. In ihrem phantombasierten Ansatz betrug die Abweichung des Isozentrums  $-0,2 \pm 0,2$  mm,  $0,8 \pm 0,2$  und  $-0,8 \pm 0,6$  mm von der Idealposition jeweils in der lateralen, longitudinalen und vertikalen Richtung (Kim et al. 2012). Diese Ergebnisse waren mit unseren Verschiebewerten der zweiten Aufnahme vergleichbar. Die Genauigkeit einer Kombination eines 6 DOF beweglichen Robotertisches mit einer CBCT Bildgebung zur Positionierung der Patienten wurde von Meyer et al. am Phantom untersucht. Es ergaben sich Ungenauigkeiten von unter 0,3 mm und  $0,3^\circ$  in allen Freiheitsgraden (Meyer et al. 2007). In einer phantom-basierten Studie von Verellen et al. wurde eine drei-dimensionale Positionierungsgenauigkeit von  $0,6 \pm 0,9$  mm beschrieben. Die Abweichung zwischen voreingestellten, bekannten Abweichungen und vom System berechneten betrug -0,3 bis 0,6 mm, mit einer Standardabweichung von 0,6 - 1,2 mm. Dies entspricht unseren Werten der zweiten Aufnahme (Verellen et al. 2003). In einer Studie von Li et al., die 34 Patienten umfasste, wurde über eine Positionierungsungenauigkeit von weniger als 0,4 mm und  $0,5^\circ$  in den jeweiligen Freiheitsgraden berichtet (Li et al. 2017). Wurm et al. berichteten aus einer Studie mit 15 Patienten, die einen durchschnittlichen translatorischen Verschiebewert von  $0,3 \pm 0,3$  mm and  $0,3 \pm 0,2^\circ$  in den rotatorischen Freiheitsgraden ergab, was sich ebenfalls mit den Werten in unserem Patientenkollektiv deckt (Wurm et al. 2008). Die Positionierungsgenauigkeit, die von Verbakel et al. in einer Studie mit 46 Patienten mit insgesamt 135 Fraktionen beschrieben wurde, war mit der Dimension unserer

Lagerungsgenauigkeit von 0,3 mm mit einer Standardabweichung in jeder translatorischen Richtung vergleichbar (Verbakel et al. 2010).

Um eine präzise Bestrahlung zu ermöglichen, ist eine zuverlässige Immobilisation des Patienten ebenso wichtig wie die präzise Positionierung. Mehrere existierende Studien haben unterschiedliche Positionierungsverfahren verglichen und die Immobilisation mithilfe von Maskensystemen weniger präzise als die invasive Lagerung bewertet. Dies bezieht sich jedoch meist nur auf die Genauigkeit der ersten Positionierung vor der tagesaktuellen bildgesteuerten Korrektur. In Kombination mit den bildgesteuerten Anpassungen der Position des Patienten zeigte sich der maskenbasierte Ansatz vergleichbar mit den invasiven Methoden.

Eine vergleichbare Genauigkeit des invasiven mit nicht oder nur minimal invasiven Lagerungsverfahrens geht aus den Studien von Masi et al. (3,2 vs. 2,9 mm) und Tryggestad et al. hervor: 2,3 mm mit einer thermoplastischen Kopfmaske, 2,1 mm mit einer thermoplastischen Kopf- und Schultermaske in Kombination mit einem Beißkeil in 3D (Masi et al. 2008; Tryggestad et al. 2011). In einem Hidden Target Test beschrieben Gevaert et al. sogar eine Überlegenheit der rahmenlosen Techniken ( $0,76 \pm 0,46$  mm), gegenüber den rahmenbasierten ( $1,19 \pm 0,45$  mm), beißkeilunterstützten Techniken (Gevaert et al. 2012a). Kumar et al. beobachteten bei ihren Patienten eine maximale Abweichung in 3 DOF von 3,9 mm auf den von ihnen generierten Portal-Bildgebungen. Hieraus leiteten sie die Möglichkeit ab, den Sicherheitsabstand um das CTV von 5 auf 4 mm zu verringern (Kumar et al. 2005).

Über den systematischen Fehler aller Patienten in diesem Kollektiv, die im Mittel 1,4 mm in der unteren Richtung auf dem Tisch lag, wurde bereits früher berichtet. Guckenberger et al. beschrieben eine systematische Fehlpositionierung von Patienten in ihren Masken auf der Grundlage der Beobachtung von Patienten und Personal sowie entsprechender Daten (Guckenberger et al. 2012). Hoogeman et al. stellten fest, dass der gleiche Trend des Patienten,

tiefer in der Maske zum Liegen zu kommen, zusätzlich von der Dauer der Fraktion abhängig ist (Hoogeman et al. 2008).

Tsai et al. beschrieben 1999 das Phänomen der Schrumpfung von thermoplastischem Maskenmaterial und schlugen einen Mindestzeitraum von einer Woche zwischen der Anpassung der Maske und der Aufnahme des Planungs-CT vor (Tsai et al. 1999). In den ersten 96 Stunden nach der Maskenherstellung wurde eine Schrumpfung von 1,5 mm in 70 cm thermoplastischem Gewebe beschrieben. Die Schrumpfung des Materials zusammen mit den auf die Maske wirkenden Gravitationskräften, könnte ein Absinken des Gewebes verstärken. Dies könnte die eindimensionale Änderung der Lagerung erklären, die sowohl im Kollektiv der Studie von Guckenberger et al. als auch in unserem Patientenkollektiv beobachtet wurde. In unserer Klinik haben die Patienten getrennte Termine für die Maskenanpassung und die Durchführung des Planungs-CTs, wobei der Abstand zwischen beiden teilweise weniger als eine Woche beträgt.

Die interfraktionelle Variabilität der Positionierungsgenauigkeit, die durch den Vergleich früherer mit späteren Fraktionen in der Bestrahlungsbehandlung untersucht wurde, erweist sich bei unserem Ansatz als vernachlässigbar. Dies spiegelte die geringe interfraktionelle Unterschiede der Positionierung der Patienten von Jin et al. wider, deren Studie 12 Patienten umfasste, die über 127 Fraktionen behandelt wurden. Sie berichteten über eine maximale Ungenauigkeit des Setups von 0,6 mm in jeder Richtung bei ihrem phantombasierten Ansatz, mit vergleichbaren Ergebnissen in ihrem Patientenkollektiv (Jin et al. 2006). Badakhshi et al. führten eine Analyse der Repositionierungsgenauigkeit zwischen den Fraktionen ihrer 190 Patienten durch, die 269 Behandlungen mit mittleren translatorischen Verschiebewerten von 0,3 mm in jeder Richtung erhielten. Die mittlere Abweichung von der Idealposition in ihrem Patientenkollektiv betrug 0,5 mm und entsprach damit den Werten in unserer Studie (Badakhshi et al. 2013). Auch Kessel et al. führten eine vergleichende Studie zwischen radiochirurgischer

und fraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie beim vestibulären Schwannom hinsichtlich Lebensqualität und Hörvermögen durch. Unterschiedliche Fraktionierungen der Strahlentherapie zeigten in ihrem Kollektiv ebenfalls keine signifikanten Veränderungen im Ergebnis (Kessel et al. 2017). Wilbert et al. berichteten von ihren Ergebnissen mit einem vergleichbaren, infrarot basierten System, welches Positionskorrekturen in 6 DOF ermöglicht. Ihr interfraktioneller mittlerer 3 DOF Repositionierungsvektor betrug  $1,6 \pm 0,8$  mm, bei außerdem stabiler intrafraktioneller Positionierung (Wilbert et al. 2010).

Zur intrafraktionellen Verschiebung von Patient und Zielvolumen wurden in bisherigen Arbeiten unterschiedliche Ansichten geäußert. Die von Verbakel et al. nach 79 Bestrahlungsfractionen mit einer mittleren dreidimensionalen Verschiebung von 0,35 mm mit einem Maximum von 1,15 mm gemessene intrafraktionale Bewegung entsprach den in unserer Klinik in 49 Fraktionen beobachteten Werten, an denen wir die postfraktionale Positionierung analysierten (Verbakel et al. 2010). Guckenberger et al. berichteten auch über eine statistisch signifikante Zunahme der Bewegung innerhalb der Fraktionen zwischen Behandlungen, die länger als 23 Minuten ( $0,7 \pm 0,5$  mm) waren, gegenüber Behandlungen, die kürzer als 23 Minuten ( $1,2 \pm 0,7$  mm) dauerten (Guckenberger et al. 2012). Hoogeman et al. postulierten 2008 sogar einen linearen Zusammenhang zwischen der Änderung der intrafraktionellen Abweichung und der Zeit zwischen der Positionierung und dem Ende der Strahlungsfraction. Ihre Studie umfasste 32 Patienten mit intrakraniellen Zielvolumina, die mit einer Vakuummatte immobilisiert wurden (Hoogeman et al. 2008). 2011 berichteten Tryggstad et al. über eine Studie, in der vier verschiedene Immobilisationstechniken verglichen wurden, wobei sie ebenfalls eine zunehmende Ungenauigkeit bei der Positionierung beschrieben, aber die von Hoogeman et al. erwähnte lineare Korrelation in Frage stellten (Tryggstad et al. 2011). Diese drei Ansätze beinhalteten keine Aufnahmen während der Bestrahlung, wodurch größere Positions-

fehler während der Bestrahlung möglicherweise nicht erkannt wurden. Statt einer reinen Bildkontrolle nach der Bestrahlung führten Lewis et al. eine Studie mit 104 Patienten durch, bei der die intrafraktionelle Zielbewegung durch zwei zusätzliche Sätze von Röntgenaufnahmen während des Bestrahlungsverlaufs ausgewertet wurde, eines 8 Minuten nach Beginn der Fraktion und ein weiteres 5 Minuten später (Lewis et al. 2018). Dieser Ansatz erbrachte allerdings ebenfalls keine Hinweise auf eine Korrelation zwischen Behandlungszeit und Größe oder Richtung der Verschiebung. Ihre intrafraktionellen translatorischen Positionsabweichungen von 0,6 mm, 0,8 mm und 0,7 mm stimmen mit den nach der Bestrahlung gemessenen Werten in unserem Patientenkollektiv überein. Diese Ergebnisse bestätigen ebenfalls die in unserem Patientenkollektiv beobachtete intrafraktionelle Stabilität des Patientenaufbaus.

#### 4.2 Einfluss von Tischrotationen auf die Positionierungsgenauigkeit

Um eine Korrelation zwischen der Größe des geplanten Tischwinkels und der daraus resultierenden Ungenauigkeit der Lagerung zu beurteilen, wurden in der vorliegenden Studie die mit größeren Tischwinkeln geplanten Behandlungsverläufe mit den mit kleineren Winkeln geplanten verglichen. Als kleine Bewegungen wurden Tischdrehungen unter  $45^\circ$ , entsprechend den Tischpositionen zwischen  $0^\circ$  und  $45^\circ$  und zwischen  $315^\circ$  und  $360^\circ/0^\circ$ , angesehen. Der mittlere 3D-Verschiebewert der Patienten in unserem Kollektiv mit kleineren Tischbewegungen war kleiner als bei den Patienten mit einer größeren Liegebewegung, im Mittel 0,7 mm statt 1,0 mm.

Die mit kleinen Tischwinkeln geplante Patientengruppe umfasste nur 14 Patienten und war daher nicht groß genug für endgültige Schlussfolgerungen über den Zusammenhang zwischen Tischwinkeln und Abnahme der Präzision der Lagerung. Wurm et al. erwähnen eine Abweichung der Position von mehr als 1 mm, die sich aus der Bewegung des Tisches zu einem Winkel zwischen  $270^\circ$  und  $315^\circ$  im Jahr 2008 ergab. Eine derart große Abweichung trat jedoch

nur einmal in ihrem Patientenkollektiv auf, während bei den übrigen 18 Patienten die festgestellten Positionsfehler kleiner als 1 mm waren. In unserem Patientenkollektiv wären solche Positionsfehler vor der Bestrahlung durch eine zusätzliche Tischbewegung korrigiert worden. Der insgesamt verbleibende Positionierungsfehler in dieser Studie betrug  $0,31 \pm 0,26$  mm bzw.  $0,26 \pm 0,23$  mm für die Translations- und Rotationsabweichung (Wurm et al. 2008). Diese Ergebnisse zeigen, dass die Lagerungsfehler aufgrund von Tischwinkeln in den meisten Fällen gering sind. Wenn sie bei einzelnen Fraktionen die hausinternen Toleranzgrenzen überschreiten sollten, kann bei Bedarf eine Positionsanpassung mit ExacTrac durchgeführt werden.

#### 4.3 Genauigkeit der gesamten Bestrahlung außer ExacTrac

Die Präzision der Strahlentherapie wird durch Bildgebung zur Planung der Bestrahlung, Software zur Konturierung der Strukturen im Gebiet um das Zielvolumen, die Planungssoftware zur Erstellung des Bestrahlungsplans, sowie die tagesaktuelle Bildgebung zur Überprüfung der Lage des Patienten beeinflusst. Die Fehleranfälligkeit dieser Prozesse liegt jedoch nicht im Fokus dieser Arbeit. Ein Aspekt, der zusätzlich zur Genauigkeit der Positionierung evaluiert wurde, ist der Einfluss unkorrigierter Rotationsfehler auf die Dosisverteilung.

#### 4.4 Größe der simulierten Rotationsfehler in anderen Studien

Die Rotationsparameter, die auf die Bildsätze des CBCT- Patientenkollektivs angewendet wurden, umfassten einerseits die realen Unterschiede zwischen den Registrierungs-Szenarien unter Verwendung von 3, 4 oder 6 DOF. In einem zweiten Ansatz wurden vordefinierte Werte ähnlicher Dimension, wie z.B.  $2^\circ$ ,  $3^\circ$  oder  $4^\circ$ , ohne translatorische Änderungen auf die Bild- und Strukturdatensätze der Planungs-CTs übertragen und mit dem ersten CBCT des jeweiligen Patienten fusioniert.

In einem Patientenkollektiv mit 37 Patienten von Ingrosso et al. traten vergleichbar große Rotationsfehler bei einer Anwendung von 3 DOF mit zusätzlicher Messung der Rotationsfehler in 194 CBCT-Scans auf. 90% der beobachteten Rotationsfehler lagen unter oder um  $1^\circ$ . 90% der 3D-Vektoren der Translationen lagen zwischen 2,7 und 5,1 mm (Ingrosso et al. 2012). In diesem Kollektiv waren die übertragenen Verschiebewerte teilweise größer, mit nur 59% bzw 64% der Rotationsfehler zwischen 3 bzw 4 und 6 DOF unter  $1^\circ$ . 75% der Unterschiede zwischen 6 und 4 bzw 3 DOF lagen über 5 mm. Die Ursache hierfür könnte sein, dass in diesem Ansatz nur durch die Software automatisch fusionierte Bilddatensätze untersucht wurden, die nicht von einem Arzt auf ihre Qualität überprüft wurden. Auch ein negativer Effekt des Kompensierens von Rotationsfreiheitsgraden durch Translationen ist eine mögliche Ursache für größere Abweichungen in dieser Analyse.

In einer Studie von Beltran et al., die 21 Patienten mit insgesamt 1016 Fraktionen umfasste, wurden während des Positionierungsvorgangs nur Translationsfehler korrigiert. Auftretende Rotationsfehler wurden lediglich durch eine Offline-Analyse gemessen. In ihrem Kollektiv traten Rotationsfehler von mehr als  $2^\circ$  bei 18,1% der Patienten auf, während Fehler von mehr als  $3^\circ$  nur bei 5,9% der Patienten auftraten (Beltran et al. 2012). Dies entspricht unseren Ergebnissen, mit 11,1% der Fehler über  $2^\circ$  und 5,5% der Fehler über  $3^\circ$ .

In ihrem 28 Patienten umfassenden Patientenkollektiv berichteten Dhabaan et al. über einen Verlust der PTV-Abdeckung in ihrem Patientenkollektiv durch eine bloße Korrektur in nur 4 DOF, jedoch waren die von ihnen untersuchten Zielvolumina im Vergleich zu der hier vorliegenden Arbeit zu heterogen, um eine Systematik in der Dosiswirkung erkennen zu lassen. Die für ihre Patienten berechneten Rotationsfehler, die sich durch eine nur in translatorischen Freiheitsgraden korrigierte Position ergaben, entsprachen der Größenordnung der durch uns übertragenen Werte:  $4,5^\circ$ ,  $1,6^\circ$  und  $4,7^\circ$  in den jeweiligen Rotationen (Dhabaan et al. 2012).

In unserem Patientenkollektiv betrug die maximale Dosisreduktion der PTV D98 2,96 Gy bei 3 DOF und 0,39 Gy bei 4 DOF. Die CTV-Dosis verringerte sich bei nur 3 DOF um 0,68 Gy und bei 4 DOF um 0,03 Gy. Gutfeld et al. verglichen die Dosisverteilung in Originalplänen mit der Dosisverteilung in Plänen, die in 6D korrigiert wurden, und in 3D zurückgedreht wurden. Sie beobachteten eine Dosisreduktion im Zielvolumen um 0,07 Gy (Gutfeld et al. 2009). Damit entspricht der beschriebene Effekt von Rotationsfehlern dem in dieser Arbeit.

Die Unterschiede in der resultierenden Dosis in den OAR in unserem Kollektiv schwankten in kleinen, von der Zielregion entfernten Strukturen wie Linsen und optischen Nerven am größten. Die Dosis variierte bei den einzelnen Patienten bis zu zusätzlichen 6 Gy in den Linsen und 3 Gy in den Sehnerven. Die größten Auswirkungen auf die OAR hatten longitudinale Rotationsfehler (5 Gy), gefolgt von lateralen Fehlern (3 Gy) im Vergleich zu vertikalen Abweichungen (1 Gy).

#### 4.5 Einfluss von Rotationen auf die Dosisverteilung

Es gibt in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse über den Einfluss der Rotationsfreiheitsgrade auf die Präzision der Lagerung. In einigen Arbeiten schienen Rotationsfehler wenig bis keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Lagerungspräzision und auf die verabreichte Dosis zu haben, während andere eine klare Korrelation zwischen der Größe des Rotationsfehlers und dem Einfluss auf die Dosisverteilung feststellen.

Lässt man weniger Rotationsfreiheitsgrade zur Positionskorrektur zu, war in unserer Simulation zu beobachten, wie das System Rotationsfehler durch größere Translationsbewegungen auszugleichen versucht. Inwieweit das wünschenswert ist und zu einer besseren Position führt, muss individuell beurteilt werden. Murphy betonte, dass eine Korrektur der Patientenlagerung unter

Verwendung von 3 DOF nach einer Registrierung mit 6 DOF einer 3 DOF-Registrierung unterlegen sein könnte. In Fällen, in denen keine Rotationskorrektur angewendet werden könnte oder würde, empfahl er daher eine reine 3 DOF-Korrektur (Murphy 2007). Im Gegensatz hierzu wiesen Verellen et al. auf die Möglichkeit einer Verwechslung zwischen Rotations- und Translationsfehlern durch das System hin, welche zu einer schlechteren Lagerung führen könnte, wenn keine Rotationskorrektur zugelassen wird (Verellen et al. 2007).

Im Folgenden werden Arbeiten vorgestellt, die unterschiedliche Auswirkungen von Rotationen auf die Dosisabgabe beschreiben. Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der Auswertung stichpunktartig.

Autoren	Anzahl Patienten	Ergebnisse	Eigene Ergebnisse
Beltran et al. 2012	21	5% weniger Dosis in PTV und 10% mehr in OAR	Geringe Effekte <5% in angrenzenden OAR, Linse teilweise +100% Dmax
Boman et al. 2016	18	Geringe Änderung Dmax, erhaltener Dosisgradient	PTV Dosisverteilung stabil, angrenzende OAR gering beeinflusst
Bose et a. 2010	Simulation	Konformitätsunterschied für PTV und OAR durch Rotationsfehler	Keine Systematik aufgr. Heterogenität der OAR, Dosis in PTV stabil
Dhillon et al. 2017	20	Signifikante Effekte, abgedeckt durch Sicherheitssaum	Dmax in CTV verringert, in PTV kein klinisch relevanter Effekt
Gevaert et al. 2012a	40	Dosisverlust korreliert mit Rotationsfehlergröße in PTV und OAR	In PTV und CTV sichtbar, bei OAR aufgr. Heterogenität keine Aussage möglich
Guckenberger et al. 2006	24	Bei unregelmäßigem PTV klinisch relevante Effekte	Nur in Einzelfällen relevante Effekte in peripheren OAR
Kim et al. 2006	Simulation	3° Fehler führt zu 3,1% Dmax Erhöhung in angrenzendem OAR	3° Fehler führt zu 2,8% Erhöhung der Dmax im Hirnstamm

*Tabelle 7: Auswirkungen von Rotationsfehlern in der Literatur*

In einer Studie mit 40 Patienten von Gevaert et al. mit ExacTrac-basierter Positionierung und Offline-Simulation von Rotationsfehlern wurde bei der 4 DOF-Positionierung ein Verlust der

verordneten Dosis von 5% (SD, 0,08) festgestellt ( $p < 0,05$ ). Ein halber Grad für Längs- und Querdrehungen wurde von ihnen als Schwellenwert für den Verlust der Abdeckung festgelegt. Sie postulieren eine direkte Korrelation zwischen Rotationsfehlern und Dosis im Zielvolumen (Gevaert et al. 2012a). Auch in dieser Arbeit ist eine solche Korrelation ersichtlich. In den OAR war aber in unserem Kollektiv keine Korrelation zwischen der Größe der Rotationsfehler und der abgegebenen Dosis erkennbar. Aufgrund der Rotation kleiner peripherer OAR aus dem therapeutischen Strahl kam es zu diesem Ergebnis.

In einer Studie von Boman et al. mit 18 Patienten., die insgesamt 38 Fraktionen erhielten, wurden CT-Bilder und Datensätze automatisch fusioniert. Die Wirkung auf die maximale Dosis in den Zielvolumina unterschied sich, ähnlich wie im hier vorliegenden Kollektiv, nur marginal. Auch der von ihnen gemessene, weiterhin bestehende hohe Dosisgradient um das Zielvolumen spiegelt sich in den durch uns gemessenen ähnlichen Dosiswerten für angrenzende Risikoorgane wider (Boman et al. 2016).

Bose et al. generierten einen Algorithmus zur Simulation von Bestrahlungen. Zwischen 6 DOF- und 3 DOF zeigte sich in ihrer Simulation ein Konformitätsunterschied von 7 vs. 18%, sowohl in Zielvolumen als auch OAR. Auf dieser Grundlage empfahlen sie möglichst eine Positionskorrektur in 6 DOF (Bose et al. 2010). Solch eine große systematische Änderung war in dem vorliegenden Kollektiv nicht erkennbar. Zwischen den Patienten ergaben sich aufgrund der Heterogenität der untersuchten Risikoorgane, sowie individueller Zielvolumina unterschiedliche Wirkungen auf die abgegebene Dosis.

Da 2°-Lagerungsfehler in der bereits zuvor erwähnten Studie von Beltran et al. vernachlässigbare Auswirkungen auf die Dosisverteilung hatten, empfahlen sie eine Korrektur von Fehlern über 2°. 4°-Setup-Fehler führten zu einer maximalen Veränderung von 5% bei der generalisierten äquivalenten Universaldosis der PTV und 10% bei gefährdeten Organen (Beltran et al.

2012). Vergleichbar hiermit ergaben Rotationsfehler von  $2^\circ$  nur bei einem von 12 Patienten eine Dosisänderung von über 2%. Auf die von uns untersuchten Zielstrukturen hatte dies jedoch in keinem der untersuchten Fälle einen Effekt von mehr als 2 Gy Dosisänderung.

Dhillon et al. führten eine Studie mit 20 Patienten durch, in der Registrierungen mit und vergleichend ohne Rotationskorrekturen durchgeführt wurden. Die Unterschiede zwischen 3 und 6 DOF Korrekturprotokollen waren zwar in allen 6 DOF signifikant, da sich der 3D-Translationsvektor bei 6 DOF um 0,9 mm im Vergleich zu 3 DOF reduzierte. Die Unterschiede waren jedoch deutlich geringer als die in den meisten Fällen angewandten Sicherheitsmargen um das PTV (Dhillon et al. 2017). Analog hierzu wirkten sich die auch in der hier vorliegenden Arbeit im PTV auftretenden Dosisänderungen nicht auf die Dosis im CTV aus, was auf ausreichende Sicherheitssäume hindeutet.

In einer Studie von Guckenberger et al. führte die Korrektur von Translations-, nicht aber Rotationsfehlern in den meisten untersuchten Fällen nicht zu einer Verringerung der Dosiskonformität oder der Zielabdeckung. Sie berichteten jedoch über eine klinisch bedeutsam verringerte Zielabdeckung und stark erhöhte Dosen für die Risikoorgane bei Patienten mit länglichen Zielvolumen und steilen Dosisgradienten (Guckenberger et al. 2006). Solche großen und unregelmäßig geformten Zielvolumina, die sich teilweise mit Risikoorganen überlappen, wurden im Rahmen dieser Arbeit untersucht. Trotzdem ergaben sich auch hier nur in Einzelfällen klinisch relevante Dosisminderungen im Zielvolumen oder erhöhte Dosen in Risikostrukturen.

In einem logistischen Regressionsmodell berechneten Liu et al., dass unkorrigierte isozentrische Rotationen von bis zu  $2,5^\circ$  in alle Richtungen eine vernachlässigbare dosimetrische Auswirkung auf das Zielvolumen haben. Bei nicht-isozentrischen Rotationen könne ein Rotationsfehler von  $2^\circ$  zu einer signifikanten Unterdosierung des PTV führen. Bei der klinischen Beurteilung der Frage, ob ein Rotationsfehler vernachlässigt werden kann, kommt es ihnen zufolge

auf die Art und Größe der Rotation, das Volumen der PTV und den Abstand zwischen Behandlungs- und aktuellem Isozentrum an (Liu et al. 2017). Verellen et al. betonten auch die Bedeutung des Rotationsursprungs als Zentrum des Zielvolumens, um eine Veränderung des Rotationsinflusses zu vermeiden (Verellen et al. 2007). In unserem Patientenkollektiv stimmte das Isozentrum des Zielvolumens mit dem Isozentrum des Linearbeschleunigers überein. Zusätzlich zur Größe der Rotationsfehlstellung hatte in dieser Simulation auch der betroffene Freiheitsgrad einen großen Einfluss auf den Effekt, der entstand. Bei länglichen Zielstrukturen zeigten sich größere Auswirkungen durch Rotationen, deren Achse nicht longitudinal durch das untersuchte Organ verlief.

Eine longitudinal drehende Kopfbewegung wurde von Kim et al. für spinale Strahlentherapiepläne mit vordefinierten Werten von  $3^\circ$  und  $5^\circ$  simuliert. Sie wendeten Rotationsverschiebungen auf einen in 3 DOF-korrigierten CT-Datensatz und berechneten die ursprünglichen Pläne auf die modifizierten Bildsätze neu. Die isolierte Simulation von  $3^\circ$  und  $5^\circ$  Rollfehler verursachte eine Erhöhung der maximalen Dosis für das benachbarte Rückenmark um 3,1% und 6,4% (Kim et al. 2008). Ein solch eindeutiger Zusammenhang zwischen der Größe der Rotationsfehler und ihrem Effekt auf die Dosisverteilung war in unserer Analyse nicht sichtbar. Für das Szenario, bei dem 3 und 4 DOF mit 6 DOF verglichen wurden, lässt sich dies durch die Kompensation von Rotationsfehlern mit translatorischer Korrektur erklären. Bei der Simulation vordefinierter Rotationswerte in unterschiedlichen Freiheitsgraden liegt die Ursache in der Heterogenität der Zielvolumina und der untersuchten Risikoorgane, deren Größe, Form und Abstand zum Zielvolumen betreffend.

## 4.6 Limitationen des simulierten Ansatzes

Die Simulation einer festgelegten Anzahl spezifischer Lagerungsabweichungen berücksichtigt nur eine Bestrahlungsfraction, sodass die Möglichkeit besteht, dass sich interfraktionell auftretende Lagerungsfehler akkumulieren. In unserem Kollektiv wurden vordefinierte Rotationswerte nur für einen einzelnen Patienten angewandt. Da die Auswirkungen auf die OAR zwischen den Patienten variierten, könnten bei verschiedenen Patienten desselben Kollektivs unterschiedliche Dynamiken bestehen. Die Größe, Form und Lokalisation des Ziels in der Nähe der OAR können die Notwendigkeit der Präzision maximieren.

Die 6 DOF-Fusion wurde in diesem Szenario als Goldstandard betrachtet und mit Fusionen derselben Bildsätze mit weniger DOF verglichen. Bei der 6 DOF-Fusion unbemerkt gebliebene Setup-Abweichungen könnten nicht berücksichtigt worden sein. Wie in jedem bildgesteuerten Bestrahlungsprotokoll können Positionierungsfehler, Ungenauigkeiten der Fusion selbst und die intra- und interfraktionelle Bewegung zur Abweichung von der geplanten Bestrahlungsbehandlung beitragen.

Unser Simulationsansatz verglich eine 6 DOF-Registrierung, die vollständig durchgeführt wurde, mit einer 3D-Fusion. In dieser Arbeit wurde das Szenario, bei dem die vom System vorgeschlagenen berechneten Korrekturen nicht angewendet wurden, nicht analysiert. Unterschiede zwischen 6 und 4 oder 3 DOF bei der Rotationsfreiheitsgraden wurden in unserem Ansatz durch die Translationsfreiheitsgrade kompensiert, sodass die Dosiswirkungen hierbei nicht so eindeutig korreliert sind wie bei der Simulation des ein- oder zweidimensionalen isolierten Rotationsfehlers.

Zusammenfassend erwies sich die im untersuchten Kollektiv aufgetretene Präzision der Positionierung als stabil und unabhängig von der Fraktionierung, der Position des Zielvolumens im Schädel und der Dauer der Behandlungssitzung. Die dokumentierten Abweichungen blieben

auch nach Anwendung therapeutischer Tischwinkel und in den im Anschluss an die jeweilige Fraktion durchgeführten Kontrollaufnahmen nach der Bestrahlung unter 1mm in Bezug auf die geplante Position. Je nach individuellem Patientenfall wirkten sich simulierte Rotationsfehler unterschiedlich stark auf die Dosisverteilung in Zielvolumen und angrenzenden Risikoorganen aus. Bei den hier untersuchten Patienten zeigten sich die größten Effekte bei seitlicher Drehung des Kopfes, gefolgt von einer nickenden Kopfbewegung. Die geringsten Effekte ergaben sich aus einer seitlichen Neigung des Kopfes. Besonders bei auftretenden seitlich rotatorischen Abweichungen, könnten Sicherheitssäume um die an die Zielstruktur angrenzenden Risikoorgane eine bessere Schonung ermöglichen.

## 5 Zusammenfassung

### 5.1 Problemstellung

Das Ziel dieser Studie ist es einerseits, die Präzision der Lagerung mit ExacTrac und CBCT in einem großen Patientenkollektiv zu untersuchen. Andererseits sollen Dosisabweichungen bei kranialer Radiotherapie im Zielvolumen und den angrenzenden Risikoorganen untersucht werden, die durch unzureichende Korrektur von Rotationsfehlern verursacht werden. 6D Fusionen wurden als Goldstandard mit 3 und 4D Fusionen verglichen.

### 5.2 Material und Methodik

Die Lagerung von 191 Patienten mit intrakraniellen Neoplasien, die zwischen 2012 und 2016 im Klinikum rechts der Isar eine Bestrahlung erhielten, wurde retrospektiv analysiert. Hiervon wurden 145 Patienten mit dem ExacTrac System für insgesamt 1752 Fraktionen positioniert und 46 Patienten mit Cone Beam CT für 555 Fraktionen. Insgesamt wurden 2307 Fraktionen ausgewertet.

Die mit ExacTrac behandelten Patienten wurden, entsprechend ihres Behandlungsregimes, in drei Gruppen geteilt, 67 Patienten mit über 10 Fraktionen als „normofraktioniert“ (NF), 52 Patienten mit unter 10 Fraktionen als „hypofraktioniert“ (HF). Die dritte Gruppe der Radiochirurgien (RC) umfasste 46 Patienten. Ein 3 D Verschiebevektor wurde berechnet und die inter- und intrafraktionellen Verschiebewerte wurden analysiert. Abhängigkeiten der Verschiebewerte vom Abstand des Zielvolumens zum Schädelknochen wurden ebenfalls ausgewertet. Die Veränderung der Präzision durch geplante Tischwinkel wurden untersucht. Unterschiede in den Verschiebewerten wurden mithilfe des Wilcoxon- und Mann-Whitney-Tests ausgewertet.

Im Anschluss an eine Auswertung der Genauigkeit der Lagerung der 46 mit Cone Beam CT gelagerten Patienten, wurden exemplarisch 12 Patienten ausgewählt. Deren Zielvolumina waren groß und ungleichmäßig geformt und lagen nah oder überlappend mit Risikoorganen wie Hirnstamm oder Chiasma. Zwischen dem Planungs-CT und dem ersten CBCT des jeweiligen Patienten wurde eine Registrierung mit 6 DOF, 4 DOF und 3 DOF durchgeführt. Die sich ergebenden Unterschiede wurden auf die Bild- und Strukturdatensätze des Planungs-CTs angewandt, und dieses so „verdreht“. Rotationsfehler von  $2^\circ$ ,  $3^\circ$  und  $4^\circ$  wurden in jeweils einer Rotation simuliert. Der Behandlungsplan wurde im Anschluss, unter Verwendung derselben Parameter, kopiert und auf den „verdrehten“ Bild- und Strukturdatensatz übertragen. Die maximale und die mediane Dosis der intrakraniellen Risikoorgane, sowie D98 und D2 für die jeweiligen CTV und PTV wurden ausgewertet.

### 5.3 Ergebnisse

Der mittlere 3D Vektor der ersten Aufnahme betrug  $2,7 \pm 1,8$  mm und verringerte sich durch die Positionskorrektur auf  $0,4 \pm 0,5$  mm. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen, was auf eine verlässliche Lagerung im Verlauf des Bestrahlungsregimes unabhängig von der Anzahl der Fraktionen hindeutet. Bei 10 Fraktionen (0,6%) war eine zweite Korrektur der Position des Patienten für eine adäquate Lagerung notwendig. Die intrafraktionelle Lagerungsstabilität erwies sich als zufriedenstellend. Es zeigten sich keine deutlichen Korrelationen zwischen dem Abstand des Isozentrums von der Schädeldecke und der Qualität der Positionierung. Die Verschiebewerte nach der Anwendung eines Tischwinkels zeigen, bei bedingter Aussagekraft, einen Zusammenhang zwischen Winkelgröße und damit der Größe der Bewegung des Tisches und der Größe der Abweichungen. Die hier bewiesene hohe Positionsgenauigkeit könnte in Einzelfällen seltenere Positionskontrollen ermöglichen. Hierfür eignen sich insbesondere Pläne für normfraktionierte Behandlungen mit Sicherheitssäumen.

Im CBCT Kollektiv war die Genauigkeit der Lagerung vergleichbar mit dem ExacTrac Kollektiv. Die auf die Bilddatensätze übertragenen Unterschiede zwischen 6 DOF und 4 oder 3 DOF Fusion bewegten sich zwischen  $-1,4$  und  $2^\circ$  in lateraler Richtung,  $2,5$  und  $2^\circ$  in longitudinaler Richtung, sowie  $4,4$  und  $4,2^\circ$  in vertikaler Richtung. Der stärkste Dosisabfall des D98 Werts im PTV betrug  $2,96$  Gy bei der Verwendung von 3 DOF, sowie  $0,39$  Gy bei der Fusion mit 4 DOF. Die CTV Dosisänderung war hiervon kaum beeinflusst. Die auftretenden Effekte auf die Risikoorgane variierten bis zu einer zusätzlichen Maximaldosis von  $6$  Gy in den Linsen und  $3$  Gy in den optischen Nerven. Die mediane zusätzliche Dosis in den Linsen betrug  $0,2$  Gy in der linken und  $0,8$  Gy in der rechten Linse.

Die Auswirkungen der Rotationsfehler auf die Dosisverteilung in den Risikoorganen war bei 3 DOF generell größer als bei der Verwendung von 4 DOF zur Positionskorrektur. Positionierungsfehler in der lateralen und longitudinalen Rotation hatten größere Effekte auf Dosisveränderung als vertikale rotatorische Abweichungen in der Lagerung. Yaw  $2^\circ$  Rotationsfehler verursachten den größten Effekt auf die Dosis, gefolgt von  $2^\circ$  roll Fehlern. Der simulierte pitch  $2^\circ$  Rotationsfehler hatte den geringsten Effekt.

Abschließend lässt sich die im untersuchten Kollektiv aufgetretene Genauigkeit als stabil und reproduzierbar in Bezug auf Fraktionierung, Tumorlokalisierung und Dauer der Behandlungssitzung beurteilen. Die Abweichungen blieben auch nach Anwendung therapeutischer Tischwinkel und in Kontrollaufnahmen nach der Bestrahlung unter  $1$  mm in Bezug auf die geplante Position. Simulierte Rotationsfehler wirkten sich in Abhängigkeit vom betrachteten Patienten unterschiedlich stark auf die Dosisverteilung in angrenzenden Risikoorganen aus. Bei den hier untersuchten Patienten zeigten sich die größten Effekte bei seitlicher Drehung des Kopfes. Bei

auf tretenden rotatorischen Abweichungen, besonders in diesem Freiheitsgrad, könnten Sicherheitssäume um die an die Zielstruktur angrenzenden Risikoorgane eine bessere Schonung ermöglichen.

## 6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammensetzung des Patientenkollektivs.....	11
Abbildung 2: oben links: Linearbeschleuniger; oben rechts: Maske und Localizer-Rahmen; unten links und rechts: Software-Oberfläche des ExacTrac-Programms.....	12
Abbildung 3: Mittlerer 3D Vektor aller Patienten in der ersten und zweiten Aufnahme .....	20
Abbildung 4: 3D Vektor der drei Gruppen, jeweils erste und zweite Aufnahme .....	26
Abbildung 5: Differenz zwischen der frühen und späten Hälfte der Fraktionen in Millimeter	27
Abbildung 6: Zusammenhang zwischen der Anzahl durchgeführter CBCTs und der Genauigkeit der Lagerung des Patienten vor Korrektur.....	28
Abbildung 7: Ausmaß jeweils übertragener Unterschiede für die Szenarien 3 DOF bzw. 4 DOF, im Vergleich zu einer Registrierung mit 6 DOF, als 3D Vektor bzw. Summe der Rotationsabweichungen .....	30
Abbildung 8: Medianer und maximaler Dosisseffekt auf Risikoorgane durch 3 DOF oder 4 DOF statt 6 DOF .....	31
Abbildung 9: Dosisänderungen abhängig von der Größe des Rotationsfehlers in je 2 DOF...	33
Abbildung 10: Errechnete Dosisänderung im Vergleich zur 6 DOF Fusion abhängig von Freiheitsgrad und Größe des Rotationsfehlers .....	34
Abbildung 11: Dosisänderung abhängig von der Größe des Rotationsfehlers in einem DOF im Vergleich zur Originaldosis.....	35

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientengruppen und -aufteilung .....	15
Tabelle 2: Absolute Verschiebewerte der verschiedenen Patientengruppen .....	21
Tabelle 3: Systematische Abweichungen in der Positionierung aller Gruppen .....	23
Tabelle 4: Verschiebungen nach Anwendung geplanter Tischwinkel .....	25
Tabelle 5: Änderung der Dosis in Risikoorganen und Zielvolumen durch simulierte Rotationen in 2 Freiheitsgraden .....	32
Tabelle 6: Dosisänderungen in Risikoorganen und Zielvolumen durch einen simulierten eindimensionalen Rotationsfehler .....	34
Tabelle 7: Auswirkungen von Rotationsfehlern in der Literatur .....	45

## 8 Dank

Mein Dank gilt meiner Familie, die es mir ermöglicht hat, Medizin zu studieren. Als ich dann Nona und Markus am rechts der Isar kennenlernen durfte, konnte ich mein Glück über so eine inspirierende, menschlich bewundernswerte und geduldige Betreuung kaum fassen. Vielen Dank für eure endlose Gutmütigkeit und Motivation. Mein Dank gilt Frau Prof. Stephanie Elisabeth Combs und Herrn Prof. Jan Jakob Wilkens für ihre Unterstützung und Motivation bei Publikationen und Kongressbeiträgen. Nicht zuletzt muss ich auch meinen Freunden Gregor und Jascha dafür danken, dass sie täglich mit mir in die Bibliothek gegangen sind, um zu schreiben.

## 9 Literaturverzeichnis

- Badakhshi, Harun; Kaul, David; Wust, Peter; Wiener, Edzard; Budach, Volker; Graf, Reinhold (2013): Image-guided Stereotactic Radiosurgery for Cranial Lesions: Large Margins Compensate for Reduced Image Guidance Frequency. In: *Anticancer Research* (33), S. 4639–4644.
- Beltran, Chris; Krasin, Matthew J.; Merchant, Thomas E. (2011): Inter- and intrafractional positional uncertainties in pediatric radiotherapy patients with brain and head and neck tumors. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 79 (4), S. 1266–1274. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.057.
- Beltran, Chris; Pegram, Alexander; Merchant, Thomas E. (2012): Dosimetric consequences of rotational errors in radiation therapy of pediatric brain tumor patients. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 102 (2), S. 206–209. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.06.013.
- Boda-Heggemann, Judit; Walter, Cornelia; Rahn, Angelika; Wertz, Hansjörg; Loeb, Iris; Lohr, Frank; Wenz, Frederik (2006): Repositioning accuracy of two different mask systems-3D revisited: comparison using true 3D/3D matching with cone-beam CT. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 66 (5), S. 1568–1575. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.054.
- Boman, Eeva; Kapanen, Mika; Laakso, Marko; Mäenpää, Hanna; Hyödynmaa, Simo; Kellokumpu-Lehtinen, Pirkko-Liisa (2016): Treatment accuracy without rotational setup corrections in intracranial SRT. In: *Journal of applied clinical medical physics* 17 (4), S. 86–94. DOI: 10.1120/jacmp.v17i4.6149.
- Bose, Supratik; Shukla, Himanshu; Maltz, Jonathan (2010): Beam-centric algorithm for pretreatment patient position correction in external beam radiation therapy. In: *Medical physics* 37 (5), S. 2004–2016. DOI: 10.1118/1.3327457.
- Dhabaan, Anees; Schreibmann, Eduard; Siddiqi, Arsalan; Elder, Eric; Fox, Tim; Ogunleye, Tomi et al. (2012): Six degrees of freedom CBCT-based positioning for intracranial targets treated with frameless stereotactic radiosurgery. In: *Journal of applied clinical medical physics* 13 (6), S. 215–225. DOI: 10.1120/jacmp.v13i6.3916.
- Dhillon, Amanpreet; Erler, Darby; Poon, Ian; Lee, Justin; Enepekides, Danny; Higgins, Kevin et al. (2017): The Impact of Correcting for Translational and Rotational Errors Using the HexaPOD in Head and Neck Stereotactic Body Radiation Therapy Patients. In: *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences* 48 (3), S. 276–281. DOI: 10.1016/j.jmir.2017.03.001.
- Georg, Dietmar; Bogner, Joachim; Dieckmann, Karin; Pötter, Richard (2006): Is mask-based stereotactic head-and-neck fixation as precise as stereotactic head fixation for precision radiotherapy? In: *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* 66 (4, Supplement), S61–S66. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.05.075.
- Gevaert, Thierry; Verellen, Dirk; Engels, Benedikt; Depuydt, Tom; Heuninckx, Karina; Tournel, Koen et al. (2012a): Clinical evaluation of a robotic 6-degree of freedom treatment couch for frameless radiosurgery. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 83 (1), S. 467–474. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.048.
- Gevaert, Thierry; Verellen, Dirk; Tournel, Koen; Linthout, Nadine; Bral, Samuel; Engels, Benedikt et al. (2012b): Setup accuracy of the Novalis ExacTrac 6DOF system for frameless radiosurgery. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 82 (5), S. 1627–1635. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.052.
- Guckenberger, Matthias; Baier, Kurt; Guenther, Iris; Richter, Anne; Wilbert, Juergen; Sauer, Otto et al. (2007a): Reliability of the bony anatomy in image-guided stereotactic radiotherapy of brain

- metastases. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 69 (1), S. 294–301. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.05.030.
- Guckenberger, Matthias; Meyer, Juergen; Vordermark, Dirk; Baier, Kurt; Wilbert, Juergen; Flentje, Michael (2006): Magnitude and clinical relevance of translational and rotational patient setup errors: a cone-beam CT study. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 65 (3), S. 934–942. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.02.019.
- Guckenberger, Matthias; Meyer, Juergen; Wilbert, Juergen; Baier, Kurt; Sauer, Otto; Flentje, Michael (2007b): Precision of image-guided radiotherapy (IGRT) in six degrees of freedom and limitations in clinical practice. In: *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]* 183 (6), S. 307–313. DOI: 10.1007/s00066-007-1695-0.
- Guckenberger, Matthias; Roesch, Johannes; Baier, Kurt; Sweeney, Reinhart A.; Flentje, Michael (2012): Dosimetric consequences of translational and rotational errors in frame-less image-guided radiosurgery. In: *Radiation oncology (London, England)* 7, S. 63. DOI: 10.1186/1748-717X-7-63.
- Gutfeld, Orit; Kretzler, Annette E.; Kashani, Rojano; Tatro, Daniel; Balter, James M. (2009): Influence of Rotations on Dose Distributions in Spinal Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT). In: *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* 73 (5), S. 1596–1601. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.025.
- Hanna, G. G.; Murray, L.; Patel, R.; Jain, S.; Aitken, K. L.; Franks, K. N. et al. (2018): UK Consensus on Normal Tissue Dose Constraints for Stereotactic Radiotherapy. In: *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 30 (1), S. 5–14. DOI: 10.1016/j.clon.2017.09.007.
- Hoogeman, Mischa S.; Nuyttens, Joost J.; Levendag, Peter C.; Heijmen, Ben J. M. (2008): Time dependence of intrafraction patient motion assessed by repeat stereoscopic imaging. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 70 (2), S. 609–618. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.08.066.
- Ingrosso, Gianluca; Miceli, Roberto; Fedele, Dahlia; Ponti, Elisabetta; Benassi, Michaela; Barbarino, Rosaria et al. (2012): Cone-beam computed tomography in hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases. In: *Radiation oncology (London, England)* 7, S. 54. DOI: 10.1186/1748-717X-7-54.
- Jin, Jian-Yue; Ryu, Samuel; Faber, Kathleen; Mikkelsen, Tom; Chen, Qing; Li, Shidong; Movsas, Benjamin (2006): 2D/3D image fusion for accurate target localization and evaluation of a mask based stereotactic system in fractionated stereotactic radiotherapy of cranial lesions. In: *Medical physics* 33 (12), S. 4557–4566. DOI: 10.1118/1.2392605.
- Kessel, Kerstin A.; Fischer, Hanna; Vogel, Marco M. E.; Oechsner, Markus; Bier, Henning; Meyer, Bernhard; Combs, Stephanie E. (2017): Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie vs. Radiochirurgie bei Patienten mit Vestibularisschwannom : Erhalt des Hörvermögens und Patientenselbstbericht anhand eines etablierten Fragebogens. In: *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]* 193 (3), S. 192–199. DOI: 10.1007/s00066-016-1070-0.
- Kim, Gwe-Ya; Pawlicki, Todd; Le, Quynh-Thu; Luxton, Gary (2008): Linac-based on-board imaging feasibility and the dosimetric consequences of head roll in head-and-neck IMRT plans. In: *Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists* 33 (1), S. 93–99. DOI: 10.1016/j.meddos.2007.05.004.
- Kim, Jinkoo; Wen, Ning; Jin, Jian-Yue; Walls, Nicole; Kim, Sangroh; Li, Haisen et al. (2012): Clinical commissioning and use of the Novalis Tx linear accelerator for SRS and SBRT. In: *Journal of applied clinical medical physics* 13 (3), S. 3729. DOI: 10.1120/jacmp.v13i3.3729.
- Kocher, Martin; Wittig, Andrea; Piroth, Marc Dieter; Treuer, Harald; Seegenschmiedt, Heinrich; Ruge, Maximilian et al. (2014): Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A report of

- the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. In: *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]* 190 (6), S. 521–532. DOI: 10.1007/s00066-014-0648-7.
- Kumar, Shaleen; Burke, Kevin; Nalder, Colin; Jarrett, Paula; Mubata, Cephas; A'hern, Roger et al. (2005): Treatment accuracy of fractionated stereotactic radiotherapy. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 74 (1), S. 53–59. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.06.008.
- Lamba, Michael; Breneman, John C.; Warnick, Ronald E. (2009): Evaluation of image-guided positioning for frameless intracranial radiosurgery. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 74 (3), S. 913–919. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.008.
- Lawrence, Yaacov Richard; Li, X. Allen; el Naqa, Issam; Hahn, Carol A.; Marks, Lawrence B.; Merchant, Thomas E.; Dicker, Adam P. (2010): Radiation dose-volume effects in the brain. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 76 (3 Suppl), S20-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.091.
- Lewis, Benjamin C.; Snyder, William J.; Kim, Siyong; Kim, Taeho (2018): Monitoring frequency of intra-fraction patient motion using the ExacTrac system for LINAC-based SRS treatments. In: *Journal of applied clinical medical physics* 19 (3), S. 58–63. DOI: 10.1002/acm2.12279.
- Li, Jun; Shi, Wenyin; Andrews, David; Werner-Wasik, Maria; Lu, Bo; Yu, Yan et al. (2017): Comparison of Online 6 Degree-of-Freedom Image Registration of Varian TrueBeam Cone-Beam CT and BrainLab ExacTrac X-Ray for Intracranial Radiosurgery. In: *Technology in cancer research & treatment* 16 (3), S. 339–343. DOI: 10.1177/1533034616683069.
- Liu, Han; Andrews, Martin; Markovich, Andrey; Zhuang, Tingliang (2017): Dosimetric effect of uncorrected rotations in lung SBRT with stereotactic imaging guidance. In: *Physica Medica* 42, S. 197–202. DOI: 10.1016/j.ejmp.2017.09.135.
- Lo, S. S.; Sahgal, A.; Chang, E. L.; Mayr, N. A.; Teh, B. S.; Huang, Z. et al. (2013): Serious complications associated with stereotactic ablative radiotherapy and strategies to mitigate the risk. In: *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 25 (6), S. 378–387. DOI: 10.1016/j.clon.2013.01.003.
- Masi, Laura; Casamassima, Franco; Polli, Caterina; Menichelli, Claudia; Bonucci, Ivano; Cavedon, Carlo (2008): Cone beam CT image guidance for intracranial stereotactic treatments: comparison with a frame guided set-up. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 71 (3), S. 926–933. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.006.
- Mayo, Charles; Martel, Mary K.; Marks, Lawrence B.; Flickinger, John; Nam, Jiho; Kirkpatrick, John (2010a): Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 76 (3 Suppl), S28-35. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1753.
- Mayo, Charles; Yorke, Ellen; Merchant, Thomas E. (2010b): Radiation associated brainstem injury. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 76 (3 Suppl), S36-41. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.078.
- Meyer, Jürgen; Wilbert, Jürgen; Baier, Kurt; Guckenberger, Matthias; Richter, Anne; Sauer, Otto; Flentje, Michael (2007): Positioning accuracy of cone-beam computed tomography in combination with a HexaPOD robot treatment table. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 67 (4), S. 1220–1228. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.11.010.
- Murphy, Martin J. (2007): Image-guided patient positioning: If one cannot correct for rotational offsets in external-beam radiotherapy setup, how should rotational offsets be managed? In: *Medical physics* (34), S. 1880–1883.

- Oldham, Mark; Létourneau, Daniel; Watt, Lindsay; Hugo, Geoffrey; Di Yan; Lockman, David et al. (2005): Cone-beam-CT guided radiation therapy: A model for on-line application. In: *Radiotherapy and Oncology* 75 (3), 271.E1-271.E8. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.03.026.
- Ramakrishna, Naren; Rosca, Florin; Friesen, Scott; Tezcanli, Evrim; Zygmanzski, Piotr; Hacker, Fred (2010): A clinical comparison of patient setup and intra-fraction motion using frame-based radiosurgery versus a frameless image-guided radiosurgery system for intracranial lesions. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 95 (1), S. 109–115. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.12.030.
- Thilmann, Christoph; Nill, Simeon; Tücking, Thomas; Höss, Angelika; Hesse, Bernd; Dietrich, Lars et al. (2006): Correction of patient positioning errors based on in-line cone beam CTs: clinical implementation and first experiences. In: *Radiation oncology (London, England)* 1, S. 16. DOI: 10.1186/1748-717X-1-16.
- Tryggestad, Erik; Christian, Matthew; Ford, Eric; Kut, Carmen; Le, Yi; Sanguineti, Giuseppe et al. (2011): Inter- and intrafraction patient positioning uncertainties for intracranial radiotherapy: a study of four frameless, thermoplastic mask-based immobilization strategies using daily cone-beam CT. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 80 (1), S. 281–290. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.022.
- Tsai, Jen-San; Engler, Mark J.; Ling, Marilyn N.; Wu, Julian K.; Kramer, Bradley; Dipetrillo, Thomas; Wazer, David E. (1999): A non-invasive immobilization system and related quality assurance for dynamic intensity modulated radiation therapy of intracranial and head and neck disease. In: *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* 43 (2), S. 455–467. DOI: 10.1016/S0360-3016(98)00398-8.
- van Santvoort, Jan; Wiggeraad, Ruud; Bos, Petra (2008): Positioning accuracy in stereotactic radiotherapy using a mask system with added vacuum mouth piece and stereoscopic X-ray positioning. In: *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* 72 (1), S. 261–267. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.05.006.
- Verbakel, Wilko F. A. R.; Lagerwaard, Frank J.; Verduin, Arjan J. E.; Heukelom, Stan; Slotman, Ben J.; Cuijpers, Johan P. (2010): The accuracy of frameless stereotactic intracranial radiosurgery. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 97 (3), S. 390–394. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.06.012.
- Verellen, Dirk; Soete, Guy; Erbel, Stephan; Labsik, Ulf (2007): Comment on "Image-guided patient positioning: if one cannot correct for rotational offsets in external-beam radiotherapy setup, how should rotational offsets be managed?" *Med. Phys.* 34, 1880-1883 (2007). In: *Medical physics* 34 (10), 4064-5; author reply 4066-7. DOI: 10.1118/1.2777276.
- Verellen, Dirk; Soete, Guy; Linthout, Nadine; van Acker, Swana; Roover, Patsy de; Vinh-Hung, Vincent et al. (2003): Quality assurance of a system for improved target localization and patient set-up that combines real-time infrared tracking and stereoscopic X-ray imaging. In: *Radiotherapy and Oncology* 67 (1), S. 129–141. DOI: 10.1016/S0167-8140(02)00385-7.
- Weller, Michael: Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie. Gliome. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Online verfügbar unter <https://www.dgn.org/leitlinien/2977-ll-76-gliome>.
- Weller, Michael: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Online verfügbar unter <https://www.dgn.org/leitlinien/2979-ll-77-metastasen-und-meningeos-neoplastica>.
- Wiehle, Rolf; Koth, Hans-Jürgen; Nanko, Norbert; Grosu, Anca-Ligia; Hodapp, Norbert (2009): On the accuracy of isocenter verification with kV imaging in stereotactic radiosurgery. In: *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]* 185 (5), S. 325–330. DOI: 10.1007/s00066-009-1871-5.

- Wilbert, Jürgen; Guckenberger, Matthias; Polat, Bülent; Sauer, Otto; Vogele, Michael; Flentje, Michael; Sweeney, Reinhart A. (2010): Semi-robotic 6 degree of freedom positioning for intracranial high precision radiotherapy; first phantom and clinical results. In: *Radiation oncology (London, England)* 5, S. 42. DOI: 10.1186/1748-717X-5-42.
- Wurm, Reinhard E.; Erbel, Stephan; Schwenkert, Isabel; Gum, Franz; Agaoglu, Daniel; Schild, Reinhard et al. (2008): Novalis frameless image-guided noninvasive radiosurgery: initial experience. In: *Neurosurgery* 62 (5 Suppl), A11-7; discussion A17-8. DOI: 10.1227/01.neu.0000325932.34154.82.
- Yan, Hui; Yin, Fang-Fang; Kim, Jae Ho (2003): A phantom study on the positioning accuracy of the Novalis Body system. In: *Medical physics* 30 (12), S. 3052–3060. DOI: 10.1118/1.1626122.
- Zollner, Barbara; Heinz, Christian; Pitzler, Sabrina; Manapov, Farkhad; Kantz, Steffi; Rottler, Maya Christine et al. (2016): Stereoscopic X-ray imaging, cone beam CT, and couch positioning in stereotactic radiotherapy of intracranial tumors: preliminary results from a cross-modality pilot installation. In: *Radiation oncology (London, England)* 11 (1), S. 158. DOI: 10.1186/s13014-016-0735-2.