

Aus dem OncoRay – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie

Direktorin: Frau Prof. Dr. Mechthild Krause

Das Bildgeführte Präzisionsbestrahlungsgerät für Kleintiere (SAIGRT)

– von der Entwicklung bis zur Praxisreife

D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

M. Sc. Falk Tillner

aus Räckelwitz

Dresden 2019

1. Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Enhardt

2. Gutachter: Prof. Dr. Daniela Thorwarth

Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigungstermin): 14.01.2020

gez.: _____

Vorsitzender der Promotionskommission
(Prof. Dr. Edmund Koch)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1. Biologische Modellierung der klinischen Strahlentherapie in Kleintieren	7
1.2. Rückblick auf die Technik der Kleintierbestrahlungen vor etwa 10 Jahren	9
1.3. Anforderung an Kleintierbestrahlungsgeräte	11
1.4. Zielstellung und Aufbau dieser Arbeit	16
2. Das Bildgeführte Präzisionsbestrahlungsgerät für Kleintiere (SAIGRT)	19
2.1. Standort Dresden	19
2.1.1. Gantrymodul	21
2.1.2. Versorgungsmodul	23
2.1.3. Strahlenschutzschrank	24
2.1.4. Tierschutz und Arbeitssicherheit	25
2.1.5. Sachverständigenprüfung und Anzeige bei der zuständigen Behörde	28
2.1.6. Erweiterung und Modernisierung	29
2.2. Standort Tübingen	33
3. Die Steuerungssoftware RADCONTROL	35
3.1. Ausgangssituation	35
3.2. Version 1 am Standort Dresden	38
3.3. Version 1 am Standort Tübingen	44
3.4. Standortübergreifende Version 2	46
4. Die Bildkorrektur- und Bildrekonstruktionssoftware CONEBEAM	51
4.1. Ausgangssituation	51
4.2. Version 1 am Standort Dresden	53
4.2.1. Berechnung eines CR-Bildes	54
4.2.2. Rekonstruktion eines CBCT-Datensatzes	55
4.3. Standortübergreifende Version 2	59

5. Die Bestrahlungsplanungssoftware μ-RAYSTATION 5	61
5.1. Ausgangssituation	61
5.2. Funktionsumfang	62
5.3. Basisdaten	67
5.3.1. Maschinenmodellierung	68
5.3.2. CT-Modellierung	69
5.4. Validierung der Dosisberechnung	70
6. Kommissionierung und Qualitätssicherung	71
6.1. Strahlungsfeldgeometrie	71
6.1.1. Definition von Koordinatensystemen	71
6.1.2. Kalibrierung von Rotationswinkel und Rotationsgeschwindigkeit der Gantry	72
6.1.3. Einstellung des Raumlasersystems	73
6.1.4. Bestimmung der Lage des Zentralstrahls	74
6.1.5. Bestimmung der Position des Isozentrums	75
6.1.6. Bestimmung der rotationswinkelabhängigen Verformungen der Gantry	77
6.1.7. Optimierung der Position des Isozentrums	80
6.1.8. Optimierung der Lage des Zentralstrahls	82
6.2. Basisdaten für die Bildgebung	85
6.2.1. Detektorspezifische Bildkorrekturen	85
6.2.2. Rotationswinkelabhängige Korrektur der Bildposition	85
6.2.3. Hounsfield-Einheiten-Kalibrierung	87
6.2.4. Bestimmung der Bildgebungs-dosis und Halbwertschichtdicke	89
6.2.5. Prüfung der geometrischen Abbildungstreue	90
6.2.6. Optimierung der Bildführung	91
6.3. Basisdaten für die Bestrahlung	95
6.3.1. Festlegung der Strahlungsqualität und Bestimmung der Halbwertschichtdicke	97
6.3.2. Auswahl geeigneter Messsonden und Phantome	98
6.3.3. Bestimmung von Tiefendosiskurven und Dosisquerprofilen	112
6.3.4. Bestimmung von Kenndosisleistung und Feldfaktoren	117
6.3.5. Einbeziehung von Geweben	120
6.4. Qualitätssicherung	128
6.4.1. Prüfverfahren für die CR-Bildgebung	129
6.4.2. Prüfverfahren für die CBCT-Bildgebung	135
6.4.3. Prüfverfahren für die Bestrahlung	139

7. Eignung für präklinische in-vivo Experimente mit Kleintieren	141
7.1. Evaluierung	141
7.2. Diskussion	145
8. Zusammenfassung / Summary	153
8.1. Zusammenfassung	153
8.2. Summary	154
Literaturverzeichnis	155
Danksagung	169
Erklärungen	171
Verzeichnis wissenschaftlicher Veröffentlichungen	173

Abkürzungsverzeichnis

CBCT	Kegelstrahl-Computertomografie (engl. cone beam computed tomography)
CCW	gegen den Uhrzeigersinn bzw. linksdrehend (engl. counterclockwise)
CR	konventionelles Röntgen (engl. conventional radiography)
CT	Röntgen-Computertomografie (engl. computed tomography)
CW	im Uhrzeigersinn bzw. rechtsdrehend (engl. clockwise)
DAPI	4',6-Diamidin-2-phenylindol (histologischer Fluoreszenzfarbstoff für die DNA)
DICOM	offener Standard zur Speicherung und zum Austausch von Informationen im medizinischen Bilddatenmanagement (engl. digital imaging and communications in medicine) (NEMA 2016; DIN EN ISO 12052 2017)
DRR	aus einem CT-Datensatz digital rekonstruiertes Röntgenbild (engl. digitally reconstructed radiograph)
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
ESF	Kantenverwaschungsfunktion (engl. edge spread function); als überabgetastete (engl. oversampled) ESF mit oESF abgekürzt
FDA	Fokus-Detektor-Abstand
FIA	Fokus-Isozentrum-Abstand
FKA	Fokus-Kollimator-Abstand
FOV	Sichtfeld (engl. field of view)
GUI	grafische Nutzeroberfläche (engl. graphical user interface)
H&E	Hämatoxylin-Eosin (histologische Färbung für Gewebestrukturen)
HDD	Festplattenlaufwerk (engl. hard disk drive)
HC	Homogenitätskoeffizient (engl. homogeneity coefficient)
HU	Hounsfield-Einheiten (engl. Hounsfield units)
HVL	Halbwertschichtdicke (engl. half value layer)
IDA	Isozentrum-Detektor-Abstand
IGRT	bildgeführte Strahlentherapie (engl. image-guided radiation therapy)

LAN	lokales oder örtliches Rechnernetzwerk (engl. local area network)
LSF	Linienverwaschungsfunktion (engl. line spread function)
MCP 96	Legierung mit niedrigem Schmelzpunkt bestehend aus 52,5 % Bismut, 32 % Blei und 15,5 % Zinn (5N Plus Inc. 2012)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTF	Modulationsübertragungsfunktion (engl. modulation transfer function)
PACS	Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (engl. picture archiving and communication system)
PCI	Bus-Standard zur Verbindung von Peripheriegeräten im PC in Form eines Mainboard-Steckplatzes (engl. peripheral component interconnect); Nachfolger mit höherer Datenübertragungsrate wird als PCI-Express bzw. PCIe bezeichnet
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PMMA	Polymethylmethacrylat (Plexiglas)
PSA	persönliche Schutzausrüstung
RAM	Arbeits-/Direktzugriffsspeicher (engl. random-access memory)
RBW	relative biologische Wirksamkeit
ROI	interessierender Bildbereich (engl. region of interest)
SAIGRT	Bildgeführtes Präzisionsbestrahlungsgerät für Kleintiere (engl. Small Animal Image-Guided Radiation Therapy)
SDK	Sammlung von Programmierwerkzeugen und Programmbibliotheken (engl. software development kit)
SSD	Halbleiterlaufwerk (engl. solid-state drive)
TIF	Dateiformat zur Speicherung von Bilddaten (engl. tagged image file)
TPS	Bestrahlungsplanungssoftware (engl. treatment planning software)
USB	serielle Schnittstelle (engl. universal serial bus)

1. Einleitung

1.1. Biologische Modellierung der klinischen Strahlentherapie in Kleintieren

Präklinische in-vivo Experimente mit Kleintieren sind elementarer Bestandteil in der translationalen Krebsforschung als Brücke zwischen in-vitro Experimenten und klinischen Studien. Dabei dienen sie einerseits zur Grundlagenforschung, um Tumoreigenschaften sowie Mechanismen wie Karzinogenese, Tumorwachstum, Metastasierung, Angiogenese und Hypoxie besser zu verstehen. Andererseits sind sie essentiell bei der Entwicklung und Optimierung von Krebstherapiestrategien. Ergebnisse zur Wirksamkeit pharmazeutischer Substanzen aus Zellversuchen können an Kleintieren validiert, erweitert und auch mit frühen Untersuchungen zu Verträglichkeit und Nebenwirkungen verbunden werden. Für die Strahlentherapie können neue Behandlungsmethoden (z. B. Dosisfraktionierungsschemata, Kombinationen mit systemischer Therapie) erprobt und deren Effektivität sowie therapiebedingte Normalgewebeschäden geprüft werden. Präklinische in-vivo Experimente werden häufig mit Mäusen oder Ratten durchgeführt. Diese ermöglichen aufgrund ihrer geringen Körpergröße und schnellen Reproduktionsrate eine vergleichsweise einfache tiergerechte Haltung und Handhabung. Die resultierenden Kosten zur statistischen Sicherung der Experimente sind daher auch für größere Tierzahlen relativ gering.

Die Übertragbarkeit auf Patienten und klinische Relevanz der Ergebnisse hängt wesentlich von der Auswahl eines geeigneten Modells ab (Kahn et al. 2012; Koontz et al. 2017). Tumormodelle werden hauptsächlich durch Xenotransplantation erzeugt, indem menschliches Tumormaterial auf immunsupprimierte Mäuse oder Ratten übertragen wird (Teicher 2006). Dafür werden oft bekannte kultivierte Zelllinien verwendet, die aber die Heterogenität realer Tumore nicht abbilden sowie geno- und phänotypische Veränderungen aufweisen können. Eine realistischere Modellierung verspricht die Übertragung frischen Tumormaterials von Patienten aus Biopsien oder Operationen (Hidalgo et al. 2014). Beim heterotopen (ektopen) Tumormodell erfolgt die Transplantation meist subkutan auf Hinterbein, Rücken oder Flanke, was mit hohen Anwachsrate und guter Reproduzierbarkeit assoziiert ist. Die Tumore sind gut sichtbar und zugänglich, so dass das Tumorwachstum sehr einfach beobachtet werden kann (Bestimmung des Tumolvolumens mittels Messschieber). Zudem kann die Bestrahlung standardisiert mit einzelnen, grob kollimierten Stehfeldern und auch hohen, therapeutischen Dosen appliziert werden, da sich keine Risikoorgane in unmittelbarer Nähe befinden. Somit können Endpunkte wie Tumorwachstumsverzögerung und die für Heilung relevante lokale Tumorkontrolle untersucht werden, wodurch heterotope Tumormodelle von großer Bedeu-

tung für die translationale Krebsforschung sind (Baumann et al. 2012). Allerdings werden verschiedene Tumoreigenschaften, insbesondere das Mikromilieu und die Interaktionen mit dem Normalgewebe, nicht adäquat abgebildet. Beim orthotopen Tumormodell erfolgt die Transplantation dagegen in das Organ der Tumorerkennung, was technisch schwieriger, schlechter reproduzierbar und mit geringeren Anwachsraten verbunden ist, aber die klinische Situation besser widerspiegelt (Bibby 2004). Experimente erfordern zudem komplexere Methoden, die vergleichbar mit den Verfahren der modernen humanen Strahlentherapie sind. Zur Lokalisation des Tumors sowie zur Verlaufskontrolle von Tumorgröße und Normalgewebsveränderungen wird meist hochauflösende Bildgebung benötigt (z. B. CT, MRT, PET). Bei der Bestrahlung muss unerwünschte schwere Normalgewebstoxizität vermieden werden, insbesondere bei potenziell kurativen Dosen. Dies bedarf einer reproduzierbaren Lagerung bei fraktionierter Behandlung, einer bildgeführten Positionierung und einer präzisen, konformalen Strahlapplikation häufig mit mehreren Bestrahlungsfeldern. Dadurch steigen allerdings Arbeits- und Kostenaufwand, was entsprechend der radiobiologischen Fragestellung in die Planung des Experiments einbezogen werden sollte (Tillner et al. 2014; Butterworth et al. 2015). Neben immunsupprimierten Tieren wurden in den letzten Jahren auch genetisch veränderte Tiere mit intaktem Immunsystem für die Tumormodellierung genutzt (Coleman et al. 2016). Dennoch bleibt eine wesentliche Limitation der Xenotransplantation die Untersuchung menschlicher Tumore in muriner Umgebung, so dass für spezielle Fragestellungen auch syngene oder spontane Tumormodelle verwendet werden können, bei denen murine Tumore in muriner Umgebung wachsen (Kahn et al. 2012).

Bei der Tumorbestrahlung ist die Exposition von gesundem Gewebe unvermeidbar, so dass entstehende Komplikationen dosislimitierend wirken. Daher werden Normalgewebsmodelle zur Erforschung der Effekte von Strahlung auf Gewebe und den daraus resultierenden frühen und späten Nebenwirkungen eingesetzt. Die Komplexität solcher in-vivo Experimente und damit auch der Bestrahlungstechnik ist sehr stark abhängig vom untersuchten Organ oder Gewebe und der betrachteten Nebenwirkung. Beispielsweise basiert ein etabliertes Modell für orale Mukositis auf der Bestrahlung von Schnauze und Zungenunterseite von Mäusen, was aufgrund der guten Zugänglichkeit und Sichtbarkeit der Zielregion eine einfache Bestrahlung ähnlich der von heterotopen Tumormodellen erlaubt (Moses & Kummermehr 1986). Viele Experimente untersuchen jedoch Normalgewebsmodelle, die eine Bestrahlung von zentral im Körper liegenden Organen oder gar nur Teilen von Organen erfordert. Beispielhaft sollen hierfür die Erforschung strahleninduzierter Schäden in der Lunge (Lehnert & el-Khatib 1989; Geyer 1993; Hong et al. 2014) oder im Gehirn (Calvo et al. 1988;

Tokumar et al. 2005; Acharya et al. 2011; Bolcaen et al. 2014) genannt werden. Die Anforderungen an die Bestrahlungstechnik sind dann deutlich höher und vergleichbar mit denen bei orthotopen Tumormodellen, um die Zielregion möglichst präzise und separiert zu treffen.

1.2. Rückblick auf die Technik der Kleintierbestrahlungen vor etwa 10 Jahren

Vor etwa 10 Jahren begannen mehrere Forschungsgruppen weltweit mit der Entwicklung spezieller Kleintierbestrahlungsgeräte. Grund hierfür war die große Diskrepanz in den verfügbaren Bestrahlungstechniken und -verfahren zwischen humaner klinischer Strahlentherapie und präklinischen in-vivo Experimenten mit Kleintieren (Verhaegen et al. 2011).

Für die klinische Strahlentherapie stehen heute wie damals technologisch hoch entwickelte Bestrahlungsgeräte wie Linearbeschleuniger, TomoTherapy®, Gamma Knife® oder CyberKnife® zur Verfügung, mit denen automatisiert isozentrische Stehfelder oder Bestrahlungsbögen aus unterschiedlichen Einstrahlrichtungen und mit homogener oder auch intensitätsmodulierter Dosisverteilung appliziert werden können. Die jeweiligen Strahlungsfelder der Geräte sind umfassend dosimetrisch charakterisiert und werden regelmäßig durch Qualitätssicherung geprüft, was ein hohes Maß an Zuverlässigkeit und Vergleichbarkeit durch Bezug auf entsprechende Normen bietet. Auch bildgebende Verfahren werden intensiv während des Therapieverlaufs eingesetzt zur Darstellung von Anatomie und physiologischen Prozessen. So erfolgen die Lokalisation der Zielvolumina und Risikoorgane sowie die Berechnung der Dosisverteilung im Rahmen einer individuellen Bestrahlungsplanung normalerweise bildgestützt auf Basis von CT. Ziel dabei ist es, die Tumorregion möglichst konformal und hochdosiert bei optimaler Schonung des Normalgewebes zu bestrahlen. Auch zur genauen Positionierung des Patienten im Strahlungsfeld und zu deren Verifikation wird Bildgebung eingesetzt (z. B. Radiografie, Oberflächendetektion), was bis hin zur Online-Adaption von Patienten- oder Strahlposition während der Therapiesitzung möglich ist, beispielsweise zur Korrektur der Atembewegung. Dies wird als bildgeführte Strahlentherapie (engl. image-guided radiation therapy – IGRT) bezeichnet. All die genannten Merkmale machen natürlich den direkten Einsatz klinischer Bestrahlungsgeräte für die Kleintierbestrahlung interessant, was auch jahrzehntelang in zahlreichen Experimenten praktiziert wurde und für viele Modelle (z. B. heterotopie Tumormodelle) adäquat ist. Limitierend sind jedoch die geometrischen und dosimetrischen Charakteristika, wie Feldgröße und Zielgenauigkeit der Bestrahlungsgeräte oder Orts- und Zeitauflösung der Bildgebung, die für Menschen ausgelegt und damit insbesondere für die Größendimension einer Maus zu grob und ungenau sind. Aufgrund der klinischen Aus-

lastung sind die Geräte zudem meist nur eingeschränkt verfügbar. Hinzu kommen verschiedene biologische Anforderungen, die wegen der häufig größeren örtlichen Trennung zwischen Klinikumgebung und Versuchstierhaltung nur sehr aufwändig einzuhalten sind. Dies betrifft einerseits Hygienebedingungen, die zwischen präklinischen in-vivo Experimenten (häufig Keimfreiheit gefordert wegen der Immunsuppression der Tiere) und der Patientenbehandlung nur schwierig vereinbar sind, beispielsweise durch umfangreiche Desinfektionsmaßnahmen und Raumluftfilterung. Andererseits muss die Haltung der Versuchstiere einschließlich Monitoring während Transport und Bestrahlung gewährleistet sein, was eventuell spezieller Systeme zur Anästhesie und Hypothermieprävention bedarf (Tillner et al. 2014).

Gerade wegen der zuletzt erläuterten Aspekte verwenden viele Einrichtungen bei präklinischen Experimenten dedizierte Forschungsgeräte für Kleintierbestrahlungen, die in die Versuchstierhaltung integriert sind. Der Vorteil ist dann die ständige Verfügbarkeit lokal innerhalb der Forschungsumgebung mit angepassten Hygiene- und Haltungsbedingungen. Darüber hinaus ist eine direkte Verbindung zu weiteren Laborgeräten und -verfahren gegeben, die eventuell für ein Experiment benötigt werden und dies auch möglicherweise mit enger zeitlicher Bindung. Dies betrifft beispielsweise bildgebende Verfahren zur Darstellung der Anatomie und insbesondere des Metabolismus, die eine Injektion von Kontrastmittel (CT, MRT), Radiotracer (PET) oder Luziferin (Biolumineszenz) erfordern. Vor etwa 10 Jahren standen recht einfache Forschungsgeräte für die Kleintierbestrahlung zur Verfügung. Neben einzelnen Prototypen (Hranitzky et al. 1973) sind dies meist industrielle Bestrahlungsschränke, die als Strahlungsquellen entweder hochradioaktive Strahler (z. B. ^{60}Co , ^{137}Cs) oder Orthovolt-Röntgenanlagen beinhalten. Zur Einhaltung gesetzlicher Vorgaben des Strahlenschutzes sind diese mit entsprechend starker allseitiger Abschirmung und weiteren Sicherheitsmerkmalen versehen, beispielsweise Mechanismen zur Verhinderung oder Unterbrechung der Bestrahlung bei nicht vollständig geschlossenem Schrank. Die Strahlungsquelle ist statisch verbaut und erzeugt ein feststehendes, recht homogenes Strahlungsfeld, in dem die Versuchstiere mittels zusätzlicher Vorrichtungen zur Lagerung und groben Strahlanpassung positioniert werden. Bildgebende Verfahren zur Verifikation der Positionierung kommen nur selten zum Einsatz, zum Beispiel mittels radiografischer Filme oder nachgerüsteter Flachbilddetektoren, werden für viele Experimente aber auch nicht benötigt. Anschließend wird die gewünschte Dosis zeitgesteuert appliziert, wobei üblicherweise mehrere Tiere parallel bestrahlt werden. Grundlage hierfür sind geeignete dosimetrische Messungen für den jeweiligen Experimentaufbau ohne individuelle Bestrahlungsplanung. Die kompakte Bauweise der Bestrahlungsschränke verbunden mit hoher Gerätesicherheit und einfacher Bedie-

nung eignen sich sehr gut für die Integration in eine Forschungsumgebung und ermöglichen standardisierte Bestrahlungen auch für hohe Tierzahlen. Die Bestrahlungstechnik und erreichbare Zielgenauigkeit sind adäquat für Zielvolumina mit mehreren Millimetern Durchmesser, wie heterotope Tumormodelle oder verschiedene Normalgewebsmodelle bei Bestrahlung ganzer Organe (z. B. Lunge, Gehirn). Für kleinere Zielvolumina, speziell bei Mäusen, sind sie aber in der Regel ungeeignet bzw. zu unpräzise (Tillner et al. 2014). Zudem werden die anerkannten Standards der modernen humanen Strahlentherapie nicht abgebildet, was der realitätsnahen Widerspiegelung der klinischen Situation entgegensteht. Dies betrifft vor allem die Einbeziehung verschiedener morphologischer und funktioneller bildgebender Verfahren zur Lokalisation der Zielregion und zur IGRT, die präzise Applikation konformaler Dosisverteilungen unter angemessener Schonung von Risikoorganen und die Verwendung inhomogener, intensitätsmodulierter Bestrahlungsfelder (Verhaegen et al. 2011).

1.3. Anforderung an Kleintierbestrahlungsgeräte

Die Zielstellung bei der Entwicklung spezieller Kleintierbestrahlungsgeräte ist die Übertragung der Bestrahlungstechniken und -verfahren aus der klinischen Strahlentherapie auf präklinische in-vivo Experimente mit Kleintieren. Die klinischen Bedingungen sollen so möglichst detailgetreu nachgeahmt werden. Dies erfordert allerdings eine Miniaturisierung des Bestrahlungsfeldes hinsichtlich Geometrie und Energie verbunden mit sehr hohen Geräteanforderungen, die sich allein schon aus den Größenproportionen von Mensch und Maus ergeben. So beträgt beispielsweise der Durchmesser eines Lungenflügels beim Menschen ca. 10 – 15 cm und bei einer Maus ca. 10 – 15 mm, was in ähnlichem Verhältnis auch für Tumore gilt (Verhaegen et al. 2011).

Die Applikation einer Bestrahlung sollte mittels isozentrischer Bestrahlungstechnik erfolgen durch Stehfelder oder Bestrahlungsbögen. Dabei sollten koplanare, ggf. auch nicht koplanare, Einstrahlrichtungen über 360° verfügbar sein. Minimale Feldgrößen von 1 mm oder kleiner, zum Beispiel bei Bestrahlung von Substrukturen, sollten erreichbar sein mit sowohl regulären, nicht konformalen (z. B. Kreis) als auch irregulären, konformalen Feldformen, wobei eine dynamische Feldanpassung ideal wäre. Zur Bestrahlung sollte die Dosisleistung 1 Gy/min möglichst nicht unterschreiten, um intrafraktionelle Effekte durch Zellreparatur auch bei hohen Einzeldosen zu vermeiden. Zur Lagerung der Tiere wird ein Tischsystem benötigt, das die exakte Positionierung durch ferngesteuerte Translation in allen drei Raumrichtungen,

ggf. sogar mit Rotation, erlaubt. Die Auslegung von Gerätekonstruktion und -design sollte eine Zielgenauigkeit von ca. $\pm 0,1$ mm gewährleisten (Tillner et al. 2016).

In der klinischen Strahlentherapie wird üblicherweise MV-Photonenstrahlung verwendet. Um die resultierenden Dosisverteilungen in Krebspatienten (d. h. Tiefendosiskurve, Dosisquerschnitt) großenskaliert in Kleintieren nachzubilden, kann Photonenstrahlung von Orthovolt-Röntgenanlagen mit Röhrenspannungen von 100 – 300 kV eingesetzt werden. In diesem Energiebereich werden auch Regionen mit gestörtem Sekundärelektronengleichgewicht an Gewebe-Luft-Übergängen (z. B. an der Haut, in der Lunge) auf wenige Zehntelmillimeter reduziert. Zudem sorgen die geringe laterale Aufstreuung und kaum vorhandene Rückstreuung für geeignet geringe Halbschatten von deutlich kleiner als 1 mm. Beachtet werden muss bei dieser Energieskalierung vom MV- in den kV-Bereich einerseits die zunehmende Relevanz des fotoelektrischen Effekts mit abnehmender Photonenenergie, wodurch Wechselwirkungen von Photonen stärker abhängig von der Ordnungszahl des durchquerten Materials werden. Dies muss bei Dosisberechnungen auf Basis einer CT berücksichtigt werden und bewirkt in Knochen oder Kontrastmittel Dosiserhöhungen gegenüber Weichteilgewebe, was bei MV-Photonenstrahlung nicht der Fall ist. Zudem können bei der Gerätekonstruktion Materialien gezielt ausgewählt werden, um optimale Lösungen zwischen minimaler (z. B. Tierlagerungstisch) und maximaler Beeinflussung des Strahlungsfeldes (z. B. Röntgen-Zusatzfilterung, Strahlenschutz) zu finden. Andererseits sollte die relative biologische Wirksamkeit (RBW) beachtet werden, die speziell für sehr geringere Photonenenergien kleiner 50 keV erhöht sein kann. Je nach verwendetem Röntgenenergiespektrum kann dies die Translation präklinischer Daten in die klinische Anwendung erschweren, bietet aber auch neue experimentelle Möglichkeiten (Verhaegen et al. 2011).

Röntgenbasierte Bildgebung, d. h. Radiografie (CR) oder CT, ist von großer Bedeutung für die klinische Strahlentherapie zur Bestrahlungsplanung, Patientenpositionierung und Verlaufskontrolle. Jede Klinik ist daher mit entsprechenden Geräten ausgestattet, beispielsweise CT-Scanner, Therapiesimulator oder C-Bogen. Zudem verfügen alle klinischen Linearbeschleuniger über integrierte Röntgenbilddetektoren, die sehr flexibel CR-Aufnahmen oder auch eine Kegelstrahl-CT (engl. cone beam computed tomography – CBCT) unter Verwendung des Therapie-Photonenstrahls oder separat erzeugter Photonenstrahlung, beispielsweise aus ebenfalls integrierten Röntgenröhren, ermöglichen. Folglich sollte CR- und (CB)CT-Bildgebung genauso an Kleintierbestrahlungsgeräten zur Verfügung stehen, wobei idealerweise die gleiche Strahlungsquelle zur Bildgebung und Bestrahlung eingesetzt wird. Auch hierfür eignen sich industrielle Orthovolt-Röntgenanlagen, die durch weite Einstellbereiche

ihrer Parameter für beide Aufgaben sehr variabel konfigurierbar sind. Nachteilig ist die Größe des Brennflecks, die für eine hochauflösende Bildgebung und kleine Halbschatten möglichst gering im Mikrometerbereich sein sollte. Für eine Bestrahlung mit angemessener Dosisleistung müssen die Röntgenröhren jedoch mit hoher Leistung betrieben werden, wodurch der Brennfleck meist eine Größe von wenigen Millimetern aufweist, um ausreichend Kühlung zu gewährleisten. Einen guten Kompromiss bieten daher bifokale Röntgenröhren mit zwei unterschiedlich großen Brennflecken. Der eingesetzte Röntgenbilddetektor sollte über eine Ortsauflösung von 0,1 mm oder besser mit ausreichend großer aktiver Fläche verfügen, um möglichst das komplette Kleintier in hoher Detailliertheit abzubilden. Gleichzeitig sollte die Zeitauflösung 40 ms oder weniger betragen, um die vielfach schnelleren physiologischen Vorgänge (z. B. Herzschlag oder Atmung) schnell genug abzutasten. Zudem ist ein weiterer Energiebereich hilfreich, beispielsweise für die Bildgebung mit unterschiedlichen Strahlungsqualitäten zur Kontrastverbesserung oder für die Nutzung zur Portaldosimetrie. Abhängig vom verwendeten Röntgenbilddetektor und der Bildaufnahme müssen Bildverarbeitungsroutinen zur Generierung der CR- oder CT-Aufnahmen und Speicherung im klinischen DICOM-Standard implementiert werden. Dabei sind verschiedene Bildkorrekturen, beispielsweise von Bildfehlern (auch zur Artefaktvermeidung), geometrischen Verzerrungen, variabler Detektorempfindlichkeit sowie Dunkelstrom, Geisterbildern oder Nachleuchten, unerlässlich für eine hohe Bildqualität. Außerdem erfordert die CT-Rekonstruktion einen geeigneten Algorithmus, wie die gefilterte Rückprojektion (Feldkamp et al. 1984), und eine Hounsfield-Einheiten-Kalibrierung zur Berechnung des 3D-Datensatzes mit möglichst isotropen Voxeln. Ein weiteres Problem ist die Bildgebungs-dosis, die aufgrund eines nicht linearen Zusammenhangs bei höherer Ortsauflösung (kleinere Pixel oder Voxel) vervielfacht werden muss, um das Signal-Rausch-Verhältnis konstant zu halten (Ford et al. 2003). Für Kleintiere ist somit die Bildgebungs-dosis deutlich höher als für Patienten, was bei der Bildaufnahme eine Abwägung zwischen ausreichender Bildqualität und vertretbarer Bildgebungs-dosis, insbesondere für die CT, erfordert (Boone et al. 2004; Bartling et al. 2007). Das Ergebnis kann dabei stark vom Design des in-vivo Experiments abhängen. Beispielsweise kann bei einmaliger Bildgebung für Kleintiere, die ggf. auch unmittelbar danach getötet werden, eine hohe Bildgebungs-dosis bis in den Gray-Bereich hinein akzeptabel sein. Bei Verlaufsstudien mit wiederholter Bildgebung sollten jedoch nur geringe Bildgebungs-dosen möglichst im Bereich derer von Patienten (einige Milligray) toleriert werden, um das Experimentalergebnis nicht zu beeinflussen. Der Einsatz industrieller Orthovolt-Röntgenanlagen ist auch hier vorteilhaft, da die Bildgebungs-dosis für eine definierte Strahlungsqualität über den Röhrenstrom flexibel einstellbar ist (Verhaegen et al. 2011; Verhaegen et al. 2018).

Wie in der klinischen Strahlentherapie wird auch für die Durchführung von Kleintierbestrahlungen entsprechende Software benötigt. Eine wesentliche Aufgabe ist die Gerätesteuerung, für die Software zur Bedienung durch den Nutzer unerlässlich ist. Dabei sollte der Funktionsumfang angelehnt an klinische Abläufe möglichst die automatisierte Applikation einer bildgeführten Bestrahlung unterstützen aber auch die manuelle Parametrierung und Steuerung aller Komponenten erlauben. Wie im vorigen Absatz beschrieben, ist weitere Software für die Bildverarbeitung notwendig, um Korrekturen anzuwenden, CT-Rekonstruktionen durchzuführen und die erzeugten Bilddaten zur Evaluierung zu betrachten. Zudem ist Software für die 3D-Bestrahlungsplanung erforderlich mit Funktionen zur Definition von Zielvolumina und Risikoorganen, Plangestaltung, Dosisberechnung und Planevaluation (Verhaegen et al. 2014). Neben einer korrekten und umfangreichen Funktionalität sind weitere Qualitätskriterien, wie hohe Zuverlässigkeit und Sicherheit, optimale und intuitive Benutzbarkeit, effiziente Leistung, gute Kompatibilität sowie einfache Wart- und Änderbarkeit, an die Software und deren Entwicklung zu stellen (ISO/IEC 25010 2011).

Bei der Entwicklung von Kleintierbestrahlungsgeräten sind verschiedene Gesetze, Regelungen, Normen und anerkannte Standards zu beachten. Dies betrifft den Tierschutz, wofür an Anästhesie, Körpertemperaturmanagement und Überwachung von Vitalparametern gedacht werden muss. Zur Einhaltung von Hygienebestimmungen ist die Oberflächendesinfektion essentiell, für die Aspekte wie Materialauswahl und Oberflächenbeschaffenheit (Beständigkeit gegen Desinfektionsmittel) sowie die Schutzarten elektrischer Bauteile (z. B. Wasserschutz) relevant sind. Letzteres spielt neben weiteren zu treffenden Schutzmaßnahmen, zum Beispiel gegen elektrische und mechanische Gefährdungen (schwere oder bewegte Bauteile) sowie Hitze (Kühlflüssigkeit) und Lärm (Betriebsgeräusch), auch für die Arbeits- und Gerätesicherheit eine wichtige Rolle. Bezüglich des Strahlenschutzes müssen die Forderungen der Röntgenverordnung (RöV 2014) eingehalten werden. Diese betreffen organisatorische Belange, wie die Bestellung von Strahlenschutzbeauftragten mit entsprechender Fachkunde sowie die Durchführung von Sachverständigenprüfungen und Unterweisungen des Personals. Außerdem beziehen sie sich auf den Gerätebau, beispielsweise die Ausstattung mit Warnleuchten sowie Aus- und Notaus-Schaltern, wobei eine Auslegung als Vollschutzgerät mehrere Vorteile hat. Hierfür müssen Röntgenröhre und Untersuchungsobjekt vollständig von einem Schutzgehäuse umschlossen und der Strahlbetrieb nur bei redundant gesichertem Verschluss möglich sein, so dass die Ortsdosisleistung in 10 cm Abstand von der berührbaren Gehäuseoberfläche maximal 3 $\mu\text{Sv/h}$ beträgt. In Verbindung mit der Verwendung eines bauartzugelassenen Röntgenstrahlers kann dann das vereinfachte Anzeigeverfahren

statt des längeren Genehmigungsverfahrens bei der zuständigen Behörde zur Legitimierung des Gerätebetriebes angewandt werden. Ferner ist die Integration in die Forschungsumgebung einfacher, da ein solches Vollschutzgerät als normales Laborgerät mit inhärent hoher Sicherheit angesehen werden kann ohne dass ein separater Röntgenraum einschließlich Zugangsbeschränkungen und personendosimetrischer Überwachung erforderlich sind.

Auch an die Inbetriebnahme, die Kommissionierung und den Betrieb eines Kleintierbestrahlungsgerätes sind Anforderungen zu stellen, um zuverlässige, qualitätsgesicherte und nachvollziehbare Experimentalergebnisse zu erzielen und den Beitrag zur Translation in die Klinik zu optimieren. Daher sollte stets ein Medizinphysiker mit umfangreichem Fachwissen und entsprechender Erfahrung mitwirken. Eine Schlüsselrolle spielt die dosimetrische Kommissionierung des Gerätes, die nach (inter-)nationalem Normenwerk und anerkannten Standards erfolgen sollte. Hierfür sind rückführbar auf Primärnormale kalibrierte Messsonden (z. B. Ionisationskammern) und geeignete Phantome (z. B. Wasserphantom) erforderlich. Zunächst muss die Strahlungsqualität festgelegt werden, wofür im Fall von Röntgenanlagen die Röhrenspannung, die Gesamtfilterung (Material und Dicke) sowie die erste Halbwertschichtdicke (engl. half value layer – HVL) bezogen auf ein Absorbermaterial anzugeben sind (DIN 6809-1 2010). Anschließend sind zur dosimetrischen Beschreibung des Strahlungsfeldes umfangreiche Messungen durchzuführen einerseits zur absoluten Dosisleistung unter Referenzbedingungen, andererseits zu darauf bezogenen, relativen Verteilungsfunktionen, d. h. Tiefendosis- und Dosisquerverteilungen (DIN 6809-4 Entwurf 2016; DIN 6814-8 2016). Hierfür bedarf es der Definition von Koordinatensystemen und der Beachtung unterschiedlicher Abhängigkeiten, beispielsweise von der Strahlgeometrie oder Feldgröße. Auch Angaben zur Dosis außerhalb des eigentlichen Strahlungsfeldes sind relevant und zudem sollten Dosismessungen für die röntgenbasierte Bildgebung in die Kommissionierung eingeschlossen werden. Um die Konstanz aller Messwerte, Einstellungen und Kalibrierungen dauerhaft zu gewährleisten, müssen diverse Methoden zur regelmäßigen Qualitätssicherung etabliert werden. Beginnend mit einer Wartung und Überprüfung von Gerätekomponenten und Peripherie in festen Intervallen sollte dies wiederkehrende Prüfungen der Bildqualität und Eigenschaften des Strahlungsfeldes einschließlich geometrischer Parameter beinhalten, um Veränderungen möglichst frühzeitig festzustellen und ggf. angemessen darauf zu reagieren. Zudem empfiehlt es sich, für den Gerätebetrieb auf standardisierte Abläufe mit festgelegter Gerätekonfiguration zurückzugreifen, um auch bei der Durchführung der Experimente gleichbleibende Qualität sicherzustellen (Verhaegen et al. 2018).

1.4. Zielstellung und Aufbau dieser Arbeit

In den Jahren 2007 und 2008 begann die Forschungsgruppe Medizinische Strahlenphysik am OncoRay – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie, Dresden, mit der konzeptionellen Entwicklung des Bildgeführten Präzisionsbestrahlungsgerätes für Kleintiere (engl. Small Animal Image-Guided Radiation Therapy – SAIGRT) (Khaless et al. 2008; Tillner 2009). Dessen Konstruktion und Fertigung erstreckte sich bis zur Inbetriebnahme Ende 2012 und erfolgte in Kooperation mit dem Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden und dem Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf e. V. In den Folgejahren wurden Kommissionierung und experimentelle Validierung durchgeführt, begleitet von ersten in-vivo Studien mit Kleintieren sowie ständigen Weiterentwicklungen. Darüber hinaus entstand ab dem Frühjahr 2013 ein zweites SAIGRT für das Universitätsklinikum Tübingen, das am dortigen Standort installiert und im Frühjahr 2015 voll funktionsfähig übergeben wurde.

Zielstellung dieser Arbeit ist eine umfassende Erläuterung aller wesentlichen Schritte in diesem Zeitraum, um das SAIGRT zielgerichtet schon ab der Entwicklung erfolgreich bis zur Praxisreife zu führen und dabei den zahlreichen Anforderungen an solch ein spezielles Kleintierbestrahlungsgerät (siehe Kapitel 1.3) möglichst gerecht zu werden. In Kapitel 2 wird das SAIGRT vorgestellt und dessen Gerätedesign, -aufbau und -funktionen zusammengefasst. Dies beinhaltet eine Erläuterung wichtiger Komponenten und deren Zusammenwirken unter Einbeziehung von Auswahlkriterien und Lösungen, um funktionellen und gesetzlichen Anforderungen nachzukommen. Die konstruktive und technische Geräteentwicklung war dabei Thema einer separaten Dissertation und ist dort vollständig beschrieben (Thute 2015). In Kapitel 3 wird die programmierte Steuerungssoftware für das SAIGRT beschrieben. Hierfür ist der Arbeitsplatz-PC mit entsprechenden Hardwareschnittstellen zu den einzelnen Gerätekomponenten (z. B. Röntgenanlage) ausgestattet, mit denen die Steuerungssoftware eine Kommunikation ermöglicht. Dadurch können die Komponenten parametrisiert, angesteuert und gezielt verknüpft werden, um die schlussendlichen Gerätefunktionen wie Bildgebung und Bestrahlung dem Nutzer zur Bedienung bereitzustellen. In Kapitel 4 wird die Bildverarbeitungssoftware für die röntgenbasierte Bildgebung präsentiert, die notwendige Korrekturen für aufgenommene Rohdaten, einen Rekonstruktionsalgorithmus für die CT und Werkzeuge zur Bildbetrachtung zur Verfügung stellt. Für beide Softwaresysteme werden ausgehend von der Entwicklungsumgebung der Programmaufbau, die Bedienoberflächen und die resultierenden Funktionen beschrieben. In allen drei Kapiteln wird jeweils auch auf die Unterschiede zwischen den nicht vollständig typengleichen SAIGRT an den beiden Standorten Dresden und Tübingen eingegangen. Besonderes Augenmerk, speziell bei der Softwareentwicklung, wird

daher auf universelle Einsetzbarkeit gelegt auch im Hinblick auf eine mögliche Fertigung neuer SAIGRT für weitere Interessenten. In Kapitel 5 wird die Bestrahlungsplanungssoftware vorgestellt, die in einer Kooperation aus einem vollwertigen klinischen Äquivalent durch den Hersteller auch für Kleintierbestrahlungsgeräte verwendbar gestaltet wurde. Neben dem Funktionsumfang liegt der Fokus auf der Modellierung des SAIGRT in dieser Software, die zur Berechnung realistischer Dosisverteilungen notwendig ist. In Kapitel 6 werden die Inbetriebnahme und Kommissionierung erklärt. Dabei erfolgen notwendige Kalibrierungen und die Bestimmung geometrischer Eckpunkte des Strahlungsfeldes (Zentralstrahl und Isozentrum). Zudem werden Material und Methoden sowie Ergebnisse der Basisdatengewinnung für die Bildgebung und die Bestrahlung zusammengefasst. Darüber hinaus wird das Qualitätssicherungsprogramm beschrieben, welches sukzessive implementiert wurde. In Kapitel 7 ist die Evaluierung der Eignung des SAIGRT für präklinische in-vivo Experimente mit Kleintieren dargestellt. Dafür werden zwei orthotope Tumormodelle in der Lunge und im Gehirn von Mäusen vorgestellt, die in Anlehnung an klinische Abläufe eine präzise, bildgeführte Bestrahlung erhalten. Die Ergebnisse werden kritisch diskutiert und Verbesserungspotenzial erörtert. Kapitel 8 beinhaltet eine abschließende Zusammenfassung dieser Arbeit.

Die besondere wissenschaftliche Leistung ist die Pionierarbeit auf dem Gebiet der bilateralen Translation zwischen klinischer Strahlentherapie und präklinischen in-vivo Experimenten mit Kleintieren. Dabei müssen diverse ingenieurtechnische Lösungen bei der Größenskalierung der humanen Technologien gefunden werden, um die erforderliche Präzision und auch Detailtreue bei der Miniaturisierung und Modellierung im Kleintiermaßstab zu erreichen. Dies betrifft einerseits die Konstruktion und Fertigung des Gerätes in Verbindung mit der Material- und Komponentenauswahl, wobei Toleranzen möglichst minimiert wurden, um verbleibende Unsicherheiten zu reduzieren oder zu kompensieren. Andererseits müssen für die Inbetriebnahme, Kommissionierung und Qualitätssicherung zunächst geeignete Methoden gefunden und notwendige Phantome angefertigt werden, um messtechnische Nachweise zu ermöglichen. Eine weitere Herausforderung ist Bereitstellung einer einfachen, klaren und vor allem sicheren, fehlerlosen Bedienbarkeit des Gerätes mit hoher Flexibilität für Anpassungen oder Erweiterungen für ein möglichst breites Anwendungsspektrum, wobei gleichzeitig verschiedene gesetzliche Regelungen einzuhalten sind (z. B. Tierschutz, Strahlenschutz). Dies erfordert eine offene Kommunikation zum einen mit den forschenden Experimentatoren, um Bedürfnisse und Abläufe abzustimmen, und zum anderen mit Sachverständigen und Sicherheitsfachkräften (z. B. für Elektrosicherheit, Röntgenanlagen), um Lösungen zur Einhaltung der strengen Rahmenbedingungen zu diskutieren.

2. Das Bildgeführte Präzisionsbestrahlungsgerät für Kleintiere (SAIGRT)

2.1. Standort Dresden

Das Bildgeführte Präzisionsbestrahlungsgerät für Kleintiere (engl. Small Animal Image-Guided Radiation Therapy – SAIGRT) ermöglicht eine sehr präzise, konformale Bestrahlung und schnelle, hochauflösende Röntgenbildgebung von Kleintieren für präklinische in-vivo Experimente. Hierfür befindet es sich im Laborbereich der pathogenfreien Versuchstierhaltung, was effektive Arbeitsabläufe durch direkte Verfügbarkeit und schnelle Interaktionen mit weiteren Laborverfahren erlaubt. Das Gerät besteht aus drei Modulen: dem Gantrymodul, dem Versorgungsmodul und dem Strahlenschutzschrank, der das Gantrymodul umschließt (siehe Abbildung 1). Stabile Aluminiumprofile (Bosch Rexroth AG) bilden jeweils die Grundkonstruktionen der Module, die alle weiteren Komponenten aufnehmen (siehe Tabelle 1).

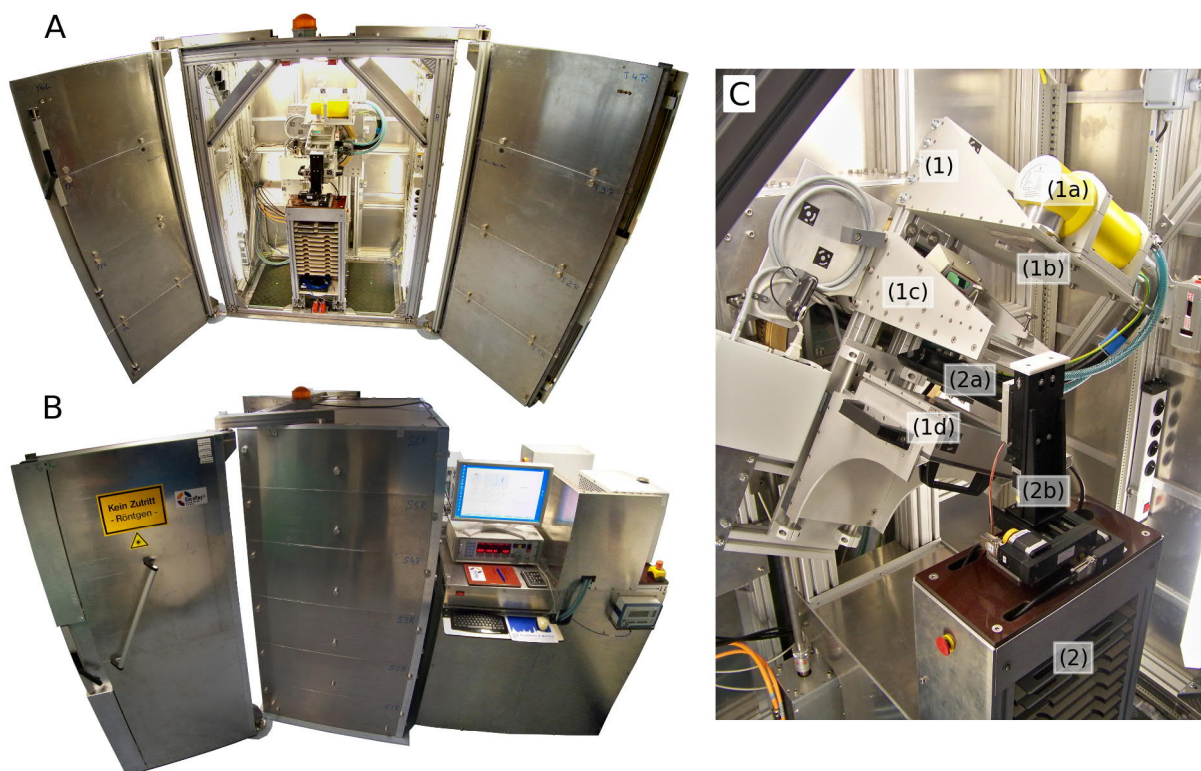


Abbildung 1: Bildgeführtes Präzisionsbestrahlungsgerät für Kleintiere (SAIGRT): (A) Front- und (B) Seitenansicht von Strahlenschutzschrank mit Gantrymodul im Inneren und Versorgungsmodul dahinter. (C) Detailansicht des Gantrymoduls mit folgenden Hauptkomponenten: (1) Gantry mit (1a) Röntgenröhre, (1b) Primärkollimator und Filtereinschub, (1c) Sekundärkollimator und (1d) Flachbilddetektor. (2) Stationärer Teil mit (2a) Tierlagerungstisch und (2b) 3D-Positioniersystem (Tillner et al. 2016).

Tabelle 1: Hardwarespezifikationen und Geometrie der Gantry des SAIGRT am Standort Dresden, modifiziert nach (Tillner et al. 2016).

Röntgenanlage	
Hersteller	Yxlon International GmbH
Modell	Y.TU 225-D02 unipolare, wassergekühlte Metall-Keramik-Röntgenröhre
Röhrenspannung	10 – 225 kV
Brennfleckgröße (DIN EN 12543-2 2008)	1,0 mm / 5,5 mm
Leistung	640 W / 3000 W
Eigenfilterung	0,8 mm Beryllium + 4 mm Aluminium
Anodenmaterial; -winkel	Wolfram; 20°
Flachbilddetektor	
Hersteller	Hamamatsu Photonics K. K.
Modell	C9311DK CMOS mit CsI-Szintillator
Aktive Fläche; Pixelgröße; Pixelanzahl	123,2 × 112,0 mm ² ; 0,1 × 0,1 mm ² ; 1232 × 1120
Bildwiederholfrequenz	30 Bilder/s
Grauwertbereich; Speicherbedarf	0 – 4095 (12 Bit); ca. 2,63 MB/Bild
3D-Positioniersystem	
Hersteller	Owis GmbH
Modell	2× LTM 80P-75-HSM und 1× LTM 80-75-HSM Präzisionslinearachsen
Fahrweg	70 mm pro Achse
Positionier-; Wiederholgenauigkeit	< 0,025 mm; < ±0,015 mm
Servomotoren von Gantry und Drehteller des Hochspannungsgenerators	
Hersteller	Kollmorgen Europe GmbH
Modell	1× AKM24D-ANB2AB00 und 1× AKM53G-ANC2AB00
Motorcontroller	2× Servostar® 341 digitale Servoverstärker
Rotationswinkel; -geschwindigkeit	360°; 1 Umdrehung/min
Rotationsgenauigkeit	< 5E-4°
Geometrie der Gantry	
Fokus-Kollimator-Abstand (FKA)	280 mm (Einschub „Ratte“) und 305 mm (Einschub „Maus“)
Fokus-Isozentrum-Abstand (FIA)	350 mm
Fokus-Detektor-Abstand (FDA)	375 mm / 395 mm / 405 mm / 420 mm
Rotationswinkel	0° entspricht vertikalem Strahl in Richtung Fußboden, im Uhrzeigersinn zunehmende Skala

2.1.1. Gantrymodul

Das Gantrymodul stellt alle Komponenten für die eigentlichen in-vivo Experimente zur Verfügung und besteht aus einem statischen Teil und einer drehbaren Gantry (siehe Abbildung 1C). Auf dem statischen Teil ist im vorderen Bereich ein 3D-Positioniersystem montiert, das sich aus drei orthogonalen Präzisionslinearachsen mit je 70 mm Fahrweg und höchstens 0,025 mm Positioniergenauigkeit zusammensetzt. Es trägt eine Halterung für Tierlagerungstische, die in unterschiedlichen Größen und Formen vorliegen (siehe Abbildung 2A) und damit flexibel wählbar ausreichend Platz zur Positionierung einer einzelnen narkotisierten Maus oder Ratte bieten. Sie sind aus 2 mm dicker Kohlefaser gefertigt, was eine hohe Stabilität und bei Durchstrahlung nur eine geringe Beeinflussung des Photonenstrahlungsfeldes (niedrige effektive Ordnungszahl, homogene Struktur) gewährleistet. Im hinteren Bereich des statischen Teils befindet sich eine Drehverbindung mit 480 mm Durchmesser, die die Gantry trägt. Ein Servomotor mit entsprechender Kupplung sorgt über eine Schneckenwelle für den Antrieb und damit für die isozentrische Gantryrotation um den Tierlagerungstisch.

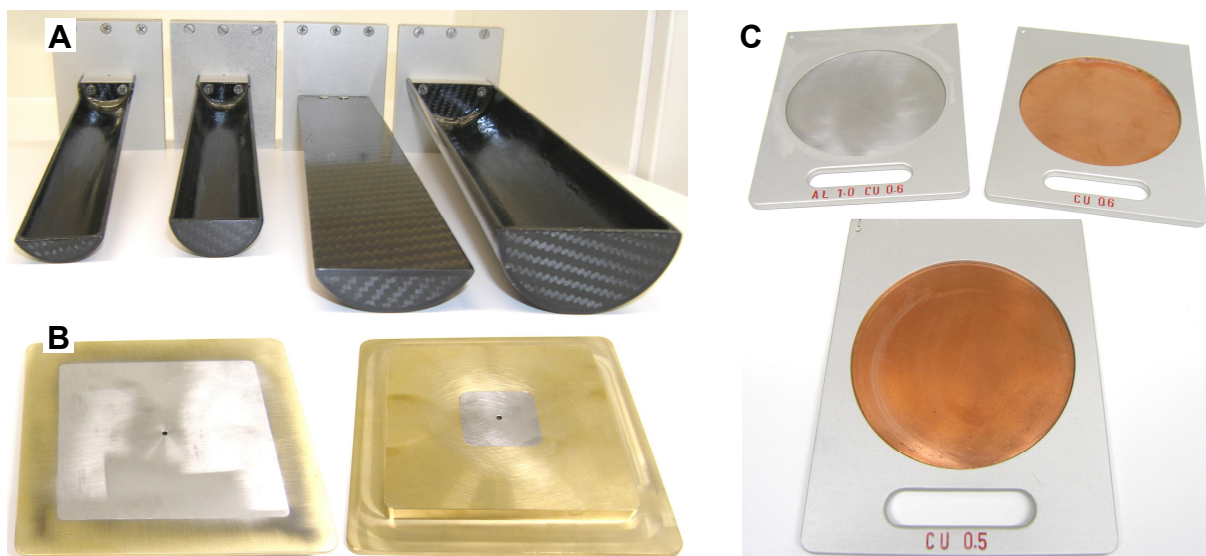


Abbildung 2: Beispiele für Zubehör des SAIGRT: (A) Tierlagerungstische. (B) Sekundärkollimator mit \varnothing 3 mm: Ansicht von oben (links) und unten (rechts). (C) Zusatzfilter für Röntgenstrahlung.

Die Gantry beinhaltet als Strahlungsquelle eine unipolare, wassergekühlte Metall-Keramik-Röntgenröhre. Sie kann mit Röhrenspannungen zwischen 10 und 225 kV bei einer maximalen Leistung von 3 kW betrieben werden und weist zwei Brennflecke auf, so dass sie variabel parametrierbar und mit weitem Dosisleistungsbereich für die Bildgebung und Bestrahlung der Kleintiere einsetzbar ist. Ein Einschub für Zusatzfilter (siehe Abbildung 2C) direkt unterhalb von Austrittsfenster und Flansch der Röntgenröhre ermöglicht zudem die spektrale Modifikation der Photonenenergien. Die Röntgenröhre emittiert ein kegelförmiges Strahlungsfeld mit

40° Öffnungswinkel, das durch Primär- und Sekundärkollimatoren weiter geformt wird. Der Primärkollimator ist aus MCP 96 (5N Plus Inc. 2012) gegossen, mit einem rechteckigen Durchlass versehen und fest unterhalb des Filtereinschubs installiert. Er ist essentiell für den generellen Strahlenschutz des SAIGRT, indem das Strahlungsfeld direkt nach Emission auf die aktive Fläche des Flachbilddetektors begrenzt wird, alle anderen Komponenten (insbesondere die Elektronik) vor starker Exposition geschützt werden und auch Streustrahlung reduziert wird. Die Sekundärkollimatoren werden zusätzlich verwendet wenn ein Zielvolumen konformal bestrahlt werden soll (siehe Abbildung 2B). Sie bestehen aus einem Messingrahmen mit MCP-96-Füllung und weisen zentral runde Durchlässe mit 1,2 – 20 mm Durchmesser auf, so dass die Auswahl je nach avisierten Feldgröße erfolgen kann. Auch andere geometrische Formen (z. B. oval, rechteckig) bis hin zu individuell gestalteten Durchlässen sind mittels Gusstechnik möglich. Zur Platzierung der Sekundärkollimatoren sind zwei Einschübe mit unterschiedlichem Abstand zum Isozentrum an der Gantry vorgesehen, die je nach Kleintierart belegt werden können. MCP 96 wird für die Kollimatoren verwendet, da es gegenüber Blei zwar etwas geringere Schwächungskoeffizienten für keV-Photonenstrahlung aufweist (Berger et al. 2010), aber wegen seiner höheren Materialhärte stabiler und besser maschinell zu bearbeiten ist. Die Materialdicke beträgt 12 mm, wodurch die emittierte Primärstrahlung der Röntgenröhre auch bei maximaler Röhrenspannung um mindestens 5 – 6 Zehnerpotenzen geschwächt wird. Zur Bildgebung ist an der Gantry ein digitaler Flachbilddetektor der Röntgenröhre gegenüberliegend montiert. Seine aktive Fläche ist mit $123 \times 112 \text{ mm}^2$ ausreichend zur Abbildung einer kompletten Maus oder großer Körperbereiche einer Ratte. Mit einer Pixelgröße von $0,1 \times 0,1 \text{ mm}^2$ und einer Bildwiederholfrequenz von 30 Bilder/s verfügt er über eine hohe Orts- und Zeitauflösung für eine schnelle, detaillierte Darstellung der Kleintieranatomie und -physiologie. Der Flachbilddetektor kann zur Verbesserung der Bildqualität durch Verschiebung entlang des Zentralstrahls manuell in vier Stufen mit unterschiedlichem Abstand zum Isozentrum positioniert werden. Eine weitere fünfte Stufe mit dem größten Abstand zum Isozentrum dient als Parkposition, wobei der Flachbilddetektor mit einer Abschirmplatte abgedeckt werden muss. Diese enthält eine 10 mm dicke Bleischicht im Bereich des Primärstrahls, um Beschädigungen am Flachbilddetektor durch zu starke Strahlenexposition vorzubeugen. Direkt unterhalb des Flachbilddetektors ist eine 6 mm dicke Bleiplatte installiert, die als Strahlfänger bei möglichen Gerätebedienungsfehlern fungiert und damit elementarer Teil des Strahlenschutzkonzepts ist.

Die Strahlungsfeldgeometrie der Gantry in Tabelle 1 wurde basierend auf einer Masterarbeit (Tillner 2009) festgelegt. Der Fokus-Isozentrum-Abstand (FIA) beträgt 350 mm, um bei Kleintierbestrahlungen mit der definierten Strahlungsqualität (siehe Kapitel 6.3) die Dosisleistung von 1 Gy/min auch bei kleinen Feldgrößen nicht zu unterschreiten. Zudem sorgt er für kleine Halbschatten und einen geringen Einfluss des Abstand-Quadrat-Gesetzes auf die Tiefendosisleistungskurve. Die Fokus-Kollimator-Abstände sind aus den Größen der Tierlagerungstische und dem notwendigen Platzbedarf zur Tischpositionierung abgeleitet, um auch bei Bestrahlung peripher gelegener Tumore an Mäusen oder Ratten eine kollisionsfreie Gantryrotation zu gewährleisten. Ähnliches gilt für die Fokus-Detektor-Abstände, wobei hier weitere Zwischenstufen zur potenziellen Verbesserung der Bildqualität durch Variation von Vergrößerungsverhältnis und Signalintensität verfügbar sind. Abhängig von der realen Brennfleckgröße für die Röntgenröhrenparameter während der Bildgebung sollte die Bildqualität bezogen auf die maximale Ortsauflösung mit den mittleren Stufen optimal sein. Zur Kollisionsvermeidung bei Gerätebewegungen (Gantryrotation, Tischtranslation) zwischen Gantry und Versuchstier oder Tierlagerungstisch sind einerseits die Tischanschlüsse codiert, so dass der jeweilige Tisch mittels dreier in die Halterung am 3D-Positioniersystem integrierter Mikrotaster identifiziert werden kann. Andererseits werden die Einschübe für Sekundärkollimatoren und die Stufen des Flachbilddetektors berührungslos mittels zweier Laserabstandssensoren des Modells Atlas 100 (LAP GmbH Laser Applikationen) überwacht, so dass die Steuerungssoftware automatisch eingreifen und Schäden verhindern kann.

2.1.2. Versorgungsmodul

Das Versorgungsmodul besteht aus zwei Etagen und beinhaltet alle Komponenten zur Versorgung und Steuerung des SAIGRT. In der unteren Etage ist der Hochspannungsgenerator der Röntgenröhre auf einem mittels Servomotor angetriebenen Drehteller untergebracht. Diese Konstruktion ist erforderlich, da für das steife Hochspannungskabel ein minimaler Biegeradius von 40 cm nicht unterschritten werden darf und Torsion unzulässig ist. Zur Einhaltung dieser Bedingungen ist das Kabel mittels entsprechender Halterungen fest verlegt und die vertikale Gantryrotation erfolgt synchronisiert mit einer horizontalen Rotation des Hochspannungsgenerators auf dem Drehteller. In der oberen Etage befinden sich der Schaltschrank der Servomotoren und der Wasserkühler der Röntgenröhre. Zudem ist hier der Nutzerarbeitsplatz eingerichtet (siehe Abbildung 1B) bestehend aus der Steuereinheit der Röntgenröhre, einem Arbeitsplatz-PC mit 24“-Monitor, Tastatur und Maus (siehe Tabelle 5), der Anzeige eines Körpertemperaturthermometers (siehe Kapitel 2.1.4) und einem UNIDOS-

Elektrometer (PTW Freiburg GmbH). Letzteres ist an ein Verlängerungskabel angeschlossen, das zum Gantrymodul führt und für dosimetrische Messungen mit den jeweiligen Messsonden verbunden wird. Am Versorgungsmodul erfolgt auch der Anschluss des SAIGRT an das Hausnetz. Hierfür werden mehrere 230-V-Steckdosen, eine 400-V-Drehstrom-Steckdose für die Servomotoren, ein 230-V-Festanschluss mit mindestens 35 A Stromstärke und spezieller Netzsicherung für die Röntgenröhre sowie eine Potenzialausgleichschiene benötigt.

2.1.3. Strahlenschutzschrank

Der Strahlenschutzschrank besteht aus einer stabilen Aluminiumprofil-Grundkonstruktion. An der Vorderseite befinden sich zwei ca. 95 cm breite, nach außen um 270° schwenkbare Türflügel, die mit Schubstangensystemen in vorgegebener Reihenfolge verschlossen werden. Die Rückseite weist ein Medienlabyrinth für die vom Versorgungsmodul kommenden Kabel und Schläuche sowie eine separate Durchführung für das steife Hochspannungskabel auf. Der gesamte Schrank einschließlich Türen und Durchführungen ist mit Sandwich-Aluminium-Blei-Platten (10 mm Bleidicke) beplankt, die zu Wartungszwecken abnehmbar sind. Alle Spalten sind mit Bleistreifen innen an den Schrankflächen sowie Bleiprofilen außen an den Schrankecken abgedeckt. Der Schrankboden ist mit 6 mm dicker Bleifolie ausgelegt. Auch alle Bohrungen durch die Außenwände sind mit Abschirmungen aus Blei oder Schutzkappen aus MCP 96 versehen. Mit einer Größe von ca. $210 \times 160 \times 100 \text{ cm}^3$ (Höhe \times Breite \times Tiefe) besitzt der Strahlenschutzschrank damit eine Masse von ca. 2 t. Die Innenraummaße sind dabei so gewählt, dass es bei zentraler Aufstellung des Gantrymoduls und Gantryrotation zu keiner Kollision zwischen Gantry und Schrankwänden oder -einbauten kommt. Eine 20 mm dicke, plangefräste Aluminiumplatte mit einer Fläche von $200 \times 116 \text{ cm}^2$ bildet das Fundament und dient der Lastverteilung auf dem Fußboden. Dafür ist die Grundplatte nivelliert, zum Ausgleich von Unebenheiten mit fließfähigem Mörtel untergossen und nach dem Aushärten mit Bodenankern befestigt. Die Aluminiumprofil-Grundkonstruktion ist mit der Grundplatte verschraubt und die Schwingtüren sind so eingestellt, dass diese möglichst leicht beweglich sowie einfach und dicht verschließbar sind. Redundante Sicherheitsschalter (Rockwell Automation Inc.) an jedem Flügel kontrollieren den Türschluss. Warnlampen (WERMA Signaltechnik GmbH & Co. KG) zur optischen Signalisierung der eingeschalteten Strahlung sind innen und außen an der Schrankdecke vorhanden. Notaus-Taster sind schnell zugänglich im Schrankeingangsbereich und am Nutzerarbeitsplatz platziert. All diese Sicherheits- und Warneinrichtungen sind in die Steuerung der Röntgenröhre integriert, die inhärent bereits die Stabilität von Betriebsparametern sowie die Funktion der angeschlossenen Kompo-

nenten (z. B. Kühler) kontinuierlich überwacht. Dadurch konnte ein umfassendes Interlocksystem für größte Betriebssicherheit etabliert werden, so dass das SAIGRT unter Einbeziehung der allseitigen Abschirmungen zur Minimierung der nach außen dringenden Strahlung die Eigenschaften eines Vollschutzgerätes nach der Röntgenverordnung (RöV 2014) erfüllt.

Das Gantrymodul steht präzise ausgerichtet mittig im Innenraum des Strahlenschutzschrankes und ist zur Vermeidung von unerwünschten Bewegungen oder Positionsveränderungen mehrfach an diesem befestigt. Zwei Sicherheitskontaktmatten (Haake Technik GmbH) aus Polyurethan auf dem Fußboden daneben verhindern automatisch die Gantryrotation bei Betreten des Schrankes. Im Schrankinneren sind unterschiedlich zuschaltbare Beleuchtungen und Medienanschlüsse installiert. Zudem bilden drei rote ASTOR-Kreuzlaser (LAP GmbH Laser Applikationen), angebracht gegenüberliegend an den Innenwänden sowie an der Decke, ein Raumlasersystem zur Positionierung der Versuchstiere im Isozentrum. Der Innenraum bietet Platz für weitere Einbauten, die mittels standardisierter Verbindungstechnik an den Aluminiumprofilen angebracht werden können.

2.1.4. Tierschutz und Arbeitssicherheit

Tierschutzgesetz und Tierschutz-Versuchstierverordnung enthalten die wesentlichen gesetzlichen Rahmenbedingungen für die Durchführung von Tierversuchen zu wissenschaftlichen Zwecken in Deutschland (TierSchVersV 2015; TierSchG 2018). Wichtige Aspekte für den Schutz und das Wohl der Tiere sind die Gesunderhaltung und Hygiene. Die Tierlagerungstische des SAIGRT sind aufgrund ihrer Materialien (Kohlefaser, Halterung aus Aluminium) und glatten Oberflächen korrosionsbeständig und leicht zu reinigen. Zum Schutz gegen aggressive Desinfektionsmittel ist die Kohlefaser mit speziellem Lack auf Zwei-Komponenten-Basis überzogen. Generell verfügt das gesamte Gerät großflächig über Aluminiumabdeckungen, die sich zur Reinigung und Desinfektion abwischen lassen. Elektrische Bauteile einschließlich Kabel und Anschlüsse sind dafür soweit möglich gegen das Eindringen von Feuchtigkeit (Tropf-, Sprüh- und Spritzwasser) geschützt. Ein weiterer Aspekt ist die Minderung von Schmerzen und Leiden der Tiere bei der Versuchsdurchführung. Der laborinterne Standard hierfür ist die Applikation einer Injektionsnarkose, was konstruktiv am SAIGRT keiner Vorkehrungen bedarf. Zur visuellen Überwachung des Versuchstieres und der Gerätebewegungen dienen zwei Webcams (Logitech Europe S. A.), die auf den Tierlagerungstisch gerichtet auf gegenüberliegenden Seiten der Gantry installiert sind, so dass auch bei Gantryrotation das Versuchstier auf mindestens einer Webcam sichtbar ist. Zur Überwachung der Körpertemperatur kann zudem ein Thermometer mit kleinem Pt100-Sensor am oder im Tier (z. B.

kutan oder rektal) positioniert werden, um bei einer Laborraumtemperatur von 22 – 24°C das Auskühlen zu vermeiden. Aktive Maßnahmen zur Hypothermieprävention, wie Warmluft, Wärmekissen oder Rotlicht, und auch die Inhalationsnarkose waren zunächst nicht gefordert, können aber bei Bedarf nachgerüstet werden (siehe Kapitel 2.1.6).

Die Vorschriften des Arbeitsschutzgesetzes sind in Deutschland einzuhalten, um die Sicherheit und den Gesundheitsschutz von Beschäftigten bei der Arbeit zu gewährleisten. Die Betriebssicherheitsverordnung (BetrSichV 2017) schreibt für die Verwendung von Arbeitsmitteln, wie Geräten, Maschinen oder Anlagen, dem Arbeitgeber vor, eine Gefährdungsbeurteilung durchzuführen und daraus notwendige, geeignete Schutzmaßnahmen abzuleiten. Dabei unterliegt eine Eigenentwicklung für Forschungszwecke wie das SAIGRT ausdrücklich nicht dem Produktsicherheitsgesetz und auf dessen Basis erlassener Verordnungen, welche Regelungen für die Bereitstellung auf dem Markt im Rahmen einer Geschäftstätigkeit treffen (z. B. CE-Kennzeichnung). Die TU Dresden hat daher alle internen Betreiber solcher Eigenentwicklungen angewiesen, die Gerätesicherheit durch eine Selbstbescheinigung als spezielle Form der Gefährdungsbeurteilung nachzuweisen (TU Dresden 2010). Die entsprechende Vorlage gibt einen groben, sehr allgemeinen Ablauf unter Beratung und Mitwirkung bestellter Beauftragter und Fachkräfte (z. B. Arbeits- und Elektrosicherheit, Brand-, Laser-, Strahlen- und Immissionsschutz, Betriebsarzt) vor. Ein strukturiertes Vorgehen mit detaillierten Schritten für die Risikobeurteilung und -minderung bei der Konstruktion sicherer Maschinen bietet hier das Normenwerk (DIN EN ISO 12100 2011). Die einzelnen Risiken werden dabei entsprechend des Schadensausmaßes und der Schadenseintrittswahrscheinlichkeit beurteilt, wobei letztere eine Funktion der Häufigkeit und Dauer der Gefährdungsexposition, der Auftretswahrscheinlichkeit sowie der technischen und menschlichen Möglichkeiten zur Schadensvermeidung und -begrenzung ist. Zur Risikominderung wird ein Drei-Stufen-Verfahren bestehend aus (1) inhärent sicherer Konstruktion, (2) technischer oder ergänzender Schutzmaßnahmen und (3) Nutzerinformation beschrieben, wobei stets Maßnahmen der Stufe (1) anzustreben sind ehe Stufe (2) und zuletzt (3) Anwendung finden. Unterschieden werden dabei Gefährdungen bei bestimmungsgemäßem Betrieb und Wartung oder Reparatur des SAIGRT, da verschiedene Personengruppen mit unterschiedlichem Fachwissen betroffen sind (z. B. Entwickler, Laborpersonal, Wartungspersonal). In Tabelle 2 sind Beispiele für identifizierte Gefährdungen und getroffene Schutzmaßnahmen zusammengefasst, wobei das Personal wegen der Pathogenfreiheit im Labor stets eine persönliche Schutzausrüstung (PSA) bestehend aus Sterilkleidung, Barretthaube, Mundschutz und Handschuhen trägt.

Tabelle 2: Beispiele für Gefährdungen und Schutzmaßnahmen beim Betrieb des SAIGRT.

Mechanische Gefährdungen	Schutzmaßnahmen
- Schneiden, Abschürfen oder Stoßen an spitzen Teilen und scharfen Kanten am gesamten Gerät	- Fasen, Abrundungen, Abdeckungen
- Stolpern oder Stürzen über Medienleitungen	- Kabelkanäle, Abdeckungen, Befestigungen
- Stolpern oder Stürzen über Schrankgrundplatte	- Umlaufende Rampe mit geringem Gefälle
- Ausrutschen im Strahlenschutzschrank	- Sicherheitskontaktmatten mit Riffeloberfläche
- Quetschen in den Strahlenschutzschranktüren	- Vorgegebene Türschlussreihenfolge
- Quetschen zwischen Strahlenschutzschrank und Gantry; Quetschen, Stoßen, Scheren sowie Fangen oder Einziehen von Haaren oder Kleidung bei Gantry- oder Drehtellerrotation oder Tischbewegung	- Verkleidung des Versorgungsmoduls; Sicherheitskontaktmatten verhindern Rotation bei Betreten; drei Notaus-Taster eingebunden in Raum-Notaus; PSA (Barretthaube)
- Quetschen oder Stoßen durch Bewegung des Flachbilddetektors oder Herabfallen von Zusatzfilter, Sekundärkollimator oder Abschirmplatte (bei Transport, Einsetzen, Entfernen oder während Einsatz)	- Einschub orthogonal zur Rotationsrichtung; Befestigung mittels Kugelraste, Federrastbolzen oder Rändelschrauben; Einsetzen oder Entfernen möglichst bei horizontaler Gantry
Elektrische Gefährdungen	Schutzmaßnahmen
- Stromschlag, Verbrennung, Stürzen oder weggeschleudert Werden durch Kurzschluss an allen stromführenden und metallischen Teilen	- Hausnetz-Anschluss durch Elektrofachkraft (Sicherungen, FI-Schutzschalter); Erdung; Schutz vor Feuchtigkeit; gezielte Verlegung der Medienleitungen mit Zugentlastung; drei Notaus-Taster eingebunden in Raum-Notaus
Gefährdungen durch Strahlung	Schutzmaßnahmen
- Gesundheitsschäden oder Auswirkungen auf Fortpflanzungsfähigkeit infolge von Strahlenexposition durch Photonenstrahlung (Röntgenröhre)	- Vollschutzgerät (RöV 2014); Sachverständigenprüfung (siehe Kapitel 2.1.5); Warnschild an Strahlenschutzschranktür
- Augenschäden durch Laserstrahlung von Raumlasersystem oder Laserabstandssensoren	- Laserklasse 2 ungefährlich für Augen wegen geringer Leistung und Lidschlussreflex (DIN EN 60825-1 2015); Warnschild an Lasern und Strahlenschutzschranktür
Weitere Gefährdungen	Schutzmaßnahmen
- Verbrennung an Kühlschläuchen oder Kühlwasser	- Abdeckungen, Anschluss selbstabsperrend
- Gesundheitsschäden durch Wasserkühler (neben Nutzerarbeitsplatz, Raumluft zur Rückkühlung)	- Einhausung mit Schallschutz zur Minderung von Zugluft und Betriebsgeräuschen
- Verbrennung, Atembeschwerden durch Kabelbrand	- Brandschutzkonzept des Laborbereiches
- Gesundheitsschäden durch Gefahrstoffe wie Blei (Abschirmung), Beryllium und Glykol (Röntgenröhre)	- PSA (Handschuhe), Händewaschen, Gefahren- und Sicherheitshinweise (H-/P-Sätze)

Zur Arbeitssicherheit der Nutzer trägt auch die ergonomische Gestaltung des SAIGRT bei. Der Nutzerarbeitsplatz vereint alle Anzeige- und Steuerelemente, die zur Gerätebedienung und Versuchstierüberwachung erforderlich sind. Notwendiges Zubehör, wie Zusatzfilter, Se-

kundärkollimatoren und Körpertemperaturthermometer, sowie Anschlüsse für Medien oder Messsonden befinden sich gut sichtbar und schnell zugänglich im Eingangsbereich des Strahlenschutzschranke. Verbleibende Gefährdungen müssen in regelmäßigen Unterweisungen thematisiert werden. Zudem finden wiederkehrende Prüfungen und Wartungen durch Fachkräfte am Gerät statt. Dies betrifft beispielsweise die Prüfung aller elektrischen Komponenten einschließlich der Fehlerstrom-Schutzeinrichtungen (DGUV Vorschrift 3 1997), die Wartung der Röntgenanlage sowie regelmäßige Schmierungen (siehe Kapitel 6.4).

2.1.5. Sachverständigenprüfung und Anzeige bei der zuständigen Behörde

Gemäß Röntgenverordnung (RöV 2014) bedarf der Betrieb einer Röntgenanlage in Deutschland einer Genehmigung von der zuständigen Behörde (meist Landesbehörde, z. B. in Sachsen die Landesdirektion Sachsen unter Fachaufsicht durch das Sächsische Staatsministerium für Wirtschaft, Arbeit und Verkehr). Für festgelegte Ausnahmen genügt ein vereinfachtes Verfahren, indem die Inbetriebnahme spätestens zwei Wochen vorher bei der zuständigen Behörde angezeigt wird. Eine solche Ausnahme besteht beim Einsatz einer Röntgenröhre mit Bauartzulassung nach Röntgenverordnung. Diese kann auf Antrag des Herstellers für ein bestimmtes Röntgenröhrenmodell erteilt werden, wenn der eigentliche Röntgenstrahler von einem Röhrenschutzgehäuse umgeben ist und damit die Durchlassstrahlung allseitig in die Umgebung auf vorgeschriebene Grenzwerte reduziert wird. Eine Bauartzulassung als Vollschutzgerät erhalten nur sehr sichere Bauformen, die besonders strenge Anforderungen erfüllen (siehe Kapitel 1.3). Die Prüfung der Bauart übernimmt die Physikalisch-Technische Bundesanstalt, die Erteilung der Zulassung erfolgt durch das Bundesamt für Strahlenschutz.

Das SAIGRT ist eine technische Röntgenanlage für präklinische in-vivo Experimente mit Kleintieren und Technologieforschung in der Strahlentherapie, jedoch nicht für die Heilkunde an Mensch oder Tier. Es verwendet eine bauartzugelassene Röntgenröhre und wird den Anforderungen eines Vollschutzgerätes gerecht, aber eine Bauartzulassung als komplettes Vollschutzgerät wurde nicht angestrebt. Dies ist wegen der entstehenden Kosten und Pflichten für den Hersteller erst beim Inverkehrbringen größerer Stückzahlen vorteilhaft. Auf das vereinfachte Anzeigeverfahren kann dennoch zurückgegriffen werden unter der Vorgabe der Durchführung einer technischen Geräteprüfung durch einen Sachverständigen. Bezogen auf das einzelne Gerät kann dabei ebenfalls die Vollschutzcharakteristik bestätigt werden, was für das Betreiben mehrere Vorteile hat (siehe auch Kapitel 1.3). So muss kein separater Röntgenraum mit Zugangsbeschränkungen und personendosimetrischer Überwachung für das SAIGRT eingerichtet werden. Zudem ist die Erlangung der notwendigen Fachkunde für

die Strahlenschutzbeauftragten (Fachkunde-Richtlinie Technik nach der Röntgenverordnung 2014) einfacher. Der Kursumfang der Fachkundegruppe R3 ist vergleichsweise gering und für die alternative Fachkundegruppe R7 kann die Teilnahme an Grundkursen für entsprechende Fachkunden in der Humanmedizin oder Tierheilkunde (Fachkunde-Richtlinie Medizin/Zahnmedizin 2012; Strahlenschutz in der Tierheilkunde 2014) anerkannt werden, die eventuell aufgrund von Tätigkeiten in angeschlossenen Klinikbereichen bereits erfolgt ist. In jedem Fall sind neben erfolgreich abgeschlossenen Sachkundekursen auch praktische Erfahrungen nachzuweisen, um die Fachkunde zu erlangen. In Vorbereitung der Sachverständigenprüfung wurde ab dem Frühjahr 2012 die Röntgenanlage des SAIGRT mit Hilfe der IT-Service Leipzig GmbH in Betrieb gesetzt, die sicherheitstechnischen Einrichtungen auf deren korrekte Funktion getestet und die Ortsdosisleistung außerhalb des Strahlenschutzschranke an dessen Oberfläche gemessen. Dieser Dienstleister besitzt eine Genehmigung nach § 6 der Röntgenverordnung (RöV 2014) und ist damit berechtigt, die Erprobung, Wartung und Instandsetzung von Röntgenanlagen vor Ort beim Auftraggeber durchführen. Dabei erkannte Probleme und Schwachstellen wurden konstruktiv behoben, so dass das SAIGRT im November 2012 die Sachverständigenprüfung durch die Prüfstelle für Strahlenschutz Sachsen als begehbarer Röntgengeräteschrank (Richtlinie für Sachverständigenprüfungen 2011) erfolgreich bestanden hat. Anschließend wurde die erforderliche Anzeige bei der zuständigen Behörde gestellt, damit das Gerät ab Dezember 2012 eigenständig betrieben werden konnte.

2.1.6. Erweiterung und Modernisierung

Im Jahr 2017 wurde der fast 10 Jahre alte Arbeitsplatz-PC des SAIGRT durch ein neues, leistungsfähigeres Modell ersetzt (siehe Tabelle 5), um die Abläufe durch kurze Rechenzeiten und schnelle Datenübertragung zu beschleunigen und damit die Experimente besser zu unterstützen (Römhild 2017). Der neue Arbeitsplatz-PC besitzt ein Server-Mainboard, so dass er nun im Dauerbetrieb arbeitet und die Experimentdaten (z. B. der röntgenbasierten Bildgebung), notwendige Software und seine Rechenleistung ständig via Direkt- oder Fernzugriff zur Verfügung stellt. Im Zuge dessen wurde auch der Framegrabber des Flachbilddetektors erneuert, da der bisherige zur 64-Bit-Architektur aktueller Betriebssysteme nicht kompatibel war. Außerdem wurde das 3D-Positioniersystem zur Stromversorgung mit einem separaten Netzteil versehen. Dies war aus Gründen der Gerätesicherheit und -schonung nötig, da die Linearachsen bisher von ihrer Schnittstellenkarte aus dem Arbeitsplatz-PC versorgt wurden und diese beim jetzigen Dauerbetrieb nun stets stromführend und beweglich wären. Mittels des separaten Netzteils ist ein bedarfsgerechtes Zu- und Abschalten möglich.

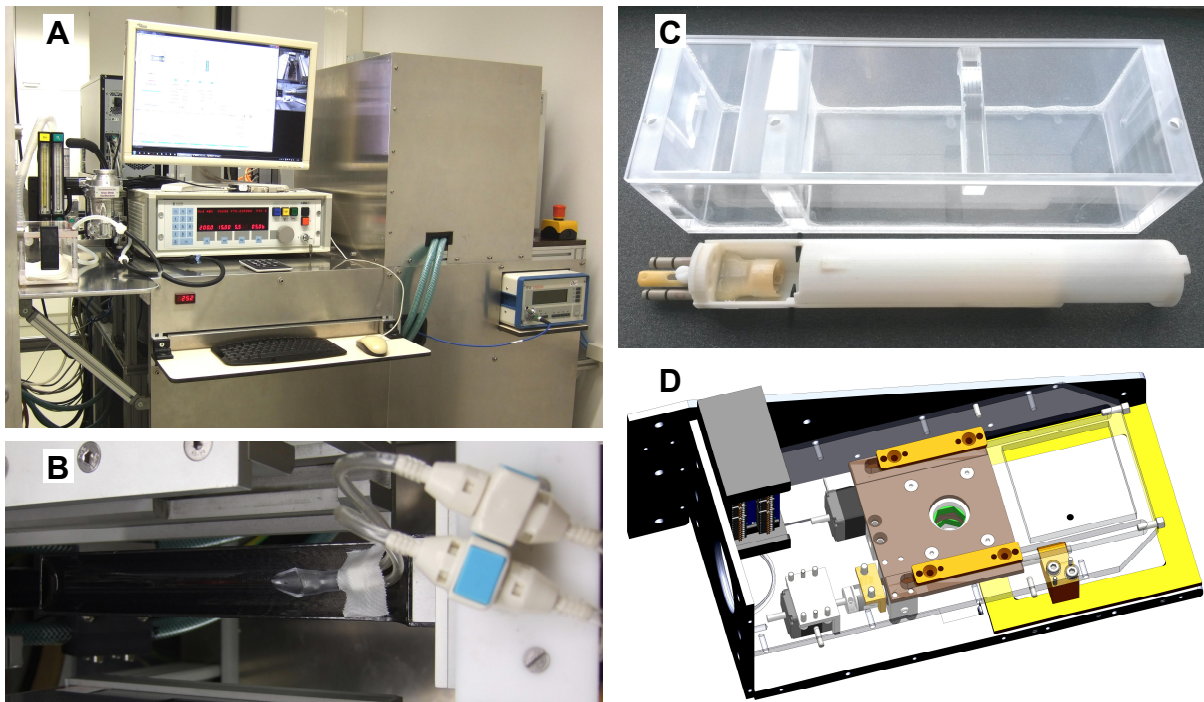


Abbildung 3: Erweiterung und Modernisierung des SAIGRT: (A) Nutzerarbeitsplatz mit Ausrüstung für die Inhalationsnarkose von Kleintieren einschließlich (B) kompakter Anästhesiemaske. (C) Positionierungsplattform für die multimodale Bildgebung und Bestrahlung von Kleintieren mit Transportbox. (D) Konstruktionsmodell des neuen Sekundärkollimatorhalters mit integriertem Iriskollimator.

Seit 2017 ist am SAIGRT auch die Applikation von Inhalationsnarkose für die Anästhesie der Versuchstiere möglich (z. B. mit Isofluran). Dieses Verfahren erlaubt eine bessere Steuerung von Narkosetiefe und -dauer gegenüber dem bisherigen Laborstandard Injektionsnarkose, allerdings wird entsprechende Ausrüstung benötigt. Am Nutzerarbeitsplatz wurde hierfür eine zusätzliche Ablage geschaffen (siehe Abbildung 3A), um den direkten Zugang in Verbindung mit dem Monitoring der Versuchstiere zu gewährleisten. Auf der Ablage befindet sich ein für Mäuse und Ratten geeigneter Narkosemittelverdampfer (Fujifilm VisualSonics Inc.) mit Induktionskammer. Dieser wird aus der Laborgasversorgung mit Druckluft und Sauerstoff gespeist, so dass das Narkosegas flexibel in Luft, sauerstoffangereicherter Luft oder fast reinem Sauerstoff verteilt dem Tier zugeführt werden kann. Dazu dient eine kompakte Anästhesiemaske für Kleintiere (Kent Scientific Corporation), die über Verlängerungsschläuche vom Verdampfer versorgt und gemeinsam mit dem Tier auf dem jeweiligen Lagerungstisch positioniert wird (siehe Abbildung 3B). Die Verwendung erhöhter Sauerstoffkonzentrationen ist dabei aufgrund der bekannten Verstärkung der Strahlenwirkung (Herrmann et al. 2006) insbesondere bei der Forschung an Tumormodellen kritisch abzuwägen. Der Umgang mit halogenierten Narkosegasen erfordert Vorkehrungen hinsichtlich des Arbeitsschutzes, da die Verteilung in der Raumluft schädlich für das Personal ist (IFA 2018). Hinzu kommt, dass die

Gase den Ozonabbau und Treibhauseffekt in der Atmosphäre fördern (Langbein et al. 1999), so dass deren Emission in die Umwelt minimiert werden muss. Daher werden die narkosegashaltige unverbrauchte Zuluft und die Expirationsluft der Tiere passiv über Aktivkohlefilter (VetEquip Inc.) geleitet und dadurch gereinigt. Zudem wird auf engen Sitz der Anästhesiemaske und Schluss der Induktionskammer geachtet, so dass das Gesamtsystem weitestgehend geschlossen arbeitet. Aktive Absaugungen, vor allem im Strahlenschutzschrank, können bei Bedarf nachgerüstet werden.

Ähnlich wie die klinische Strahlentherapie von Krebspatienten können in-vivo Experimente mit Kleintieren unterschiedliche Bildgebungsmodalitäten zur Darstellung von Anatomie und Physiologie erfordern. Im Laborbereich stehen dafür Kombinationsgeräte zur Aufnahme von PET und MRT (Mediso GmbH) sowie optischer Bildgebung und Radiografie (Bruker Corporation) bereit. Darüber hinaus betreibt das Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden seit 2014 eine Protonentherapieanlage zur Patientenbestrahlung, die auch für die präklinische Forschung zur Verfügung steht. Folglich sollen die Möglichkeiten zur röntgenbasierten Bildgebung und Bestrahlung am SAIGRT mit den genannten Modalitäten kombiniert verwendet werden. Optimal ist es dabei, wenn die Position des Versuchstieres stets konstant bleibt, so dass einerseits verschiedene Bildserien ohne komplexe, nicht rigide Transformationen überlagert werden können und andererseits die Anatomie und Geometrie für die bildgeführte Bestrahlung mit Photonen oder Protonen unverändert sind. Zudem sind Narkose und Monitoring während der Abläufe zu gewährleisten und der pathogenfreie Hygienestatus aufrechtzuerhalten. Letzteres gilt vor allem für Versuche an der außerhalb des Laborbereiches befindlichen Protonentherapieanlage, wobei die Exposition der Tiere mit Keimen und deren Einschleppung in den Laborbereich bei der Rückverbringung möglichst auszuschließen sind. Daher befindet sich eine spezielle Plattform zur Positionierung von Kleintieren für die multimodale Bildgebung und Bestrahlung einschließlich eines Transportsystems in der Entwicklung (Neubert 2017; siehe Abbildung 3C). Umfangreiche Anforderungen an Materialien und Abmessungen sind dabei einzuhalten, um die Kompatibilität zu den vorhandenen Geräten sicherzustellen. So müssen beispielsweise dünne, homogene und nicht magnetische Materialien verwendet werden, um die Wechselwirkungen mit den unterschiedlichen Strahlungsfeldern zu minimieren. Zudem ist auf Beständigkeit gegen Desinfektionsmittel und glatte Oberflächen für eine adäquate Reinigung zu achten. Die Plattform ist 3D-gedruckt und beinhaltet eine Anästhesiemaske (Mediso GmbH), deren integrierte Nagezahnhalterung in Kombination mit Ohrsteckern eine stabile Dreipunktfixierung des Kleintierkopfes bietet. Weitere Fixierungen können je nach avisierte Körperregion eingebracht werden. Die Plattform kann an eine

eigenentwickelte, transportable Warmluftheizung zur Hypothermieprävention angeschlossen und mit Sensorik zum Monitoring ausgestattet werden (z. B. Körpertemperatur, Atmung). Die Transportbox ist dazu vorgesehen, das Versuchstier an die Protonentherapieanlage zu bringen. Sie enthält eine Aufnahme für die Plattform, so dass diese sich reproduzierbar in einer definierten Position befindet. Das Versuchstier wird im Laborbereich in der Plattform positioniert und mit mitsamt dieser in der Transportbox platziert. Während der Experimente an der Protonentherapieanlage verbleibt das Tier stets innerhalb der dicht verschlossenen Transportbox und behält dadurch seinen Hygienestatus. Vor der Rückverbringung wird die Transportbox desinfiziert und erst im Laborbereich wieder geöffnet.

Des Weiteren wird aktuell in Kooperation mit der Euromechanics Medical GmbH, Nürnberg, und der Arbeitsgruppe Medizintechnik des Deutschen Krebsforschungszentrums, Heidelberg, an der Integration eines motorisierten Iriskollimators in die Gantry des SAIGRT gearbeitet. Die bislang verwendeten flachen Sekundärkollimatoren sind eine einfache Möglichkeit für die Feldformung während der Versuchstierbestrahlung (siehe Kapitel 2.1.1 und Abbildung 2B). Allerdings stehen nur definierte Durchlassdurchmesser zur Verfügung und verschiedene Feldgrößen erfordern unbequemes Austauschen verbunden mit Zeitverzögerungen. Die Anfertigung der Sekundärkollimatoren ist mit Unsicherheiten behaftet (siehe Kapitel 6.1.4) und zeitaufwändig, wenn weitere Feldgrößen und -formen benötigt werden. Ein ferngesteuert beweglicher Iriskollimator bietet hier Vorteile durch stufenlose Einstellbarkeit bis hin zu Feldgrößen kleiner 1 mm Durchmesser, die mechanisch nur schwierig herstellbar sind. Das derzeitige Konstruktionsmodell des Iriskollimators sieht zwei Ebenen mit je sechs 10 mm dicken Wolframblenden vor, die ein hexagonales Feld formen. Um die zur Blendenbewegung erforderlichen Spalten für Strahlung undurchlässig zu gestalten, sind beide Ebenen zueinander 30° versetzt, so dass sich projiziert ein Dodekagon mit 0 – 24 mm Öffnungsweite ergibt. Ähnlich wie bei den flachen Sekundärkollimatoren sind die strahlformenden Blendenflächen nicht fokussierend gerade. Die Halbschatten werden daher mit zunehmender Feldgröße breiter, wobei sich infolge der verschiedenen Abstände der Ebenen zum Isozentrum Unterschiede entlang des Feldrandes ergeben können. Wolfram weist gegenüber MCP 96 und Blei höhere lineare Schwächungskoeffizienten für keV-Photonenstrahlung auf wegen seiner etwa doppelt so hohen Dichte bei ähnlicher Ordnungszahl (Berger et al. 2010). Für die Blendenbewegung sorgt ein Schrittmotor (Nanotec Electronic GmbH & Co. KG), der ein Schneckenrad mit Verbindung zu allen Blenden antreibt. Zur Integration des Iriskollimators wird der komplette Sekundärkollimatorhalter neu gebaut (siehe Abbildung 3D). Dies ermöglicht eine optimale Anpassung aller Gegebenheiten (z. B. Anordnung der Laserabstandssensoren, Verlegung der

Kabel), erlaubt eine unabhängige Programmierung notwendiger Steuerungssoftware einschließlich umfassender Funktionstests und gewährleistet eine kurze Ausfallzeit des SAIGRT während des Einbaus. Der Einschub „Maus“ bleibt für flache Sekundärkollimatoren erhalten, beispielweise zur Bereitstellung nicht mit dem Iriskollimator einstellbarer Feldformen. Dabei werden die Vorgehensweisen zum Austauschen und Befestigen optimiert und verbleibende Unsicherheiten reduziert. Der Einschub „Ratte“ wird ersetzt durch den Iriskollimator mit 284 mm Fokus-Kollimator-Abstand. Da dessen maximale Öffnungsweite für die Bildgebung zu klein ist, kann er motorbetrieben auf Gleitschienen aus dem Strahlengang gefahren werden. Die Endpunkte dieser Bewegung werden von Sensoren überwacht und die präzise Positionierung des Iriskollimators im Zentralstrahl am vorderen Endpunkt ist mittels Schrauben justierbar. Für den Anschluss am Arbeitsplatz-PC muss eine geeignete Schnittstelle geschaffen werden, um den Iriskollimator während der Experimente zu steuern.

2.2. Standort Tübingen

Das SAIGRT des Universitätsklinikums Tübingen ist weitestgehend bau- und funktionsgleich mit dem Gerät in Dresden. Bei dessen Konstruktion und Anfertigung konnte auf umfangreiche Erfahrungen zurückgegriffen werden, so dass der damalige Wissens- und Entwicklungsstand unmittelbar umgesetzt werden konnte. Außerdem konnte Verbesserungspotenzial einfließen, das sich während der Inbetriebnahme, Kalibrierung, Kommissionierung und Qualitätssicherung sowie dem Betrieb des SAIGRT in Dresden ergab. Hieraus resultieren einige Detailunterschiede zwischen beiden Geräten, die nachfolgend erläutert werden und auch auf die Verwendung modernerer Komponenten zurückzuführen sind. Der Bau erfolgte in einer großen, gut ausgestatteten Werkstatt des Helmholtz-Zentrums Dresden – Rossendorf e. V. So konnten durch automatisierte, maschinelle Fertigung und Vor-Ort-Verfügbarkeit aller Einzelteile und -komponenten Ressourcen (Zeit, Material, Kosten) geschont und beim Zusammenbau bessere Passgenauigkeiten und geringere Unsicherheiten erzielt werden.

Das Gantrymodul weist einen neuen Flachbilddetektor auf, da das bisherige Modell nicht mehr lieferbar ist. Dieser besitzt vergleichbare Spezifikationen mit einer größeren aktiven Fläche sowie höheren Orts- aber niedrigeren Zeitauflösung (siehe Tabelle 3) und ist so eine passende Alternative für den Einsatz im SAIGRT. Da der Zentralstrahl die aktive Fläche des Flachbilddetektors zentral treffen soll, mussten hierfür die Positionen der Einschübe für Sekundärkollimatoren sowie der Halterung von Röntgenröhre, Filtereinschub und Primärkollimator konstruktiv angepasst werden. Dabei wurde die Einschubrichtung der Zusatzfilter von

parallel hin zu orthogonal zur Rotationsachse geändert, da dies die Bedienung vereinfacht und bei Gantryrotation eine mögliche Kollision durch unvollständiges Einschleiben verhindert. Außerdem wurden die beiden Webcams durch aktuelle Modelle ersetzt.

Tabelle 3: Geänderte Hardwarespezifikation des SAIGRT am Standort Tübingen.

Flachbilddetektor	
Hersteller	PerkinElmer Inc.
Modell	Dexela 1512 CMOS mit hochauflösendem CsI-Szintillator
Aktive Fläche; Pixelgröße; Pixelanzahl	145,4 × 114,9 mm ² ; 0,0748 × 0,0748 mm ² ; 1944 × 1536
Bildwiederholfrequenz	26 Bilder/s
Grauwertbereich; Speicherbedarf	0 – 65535 (16 Bit); ca. 5,69 MB/Bild

Das Versorgungsmodul ist etwas kompakter und einfacher in seiner Aluminiumprofil-Grundkonstruktion. Dies erleichtert insbesondere den Zugang zum Drehteller für die regelmäßigen Wartungen oder eventuelle Reparaturen an Röntgenanlage (Hochspannungsgenerator), Drehverbindung und Servomotor. Auch der Nutzerarbeitsplatz ist übersichtlicher, weil Bedien- und Steuerelemente besser im Griffbereich angeordnet werden konnten. Zudem wurden der Arbeitsplatz-PC (siehe Tabelle 5) und das Elektrometer für die Dosimetrie (UNIDOS^{webline}, PTW Freiburg GmbH) durch modernere Äquivalente ersetzt.

Der Strahlenschutzschrank wurde nur geringfügig modifiziert, da dessen Auslegung und installierte Sicherheitseinrichtungen (z. B. Tür- und Notaus-Schalter, Kontaktmatten, Warnlampen) in Kombination mit der unverändert eingesetzten Röntgenanlage wesentliche Grundlage für die Einhaltung der Vorgaben für ein Vollschutzgerät nach Röntgenverordnung (RöV 2014) sind. So wurde lediglich die Aluminiumprofil-Grundkonstruktion für die Herstellung etwas vereinfacht. Wegen des stufenweise Inkrafttretens von Herstellungs- und Vertriebsverboten für Lampen mit geringer Energieeffizienz in der Europäischen Union seit September 2009 (Verordnung (EG) Nr. 244/2009 2016) wurden auf Leuchtdioden basierende Warnlampen verwendet. Infolgedessen musste die Röntgenanlage herstellerseitig mit einer zusätzlichen Steuerplatine ausgerüstet werden, um weiterhin die ordnungsgemäße Funktion der Warnlampen kontinuierlich überwachen zu können. Die erfolgreiche Sachverständigenprüfung und anschließende Anzeige bei der zuständigen Behörde erfolgten im Frühjahr 2015.

3. Die Steuerungssoftware RADCONTROL

3.1. Ausgangssituation

Die einzelnen Komponenten des SAIGRT (siehe Tabelle 1) verfügen über entsprechende Steuergeräte zu deren Parametrierung und Bedienung. Die Steuereinheit der Röntgenanlage beispielsweise dient dem Einstellen der Betriebsparameter (Brennfleckgröße, Röhrenspannung und -strom, Bestrahlungszeit), erlaubt das Ein- und Ausschalten der Strahlung und beinhaltet ein umfassendes internes Überwachungssystem für die ordnungsgemäße Funktion der Anlage und angeschlossener Sicherheits- und Warneinrichtungen (z. B. Warnlampen, Sicherheitsschalter für Strahlenschutzschranktüren). Ähnliches gilt für die Servomotoren und das 3D-Positioniersystem, deren Steuergeräte die synchrone Rotation von Gantry und Drehteller unter Einbeziehung der Sicherheitskontaktmatten sowie die Translationsbewegungen des Tisches ermöglichen. Dabei sind zur Kollisionsvermeidung die Erkennung der Codierung des jeweiligen Tierlagerungstisches und die Auswertung der Messwerte der Laserabstandssensoren relevant. Der Flachbilddetektor wiederum benötigt einen Framegrabber zur Bildaufnahme. Alle Steuergeräte weisen Hardwareschnittstellen zum Anschluss an oder Einbau in einen PC auf (siehe Tabelle 4), etwa serielle Schnittstellen des RS-232-Standards oder USB (engl. universal serial bus), LAN-Anschlüsse (engl. local area network) oder PCI-Bus (engl. peripheral component interconnect). Die notwendige Treibersoftware liefert der jeweilige Hersteller, der darüber hinaus meist Testsoftware sowie eine Sammlung von Programmierwerkzeugen und Programmbibliotheken (engl. software development kit – SDK) für unterschiedliche Programmiersprachen zur Gestaltung eigener Softwarelösungen bereitstellt.

Tabelle 4: Steuergeräte und Schnittstellen der Komponenten des SAIGRT.

Komponente	Steuergerät	Schnittstelle
Standort Dresden		
Röntgenanlage	Steuereinheit MGC41 (Yxlon International GmbH)	Seriell (RS-232)
Flachbilddetektor	Framegrabber PCI-1424 (National Instruments Corporation)	PCI-Karte
	ab 2017: AS-PHX-36-PE1 (Active Silicon Ltd.)	PCIe- \times 1-Karte
3D-Positioniersystem	Universal-Positioniersteuerkarte PS 30 (Owis GmbH)	PCI-Karte
Servomotoren	Servoverstärker Servostar [®] 341 (Kollmorgen Europe GmbH)	Seriell (RS-232)
Tischerkennung	USB-RS-232-TTL-Stick (Deditec GmbH)	Seriell (RS-232)
Laserabstandssensoren	Integriert	Seriell (RS-232)
Standort Tübingen (geändert gegenüber Standort Dresden)		
Flachbilddetektor	Framegrabber PIXCI [®] EB1 (EPIX, Inc.)	PCIe- \times 1-Karte
Laserabstandssensoren	Integriert	LAN/Ethernet

Tabelle 5: Spezifikationen der Arbeitsplatz-PCs des SAIGRT, modifiziert nach (Römhild 2017).

Standort Dresden (bis 2017)	
Mainboard	Fujitsu Siemens D2608-A1
Prozessor	Intel Core 2 Duo E8500 (2 Kerne, 2 Threads)
Arbeitsspeicher	3584 MB DDR2-RAM
Grafikkarte	NVIDIA Quadro NVS 290 (256 MB)
Festplatten	1× Seagate ST3500620AS SATA II HDD 500 GB, 1× OCZ Technology RevoDrive PCIe SSD 80 GB
Schnittstellen	1× seriell (RS-232), 10× USB 2.0, 1× LAN
Steckplätze	3× PCI, 1× PCIe ×1, 1× PCIe ×4, 2× PCIe ×16
Zusätzliche Steckkarten	Framegrabber-Karte PCI-1424 (National Instruments Corporation), Universal-Positioniersteuerkarte PS30 (Owis GmbH)
Betriebssystem	WINDOWS XP PROFESSIONAL 32-Bit (Microsoft Corporation)
Standort Dresden (ab 2017)	
Mainboard	Gigabyte MW50-SV0
Prozessor	Intel Xeon CPU E5-2697 v3 (14 Kerne, 28 Threads)
Arbeitsspeicher	Crucial 4× 16 GB DDR4-RAM
Grafikkarte	NVIDIA GeForce GTX 970 (4 GB)
Festplatten	2× Western Digital WD20EFRX Red 24/7 SATA III HDD 2 TB, 2× Samsung 840 Series EVO Basic SSD 250 GB
Schnittstellen	1× seriell (RS-232), 4× USB 2.0, 4× USB 3.0, 3× LAN
Steckplätze	1× PCI, 1× PCIe ×4, 1× PCIe ×8, 2× PCIe ×16
Zusätzliche Steckkarten	Framegrabber-Karte AS-PHX-36-PE1 (Active Silicon Ltd.), Universal-Positioniersteuerkarte PS30 (Owis GmbH)
Betriebssystem	WINDOWS 7 PROFESSIONAL 64-Bit (Microsoft Corporation)
Standort Tübingen	
Mainboard	Gigabyte GA-X79-UP4
Prozessor	Intel Core i7-4930K (6 Kerne, 12 Threads)
Arbeitsspeicher	Kingston Fury 2× 4 GB DDR3-RAM
Grafikkarte	Gigabyte GeForce GTX 760 (4 GB)
Festplatten	2× Western Digital WD20EFRX Red 24/7 SATA III HDD 2 TB, 1× Samsung 840 Series EVO Basic SSD 250 GB
Schnittstellen	1× seriell (RS-232), 8× USB 2.0, 2× USB 3.0, 1× LAN
Steckplätze	1× PCI, 2× PCIe ×1, 2× PCIe ×8, 2× PCIe ×16
Zusätzliche Steckkarten	Netzwerkkarte 2× LAN, Framegrabber-Karte PIXCI® EB1 (EPIX, Inc.), Universal-Positioniersteuerkarte PS30 (Owis GmbH)
Betriebssystem	WINDOWS 7 PROFESSIONAL 64-Bit (Microsoft Corporation)

Der Arbeitsplatz-PC für das SAIGRT wurde daher unter Beachtung verschiedener Aspekte gezielt zusammengestellt (siehe Tabelle 5), wobei die zum Zeitpunkt der jeweiligen Beschaffung verfügbaren Hardwarestandards und Preis-Leistungs-Verhältnisse in die Entscheidung einfließen. Das Mainboard muss ausreichend Anschlussmöglichkeiten für alle Steuergeräte bieten. Da meist nur eine serielle Schnittstelle vom RS-232-Standard zur Verfügung steht, werden Adapter zur Wandlung in USB 2.0/3.0 verwendet. Konventionelle Festplatten (engl. hard disk drive – HDD) kommen als lokale Datenspeicher zum Einsatz, die besonders für die Bilddatenmengen (siehe Tabelle 7) große Speicherkapazitäten benötigen. Zudem werden Halbleiterlaufwerke (engl. solid-state drive – SSD) verbaut, die schnellere Schreib- und Lesezugriffe speziell für die Bildaufnahme erlauben aber geringere Speicherkapazität aufweisen. Die Rechenleistung, die durch Kombination von Prozessor und Arbeitsspeicher (engl. random-access memory – RAM) entsteht, ist für die Steuerungssoftware kaum relevant, weshalb diese beim ersten Arbeitsplatz-PC am Standort Dresden vergleichsweise gering ausfiel. Die Anforderungen stiegen jedoch, da der Arbeitsplatz-PC am Standort Tübingen und nach der Modernisierung am Standort Dresden auch die Bildkorrektur und -rekonstruktion (siehe Kapitel 4) sowie die Bestrahlungsplanung übernehmen sollten. Hierfür sind Vielkern-Prozessoren mit Hyperthreading sowie schnelle Arbeitsspeicher erforderlich, um Prozesse aufzuteilen oder zu parallelisieren und damit Rechenzeiten zu verkürzen. Ähnliches gilt für die Grafikkarte, die ebenfalls angepasst an zusätzliche Aufgaben leistungsfähiger wurde.

Um den Anforderungen und Qualitätskriterien an eine Steuerungssoftware (siehe Kapitel 1.3) gerecht zu werden, findet die Programmiersprache C++ Anwendung. Diese ist eine der am häufigsten verwendeten Programmiersprachen und hat diverse Vorteile. Neben einem hohen Grad an Standardisierung, Flexibilität und Übertragbarkeit zeichnet sie sich durch schnelle Ausführungsgeschwindigkeiten infolge direkter Zugriffsmöglichkeiten auf die PC-Hardware (z. B. Prozessor) aus. Sie ist außerdem kompatibel mit der Programmiersprache C, die wohl am weitesten verbreitet und schon jahrzehntelang die Basis zur Programmierung zahlreicher Softwareanwendungen und Betriebssysteme wie WINDOWS und LINUX ist. Dadurch kann auch direkt auf Betriebssystemfunktionen zugegriffen werden, beispielsweise zur Schnittstellenkommunikation. Des Weiteren beinhaltet C++ die typischen Eigenschaften der objektorientierten Programmierung, wie Datenabstraktion und -kapselung, Vererbung und Polymorphie. Hinzu kommen weitere Funktionen zur Speicherverwaltung und Ausnahmebehandlung. Für die Programmierung der grafischen Nutzeroberflächen (engl. graphical user interface – GUI) wurde die C++-basierte Klassenbibliothek QT (The Qt Company) verwendet, die hierfür umfangreiche, gut dokumentierte Werkzeuge und Hilfsmittel bietet und plattformunabhängig

verschiedene Betriebssysteme unterstützt. Der mitgelieferte QT DESIGNER ist intuitiv und übersichtlich, so dass GUIs schnell und einfach erstellt werden können. Weitere nützliche Funktionen wie Multithreading, Netzwerkprogrammierung, Datenbankenfunktionen und Internationalisierung (QT LINGUIST) sorgen für sehr vielfältige, flexible Einsatzmöglichkeiten. Eine wichtige Eigenschaft ist auch das duale Lizenzsystem, wodurch die mittels QT erstellte Software sowohl unter Open-Source-Lizenz als auch unter proprietärer Lizenz (in Eigentum befindlich) genutzt werden kann. Dies ist besonders für den möglichen Vertrieb des SAIGRT in Verbindung mit der Weitergabe der Steuerungssoftware an Kooperationspartner relevant.

Die Programmierung selbst findet üblicherweise in einer speziellen Software statt, die man als Entwicklungsumgebung bezeichnet. Diese stellt die jeweilige Sprachsyntax und zusätzliche Unterstützungen für den Programmierer zur Verfügung, wie Hilfsfunktionen, automatische Syntaxergänzung und -korrektur sowie Werkzeuge zur Fehlerfindung und -diagnose. Darüber hinaus bedarf es einer Software zur Kompilierung, d. h. zur Übersetzung des Quelltextes einer Programmiersprache in eine vom PC bzw. dessen Betriebssystem verständliche, ausführbare Form. Im Fall der Arbeitsplatz-PCs des SAIGRT ist dies das Betriebssystem WINDOWS (siehe Tabelle 5). Ein typisches Projekt der Softwareentwicklung mit C++ unter Verwendung von QT besteht somit aus mehreren verschiedenen Dateitypen mit definierten Inhalten und Funktionen, die durch Kompilierung vereint und übersetzt in eine ausführbare Datei umgewandelt werden (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Wichtige Dateitypen sowie deren Inhalte und Funktionen im Rahmen der Softwareentwicklung mit C++ unter Verwendung von QT für das Betriebssystem WINDOWS.

Dateityp / -erweiterung	Dateiinhalte und -funktion
C-plus-plus-Datei / .cpp	Eigentlicher Quelltext in Form von Klassen, Funktionen und Variablen
Header-Datei / .h	Deklaration aller Klassen, Funktionen und Variablen
Bibliotheksdatei / .dll und .lib	Nutzerfreundliche Funktionen zur Kommunikation und Steuerung
User-Interface-Datei / .ui	GUIs zur Bedienung und Visualisierung der Steuerung
Ausführbare Datei / .exe	Für WINDOWS kompiliertes, ausführbares Programm

3.2. Version 1 am Standort Dresden

Im Jahr 2010 wurde mit der Entwicklung und Programmierung der zentralen Steuerungssoftware RADCONTROL für das SAIGRT begonnen (Lukas 2010). Anpassungen und Erweiterungen des Funktionsumfangs wurden entsprechend der Erkenntnisse aus Inbetriebnahme, Kommissionierung und Qualitätssicherung (siehe Kapitel 6) sowie gemäß den Anforderungen einer schnellen, automatisierten Durchführung von bildgeführten Kleintierbestrahlungen

sukzessive in den nachfolgenden Jahren bis etwa 2015 vorgenommen. Als Entwicklungsumgebung diente VISUAL STUDIO 2008 (Microsoft Corporation) in Verbindung mit QT 4.6.2. Die Kompilierung erfolgte für WINDOWS XP PROFESSIONAL 32-Bit (Microsoft Corporation).

High-Level-Programmierung

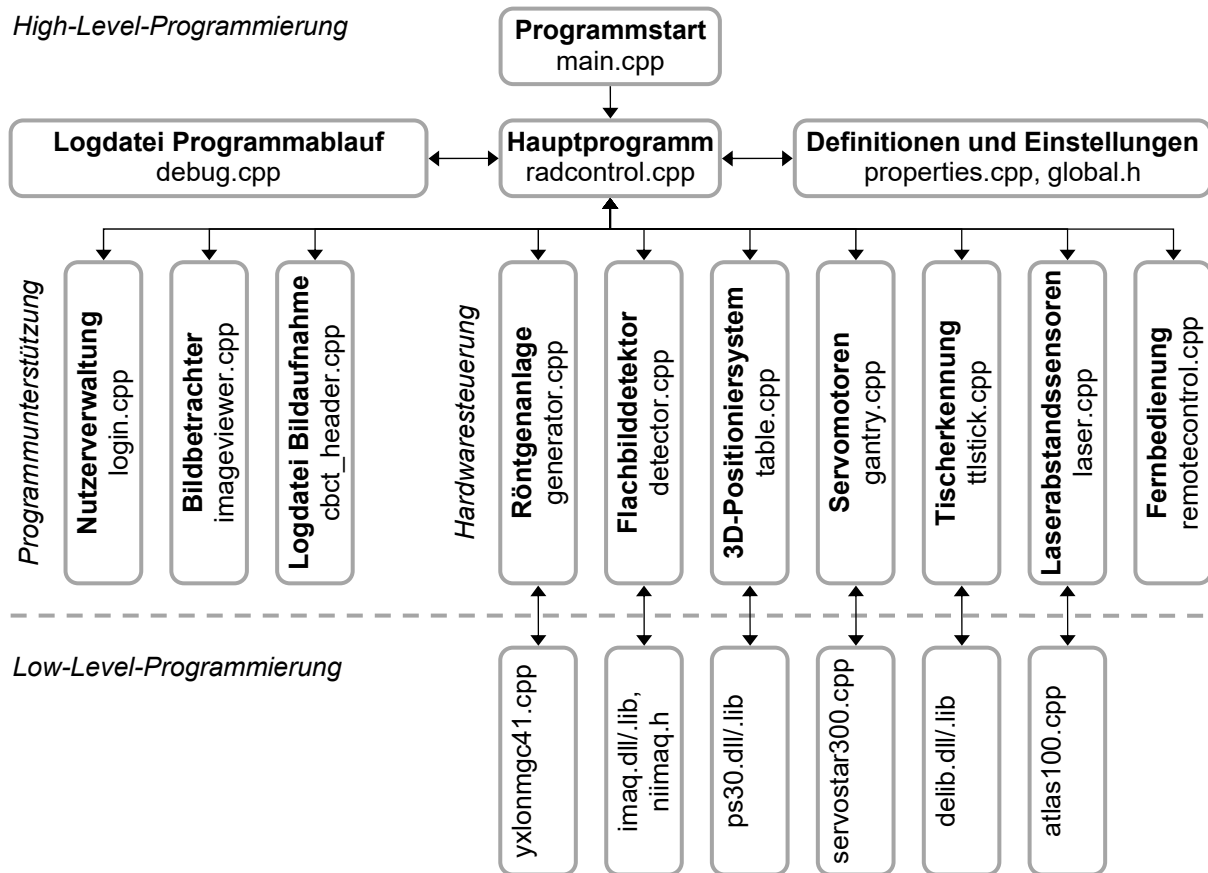


Abbildung 4: Hierarchie und Modulübersicht von RADCONTROL (Version 1 am Standort Dresden), modifiziert nach (Lukas 2010).

Die Steuerungssoftware RADCONTROL ist modular aufgebaut (siehe Abbildung 4), was Modifikationen und Erweiterungen vereinfacht. Das Hauptprogramm, welches durch die Programmstartroutine aufgerufen wird und auf die untergeordneten Module zur Hardwaresteuerung und Programmunterstützung zugreift, übernimmt hierarchisch gegliedert die übergeordnete Steuerung. Es erfordert grundlegende globale Definitionen und Einstellungen für die Programmausführung und stellt die grafische Hauptnutzeroberfläche (siehe Abbildung 5) zur Anzeige des Gerätezustandes und zentralen Bedienung zur Verfügung. Ein eigenes Modul zeichnet dabei den vollständigen Programmablauf einschließlich aktueller Geräteparameter in einer Logdatei auf, um auftretende Programmfehler und -abstürze analysieren und durch Quelltextänderungen beheben zu können. Die Module zur Hardwaresteuerung repräsentieren die entsprechenden Komponenten des SAIGRT und stellen die Verbindung mit deren Steuergeräten her. Die eigentliche Schnittstellenkommunikation erfolgt dabei aufgrund ihrer

Komplexität in zugehörigen untergeordneten Modulen der Low-Level-Programmierung basierend auf den komponentenspezifischen SDKs und Kommunikationsprotokollen. Notwendige Konfigurationsparameter für die Komponenten werden im Quelltext als Variablen gehandhabt, so dass diese aus externen Initialisierungsdateien (.ini) eingelesen werden können. Dadurch kann die Steuerungssoftware flexibel mit unterschiedlichen Einstellungen verwendet werden, was speziell für den Betrieb des SAIGRT an den beiden Standorten nützlich ist. Zur Anzeige und Änderung der Konfigurationsparameter verfügen diese Module über eigene GUIs. Daneben werden weitere Module zur Unterstützung des Programmablaufes benötigt.

Das hohe Maß an Geräte- und Arbeitssicherheit sowie Tierschutz bei der hardwareseitigen Entwicklung und Konstruktion des SAIGRT wurde auch bei der Gestaltung von Programmablauf und Hauptnutzeroberfläche der Steuerungssoftware RADCONTROL angestrebt. Umfangreiche Programmierarbeit und vielfältige Tests waren hierfür erforderlich, um einerseits alle Komponenten durchgängig zu überwachen und gleichzeitig zu steuern und andererseits Nutzereingaben zu verifizieren und die avisierten Geräteaktionen zielgerichtet auszuführen. Dies gelang durch Multithreading, d. h. dem zeitgleichen Abarbeiten mehrerer Ausführungsstränge, und durch Überführung potenzieller Fehler der Hardware und des Nutzers in möglichst sichere Gerätezustände. Beim Programmstart werden in der Initialisierungsphase zunächst alle Einstellungen und Konfigurationsparameter aus dem entsprechenden Modul und den Initialisierungsdateien geladen. Diese Dateien sind schreibgeschützt und können nur mit Administratorrechten und damit nicht vom normalen Nutzer geändert werden. Anschließend stellt die Software schrittweise die Kommunikation mit den einzelnen Komponenten her, prüft deren Zustand und liest aktuelle Istwerte (z. B. Betriebsparameter, Positionen) aus. Der jeweilige Erfolg oder Misserfolg wird anschaulich in der angezeigten Hauptnutzeroberfläche darstellt. Das 3D-Positioniersystem verfügt über eine interne Routine zur Nullpunktkalibrierung, die nach jedem stromlos Schalten auszuführen ist. Wird bei der Zustandsprüfung das Erfordernis einer solchen Kalibrierung festgestellt, wird dies automatisch in einem Thread durchgeführt, sofern wegen Kollisionsgefahr kein Tierlagerungstisch eingelegt ist (geprüft durch Modul zur Tischerkennung). Ist dies beendet, nicht möglich oder nicht notwendig, wird zuletzt ein zyklischer Systemtest in einem dauerhaften Thread gestartet. Dieser läuft während der gesamten Programmausführung und wiederholt die Zustandsprüfung für alle Komponenten mit einstellbarem Zeitintervall (Standard: 5 s), um auftretende Fehler frühzeitig zu erkennen und angemessen zu reagieren, beispielweise durch Einschränkung des Funktionsumfangs zur Verhinderung von Schäden. Währenddessen wartet das Hauptprogramm bzw. die Hauptnutzeroberfläche auf Interaktionen des Nutzers.

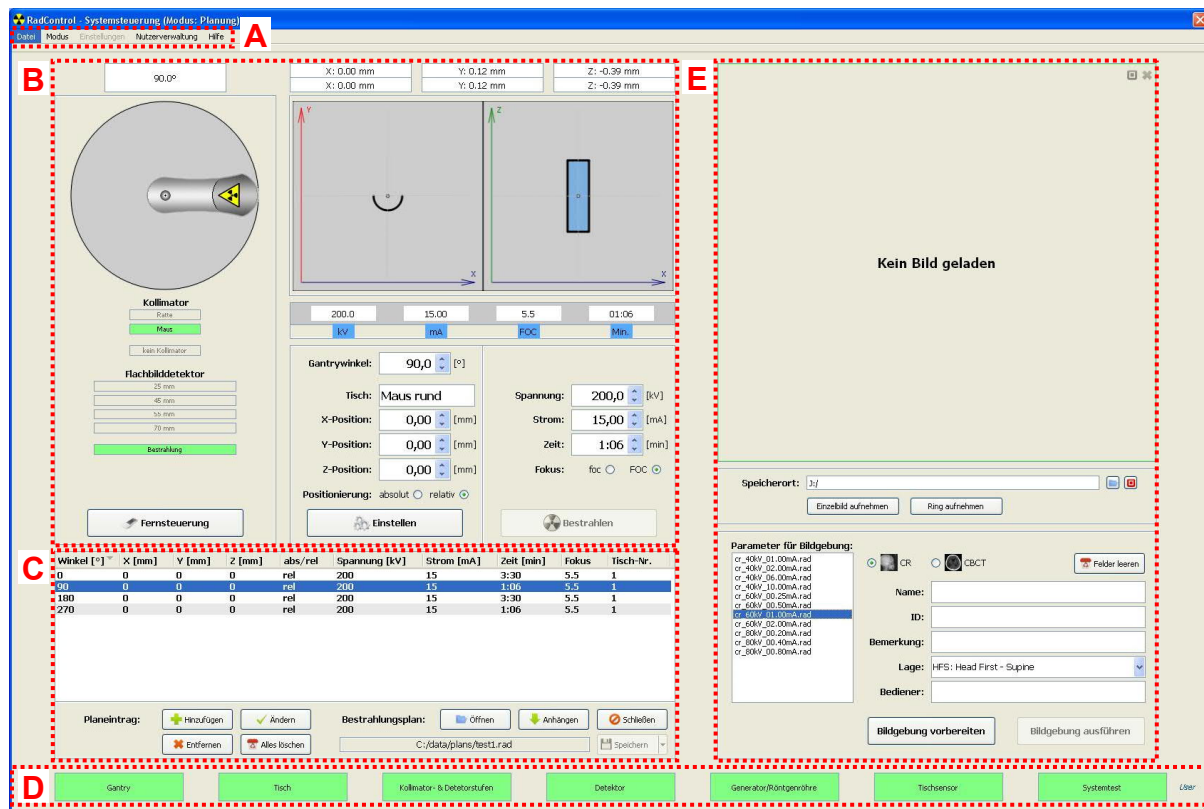


Abbildung 5: Hauptnutzeroberfläche von RADCONTROL (Version 1 am Standort Dresden) und deren Funktionsbereiche (A) Menüleiste, (B) Gerätesteuerung, (C) Bestrahlungsplanbibliothek, (D) Statusleiste und (E) Bildgebung, modifiziert nach (Lukas 2010).

Die Hauptnutzeroberfläche (siehe Abbildung 5) wurde intuitiv und übersichtlich gestaltet, so dass die vorgesehenen Abläufe einer bildgeführten Kleintierbestrahlung optimal durchgeführt werden können. Für eine zuverlässige, sichere Bedienung und Vermeidung von Fehlinterpretationen sorgen Symbole und schematische Darstellungen sowie einheitlich farbcodierte Anzeigen. Zudem wurden die Programmführung und -abläufe stark strukturiert, um Prozesswege streng vorzugeben und damit undefinierte Zustände und daraus resultierende Fehler zu vermeiden. Die Bedienung erfolgt in unterschiedlichen Funktionsbereichen, die abhängig vom Zustand der Komponenten, der Nutzergruppe, dem Betriebsmodus oder dem jeweiligen Punkt in der Prozesskette definiert aktiv oder inaktiv geschaltet werden:

A) Menüleiste: Diese WINDOWS-Standard-Funktion enthält eine einfache Nutzerverwaltung in Form einer Unterscheidung zwischen dem „User“ und dem passwortgeschützten „Admin“ mit erweiterten Rechten, beispielsweise dem Zugang zum Menü für die Einstellungen der Komponenten des SAIGRT und von RADCONTROL selbst. Die Menüleiste beinhaltet außerdem einen Umschalter für die Betriebsmodi „Planung“ (manuelle Gerätesteuerung und Bestrahlungsplanung), „Bildgebung“ und „Bestrahlung“, der zugehörige Funktionsbereiche

zugänglich macht und andere sperrt. Weiterhin steht der Zugriff auf die Bestrahlungsplanbibliothek neben üblichen Funktionen für Programmhilfe und -beendigung zur Verfügung.

B) Gerätesteuerung: Hier werden alle relevanten Istwerte der Komponenten aktuell numerisch und grafisch angezeigt. Die mit RADCONTROL steuerbaren Parameter (Rotationswinkel der Gantry, Position des 3D-Positioniersystems, Betriebsparameter der Röntgenanlage) können entweder manuell über Eingabefelder und Optionsschaltflächen oder automatisch durch Auswahl eines Aufnahmeprotokolls zur Bildgebung oder Felddatensatzes der Bestrahlungsplanbibliothek mit neuen Sollwerten versehen werden. Diese werden nach internen Sicherheitsprüfungen zur Einstellung an die jeweilige Komponente übertragen. Das 3D-Positioniersystem kann dabei zu absoluten oder relativen Achspositionen bewegt werden, was beim Einsatz von Bildführung nützlich ist. Die von RADCONTROL ausgelesenen Parameter (Art des Tierlagerungstisches, Belegung der Einschübe für Sekundärkollimatoren, Stufe des Flachbilddetektors) müssen durch manuelle Eingriffe am Gerät verändert werden (z. B. Tausch des Tierlagerungstisches), woraufhin die Anzeige automatisch aktualisiert wird. Ein hilfreiches Werkzeug ist die Fernsteuerung (siehe Abbildung 6), die in der Gerätesteuerung aktiviert werden kann. Das zugehörige Programmmodul verknüpft Tastendrucke auf einer schnurlosen Bluetooth-Ziffernblocktastatur mit Bewegungen von Gantry und 3D-Positioniersystem und ermöglicht dem Nutzer damit eine präzise Ausrichtung des Tierlagerungstisches (z. B. anhand des Raumlasersystems) mit direkter Sicht darauf. Ferner dient die Gerätesteuerung zur Applikation von Bestrahlungen.



Abbildung 6: Fernsteuerung des SAIGRT: (A) GUI in der Steuerungssoftware RadControl und (B) zugehörige schnurlose Bluetooth-Ziffernblocktastatur (Microsoft Corporation).

- C) Bestrahlungsplanbibliothek: Hier können Bestrahlungspläne manuell erstellt oder aus einer Datei aufgerufen sowie modifiziert und verwaltet werden. Ein Bestrahlungsplan beinhaltet dabei mindestens einen Felddatensatz, der wiederum aus mit RADCONTROL steuerbaren Parametern (Rotationswinkel der Gantry, Position des 3D-Positioniersystems, Betriebsparameter der Röntgenanlage) sowie der Art des Tierlagerungstisches besteht. Die Datensätze können in die Gerätesteuerung geladen und automatisiert bestrahlt werden.
- D) Statusleiste: Hier wird das Ergebnis der Zustandsprüfung für jede Komponenten aus dem zyklischen Systemtest grafisch mittels Ampelprinzip (grün: betriebsbereit, rot: Fehler) und im eingestellten Zeitintervall ständig aktualisiert dargestellt. Darüber hinaus wird die in der Menüleiste aktivierte Nutzergruppe angezeigt.
- E) Bildgebung: Hier können die Rohdaten der Röntgenbildgebung aufgenommen werden, wofür ein Speicherort festzulegen ist (Standard: separates Halbleiterlaufwerk). Im oberen Bereich können zu Testzwecken einzelne Rohdatenbilder in einem einfachen Bildbetrachter mit integrierter Möglichkeit zur Kontrastanpassung und Bildvergrößerung angezeigt werden. Im unteren Bereich kann aus einer Liste ein vordefiniertes Protokoll gewählt werden, gemäß dem automatisch die Rohdatenaufnahme zur Erstellung von CR- oder CBCT-Bildern erfolgt (siehe Tabelle 7 und Kapitel 4.1). Wie in der medizinischen Bildgebung üblich, können dabei objektbezogene Daten wie Name und Identifikationsnummer hinterlegt werden. Zur Ablage der Rohdatenbilder wird am Speicherort ein Dateiordner erzeugt, der im Namen zu Dokumentationszwecken Datum und Uhrzeit der Bildgebung trägt. Zudem erstellt ein Modul zur Programmunterstützung (siehe Abbildung 4) während der Durchführung der Bildgebung eine Logdatei im Textformat und speichert diese bei den Rohdaten. Darin werden neben dem Aufnahmeprotokoll und den objektbezogenen Daten die Nummern und Aufnahmezeitpunkte der Rohdatenbilder sowie regelmäßige Angaben zum Rotationswinkel aufgezeichnet. Zur Erstellung der finalen CR- und CBCT-Bilder dient die Bildkorrektur- und Bildrekonstruktionssoftware CONEBEAM (siehe Kapitel 4).

Softwareseitig erfolgt die Durchführung der Bewegungen von Gantry und 3D-Positioniersystem sowie der Bildaufnahmen und Bestrahlungen jeweils durch Threads in den entsprechenden Modulen zur Hardwaresteuerung, was die Parallelität der Ausführung gewährleistet. Darin sind automatische Sicherheits- und Korrekturalgorithmen integriert. Diese umfassen die Überwachung der Synchronität von Gantry- und Generatorrotation und den Schutz vor Kollisionen zwischen Gantry und Tierlagerungstisch (abhängig von Art des Tierlagerungstisches, Position des 3D-Positioniersystems, Belegung der Einschübe für Sekundärkollimatoren und Stufe des Flachbilddetektors). Zudem kann eine rotationswinkelabhängige Korrektur der Po-

sition des 3D-Positioniersystems zugeschaltet werden, um Verformungen der Gantry bei der Rotation auszugleichen und die Präzision bildgeführter Bestrahlungen zu erhöhen (Tischkorrektur, siehe Kapitel 6.1.6). Auch die Eingabe der Röntgenbetriebsparameter wird überprüft, um die maximale Leistung einzuhalten (abhängig von Brennfleckgröße und Röhrenspannung) und den Flachbilddetektor vor hoher Strahlenbelastung zu schützen (Bildgebung mit maximal 80 kV und begrenztem Röhrenstrom, sonst Schutz mit Abschirmplatte). Der Nutzer erhält aus den Threads mehrmals jede Sekunde Rückmeldungen mit aktuellen Angaben der Positionen, Bildnummer und -wiederholffrequenz sowie verbleibenden Bestrahlungszeit in farbig unterlegten Anzeigen. Bei auftretenden Problemen kann er die Prozesse immer manuell abbrechen ohne direkt auf Hardwarelösungen zur Gerätesicherheit (z. B. Aus- und Notaus-Schalter, Sicherheitsschaltmatten und -türschalter) zurückgreifen zu müssen.

Tabelle 7: Parameter der Röntgenbildgebung am SAIGRT, modifiziert nach (Tillner et al. 2016).

	CR	CBCT
Protokolle	40 kV / 60 kV / 80 kV (ohne Zusatzfilter, HVL: 1,94 mm / 3,08 mm / 4,17 mm Al) mit je 3 Röhrenströmen (niedrig, mittel, hoch), kleiner Brennfleck	
Aufnahmemodus	Kontinuierlich mit gesamter aktiver Fläche ⁽¹⁾ und maximaler Bildwiederholffrequenz (siehe Tabelle 1 und Tabelle 3)	
Aufnahmezeit	3 s Vorwarnung + 4 s Bestrahlung	3 s Vorwarnung + 66 s Bestrahlung
Gantryrotation	Keine	-10 – 370° mit 1 Umdrehung/min
Rohdatenformat	16 Bit TIF-Dateien + Logdatei (Textdatei)	
Rohdatenspeicher ⁽²⁾	~0,5 GB (~200 Dateien)	~5 GB ⁽¹⁾ (~2000 Dateien)
Ausgabedatenformat	DICOM-Datei	Serie von DICOM-Dateien
Bildgebungs-dosis	0,3 – 1,5 mGy (protokollabhängig)	6,5 – 45 mGy (protokollabhängig)

⁽¹⁾ für CBCT lateral symmetrisch zugeschnittene aktive Fläche möglich zur Rohdatenspeicherreduktion

⁽²⁾ gilt für Standort Dresden; am Standort Tübingen: CR: ~1 GB (~180 Dateien), CBCT: ~10 GB (~1750 Dateien)

Beim Programmende von RADCONTROL werden zuerst alle laufenden Prozesse und zugehörigen Threads inklusive des zyklischen Systemtests ordnungsgemäß beendet. Anschließend wird schrittweise die Kommunikation mit den Komponenten getrennt und zuletzt die Hauptnutzeroberfläche geschlossen.

3.3. Version 1 am Standort Tübingen

Während der Konstruktion des SAIGRT für den Standort Tübingen erfolgte ab dem Jahr 2014 auch die Anpassung der Steuerungssoftware RADCONTROL, was aufgrund geänderter Hardwarekomponenten und -schnittstellen erforderlich war (siehe Kapitel 2.2 und 3.1). Der

Arbeitsplatz-PC verfügt über ein Betriebssystem mit 64-Bit-Architektur, welches eine direkte Adressierung von mehr als 4 GB Arbeitsspeicher erlaubt. Vorteilhaft ist dies für Software, die mit großen Datenmengen umgehen muss, z. B. bei der Bildgebung und -verarbeitung. Folglich wurde auch RADCONTROL für WINDOWS 7 PROFESSIONAL 64-Bit (Microsoft Corporation) kompiliert. Dafür wurde die Programmierung auf die kostenfreie QT-eigene Entwicklungsumgebung QT CREATOR 3.3.0 (The Qt Company) in Verbindung mit QT 4.8.6 umgestellt, was einerseits die Integration entsprechender Compiler für WINDOWS und QT in 32- und 64-Bit-Architektur vereinfachte. Andererseits konnte so direkt auf die mitgelieferten Werkzeuge und Hilfsmittel wie QT DESIGNER zur GUI-Erstellung zugegriffen werden. Damit die Ansteuerung der Komponenten über deren Schnittstellen mit RADCONTROL ordnungsgemäß funktioniert, wurden auch die herstellerseitig bereitgestellten Treiber und SDKs für 64-Bit-Architektur installiert und die zur Low-Level-Steuerung notwendigen Bibliotheksdateien adaptiert.

In RADCONTROL selbst wurden die Module zur Steuerung des Flachbilddetektors und der Laserabstandssensoren angepasst, um die Kommunikation mit der veränderten Komponente und Schnittstelle wiederherzustellen. Dies erforderte umfassende Modifikationen zum einen im Quelltext auf High- und Low-Level-Ebene, zum anderen in den Initialisierungsdateien. Letztere mussten um weitere einstellbare Konfigurationsparameter ergänzt werden, die im Quelltext bisher fest verankert waren und nun einer variablen Nutzung bedurften (z. B. Pixelanzahl und -größe, Bildwiederholfrequenz). Aufgrund des modularen, hierarchischen Aufbaus blieben die resultierenden Funktionsaufrufe für das Hauptprogramm aber weitgehend gleich, so dass hier nur wenige Umprogrammierungen notwendig waren. Bei den übrigen Komponenten mussten für eine korrekte Schnittstellenkommunikation und Steuerung nur einige Konfigurationsparameter in den Initialisierungsdateien adaptiert werden.

Der am Standort Tübingen eingesetzte Flachbilddetektor benötigt bei der Bildgebung einen etwa doppelt so großen Rohdatenspeicher als in Dresden (siehe Tabelle 7). Insbesondere bei CBCT-Aufnahmen stoßen Festplatten damit schnell an Kapazitätsgrenzen. Da bislang die komplette aktive Fläche des Flachbilddetektors für die Aufnahme verwendet wurde, behalten die Bilder große Bereiche rund um den Tierlagerungstisch ohne relevante Bildinformation (nur Luft). Folglich können diese Bereiche zur Reduktion des Speicherplatzes verworfen werden. Daher wurde in der Hauptnutzeroberfläche im Funktionsbereich Bildgebung eine zusätzliche Optionsschaltfläche geschaffen, mit der die CBCT-Rohdaten lateral symmetrisch zugeschnitten werden. Das empfohlene Sichtfeld (engl. field of view – FOV) wird dabei automatisch abhängig von der Art und Position des Tierlagerungstisches berechnet, so dass Bereiche mit relevanten Bildinformationen einschließlich eines Saumes von wenigen Millime-

tern erhalten bleiben. Verwendet man beispielweise einen Tierlagerungstisch für Mäuse und positioniert diesen nahe der Rotationsachse des SAIGRT, halbiert sich der erforderliche Rohdatenspeicher. Bei der CR-Bildgebung sind die Rohdatenmengen geringer und werden nach Berechnung des finalen CR-Bildes mittels CONEBEAM (siehe Kapitel 4) üblicherweise gelöscht, weshalb hier auf die Option des Zuschnittes verzichtet wurde.

3.4. Standortübergreifende Version 2

Um die Pflege und Erweiterung der beiden Versionen der Steuerungssoftware RADCONTROL an den Standorten Dresden und Tübingen zu vereinfachen, wurde ab Herbst 2016 an der Harmonisierung und Zusammenführung in eine standortübergreifende Version gearbeitet (Römhild 2017). Damit stehen Softwareänderungen wie Fehlerkorrekturen und Funktionserweiterungen immer gleich beiden Standorten zur Verfügung. Darüber hinaus erleichtert dies die Ausweitung auf mögliche neue Anwender des SAIGRT, bei denen ebenfalls Modifikationen an Komponenten, Schnittstellen oder Abläufen erforderlich sein könnten.

Die standortübergreifende Version wurde auf Basis der Version 1 am Standort Tübingen entwickelt, wobei die Programmierung weiterhin in der Entwicklungsumgebung QT CREATOR 3.3.0 in Verbindung mit QT 4.8.6 und die Kompilierung für WINDOWS 7 PROFESSIONAL 64-Bit erfolgten. Der Grund war die anstehende Modernisierung des Arbeitsplatz-PCs am Standort Dresden, der über dasselbe Betriebssystem wie der Tübinger Arbeitsplatz-PC verfügt (siehe Kapitel 2.1.6 und Tabelle 5). Zur Unterscheidung der Standorte innerhalb des Quelltextes ist der jeweilige Name in Kurzform (z. B. „UKD“ für „Uniklinikum Dresden“) in einer Initialisierungsdatei hinterlegt, die während der Initialisierungsphase zuerst eingelesen und deren Inhalt in einer globalen Variable gespeichert wird. Nachfolgend werden die für den jeweiligen Standort gültigen Einstellungen und Konfigurationsparameter aus den Modulen und zugehörigen Initialisierungsdateien geladen ehe sich der etablierte Programmablauf fortsetzt (Aufbau der Kommunikation zu Komponenten und Zustandsprüfung, Anzeige der Hauptnutzeroberfläche usw.). Dafür wurden auch Struktur und Speicherort der Initialisierungsdateien überarbeitet, um die standortspezifische Zuordnung zu vereinfachen. Die in den bisherigen Versionen verschiedenen Module zur Steuerung des Flachbilddetektors und der Laserabstandssensoren wurden vereint. Dies erforderte zunächst eine Verallgemeinerung der Konfigurationsparameter und GUIs zu deren Einstellung, um jegliche in den beiden SAIGRT eingesetzte Hardware abzudecken. Anschließend wurden die für die Kommunikation mit den Komponenten zuständigen Funktionen auf High- und Low-Level-Ebene erweitert, wobei die

Unterscheidung während der Programmausführung anhand der globalen Variable zur Speicherung des Standortes erfolgt. Damit sind die Laserabstandssensoren alternativ über serielle Schnittstelle oder LAN/Ethernet auslesbar und beim Flachbilddetektor werden beide eingesetzten Modelle unterstützt.

Dabei wurde auch der geänderte Framegrabber berücksichtigt, der im neuen Arbeitsplatz-PC am Standort Dresden aufgrund der Inkompatibilität des alten Modells zur 64-Bit-Architektur des Betriebssystems verbaut ist (siehe Tabelle 4). Für diesen wurden die notwendigen Treiber und das SDK installiert, um die korrekte Funktion sicherzustellen und eine eigene Programmierung zu ermöglichen. Zur Kommunikation zwischen Framegrabber und Flachbilddetektor wird eine Konfigurationsdatei (.pcf) mit diversen Einstellungen für den Flachbilddetektor und die Bildaufnahme benötigt. Diese wurde mit Hilfe des Herstellers erzeugt, ist gemeinsam mit allen Initialisierungsdateien der Komponenten abgelegt und dient zur Herstellung der Kommunikation mit dem Flachbilddetektor in RADCONTROL. Bei der Inbetriebnahme des neuen Framegrabbers zeigte sich, dass die aufgenommenen Rohdatenbilder nicht die gewohnte Bildinformation aufweisen sondern zusätzliche Vorkorrekturen erforderlich sind:

1. Grauwertkorrektur: Der Flachbilddetektor liefert Bilder mit 12 Bit Speichertiefe (Grauwertbereich 0 – 4095) und der Framegrabber legt diese mit 16 Bit Speichertiefe (Grauwertbereich 0 – 65535) ab. Die oberen vier Bits werden dabei teilweise auf den Zustand 1 und damit falsch gesetzt. Um diese auf den Zustand 0 zu korrigieren, werden alle Grauwerte binär mit dem maximalen Grauwert für 12 Bit Speichertiefe multipliziert.
2. Spiegelung der oberen Bildhälfte: Die Fotodiodenmatrix des Flachbilddetektors besitzt 16 Felder mit Verstärkerelementen, die in zwei horizontalen Reihen mit je acht Elementen angeordnet sind. Die Grauwerte der Pixel werden zeilenweise bereitgestellt, indem zuerst die obere Reihe von links unten nach rechts oben und danach die untere Reihe von links oben nach rechts unten übertragen werden. Der Framegrabber verfügt jedoch über keinen passenden Auslesemodus, da er solche Reihen immer nur in derselben Abfolge auslesen kann (gewählte Einstellung: von links oben nach rechts unten). Infolgedessen wird die obere Bildhälfte spiegelverkehrt wiedergegeben und muss korrekt umsortiert werden.
3. Versatz der unteren Bildhälfte: Aus unbekannter Ursache ist die untere Bildhälfte sporadisch um 1 – 2 Pixelspalten nach rechts oder links versetzt. Identifizierbar ist dies anhand herstellungsbedingt defekter Pixel, die stets den Grauwert 0 liefern. Befinden sich diese nicht an ihren bekannten Pixelkoordinaten, wird die untere Bildhälfte in ihre korrekte Position verschoben.

Darüber hinaus erwies sich die Funktion zum Speichern der Bilder im TIF-Format aus dem SDK des neuen Framegrabbers als zu langsam für den Flachbilddetektor. Sie benötigt etwa 100 ms Rechenzeit zur Speicherung eines Bildes, während der Flachbilddetektor etwa alle 33 ms ein Bild aufnimmt (siehe Tabelle 1). Folglich wurde eine deutlich schnellere Speicherfunktion auf Basis der quelloffenen Bibliothek LIBTIFF (Leffer 2018) programmiert. Damit benötigt der gesamte Prozess nach Bereitstellung eines Bildes durch den Flachbilddetektor bestehend aus den Vorkorrekturen und der Speicherung weniger als 1 ms Rechenzeit.

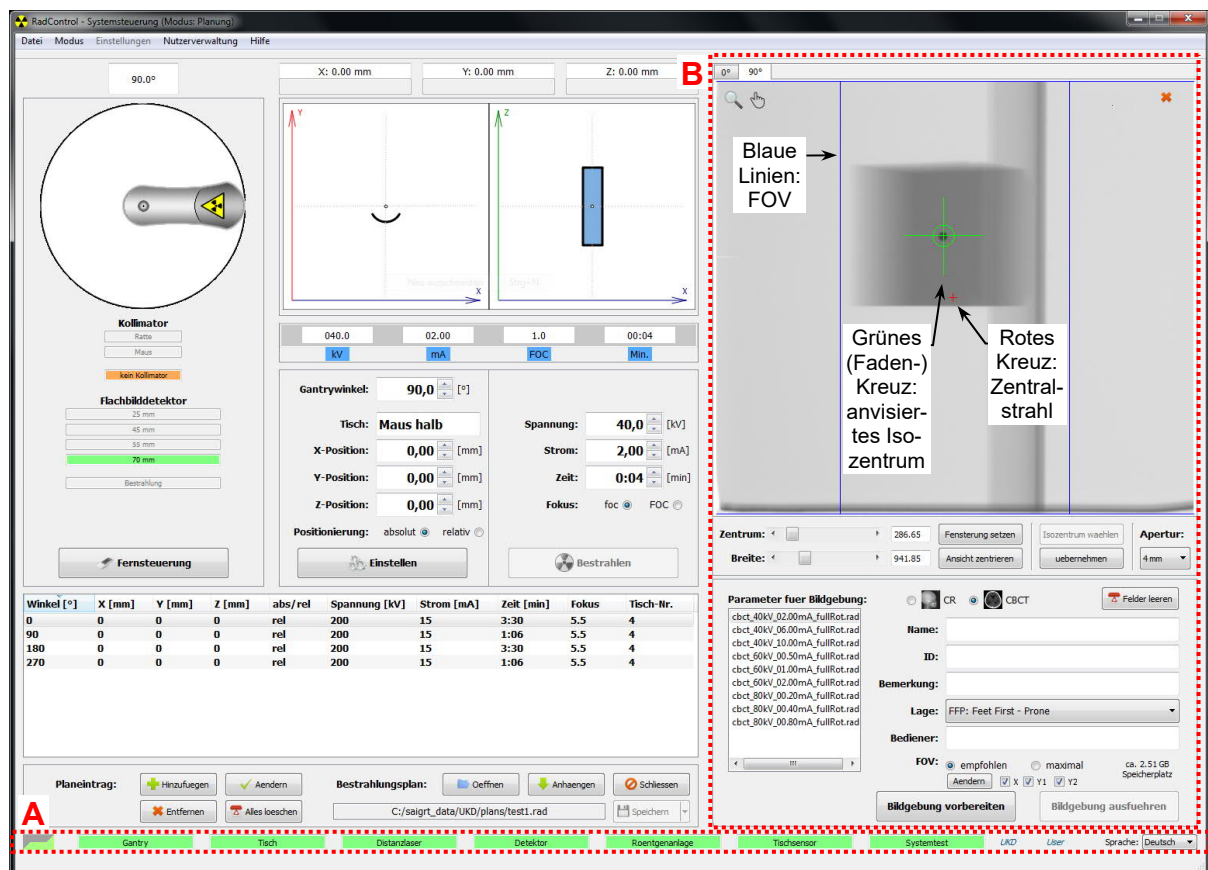


Abbildung 7: Hauptnutzeroberfläche von RADCONTROL (standortübergreifende Version 2) und deren gegenüber Version 1 geänderte Funktionsbereiche (A) Statusleiste und (B) Bildgebung.

Des Weiteren wurden in der standortübergreifenden Version von RADCONTROL einige Abläufe modifiziert und die Software hinsichtlich Nutzerfreundlichkeit und -sicherheit weiter optimiert. Da der automatische Beginn der Nullpunktkalibrierung des 3D-Positioniersystems beim Programmstart teilweise zu Problemen und Irritationen geführt hat, erfolgt dies jetzt nach Rückfrage an den Nutzer. Die Nutzerverwaltung wurde erweitert, indem dem „Admin“ einige Funktionen, die eher zu Testzwecken als der normalen Gerätesteuerung dienen, vorbehalten sind. Auch der Schutz vor Kollisionen zwischen Gantry und Tierlagerungstisch kann vom „Admin“ aufgehoben werden, was insbesondere zur Wartung und Problemlösung beim

Ausfall von Komponenten hilfreich ist. In der Hauptnutzeroberfläche wurden im Wesentlichen zwei Funktionsbereiche überarbeitet (siehe Abbildung 7):

- A) Statusleiste: Neben der aktivierten Nutzergruppe wird hier nun auch der momentane Standort angezeigt. Um die Verwendung des SAIGRT durch internationale Forschergruppen zu verbessern, wurden alle Nutzerinteraktionen während des Programmablaufs, d. h. GUIs sowie eingeblendete Rückfragen und Meldungen, mit Hilfe von QT LINGUIST bilingual in Deutsch und Englisch gestaltet. Weitere Sprachen können ohne größeren Aufwand ergänzt werden. Die zugehörige Auswahl der Sprache erfolgt in der Statusleiste.
- B) Bildgebung: Hier wurden umfangreiche neue Funktionalitäten für die Bildgebung und bildgeführte Strahlentherapie programmiert, die besonders den oberen Bereich betreffen. Da der Speicherort für die Rohdaten stets unverändert blieb, wurde dessen Festlegung in die globalen Definitionen und Einstellungen verschoben. Die Bedienung des Bildbetrachters wurde analog medizinischer Software zur Anzeige und Beurteilung von CR-Bildern gestaltet. Dies beinhaltet das Verschieben („Pan“) sowie Vergrößern und Verkleinern („Zoom“) von Bildern mittels PC-Maus sowie die Kontrastanpassung mittels Schieberegler oder Eingabefeldern mit den üblichen Parametern Zentrum und Breite („Center“ und „Width“). Bei der Aufnahme von CR-Bildern wird nun die bereits vorhandene Tischkorrektur (siehe Kapitel 6.1.6) automatisch angewandt. Dazu fährt das 3D-Positioniersystem selbstständig vor der Bildgebung an die korrigierte Position und kehrt nach Abschluss oder Abbruch in die Ursprungsposition zurück. Orthogonale CR-Bilder, die oft zur bildgestützten Lokalisation eines Zielvolumens oder Bestrahlungsverifikation dienen, können zudem automatisch angefertigt werden. Bei der CBCT-Bildgebung wurde die Auswahl des FOVs um eine Option zur individuellen Anpassung ergänzt. Ähnlich wie bei medizinischen CT-Scannern anhand des Topogramms können dafür in einem CR-Bild im Bildbetrachter entsprechende Grenzen des FOVs (blaue Linien in Abbildung 7) festgelegt werden. Dabei wird der erforderliche Rohdatenspeicher dynamisch berechnet angezeigt. Eine wichtige Neuerung ist die Herstellung einer Kommunikation zwischen RADCONTROL und der Bildkorrektur- und Bildrekonstruktionssoftware CONEBEAM auf Basis der WINDOWS-Konsole (siehe Kapitel 4.3). Damit wird mittels Kommandozeilenbefehlen automatisch nach Beendigung der Rohdatenaufnahme innerhalb weniger Sekunden das finale CR-Bild berechnet. Ein separater Thread überwacht diesen Vorgang und sorgt abschließend für die aktuelle Anzeige im Bildbetrachter, wobei orthogonale CR-Bilder in zwei Registerkarten betitelt mit den Rotationswinkeln wiedergegeben werden. Für die CBCT-Bildgebung sind Vorarbeiten für vergleichbare Automatismen zwischen RADCONTROL und CONEBEAM vorhanden; die voll-

ständige Implementierung ist aber noch in Arbeit. Im Bildbetrachter sind weitere Funktionen verfügbar, um ein Zielgebiet bildgeführt im Isozentrum des Strahlungsfeldes zu positionieren. Dafür wird zunächst die Lage des Zentralstrahls berechnet und angezeigt (rotes Kreuz in Abbildung 7), wobei dessen rotationswinkelabhängige Variation berücksichtigt wird (siehe Kapitel 6.1.6). Dies erforderte eine Erweiterung des Moduls zur Steuerung des Flachbilddetektors, indem Parameter der Strahlungsfeldgeometrie (siehe Tabelle 1) in die zugehörige Initialisierungsdatei eingefügt und eine zusätzliche Initialisierungsdatei für die rotationswinkelabhängige Zentralstrahlvariation integriert wurden. Nun kann der Nutzer das gewünschte Isozentrum anvisieren und die Bestrahlungsfeldgröße durch Auswahl eines virtuellen Sekundärkollimators abschätzen (grünes Kreuz oder Fadenkreuz mit jeweiligem Durchmesser des Sekundärkollimators in Abbildung 7). Daraus können neue Koordinaten für das 3D-Positioniersystem berechnet und direkt angefahren werden. Die Berechnungen können anhand eines CR-Bildes (Annahme: Verschiebung innerhalb Isozentrumsebene ohne Tiefenänderung) und orthogonaler CR-Bilder erfolgen. Damit können etablierte Abläufe der humanen Strahlentherapie am Therapiesimulator (z. B. Planung der Applikation opponierender Gegenfelder) und Linearbeschleuniger (z. B. Patientenpositionierung, Bestrahlungsverifikation) auch bei präklinischen in-vivo Experimenten eingesetzt werden. Eine detaillierte Beschreibung der zugrunde liegenden Aufnahmegeometrie und verwendeten Rechenalgorithmen ist in Kapitel 6.2.6 zu finden (Römhild 2017).

4. Die Bildkorrektur- und Bildrekonstruktionssoftware CONEBEAM

4.1. Ausgangssituation

Zur Durchführung einer Röntgenbildgebung am SAIGRT wurden Protokolle definiert, mit denen zuerst Rohdaten unter Verwendung der Steuerungssoftware RADCONTROL automatisiert aufgenommen werden (siehe Tabelle 7 und Kapitel 3). Dabei wurden verschiedene Eigenschaften der an der Bildgebung beteiligten Komponenten berücksichtigt (Standort Dresden):

1. Flachbilddetektor: Der Flachbilddetektor sollte gemäß Herstellerangaben zur Bildgebung mit maximal 80 kV Röhrenspannung und begrenztem Röhrenstrom bestrahlt werden, um strahlenbedingten Schäden vorzubeugen und eine lange Haltbarkeit zu ermöglichen (Hamamatsu 2009). Sein Grauwertbereich von 12 Bit (siehe Tabelle 1), d. h. der in Bildsignal umsetzbare Dosisbereich, sollte für ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis und einen optimalen Kontrast möglichst ausgenutzt werden. Dies erfordert eine hohe Bildgebungsdosis, die im Sinne des Strahlenschutzes für das Versuchstier jedoch zu minimieren ist. In Abwägung dessen wurden neun Protokolle mit drei Röhrenspannungen und je drei Röhrenströmen (niedrig, mittel, hoch) festgelegt, so dass etwa ein Sechstel sowie ein und zwei Drittel des Grauwertbereiches verwendet werden. Dabei sorgen geringe Röhrenspannungen wegen des stärkeren Einflusses des fotoelektrischen Effekts und den damit verbundenen größeren Unterschieden in der materialabhängigen Schwächung von Röntgenstrahlung für einen besseren Kontrast. Der Flachbilddetektor zeigt während des Betriebes einen veränderlichen Dunkelstrom, dessen Ursache Temperaturunterschiede sein können (Tillner 2009). Hinzu kommen so genannte Geisterbilder, d. h. das aktuelle Bild enthält Informationen aus vorigen Bildern, allerdings ist deren Beitrag mit maximal 0,05 % sehr gering (Uhlmann et al. 2008). Um den Dunkelstrom zu korrigieren, wird dieser aktuell bei jeder Bildgebung während der Vorwarnzeit der Röntgenanlage bestimmt.
2. Röntgenanlage: Die Bestrahlungszeit der Röntgenanlage ist sekundengenau einstellbar und muss mindestens 2 s betragen. Aufgrund von Schaltvorgängen ist das Strahlungsfeld innerhalb der ersten und letzten Zehntelsekunden jeder Bestrahlung inkonstant, weshalb eine Bestrahlungszeit von 4 s für eine stabile CR-Bildgebung festgelegt wurde.
3. Gantryrotation: Für eine gleichmäßige, stoß- und vibrationsfreie Gantrybewegung sind Beschleunigungsrampen der Servomotoren zum Anfahren und Abbremsen notwendig, die wenige Grad Rotationswinkel beanspruchen. Um eine 360° Rotation mit konstanter Geschwindigkeit für die CBCT-Bildgebung zu erhalten, wurden daher je 10° Vor- und Nachlauf hinzugefügt und die eigentliche Bestrahlungszeit von 60 s entsprechend verlängert.

Die Rohdaten bestehen aus einer Vielzahl von Dunkelstrom- und Röntgenprojektionsbildern (TIF-Format) und einer Logdatei (Textformat) mit aufnahme- und objektbezogenen Informationen sowie Zeitpunkten mit Bildnummern und Rotationswinkeln, die in einem gemeinsamen Dateordner gespeichert sind. Um daraus die finalen CR- und CBCT-Bilder zu erzeugen, wird eine Bildkorrektur- und Bildrekonstruktionssoftware benötigt. Für deren Programmierung wird die Programmiersprache Python (Python Software Foundation) eingesetzt, die für den Zweck der Bildverarbeitung einige Vorteile bietet. Als Multiparadigmensprache mit Open-Source-Lizenz kann Python problemlos und frei für objektorientierte Programmierung genutzt werden. Die große Standardbibliothek umfasst zahlreiche vorbereitete Funktionen, die verschiedene Datentypen unterstützen und diese dynamisch verwalten (im Gegensatz zur statischen Typprüfung in C++). Diverse weitere Bibliotheken sind ebenfalls frei verfügbar und können mit Hilfe der internen Paketverwaltung hinzugefügt werden. Für numerische Operationen und visuelle Darstellung im Bereich der Wissenschaft werden oft die Bibliotheken NUMPY, SCIPY und MATPLOTLIB verwendet. Zur Erstellung von GUIs wird durch die Anbindung PYQT erneut auf die Klassenbibliothek QT (The Qt Company) zurückgegriffen (siehe Kapitel 3.1). Die Arbeit mit medizinischen Bilddaten im DICOM-Standard wird durch die Bibliothek PYDICOM ermöglicht. Zudem können eigene Bibliotheken und Module ergänzt werden, die alternativ in der Programmiersprache C geschrieben sein können. Python bietet weiterhin flexible Ausgabemöglichkeiten, zum Beispiel neben Textausgabe und Dateierzeugung in unterschiedlichen Formaten auch mehrdimensionale Plots, Visualisierungen sowie Animationen, die hilfreich bei der Bildverarbeitung und -anzeige sind. Die Programmierung selbst ist recht einfach, zeitsparend und intuitiv mit übersichtlicher Quelltextstruktur, weshalb Python leicht erlernbar und weit verbreitet ist. Eine umfangreiche Ausnahmebehandlung sorgt für robuste und sichere Anwendungen. Python ist eine interpretierte Programmiersprache, die keiner Kompilierung bedarf, so dass sie auch als Skriptsprache verwendet oder als Modul in andere Programmiersprachen eingebettet werden kann. Ein einfaches Werkzeug für die Benutzung und Programmausführung ist der Kommandozeileninterpreter PYTHON SHELL. Für die Programmentwicklung steht die Entwicklungsumgebung SPYDER zur Verfügung, die betriebssystemunabhängig einsetzbar bereits viele Bibliotheken beinhaltet und einfach erweiterbar ist. Ihre anpassungsfähige Nutzeroberfläche ist gegliedert in mehrere für die Programmierung nützliche Bereiche wie den Editor, den Debugger, den Objekt- und Variableninspektor sowie die integrierten Kommandozeileninterpreter PYTHON SHELL und IPYTHON. Auch die Verbindung zu QT zur GUI-Erstellung und -Programmierung ist inhärent vorhanden.

4.2. Version 1 am Standort Dresden

Die Bildkorrektur- und Bildrekonstruktionssoftware CONEBEAM für das SAIGRT wurde beginnend ab dem Jahr 2013 entwickelt und im Wesentlichen von Steffen Löck programmiert. Als Entwicklungsumgebung diente SPYDER 3.1 in Verbindung mit QT 4.8.4, wobei Python in der Version 2.7.5 verwendet wurde. Angepasst an den Arbeitsplatz-PC zum damaligen Zeitpunkt (siehe Tabelle 5) wurde CONEBEAM zunächst für WINDOWS XP PROFESSIONAL 32-Bit erstellt. Allerdings ist der belegbare Arbeitsspeicher dann auf 2 GB begrenzt, wodurch insbesondere die Größe des zu rekonstruierenden CBCT-Volumens limitiert wird. Zudem ist der Arbeitsplatz-PC ungeeignet, aufwändige Bildverarbeitungen in für präklinische in-vivo Experimente vertretbarer Rechenzeit (maximal 10 min) durchzuführen. Daher wurde ein zweiter, leistungsfähigerer PC am SAIGRT installiert und über eine LAN-Direktverbindung mit dem Arbeitsplatz-PC verbunden, um die Rohdaten schnell zu transferieren. Zwar benötigt die Datenübertragung etwa 2,5 min zusätzlich, aber die Bildverarbeitungsprozesse selbst sind vielfach beschleunigt und erfordern nur wenige Minuten Rechenzeit (Römhild 2017). Außerdem verfügt der zweite PC über das Betriebssystem WINDOWS 7 PROFESSIONAL 64-Bit, so dass CONEBEAM darauf umgestellt und damit die Arbeitsspeicherbegrenzung irrelevant wurde.

Ziel bei der Entwicklung von CONEBEAM war es auch, die Bildkorrektur und -rekonstruktion ähnlich wie bei medizinischer Bildgebungssoftware weitestgehend automatisiert zu gestalten. Daher ist der Programmablauf einfach gegliedert und kann über wenige übersichtliche GUIs gesteuert werden, wobei kaum Nutzerinteraktionen erforderlich sind. Die Hauptnutzeroberfläche (siehe Abbildung 8) weist nur zwei Schaltflächen für die beiden Schritte einer CBCT-Rekonstruktion und eine Menüleiste gemäß dem WINDOWS-Standard auf. Letztere beinhaltet die Möglichkeit zur Berechnung eines CR-Bildes, Bildbetrachter zur Darstellung von CR- und CBCT-Bildern sowie Zusatzfunktionen zur Konfiguration.



Abbildung 8: Hauptnutzeroberfläche von CONEBEAM (Version 1 am Standort Dresden).

4.2.1. Berechnung eines CR-Bildes

Die Berechnung eines CR-Bildes aus den Rohdaten wird über einen entsprechenden Menüpunkt gestartet. Der Nutzer muss lediglich den gemeinsamen Dateiordner der Rohdaten angeben, die anschließende Bildverarbeitung findet innerhalb weniger Sekunden automatisiert statt und endet mit der Rückkehr zur Hauptnutzeroberfläche:

1. Einlesen der Logdatei: Zu Beginn wird die Logdatei der Rohdatenaufnahme eingelesen, damit die Aufnahmeparameter (z. B. Protokoll, Fokus-Detektor-Abstand, Tisch und Position der Lagerung) und objektbezogenen Daten (z. B. Name, Identifikationsnummer) in den DICOM-Header übertragen werden können. Einzelne Aufnahmeparameter werden darüber hinaus als Basis für nachfolgende Bildkorrekturen benötigt.
2. Dunkelstromberechnung (siehe Abbildung 9A): Nun wird der aktuelle Dunkelstrom aus den während der Vorwarnzeit der Röntgenanlage aufgenommenen Rohdaten bestimmt. Dafür wird aus 60 aufeinander folgenden Einzelbildern aus 2 s Aufnahmezeit ein Mittelwertbild berechnet.
3. Detektorspezifische Bildkorrekturen (siehe Abbildung 9B und C): Danach wird das finale CR-Bild aus den in der Mitte der Bestrahlungszeit mit konstantem Strahlungsfeld aufgenommenen Rohdaten bestimmt. Dafür wird zuerst aus 60 aufeinander folgenden Einzelbildern aus 2 s Aufnahmezeit ein Mittelwertbild berechnet und das Mittelwertbild des Dunkelstromes subtrahiert. Anschließend erfolgt eine Grauwerttransformation mittels einer Lookup-Tabelle, welche abhängig von Röhrenstrom und -spannung sowie dem Fokus-Detektor-Abstand angewandt wird. Dadurch wird das inhomogene Ansprechvermögen der Fotodiodenmatrix ausgeglichen, das durch die Aufteilung in 16 Felder mit Verstärkerelementen (zwei horizontalen Reihen mit je acht Elementen in Abbildung 9A:) sowie inhärent diodenspezifisch besteht. Zuletzt werden defekte Pixel korrigiert, indem deren Grauwerte durch den medianen Grauwert benachbarter Pixel ersetzt werden. Defekte Pixel sind fertigungsbedingt vorhandene oder während des Betriebes auftretende lokale Schäden in der Fotodiodenmatrix, die einen von der Bildgebungs-dosis unabhängigen Grauwert liefern (z. B. Grauwert 0 bei defekten Zeilen und Spalten, die in Abbildung 9B dunkler zu sehen sind). Im Fall des verwendeten Flachbilddetektors können solche Defekte auch das Ansprechvermögen benachbarter Pixel beeinflussen (Hamamatsu 2009).
4. Speicherung: Abschließend wird das finale CR-Bild mit den objekt- und aufnahmebezogenen Informationen im DICOM-Format im gemeinsamen Dateiordner gespeichert.

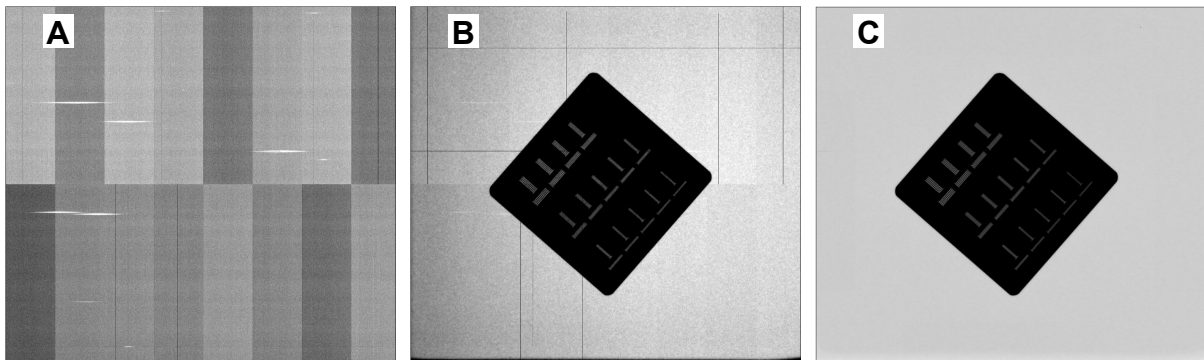


Abbildung 9: Berechnung eines CR-Bildes mit CONEBEAM am Beispiel eines Bleistrichrasters (Typ L659037, PTW Freiburg GmbH): (A) Rohdaten-Einzelbild aus Vorwarnzeit (Dunkelstrom), (B) Rohdaten-Einzelbild aus Bestrahlungszeit und (C) finales CR-Bild nach detektorspezifischen Bildkorrekturen.

4.2.2. Rekonstruktion eines CBCT-Datensatzes

Die Rekonstruktion eines CBCT-Datensatzes aus den Rohdaten erfolgt in zwei konsekutiven Schritten, nämlich der Korrektur der Röntgenprojektionen und der Kegelstrahlrekonstruktion. Der Nutzer startet diese Schritte über die beiden Schaltflächen in der Hauptnutzeroberfläche und wird jeweils mittels einer eigenen GUI durch die Bildverarbeitung geführt (siehe Abbildung 10), wobei die Reihenfolge streng vorgegeben ist. Über einen Menüpunkt besteht jedoch die Möglichkeit, bereits korrigierte Projektionsdaten zu laden und damit eine neue Rekonstruktion durchzuführen, zum Beispiel mit geänderten Rekonstruktionsparametern.

Die Korrektur der Röntgenprojektionen verläuft ähnlich wie die Berechnung eines CR-Bildes (siehe Kapitel 4.2.1). Der Nutzer muss den gemeinsamen Dateordner der Rohdaten angeben und kann optional ein FOV zur Reduktion des Speicherplatzes festlegen. Die anschließende Bildverarbeitung findet automatisiert statt:

1. Einlesen der Logdatei: Aus der Logdatei werden die aufnahme- und objektbezogenen Informationen eingelesen, um diese in den DICOM-Header zu übertragen. Zudem werden die Zeitpunkte mit Bildnummern und Rotationswinkeln der Aufnahme gesammelt, die während der Gantryrotation mit konstanter Geschwindigkeit (d. h. außerhalb des Stillstandes sowie Vor- und Nachlaufs) erfasst wurden. Da auch die Bildwiederholfrequenz des Flachbilddetektors konstant ist, wird mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate eine lineare Regression berechnet. Daraus werden die den Rotationswinkeln 0° und 360° am nächsten liegenden Bildnummern einschließlich zugehöriger exakter Rotationswinkel ermittelt und auch das Winkelinkrement für jede dazwischen liegende Röntgenprojektion bestimmt.

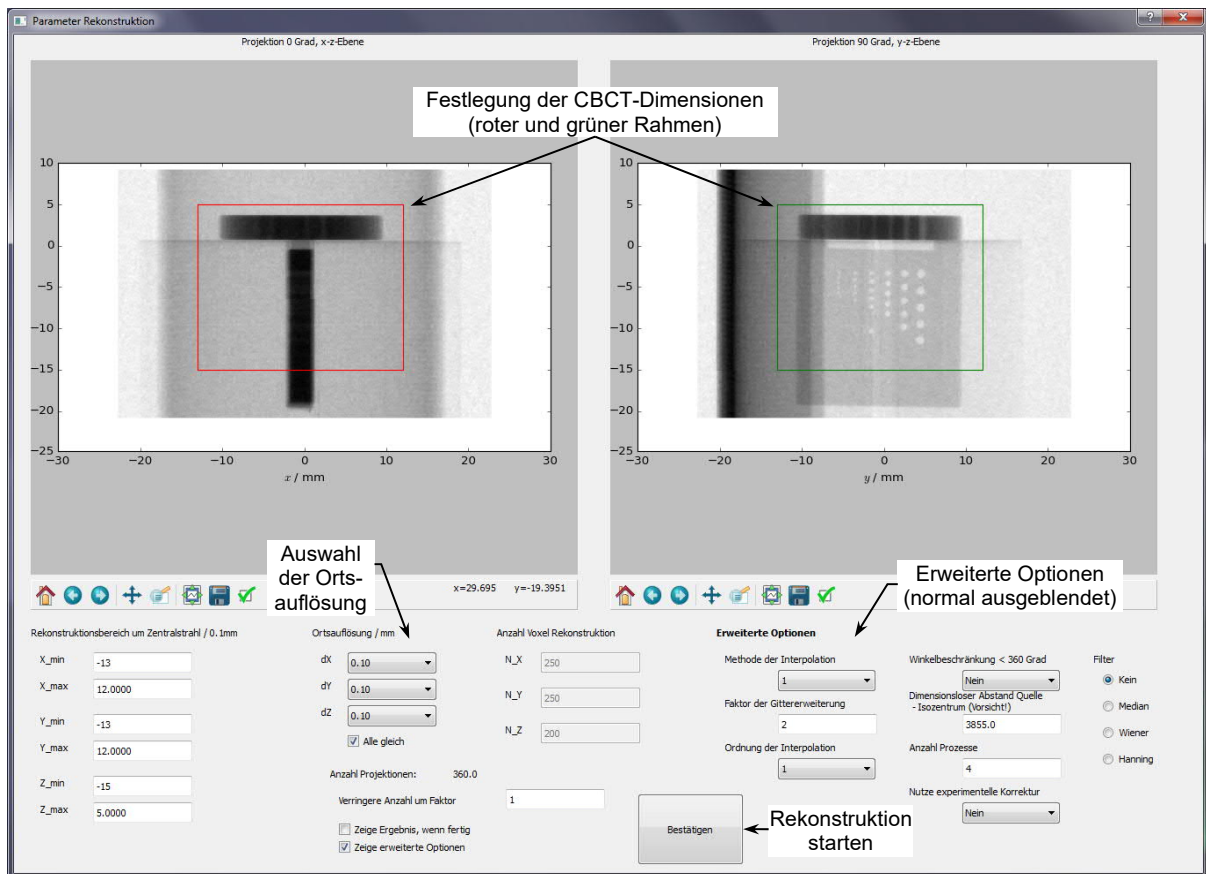


Abbildung 10: GUI des Schrittes Kegelstrahlrekonstruktion in CONEBEAM.

2. Dunkelstromberechnung: Aus 60 aufeinander folgenden Einzelbildern aus 2 s Aufnahmezeit während der Vorwarnzeit der Röntgenanlage wird ein Mittelwertbild berechnet.
3. Detektorspezifische Bildkorrekturen: Nacheinander werden alle Projektionen mit den zuvor ermittelten Bildnummern zwischen 0° und 360° Rotationswinkel eingelesen. Bei jedem Bild wird das Mittelwertbild des Dunkelstromes subtrahiert, die Grauwerte werden mittels der entsprechenden Lookup-Tabelle (abhängig von Röhrenstrom und -spannung sowie Fokus-Detektor-Abstand) transformiert und defekte Pixel korrigiert.
4. Rotationswinkelabhängige Korrektur der Bildposition: Verformungen der Gantry während der Rotation führen zu Verschiebungen des Schnittpunktes von Zentralstrahl und Detektorebene und damit zu Variationen der Abbildung des Isozentrums auf dem Flachbilddetektor. Um die entstehende Unschärfe in der CT-Rekonstruktion zu minimieren, wird rechnerisch die Bildposition jeder Röntgenprojektion rotationswinkelabhängig so verschoben, dass sich eine konstante Abbildung des Isozentrums ergibt (siehe Kapitel 6.2.2). Dabei wird auch das optionale FOV angewandt und die Bildgröße entsprechend zugeschnitten.

5. Speicherung: Die korrigierten Röntgenprojektionen werden abschließend im TIF-Format in einem neuen Dateiordner gespeichert. Dieser trägt denselben Namen wie der gemeinsame Dateiordner mit einem Anhang „_corr_#“, um den Unterschied zu den Rohdaten zu verdeutlichen (# entspricht Nummer der Korrektur). Hinzu kommt eine Textdatei mit den Metadaten der Korrektur wie dem FOV, der Bildanzahl, dem Rotationswinkel des ersten Bildes, dem Winkelinkrement sowie den aufnahme- und objektbezogenen Informationen.

Damit ist die Basis für die Kegelstrahlrekonstruktion geschaffen. Der Nutzer hat in der zugehörigen GUI (siehe Abbildung 10) die Möglichkeit, die Dimensionen des CBCT-Bildstapels grafisch oder durch Vorgabe von Koordinatenbereichen festzulegen und die Ortsauflösung zu wählen. Zudem können über erweiterte Optionen zum Beispiel Filter- oder Interpolationsmethoden adaptiert werden, jedoch sind hierfür Voreinstellungen für eine schnelle Bildverarbeitung und gute Bildqualität hinterlegt. Nach Bestätigung der Eingaben wird die Kegelstrahlrekonstruktion durchgeführt, wofür ein Algorithmus zur gefilterten Rückprojektion (Feldkamp et al. 1984; Kak & Slaney 1988) implementiert wurde. Der prinzipielle Ablauf kann in zwei wesentliche Rechenschritte unterteilt werden, die unter Verwendung der in Kapitel 6.1.1 definierten Koordinatensysteme kurz erläutert werden sollen. Im ersten Schritt werden gefilterte Projektionen $Q_f(\varphi, x, y)$ durch Faltung der aufgenommenen Röntgenprojektion $Q(\varphi, x, y)$ mit einem Rampenfilter $h(x)$ nach Gleichung (4-1) berechnet (siehe Abbildung 11, Zeilen 1 und 2):

$$Q_f(\varphi, x, y) = \left(\frac{FIA}{\sqrt{FIA^2 + x^2 + y^2}} Q(\varphi, x, y) \right) * h(x) \quad (4-1)$$

mit: *FIA*... Fokus-Isozentrum-Abstand

Die Faltung erfolgt separat für jede Pixelzeile und wird in der Software ermittelt durch schnelle Fourier-Transformation von Projektion und Rampenfilter vom Orts- in den Frequenzraum, Multiplikation beider Funktionen im Frequenzraum und abschließende Rücktransformation in den Ortsraum, wobei nur der Realteil relevant ist. Der Vorfaktor dient zur Wichtung aller Pixel der aufgenommenen Röntgenprojektionen in der Kegelstrahlgeometrie. Im zweiten Schritt werden die gefilterten Projektionen mittels der Gleichungen (4-2) bis (4-5) in der Kegelstrahlgeometrie rückprojiziert, wobei das Integral als Summe behandelt wird:

$$f(X, Y, Z) = \int_0^{2\pi} U^2(\varphi, X, Y) Q_f(\varphi, x(\varphi, X, Y), y(\varphi, X, Y, Z)) d\varphi \quad (4-2)$$

$$U(\varphi, X, Y) = \frac{FIA}{FIA - (-X \sin \varphi + Y \cos \varphi)} \quad (4-3)$$

$$x(\varphi, X, Y) = (X \cos \varphi + Y \sin \varphi) U(\varphi, X, Y) \quad (4-4)$$

$$y(\varphi, X, Y, Z) = Z U(\varphi, X, Y) \quad (4-5)$$

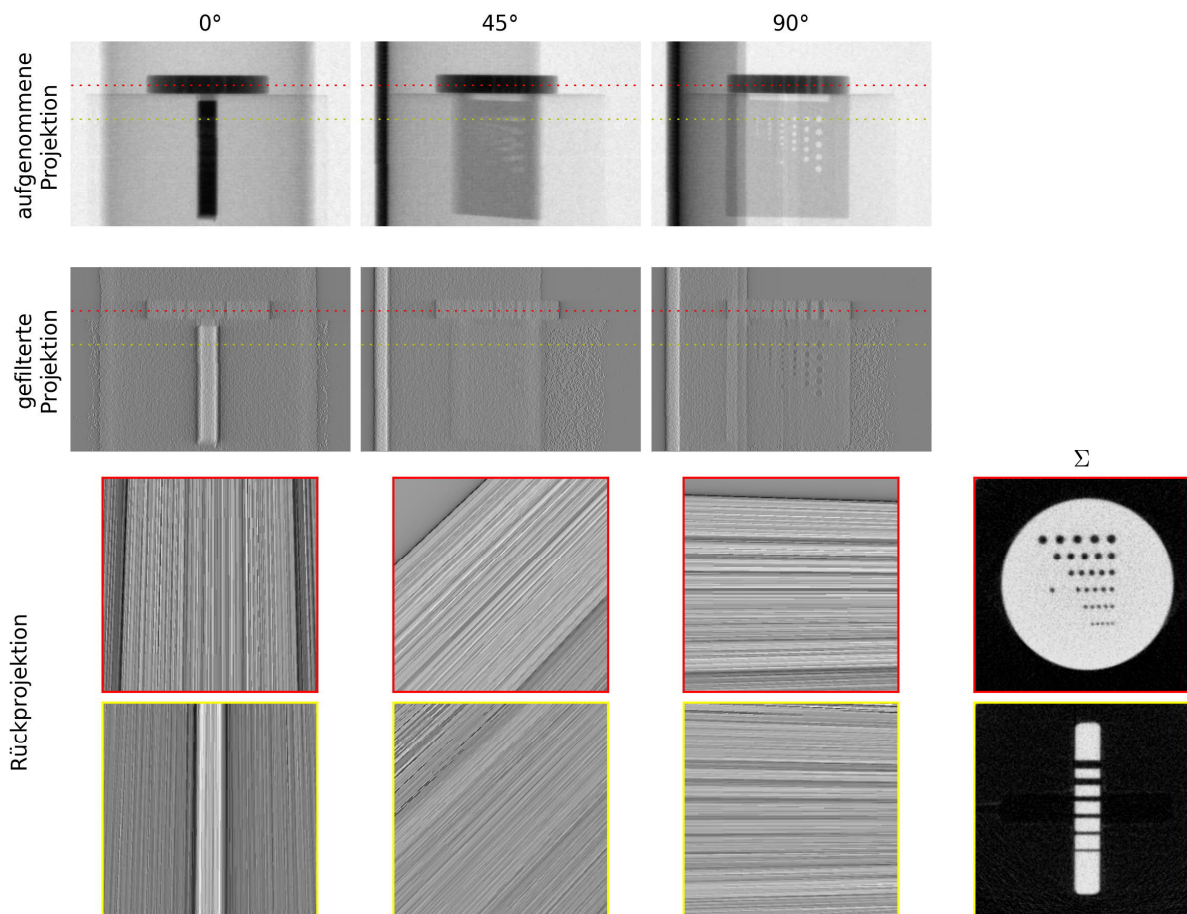


Abbildung 11: Schritte der Kegelstrahlrekonstruktion in CONEBEAM: Aufgenommene und gefilterte Projektionen nach Faltung für drei Rotationswinkel (Zeilen 1 und 2). Rückprojektionen in zwei verschiedenen Schichten für drei Rotationswinkel sowie über 360° summiert (Zeilen 3 und 4).

Dafür wird ein dreidimensionales, quaderförmiges Voxelgitter mit Dimensionen und Ortsauflösung gemäß Nutzerauswahl angelegt (Voreinstellung: kubische Voxel mit 0,1 mm Kantenlänge), in das die gefilterten Projektionen quasi kegelstrahlförmig verschmiert werden (siehe Abbildung 11, Zeilen 3 und 4). Die Grauwerte an den Gitterstellen werden dabei durch Interpolation berechnet, über alle Rotationswinkel summiert und final in die für die CT-Bildgebung typischen Hounsfield-Einheiten (engl. Hounsfield units – HU) konvertiert. Letzteres geschieht auf Basis bilinearer Zusammenhänge mit Schnittpunkt bei $HU = 0$, was per Definition dem Material Wasser entspricht. Diese Zuordnungen von Grauwert zu HU wurden abhängig von der Röhrenspannung durch Kalibrierung ermittelt (siehe Kapitel 6.2.3). Abschließend wird das Voxelgitter in Schichten zerlegt und diese jeweils als DICOM-Dateien in einem Unterverzeichnis mit Namen „reco_#“ (# entspricht Nummer der Rekonstruktion) innerhalb des Verzeichnisses der korrigierten Röntgenprojektionen gespeichert. Dabei müssen im Header neben aufnahme- und objektbezogenen Informationen auch geometrische Koordinaten hinterlegt

werden. Gemäß DICOM-Konvention wird ein rechtshändiges kartesisches Patientenkoordinatensystem verwendet, in dem die x-Achse von rechts nach links, die y-Achse von ventral nach dorsal und die z-Achse von kaudal nach kranial jeweils ansteigend verlaufen (NEMA 2016). Die Koordinaten des Voxelgitters werden daher abhängig von der in RADCONTROL angegebenen Ausrichtung des Kleintieres während der Bildgebung umgewandelt. Außerdem wird erneut eine Textdatei mit den Metadaten der Rekonstruktion gespeichert, die beispielsweise die Dimensionen und Ortsauflösung sowie die Einstellungen in den erweiterten Optionen beinhaltet.

Die Kegelstrahlrekonstruktion erfordert lange Rechenzeiten infolge der Ladevorgänge für die Projektionen und insbesondere der notwendigen Interpolationen innerhalb des Voxelgitters bei der Rückprojektion. Um die Rechenleistung des PCs dafür optimal zu nutzen, erfolgt die Rekonstruktion parallelisiert in möglichst vielen Threads, deren Teilergebnisse am Ende zusammengeführt werden. Einfluss auf die Rechenzeit haben zudem die Dimensionen und Ortsauflösung des CBCT-Bildstapels (je größer oder höher umso länger), daher sollten diese mit Bedacht vom Nutzer gewählt werden.

4.3. Standortübergreifende Version 2

Mit der Inbetriebnahme des SAIGRT am Standort Tübingen wurde auch hier die Bildkorrektur- und Bildrekonstruktionssoftware CONEBEAM benötigt. Jedoch war die einfache Übertragung und Verwendung von Version 1 wegen des geänderten Flachbilddetektors sowie der modifizierten Rohdatenaufnahme nicht möglich (siehe Kapitel 2.2 und 3.3 sowie Tabelle 7). Folglich wurden entsprechende Anpassungen und Erweiterungen vorgenommen und eine standortübergreifende Version 2 geschaffen. Entwicklungsumgebung sowie Python- und QT-Versionen blieben dabei unverändert. Ebenso wurden das Vorgehen und die Algorithmen zur Berechnung eines CR-Bildes und Rekonstruktion eines CBCT-Datensatzes beibehalten.

Im Quelltext von CONEBEAM wurde eine Unterscheidung der Standorte eingeführt. Die einzelnen Funktionen mussten dafür mit Variablen statt festen Größen versehen werden, um den Ablauf zu verallgemeinern. Die standortspezifischen Parameter und Einstellungen wurden in Initialisierungsdateien ausgelagert, die beim Programmstart geladen werden. Diese enthalten zum Beispiel die Pixelanzahlen der Flachbilddetektoren, die Bildanzahlen für die Dunkelstrom- und CR-Bild-Berechnung sowie die Funktionen der rotationswinkelabhängigen Korrektur der Bildposition und der HU-Kalibrierung. Dagegen wurden die Lookup-Tabellen in Unterordnern mit dem Namen des jeweiligen Standortes in Kurzform hinterlegt und die Posi-

tionen der defekten Pixel im Quellcode verankert, so dass während der Laufzeit der Software die korrekte Auswahl erfolgt. Darüber hinaus fand Berücksichtigung, dass die Rekonstruktion eines CBCT-Datensatzes basierend auf bei der Rohdatenaufnahme zugeschnittenen Röntgenprojektionen (nach FOV-Auswahl in RADCONTROL) durchführbar ist.

Im Rahmen der Entwicklung der standortübergreifenden Version der Steuerungssoftware RADCONTROL wurden die Funktionen der Bildgebung und bildgeführten Strahlentherapie am SAIGRT maßgeblich vereinfacht, indem eine Kommunikation mit CONEBEAM etabliert wurde (siehe Kapitel 3.4). Hierfür wurde neben dem Programmablauf von CONEBEAM über GUIs auch die Steuerung mittels Kommandozeilenbefehlen ermöglicht (Römhild 2017). Ein solcher Befehl muss eine definierte Nomenklatur aufweisen, um notwendige Parameter zu übergeben (siehe Abbildung 12). RADCONTROL generiert den Befehl nach Abschluss der Rohdatenaufnahme, setzt ihn in der WINDOWS-Konsole ab und überwacht diese bis zum Ende der Befehlsausführung. CONEBEAM wird via PYTHON SHELL gestartet, führt die Bildverarbeitung entsprechend der Parameter durch und signalisiert den Abschluss durch Rückgabe von „ENDE“ in der WINDOWS-Konsole. Die finalen CR-Bilder können so automatisch ohne Nutzereingriff berechnet und in RADCONTROL angezeigt werden. Die Implementierung der Rekonstruktion von CBCT-Datensätzen mittels Kommandozeilenbefehlen ist in Arbeit.

```
python G:/ConeBeam/CB.py DD 2D F:/Serie_17_07_18_161750.611 100 100 50
```

mit den jeweils durch ein Leerzeichen getrennten Parametern:

python	– startet die Python-Umgebung
G:/ConeBeam/CB.py	– Pfad und Programmdatei von <i>ConeBeam</i>
2D	– Zieldatensatz (2D = CR, 3D = CBCT)
DD	– Standort (DD = Dresden, TUT = Tübingen)
F:/Serie_17_07_18_161750.611	– Pfad der Bilddaten
100	– Z_{min} : longitudinaler Abstand vom Isozentrum / mm (nur für CBCT)
100	– Z_{max} : longitudinaler Abstand vom Isozentrum / mm (nur für CBCT)
50	– Y_{recmax} : sagittaler Abstand vom Isozentrum / mm (nur für CBCT)

Abbildung 12: Beispiel eines Kommandozeilenbefehls für den Start von CONEBEAM mittels WINDOWS-Konsole (Römhild 2017).

5. Die Bestrahlungsplanungssoftware μ -RAYSTATION 5

5.1. Ausgangssituation

Die individuelle Bestrahlungsplanung ist ein wichtiger Schritt des klinischen Ablaufs der Behandlung von Tumorpatienten. Dies erfordert in der Regel eine Bildgebung der Körperregion mit dem zu bestrahlenden Zielvolumen. Für einfache Bestrahlungstechniken, wie einzelne oder opponierende Stehfelder, werden die Bestrahlungsfelder meist anhand eines CR-Bildes am Therapiesimulator festgelegt und die je nach Dosisverschreibung zu applizierenden Monitoreinheiten vereinfacht durch einen tabellenbasierten Formalismus berechnet. Für komplexe Bestrahlungstechniken, wie multiple Stehfelder oder Bestrahlungsbögen mit homogener oder auch intensitätsmodulierter Dosisverteilung, ist eine Bestrahlungsplanungssoftware (engl. treatment planning software – TPS) erforderlich. Diese ermöglicht die Konturierung und Segmentierung von Zielvolumina und Risikoorganen auf Basis eines CT-Datensatzes, wobei häufig zusätzliche Bildgebungsmodalitäten mit weiteren relevanten Bildinformationen (z. B. MRT, PET) einbezogen werden. Zudem können Bestrahlungspläne erstellt werden, indem ein Modell des Bestrahlungsgerätes in dieser Software zur Konfiguration und Optimierung von Bestrahlungsfeldern (Strahlungsart und -energie, Feldrichtung, -form und -gewicht) verwendet wird. Dabei sorgt ein Algorithmus für eine möglichst realistische Berechnung der resultierenden dreidimensionalen Dosisverteilung entsprechend der Patientenanatomie und Feldparameter. Verschiedene Hilfsmittel zur Visualisierung der Dosisverteilung, wie Isodosen, Dosisprofile oder Dosis-Volumen-Histogramme (DVH), dienen abschließend zur Evaluation und dem Vergleich solcher Bestrahlungspläne.

Für das SAIGRT wurde anhand der dosimetrischen Messdaten aus der Kommissionierung ein tabellenbasierter Formalismus zur Berechnung von Bestrahlungszeiten für gewünschte Dosiswerte geschaffen (siehe Kapitel 6.3). Bezüglich einer TPS war im Gegensatz zur klinischen Anwendung für Kleintierbestrahlungsgeräte kein kommerzielles Produkt verfügbar, so dass umfassende Entwicklungsarbeit für eine eigene Lösung erforderlich ist (Verhaegen et al. 2014). Der erste Ansatz war es, den Funktionsumfang der bereits vorhandenen, hausintern entwickelten Software GEISTERR (Haase & Abolmaali 2012) zu erweitern, um diese als TPS für das SAIGRT zu verwenden (Tillner et al. 2016). GEISTERR dient eigentlich zur Koregistrierung und Analyse von Bilddaten unterschiedlicher Modalitäten wie CT, MRT, PET und Histologie und ist daher kompatibel zu gebräuchlichen Dateiformaten. Hierfür beinhaltet die Software verschiedene, weit verbreitete Open-Source-Lizenz-Bibliotheken, die geschickt verknüpft als GUIs und zur Visualisierung, für Datentransfer und -verarbeitung sowie für wis-

senschaftliche Berechnungen sorgen. GEISTERR ist damit fähig, die am SAIGRT aufgenommenen CBCTs zu importieren, eignet sich dank seiner zahlreichen Werkzeuge zur Konturierung von Zielvolumina und Risikoorganen und verfügt inhärent auch über Hilfsmittel, die eine Planevaluation erlauben würden. Um als TPS zu fungieren, wurde ein Modul zur Bestrahlungsplanerstellung ergänzt, das auf Basis der Geometrie des SAIGRT das Modellieren isozentrischer Felder einschließlich der Berechnung digital rekonstruierter Röntgenbilder (engl. digitally reconstructed radiograph – DRR) aus einem CBCT ermöglicht. Als notwendiger Bestandteil fehlte jedoch ein Dosisberechnungsalgorithmus. Durch den Weggang des Entwicklers und Programmierers von GEISTERR wurde dieser nicht mehr implementiert und generell die Fehlerbehebung, Wartung, Pflege und Weiterentwicklung der Software eingestellt.

Seit Mitte 2015 wurde daher ein anderer Ansatz verfolgt, indem in einer Kooperation durch den Hersteller RaySearch Laboratories AB deren klinische Bestrahlungsplanungssoftware RAYSTATION auch für Kleintierbestrahlungsgeräte verwendbar gestaltet wurde. Kommerziell erhältlich ist RAYSTATION herstellerunabhängig als vollwertige, hochentwickelte TPS für verschiedene klinische Bestrahlungsgeräte zur Applikation hochenergetischer Photonen und Elektronen (z. B. Linearbeschleuniger) als auch Partikeln wie Protonen und Kohlenstoffionen einsetzbar (RaySearch Laboratories AB 2016a). So wird die Software im Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden für die Bestrahlungsplanung an den Linearbeschleunigern und in der Protonentherapie genutzt. Durch Modifikationen und Erweiterungen ist RAYSTATION aber auch für Kleintierbestrahlungsgeräte und deren Orthovolt-Röntgenanlagen geeignet, was bereits 2013 gezeigt (van Hoof et al. 2013a) aber mangels Interessenten herstellenseitig nicht weiterverfolgt wurde. Durch die Kooperation wurde daraus nun die Bestrahlungsplanungssoftware μ -RAYSTATION 5 für das SAIGRT entwickelt. Vorteilhaft sind dabei die zahlreichen, inhärenten Funktionen speziell zur Bestrahlungsplanung und die vorhandene klinische Erfahrung bei der Softwarebedienung. Darüber hinaus ist es potenziell möglich, dieselbe TPS für die präklinische Forschung am SAIGRT und an der Protonentherapieanlage einzusetzen.

5.2. Funktionsumfang

Die Bestrahlungsplanungssoftware μ -RAYSTATION 5 entstand auf Basis einer Forschungsversion der klinischen RAYSTATION 5 und wurde im Wesentlichen von Rasmus Nilsson und Marcus Nordström vom Hersteller RaySearch Laboratories AB entwickelt (Nilsson 2017). Für den klinischen Gebrauch ist diese Version aber nicht zugelassen. Um den Größendimensionen einer Kleintierbestrahlung gerecht zu werden, wurden alle Werkzeuge und Algorithmen

in der Software auf eine minimale Größe von 0,1 mm mit wählbaren Abstufungen im Submillimeterbereich verkleinert (klinische Version: minimal 1 mm). Zudem wurde das zur Bestrahlungsplanung und Dosisberechnung erforderliche Maschinenmodell speziell auf Kleintierbestrahlungsgeräte angepasst (siehe Kapitel 5.3.1). Zur Speicherung und Verwaltung aller erzeugten Bestrahlungsplandaten werden Datenbanken benötigt, die analog zur klinischen Version durch SQL SERVER 2012 (Microsoft Corporation) zur Verfügung gestellt werden.

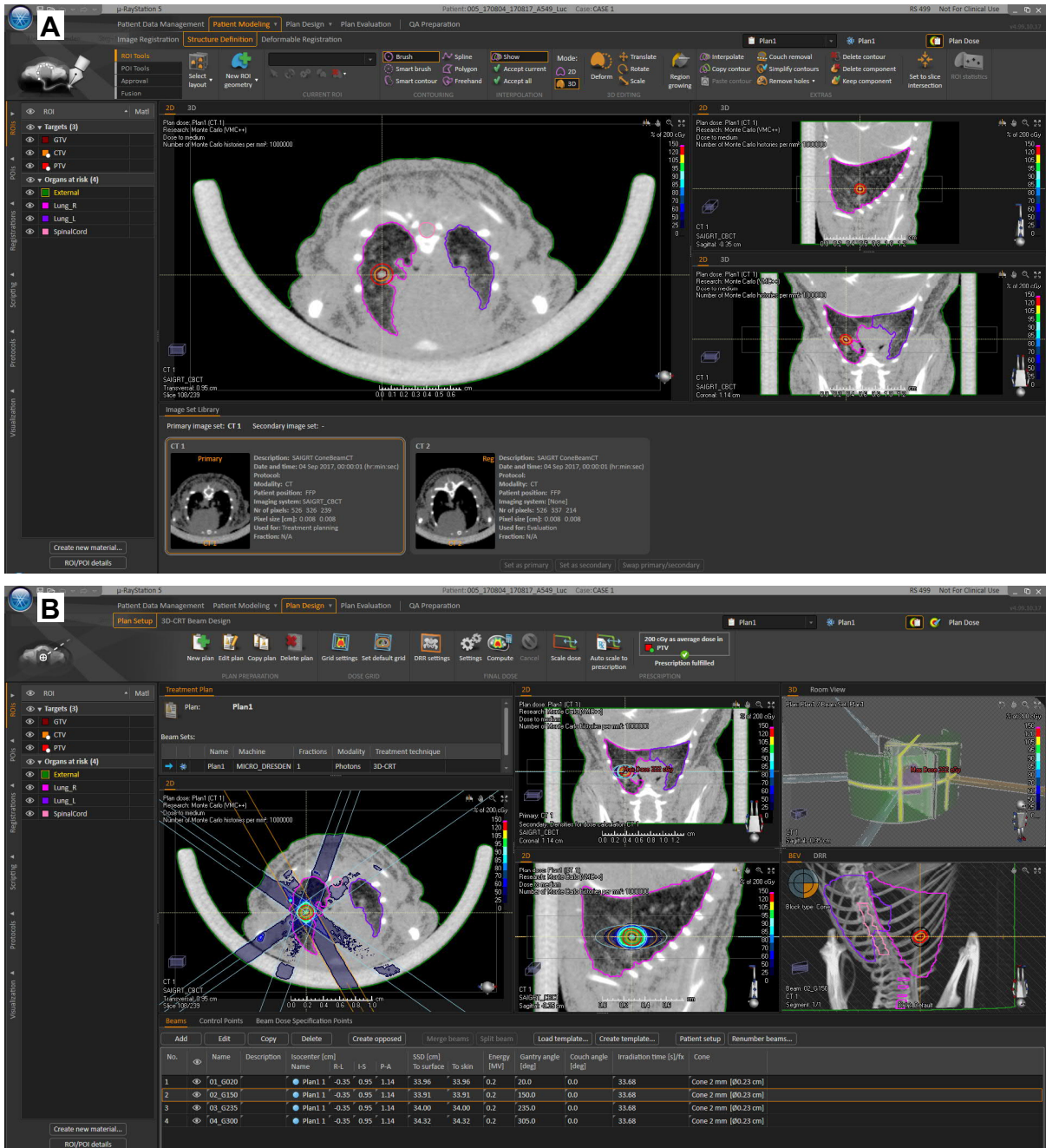


Abbildung 13: Aktivitäten in μ -RAYSTATION 5: (A) „Patient Modelling“ und (B) „Plan Design“.

Die Bestrahlungsplanung wird in der Hauptanwendung „RayStation Planning“ durchgeführt. Dazu dient eine übersichtliche grafische Nutzeroberfläche (siehe Abbildung 13), die durch Auswahl folgender Aktivitäten in der Kopfzeile dedizierte Werkzeuge für die schrittweise Abarbeitung des typischen Workflows bietet (RaySearch Laboratories AB 2016b; Nilsson 2017):

1. „Patient Data Management“: Hier erfolgt die Verwaltung der Patientendaten und deren Behandlungsfälle („Cases“). Dafür existieren Funktionen zum Bearbeiten und Löschen sowie Archivieren und Wiederherstellen neben den essentiellen Möglichkeiten zum Import und Export von DICOM-Daten (z. B. verschiedene Bildmodalitäten, Bestrahlungspläne). Zudem ist hier die patienten- und fallspezifische Bildserienbibliothek zu finden, in der modalitätenabhängige Eigenschaften verwaltet werden. So muss beispielsweise CT-Bildern, auf deren Basis Dosisverteilungen berechnet werden, ein CT-Modell zur korrekten Konversion der Hounsfield-Einheiten in physikalische Dichte und damit zur Materialzuordnung zugewiesen werden (siehe Kapitel 5.3.2). Darüber hinaus können zusammenhängende Bilddaten aus zeitaufgelöster (4D) oder kombinierter (z. B. PET-CT/-MRT) Bildgebung gruppiert werden, um die resultierenden Vorteile wie die Darstellung von Organbewegungen oder unterschiedliche Bildeindrücke optimal für die Bestrahlungsplanung zu nutzen.
2. „Patient Modelling“ (siehe Abbildung 13A): Diese Aktivität dient einerseits der Koregistrierung verschiedener Bildserien. Die rigide Koregistrierung ist manuell durch Werkzeuge zur dreidimensionalen Translation und Rotation sowie durch automatische Algorithmen (z. B. graustufen- oder punktbasiert) möglich. Für die deformierbare (elastische) Koregistrierung kann zwischen einem biomechanischen Verfahren nach Finite-Elemente-Methode und einem hybridbasierten Ansatz unter Verwendung von Bildintensitäts- und Anatomieinformationen gewählt werden. Flexible Anzeigeoptionen zur Darstellung der Bildfusionen in Form von Überblendungen, Bildvergleichen oder Geometriestatistiken unterstützen dabei den Nutzer, um optimale Ergebnisse zu erzielen. Andererseits werden in dieser Aktivität Zielvolumina und Risikoorgane konturiert und segmentiert sowie wichtige Punkte definiert (z. B. anatomischer Referenzpunkt, Isozentrum). Zur Konturierung in den Raumebenen stehen manuelle Hilfsmittel wie Pinsel wählbarer Größe, Spline- oder Polygonzug zur Verfügung, die teils intelligent gestaltet Grauwertgradienten erkennen und die Abgrenzung präzisieren. Quader, Zylinder und Kugeln können durch Vorgabe von Position und Größe gezeichnet werden. Möglichkeiten zur Konturvereinfachung und -interpolation sowie Autovervollständigung beschleunigen die Vorgänge. Zur Segmentierung kann auf (semi-)automatische Werkzeuge zurückgegriffen werden, die Schwellwertverfahren, Region Growing sowie atlas- oder modellbasierte Methoden verwenden. Erstellte Konturen können 2D und

3D verschoben, gedreht, skaliert und deformiert werden. Hinzu kommen Funktionen zur Vergrößerung oder Verkleinerung durch Ränder einschließlich Mengenalgebra (z. B. Vereinigung, Subtraktion, Schnittmenge), wobei die resultierenden Konturen als abgeleitet behandelt und bei Veränderung der Ursprungskontur einfach aktualisiert werden können. Auch die Übertragung von Konturen auf koregistrierte Bildserien ist unkompliziert realisierbar. Jede Kontur verfügt über verschiedene Eigenschaften, bei denen sich neben beispielsweise der Darstellungsform (Sichtbarkeit, Farbe, Art) und dem Typ (Zielvolumen, Risikoorgan, Hilfskontur) auch ein bekanntes Material zuweisen lässt. Dadurch werden die HU im CT mit dessen atomarer Zusammensetzung und physikalischer Dichte überschrieben, was die Genauigkeit der Dosisberechnung verbessern kann.

3. „Plan Design“ (siehe Abbildung 13B): In dieser Aktivität werden Bestrahlungspläne entworfen, wobei zur Erstellung das Planungs-CT und die Patientenlage zugeordnet werden müssen. Jeder Plan kann mehrere Teilserien („Beam Sets“) enthalten, für die unabhängig Bestrahlungsgerät und -technik sowie Verschreibung in Form von Fraktionszahl und Gesamtdosis bezogen auf ein Zielvolumen oder einen Referenzpunkt bestimmt werden. Jede Teilserie kann aus mehreren isozentrischen Stehfeldern oder Bestrahlungsbögen mit unterschiedlichen Rotationswinkeln und Sekundärkollimatoren bestehen. Dabei stehen für die Planerstellung Bibliotheken mit Vorlagen und automatisierten Protokollen zur Verfügung. Funktionen zum Hinzufügen, Editieren, Kopieren und Löschen dienen der Planverwaltung. Die Plangestaltung wird durch 2D- und 3D-Ansichten sowie individuell konfigurierbare DRRs unterstützt. Für die Dosisberechnung müssen eine Außenkontur und ein automatisch oder manuell festgelegtes Rechenraster (Größe, Position, Auflösung) vorhanden sein. Die Dosisverteilung wird dem Planungs-CT überblendet als farbige Linien oder Flächen dargestellt (z. B. absolute oder relative Isodosen), wobei zwischen Dosis des Planes und Dosis einzelner Felder gewählt werden kann. Die Normierung erfolgt entsprechend der Verschreibung, wobei Bestrahlungszeiten für die Röntgenanlage statt der für Linearbeschleuniger typischen Monitoreinheiten ausgegeben werden.
4. „Plan Evaluation“: Hier werden Bestrahlungspläne bewertet und verglichen, wofür Hilfsmittel wie DVH, Dosisstatistiken mit integrierbaren Zielvorgaben, Dosisprofile und -punkte sowie Vergleichs- und Differenzdarstellungen zur Verfügung stehen. Dosisverteilungen können skaliert und summiert, auf koregistrierte Bildserien einschließlich Deformierung übertragen und hinsichtlich ihrer Robustheit gegen Lagerungsunsicherheiten und anatomische Veränderungen bei der Applikation geprüft werden. Für externe Auswertungen können DVH und Dosisprofile im Text-Format exportiert werden.

5. „QA Preparation“: Diese Aktivität dient der Vorbereitung von Messungen zur patientenspezifischen Qualitätssicherung. Dafür werden verschiedene Phantome als Bildserien mit zugehörigen Konturen verwaltet, auf die Bestrahlungspläne übertragen und resultierende Dosisverteilungen neu berechnet werden können. Für den Vergleich mit entsprechenden Messungen können anschließend Dosisprofile oder -punkte extrahiert werden.

Zur Dosisberechnung wird in μ -RAYSTATION 5 ähnlich wie für Elektronenstrahlung von Linearbeschleunigern in der klinischen Version der voxelbasierte Monte-Carlo-Algorithmus VMC++ (Kawrakow & Fippel 2000) verwendet. Allerdings wurden die Grenzenergien für den Strahlungstransport auf 10 keV reduziert und die Auflösung des Rechenrasters in den Submillimeterbereich hinein verkleinert, um Strahlungsfelder von Orthovolt-Röntgenanlagen im Kleintiermaßstab realitätsnah simulieren zu können. Der Nutzer kann dabei die zu simulierende Photonenanzahl/mm² bezogen auf die Isozentrumsebene vorgeben, was einerseits die Rechenzeit bestimmt. Andererseits wird die statistische Dosisunsicherheit des Ergebnisses beeinflusst, die in der Software für jedes Bestrahlungsfeld als einfache Standardabweichung für alle Voxel mit einer Dosis von mehr als 50 % des Dosismaximums ablesbar ist. Zudem ist als Ausgabegröße neben dem Standard Dosis im Material auch Dosis in Wasser wählbar, was mittels entsprechender Konversionen umgerechnet wird (RaySearch Laboratories AB 2016a; Nilsson 2017).

μ -RAYSTATION 5 verfügt außerdem über die Fähigkeit, wiederkehrende Abläufe der Bestrahlungsplanung automatisiert anhand von Skripten auszuführen. Solche Skripte müssen in der Programmiersprache IronPython (.NET Foundation) geschrieben sein, einer Implementierung der Programmiersprache Python integriert in das .NET-Framework (Microsoft Corporation). Die Skriptverwaltung ermöglicht das Schreiben und Ändern, das Importieren und Löschen sowie die Zuordnung zu den Aktivitäten zur besseren Übersichtlichkeit. Eine schnelle, einfache Alternative der Skripterstellung abseits der Programmierung bietet der Skriptrekorder, der aufgezeichnete Aktionen des Nutzers zu einem Skript zusammenfügt. Die Ausführung der Skripte erfolgt durch Auswahl und Klick zum Starten, wobei Status und Abschluss einschließlich möglicher Fehler angezeigt werden (RaySearch Laboratories AB 2016c).

Weiterhin zeichnet sich die Software durch ein inhärentes Sicherheitskonzept aus, das Patient und Nutzer vor unbeabsichtigten Änderungen von Konfigurationen oder Bestrahlungsplänen und damit Fehlern bei der Applikation einer Bestrahlung schützt. Dazu gehört eine Verwaltung der Nutzer, die je nach Gruppenzugehörigkeit unterschiedliche Rechte besitzen. Hinzu kommen nutzerspezifische Bestätigungs- und Validierungsvorgänge zum Abschluss von Aktivitäten, die weitere Modifikation verhindern oder Warnungen auslösen.

Um μ -RAYSTATION 5 effektiv und zielführend einzusetzen, sind in der Anwendung „ClinicSettings“ diverse Voreinstellungen möglich. So können beispielweise Standards für die Dosis-einheit und Rechenrasterauflösung festgelegt werden. Zudem können DICOM-Schnittstellen für den Import und Export sowie Vorlagen für die Dokumentation der Bestrahlungspläne verwaltet werden. Da die umfassenden Softwarefunktionen einer herstellereigenen Lizenzierung unterliegen, ist auch hierfür die Ansicht und Konfiguration zugänglich. Darüber hinaus können Einstellungen zum Layout und zur Darstellung innerhalb der grafischen Nutzeroberfläche in der Hauptanwendung selbst vorgenommen werden, um ein einheitliches Aussehen und eine verbesserte Wiedererkennung zu erreichen (RaySearch Laboratories AB 2016b).

5.3. Basisdaten

Essentiell für eine korrekte Dosisberechnung ist die Beschreibung der geometrischen und dosimetrischen Eigenschaften des Strahlungsfeldes innerhalb von μ -RAYSTATION 5, wofür die Anwendung „RayPhysics“ zur Verfügung steht. Dabei repräsentiert das so genannte Maschinenmodell das Bestrahlungsgerät, was im klinischen Fall ein Linearbeschleuniger ist. Für diesen sind zuerst verschiedene allgemeine Einstellungen vorzunehmen, zum Beispiel die Geometrie der Gantry, Bewegungsrichtungen und -grenzen, Koordinatensysteme und erzielbare Dosisleistungen. Zudem muss die Ausstattung des Gerätes angegeben sowie Komponenten und Zubehör hinsichtlich Ihrer Geometrie und möglichen Bewegungen charakterisiert werden (z. B. Kollimationssysteme, Keile und Blöcke). Anschließend können Modelle für die mit dem Bestrahlungsgerät erzielbaren Strahlungsqualitäten erstellt werden, d. h. Photonen- und Elektronenstrahlungsfelder unterschiedlicher nomineller Energie. Dafür stehen eine Vielzahl relevanter geometrischer und dosimetrischer Feldparameter zur Verfügung, um Strahlungsquelle einschließlich Filterung, Kollimationssystem sowie das resultierende Strahlungsfeld zu beschreiben (z. B. Größen und Abstände, Energiespektrum, Absolutdosiskalibrierung, Feld- und Keilfaktoren, diverse Korrekturfaktoren). Die Software ist fähig, auf Basis dieser Feldparameter unter Verwendung des jeweiligen Dosisberechnungsalgorithmus die resultierende Dosisverteilung in Wasser und Luft zu berechnen. Daraus werden Tiefendosiscurven und Dosisquerprofile extrahiert, die mit importierten Ergebnissen der umfassenden dosimetrischen Basisdatenmessungen (meist im Wasserphantom) verglichen werden. Unterschiede können dabei durch entsprechende Modifikation der Feldparameter und anschließende Dosisneuberechnung minimiert werden, so dass final ein Modell des Bestrahlungsgerätes in der Software etabliert wird, das optimal dessen konstruktive Eigenschaften und die realen Messergebnisse im Strahlungsfeld widerspiegelt (RaySearch Laboratories AB 2015).

5.3.1. Maschinenmodellierung

In μ -RAYSTATION 5 wurden die Einstellungen und Feldparameter des Maschinenmodells für Linearbeschleuniger vom Entwickler dahingehend adaptiert, dass Kleintierbestrahlungsgeräte abgebildet werden können. Damit die Software möglichst universell einsetzbar ist, wurden dabei sowohl die röhrenförmigen Kollimatoren der beiden kommerziell erhältlichen Kleintierbestrahlungsgeräte (Xstrahl Inc. 2017; Precision X-Ray, Inc. 2019) als auch die flachen Kollimatoren des SAIGRT (siehe Abbildung 2B) berücksichtigt. Das entstandene Maschinenmodell bietet folgende Konfigurationsmöglichkeiten (Nilsson 2017; Dorn 2018; Nilsson 2018):

1. Allgemeine Einstellungen: Neben der Festlegung von Koordinatensystemen sind grundlegende geometrische Größen wie der Fokus-Isozentrum-Abstand notwendig. Für Bestrahlungsbögen kann die Rotationsrichtung und -geschwindigkeitsspanne eingestellt werden.
2. Strahlungsquelle: Die Röntgenröhre wird einerseits mittels eines Energiespektrums beschrieben, wobei die Röhrenspannung einige hundert kV betragen darf. Da Messungen hierfür nur schwer realisierbar sind, kann zum Beispiel auf Monte-Carlo-Methoden zur Simulation der Elektronenwechselwirkungen in der Anode und dabei emittierten Röntgenstrahlung zurückgegriffen werden. Für das SAIGRT wurde die Software SPEKCALC (Poludniowski & Evans 2007; Poludniowski 2007; Poludniowski et al. 2009) genutzt, um das Energiespektrum der für Bestrahlungen definierten Strahlungsqualität (siehe Kapitel 6.3.1) zu ermitteln (siehe Abbildung 14A). SPEKCALC ist frei erhältlich und wurde speziell zur Berechnung der Energiespektren von Röntgenröhren mit Wolframanoden eines Neigungswinkels von $6 - 30^\circ$, Röhrenspannungen von $40 - 300$ kV und Filtern unterschiedlicher Materialien (z. B. Aluminium, Beryllium, Kupfer, Luft) und Dicken entwickelt. Andererseits sind Größe und Form des Brennflecks sowie optional dessen Verschiebung gegenüber der idealen Zentralstrahlage anzugeben. Zwar muss die irreguläre Form (siehe Abbildung 14B) zweidimensional gaußförmig, elliptisch oder rechteckig angenähert werden, dennoch können Effekte wie unterschiedlich große Halbschatten parallel und orthogonal zur Elektronenbeschleunigungsrichtung infolge des Strichbrennfleckprinzips reproduziert werden (Granton & Verhaegen 2013). Zur Absolutdosiskalibrierung ist darüber hinaus ein Normalisierungsfaktor erforderlich, um Bestrahlungszeiten für gewünschte Dosen zu berechnen.
3. Kollimationssystem: Für jeden der austauschbaren Kollimatoren, in μ -RAYSTATION 5 als Cone bezeichnet, können Eintritt und Austritt unabhängig konfiguriert werden. Der Austritt, d. h. der dem Isozentrum am nächsten liegende Kollimator, ist zwingend erforderlich, hat einen runden Durchlassbereich (Standard bei allen Kleintierbestrahlungsgeräten) und wird als nicht durchdringbar für Strahlung angenommen. Für die flachen Sekundärkollimatoren

des SAIGRT ist dies ausreichend. Für die röhrenförmigen Kollimatoren kann zudem der Eintritt, d. h. der der Strahlungsquelle am nächsten liegende Kollimator, mit rundem oder rechteckigem Durchlassbereich beschrieben werden, um beispielsweise schräge Dosisquerprofile infolge von Brennfleckokklusion nachzubilden (Granton & Verhaegen 2013). Als Parameter für Ein- und Austritt sind die Fokus-Kollimator-Abstände, Längen (Rechteck) oder Durchmesser (Kreis) der Durchlassbereiche bezogen auf die Isozentrumsebene und deren laterale Verschiebungen gegenüber der idealen Zentralstrahlage vorgesehen. Da der Monte-Carlo-Algorithmus VMC++ basierend auf den Größen der Durchlassbereiche die Absolutdosis selbstständig skaliert, ist keine Eingabe gemessener Feldfaktoren vorgesehen. Dennoch kann jeder Kollimator mit einem Korrekturfaktor versehen werden.

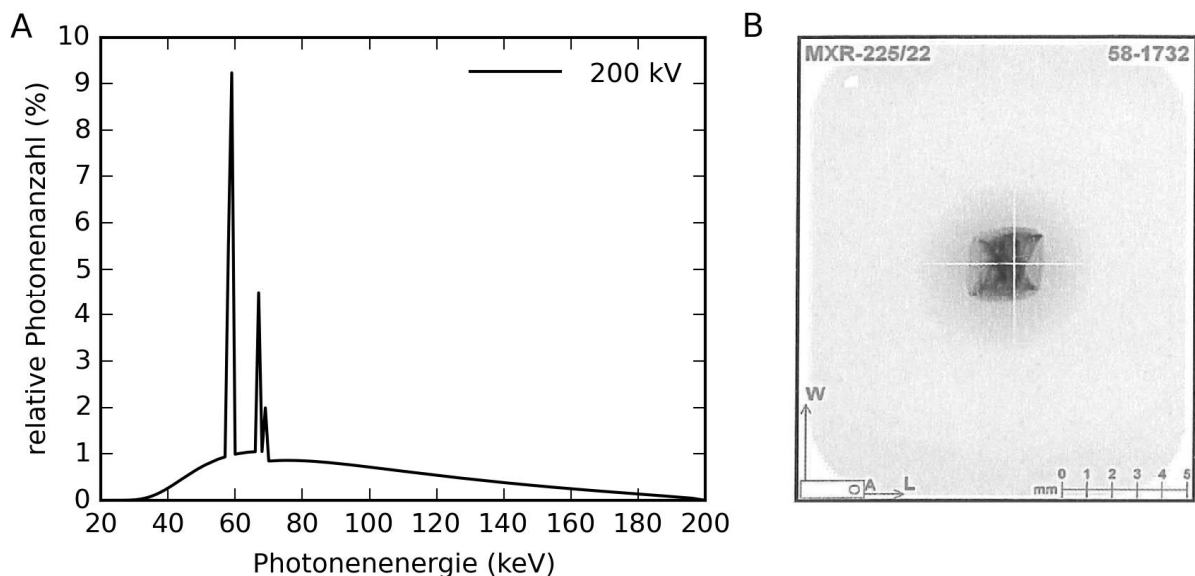


Abbildung 14: Modellierung der Röntgenröhre des SAIGRT in μ -RAYSTATION 5: (A) Energiespektrum der für Bestrahlungen definierten Strahlungsqualität (siehe Kapitel 6.3.1) berechnet mittels SPEKCALC (Poludniowski & Evans 2007; Poludniowski 2007; Poludniowski et al. 2009). (B) Aufnahme des großen Brennflecks aus dem Röhrenbegleitschein (Comet AG 2006). Modifiziert nach (Dorn 2018).

5.3.2. CT-Modellierung

Für die Monte-Carlo-Simulation von Strahlungstransport und Wechselwirkungen beim Durchdringen des Kleintieres zur Berechnung der Dosisverteilung ist es erforderlich, dass jedem Rechenrasterpunkt im CBCT eine Materialzusammensetzung zugewiesen wird. Das entsprechende Zuweisungsverfahren in μ -RAYSTATION 5 gleicht dabei genauso wie der Dosisberechnungsalgorithmus dem für Elektronenstrahlung in der klinischen Version. Hierfür wird anhand eines CT-Modells aus den Hounsfield-Einheiten der Voxel die physikalische Dichte

approximiert, gemäß der wiederum die Elementverteilung am jeweiligen Punkt aus einer internen Liste mit typischen Gewebearten und Metallen interpoliert wird. Hingegen werden für Voxel, die einer Kontur mit unmittelbar in der Aktivität „Patient Modelling“ zugeordnetem Material angehören (siehe Kapitel 5.2), unabhängig von den HU die für das Material hinterlegte atomare Zusammensetzung und physikalische Dichte verwendet. Dadurch können beispielsweise Bildartefakte überschrieben oder Phantome aus definierten Materialien (z. B. Wasserphantom) erzeugt werden (RaySearch Laboratories AB 2016a).

5.4. Validierung der Dosisberechnung

Der Monte-Carlo-Algorithmus VMC++ ist grundsätzlich fähig, realitätsnahe Dosisverteilungen im Röntgenenergiebereich zu berechnen (Terribilini et al. 2010). Der Hersteller hat dennoch eine umfassende Validierung von μ -RAYSTATION 5 mit Schwerpunkt Dosisberechnung durchgeführt (Nilsson 2017). Dabei wurden Simulationsergebnisse von μ -RAYSTATION 5 und VMC++ für verschiedene Röntgen-Strahlungsqualitäten und Feldgrößen mit sonst gleicher Bestrahlungsgeometrie und Materialzusammensetzung einerseits mit Simulationsergebnissen des Monte-Carlo-Algorithmus EGSNRC (Kawrakow et al. 2017) verglichen. EGSNRC gilt als zuverlässiger und bewährter Algorithmus, der bereits für eine Vielzahl ähnlicher Anwendungen eingesetzt wurde (Verhaegen et al. 2014). Andererseits wurden Simulationsergebnisse von μ -RAYSTATION 5 dosimetrischen Messergebnissen von einem kommerziellen Kleintierbestrahlungsgerät (Typ X-RAD 225Cx, Precision X-Ray, Inc.) gegenübergestellt, um auch das Maschinenmodell einzubeziehen. In allen Fällen wurden sehr gute Übereinstimmungen festgestellt (maximale Abweichungen 2 %), so dass μ -RAYSTATION 5 als TPS für Kleintierbestrahlungsgeräte wie das SAIGRT geeignet ist. Dies wurde unabhängig auch von Nutzern aus einer anderen Einrichtung bestätigt (Chiavassa et al. 2018).

6. Kommissionierung und Qualitätssicherung

Die Tätigkeiten zur Inbetriebnahme und Kommissionierung sowie zur Qualitätssicherung sind essentielle Bausteine für den erfolgreichen Einsatz des SAIGRT zur Durchführung präklinischer in-vivo Experimente mit Kleintieren. Standardisierte Messmittel und Methoden dafür stehen im Gegensatz zu klinischen Bestrahlungsgeräten jedoch nicht zur Verfügung, folglich mussten diese erst entwickelt werden. Dabei kann auf die Translation aus der Klinik in Verbindung mit einer Größenskalierung zurückgegriffen werden. Aufgrund des Pioniercharakters kommt der wachsende Erkenntnisgewinn über die Eigenschaften der Komponenten des SAIGRT und deren Zusammenwirken hinzu, der zu Anpassungen und Erweiterungen des Methodenspektrums führt. Die folgenden Kapitel beschreiben die am Standort Dresden etablierten Materialien und Methoden und damit erzielten Ergebnisse. Schrittweise werden das Strahlungsfeld charakterisiert, Basisdaten für die Bildgebung und Bestrahlung generiert und ein Qualitätssicherungsprogramm aufgebaut. Am Standort Tübingen wurden die Verfahren ebenfalls eingesetzt, teilweise modifiziert und ergänzt gemäß den dortigen Gegebenheiten.

6.1. Strahlungsfeldgeometrie

6.1.1. Definition von Koordinatensystemen

Für den Betrieb des SAIGRT sind bei Gerätebewegungen, Bildgebung und Dosimetrie geometrische Informationen wie Positionen, Lagebeziehungen und Abstände erforderlich. Hierfür wurden zwei rechtshändige kartesische Koordinatensysteme definiert, die ihren Ursprung jeweils im Isozentrum der Gantry haben (siehe Abbildung 15; DIN EN 61217 2015).

1. Ortsfestes Koordinatensystem für das 3D-Positioniersystem und die CBCT-Bildgebung:
 - X -Achse: Horizontale Bewegung orthogonal zur Rotationsachse bzw. links – rechts;
 - Y -Achse: Vertikale Bewegung orthogonal zur Rotationsachse bzw. anterior – posterior;
 - Z -Achse: Horizontale Bewegung parallel zur Rotationsachse bzw. kranial – kaudal.
2. Rotierendes Koordinatensystem der Gantry für die CR-Bildgebung und Dosimetrie:
 - x -Achse: Orthogonal zur Rotationsachse, parallel zur Achse der Elektronenbeschleunigung (inplane);
 - y -Achse: Parallel zur Rotationsachse und orthogonal zur Achse der Elektronenbeschleunigung (crossplane);
 - z -Achse: Orthogonal zur Rotationsachse und orthogonal zur Achse der Elektronenbeschleunigung (Tiefe).

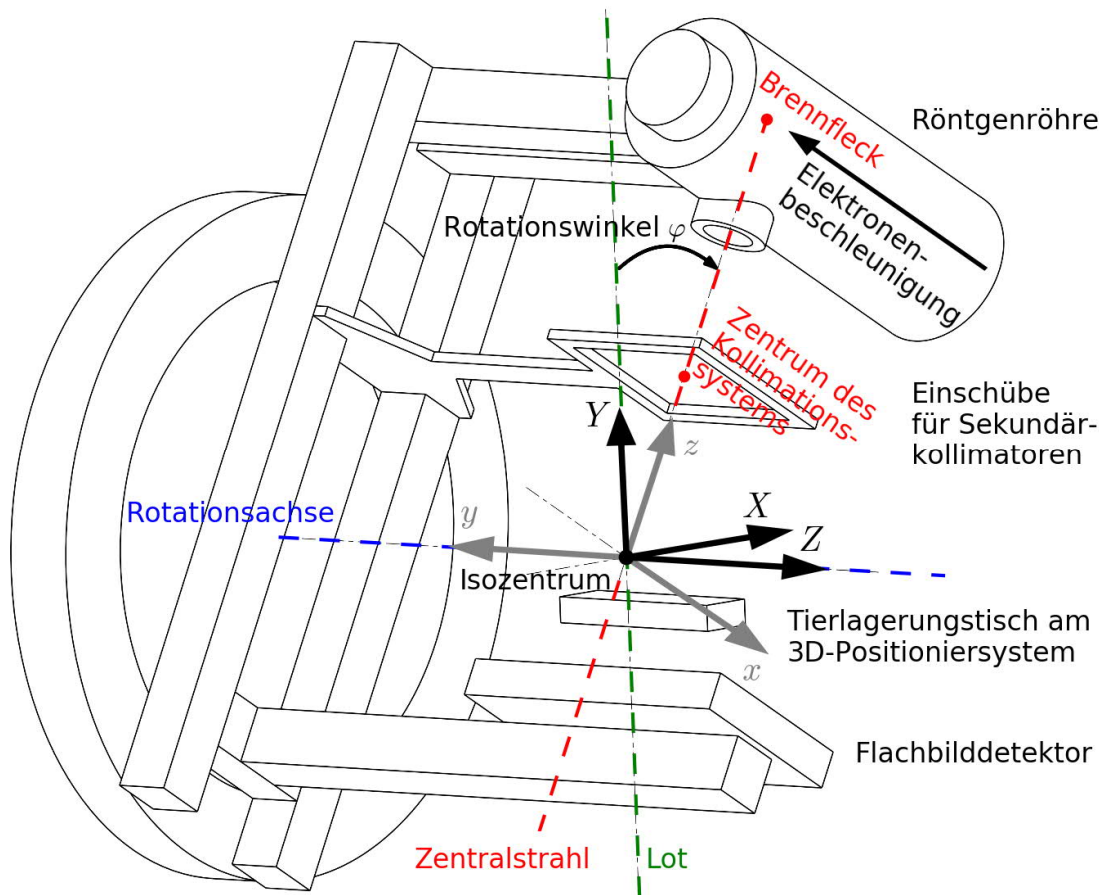


Abbildung 15: Schematische Darstellung der Gantry des SAIGRT mit ortsfestem Koordinatensystem (schwarz) und rotierendem Koordinatensystem (grau), modifiziert nach (Tillner et al. 2016).

6.1.2. Kalibrierung von Rotationswinkel und Rotationsgeschwindigkeit der Gantry

Zur Kalibrierung des Rotationswinkels der Gantry wurde diese bei 0° mittels einer Präzisionsrahmenwasserwaage lotrecht ausgerichtet und der Nullpunkt des antreibenden Servomotors festgelegt. Alle weiteren Rotationswinkel und die Rotationsgeschwindigkeit der Gantry ergeben sich durch korrekte Einstellung der Servomotorsteuerung, die basierend auf Herstellerangaben zum Übersetzungsverhältnis von Drehverbindung und Schneckenwelle sowie zur Winkelauflösung des Multiturngewerks im Servomotor vorgenommen wurde. Zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Funktion wurden Rotationswinkel von 90° , 180° , 270° und 360° mittels Rahmenwasserwaage und die Rotationsgeschwindigkeit durch Zeitmessung für eine 360° -Rotation mittels einer entsprechenden Funktion der Steuerungssoftware RADCONTROL (siehe Kapitel 3) basierend auf dem Systemzeitgeber des Arbeitsplatz-PCs bestimmt. Für den Servomotor des Drehtellers im Versorgungsmodul wurde ebenfalls der Nullpunkt festgelegt, um die korrekte Bewegung von Hochspannungsgenerator und Verbindungskabel

sicherzustellen. Wiederum durch Einstellung der Servomotorsteuerung erfolgt automatisch die synchrone Rotation beider Komponenten („Master-Slave-Verhältnis“).

6.1.3. Einstellung des Raumlasersystems

Das Raumlasersystem des SAIGRT besteht aus drei Kreuzlasern, von denen zwei gegenüberliegend an den Wänden und einer an der Decke des Strahlenschutzschrankes montiert sind. Sie verfügen über ein ausgefeiltes integriertes System an Stellschrauben zur manuellen Einstellung, womit die je zwei enthaltenen Linienlaser fokussiert und rotiert sowie in zwei Raumrichtungen gekippt und verschoben werden können. Ideal ausgerichtet verlaufen die Linienlaser innerhalb des ortsfesten Koordinatensystems wie folgt (siehe Abbildung 15):

1. Kreuzlaser an den Wänden:

Der „Horizontallinienlaser“ bildet eine Ebene aus X - und Z -Achse orthogonal zur Y -Achse.

Der „Vertikallinienlaser“ bildet eine Ebene aus X - und Y -Achse orthogonal zur Z -Achse.

2. Kreuzlaser an der Decke:

Der „Mittelinienlaser“ bildet eine Ebene aus Y - und Z -Achse orthogonal zur X -Achse.

Der „Vertikallinienlaser“ bildet eine Ebene aus X - und Y -Achse orthogonal zur Z -Achse.

Zuerst wurden die Horizontallinienlaser mittels Wasserwaage horizontal ausgerichtet und dann auf die Rotationsachse eingestellt. Dafür wurden orthogonal zur Rotationsachse an der Gantry im Zentrum des Drehlagers sowie orthogonal zu den Einschüben für Sekundärkollimatoren dünne Kunststoffplatten angebracht, um die Schnittpunkte der Linienlaser mit diesen Platten bei verschiedenen Rotationswinkeln zu markieren. Anhand dessen wurden die Linienlaser dann so lange verschoben, bis für alle Rotationswinkel derselbe Schnittpunkt getroffen wurde. Anschließend wurden der Mitten- und die Vertikallinienlaser mittels Wasserwaage lotrecht ausgerichtet. Der Mittelinienlaser wurde danach analog zu den Horizontallinienlasern auf die Rotationsachse justiert. Zuletzt wurden die Vertikallinienlaser auf die Symmetrieachsen der zylinderförmigen Röntgenröhre und der Einschübe für die Sekundärkollimatoren eingestellt. Diese stehen orthogonal zum Zentralstrahl und repräsentieren damit eine gute Näherung für dessen Lage. Da die ungefähre Position des Brennflecks der Röntgenröhre außen am Röhrenschutzgehäuse markiert ist, wurde bei der Einstellung des Raumlasersystems auch die Röntgenröhre nochmals justiert. So muss der Brennfleck bei den Cardinalwinkeln der Gantryrotation von dem Mittelinienlaser (0° , 180° , 360°) und den Horizontallinienlasern (90° , 270°) getroffen werden.

Mit dem Raumlasersystem ist die Positionierung mit einer Genauigkeit von etwa $\pm 0,5$ mm möglich. Daher kann es bei in-vivo Experimenten am SAIGRT für die Lagerung und Ausrichtung der Kleintiere im Isozentrum verwendet werden. Höhere Genauigkeiten sind durch den Einsatz von Bildführung erzielbar. Aber auch bei der Kommissionierung und Qualitätssicherung sowie der Technologieforschung ist es ein wertvolles Hilfsmittel für die Positionierung von Phantomen und Messmitteln.

6.1.4. Bestimmung der Lage des Zentralstrahls

Der Zentralstrahl eines Strahlungsfeldes ist definiert als geometrischer Strahl, der vom Fokuspunkt der Strahlungsquelle ausgeht und durch das Zentrum des Kollimationssystems verläuft (DIN 6814-8 2016). Die Sekundärkollimatoren sind außen quadratisch (siehe Abbildung 2B), so dass vier Richtungen beim Einlegen in die Einschübe möglich sind. Damit der Kollimatortausch problemlos funktioniert, sind die Einschübe als Übergangspassung mit geringer Restbeweglichkeit gefertigt. Auch die Zentren der runden Durchlässe in den Sekundärkollimatoren sind fertigungsbedingt mit Unsicherheiten behaftet. Um das Ausmaß an Restbeweglichkeit und fertigungsbedingten Unsicherheiten zu bestimmen sowie abschließend das Zentrum des Kollimationssystems festzulegen, wurden von jedem Sekundärkollimator 16 CR-Bilder (60-kV-Protokoll mit niedrigem Strom, FDA = 395 mm) mit dem SAIGRT aufgenommen. Dabei wurde der Sekundärkollimator in allen vier Richtungen in den Einschub „Maus“ eingelegt und zusätzlich für jede Richtung in alle vier Ecken der Übergangspassung geschoben, so dass sich 16 Kombinationsmöglichkeiten ergeben. Der Einschub „Ratte“ wurde nicht in die Untersuchung einbezogen, da die Bestrahlung von Mäusen höhere Genauigkeiten erfordert und im Laborbereich zunächst keine in-vivo Experimente mit Ratten geplant waren. Da auch der Flachbilddetektor eine Restbeweglichkeit aufweist (siehe Kapitel 6.1.6), wurde jede Bildaufnahme auf identische Art und Weise durchgeführt.

Die CR-Bilder wurden mit der Software IMAGEJ (Schneider et al. 2012) automatisiert ausgewertet. Hierfür wurde ein Makro programmiert, das mittels Schwellwertverfahren den Durchlassbereich segmentiert (Funktion „Analyse Particles“) und geometrische Parameter wie die Mittelpunktkoordinaten berechnet. Für jeden Sekundärkollimator wurden die arithmetischen Mittelwerte der Mittelpunktkoordinaten für jede Einschubrichtung berechnet. Anschließend wurde mit der Methode der kleinsten Quadrate die optimale Einschubrichtung für jeden Sekundärkollimator bestimmt. Das Optimum liegt dabei in der geringsten Abweichung vom resultierenden arithmetischen Mittelwert der Mittelpunktkoordinaten der jeweiligen Einschubrichtung über alle Sekundärkollimatoren. Dieser Mittelwert bildet damit das Zentrum des Kol-

limationssystem und legt gemeinsam mit dem Brennfleck der Röntgenröhre den Zentralstrahl fest. Die Sekundärkollimatoren wurden abschließend beschriftet und die optimale Einschubrichtung markiert. Die Restbeweglichkeit und fertigungsbedingten Unsicherheiten der Sekundärkollimatoren wurden mit jeweils höchstens $\pm 0,1$ mm projiziert auf den FIA ermittelt.

6.1.5. Bestimmung der Position des Isozentrums

Das Isozentrum ist definiert als Mittelpunkt der kleinsten Kugel, durch die bei Einbeziehung aller Gantryrotationswinkel der Zentralstrahl verläuft (DIN 6814-8 2016). Um Phantome zum Zweck der Qualitätssicherung oder Dosimetrie präzise im Isozentrum des SAIGRT platzieren zu können, wurde ein spezieller Lagerungstisch aus dünnem Aluminium mit einer quadratischen Presspassung zur Aufnahme der Phantome entwickelt. Dieser kann am 3D-Positioniersystem befestigt werden. Zur Markierung des Isozentrums dient ein Würfel aus Polymethylmethacrylat (PMMA) mit 30 mm Kantenlänge, der eine zentral eingebettete Stahlkugel mit 2 mm Durchmesser zur Darstellung mittels Röntgenbildgebung und gravierte Linien auf den Seitenflächen zur Anzeige mittels des Raumlasersystems aufweist. Seine Grundfläche besitzt abgerundete Ecken, so dass er exakt in der Presspassung sitzt. Die beschriebenen Komponenten werden im Rahmen dieser Arbeit für verschiedene Tätigkeiten verwendet und als Isozentrumstisch sowie Isozentrumswürfel bezeichnet (siehe Abbildung 16).

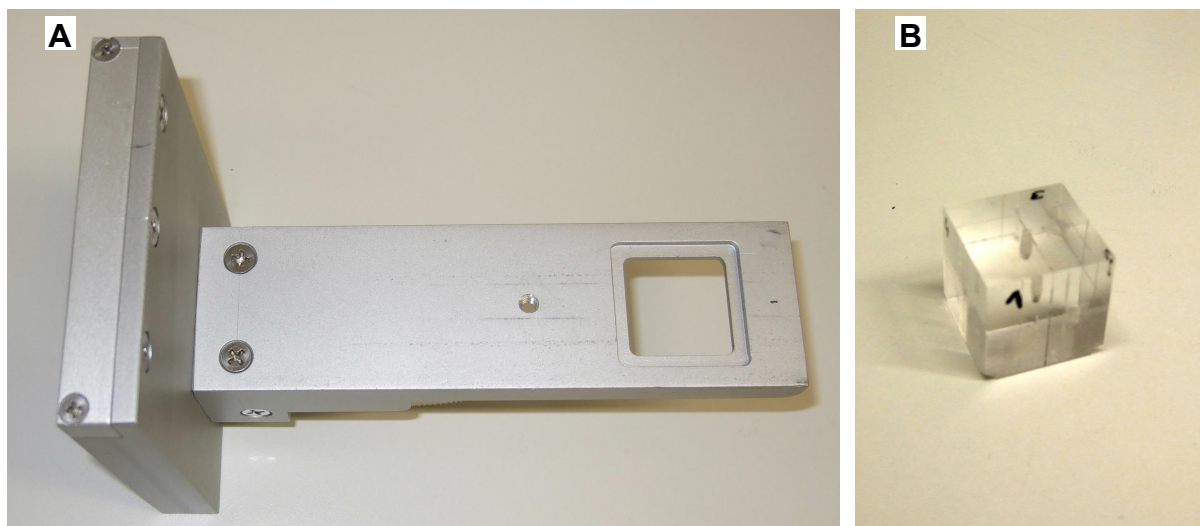


Abbildung 16: Isozentrumstisch (A) und Isozentrumswürfel (B).

Die Reproduzierbarkeit des Einlegens von Isozentrumstisch und -würfel wurde experimentell untersucht. Dafür wurde der Isozentrumswürfel in die Presspassung eingesetzt, der Isozentrumstisch mit dem 3D-Positioniersystem verbunden und CR-Bilder bei 0° und 90° Rotationswinkel der Gantry aufgenommen. Diese Vorgehensweise wurde mehrfach wiederholt, wobei

der Isozentrumswürfel in allen vier möglichen Ausrichtungen in der Presspassung positioniert wurde. Die CR-Bilder wurden ähnlich wie in Kapitel 6.1.4 automatisiert mit der Software IMAGEJ ausgewertet, indem ein Makro die Stahlkugel mittels Schwellwertverfahren segmentiert und deren geometrische Parameter (z. B. Mittelpunktkoordinaten) berechnet. Erwartungsgemäß zeigten sich dabei minimale Ungenauigkeiten, die bei der Fertigung des Würfels einschließlich der Stahlkugleinbettung entstanden sind. So ist bei zufälliger Ausrichtung des Isozentrumswürfels in der Presspassung eine Wiederholgenauigkeit von $\pm 0,1$ mm erreichbar. Zur Verbesserung wurden die Seitenflächen des Isozentrumswürfels mit Zahlen von 1 – 4 beschriftet (siehe Abbildung 16B) und die Ausrichtung in der Presspassung festgelegt (Seite 1 zur Strahlenschutzschranktür). Dadurch ist die Wiederholgenauigkeit mit $\pm 0,02$ mm deutlich präziser und liegt im Bereich der Positionier- und Wiederholgenauigkeiten des 3D-Positioniersystems (siehe Tabelle 1).

Größe und Mittelpunkt der kleinsten Kugel, die die Position des Isozentrums definieren, werden bestimmt durch mechanische Ungenauigkeiten der Gerätefertigung und -einstellung sowie Auswirkungen unterschiedlicher Lastverteilungen an der Gantry während der Rotation. So wird der Zentralstrahl durch die Restbeweglichkeit und fertigungsbedingten Unsicherheiten der Sekundärkollimatoren beeinflusst. Des Weiteren ist die Position des Brennflecks der Röntgenröhre nicht exakt auf einen Punkt festlegbar, da unterschiedliche Betriebsparameter (Brennfleckgröße, Röhrenspannung und -strom) für unterschiedliche Verteilungen der Elektronen auf der Anode sorgen. Im Röhrenbegleitschein (Comet AG 2006) sind Aufnahmen der beiden Brennflecke unter definierten Prüfbedingungen (DIN EN 12543-2 2008) zu sehen und Abweichungen von wenigen Zehntelmillimetern der Lagen ihrer Schwerpunkte ausgewiesen. Zudem hat der Flachbilddetektor eine inhärente Restbeweglichkeit, da er zur Bildgebung mit unterschiedlichen Fokus-Detektor-Abständen entlang des Zentralstrahls verschoben werden kann. Die Bestimmung der Position des Isozentrums war folglich ein komplexer experimenteller Prozess, in dem mit dem SAIGRT verschiedene Verfahren der Bildgebung von Isozentrumstisch und -würfel zur schrittweisen Annäherung an das Optimum eingesetzt wurden (siehe Kapitel 6.1.6, 6.1.7 und 6.1.8). Dabei ist die optimale Position des Isozentrums assoziiert mit der höchsten Zielgenauigkeit bei der Bestrahlung eines Kleintieres.

Die drei Präzisionslinearachsen, die das 3D-Positioniersystem bilden, haben einen maximalen Fahrweg von je 70 mm (siehe Tabelle 1). Bei der Konstruktion des Gantrymoduls wurde ein theoretisches Isozentrum festgelegt, das sich bei den Achspositionen $\{35|35|45\}$ befindet. Als Ausgangspunkt der Untersuchungen wurden diese Achspositionen folglich als Koordinatenursprung $\{0|0|0\}$ definiert. Das bedeutet, dass in der Konstellation (1) Isozentrumswürfel

ist mit Seite 1 zur Strahlenschutzschranktür ausgerichtet in die Presspassung auf dem Isozentrumstisch eingesetzt, (2) Isozentrumstisch ist am 3D-Positioniersystem befestigt und (3) 3D-Positioniersystem befindet sich im Koordinatenursprung sich die im Isozentrumswürfel eingebettete Stahlkugel theoretisch im Isozentrum bzw. Zentralstrahl des SAIGRT befindet. Diese Konstellation wird nachfolgend als Isozentrumsaufbau bezeichnet.

6.1.6. Bestimmung der rotationswinkelabhängigen Verformungen der Gantry

Rotationswinkelabhängige Verformungen der Gantry des SAIGRT sorgen für Verschiebungen der Lage des Zentralstrahls und der Position des Isozentrums während der Gantryrotation. Eine Quantifizierung dieser Verformungen und geeignete Korrekturen sind daher erforderlich, um eine genaue Rekonstruktion der CBCT-Bildgebung und präzise Applikation der bildgeführten Bestrahlung zu erreichen (Lutz et al. 1988; Fahrig & Holdsworth 2000). Solche Verschiebungen können durch den Winston-Lutz-Test (Lutz et al. 1988) bestimmt werden. Dafür wurden im ersten Schritt vom Isozentrumsaufbau je eine CBCT-Rohdatenaufnahme im Uhrzeigersinn (engl. clockwise – CW) und gegen den Uhrzeigersinn (engl. counterclockwise – CCW) durchgeführt (60-kV-Protokoll mit niedrigem Strom, FDA = 395 mm). Die Rotationsrichtung fand hierbei Berücksichtigung, da diese die Verformung der Gantry beeinflussen kann. Die Rohdaten entsprechen CR-Bildern aufgenommen bei unterschiedlichen Rotationswinkeln, die mit Hilfe des etablierten Makros in der Software IMAGEJ analysiert wurden (siehe Kapitel 6.1.5). In den Bildern zeigten sich periodische Bewegungen der Mittelpunktkoordinaten der Stahlkugel mit einer Amplitude von ca. 2 mm in x -Richtung und ca. 0,2 mm in y -Richtung. Anhand dessen wurden neue Achspositionen {35,65|34,50|44,90} berechnet und als Koordinatenursprung definiert, mit denen bei Wiederholung der Messung die Amplitude auf weniger als 0,2 mm in beiden Richtungen reduziert werden konnte.

Im zweiten Schritt wurde das zuvor beschriebene Verfahren wiederholt, wobei zusätzlich der Sekundärkollimator mit \varnothing 4 mm in den Einschub „Maus“ gelegt wurde. Die CR-Bilder wurden in der Software IMAGEJ mit den Makros zur Segmentierung von Durchlassbereich und Stahlkugel ausgewertet. Für die resultierenden Mittelpunktkoordinaten wurden mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate rotationsrichtungsunabhängig Regressionen auf Basis einer Sinusfunktion gemäß Gleichung (6-1) berechnet. Zur Erhöhung der Periodizität wurden dabei alle Datenpunkte bis 360° auf Rotationswinkel bis 720° dupliziert.

$$f(\varphi) = p_0 + p_1 \sin(\varphi - p_2) + p_3 \sin(2(\varphi - p_4)) + p_5 \sin(3(\varphi - p_6)) \quad (6-1)$$

mit: p_i ... Fitparameter

Die Fitparameter p_0 der beiden Verteilungsfunktionen der Mittelpunktkoordinaten des Durchlassbereiches wurden anschließend so angepasst, dass die Funktionswerte bei 0° Rotationswinkel den Zentralstrahlkoordinaten (siehe Kapitel 6.1.4) entsprachen. Notwendig war dies, weil der Sekundärkollimator aufgrund seiner Restbeweglichkeit und fertigungsbedingten Unsicherheiten den Zentralstrahl nicht präzise wiedergibt, so dass die ermittelten Verteilungsfunktionen geringfügig parallel entlang der Ordinate verschoben verlaufen (Fitparameter $p_1 - p_6$ konstant, aber p_0 verändert). Dies konnte durch gleichartige Voruntersuchungen mit weiteren Sekundärkollimatoren und deren aktiver Platzierung in den Ecken der Übergangspassung bestätigt werden.

Die Verteilungsfunktionen der Mittelpunktkoordinaten der Stahlkugel entsprechen der Abbildung des Isozentrums und die des Durchlassbereiches dem Zentralstrahl jeweils in der Detektorebene. Die Differenz zwischen den Verteilungsfunktionen gibt projiziert auf den FIA den Versatz zwischen Zentralstrahl und Isozentrum im rotierenden Koordinatensystem wieder. Der Versatz kann kompensiert werden, indem die Position des 3D-Positioniersystems rotationswinkelabhängig angepasst wird, um Isozentrum und Zentralstrahl in Übereinstimmung zu bringen. Dafür wurden durch Transformationen aus den Versätzen die entsprechenden Koordinaten im ortsfesten Koordinatensystem berechnet. Die Z -Koordinaten ergeben sich dabei direkt aus den y -Koordinaten, während die X - und Y -Koordinaten durch Multiplikation der x -Koordinaten mit der jeweiligen trigonometrischen Funktion des Rotationswinkels bestimmt werden (siehe Abbildung 17A). Dieses Verfahren wird im Rahmen dieser Arbeit als Tischkorrektur bezeichnet und ist in der Steuerungssoftware RADCONTROL zuschaltbar implementiert (siehe Kapitel 3.2). Es ergaben sich periodische Korrekturen von in Mittel 0,01 mm, 0,11 mm und 0,22 mm in X -, Y - und Z -Richtung, wobei die Amplitude in Z -Richtung mit 0,04 mm eine Größenordnung unter der von X - und Y -Richtung (0,39 mm) lag. Das entspricht erwartungsgemäß deutlich größeren Verformungen orthogonal zur Rotationsachse als parallel dazu.

Röntgenröhre und Sekundärkollimatorhalter sind fest an der Gantry verschraubt während der Flachbilddetektor entlang des Zentralstrahls verschoben werden kann. Es liegt daher nahe, dass die rotationswinkelabhängigen Verformungen der Gantry hauptsächlich von letzterem verursacht werden. Daher wurden folgende Untersuchungen durchgeführt, um die Notwendigkeit für entsprechende Korrekturen bei den wesentlichen Funktionen des SAIGRT Bildgebung (mit Flachbilddetektor) und Bestrahlung (ohne Flachbilddetektor) zu beurteilen:

1. CR-Bilder (mit Flachbilddetektor): Vom Isozentrumsaufbau mit im Einschub „Maus“ befindlichen Sekundärkollimator mit $\varnothing 4$ mm wurden beginnend ab 0° Rotationswinkel in Schritten von 30° insgesamt 13 CR-Bilder aufgenommen (60-kV-Protokoll mit mittlerem

Strom, FDA = 395 mm). Die Rotationswinkel wurden je einmal CW und CCW angefahren, was die Bildanzahl verdoppelt. Auf diese Art und Weise wurden je 26 CR-Bilder mit und ohne Anwendung der Tischkorrektur angefertigt und in der Software IMAGEJ mit den Makros zur Segmentierung von Durchlassbereich und Stahlkugel ausgewertet. Zudem wurden die Bilder zur Veranschaulichung der Tischkorrektur überlagert (siehe Abbildung 17B).

2. Sternschüsse (ohne Flachbilddetektor): Ein ca. $20 \times 20 \text{ mm}^2$ großer Radiochromfilm (Typ Gafchromic™ EBT2, Ashland Inc.) wurde auf Seite 1 des Isozentrumswürfels orthogonal zur Rotationsachse befestigt und der Isozentrumsaufbau vorgenommen. Dabei wurde das 3D-Positioniersystem bei $\{0|0|-15\}$ positioniert, so dass der Radiochromfilm sich in der Ebene aus X - und Y -Achse befand. Der Sekundärkollimator mit $\varnothing 2 \text{ mm}$ wurde in den Einschub „Maus“ gelegt. Beginnend ab 0° wurden acht Stehfelder mit jeweils 45° steigendem Rotationswinkel unter Verwendung der für Bestrahlungen definierten Strahlungsqualität (siehe Kapitel 6.3.1) mit je 45 s Bestrahlungszeit appliziert. Auf diese Art und Weise wurde je ein Film mit und ohne Anwendung der Tischkorrektur bestrahlt. Die Filme wurden gemäß hausinternen Protokollen gehandhabt (Richter et al. 2009; Richter 2011) und abschließend mit einem Flachbettscanner (Typ Expression 11000XL, Seiko Epson Corporation) als 24-Bit-Farbbild mit 600 dpi Auflösung gescannt (siehe Abbildung 17C).

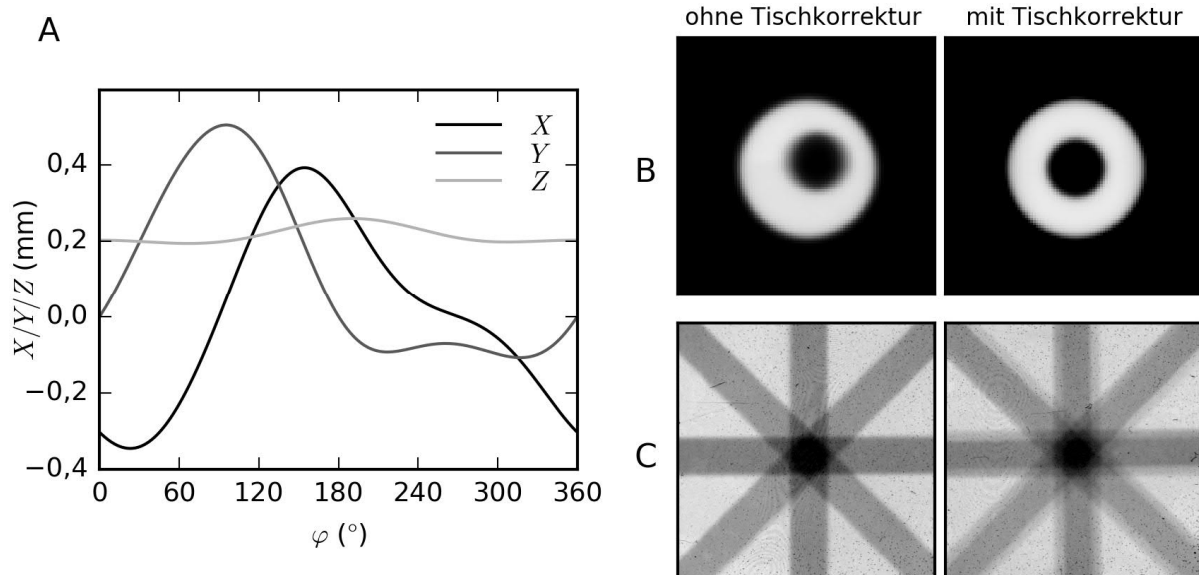


Abbildung 17: Bestimmung der rotationswinkelabhängigen Verformungen der Gantry: (A) Tischkorrektur ermittelt durch den Winston-Lutz-Test. (B) Überlagerungen von CR-Bildern unterschiedlicher Rotationswinkel (Sekundärkollimator mit $\varnothing 4 \text{ mm}$, dargestellt ist zentraler Bildausschnitt) und (C) Sternschüsse durch Sekundärkollimator mit $\varnothing 2 \text{ mm}$ (dargestellt ist nur roter Farbkanal in Graustufen) jeweils ohne (links) und mit (rechts) Anwendung der Tischkorrektur. Modifiziert nach (Tillner et al. 2016).

Die überlagerten CR-Bilder unterschiedlicher Rotationswinkel verdeutlichen die Notwendigkeit einer Tischkorrektur. Nur mit dieser bildet sich das Isozentrum (Stahlkugel) scharf und zentral ab mit einem verbleibenden Versatz zum Zentralstrahl (Durchlassbereich) von maximal $\pm 0,04$ mm. Folglich wird die Tischkorrektur in der aktuellen Version der Steuerungssoftware RADCONTROL bei jeder CR-Bildgebung automatisch angewandt (siehe Kapitel 3.4). Für die CBCT-Bildgebung ist eine dynamische Tischkorrektur erforderlich, bei der die Tischposition während der Gantryrotation permanent angepasst wird (Clarkson et al. 2011). Das 3D-Positioniersystem ist dazu aber nicht fähig, so dass eine alternative Lösung eingesetzt wird, indem die Rohdaten an konstanter Tischposition aufgenommen werden und während der Rekonstruktion eine rechnerische rotationswinkelabhängige Korrektur der Bildposition erfolgt (siehe Kapitel 4.2.2). Die Sternschüsse zeigen ein gegenteiliges Ergebnis mit verschobenen Gegenfeldern und einem verschwommenen Sternenmuster bei Anwendung der Tischkorrektur während ohne diese ein fast ideales Bild entsteht. Das bestätigt die Vermutung, dass die rotationswinkelabhängigen Verformungen der Gantry vorwiegend vom Flachbilddetektor herühren und es bei der Bestrahlung vorerst keiner Tischkorrektur bedarf (Tillner et al. 2016).

6.1.7. Optimierung der Position des Isozentrums

In Abbildung 17A fällt auf, dass die periodischen Korrekturkoordinaten besonders in Y - und Z -Richtung in den positiven Bereich verschoben sind. Zudem sollte in Abbildung 17B ohne Anwendung der Tischkorrektur die Stahlkugel etwa mittig innerhalb des Sekundärkollimators, wenn auch mit größerer Unschärfe im Vergleich zu angewandter Tischkorrektur, abgebildet werden. All dies deutet auf eine nicht optimale Wiedergabe der Lage des Zentralstrahls durch die aktuelle Position des Isozentrums hin, so dass Optimierungspotenzial für diese Position besteht und dadurch zusätzlich auch die Amplituden reduziert werden könnten.

Dafür wurde der Winston-Lutz-Test wie in Kapitel 6.1.6 beschrieben unter Verwendung des Isozentrumsaufbaus mit im Einschub „Maus“ befindlichen Sekundärkollimator (\varnothing 4 mm) und Aufnahme von je zwei CBCTs (60-kV-Protokoll mit niedrigem Strom, FDA = 395 mm, CW und CCW) mehrfach durchführt. Dabei wurde die Position des Isozentrumsaufbaus vor jeder Aufnahme mittels des 3D-Positioniersystems auf jeweils einer Achse zwischen $\pm 0,6$ mm in Schritten von 0,2 mm verschoben (X_{iso} , Y_{iso} , Z_{iso}) während die beiden anderen Achsen an den Nullpositionen verblieben. Die anschließende Auswertung in der Software IMAGEJ, die Berechnung rotationsrichtungsunabhängiger Regressionen gemäß Gleichung (6-1) und die Bestimmung von Koordinaten für die Tischkorrektur erfolgte ebenfalls analog Kapitel 6.1.6.

Ziel dieser Untersuchung war es, die erforderlichen Tischkorrekturen für virtuelle neue Positionen des Isozentrums zu ermitteln. Je nach Position des Isozentrumsaufbaus auf der jeweiligen Achse verändert sich die periodische Kurve der erforderlichen Tischkorrektur für diese (siehe Abbildung 18A – C). Optimal ist die Position des Isozentrums genau dann, wenn über alle Rotationswinkel gemittelt die erforderliche Tischkorrektur den Wert 0 annimmt. Daher wurden Mittelwerte über die Kurven gebildet und mittels linearer Regressionen Nullstellen für jede Achse berechnet (siehe Abbildung 18D). Es ergaben sich Werte von 0,02 mm, 0,19 mm und 0,22 mm in X -, Y - und Z -Richtung, woraus die neuen Achspositionen {35,63|34,69|44,68} als Koordinatenursprung und damit die optimale Position des Isozentrums definiert wurden.

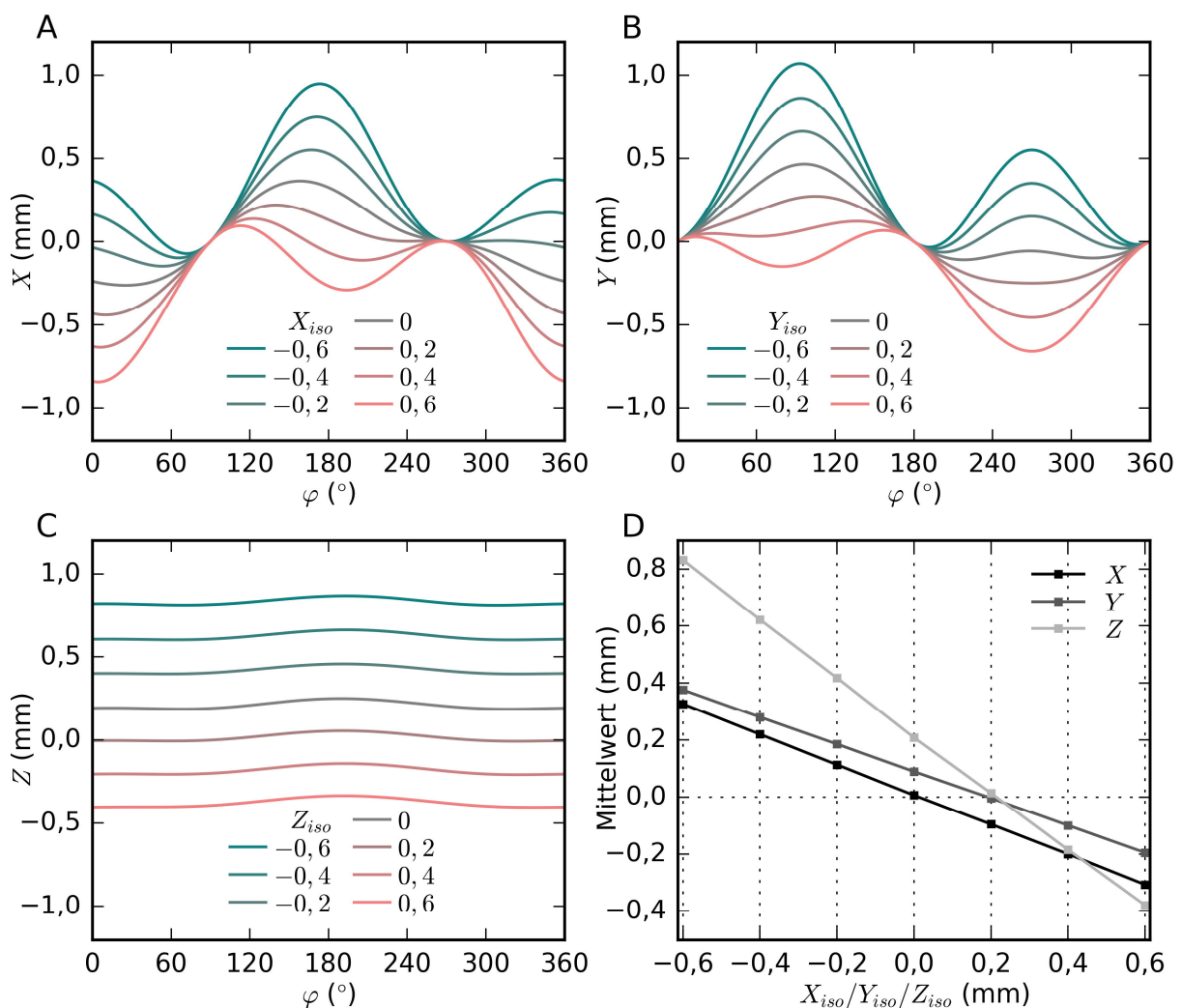


Abbildung 18: Optimierung der Position des Isozentrums: (A – C) Rotationswinkelabhängige Koordinaten und (D) über alle Rotationswinkel gemittelte Koordinaten einer erforderlichen Tischkorrektur bei virtuellen neuen Positionen des Isozentrums ermittelt durch den Winston-Lutz-Test.

Abschließend wurden für den neuen Koordinatenursprung die rotationswinkelabhängigen Koordinaten einerseits für die Tischkorrektur bei der CR-Bildgebung und andererseits für die

rechnerische Korrektur der Bildposition bei der CBCT-Rekonstruktion mittels Winston-Lutz-Test bestimmt (siehe Abbildung 20A). Die periodischen Korrekturen lagen dabei zielgemäß im Mittel bei 0 mm in allen drei Richtungen mit darüber hinaus auf 0,3 mm reduzierten Amplituden in X - und Y -Richtung. Außerdem wurden wie in Kapitel 6.1.6 beschrieben CR-Bilder vom Isozentrumsaufbau mit im Einschub „Maus“ befindlichen Sekundärkollimator (\varnothing 4 mm) mit unterschiedlichen Rotationswinkeln aufgenommen und überlagert (siehe Abbildung 20B). Hier bestätigt sich ebenfalls die Eingangsthese durch eine verbesserte Abbildung der Stahlkugel in Bezug auf Zentralität und Bildschärfe auch ohne angewandte Tischkorrektur.

6.1.8. Optimierung der Lage des Zentralstrahls

Mittels Sternschüssen wurde bereits gezeigt, dass mit dem SAIGRT Bestrahlungen punktgenau appliziert werden können (siehe Kapitel 6.1.6). Auch für die röntgenbasierte Bildgebung wurde ein optimiertes Isozentrum gefunden und Korrekturen für rotationswinkelabhängige Verformungen der Gantry implementiert. Da die Verformungen hauptsächlich vom Flachbild-detektor verursacht werden, sollte nun mit einem von diesem unabhängigen Messverfahren überprüft werden, ob die durch Zentralstrahl und Isozentrum beschriebene Strahlungsfeldgeometrie auch für Bestrahlungen optimal ist. Dafür wurde der Isozentrumsaufbau eingesetzt und Bestrahlungen mit der in Kapitel 6.3.1 definierten Strahlungsqualität und je 45 s Bestrahlungszeit unter den vier Kardinalwinkeln der Gantryrotation (0° , 90° , 180° , 270°) durchgeführt. Vorab wurde je ein ca. $20 \times 20 \text{ mm}^2$ großer Radiochromfilm (Typ Gafchromic™ EBT2, Ashland Inc.) auf der der Röntgenröhre abgewandten Seite des Isozentrumswürfels parallel zur Rotationsachse befestigt. Der Sekundärkollimator mit \varnothing 3 mm oder \varnothing 4 mm wurde im Einschub „Maus“ platziert und in zwei gegenüberliegende Ecken der Übergangspassung zur Gantry und nach links oder zur Strahlenschutzschranktür und nach rechts geschoben. Somit wurde die Restbeweglichkeit des Kollimationssystems in die Messung einbezogen. Die Filme wurden gemäß hausinternen Protokollen gehandhabt (Richter et al. 2009; Richter 2011) und nach Bestrahlung mit einem Flachbettscanner (Typ Expression 11000XL, Seiko Epson Corporation) als 24-Bit-Farbbild mit 1200 dpi Auflösung gescannt. In den Farbbildern wurde der rote Farbkanal mit der Software IMAGEJ automatisiert ausgewertet (siehe Abbildung 19 vor Justierung). Dafür wurden Makros zur Segmentierung von Stahlkugel und Durchlassbereich auf Basis von Schwellwertverfahren vergleichbar mit denen zur Analyse von CR-Bildern programmiert (siehe Kapitel 6.1.4 und 6.1.5). Es zeigte sich, dass bei Verschiebung des Sekundärkollimators zur Tür und nach rechts die Stahlkugel zentraler getroffen wird als bei Verschiebung zur Gantry und nach links. Gemittelt über beide Positionen der Verschiebung

ergaben sich Abweichungen von $-0,18 - 0,24$ mm und $-0,22 - 0,31$ mm in x -Richtung sowie $-0,02 - 0,05$ mm und $-0,12 - -0,04$ mm in y -Richtung für den Sekundärkollimator mit $\varnothing 3$ mm und $\varnothing 4$ mm. Die bekannte Restbeweglichkeit wurde quantifiziert mit $\pm 0,11$ mm in x - sowie $\pm 0,07$ mm in y -Richtung und sorgt für verbesserte oder verschlechterte Zentralität.

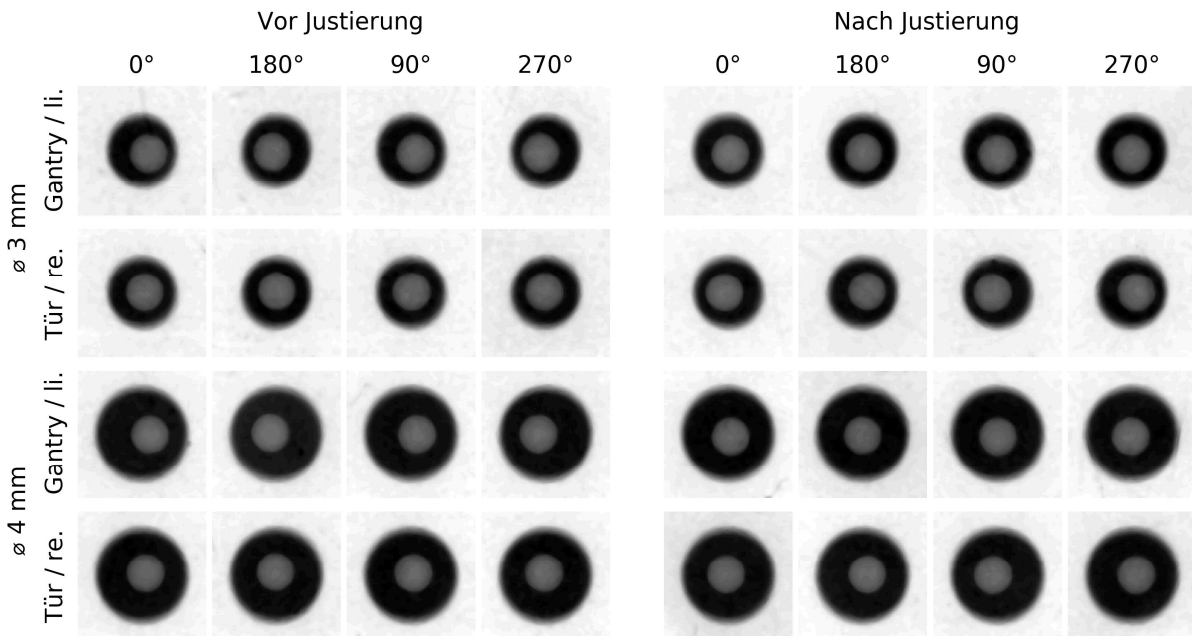


Abbildung 19: Optimierung der Lage des Zentralstrahls: Abbildung von Isozentrum (Stahlkugel) und Zentralstrahl (Durchlassbereich) mittels Radiochromfilmen vor und nach Justierung der Röntgenröhre.

Zwischen jeweils opponierenden Kardinalwinkeln sind fast spiegelsymmetrische Abbildungen zu beobachten, was auf eine optimale Position des Isozentrums hindeutet. Dagegen besteht Optimierungspotenzial bei der Lage des Zentralstrahls, indem die Position der Röntgenröhre und damit ihres Brennflecks justiert wird, um die Unterschiede zwischen den beiden Verschiebungspositionen der Sekundärkollimatoren hauptsächlich in x -Richtung auszugleichen. Zwar verfügt die Halterung der Röntgenröhre über integrierte Möglichkeiten zur Justierung, jedoch sind diese zu grob für die hier erforderlichen Translationen im Submillimeterbereich. Daher wurde iterativ nach der Versuch-und-Irrtum-Methode vorgegangen und dabei das beschriebene Messverfahren samt Auswertung mehrfach wiederholt. Mit der abschließend eingestellten Röntgenröhrenposition wurden die mittleren Abweichungen auf $-0,13 - 0,16$ mm und $-0,08 - 0,10$ mm in x -Richtung sowie $0,02 - 0,07$ mm und $-0,02 - 0,04$ mm in y -Richtung für den Sekundärkollimator mit $\varnothing 3$ mm und $\varnothing 4$ mm reduziert (siehe Abbildung 19 nach Justierung). Spiegelsymmetrische Abbildungen zwischen jeweils opponierenden Kardinalwinkeln ergeben sich weiterhin, wobei die unveränderte Restbeweglichkeit nun für eine ausgeglichene Zentralität zwischen beiden Verschiebungsrichtungen der Sekundärkollimatoren sorgt.

Da sich infolge der Röntgenröhrenjustierung die Strahlungsfeldgeometrie ändert, wurde die Lage des Zentralstrahls und dessen Abbildung in der Detektorebene gemäß des in Kapitel 6.1.4 beschriebenen Verfahrens neu bestimmt. Des Weiteren wurden auch die Abbildung des Isozentrums in der Detektorebene sowie die rotationswinkelabhängigen Koordinaten der Tischkorrektur und rechnerischen Korrektur der Bildposition gemäß Kapitel 6.1.6 neu ermittelt. Die periodischen Korrekturkoordinaten lagen dabei im Mittel unverändert nahe 0 mm. Die Amplituden in X - und Y -Richtung konnten durch die Optimierung der Zentralstrahlage auf 0,07 mm reduziert werden und ähneln nun der Amplitude in Z -Richtung (siehe Abbildung 20C). Auch die überlagerten CR-Bilder weisen bereits ohne angewandte Tischkorrektur erneut eine Verbesserung der Zentralität und Bildschärfe auf (siehe Abbildung 20B). Die verbliebene Abweichung wird dabei durch die Restbeweglichkeit und fertigungsbedingten Unsicherheiten des verwendeten Sekundärkollimators mit \varnothing 4 mm verursacht.

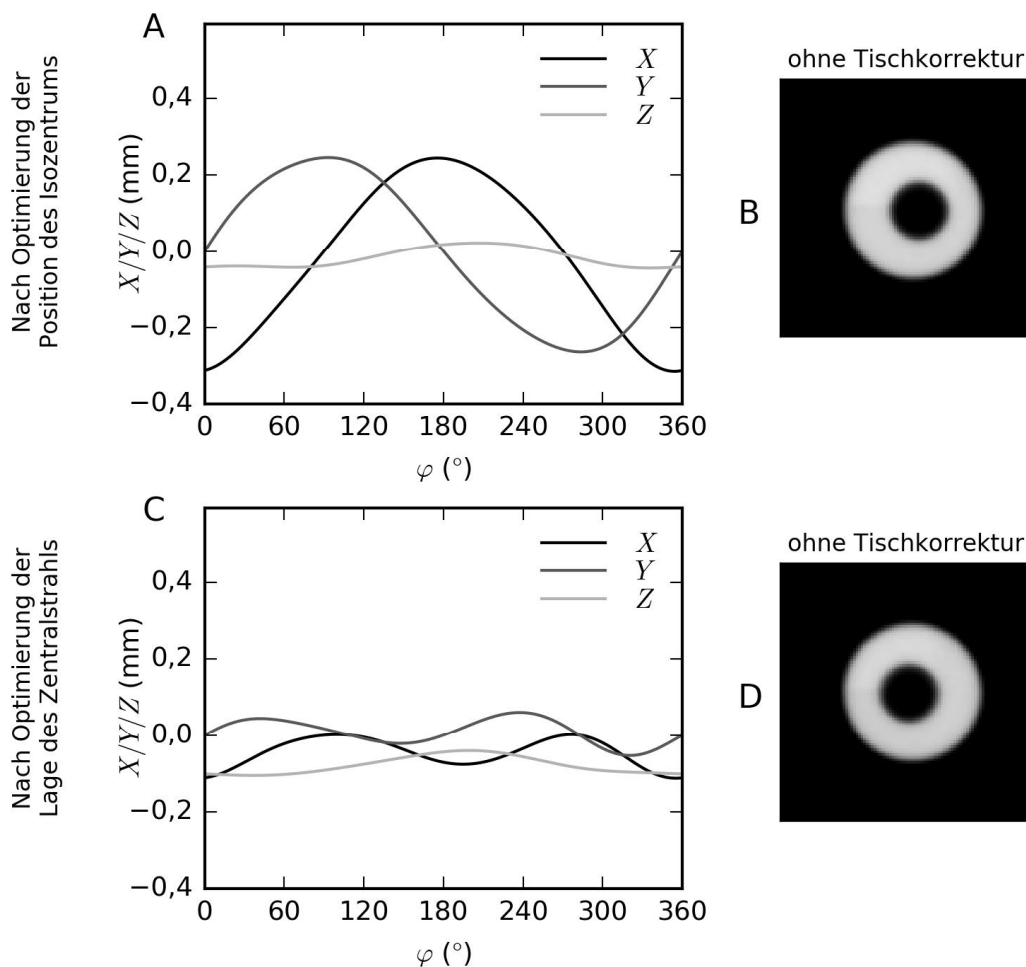


Abbildung 20: (A / C) Tischkorrektur ermittelt durch den Winston-Lutz-Test und (B / D) Überlagerungen von CR-Bildern unterschiedlicher Rotationswinkel ohne Anwendung der Tischkorrektur (Sekundärkollimator mit \varnothing 4 mm, dargestellt ist zentraler Bildausschnitt) nach Optimierungen der Position des Isozentrums und der Lage des Zentralstrahls (zum Vergleich: Abbildung 17A und B vorher).

6.2. Basisdaten für die Bildgebung

6.2.1. Detektorspezifische Bildkorrekturen

Die Bildkorrektur- und Bildrekonstruktionssoftware CONEBEAM für das SAIGRT enthält zwei Korrekturverfahren, um entsprechende detektorspezifische Eigenheiten aus den Rohdaten weitgehend zu entfernen (siehe Kapitel 4). Dies sind Grauwerttransformationen mittels Lookup-Tabellen und die Korrektur defekter Pixel, wodurch das inhomogene Ansprechvermögen und lokale Fehler der Fotodiodenmatrix des Flachbilddetektors ausgeglichen werden.

Die Lookup-Tabellen gelten abhängig von Röhrenstrom und -spannung sowie dem Fokus-Detektor-Abstand. Erzeugt werden sie, indem Rohdaten für ein homogenes Strahlungsfeld jedes CR-Protokolls (siehe Tabelle 7) mit einer Bestrahlungszeit von 20 s statt 4 s akquiriert werden und daraus ein Mittelwertbild unter Abzug des Dunkelstromes berechnet wird. Dafür wurde in CONEBEAM eine entsprechende Zusatzfunktion implementiert, mit der die insgesamt 36 Lookup-Tabellen für die neun Aufnahmeprotokolle und je vier FDA automatisiert erstellt werden. Angewandt werden die Lookup-Tabellen, indem darin für jedes Pixel das Verhältnis aus mittlerem Grauwert über alle Pixel und spezifischem Grauwert dieses Pixels berechnet wird. Die Grauwerte der Pixel eines zu transformierenden Bildes werden anschließend mit diesen Verhältnissen multipliziert. Dadurch werden Unterschiede im Ansprechvermögen und der Verstärkung angeglichen und ein glatter Bildeindruck unter Erhalt des statistischen Rauschens sowie des für die röntgenbasierte Bildgebung typischen Heel-Effekts entsteht.

Defekte Pixel liefern einen von der Bildgebungs-dosis unabhängigen, konstanten Grauwert. Die Identifikation erfolgte durch visuelle Beurteilung mit dem Flachbilddetektor aufgenommener Bilder. Betrachtet man Lookup-Tabellen und Mittelwertbilder des Dunkelstromes, können Pixel mit einem dauerhaften Grauwert am Minimum oder Maximum der jeweiligen Speichertiefe (0 oder 4095 bei 12 Bit) gefunden werden. Darüber hinaus hilft die Berechnung eines Differenzbildes aus zwei Lookup-Tabellen bei der Erkennung von Pixeln mit einem konstanten zufälligen Grauwert. Eine so erzeugte Zusammenstellung aller Pixelkoordinaten mit identifizierten Defekten bildet die Grundlage für die entsprechende Korrektur in CONEBEAM.

6.2.2. Rotationswinkelabhängige Korrektur der Bildposition

Für die CBCT-Rekonstruktion muss die Bildposition der Röntgenprojektionen rotationswinkelabhängig angepasst werden, um Verformungen der Gantry des SAIGRT während der Bildaufnahme zu korrigieren. In Kapitel 6.1.6 wurde beschrieben, wie mittels des Winston-

Lutz-Tests die entsprechenden Korrekturen bestimmt wurden. Für die CBCT-Bildgebung ist dabei die Abbildung des Isozentrums in der Detektorebene relevant, da hier der projizierte Koordinatenursprung liegt. Folglich wurden die Fitparameter gemäß Gleichung (6-1) für die resultierenden rotationsrichtungsunabhängigen Regressionen der Mittelpunktkoordinaten der Stahlkugel in CONEBEAM als Grundlage für die Korrektur der Bildposition hinterlegt.

Im Rahmen der Etablierung qualitätssichernder Maßnahmen für die Bildgebung (siehe Kapitel 6.4; Biehl 2016) fiel auf, dass die Rotationsrichtung während der Rohdatenaufnahme Einfluss auf den finalen CBCT-Datensatz hat. Es zeigte sich eine geringe Verkippung der Objekte um die Rotationsachse zwischen CW- und CCW-Aufnahmen in den CBCT-Schnittbildern (siehe Abbildung 21 links). Dies wurde unter Verwendung des Isozentrumswürfels quantifiziert, indem der Würfel in einer passenden Styrodur®-Halterung im Tierlagerungstisch "Ratte rund" positioniert und mittels des Raumlasersystems isozentrisch ausgerichtet wurde. Danach wurden CBCTs mit den drei Strahlungsqualitäten (siehe Tabelle 7, mittlerer Strom, FDA = 395 mm) in beiden Rotationsrichtungen aufgenommen und mit CONEBEAM rekonstruiert. Mit Hilfe einer selbst programmierten Python-Anwendung wurden aus jedem der sechs CBCTs die Schnittbilder bei $Z = 10$ mm extrahiert und für je eine horizontale und vertikale Würfelfkante der Anstiegswinkel ermittelt. Dafür wurde jede Kante pixelzeilen- oder pixelspaltenweise durch Regression auf Basis einer sigmoidalen Funktion nachgebildet und danach der Anstiegswinkel anhand einer linearen Regression der Scheitelpunkte berechnet. Die gesamte Prozedur wurde dreimal wiederholt, wobei sich ein mittlerer Verkippungswinkel von $0,62^\circ$ als Unterschied der Anstiegswinkel zwischen beiden Rotationsrichtungen ergab. Dies entspricht gemäß der Rotationsgeschwindigkeit der Gantry einer Zeitdifferenz von 103 ms. Die Ursache für die Verkippung ist eine Kombination aus einer vermuteten Hysterese im Antrieb der Gantry (Drehverbindung mit Zahnkranz und Schneckenwelle) und den Übertragungszeiten der Hardwareschnittstellen bei der Kommunikation mit dem Arbeitsplatz-PC.

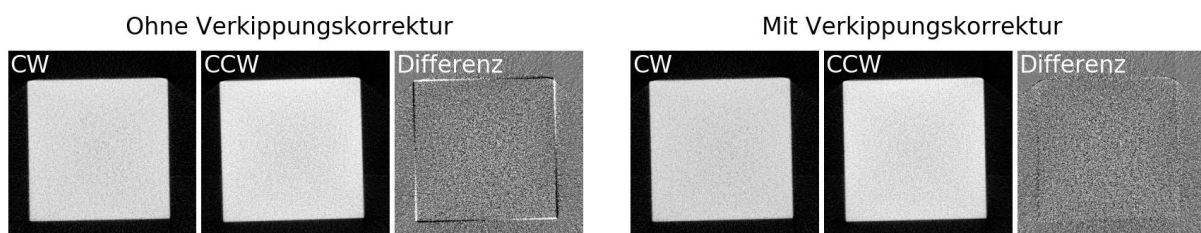


Abbildung 21: Einfluss der Rotationsrichtung während der Rohdatenaufnahme auf den rekonstruierten CBCT-Datensatz: CBCT-Schnittbilder des Isozentrumswürfels aufgenommen in CW- und CCW-Rotationsrichtung sowie Differenzbild beider Rotationsrichtungen vor und nach Implementierung einer Korrektur gegen Verkippungen um die Rotationsachse in CONEBEAM.

In CONEBEAM wurde daraufhin eine Korrektur gegen die beschriebenen Verkippungen während der Rekonstruktion eines CBCT-Datensatzes implementiert. Dafür wird zunächst aus der Logdatei der Rohdatenaufnahme die Rotationsrichtung ermittelt. Entsprechend dieser werden bei der Korrektur der Röntgenprojektionen die Rotationswinkel der Rohdaten jeweils um die Hälfte des Verkippungswinkels erhöht oder reduziert. Zudem wurden rotationsrichtungsabhängige Fitparameter gemäß Gleichung (6-1) für die Regressionen der Mittelpunktkoordinaten der Stahlkugel aus dem Winston-Lutz-Test berechnet, die in CONEBEAM nun zur Korrektur der Bildposition dienen. Durch diese Korrektur gegen Verkippungen werden Objekte in CBCTs rotationsrichtungsunabhängig gleich dargestellt (siehe Abbildung 21 rechts).

6.2.3. Hounsfield-Einheiten-Kalibrierung

Bei der CBCT-Rekonstruktion werden die Grauwerte final in Hounsfield-Einheiten (HU) konvertiert. Die erforderliche Kalibrierung erfolgte anhand acht fester, gewebeäquivalenter Materialien sowie Luft und Wasser (siehe Tabelle 8). Erstere wurden in Quader mit $10 \times 10 \text{ mm}^2$ Grundfläche und ca. 25 mm Länge geschnitten. Wasser wurde in eine 2-ml-Spritze aus Kunststoff (BD Corporation) aufgezogen, die ca. 10 mm Außen- und 8 mm Innendurchmesser bei ca. 40 mm Länge aufweist. Diese Dimensionen wurden als guter Kompromiss zwischen der Repräsentation von Kleintiermaßstäben und ausreichender Größe für die Bildanalyse mit homogener Materialdarstellung (vernachlässigbare Strahlaufhärtung) festgelegt.

Tabelle 8: Materialien für die Hounsfield-Einheiten-Kalibrierung, modifiziert nach (Tillner et al. 2016).

Material	Beschreibung	Physikalische Dichte (g/cm^3)	Elektronendichte relativ zu Wasser	HU
Gewebeäquivalente Materialien (Spezifikationen laut Hersteller Gammex-RMI GmbH)				
Lunge 1	LN300 / RMI 455	0,300	0,292	-690
Lunge 2	LN450 / RMI 485	0,450	0,438	-560
Fett	AP6 / RMI 453	0,920	0,902	-100
Wasser (fest)	CT solid water / RMI 451	1,015	0,986	0
Muskel	RMI 452	1,050	1,021	40
Knochen 1	CB2 10 % CaCO_3	1,170	1,142	180
Knochen 2	CB2 30 % CaCO_3 / RMI 484	1,340	1,285	490
Knochen 3	CB2 50 % CaCO_3 / RMI 480	1,560	1,470	895
Natürliche Materialien (Spezifikationen laut (Hubbell & Seltzer 2004))				
Luft	Air, dry (near sea level)	0,001205	0,00108	-1000
Wasser	Water, liquid	1,000	1,000	0

Eine Styrodur®-Halterung wurde angefertigt, um die gewebeäquivalenten Materialien und die Spritze in drei Anordnungen auf dem Tierlagerungstisch „Maus halb“ nahe der Rotationsachse zu positionieren und mittels des Raumlasersystems isozentrisch auszurichten (siehe Abbildung 22A – C). Anschließend wurden CBCTs mit den drei Strahlungsqualitäten (siehe Tabelle 7, hoher Strom, FDA = 395 mm) aufgenommen und mit CONEBEAM rekonstruiert. In den Schnittbildern wurden interessierende Bildbereiche (engl. region of interest – ROI) in die Materialien gelegt und mittlere Grauwerte berechnet. Diese wurden den realen HU zugeordnet und für jede Strahlungsqualität zwei lineare Regressionen mit Schnittpunkt bei HU = 0 ermittelt (siehe Abbildung 22D), deren Parameter in CONEBEAM hinterlegt wurden. Die HU in Tabelle 8 gelten dabei für Röntgenspektren medizinischer CT-Scanner (80 – 130 kV). Diese wurden dennoch für das SAIGRT eingesetzt, um vergleichbare Bildeindrücke und -kontraste unter Beibehaltung typischer Fensterungen für die CT-Bildgebung zu gewährleisten.

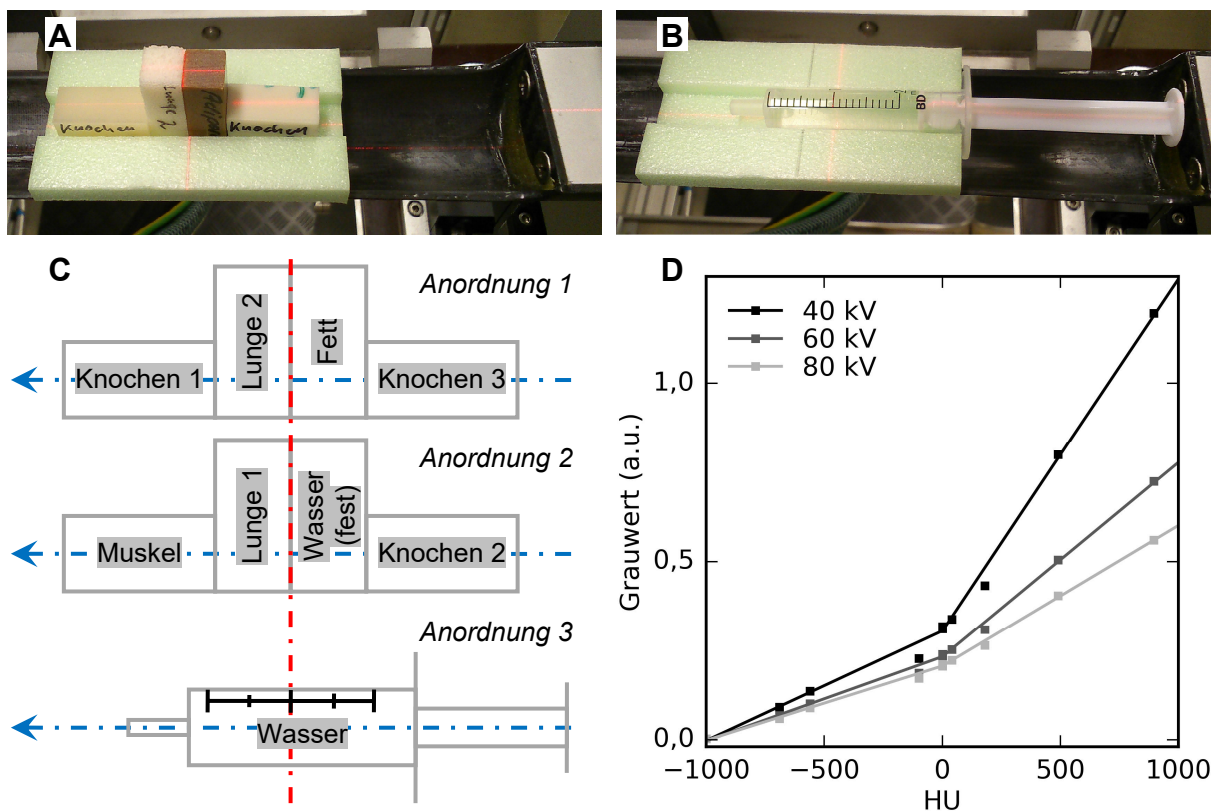


Abbildung 22: Hounsfield-Einheiten-Kalibrierung: (A / B) Messaufbau bestehend aus Materialanordnung 1 (A) oder 3 (B) in der Styrodur®-Halterung auf dem Tierlagerungstisch „Maus halb“ isozentrisch ausgerichtet mittels Raumlasersystem. (C) Schemata der drei Anordnungen bestehend aus quaderförmigen, gewebeäquivalenten Materialien (siehe Tabelle 8) und einer 2-ml-Spritze aus Kunststoff (BD Corporation) gefüllt mit Wasser. Die blaue Linie markiert die Rotationsachse (Pfeil weist zur Gantry), die rote Linie den Vertikallinienlaser. (D) Hounsfield-Einheiten-Kalibrierung der drei Strahlungsqualitäten für die Bildgebung am SAIGRT (siehe Tabelle 7). Modifiziert nach (Biehl 2016; Tillner et al. 2016).

6.2.4. Bestimmung der Bildgebungs-dosis und Halbwertschichtdicke

Für die Messung der Bildgebungs-dosis wurde eine 0,02 cm³ planparallele, luftoffene Ionisationskammer (Typ 23342, PTW Freiburg GmbH) eingesetzt, die rückführbar auf Primärnormale zur Messung der Wasserenergiedosis kalibriert ist. Für die Messung der Bildgebungs-dosis wurde die Ionisationskammer am UNIDOS-Elektrometer des SAIGRT angeschlossen, auf dem Isozentrumstisch mit Strahleintrittsfenster nach oben zeigend frei in Luft positioniert und ihr Referenzpunkt anhand des Raumlasersystems isozentrisch ausgerichtet. Für die Bestimmung der Wasserenergiedosis wurden entsprechende Korrekturfaktoren für die Luftdichte und Strahlungsqualität einbezogen (DIN 6809-4 Entwurf 2016). Letztere konnten für die Strahlungsqualitäten TW 30, TW 50 und TW 70 (DIN 6809-4 1988) dem Kalibrierschein entnommen werden. Die Ionisationskammer weist durch ihre Bauweise eine hohe Energieunabhängigkeit auf, so dass die verzeichneten Korrekturfaktoren im betreffenden Energiebereich um maximal 1,5 % vom Idealwert 1 abweichen und daher gemäß den Hochspannungen inter- oder extrapoliert für die drei Strahlungsqualitäten des SAIGRT (siehe Tabelle 7) gewandt wurden. Für die Dosismessung wurden alle CR- und CBCT-Protokolle mehrfach bei 0° Rotationswinkel ausgeführt (CBCT ohne Gantryrotation) und mittlere Dosiswerte berechnet (siehe Tabelle 9). Um die Strahlungsschwächung der Tierlagerungstische zu berücksichtigen, wurde die Ionisationskammer mit einer 2 mm dicken Kohlefaserplatte bedeckt und die CBCT-Protokolle wiederholt bestrahlt.

Tabelle 9: Bildgebungs-dosis am SAIGRT (relative Standardmessunsicherheit 3,3 %).

Dosis (Gy)	CR			CBCT		
Protokoll	Röhrenstrom			Röhrenstrom		
Röhrenspannung	niedrig	mittel	hoch	niedrig	mittel	hoch
40 kV	0,32	0,92	1,50	8,6	25,8	43,4
60 kV	0,32	0,61	1,18	7,7	15,4	30,7
80 kV	0,26	0,50	0,98	6,1	12,1	24,3

Die Bildgebungs-dosis am SAIGRT für die CR-Protokolle sowie die CBCT-Protokolle mit niedrigem Röhrenstrom ist vergleichbar mit der medizinischer Geräte gleicher Bildmodalität für die Bildgebung am Menschen (AAPM Report No. 96 2008; Strahlenschutzkommission 2008). Dabei ist die Bildqualität in vielen Fällen ausreichend aufgrund der vorteilhaften Spezifikationen des Flachbilddetektors (geringe Pixelgröße, hohe Bildwiederholfrequenz), der Abbildungsgeometrie (geringer Objekt-Detektor-Abstand) und der Art der Rohdatenerzeugung (große Bildanzahl). Bei den CBCT-Protokollen mit mittleren und hohen Röhrenströmen ist die Bildgebungs-dosis hingegen höher, allerdings mit besserer Bildqualität infolge reduzierten

Rauschens. Das Strahlungsfeld der Bildgebung wird von den Tierlagerungstischen nur gering beeinflusst, indem die Bildgebungs-dosis um 2 – 4 % sinkt.

Um die drei Strahlungsqualitäten der Bildgebung vollständig zu charakterisieren, wurde der beschriebene Messaufbau auch zur Bestimmung deren Halbwertschichtdicken (HVL) verwendet. Dafür wurde zusätzlich der Sekundärkollimator mit \varnothing 20 mm in den Einschub „Ratte“ gelegt, um ein schmales Nutzstrahlenbündel mit geringem Streustrahlungsanteil aber ausreichender Größe für die Ionisationskammer zu erzeugen (DIN 6809-1 2010). Gemessen wurde die Dosisleistung der Röntgenröhre ohne und mit Aluminiumplatten zunehmender Dicke, die unterhalb des Sekundärkollimatorhalters platziert wurden. Der Röhrenstrom wurde dabei so gewählt, dass die maximale Leistung der Röntgenröhre bei Verwendung des kleinen Brennflecks von 640 W nahezu ausgeschöpft wurde. Die Aluminiumplatten (PTW Freiburg GmbH) lagen in Dicken von 0,2 – 5 mm vor und wiesen einen hohen Reinheitsgrad auf. Die empfohlenen Mindestabstände (DIN 6809-1 2010) konnten aufgrund der Strahlungsfeldgeometrie und Platzverhältnisse am SAIGRT nicht eingehalten werden, jedoch stellt der gewählte Messaufbau eine angemessene Näherung dar. Die ermittelten Transmissionswerte, also das Verhältnis von Dosisleistung mit und ohne das Absorbermaterial Aluminium, sind in Abbildung 24A dargestellt. Die in Tabelle 7 angegebenen Werte der ersten HVL (50 % Transmission) wurden anhand einer Regression auf Basis eines Polynoms berechnet.

6.2.5. Prüfung der geometrischen Abbildungstreue

Um mit dem SAIGRT bildgeführte Bestrahlungen mit hoher Präzision und Genauigkeit an Kleintieren applizieren zu können, müssen die geometrischen Verhältnisse in der röntgenbasierten Bildgebung korrekt wiedergegeben werden. Die geometrische Abbildungstreue wurde geprüft, indem vom Isozentrumsaufbau mehrere CR- und CBCT-Aufnahmen erfolgten (80-kV-Protokoll mit niedrigem Strom, FDA = 395 mm und 420 mm). Dabei wurden mit dem 3D-Positioniersystem verschiedene Positionen eingestellt, die im Bereich von ± 12 mm orthogonal (X - und Y -Koordinate) und -12 – 24 mm parallel zur Rotationsachse (Z -Koordinate) lagen. Diese Bereiche resultierten aus konservativen Annahmen für Fahrweglängen bei bildgeführten Bestrahlungen von Mäusen, wenn diese zumindest grob mittels des Raumlasersystems vorpositioniert wurden. Die CR-Bilder wurden bei 0° und 90° Rotationswinkel aufgenommen, wobei die verschiedenen Positionen stets innerhalb der Isozentrumsebene lagen (d. h. die in zweidimensionalen CR-Bildern nicht sichtbare Tiefenkoordinate blieb konstant bei 0 mm: bei 0° $Y = 0$ mm, bei 90° $X = 0$ mm). Die Mittelpunktkoordinaten der Stahlkugel wurden in der

Software IMAGEJ mit dem jeweiligen Makro bestimmt und unter Berücksichtigung der Vergrößerung gemäß Gleichung (6-2) die Position im ortsfesten Koordinatensystem berechnet. Die CBCT-Bilder wurden mit kubischen Voxeln der Kantenlänge 0,1 mm rekonstruiert. Die Mittelpunktkoordinaten und damit die Position der Stahlkugel im ortsfesten Koordinatensystem (siehe Kapitel 6.1.1) wurden in der Software GEISTERR (Haase & Abolmaali 2012) als Schwerpunkt einer manuell konturierten ROI bestimmt. Abschließend wurden die in der Bildgebung bestimmten Positionen mit den realen Werten des 3D-Positioniersystems verglichen.

$$\frac{s_{\text{Objekt}}}{s_{\text{Abbild}}} = \frac{FIA}{FDA} = \frac{FIA}{FIA + IDA} \quad (6-2)$$

mit: s_{Objekt} und s_{Abbild} ... Größe des Objektes und seines Abbildes

FDA ... Fokus-Detektor-Abstand ⁽¹⁾

IDA ... Isozentrum-Detektor-Abstand ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Im Rahmen dieser Arbeit erfolgen die Angaben von FDA und IDA bezogen auf die Oberfläche des Flachbilddetektors zur Vereinheitlichung für beide Standorte. Der reale Bildentstehungsort entspricht dagegen der detektorspezifischen Position des Szintillators im Inneren des Flachbilddetektors. Folglich müssen der FDA und IDA bei Berechnungen auf diesen Bildentstehungsort korrigiert werden.

Für beide Bildgebungsmodalitäten stimmten die Positionen innerhalb von $\pm 0,15$ mm überein ausgenommen der Aufnahmen bei $Z = 24$ mm mit Abweichungen bis $\pm 0,3$ mm orthogonal zur Rotationsachse. Dieselben Positionen wurden auch mit verändertem FDA ermittelt (Unterschied zwischen $FDA = 395$ mm und 420 mm mit maximal $\pm 0,02$ mm vernachlässigbar), so dass die Verschiebung des Flachbilddetektors entlang des Zentralstrahls wie intendiert als parallel angenommen werden kann. Auffallend war dabei, dass mit steigendem Abstand zum Isozentrum die Abweichung zwischen realer und abgebildeter Position zunahm. Besonders ausgeprägt war dies bei Bewegung in Z -Richtung für die X -Koordinate, aber auch für andere Kombinationen aus Bewegungsrichtung und betrachteter Koordinate der Raumrichtung war diese Tendenz erkennbar. Ursächlich dafür sind geringfügige Rotationen in der Konstruktion des SAIGRT, die trotz sorgfältigen Zusammenbaus und genauer Ausrichtung verbleiben, messtechnisch schwer erfassbar sind und für Abweichungen innerhalb der idealen Koordinatensysteme sowie den Transformationen dazwischen sorgen. Die geometrische Abbildungstreue dagegen ist tadellos mit korrekter Vergrößerung und ohne jegliche Verzerrungen.

6.2.6. Optimierung der Bildführung

In der standortübergreifenden Version der Steuerungssoftware RADCONTROL wurden Funktionen implementiert, die eine bildgeführte Positionierung eines Zielpunktes im Isozentrum des Strahlungsfeldes erlauben (siehe Kapitel 3.4). Dies kann basierend auf einem CR-Bild oder

orthogonalen CR-Bildern erfolgen, aus deren Bildpunktkoordinaten die Position des Zielpunktes im ortsfesten Koordinatensystem berechnet und dann durch Verfahren des 3D-Positioniersystems mit dem Isozentrum in Übereinstimmung gebracht wird (siehe Abbildung 23).

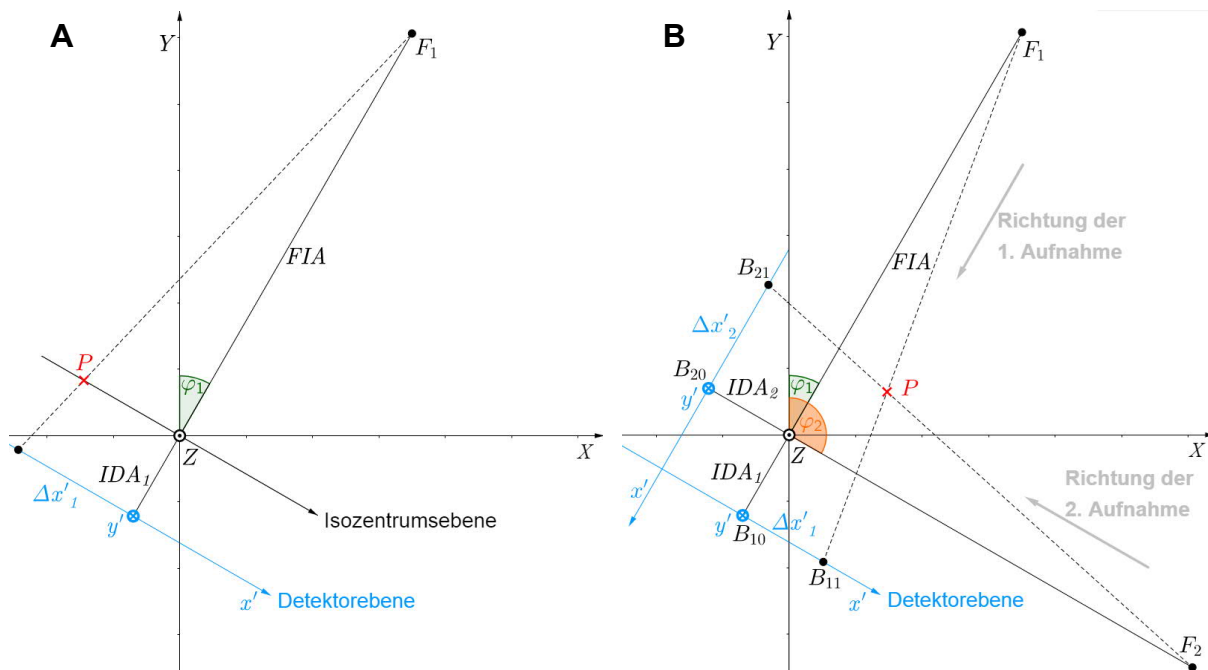


Abbildung 23: Schematische Darstellung der Abbildungsgeometrie in der XY -Ebene für die Bildführung zur isozentrischen Positionierung (A) anhand eines CR-Bildes und (B) anhand orthogonaler CR-Bilder. Das rotierende xyz -Koordinatensystem der Gantry (siehe Kapitel 6.1.1) wird dabei als $x'y'z'$ -Detektorkoordinatensystem verwendet. P ... Zielpunkt, j ... Index des CR-Bildes, F_j ... Fokuspunkt, B_{j0} ... Bildpunkt des Zentralstrahls, B_{j1} ... Bildpunkt des Zielpunktes. Modifiziert nach (Römhild 2017).

Wird nur ein CR-Bild verwendet, fehlt die Ortsinformation über die Raumtiefe, so dass für die Berechnung der Position des Zielpunktes gemäß den Gleichungen (6-3) bis (6-5) eine vorab korrekte Tiefenpositionierung innerhalb der Isozentrumsebene angenommen wird.

$$\Delta X = \cos \varphi_1 \frac{FIA}{FIA + IDA_1} \Delta x'_1 k_{x'} \quad (6-3)$$

$$\Delta Y = -\sin \varphi_1 \frac{FIA}{FIA + IDA_1} \Delta x'_1 k_{x'} \quad (6-4)$$

$$\Delta Z = \frac{FIA}{FIA + IDA_1} \Delta y'_1 k_{y'} \quad (6-5)$$

mit: ΔX , ΔY und ΔZ ... Position des Zielpunktes im ortsfesten Koordinatensystem

j ... Index des CR-Bildes

$\Delta x'_j$ und $\Delta y'_j$... Pixeldifferenz im Detektorkoordinatensystem

$k_{x'}$ und $k_{y'}$... Pixelgröße im Detektorkoordinatensystem

Bei orthogonalen CR-Bildern ist die Ortsinformation vollständig dreidimensional vorhanden und die Berechnung der Position des Zielpunktes erfolgt durch Bestimmung des Schnittpunktes dreier Ebenen im Raum. Punkte mit dem Zusatzindex Z (z. B. B_{11Z}) liegen dabei direkt ober- oder unterhalb der indexgleichen Punkte (z. B. B_{11} mit $Z = 0$) mit dem in die Detektorebene projizierten Abstand $\Delta y'_j$ in Z -Richtung. Die Ebenengleichungen werden in die Koordinatenform umgewandelt und das lineare Gleichungssystem mit drei Unbekannten zur Schnittpunktberechnung durch das Gaußsche Eliminationsverfahren gelöst (Römhild 2017):

- Ebene E_1 verläuft durch die Punkte F_1 , B_{11} und B_{11Z} und ist parallel zur Z -Achse:

$$E_1: \vec{X} = \begin{pmatrix} \sin \varphi_1 FIA \\ \cos \varphi_1 FIA \\ 0 \end{pmatrix} + t_1 \begin{pmatrix} \sin(\varphi_1 + 90^\circ) \Delta x'_1 k_{x'} - \sin \varphi_1 (FIA + IDA_1) \\ \cos(\varphi_1 + 90^\circ) \Delta x'_1 k_{x'} - \cos \varphi_1 (FIA + IDA_1) \\ 0 \end{pmatrix} + u_1 \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad (6-6)$$

- Ebene E_2 verläuft durch die Punkte F_2 , B_{21} und B_{21Z} und ist parallel zur Z -Achse. Die Schnittgerade von E_1 und E_2 verläuft durch den Zielpunkt P und ist parallel zur Z -Achse:

$$E_2: \vec{X} = \begin{pmatrix} \sin \varphi_2 FIA \\ \cos \varphi_2 FIA \\ 0 \end{pmatrix} + t_2 \begin{pmatrix} \sin(\varphi_2 + 90^\circ) \Delta x'_2 k_{x'} - \sin \varphi_2 (FIA + IDA_2) \\ \cos(\varphi_2 + 90^\circ) \Delta x'_2 k_{x'} - \cos \varphi_2 (FIA + IDA_2) \\ 0 \end{pmatrix} + u_2 \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad (6-7)$$

- Ebene E_3 verläuft alternativ durch die Punkte F_1 , B_{10Z} und B_{11Z} oder F_2 , B_{20Z} und B_{21Z} . Sie schneidet die Schnittgerade von E_1 und E_2 und liefert die Z -Koordinate des Zielpunktes P :

$$E_3: \vec{X} = \begin{pmatrix} \sin \varphi_j FIA \\ \cos \varphi_j FIA \\ 0 \end{pmatrix} + t_3 \begin{pmatrix} -\sin \varphi_j (FIA + IDA_1) \\ -\cos \varphi_j (FIA + IDA_1) \\ \Delta y'_j k_{y'} \end{pmatrix} + u_3 \begin{pmatrix} \sin(\varphi_j + 90^\circ) \\ \cos(\varphi_j + 90^\circ) \\ 0 \end{pmatrix} \quad (6-8)$$

mit: $t_q, u_q \in \mathbb{R}$ und $q \dots$ Index der Ebene

Um die in Kapitel 6.2.5 festgestellten Rotationen zwischen den ideal angenommenen und real vorhandenen Koordinatensystemen bei den Berechnungen zu berücksichtigen, wurden zwei Rotationsmatrizen mit insgesamt vier Rotationswinkeln eingeführt. Die Rotation des Flachbilddetektors gegenüber dem Detektorkoordinatensystem in der x' - y' -Ebene orthogonal zum Zentralstrahl wird gemäß den Gleichungen (6-9) und (6-10) einbezogen:

$$\begin{pmatrix} \Delta x'_{jr} \\ \Delta y'_{jr} \end{pmatrix} = M_{r,D} \begin{pmatrix} \Delta x'_j \\ \Delta y'_j \end{pmatrix} \quad (6-9)$$

$$M_{r,D} = \begin{pmatrix} \cos \beta & -\sin \beta \\ \sin \beta & \cos \beta \end{pmatrix} \quad (6-10)$$

mit: $r \dots$ Index nach Rotation des Koordinatensystems

$M_{r,D} \dots$ Rotationsmatrix im Detektorkoordinatensystem

$\beta \dots$ Rotationswinkel zwischen idealem und realem Detektorkoordinatensystem

Die Rotationen beim Verfahren des 3D-Positioniersystems gegenüber dem ortsfesten Koordinatensystem werden gemäß den Gleichungen (6-11) und (6-12) berücksichtigt. Dabei ist um jede Koordinatenachse eine Rotation möglich, die analog der Konvention über Drehfolgen in der Fahrzeugtechnik als Gier-, Nick- und Rollbewegung mit zugehörigen Rotationswinkeln bezeichnet werden (DIN 9300-1 1990):

$$\begin{pmatrix} \Delta X_r \\ \Delta Y_r \\ \Delta Z_r \end{pmatrix} = M_{r,0} \begin{pmatrix} \Delta X \\ \Delta Y \\ \Delta Z \end{pmatrix} \quad (6-11)$$

$$M_{r,0} = \begin{pmatrix} \cos \theta \cos \Psi & \cos \theta \sin \Psi & -\sin \theta \\ \sin \Phi \sin \theta \cos \Psi - \cos \Phi \sin \Psi & \sin \Phi \sin \theta \sin \Psi + \cos \Phi \cos \Psi & \sin \Phi \cos \theta \\ \cos \Phi \sin \theta \cos \Psi + \sin \Phi \sin \Psi & \cos \Phi \sin \theta \sin \Psi - \sin \Phi \cos \Psi & \cos \Phi \cos \theta \end{pmatrix} \quad (6-12)$$

mit: r ... Index nach Rotation des Koordinatensystems

$M_{r,0}$... Rotationsmatrix im ortsfesten Koordinatensystem

Ψ ... Gierwinkel für die Rotation um die Vertikal-/Hochachse (Y -Achse)

θ ... Nickwinkel für die Rotation um die Horizontal-/Querachse (X -Achse)

Φ ... Rollwinkel für die Rotation um die Längsachse (Z -Achse)

Die beschriebenen Verfahren zur Berechnung der Position eines Zielpunktes basierend auf einem CR-Bild oder orthogonalen CR-Bildern werden dadurch modifiziert, indem zunächst die in den CR-Bildern ermittelten Pixeldifferenzen korrigiert und abschließend die berechneten Zielpunktkoordinaten in das rotierte ortsfeste Koordinatensystem transformiert werden.

Die vier benötigten Rotationswinkel sind messtechnisch schwer erfassbar, weshalb zu deren Bestimmung ein inverser Ansatz gewählt wurde. Dafür wurden CR-Bilder (60-kV-Protokoll mit niedrigem Strom, FDA = 395 mm) vom Isozentrumsaufbau an verschiedenen mit dem 3D-Positioniersystem eingestellten Positionen bei den vier Kardinalwinkeln der Gantryrotation (0° , 90° , 180° , 270°) aufgenommen. Die Positionen variierten im Bereich von ± 20 mm orthogonal (X - und Y -Koordinate) und $-25 - 40$ mm parallel zur Rotationsachse (Z -Koordinate), was großen Fahrweglängen bei bildgeführten Bestrahlungen von Ratten entspricht. Die Mittelpunktkoordinaten der Stahlkugel wurden in der Software IMAGEJ mit dem jeweiligen Makro bestimmt und die Positionen aus paarweise zusammengefassten, orthogonalen CR-Bildern (0° und 90° sowie 180° und 270°) berechnet. Danach wurden Differenzen aus den mit dem 3D-Positioniersystem eingestellten und aus der Bildgebung berechneten Positionen ermittelt, wobei beide Alternativlösungen aufgrund Ebenengleichung (6-8) berücksichtigt wurden. Die Differenzen betrug bis zu $\pm 0,5$ mm, wenn die vier Rotationswinkel den Idealwert 0° aufwiesen (keine Rotation zwischen idealen und realen Koordinatensystemen). Mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate wurde die Summe über alle Differenzen minimiert und optimale Rotationswinkel von $\beta = 0,196^\circ$ sowie $\Psi = 0,542^\circ$, $\theta = -0,073^\circ$ und $\Phi = 0,077^\circ$

bestimmt, mit denen die Differenzen meist kleiner $\pm 0,1$ mm waren, in wenigen Fällen bis $\pm 0,15$ mm bei orthogonalen CR-Bildern der Kombination $0^\circ/90^\circ$ betrug. Dabei stimmten die Alternativlösungen innerhalb von $\pm 0,1$ mm überein (vor Optimierung: $\pm 0,15$ mm). Der Gierwinkel ψ hat hier den größten Wert, was zu den in Kapitel 6.2.5 festgestellten Abweichungen und deren richtungsabhängiger Ausprägung passt. Die vier Rotationswinkel wurden in die zugehörige Initialisierungsdatei der Steuerungssoftware RADCONTROL übernommen.

Im Zuge der Optimierung der Bildführung wurde zudem untersucht, inwiefern die Verwendung unterschiedlicher FDA durch Verschiebung des Flachbilddetektors entlang des Zentralstrahls die Genauigkeit der Bildführung beeinflusst. Dafür wurden die Abbildungen von Zentralstrahl und Isozentrum in der Detektorebene einschließlich ihrer rotationswinkelabhängigen Variationen gemäß den in Kapitel 6.1.4 und 6.1.6 beschriebenen Verfahren auch für FDA von 405 mm und 420 mm ermittelt. Dabei zeigte sich, dass bei 0° Rotationswinkel der Zentralstrahl in der Detektorebene parallel zur Rotationsachse (y -Achse) konstant abgebildet wird während orthogonal dazu (x -Achse) Abweichungen von 0,03 mm und 0,05 mm für 405 mm und 420 mm gegenüber 395 mm FDA erkennbar sind. Kommt hier noch die rotationswinkelabhängige Verformung hinzu, können daraus Abweichungen bis zu 0,05 mm und 0,1 mm für 405 mm und 420 mm FDA resultieren. Folglich wurde für alle FDA die individuelle Lage des Zentralstrahls in die zugehörige Initialisierungsdatei der Steuerungssoftware RADCONTROL eingetragen, wodurch Abweichungen stets auf $\pm 0,03$ mm begrenzt bleiben. Die Tischkorrektur für die CR-Bildgebung wurden dagegen nicht für verschiedene FDA individualisiert, da die berechneten Unterschiede von höchstens $\pm 0,02$ mm pro Achse im Bereich der Positionier- und Wiederholgenauigkeiten des 3D-Positioniersystems lagen (siehe Tabelle 1).

6.3. Basisdaten für die Bestrahlung

Zur Gewinnung der Basisdaten für die Bestrahlung wurden umfassende dosimetrische Messungen durchgeführt. Die in Kapitel 6.1.1 definierten Koordinatensysteme dienen der geometrischen Beschreibung des Strahlungsfeldes. Die dosimetrische Beschreibung erfolgt einerseits durch eine Angabe der absoluten Dosisleistung an einem Referenzpunkt im Strahlungsfeld, andererseits durch zwei Arten darauf bezogener, relativer Verteilungsfunktionen, die zur Vereinfachung der räumlichen physikalischen Dosisverteilung zweidimensional sind:

1. Tiefendosiskurven beschreiben die Dosisverteilung entlang der Strahlrichtung im Zentralstrahl in verschiedenen Tiefen eines Materials. Zur grafischen Darstellung werden die Messwerte auf einen definierten Punkt normiert (z. B. auf die Tiefe des Dosismaximums).

2. Dosisquerprofile beschreiben die Dosisverteilung orthogonal zur Strahlrichtung auf einer Achse senkrecht zum Zentralstrahl in einer vorgegebenen Tiefe eines Materials. Meist wird entlang der Koordinatensystemachsen der Gantry gemessen und die Richtungen als inplane (parallel zur Achse der Elektronenbeschleunigung) und crossplane (orthogonal dazu) bezeichnet (siehe auch Kapitel 6.1.1) Zur grafischen Darstellung werden die Messwerte auf den Zentralstrahl normiert.

Alle Messwerte sind abhängig von der verwendeten Feldgröße, wobei Feldfaktoren zur Umrechnung zwischen verschiedenen Feldgrößen eingesetzt werden. Diese Feldfaktoren werden meist auf die absolute Dosisleistung am Referenzpunkt normiert, so dass auch die relativen in absolute Verteilungsfunktionen konvertiert werden können (DIN 6814-8 2016).

Bis Anfang 2018 existierten jedoch keinerlei Empfehlungen oder gar Standards, welche für die Dosimetrie an Kleintierbestrahlungsgeräten und deren Strahlungsfeldgeometrie und -bedingungen herangezogen werden konnten (Verhaegen et al. 2018). Daher wurde auf das anerkannte Normenwerk der klinischen Dosimetrie zurückgegriffen und die dort beschriebenen Materialien und Methoden auf die Gegebenheiten des SAIGRT adaptiert. So wurden insgesamt zwei umfangreiche, mehrmonatige Dosimetriekampagnen durchgeführt:

1. Im Jahr 2013 direkt nach vorhandener Erlaubnis zum eigenständigen Betrieb: Da noch keine Bestrahlungsplanungssoftware vorhanden war (siehe auch Kapitel 5.1), wurde anhand der Messdaten ein tabellenbasierter Formalismus zur Berechnung von Bestrahlungszeiten für gewünschte Dosiswerte erstellt. Daneben wurden Prüfverfahren für die Konstanz des Strahlungsfeldes zur Qualitätssicherung etabliert (siehe Kapitel 6.4.3).
2. Im Jahr 2018 zur Inbetriebnahme von μ -RAYSTATION 5 (Dorn 2018): Anhand der Messdaten wurde das vom Hersteller vorkonfigurierte Maschinenmodell des SAIGRT optimiert und die TPS für den zukünftigen Einsatz bei präklinischen in-vivo Experimenten validiert. Das benötigte CT-Modell wurde dabei auf Basis der Materialien zur Hounsfield-Einheiten-Kalibrierung (siehe Tabelle 8) erzeugt.

Beide Kampagnen wurden systematisch mit ähnlicher Vorgehensweise durchgeführt und vergleichbare Ergebnisse erzielt. Aufgrund der Lernkurve im Umgang mit dem SAIGRT sowie den Materialien und Methoden der Dosimetrie wurden jedoch einige Verfahren im Detail bei der zweiten Kampagne verbessert, um aufgetretene Probleme auszuräumen und Ungenauigkeiten zu minimieren. Nachfolgend wird daher der letzte Kenntnisstand zur Dosimetrie am SAIGRT in Verbindung mit den aktuellen Ergebnissen von Messungen und gegenübergestellten Simulationen in μ -RAYSTATION 5 mit optimiertem Maschinenmodell präsentiert.

6.3.1. Festlegung der Strahlungsqualität und Bestimmung der Halbwertschichtdicke

Für Röntgenstrahlung mit Grenzenergien bis 400 keV müssen zur Kennzeichnung der Strahlungsqualität die Röhrenspannung, die Gesamtfilterung (Eigen- und Zusatzfilterung) und die erste Halbwertschichtdicke (HVL) angegeben werden. Außerdem kann der Homogenitätskoeffizient (engl. homogeneity coefficient – HC) als Verhältnis von erster und zweiter HVL zur Charakterisierung hilfreich sein (DIN 6809-1 2010). Um die Vergleichbarkeit mit zahlreichen präklinischen Experimenten des strahlenbiologischen Labors innerhalb der letzten Jahrzehnte zu gewährleisten, wurde für Bestrahlungen am SAIGRT eine Strahlungsqualität mit 200 kV Röhrenspannung und 0,5 mm Kupfer Zusatzfilterung (neben 0,8 mm Beryllium und 4 mm Aluminium Eigenfilterung; siehe Tabelle 1) festgelegt. Bei 3000 W maximaler Leistung der Röntgenröhre mit dem großen Brennfleck ergibt sich ein Röhrenstrom von 15 mA, um Bestrahlungen möglichst schnell und mit hoher Dosisleistung zur Schonung der Kleintiere und Vermeidung intrafraktioneller Effekte infolge von Zellreparatur durchführen zu können.

Zur Bestimmung der HVL wurde wiederum der in Kapitel 6.2.4 beschriebene Messaufbau verwendet, wobei jedoch zwei Veränderungen vorgenommen wurden:

1. Statt der planparallelen wurde eine 0,125 cm³ luftoffene Semiflex-Ionisationskammer (Typ 31010, PTW Freiburg GmbH) frei in Luft positioniert, so dass ihr Referenzpunkt anhand des Raumlasersystems isozentrisch ausgerichtet war.
2. Statt Aluminium wurden Kupferplatten (PTW Freiburg GmbH, Goodfellow GmbH) genutzt, die in Dicken von 0,2 – 1 mm vorlagen und einen Reinheitsgrad über 99,9 % aufwiesen.

Die ermittelten Transmissionswerte sind in Abbildung 24B grafisch dargestellt. In Tabelle 10 sind die Werte der ersten und zweiten HVL, die anhand einer Regression auf Basis eines Polynoms berechnet wurden, sowie die Homogenitätskoeffizienten zusammengefasst. Zudem sind die Werte der Kommissionierung am Standort Tübingen und der Berechnung mittels der Software SPEKCALC, die neben dem Röntgenenergiespektrum auch die HVL ausgibt (siehe Kapitel 5.3.1), zu Vergleichszwecken aufgeführt. Dabei stimmen die HVL-Werte aus den Kommissionierungen innerhalb der Messunsicherheiten auch standortübergreifend sehr gut überein während die mit SPEKCALC berechneten HVL-Werte 7 und 11 % geringer sind. Ursächlich hierfür könnte sein, dass einerseits die Mindestabstände (DIN 6809-1 2010) aufgrund der Strahlungsfeldgeometrie und Platzverhältnisse am SAIGRT nicht eingehalten werden konnten und andererseits sich hinter der Ionisationskammer noch Flachbilddetektor und Abschirmplatte befinden. Beides kann für einen mit zunehmender Absorberdicke steigenden Anteil (rück-)gestreuter Photonen und damit eine höhere Dosis und geringere Transmission

am Messpunkt sorgen, so dass die resultierende HVL überschätzt wird und ohne diese Einflüsse geringer ausfallen würde. Dies bestätigt die Zuverlässigkeit der Software SPEKCALC, die bereits mehrfach positiv validiert wurde (Poludniowski et al. 2009; Lindsay et al. 2014), und liefert ein starkes Indiz dafür, dass das Energiespektrum (siehe Abbildung 14A) die definierte Strahlungsqualität im Maschinenmodell von μ -RAYSTATION 5 adäquat repräsentiert.

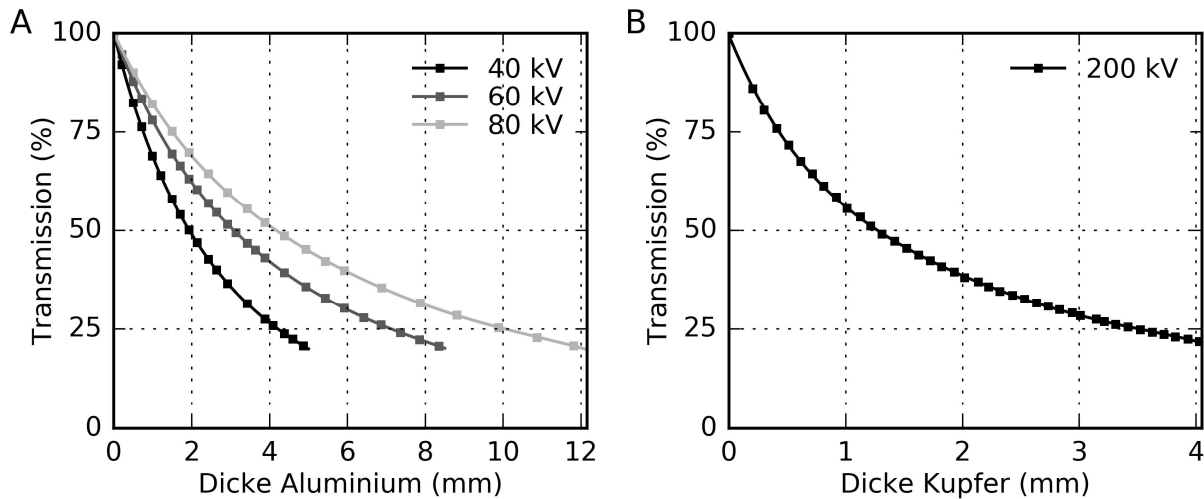


Abbildung 24: Bestimmung der Halbwertschichtdicken (HVL) für (A) die drei Strahlungsqualitäten der Bildgebung (siehe Tabelle 7) und (B) die Strahlungsqualität der Bestrahlung. Dargestellt ist die Transmission berechnet als Verhältnis der Dosisleistungen mit und ohne das jeweilige Absorbermaterial (relative Standardmessunsicherheit 4,3 % für die Bildgebung und 3,8 % für die Bestrahlung). Horizontale Gitterlinien kennzeichnen die erste und zweite HVL (50 % und 25 % Transmission).

Tabelle 10: Halbwertschichtdicken (HVL) und Homogenitätskoeffizienten (HC) für das Absorbermaterial Kupfer der für Bestrahlungen am SAIGRT definierten Strahlungsqualität.

	1. HVL	2. HVL	HC
Kommissionierung Standort Dresden im Jahr 2013	1,25 mm	2,19 mm	0,571
Kommissionierung Standort Dresden im Jahr 2018	1,27 mm	2,26 mm	0,561
Kommissionierung Standort Tübingen (Dohm 2018)	1,26 mm	2,18 mm	0,578
Software SPEKCALC (siehe Kapitel 5.3.1)	1,17 mm	1,99 mm	0,586

6.3.2. Auswahl geeigneter Messsonden und Phantome

Für die festgelegte Strahlungsqualität wird normativ die Dosimetrie nach Sondenmethode empfohlen (DIN 6809-4 Entwurf 2016). Dies ist ein Verfahren zur Messung der Energiedosis an einem Messort im oder am Körpergewebe eines Patienten sowie im oder am Material eines repräsentativen Phantoms. Dabei wird die Sonde in das interessierende Material eingebracht oder an diesem befestigt und gemeinsam mit diesem bestrahlt. Die Sonde darf

durch ihre Größe und Materialien das primäre Strahlungsfeld nur wenig stören und muss durch entsprechende Kalibrierung einschließlich angewandter Korrekturfaktoren und Positionierungsvorschriften dieselbe Energiedosis am Messort liefern, die sich bei Abwesenheit der Sonde im Material ergeben würde. In der strahlentherapeutischen Praxis ist die Messgröße die Wasserenergiedosis D_w (DIN 6800-1 2016).

Ionisationskammern sind die Standardmesssonden der klinischen Dosimetrie. Sie zeichnen sich durch eine hohe Präzision und Genauigkeit, einen großen Messbereich für Dosis- und Dosisleistungsmessungen und eine hohe Langzeitstabilität aus. Das SAIGRT wurde folglich mit einer luftoffenen Semiflex-Ionisationskammer vom Typ 31010 (PTW Freiburg GmbH) ausgestattet, die an das UNIDOS-Elektrometer anschließbar ist. Sie verfügt über ein fingerhutförmiges, $0,125 \text{ cm}^3$ großes Messvolumen mit 6,9 mm Außendurchmesser und 7,2 mm äußerer Länge bei einer Wandstärke von 0,7 mm (0,55 mm PMMA und 0,15 mm Grafit) und innenliegender zentraler Elektrode aus Aluminium (PTW Freiburg GmbH 2003). Aufgrund dieser rotationssymmetrischen, zylindrischen Bauform ist ihre Messwertanzeige bei seitlicher Einstrahlung, d. h. senkrecht zur Zylinderachse, weitgehend unabhängig von der Einstrahlrichtung. Sie ist zudem wasserdicht und damit für Messungen in Wasser geeignet. Wegen ihrer Abmessungen ist sie am SAIGRT jedoch nur für Sekundärkollimatoren mit Durchmessern ab 10 mm nutzbar, da Teile ihres Messvolumens sonst abgeschirmt werden und dies zu falschen Messwerten führt. Bei der Kommissionierung wurde diese Ionisationskammer stets als Referenzdosimeter für die Auswahl von Phantommaterialien, Kalibrierung weiterer Messsonden und Bestimmung der Kenndosisleistung verwendet und kommt darüber hinaus bei der regelmäßigen Qualitätssicherung (siehe Kapitel 6.4.3) zum Einsatz. Zur Messung von D_w besitzt sie eine auf Primärnormale rückführbare Kalibrierung und wurde stets so positioniert, dass ihr Bezugspunkt sich am avisierten Messort befindet. Zudem wurden entsprechende Korrekturfaktoren für die Luftdichte und für die Strahlungsqualität TH200 (DIN 6809-5 1996) gemäß des Kalibrierscheins berücksichtigt (DIN 6809-4 Entwurf 2016).

Für die festgelegte Strahlungsqualität wird die Verwendung von Wasser als Phantommaterial empfohlen (DIN 6809-4 Entwurf 2016). In der klinischen Dosimetrie werden große, wassergefüllte Becken mit PMMA-Wandung eingesetzt, die Linearachsen zur motorisierten Positionierung und Bewegung der Messsonden innerhalb des Strahlungsfeldes enthalten. Bei Platzmangel wie am SAIGRT oder dem Einsatz nicht wasserdichter Sonden kann auf feste, wasseräquivalente Phantommaterialien zurückgegriffen werden. Materialäquivalenz (z. B. Wasseräquivalenz) gilt, wenn ein Ersatzmaterial gleiche Werte relevanter physikalischer Kenngrößen oder Eigenschaften wie ein zu ersetzendes Material aufweist. Bei der Dosimetrie von

Photonenstrahlung der festgelegten Strahlungsqualität ist Materialäquivalenz erfüllt, wenn in jedem Punkt des Materials die spektralen Energiefluenzen (d. h. die Anzahl sowie Energie- und Richtungsverteilung der primären Photonen und erzeugten sekundären Elektronen und Photonen) und die Massenenergieabsorptionskoeffizienten μ_{en}/ρ übereinstimmen. Diese globale Äquivalenzforderung kann bei der Sondenmethode jedoch eingeschränkt werden. Da D_w aus dem Energieübertrag auf die Sonde und nicht auf das Phantommaterial bestimmt wird, ist nur für die Sonde die Übereinstimmung von μ_{en}/ρ zu fordern. Das Phantommaterial muss in der Sondenumgebung lediglich für ein Strahlungsfeld sorgen, welches dem in Wasser gleicht, so dass zur Wasseräquivalenz die Übereinstimmung der linearen Schwächungskoeffizienten μ genügt (DGMP Bericht 15 2000; Krieger 2001; DIN 6800-1 2016).

In der klinischen Dosimetrie hochenergetischer Photonenstrahlung von Linearbeschleunigern wird RW3 (PTW Freiburg GmbH) als wasseräquivalentes Ersatzmaterial verwendet. Bezüglich dessen Wasseräquivalenz bei Röntgenstrahlung der festgelegten Strahlungsqualität sind jedoch kontroverse Einschätzungen dokumentiert (Hill et al. 2008; Hill et al. 2010). Stattdessen wird hierfür RMI 451 (Gammex-RMI GmbH), auch bekannt als „WT1“ oder „CT solid water“, als Ersatzmaterial empfohlen (DGMP Bericht 15 2000). Tabelle 11 beinhaltet die physikalischen Dichten und massenbezogenen atomaren Zusammensetzungen aller Materialien.

Tabelle 11: Physikalische Dichte und massenbezogene atomare Zusammensetzung für Wasser bei 20°C, RW3, RMI 451 und radiochromische EBT3-Filme. Spezifikationen laut Hersteller Gammex-RMI GmbH und (Lemmon et al. 1998; DGMP Bericht 15 2000; International Specialty Products, Inc. 2010).

Material	Dichte (g/cm ³)	H	Li	C	N	O	Na	Cl	Ca	Ti	Br
Wasser	0,9982	0,1119	-	-	-	0,8881	-	-	-	-	-
RW3	1,0450	0,0759	-	0,9041	-	0,0080	-	-	-	0,0120	-
RMI 451	1,0150	0,0800	-	0,6729	0,0239	0,1987	-	0,0014	0,0231	-	-
EBT3	1,3349	0,0474	0,0009	0,6206	0,0002	0,3279	0,0004	0,0012	-	-	0,0013

Anhand dessen wurden μ und μ_{en}/ρ für die Ersatzmaterialien berechnet und zu denen von Wasser ins Verhältnis gesetzt (siehe Abbildung 25). Faltet man diese Verhältnisse mit dem Photonenenergiespektrum der definierten Strahlungsqualität (siehe Abbildung 14A), ergibt sich für μ eine Abweichung von -0,5 % für RW3 und -0,6 % für RMI 451 gegenüber μ_w und damit eine sehr gute Wasseräquivalenz bei der Sondenmethode. Für μ_{en}/ρ ergeben sich mit -8,0 % für RW3 und 3,4 % für RMI 451 deutlich größere Abweichungen, die jedoch bei Dosismessungen unter Verwendung von für D_w kalibrierten Messsonden irrelevant sind.

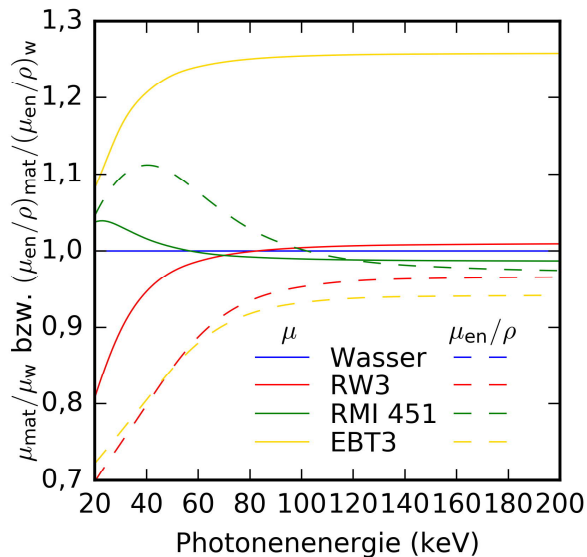


Abbildung 25: Verhältnis der linearen Schwächungskoeffizienten μ (durchgezogen) und Massenenergieabsorptionskoeffizienten μ_{en}/ρ (gestrichelt) von RW3, RMI 451 und radiochromischen EBT3-Filmen zu denen von Wasser bei 20°C (Index mat für jeweiliges Material, z. B. w für Wasser). Daten aus Tabelle 11 und (Hubbell & Seltzer 2004).

Um die theoretische Betrachtung zur Wasseräquivalenz auch mit praktischen Messungen zu unterlegen, wurden mehrere Phantome und Halterungen entsprechend der Gegebenheiten am SAIGRT entwickelt und anschließend zu zwei Messaufbauten zusammengefügt:

1. Für Messungen in Wasser wurde ein 86 mm hohes PMMA-Becken mit quadratischer Grundfläche (Kantenlänge 216 mm) angefertigt, welches bei 0° Gantryrotationswinkel auf der Abschirmplatte des Flachbilddetektors platziert wird (siehe Abbildung 26A). Abzüglich der Wandstärken von 6 mm am Boden und 8 mm an den Seiten fasst es ca. 3 l Wasser. Um das Überlaufen und Verschütten bei Bewegung zu minimieren, ragen die Beckenkanten 2 mm über die Wasseroberfläche hinweg. Die Ionisationskammer wird im Becken mittels des 3D-Positioniersystems bewegt, wofür eine eigene, filigrane Halterung aus PMMA und Aluminium entworfen wurde. Damit sind Dosismessungen an verschiedenen Raumkoordinaten in Zentralstrahlhöhe (bis zu ± 30 mm in horizontaler Raumebene und 55 mm Tiefe) möglich. Je nach Tiefe verdrängen Halterung und Ionisationskammer unterschiedliche Wasservolumina (maximal 20 ml bei Bewegung von 0 mm nach 55 mm Tiefe), was zum Konstanthalten der Beckenfüllhöhe durch Entnahme oder Zugabe von Wasser zum Beispiel mit einer Spritze ausgeglichen werden kann. Infolge der großen Beckengrundfläche ändert sich die Füllhöhe jedoch um weniger als 0,5 mm bei maximaler Tiefe, weshalb bei den Messungen hier auf den Ausgleich verzichtet wurde.

2. Die Ersatzmaterialien RW3 und RM 451 lagen in Plattenform mit nominellen Dicken von 2, 5 und 10 mm vor (bei RW3 auch 1 mm). In Anlehnung an die ungefähre Größe einer Ratte wurde entschieden, diese zu einem Plattenphantom mit $50 \times 50 \text{ mm}^2$ Querschnitt und 100 mm Länge zusammensetzen. Dafür wurden die Platten auf die entsprechende Länge mit Breiten von 30 mm (alle Dicken) und 50 mm (nur 10 mm Dicke) zugeschnitten. Je zwei 10 mm dicke Platten jedes Ersatzmaterials wurden mit einer zentralen Bohrung oder Halbbohrung (für Messungen der Oberflächendosis) mit 7 mm Durchmesser entlang ihrer Länge versehen, um darin die Ionisationskammer positionieren zu können. Die Bohrtiefe wurde so gewählt, dass sich der Referenzpunkt der Ionisationskammer im Zentrum (Bohrung) oder Oberflächenzentrum (Halbbohrung) der Platte befindet. Durch entsprechendes Zusammenfügen von Platten unterschiedlicher Dicken können damit Messungen im Zentralstrahl an der Oberfläche und ab 5 mm Tiefe in Schritten von 1 mm (RW3) oder 2 mm (RMI 451) durchgeführt werden. Die Tiefe ergibt sich dabei aus den summierten realen Plattendicken, die mittels Mikrometerschraube bestimmt wurden. Zur Positionierung des Plattenphantoms wurde eine auf den Isozentrumstisch (siehe Abbildung 16A) passende Aluminiumhalterung entwickelt, damit es bei 90° Gantryrotationswinkel bestrahlt werden kann (siehe Abbildung 26C). Um Luftspalten zwischen den Platten zu minimieren, wurden diese auf Ebenheit geprüft und ggf. planpoliert sowie in die Halterung Schrauben zum Zusammenpressen integriert. Für Messungen an der Oberfläche wurden außerdem Durchführungen für die Ionisationskammer und ihr Anschlusskabel vorgesehen.

Die Ausrichtung der Phantome und Ionisationskammer erfolgte stets anhand des Raumlasersystems sowie wegen der Kopplung an das 3D-Positioniersystem anhand des ortsfesten Koordinatensystems. Dabei wurden die Phantome mit ihrer Oberfläche in der Isozentrums-ebene platziert. Die Ionisationskammer wurde mit ihrem Referenzpunkt im Zentralstrahl positioniert, was im Wasserphantom mit radiochromischen Filmen und im Plattenphantom mit CR-Bildern durch den jeweiligen Sekundärkollimator hindurch bildgestützt verifiziert wurde.

Zur Beurteilung der Wasseräquivalenz wurden Tiefendosiscurven für die im Einschub „Ratte“ befindlichen Sekundärkollimatoren mit $\varnothing 10 \text{ mm}$, $\varnothing 15 \text{ mm}$ und $\varnothing 20 \text{ mm}$ in allen drei Materialien bestimmt. Dafür wurde die Wasserenergiedosisleistung \dot{D}_w bei laufender Röntgenröhre in jeder Tiefe mindestens zweimal 60 s gemessen, was über den UNIDOS-internen Zeitgeber gesteuert wurde. Zum Vergleich mit Simulationen in μ -RAYSTATION 5 wurden die Phantome durch ein artifizielles CT aus 500 Schichten mit 512×512 kubischen Voxeln einer Kantlänge von 0,1 mm und $HU = 0$ nachgebildet, so dass ein $51,2 \times 51,2 \times 50 \text{ mm}^3$ großer Raum entsteht (siehe Abbildung 26B). Darin wurde eine umschließende Außenkontur ange-

legt und das Material Luft zugewiesen. Zudem wurde eine quaderförmige ROI mit $40 \times 40 \times 50 \text{ mm}^3$ Volumen als Phantom definiert und jeweils Wasser, RW3 oder RMI 451 zugewiesen. Während Wasser und RW3 in der softwareinternen Materialdatenbank von μ -RAYSTATION 5 vorhanden waren, wurde RMI 451 gemäß Tabelle 11 unter Anleitung des Herstellers skriptbasiert hinzugefügt. Bestrahlungspläne mit entsprechenden Feldern wurden analog der Messgeometrie erstellt (Oberfläche in Isozentrumsebene, Gantryrotationswinkel 0° , jeweiliger Sekundärkollimator) und die Dosisverteilung mit ausreichend großem Rechenraster (Auflösung 0,1 mm) und $10^7 - 10^8$ Photonen/mm² für maximal 1 % statistische Unsicherheit simuliert. Dafür wurde eine Bestrahlungszeit von 600 s unterstellt, um Probleme durch Runden oder Abschneiden von Dosiswerten zu vermeiden. Anschließend wurden Dosisprofile entlang des Zentralstrahls sowie orthogonal dazu in Inplane- und Crossplane-Richtung in unterschiedlichen Tiefen extrahiert (Division durch 10 zur Berechnung von \dot{D}_{mat}).

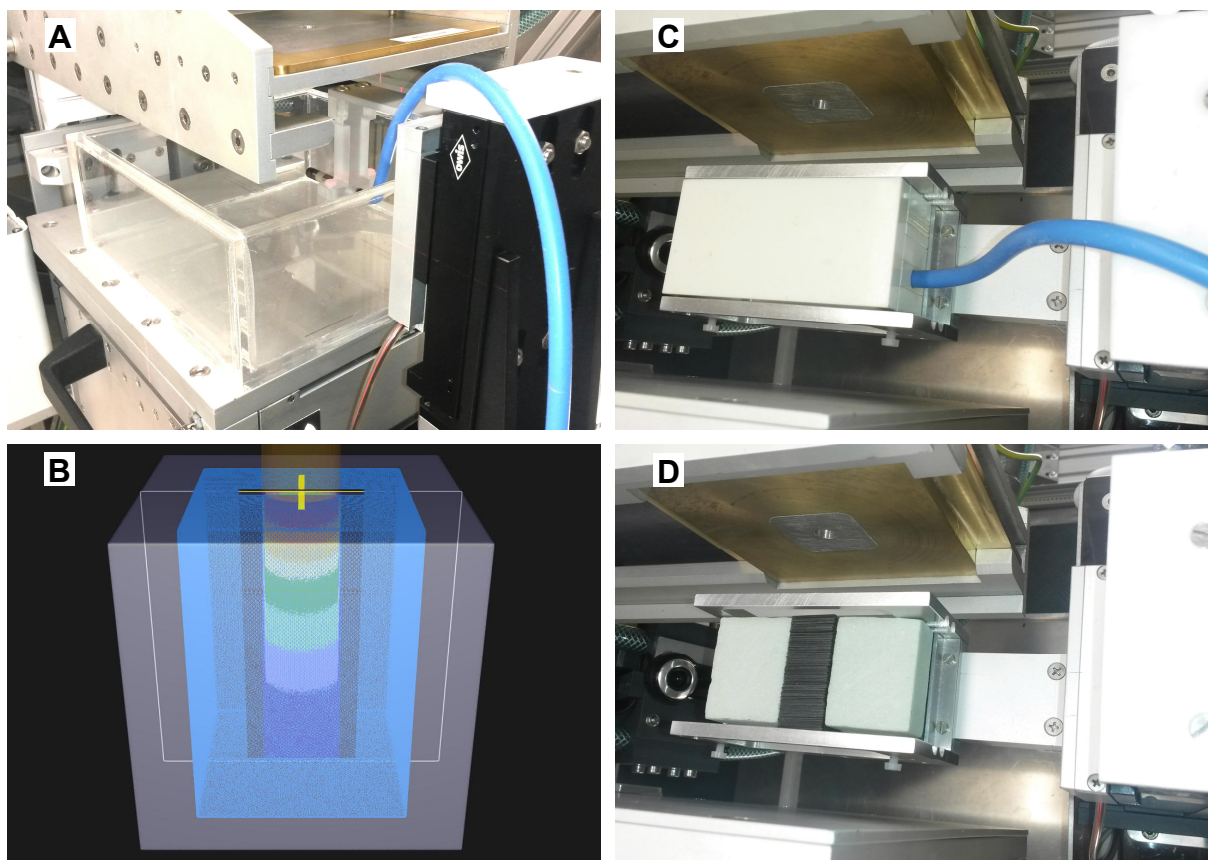


Abbildung 26: Aufbau für Messungen und Simulationen zur Auswahl geeigneter Phantome und Messsonden: (A) Wasserphantom mit Halterung für Ionisationskammer. (B) 3D-Schema der Phantomnachbildung in μ -RAYSTATION 5 bestehend aus luftgefüllter Außenkontur (weiß) und materialgefüllter ROI (blau), in die Strahlung (gelb) von oben eindringt und im Inneren eine Dosisverteilung (Isodosenflächen von rot über orange, gelb, grün, hellblau und blau abnehmend) erzeugt. (C) Plattenphantom aus RW3 oder RMI 451 und (D) EBT3-Filmstapel auf Styrodur®-Unterlage jeweils in Aluminiumhalterung.

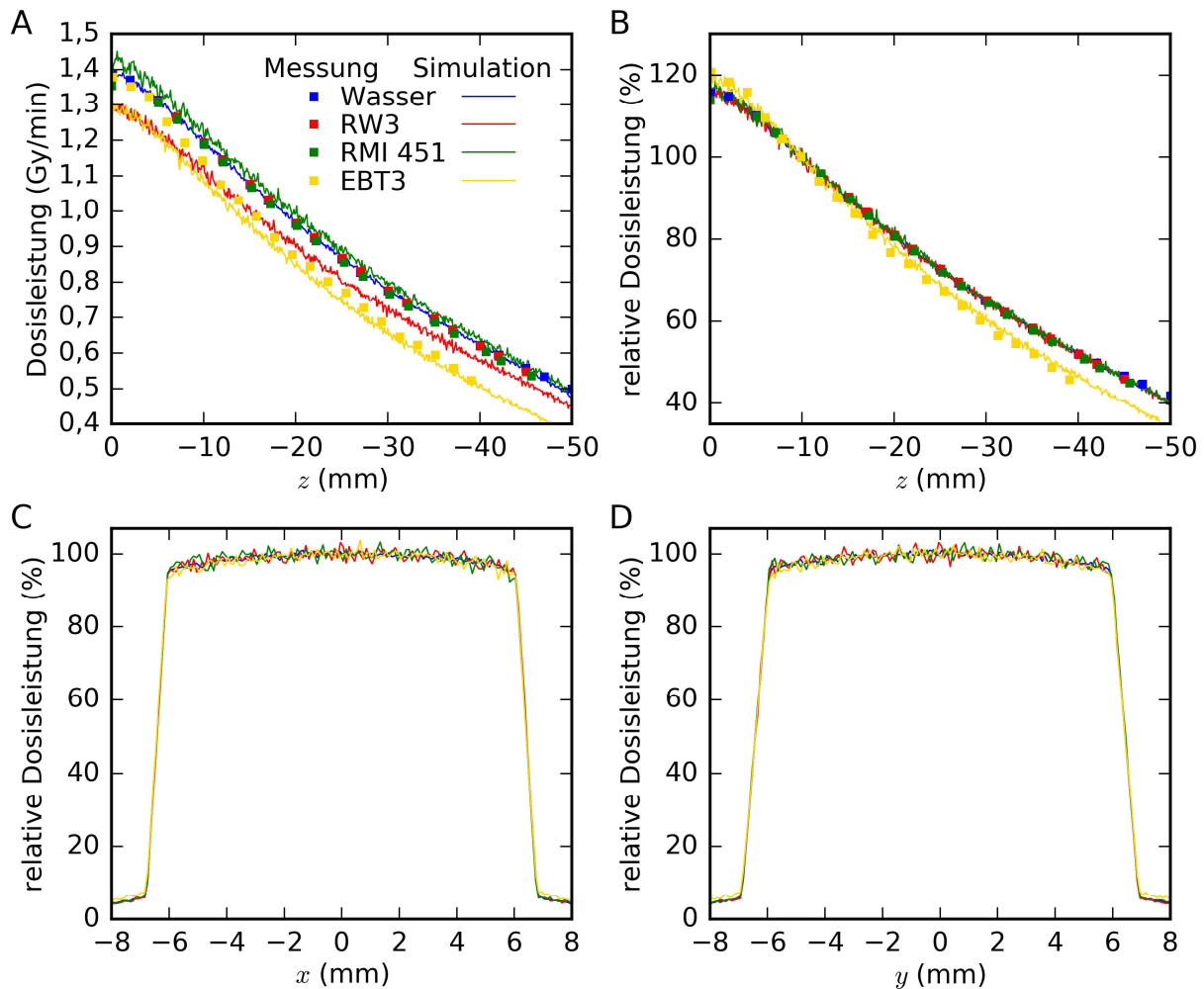


Abbildung 27: Vergleich der Tiefendosiskurven (A / B) und Dosisquerprofile bei $z = -10$ mm (C / D) für den im Einschub „Ratte“ befindlichen Sekundärkollimator mit $\varnothing 10$ mm in Wasser, RW3, RMI 451 und radiochromischen EBT3-Filmen gemessen mit Ionisationskammer und EBT3-Filmen (relative Standardmessunsicherheiten 2,6 % und $\leq 3,5$ %) und simuliert mit μ -RAYSTATION 5 (statistische Unsicherheit ≤ 1 %): Wasserenergiedosisleistung \dot{D}_w absolut (A) und relativ normiert auf 10 mm Tiefe (B – D).

Abbildung 27A und B zeigen die Tiefendosiskurven für den im Einschub „Ratte“ befindlichen Sekundärkollimator mit $\varnothing 10$ mm in Wasser, RW3 und RMI 451. Da die Ionisationskammer an der Oberfläche nur hälftig vom jeweiligen Material umgeben ist, schwanken die Messwerte stärker, so dass die Tiefe von 10 mm zur Normierung verwendet wurde. Ansonsten stimmen die Messwerte innerhalb der Messunsicherheiten überein, wobei sie ab $z = -40$ mm in den Ersatzmaterialien tendenziell niedriger sind. Der Grund hierfür ist die fehlende Rückstreuung, da beim Plattenphantom nach $z = -50$ mm Luft folgt während im Wasserphantom weiteres Wasser und das Becken einen messbaren Anteil rückgestreuter Photonen liefern. Für die anderen Sekundärkollimatoren gilt ähnliches (siehe Abbildung 28), wobei die beschriebene Tendenz bei RMI 451 stärker ausgeprägt ist. Die Simulationen bestätigen die

Messwerte der relativen Tiefendosiskurven, wobei die Verläufe für alle Materialien nahezu identisch sind. Über die betrachteten Tiefen von der Oberfläche bis $z = -50$ mm summiert ergeben sich mittlere Abweichungen von nur -0,1 % für RW3 und 0,4 % für RMI 451 gegenüber Wasser. Auch die simulierten Dosisquerprofile (siehe Abbildung 27C und D) sind quasi gleichlaufend. Die absoluten Tiefendosiskurven verlaufen hingegen im Mittel um -7 % bei RW3 und 2,4 % bei RMI 451 verschoben gegenüber der von Wasser. All dies belegt die theoretische Betrachtung der Verhältnisse von μ von μ_{en}/ρ . Sofern für D_w kalibrierte Messsonden bei dosimetrischen Messungen nach Sondenmethode eingesetzt werden, sind beide Ersatzmaterialien für die definierte Strahlungsqualität wasseräquivalent. Da RW3 auch in 1 mm Dicke vorlag, geringere Fertigungstoleranzen der Plattendicken aufwies und geringere Abweichungen bei den Messungen im Vergleich zu Wasser zeigte, wird dies im Weiteren als Ersatzmaterial verwendet. Simulationen in μ -RAYSTATION 5 müssen zwingend mit dem Material Wasser durchgeführt werden, wenn Absolutwerte von D_w oder \dot{D}_w betrachtet werden, wohingegen Relativwerte auch mit den Ersatzmaterialien gewonnen werden können.

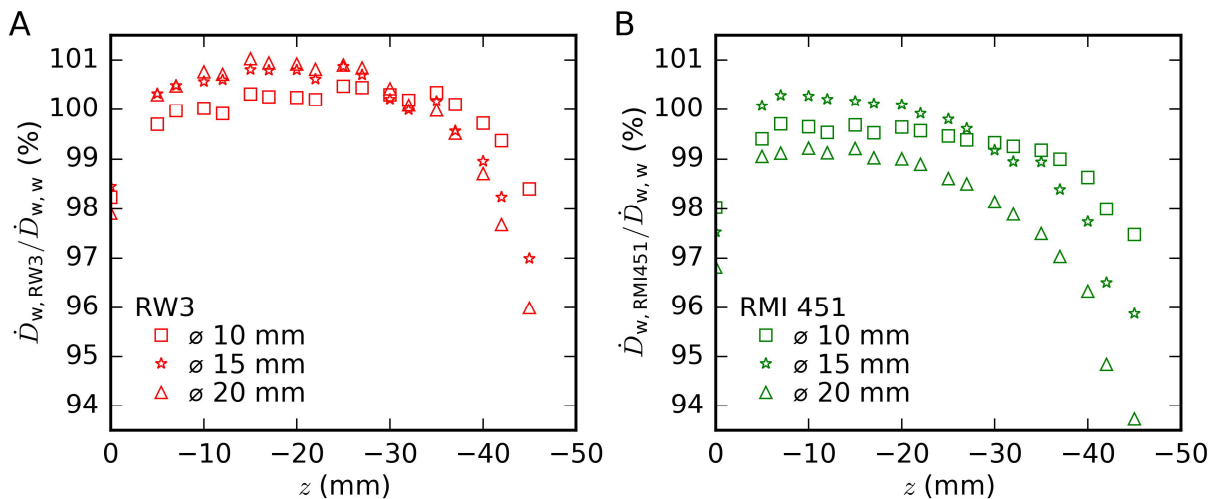


Abbildung 28: Verhältnisse der gemessenen Wasserenergiedosisleistung \dot{D}_w in RW3 (A) und RMI 451 (B) zu der in Wasser für verschiedene im Einschub „Ratte“ befindliche Sekundärkollimatoren. Messung mit Ionisationskammer (relative Standardmessunsicherheit 2,6 %), modifiziert nach (Dorn 2018).

Um dosimetrische Messungen für Sekundärkollimatoren mit Durchmessern von 1 – 10 mm durchzuführen, wurden radiochromische Filme als Messsonden eingesetzt. Diese sind selbstentwickelnd und erfordern im Gegensatz zu radiografischen Filmen keiner chemischen Behandlung. Sie liefern nicht nur Punktdosiswerte wie Ionisationskammern sondern zweidimensionale Dosisverteilungen mit hoher Ortsauflösung bis in den Submikrometerbereich (McLaughlin et al. 1991). Radiochromische Filme sind zudem sehr dünn, so dass im Sinne der Sondenmethode das Strahlungsfeld wenig gestört wird und die Lokalisation der Dosis-

deposition sich präzise ermitteln lässt. Durch die Möglichkeit des Zuschneidens der etwa DIN-A3 oder DIN-A4 großen Filmbblätter mit einer Schere sind sie flexibel in Größe und Form einsetzbar und lassen sich sogar bei gekrümmten Oberflächen biegen. Die Auswertung kann schnell, einfach und preiswert mittels konventioneller Flachbettscanner erfolgen, wobei die Dosisinformation nahezu unverändert bleibt für eventuelle Mehrfachauswertungen.

Zur Gewinnung der Basisdaten für die Bestrahlung wurden radiochromische Filme vom Typ Gafchromic™ EBT3 (Charge 04181701, Ashland Inc.) genutzt. Ihr optimaler Dosismessbereich liegt bei 0,2 – 10 Gy (Ashland Inc. 2018), aber auch geringere und höhere Dosen sind messbar (Micke et al. 2011; Schoenfeld et al. 2014). EBT3-Filme sind nahezu gewebeäquivalent und in Wasser einsetzbar. Sie bestehen aus einer 0,028 mm dicken aktiven Schicht, die zum Schutz vor mechanischen Beschädigungen beidseitig von 0,125 mm dicken Polyesterschichten umgeben ist, so dass die Gesamtdicke 0,278 mm beträgt. Die aktive Schicht beinhaltet ein kristallines Monomer, das bei Bestrahlung dauerhaft zu einem Polymer mit dosisabhängiger Blaufärbung umgewandelt wird (Schoenfeld et al. 2014; Ashland Inc. 2018). Die Aufbewahrung, die Handhabung, der Zuschnitt, das Scannen und die Auswertung wurden gemäß etablierter, hausinterner Protokolle (Richter et al. 2009; Richter 2011; Müller 2014) durchgeführt, in die neben jahrelanger Erfahrungen auch internationale Empfehlungen einfließen (AAPM Report No. 63 1998; International Specialty Products, Inc. 2010; Micke et al. 2011; Lewis et al. 2012). Die wichtigsten Eckpunkte sind nachfolgend zusammengefasst:

1. Aufbewahrung: Die Aufbewahrung erfolgt in lichtundurchlässigen Boxen zum Schutz vor Licht- und UV-Strahlung, die zu Verfärbungen führen können, und bei annähernd stabilen Umgebungsbedingungen bezüglich Temperatur in Luftfeuchte im Büro.
2. Handhabung: Zum Schutz vor mechanischer Beschädigung und Verschmutzung wird mit den Filmen auf möglichst glatten und schmutzfreien Oberflächen umgegangen (Reinigung mit Ethanol) und bei der Handhabung Laborhandschuhen zur Fettfreihaltung getragen. Die Filmorientierung wird gemäß der Lage in der Filmkiste (Querformat) durch Beschriftung in der rechten oberen Ecke der Vorderseite gewahrt (auch bei Zuschnitt und Scan).
3. Zuschnitt: Beim Zuschnitt mit scharfer Schere müssen Filmstücke ausreichend groß sein unter Beachtung eines allseitig mindestens 2 mm breiten, nicht auswertbaren Randes.
4. Scannen: Das Scannen mit einem Flachbettscanner vom Typ Expression 11000XL (Seiko Epson Corporation) erfolgt wegen Nachentwicklungseffekten erst drei Tage nach der Bestrahlung. Die Filme werden im Transmissionsmodus als 24-Bit-Farbbild mit 600 dpi Auflösung (Pixelgröße $0,0423 \times 0,0423 \text{ mm}^2$) gescannt und im TIF-Format gespeichert.

5. Auswertung: Da die Absorptionsmaxima bei ca. 585 nm und 636 nm liegen, wird in den Farbbildern die Intensität des roten Farbkanals bestimmt. Aus den Intensitäten des unbestrahlten Filmes $I(0)$ und des mit einer Wasserenergiedosis bestrahlten Filmes $I(D_w)$ kann pixelweise die netto-optische Dichte $netOD(D_w)$ gemäß Gleichung (6-13) berechnet werden. Die gesuchte Wasserenergiedosis dieser netto-optischen Dichte $D_w(netOD)$ ergibt sich dann anhand einer gebrochenrationalen Kalibrierfunktion gemäß Gleichung (6-14).

$$netOD(D_w) = \log_{10} \left(\frac{I(0)}{I(D_w)} \right) \quad (6-13)$$

$$D_w(netOD) = \frac{a_1 + 10^{-netOD}}{a_2 + a_3 \cdot 10^{-netOD}} \quad (6-14)$$

mit: a_j ... Fitparameter

Da EBT3-Filme eine geringe Energieabhängigkeit der Intensitäten des roten Farbkanals für Röntgenstrahlung aufweisen (Gill & Hill 2013), wurde die Kalibrierung zur Messung von D_w nach Sondenmethode speziell für die definierte Strahlungsqualität durchgeführt. Um dabei Variationen des Ansprechvermögens innerhalb der Charge zu berücksichtigen, wurden zehn Filmbblätter aus verschiedenen Filmkisten gewählt, daraus $15 \times 15 \text{ mm}^2$ große Filmstücke geschnitten und diese zufällig in 13 Gruppen mit je 8 – 12 Filmstücken verteilt. Jede Gruppe wurde einer Dosis zwischen nominell 0 Gy (unbestrahlt) und ca. 10 Gy zugeordnet. Zur Applikation der avisierten Dosis wurde ein 70 mm hohes Phantom aus quadratischen RW3-Platten (Kantenlänge 100 mm) aufgebaut, zur Bestrahlung bei 0° Gantryrotationswinkel auf der Abschirmplatte des Flachbilddetektors positioniert und anhand des Raumlasersystems mit dem Oberflächenzentrum im Isozentrum ausgerichtet (siehe Abbildung 29). Ein Sekundärkollimator wurde nicht eingesetzt, um ein möglichst großes, homogenes Strahlungsfeld zu erhalten. Bei laufender Röntgenröhre wurde mit der Ionisationskammer (Referenzpunkt im Zentralstrahl in 10 mm Tiefe) eine Wasserenergiedosisleistung von 1,76 Gy/min gemessen. Daraus resultierten berechnete Bestrahlungszeiten für jede Gruppe, die sekundengenau am SAIGRT eingestellt (z. B. 17 s für 0,5 Gy, 34 s für 1 Gy usw.) und die exakten Werte für D_w jeder Gruppe durch mehrere Messungen mit der Ionisationskammer bestimmt wurden. Die EBT3-Filmstücke wurden anschließend mit denselben Bestrahlungszeiten bestrahlt, wobei je 2×2 Filmstücke rund um den Referenzpunkt zwischen den RW3-Platten platziert wurden.

Nach dem Scannen gemäß dem beschriebenen Verfahren wurde für jedes Filmstück in einer Fläche von ca. $5 \times 5 \text{ mm}^2$ (mindestens 2 mm vom Rand entfernt, frei von Beschriftungen) die mittlere Intensität des roten Farbkanals bestimmt. Aus den Mittelwerten dieser Intensitäten über alle Filmstücke jeder Gruppe wurde die netto-optische Dichte gemäß Gleichung (6-13)

ermittelt. Zuletzt wurde aus der Kombination von $netOD$ und D_w jeder Gruppe mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate eine Regression für die Kalibrierfunktion gemäß Gleichung (6-14) berechnet (siehe Abbildung 30A). Dabei wurde der Fitparameter $a_1 = -1$ gesetzt, damit unbestrahlte Filme bei Anwendung der Kalibrierfunktion $D_w = 0$ Gy liefern. Für die Fitparameter a_2 und a_3 wurden Werte von $-0,035957$ und $-0,190984$ bestimmt. Abbildung 30B zeigt die relative Standardmessunsicherheit der EBT3-Filmdosimetrie ermittelt durch Unsicherheitsfortpflanzung gemäß Gleichung (6-15). Dabei handelt es sich um eine dosisabhängige Funktion, die bei Messwerten unter 1 Gy 3,5 % deutlich überschreiten kann und zwischen 2 und 10 Gy bei ca. 3 % liegt. Die zugrundeliegende Berechnung orientiert sich an (ISO/IEC Guide 98-3 2008) und ist umfassend in (Richter 2011) beschrieben, so dass nachfolgend nur eine kurze Zusammenfassung erfolgt. Die Messunsicherheiten aller Eingangsgrößen einer Messgröße können durch statistische Methoden berechnet oder auf andere Art und Weise ermittelt werden. In beiden Fällen besteht jede resultierende Messunsicherheit aus einem Schätzwert der Standardmessunsicherheit und einem Erweiterungsfaktor gemäß der angenommenen Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion. Die kombinierte Standardmessunsicherheit ergibt sich dann als Wurzel der summierten Quadrate aller Standardmessunsicherheiten. Im Fall der EBT3-Filmdosimetrie sind drei wesentliche Einflussfaktoren zu berücksichtigen. Die Standardmessunsicherheit der Dosimetrie mittels Ionisationskammer $\Delta D_{w,IK}$ wurde bereits mehrfach erwähnt und berücksichtigt zum Beispiel die Unsicherheiten ihrer Kalibrierung und Positionierung sowie der Korrekturfaktoren (DIN 6809-4 Entwurf 2016). Hinzu kommen die Standardmessunsicherheiten der Kalibrierkurve $\Delta D_{w,Kurve}$, die aus dem Konfidenzband entsteht, und der netto-optischen Dichte $\Delta D_{w,netOD}$, die aus den Standardabweichungen der Intensitäten des roten Farbkanals bei den Filmstücken der Kalibrierung folgt (Richter 2011).

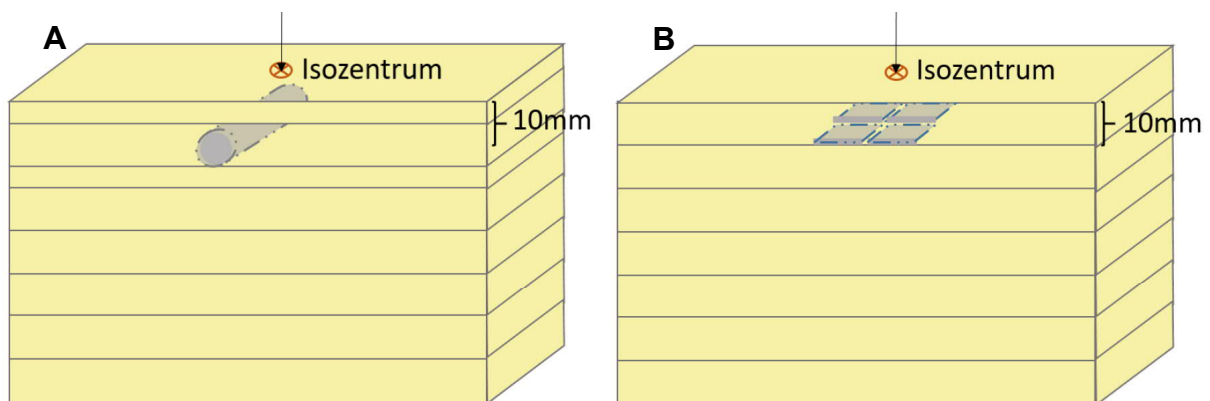


Abbildung 29: Schema des Aufbaus zur Kalibrierung der EBT3-Filme zur Messung von D_w für die festgelegte Strahlungsqualität im RW3-Plattenphantom: (A) Messung von D_w mittels Ionisationskammer und (B) Bestrahlung je vier EBT3-Filmstücke in gleicher Messgeometrie, modifiziert nach (Dorn 2018).

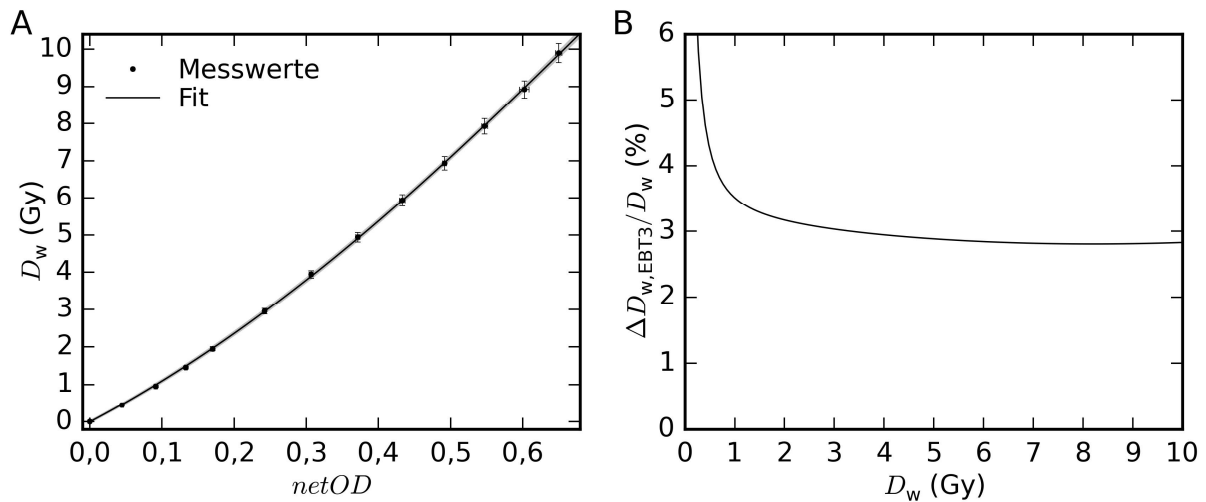


Abbildung 30: Kalibrierung der EBT3-Filme zur Messung von D_w für die festgelegte Strahlungsqualität: (A) Erstellung der Kalibrierfunktion gemäß Gleichung (6-14). Das 95%-Konfidenzband ist grau hinterlegt. (B) Relative Standardmessunsicherheit der EBT3-Filmdosimetrie ermittelt durch Unsicherheitsfortpflanzung gemäß Gleichung (6-15). Modifiziert nach (Dorn 2018).

$$\frac{\Delta D_{w,EBT3}}{D_w} = \sqrt{\left(\frac{\Delta D_{w,IK}}{D_w}\right)^2 + \left(\frac{\Delta D_{w,Kurve}}{D_w}\right)^2 + \left(\frac{\Delta D_{w,netOD}}{D_w}\right)^2} \quad (6-15)$$

EBT3-Filme werden zur Bestrahlung meist orthogonal zur Strahlrichtung in Phantomen positioniert, wobei das Strahlungsfeld aufgrund ihrer Dicke von nur 0,278 mm kaum gestört wird. Zum Einsatz kam diese Möglichkeit bei der Kalibrierung der EBT3-Filme (siehe Abbildung 29B) und zur Bestimmung weiterer Strahlungsfeldparameter (siehe Kapitel 6.3.3 bis 6.3.4), indem einzelne Filmstücke in verschiedenen Tiefen zwischen den RW3-Platten des ratten-großen Phantoms positioniert wurden (vergleiche Abbildung 26C). Aber auch die Ausrichtung parallel zur Strahlrichtung ist möglich, um zum Beispiel Tiefendosiskurven hochaufgelöst mit einem einzigen Film zu messen. Darüber hinaus können sogar komplette dreidimensionale Dosisverteilungen zeitsparend auf einmal aufgenommen werden, indem mehrere Filme gestapelt werden (Chiu-Tsao & Chan 2009). Für die Messung von D_w ist in diesen Fällen ähnlich wie bei den Ersatzmaterialien RW3 und RMI 451 eine Beurteilung der Wasseräquivalenz erforderlich. Die Materialien der aktiven Schicht und der Polyesterschicht der EBT3-Filme sind identisch mit denen des Vorgängers Gafchromic™ EBT2 (Gill & Hill 2013). Um diese beiden Materialien nicht separat betrachten zu müssen, wurden anhand der Herstellerangaben (International Specialty Products, Inc. 2010) eine über die Schichtdicken gewichtete, mittlere physikalische Dichte und massenbezogene atomare Zusammensetzung berechnet (siehe Tabelle 11). Für die theoretische Betrachtung wurden daraus die Werte für μ und μ_{en}/ρ bestimmt und zu denen von Wasser ins Verhältnis gesetzt (siehe Abbildung 25).

Faltet man die Verhältnisse mit dem Photonenenergiespektrum der definierten Strahlungsqualität (siehe Abbildung 14A), ergibt sich für μ eine Abweichung von 24,7 % gegenüber μ_w und damit keine gute Wasseräquivalenz. Dies resultiert im Wesentlichen aus der deutlich höheren physikalischen Dichte der EBT3-Filme. Für μ_{en}/ρ beträgt die Abweichung -9,4 %.

Neben der theoretischen Betrachtung wurden praktische Messungen unternommen. Dafür wurden 150 EBT3-Filmstücke möglichst exakt und eng zu einem Stapel aufeinander gelegt und fest mittels Klebeband umwickelt, wobei die Filmoberfläche im Strahleintrittsbereich frei blieb. Die Fläche der Filmstücke wurde an den verwendeten Sekundärkollimator angepasst. Es ergab sich eine nominelle Dicke der Stapel von 41,7 mm, die durch Überprüfung mittels Mikrometerschraube bestätigt wurde (maximale Abweichung $\pm 0,3$ mm). Die Bestrahlung der Stapel fand analog des Plattenphantoms bei 90° Gantryrotationswinkel statt. Dafür wurden sie anhand des Raumlasersystems mit ihrem etwaigen Oberflächenzentrum im Isozentrum ausgerichtet, wobei die Höhe durch entsprechende Styrodur[®]-Unterlagen ausgeglichen wurde (siehe Abbildung 26D). Bei der Filmdosimetrie galt es zu beachten, dass im Gegensatz zu Messungen mittels Ionisationskammer der Messvorgang nicht per Knopfdruck bei laufender Röntgenröhre begonnen werden kann, sondern die Bestrahlung unmittelbar mit dem Einschalten der Röntgenröhre beginnt. Die Anstiegszeit der Röntgenröhre t_0 , also die Zeit für das anlageninterne Einstellen von Röhrenstrom und -spannung kurz nach dem Einschalten, führt dabei zu einer geringeren Dosis als es bei laufender Röntgenröhre in derselben Zeit der Fall wäre. Laut Konfiguration der Steuereinheit der Röntgenröhre beträgt diese maximal 1,5 s. Zur Berechnung der applizierten Wasserenergiedosis D_w nach Gleichung (6-16) werden folglich neben der Wasserenergiedosisleistung \dot{D}_w bei laufender Röntgenröhre und der Bestrahlungszeit t auch die Wasserenergiedosis in der Anstiegszeit D_{w,t_0} benötigt. Zwei Möglichkeiten existieren dennoch, um \dot{D}_w mit EBT3-Filmen zu messen:

1. Durch Subtraktion der Dosiswerte zweier unterschiedlicher Bestrahlungszeiten.
2. Durch vorherige empirische Bestimmung der Dosis in der Anstiegszeit oder in einer beliebigen anderen Bestrahlungszeit ab dem Einschalten der Röntgenröhre.

Um beide Möglichkeiten zu haben und damit die Messunsicherheit im Strahlaustritt aus dem Stapel maximal 3,5 % beträgt ($D_w > 1$ Gy, siehe Abbildung 30B), wurden Bestrahlungszeiten von 180 s und 300 s gewählt. Da jedoch durch die regelmäßige Qualitätssicherung gezeigt werden konnte, dass das Anstiegsverhalten und der laufende Betrieb der Röntgenröhre sehr stabil und konstant sind (siehe Kapitel 6.4.3), fiel die Entscheidung zur Verwendung der zweiten Möglichkeit. Dafür wurde der Wert $D_{w,20s}$ (Wasserenergiedosis in 20 s ab dem Ein-

schalten der Röntgenröhre) zur Repräsentation des Anstiegsverhalten festgelegt und anhand der Messwerte der Qualitätssicherung dessen Verhältnis zu \dot{D}_w mit einem Wert von 0,30767 berechnet. Dieses Verhältnis ist nur von der Röntgenanlage abhängig und gilt feldgrößenunabhängig, so dass nach Umstellung von Gleichung (6-16) sich aus D_w der EBT3-Filme auch direkt Werte für \dot{D}_w ergeben. Die Ergebnisse der beiden gewählten Bestrahlungszeiten konnten daher zur Mittelwertbildung genutzt werden, um zufällige Schwankungen zu reduzieren.

$$D_w = D_{w,t_0} + \dot{D}_w(t - t_0) \quad (6-16)$$

Nach der Bestrahlung wurde das Klebeband rückstandslos entfernt und die Filmstücke einzeln gemäß den beschriebenen Protokollen gescannt. Dabei wurden ebenfalls unbestrahlte Filmstücke, die stets gemeinsam mit den zugehörigen bestrahlten Filmstücken gehandhabt wurden, mit gescannt. Die TIF-Dateien wurden mit Hilfe einer selbst programmierten Python-Anwendung automatisiert ausgewertet, indem für die kreisrunden Verteilungen (Durchmesser je nach Tiefe und Sekundärkollimator) die Intensität im Zentralstrahl sowie durch diesen verlaufende horizontale und vertikale Intensitätsprofile wie folgt extrahiert wurden:

1. Einlesen der TIF-Datei und Extraktion der Intensitäten des roten Farbkanals,
2. Glättungsfilterung zur Reduktion des Bildrauschens (Median aus 7×7 Pixel²),
3. Kantenfilterung zur Hervorhebung der Ränder (Sobel-Operator),
4. Hough-Transformationen zur Erkennung des Kreises und Ermittlung des Mittelpunktes,
5. Berechnung der Intensität im Mittelpunkt (Mittelwert aus 9×9 Pixel²),
6. Extraktion je eines durch den Mittelpunkt verlaufenden horizontalen und vertikalen Intensitätsprofiles aus der originalen Intensitätsverteilung (Anstrich 1) und Speicherung als Textdatei (Länge der Intensitätsprofile entsprechend des verwendeten Sekundärkollimators, so dass das komplette Bestrahlungsfeld einschließlich Randbereich sowie einige Millimeter außerhalb des eigentlichen Bestrahlungsfeldes enthalten sind).

Die Intensitätsprofile wurden in einem zweiten Schritt weiter ausgewertet, um verschiedene Parameter zu deren Charakterisierung zu berechnen (siehe Kapitel 6.3.3). Die Intensität im Zentralstrahl wurde unter Verwendung der zugehörigen, vorher bestimmten Intensitäten unbestrahlter Filmstücke und der Fitparameter aus der Kalibrierung gemäß den Gleichungen (6-13) und (6-14) in $netOD$ und D_w umgerechnet und über das Verhältnis zur Korrektur des Anstiegsverhaltens \dot{D}_w bestimmt. Zum Vergleich mit Simulationen in μ -RAYSTATION 5 wurde auch das EBT3-Filmmaterial gemäß Tabelle 11 unter Anleitung des Herstellers skriptbasiert zur Materialdatenbank hinzugefügt. Dieses wurde anschließend der quaderförmigen ROI des

Phantoms zugewiesen (siehe Abbildung 26B) und die Dosisverteilung analog der Verfahren für Wasser, RW3 und RMI 451 simuliert.

Abbildung 27A und B beinhalten die Tiefendosiskurven für den im Einschub „Ratte“ befindlichen Sekundärkollimator mit \varnothing 10 mm in EBT3-Filmen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind nur die Messwerte jedes siebten Filmes im Stapel gezeigt, wobei sich die Tiefe jeweils auf die halbe Dicke des betrachteten Filmes erhöht um das Produkt aus Filmanzahl und Dicke vor diesem Film bezieht. Bei den absoluten Tiefendosiskurven stimmen die Messwerte der EBT3-Filme innerhalb der ersten Millimeter mit denen von Wasser überein ehe die Kurve mit zunehmender Tiefe steiler abfällt als die von Wasser. Die relativen Tiefendosiskurven zeigen denselben steileren Verlauf, nur liegen die Messwerte infolge der Normierung bei $z = -10$ mm in geringer Tiefe oberhalb und nach dem Kreuzen der Kurven in größerer Tiefe unterhalb denen von Wasser. Die Simulationen geben dies nahezu identisch wieder, aber die Absolutwerte sind deutlich niedriger als bei der Messung. Die simulierten Dosisquerprofile sind fast gleichlaufend mit denen der anderen Materialien (siehe Abbildung 27C und D). Dies belegt die theoretische Betrachtung, indem die höheren Werte für μ der EBT3-Filme im Verhältnis zu Wasser den steileren Verlauf der Tiefendosiskurven verursachen. In Kombination mit dem geringeren μ_{en}/ρ der EBT3-Filme sorgt dies in den Simulationen für die deutlich niedrigeren Absolutwerte, was jedoch bei der Messung durch die Kalibrierung für D_w ausgeglichen wird (in geringen Tiefen; mit zunehmender Tiefe steigender Einfluss der höheren Werte für μ). Die EBT3-Filme sind folglich für Messungen der absoluten D_w und \dot{D}_w (unter Berücksichtigung des Anstiegsverhaltens der Röntgenröhre) geeignet, sofern sie nach Sondenmethode in Wasser oder einem wasseräquivalenten Phantom verwendet werden (Einzel-filmbestrahlung). Mit Filmstapeln können zeitsparend dreidimensionale Dosisverteilungen hochaufgelöst aufgenommen werden. Die Messwerte sind als Relativwerte nutzbar und werden in Simulationen mit μ -RAYSTATION 5 identisch nachgebildet.

6.3.3. Bestimmung von Tiefendosiskurven und Dosisquerprofilen

Im ersten Schritt der dosimetrischen Beschreibung des Strahlungsfeldes des SAIGRT wurden relative Tiefendosiskurven und Dosisquerprofile für eine Vielzahl von Sekundärkollimatoren und beide Einschübe durch Messungen und Simulationen in μ -RAYSTATION 5 bestimmt. Dabei kamen unterschiedliche Messverfahren zum Einsatz, die abhängig vom Durchmesser des Sekundärkollimators und dem avisierten Strahlungsfeldparameter gewählt wurden. Für die Tiefendosiskurven der Sekundärkollimatoren mit \varnothing 10 mm, \varnothing 15 mm und \varnothing 20 mm wur-

den die mit Ionisationskammer gemessenen Werte im rattengroßen RW3-Phantom zur Auswahl geeigneter Messsonden und Phantome (siehe Kapitel 6.3.2) erneut genutzt. Für Durchmesser bis 10 mm wurden EBT3-Filme statt der Ionisationskammer verwendet, die zur Bestrahlung einzeln zwischen den Platten des rattengroßen RW3-Phantoms platziert wurden (vergleiche Abbildung 26C). Zur Reduktion zufälliger statistischer Schwankungen wurde in jeder Tiefe nacheinander mit 5 – 6 Filmen gemessen. Die Messwerte sind für die Bestimmung der absoluten Wasserenergiedosis(-leistung) geeignet, allerdings ist das Messverfahren für die Relativdosimetrie bei Bestrahlungszeiten von mindestens 120 s pro Film zum Erreichen von 3,5 % maximaler Messunsicherheit ($D_w > 1$ Gy, siehe Abbildung 30B) sehr zeitaufwändig sofern in verschiedenen Tiefen gemessen wird. Daher wurden die EBT3-Filme auch als Stapel eingesetzt (siehe Abbildung 26D). Das RW3-Phantom und die Filmstapel wurden jeweils anhand des Raumlasersystems mit ihrem etwaigen Oberflächenzentrum im Isozentrum positioniert. Alle EBT3-Filme wurden wie in Kapitel 6.3.2 beschrieben gehandhabt und ausgewertet. Die resultierenden Intensitäten im Zentralstrahl und durch diesen verlaufenden Intensitätsprofile wurden mittels der Kalibrierung unter Berücksichtigung des Anstiegsverhaltens der Röntgenröhre in Messwerte der Wasserenergiedosisleistung \dot{D}_w umgerechnet. Erstere wurden zu Tiefendosiskurven zusammengefasst, letztere ergeben die Dosisquerprofile. Die Simulationen wurden ebenfalls analog dem in Kapitel 6.3.2 erläuterten Verfahren durchgeführt. Als Material wurde dabei Wasser oder EBT3-Filmmaterial der ROI des Phantoms zugewiesen. Das Rechenraster (Auflösung 0,1 mm) wurde an den jeweiligen Durchmesser des Sekundärkollimators angepasst und $10^7 - 10^8$ Photonen/mm² für maximal 1 % statistische Unsicherheit simuliert. Tiefendosiskurven und Dosisquerprofile wurden mit einem entsprechenden Werkzeug generiert und als Textdatei exportiert.

Abbildung 31 zeigt den Vergleich von Messung und Simulation beispielhaft für je vier Tiefendosiskurven unterschiedlicher Sekundärkollimatoren in RW3 und EBT3-Filmmaterial, wobei die Normierung wegen der stärkeren Schwankung der Werte in Oberflächennähe wiederum auf eine Tiefe von 10 mm erfolgte. Die Kurvenverläufe sind infolge größerer Schwächung in EBT3-Filmmaterial steiler als in RW3 und werden zudem infolge geringerer Streubeiträge bei kleineren Durchmessern der Sekundärkollimatoren steiler, so dass sich besonders für die größten Durchmesser eine leicht sigmoidale Form ergibt. Daher wurde für jede Tiefendosiskurve mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate eine Regression auf Basis einer sigmoidalen Funktion berechnet und daraus die prozentuale Abweichung zwischen Messung und Simulation ermittelt. Die Übereinstimmung ist für alle Sekundärkollimatoren sehr gut mit mittleren Abweichungen von $\pm 1,1$ % zwischen 0 mm und 40 mm Tiefe, wobei Maxima bis $\pm 3,3$ %

meist oberflächennah auftreten. Das mittels SPEKCALC berechnete Energiespektrum (siehe Abbildung 14A), das im Maschinenmodell von μ -RAYSTATION 5 als Basis für alle Simulationen hinterlegt ist, repräsentiert die definierte Strahlungsqualität somit sehr gut.

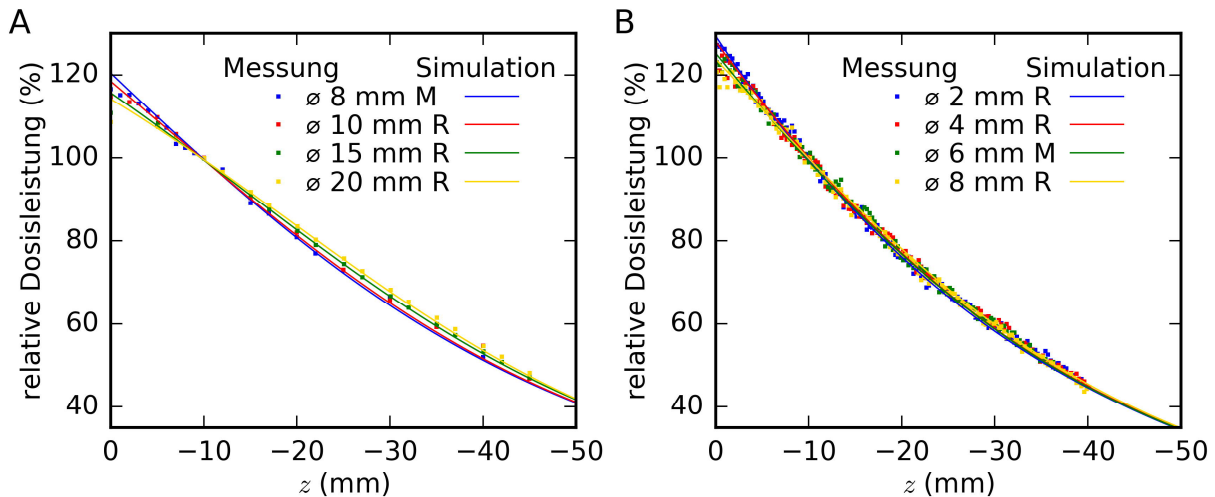


Abbildung 31: Tiefendosiskurven in RW3 (A) und EBT3-Filmstapeln (B) für verschiedene im Einschub „Maus“ oder „Ratte“ befindliche Sekundärkollimatoren (Abkürzung „M“ oder „R“ nach Durchmesser). Vergleich von Messung mit Ionisationskammer und EBT3-Filmen (relative Standardmessunsicherheit 2,6 % und $\leq 3,5$ %) und Simulation mit μ -RAYSTATION 5 (statistische Unsicherheit ≤ 1 %, sigmoide Regression der Simulationsergebnisse mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate).

In Abbildung 32 werden beispielhaft für den im Einschub „Ratte“ befindlichen Sekundärkollimator mit $\varnothing 3$ mm je vier Inplane- und Crossplane-Dosisquerprofile in mehreren Tiefen des EBT3-Filmstapels zwischen Messung und Simulation verglichen. Die Normierung erfolgte auf die jeweilige Dosis im Zentralstrahl. Die Dosisquerprofile weisen ein Plateau konstanter Dosisleistung, dessen Größe vom Durchmesser des Sekundärkollimators und dem Einschub abhängt, und einen sigmoidalen Abfall der Dosisleistung an beiden Rändern symmetrisch zum Zentralstrahl auf. Qualitativ betrachtet gibt die Simulation die Messwerte sehr gut wieder, nachdem die Brennfleckgröße im Maschinenmodell von μ -RAYSTATION 5 optimiert wurde (Dorn 2018). Zum quantitativen Vergleich wurden folgende anhand der Dosisquerprofile berechnete Parameter herangezogen (Krieger 2001; DIN 6847-5 2013; DIN 6814-8 2016):

1. Der Halbschatten (engl. penumbra) ist der Abstand zweier Punkte am Feldrand, zwischen denen sich die Dosisleistung von 80 % auf 20 % des Wertes im Zentralstrahl reduziert.
2. Die dosimetrische Feldgröße (engl. irradiation field size) ist der Abstand zweier Punkte beider Feldränder, zwischen denen sich die Dosisleistung jeweils auf 50 % des Wertes im Zentralstrahl reduziert hat.

3. Die Homogenität H (auch Variation, engl. flatness) wird gemäß Gleichung (6-17) bestimmt und entspricht der globalen Differenz von maximaler \dot{D}_{\max} und minimaler Dosisleistung \dot{D}_{\min} innerhalb des ausgeglichenen Feldbereiches (80 % der dosimetrischen Feldgröße) bezogen auf die Dosisleistung im Zentralstrahl \dot{D}_0 .

$$H = \frac{\dot{D}_{\max} - \dot{D}_{\min}}{\dot{D}_0} \quad (6-17)$$

4. Die Symmetrie S (engl. symmetry) wird gemäß Gleichung (6-18) bestimmt und entspricht dem maximalen Betrag der lokalen Differenz symmetrisch zum Zentralstrahl liegender Punkte (Koordinate x oder y) innerhalb des ausgeglichenen Feldbereiches (80 % der dosimetrischen Feldgröße) bezogen auf die Dosisleistung im Zentralstrahl \dot{D}_0 .

$$S = \frac{\max(|\dot{D}(x) - \dot{D}(-x)|)}{\dot{D}_0} \quad (6-18)$$

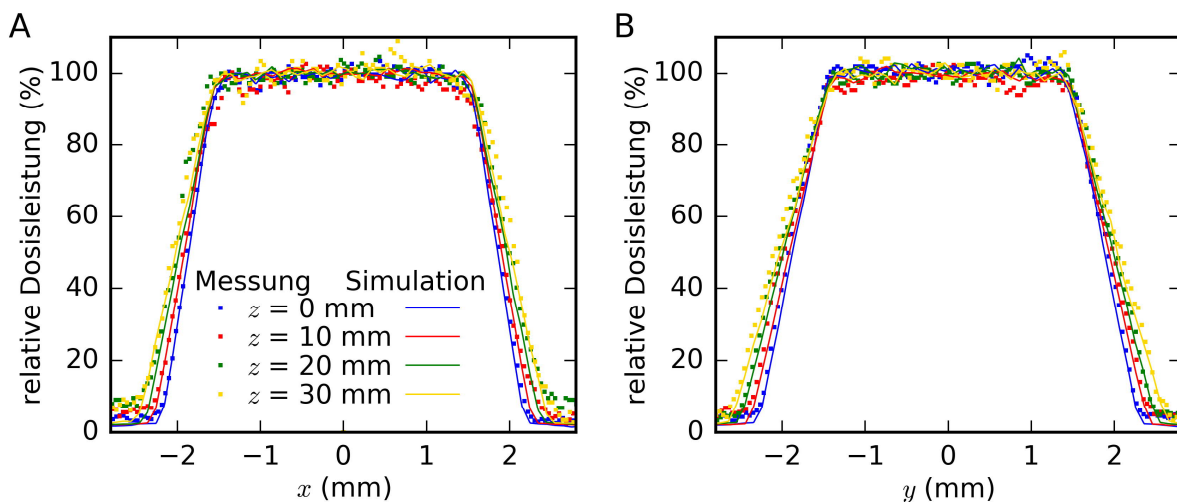


Abbildung 32: Inplane- (A) und Crossplane-Dosisquerprofile (B) in verschiedenen Tiefen des EBT3-Filmstapels für den im Einschub „Ratte“ befindlichen Sekundärkollimator mit \varnothing 3 mm. Vergleich von Messung (relative Standardmessunsicherheit $\leq 3,5$ %) und Simulation mit μ -RAYSTATION 5 (statistische Unsicherheit ≤ 1 %).

Abbildung 33 zeigt die Ergebnisse dieser Berechnungen beispielhaft für den im Einschub „Ratte“ befindlichen Sekundärkollimator mit \varnothing 3 mm. Die Halbschatten sind durch das Strichbrennfleckprinzip inplane kleiner als crossplane und vergrößern sich wie die dosimetrischen Feldgrößen durch die Strahldivergenz linear mit zunehmender Tiefe und steigendem Fokus-Messort-Abstand. Daher wurden lineare Regressionen für alle Mess- und Simulationsergebnisse bestimmt. Gemittelt über alle Durchmesser der Sekundärkollimatoren ergeben sich gemessene Halbschatten von 0,27 mm und 0,40 mm inplane sowie 0,34 mm und 0,53 mm crossplane für die Einschübe „Maus“ und „Ratte“ (350 mm FIA und $z = 0$ mm), wobei kleinere

Durchmesser stets kleinere Halbschatten haben ($\pm 0,02$ mm und $\pm 0,04$ mm Schwankung um die Mittelwerte zwischen dem Sekundärkollimator mit $\varnothing 2$ mm und $\varnothing 10$ mm für die Einschübe „Maus“ und „Ratte“). Unterschiede zwischen dem linken und rechten Feldrand sind nicht vorhanden. In den Simulationen sind die Halbschatten identisch mit Abweichungen von maximal ± 8 % infolge der endlichen Auflösungen von Rechenraster in μ -RAYSTATION 5 (0,1 mm) und EBT3-Filmscan (0,0423 mm). Zudem sind fertigungsbedingte Unsicherheiten durch das Bohren der Durchlässe nicht auszuschließen, indem unterschiedliche Gratbildung zur Variation von Halbschatten und dosimetrischer Feldgröße führen kann. Gleiches gilt für Änderungen von Größe und Form des Brennflecks der Röntgenröhre durch starke Hitzeentwicklung bei der Strahlerzeugung. Auch die dosimetrischen Feldgrößen sind inplane kleiner als crossplane, wobei der Unterschied zwischen beiden Richtungen mit maximal 0,08 mm gering ausfällt. Bei Simulationen wird die dosimetrische Feldgröße meist unterschätzt, was mit Abweichungen von höchstens 0,1 mm aber im Bereich der Rechenrasterauflösung liegt. Auch die Übereinstimmung mit den geometrischen Feldgrößen, die sich aus den Sekundärkollimatordurchmessern und dem Vergrößerungsverhältnis von Fokus-Messort- und Fokus-Kollimator-Abstand ergeben, ist mit Abweichungen von maximal 0,1 mm sehr gut. Größere Diskrepanzen zwischen Messung und Simulation existieren im Dosisquerprofil jenseits des Feldrandes außerhalb des eigentlichen Bestrahlungsfeldes (siehe Abbildung 32). Da die Sekundärkollimatoren in μ -RAYSTATION 5 als nicht durchdringbar für Strahlung angenommen werden (siehe Kapitel 5.3.1) und auch gestreute Photonen aus der Umgebung (z. B. Anlagenteile, Strahlenschutzschrank) nicht berücksichtigt werden, liegt die simulierte Dosisleistung dort bei nur 1 – 2 % des Wertes im Zentralstrahl. Mit EBT3-Filmen wurden hingegen Werte von 5 – 10 % je nach Durchmesser des Sekundärkollimators, Tiefe und Abstand zum Feldrand gemessen.

Die Parameter Homogenität und Symmetrie dienen zur Bewertung der Dosisquerprofile, indem hohe Werte für H und S eine schlechte Homogenität und Symmetrie ausdrücken. Beide Parameter sind ebenfalls inplane kleiner als crossplane und steigen linear mit zunehmender Tiefe. Wie in Abbildung 32 erkennbar ist, liegt den gemessenen Dosisquerprofilen eine größere statistische Schwankung zugrunde als den simulierten, weshalb Homogenität und Symmetrie schlechter sind. Unabhängig vom Durchmesser des Sekundärkollimators ist die Symmetrie stets im Bereich von 3 – 10 % bei den Messungen sowie 1 – 4 % bei den Simulationen und damit sehr gut. Die Homogenität verbessert sich mit zunehmendem Durchmesser des Sekundärkollimators, was aus der Definition des ausgeglichenen Feldbereiches resultiert. So wird bei kleineren Durchmessern ein Teil des Halbschatten einbezogen, der zu niedrigen globalen Werten für \dot{D}_{\min} führt und damit H erhöht bzw. die Homogenität verschlechtert.

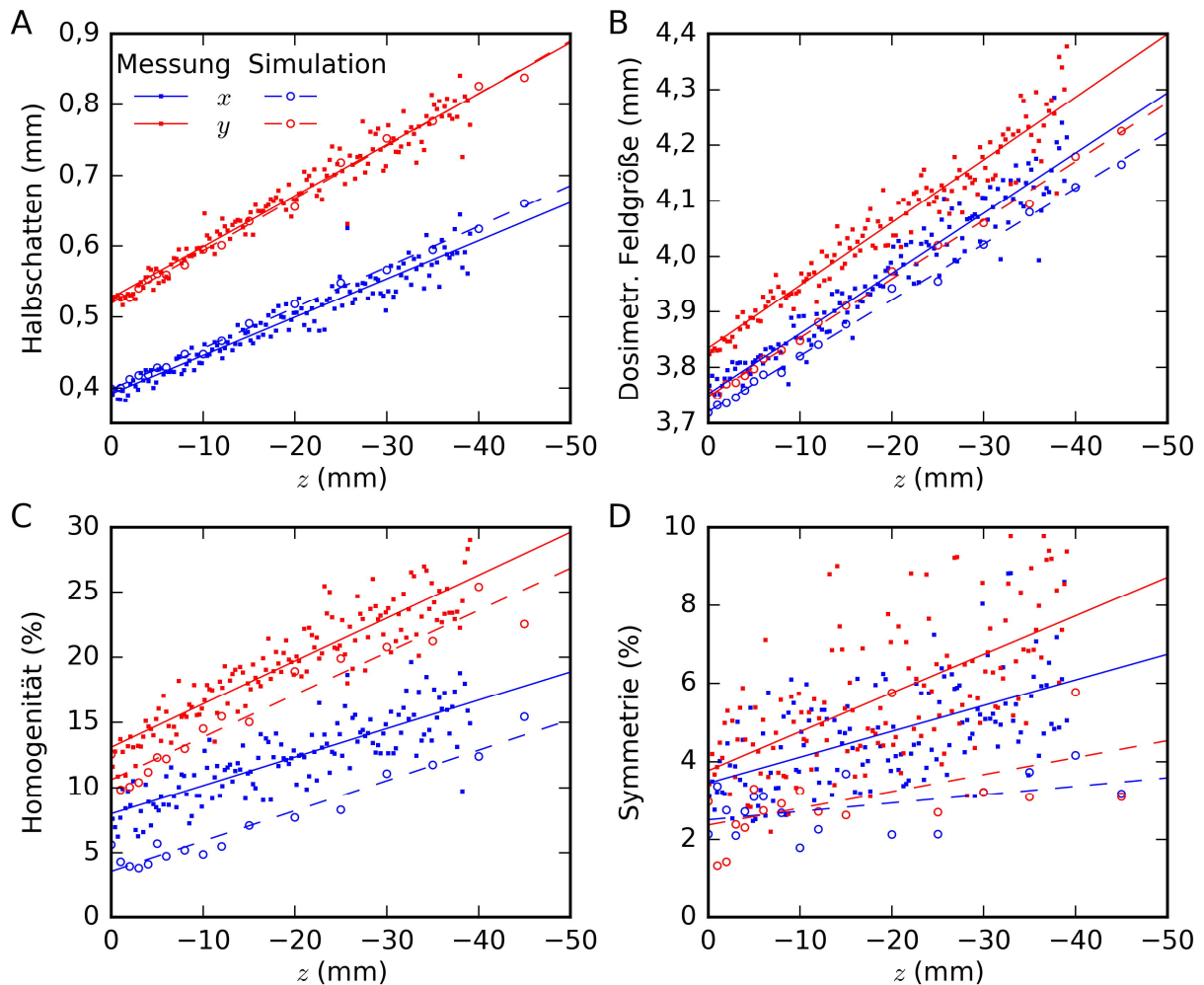


Abbildung 33: Halbschatten (A), dosimetrische Feldgröße (B), Homogenität (C) und Symmetrie (D) berechnet anhand der Dosisquerprofile im EBT3-Filmstapel für den im Einschub „Ratte“ befindlichen Sekundärkollimator mit \varnothing 3 mm. Vergleich von Messung (relative Standardmessunsicherheit $\leq 3,5$ %) und Simulation mit μ -RAYSTATION 5 (statistische Unsicherheit ≤ 1 %). Lineare Regressionen der Ergebnisse von Messung und Simulation mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate.

6.3.4. Bestimmung von Kenndosisleistung und Feldfaktoren

Im zweiten Schritt der dosimetrischen Beschreibung des Strahlungsfeldes wurde feldgrößenabhängig die absolute Dosisleistung an definierten Punkten gemessen und wiederum mit Simulationen in μ -RAYSTATION 5 verglichen. Laut (DIN 6814-3 2016) ist die Kenndosisleistung zu bestimmen, die für therapeutisch eingesetzte Röntgenröhren als Maximum der Wasserenergiedosisleistung \dot{D}_w gemessen auf dem Zentralstrahl eines quasi-halbinendlichen Wasser- oder wasseräquivalenten Phantoms bei 100 cm Fokus-Messort-Abstand und $10 \times 10 \text{ cm}^2$ geometrischer Feldgröße am Messort definiert ist. Einige dieser Forderungen,

insbesondere Abstand und Feldgröße, sind am SAIGRT jedoch nicht einzuhalten, so dass zunächst geeignete Referenzbedingungen festgelegt wurden:

1. Die Messung wird im rattengroßen RW3-Phantom (siehe Abbildung 26C) durchgeführt, so dass einerseits Wasseräquivalenz gewährleistet ist und andererseits die Streuverhältnisse bei Kleintierbestrahlungen realitätsnah nachempfunden werden.
2. Das RW3-Phantom wird anhand des Raumlasersystems mit dem Oberflächenzentrum im Isozentrum ausgerichtet (350 mm FIA) und \dot{D}_w auf dem Zentralstrahl in 10 mm Tiefe gemessen, um die festgestellten stärkeren Schwankungen der Messwerte im eigentlichen Maximum der Tiefendosiskurve an der Oberfläche zu vermeiden.
3. Der im Einschub „Maus“ befindliche Sekundärkollimator mit \varnothing 10 mm definiert die geometrische Referenzfeldgröße von 11,48 mm, die sich aus dem Durchmesser multipliziert mit dem Vergrößerungsverhältnis von FIA und FKA ergibt.

Die Messung der Kenndosisleistung wurde mehrfach sowohl mit Ionisationskammer als auch mit EBT3-Filmen durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 14 EBT3-Filme unterschiedlicher Filmbblätter einzeln im RW3-Phantom in 10 mm Tiefe positioniert und mit Bestrahlungszeiten von 180 s, 240 s oder 300 s bestrahlt. Alle EBT3-Filme wurden wie in Kapitel 6.3.2 beschrieben gehandhabt und ausgewertet und die resultierenden Intensitäten im Zentralstrahl mittels der Kalibrierung unter Berücksichtigung des Anstiegsverhaltens der Röntgenröhre in Messwerte der Wasserenergiedosisleistung \dot{D}_w umgerechnet. Über alle Messwerte gemittelt ergab sich eine Kenndosisleistung von 1,183 Gy/min. Die Simulationen in μ -RAYSTATION 5 erfolgten ebenfalls wie in Kapitel 6.3.2 beschrieben, wobei Wasser als Material der ROI des Phantoms zugewiesen wurde. Das Rechenraster (Auflösung 0,1 mm) wurde ausreichend groß für den Sekundärkollimator mit \varnothing 10 mm gewählt und 10^8 Photonen/mm² für maximal 0,5 % statistische Unsicherheit simuliert. Als Ergebnis wurde der Messwert der Kenndosisleistung in der Simulation exakt bestätigt, wofür zuvor der Normalisierungsfaktor für die Absolutdosiskalibrierung im Maschinenmodell korrekt eingestellt werden musste (Dorn 2018).

Analog den Verfahrensweisen der Messung und Simulation der Kenndosisleistung wurden auch für viele weitere Sekundärkollimatoren und beide Einschübe die Wasserenergiedosisleistung unter sonst gleichen Referenzbedingungen bestimmt, um daraus Feldfaktoren als Verhältnis vom jeweiligen Wert für \dot{D}_w und der Kenndosisleistung zu berechnen. Allerdings wurden hier nur sechs EBT3-Filme für jeden Sekundärkollimator verwendet und für Durchmesser ab 10 mm mit der Ionisationskammer bestimmte Messwerte einbezogen. Abbildung 34 zeigt die durch Messung und Simulation ermittelten Feldfaktoren, die zwischen kleinster

(Sekundärkollimator mit \varnothing 1,2 mm im Einschub „Maus“) und größter (Sekundärkollimator mit \varnothing 20 mm im Einschub „Ratte“) geometrischer Feldgröße von 0,81 – 1,13 variieren. Zur Interpolation weiterer Feldgrößen wurde eine Regression auf Basis eines Polynoms berechnet, wobei der Feldfaktor 1 exakt getroffen werden musste. Damit die Simulationen diese Feldfaktoren exakt widerspiegeln, wurden Korrekturfaktoren für jeden Sekundärkollimator im Maschinenmodell von μ -RAYSTATION 5 hinterlegt (Dorn 2018). Die verbleibenden Abweichungen zwischen den Regressionen von Messung und Simulation betragen danach weniger als 1 %.

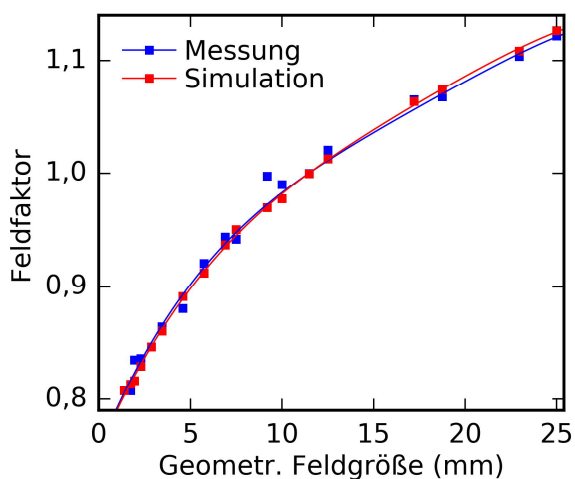


Abbildung 34: Feldfaktoren aller Sekundärkollimatoren und beider Einschübe normiert auf den im Einschub „Maus“ befindlichen Sekundärkollimator mit \varnothing 10 mm. Die geometrische Feldgröße entspricht dem jeweiligen Durchmesser multipliziert mit dem Verhältnis von FIA und FKA. Vergleich von Messung mit Ionisationskammer und EBT3-Filmen (relative Standardmessunsicherheit 2,6 % und \leq 3,5 %) und Simulation mit μ -RAYSTATION 5 (statistische Unsicherheit \leq 1 %). Regressionen der Ergebnisse von Messung und Simulation auf Basis eines Polynoms mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate.

Aus den Messdaten von Kenndosisleistung, Feldfaktoren und Tiefendosiskurven der Messkampagne im Jahr 2013 wurde mangels einer Bestrahlungsplanungssoftware ein tabellenbasierter Formalismus zur Berechnung von Bestrahlungszeiten für gewünschte Dosiswerte erstellt (BJR Supplement 25 1996). Dieser gilt nur für Wasser (berücksichtigt keine anderen Gewebe) und Sekundärkollimatoren im Einschub „Maus“, da keine Experimente mit Ratten vorgesehen waren. Er interpoliert nach Eingabe der Durchmesser von Sekundärkollimator und Körperquerschnitt Bestrahlungszeiten für (opponierende) Stehfelder mit Dosisverschreibung im Isozentrum. Der Formalismus wurde zum Beispiel zur Evaluierung der Eignung des SAIGRT für präklinische in-vivo Experimente mit Kleintieren verwendet (siehe Kapitel 7). Nach der Inbetriebnahme von μ -RAYSTATION 5 mit optimiertem Maschinenmodell wurden die Bestrahlungszeiten verglichen, die bei gleichem Bestrahlungsszenario einerseits gemäß dem

Formalismus und andererseits gemäß μ -RAYSTATION 5 für die Applikation von $D_w = 10$ Gy notwendig sind. Als Szenario wurden opponierende Stehfelder angenommen, mit denen ein Körperquerschnitt mit 4 – 30 mm Durchmesser entsprechend verschiedener Körperregionen bei Mäusen bestrahlt wird. Das Isozentrum liegt dabei in der Körpermitte. Der Vergleich wurde für alle Sekundärkollimatoren mit geradzahligen Durchmessern von 2 – 10 mm durchgeführt. Die Simulationen in μ -RAYSTATION 5 erfolgten erneut wie in Kapitel 6.3.2 beschrieben, wobei Wasser als Material der ROI des Phantoms zugewiesen wurde. Um unterschiedliche Durchmesser des Körperquerschnitts zu erzeugen, wurde nur eines der Gegenfelder angelegt und dessen Isozentrum in verschiedene Tiefen geschoben (z. B. $z = -2$ mm für \varnothing 4 mm). Zudem wurde eine Dosisverschreibung von 10 Gy im jeweiligen Isozentrum hinterlegt, das Rechenraster (Auflösung 0,1 mm) an die Durchmesser der Sekundärkollimatoren angepasst und mindestens 10^7 Photonen/mm² für maximal 1 % statistische Unsicherheit simuliert. Da μ -RAYSTATION 5 im Gegensatz zum Formalismus von einer konstanten Dosisleistung der Röntgenanlage ausgeht und somit das Anstiegsverhalten nicht berücksichtigt, wurden die berechneten Bestrahlungszeiten analog dem Verfahren zur Bestimmung der Dosisleistung aus EBT3-Filmen manuell korrigiert (siehe Kapitel 6.3.2). Als Ergebnis des Vergleiches ergab sich eine gute Übereinstimmung zwischen beiden, wobei der Formalismus stets längere Bestrahlungszeiten als μ -RAYSTATION 5 lieferte. Für die Sekundärkollimatoren mit \varnothing 2 mm, \varnothing 8 mm und \varnothing 10 mm glichen sich die Bestrahlungszeiten für alle Körperdurchmesser innerhalb von 6 %. Bei den Sekundärkollimatoren mit \varnothing 4 mm und \varnothing 6 mm galt dies ebenfalls bei Körperdurchmessern bis 10 mm jedoch mit Abweichungen bis zu 9 % bei größeren Körperdurchmessern. Damit konnte im Nachhinein der Formalismus validiert werden.

6.3.5. Einbeziehung von Geweben

Im dritten Schritt wurde das bis dahin im Phantommateriale Wasser beschriebene Strahlungsfeld und dafür optimierte Maschinenmodell in μ -RAYSTATION 5 auf Gewebe und gewebeäquivalente Ersatzmaterialien angewandt und die resultierenden absoluten Dosisverteilungen anhand theoretischer Betrachtungen und realer Messungen beurteilt. Um Messungen durchzuführen, wurde erneut auf das rattengroße Plattenphantom mit 50×50 mm² Querschnitt und 100 mm Länge zurückgegriffen. Allerdings wurde es diesmal aus je fünf 10 mm dicken Platten gewebeäquivalenter Ersatzmaterialien, die bereits zur Hounsfield-Einheiten-Kalibrierung verwendet wurden (siehe Kapitel 6.2.3 und Tabelle 8), in drei unterschiedlichen Konstellationen in der Aluminiumhalterung zusammengefügt:

1. Phantom „Lunge 2“ bestand aus fünf Platten des Materials Lunge 2,
2. Phantom „Knochen 2“ bestand aus fünf Platten des Materials Knochen 2,
3. Phantom „Gemisch“ bestand aus zwei Platten Lunge 2, zwei Platten Knochen 2 und einer weiteren Platte Lunge 2 (siehe Abbildung 35A).

Das jeweilige Phantom wurde anhand des Raumlasersystems mit dem Oberflächenzentrum im Isozentrum ausgerichtet und der Sekundärkollimator mit \varnothing 10 mm in den Einschub „Ratte“ eingesetzt. Zwischen den Platten wurden je Tiefe mindestens drei EBT3-Filme einzeln im Phantom positioniert und mit Bestrahlungszeiten von 180 s oder 300 s bestrahlt. Alle EBT3-Filme wurden wie in Kapitel 6.3.2 beschrieben gehandhabt und ausgewertet und die resultierenden Intensitäten im Zentralstrahl mittels der Kalibrierung unter Berücksichtigung des Anstiegsverhaltens der Röntgenröhre in Messwerte von \dot{D}_w umgerechnet.

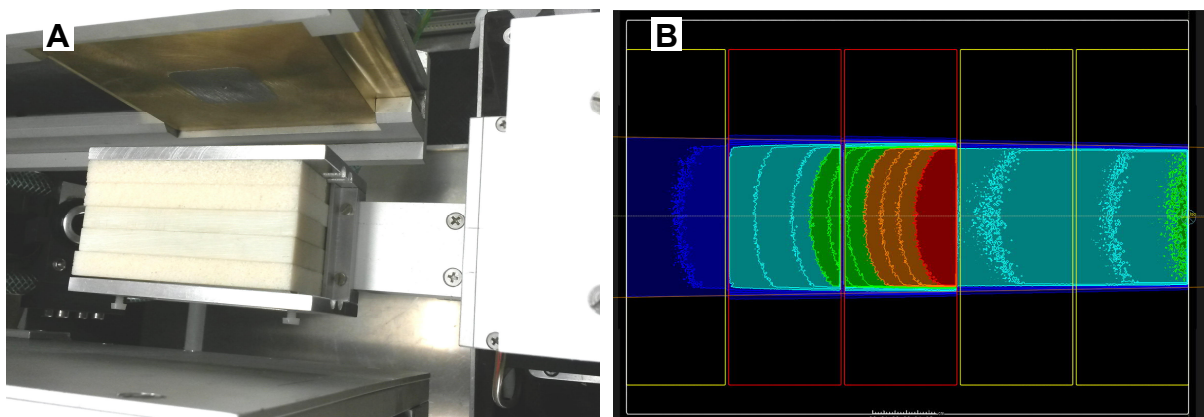


Abbildung 35: Aufbau für Messungen und Simulationen mit gewebeäquivalenten Ersatzmaterialien am Beispiel des Phantoms „Gemisch“: (A) Phantom aus zwei Platten Lunge 2, zwei Platten Knochen 2 und einer weiteren Platte Lunge 2 in Aluminiumhalterung. (B) 2D-Querschnitt der Phantomnachbildung in μ -RAYSTATION 5 bestehend aus wassergefüllter Außenkontur (weiß) und materialgefüllten ROIs (gelb: Lunge 2, rot: Knochen 2), in die Strahlung von rechts eindringt und im Inneren eine Dosisverteilung (Isodosenflächen von rot über orange, gelb, grün, hellblau und blau abnehmend) erzeugt.

Zum Vergleich mit Simulationen in μ -RAYSTATION 5 wurde auf Basis des artifiziellen CTs (siehe Kapitel 6.3.2) ein Plattenphantom geschaffen. Da Materialzuweisungen einigen Restriktionen unterliegen (z. B. dürfen Voxeln nicht mehrere Materialien zugewiesen werden mit Ausnahme durch die Außenkontur), wurde als Außenkontur eine quaderförmige ROI mit $35 \times 35 \times 51,2 \text{ mm}^3$ Volumen angelegt und das Material Wasser zugewiesen. Voxel außerhalb dieser werden bei Simulationen nicht beachtet. Die fünf Platten wurden durch quaderförmige ROIs mit $30 \times 30 \times 10 \text{ mm}^3$ Volumen nachgebildet, zwischen denen 0,3 mm dicke Spalte zur Imitation der EBT3-Filme lagen (siehe Abbildung 35B). In den Spalten wird somit

\dot{D}_w berechnet, die mit den Messwerten vergleichbar ist. Den ROIs wurden für die Simulationen je nach Phantomkonstellation das Material Lunge 2 oder Knochen 2 zugewiesen, wofür diese gemäß Tabelle 12 skriptbasiert in die Materialdatenbank von μ -RAYSTATION 5 eingefügt wurden. Bestrahlungspläne wurden analog der Messgeometrie erstellt (Oberfläche in Isozentrumsebene, Gantryrotationswinkel 0° , Sekundärkollimator mit \varnothing 10 mm im Einschub „Ratte“) und die Dosisverteilung mit ausreichend großem Rechenraster (Auflösung 0,1 mm) und $5 \cdot 10^7$ Photonen/mm² für maximal 1 % statistische Unsicherheit simuliert. Dafür wurde eine Bestrahlungszeit von 600 s unterstellt, um Probleme durch Runden oder Abschneiden von Dosiswerten zu vermeiden. Anschließend wurden Dosisprofile entlang des Zentralstrahls als Tiefendosiskurven extrahiert (Division durch 10 zur Berechnung von \dot{D}_{mat}).

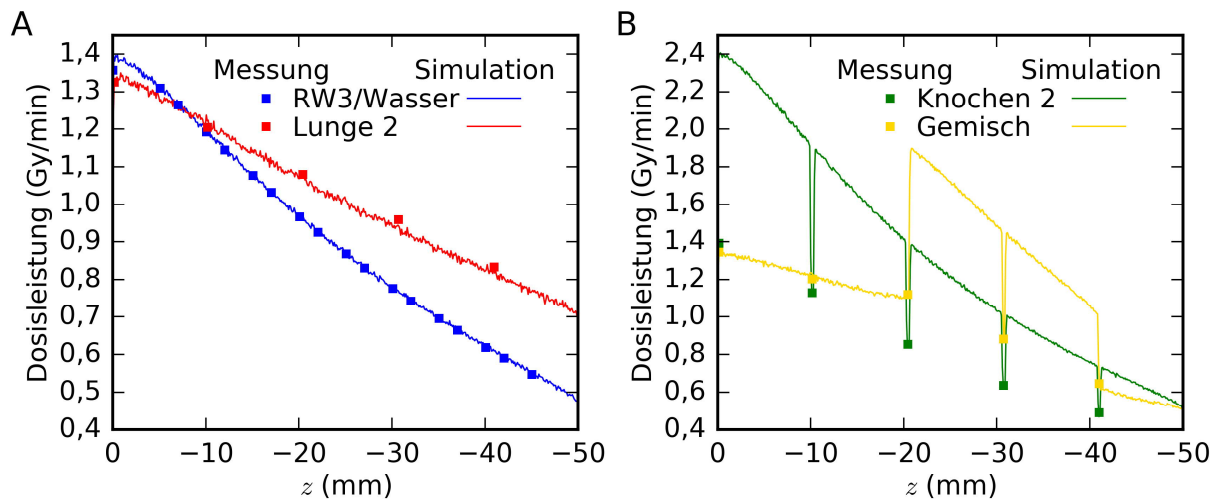


Abbildung 36: Tiefendosiskurven im rattengroßen Plattenphantom aus RW3 und Lunge 2 (A) sowie aus Knochen 2 und einem Gemisch aus Lunge 2 und Knochen 2 (B) für den im Einschub „Ratte“ befindlichen Sekundärkollimator mit \varnothing 10 mm. Vergleich von Messung mit Ionisationskammer und EBT3-Filmen (relative Standardmessunsicherheit 2,6 % und $\leq 3,5$ %) und Simulation mit μ -RAYSTATION 5 (statistische Unsicherheit ≤ 1 %), modifiziert nach (Dorn 2018).

Abbildung 36 zeigt die simulierten Tiefendosiskurven für die drei Phantomkonstellation einschließlich der Messwerte. Zum besseren Vergleich wurde auch die in die RW3 gemessene und in Wasser simulierte Tiefendosiskurve aus Abbildung 27 integriert (Wasser aufgrund der Betrachtung der absoluten \dot{D}_w , siehe Kapitel 6.3.2). Mess- und Simulationsergebnisse stimmen für alle Phantomkonstellationen sehr gut innerhalb von 2,2 % überein. Die Tiefendosiskurven im Material Lunge 2 ähneln in geringen Tiefen denen von Wasser, ehe der Verlauf in größeren Tiefen flacher ist. Im Material Knochen 2 ist die Dosisleistung gegenüber Wasser um ca. 70 % erhöht, so dass die wassergefüllten Spalten ein Sägezahnmuster ergeben, und der Kurvenverlauf steiler.

Tabelle 12: Physikalische Dichte und massenbezogene atomare Zusammensetzung verschiedener Gewebe und gewebeäquivalenter Ersatzmaterialien. Spezifikationen für Gewebe ^(±) aus der Materialdatenbank von μ -RAYSTATION 5 (RaySearch Laboratories AB 2016a) und für gewebeäquivalente Ersatzmaterialien laut Hersteller Gammex-RMI GmbH.

Material	Dichte	H	C	N	O	Na	Mg	P	S	Cl	Ca
	(g/cm ³)										
Lunge 2 ⁽¹⁾	0,45	0,0847	0,5956	0,0197	0,1811	-	0,1121	-	-	0,0010	-
Knochen 2	1,34	0,0668	0,5348	0,0212	0,2561	-	-	-	-	0,0011	0,1201
Fett ^(±)	0,95	0,1140	0,5980	0,0070	0,2780	0,0010	-	-	0,0010	0,0010	-
Muskel ^(2±)	1,05	0,1020	0,1430	0,0340	0,7100	0,0010	-	0,0020	0,0030	0,0010	-
Knorpel ^(±)	1,10	0,0960	0,0990	0,0220	0,7440	0,0050	-	0,0220	0,0090	0,0030	-
Knochen ^(3±)	1,85	0,0472	0,1443	0,0420	0,4461	-	0,0022	0,1050	0,0032	-	0,2099

⁽¹⁾ enthält zusätzlich Si: 0,0058; ⁽²⁾ enthält zusätzlich K: 0,0040; ⁽³⁾ enthält zusätzlich Zn: 0,0001

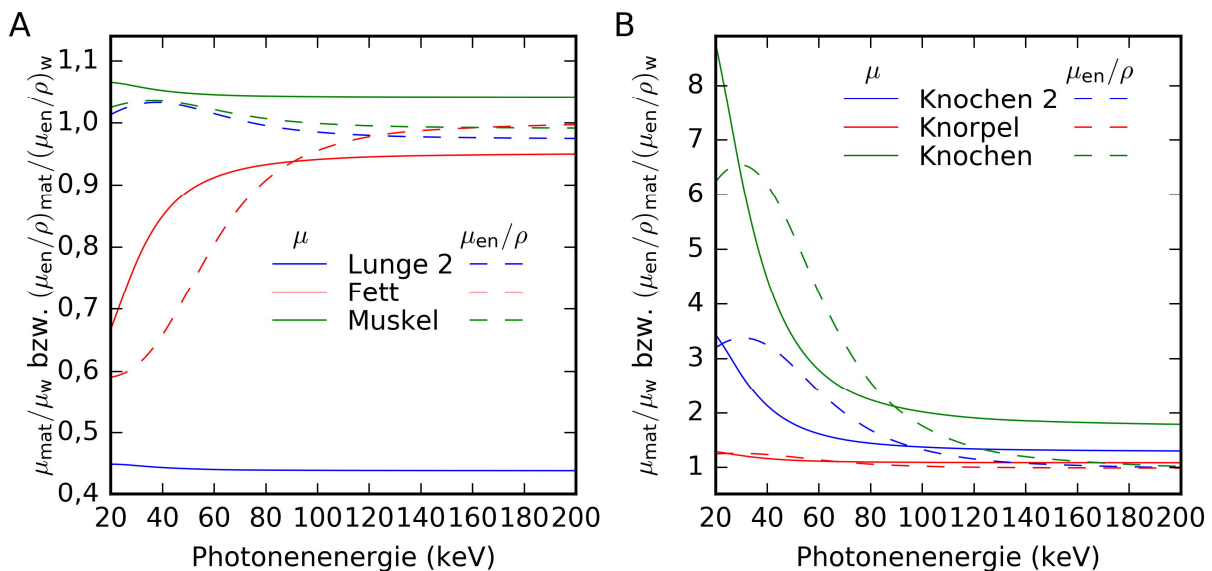


Abbildung 37: Verhältnis der linearen Schwächungskoeffizienten μ (durchgezogen) und Massenenergieabsorptionskoeffizienten μ_{en}/ρ (gestrichelt) verschiedener Gewebe und gewebeäquivalenter Ersatzmaterialien zu denen von Wasser bei 20°C (Index mat für jeweiliges Material, z. B. w für Wasser). Daten aus Tabelle 12 sowie (Hubbell & Seltzer 2004).

Zur Beurteilung wurden anhand der physikalischen Dichten und massenbezogenen atomaren Zusammensetzungen (siehe Tabelle 12) μ und μ_{en}/ρ für beide Materialien berechnet und zu denen von Wasser ins Verhältnis gesetzt (siehe Abbildung 37). Faltet man diese Verhältnisse mit dem Photonenergiespektrum der definierten Strahlungsqualität (siehe Abbildung 14A), ergibt sich für μ eine Abweichung von -56 % für Lunge 2 und 50 % für Knochen 2 gegenüber μ_w , was die flachere und steilere Tiefendosiskurve erklärt. Bei μ_{en}/ρ gleichen sich Lunge 2 und Wasser (-0,2 %), wohingegen Knochen 2 einen 82 % höheren Wert aufweist.

Dies ist ebenfalls konsistent mit den absoluten Dosisleistungswerten im Vergleich zu Wasser in den Simulationen. Die ca. 12 % geringere Ausprägung bei Knochen 2 resultiert dabei vermutlich aus dem für diesen Zweck sehr groben logarithmischen Raster der Datenbank für μ und μ_{en}/ρ (Hubbell & Seltzer 2004), so dass im relevanten Photonenenergiebereich von 20 – 200 keV jeweils nur neun Werte tabelliert sind, zwischen denen interpoliert werden muss.

Bei allen bisherigen Simulationen in μ -RAYSTATION 5 erfolgte die Dosisberechnung stets auf Basis von Materialien der softwareinternen Datenbank mit bekannter physikalischer Dichte und massenbezogener atomarer Zusammensetzung, die den Voxeln der ROIs zugewiesen wurden. Dies entspricht aber nicht dem Vorgehen einer normalen Bestrahlungsplanung, bei der die Dosisverteilung anhand eines CT-Datensatzes des Patienten der klinischen Strahlentherapie oder des Kleintieres eines präklinischen in-vivo Experiments berechnet wird. Dabei werden die relevanten physikalischen Eigenschaften der Gewebe nach Anwendung des CT-Modells (siehe Kapitel 5.3.2) aus den Hounsfield-Einheiten der Voxel bestimmt. Um abschließend auch hierfür eine Beurteilung zu treffen, wurden aus zwei 10 mm dicken Platten der Materialien RMI 451 und Knochen 2 je eine kreisrunde Scheibe mit 50 mm Durchmesser entsprechend dem Körperquerschnitt einer Ratte angefertigt. Die Scheiben wurden aufrecht stehend im Tierlagerungstisch "Ratte rund" platziert und CBCTs mit den drei Strahlungsqualitäten (siehe Tabelle 7, mittlerer Strom, FDA = 405 mm) am SAIGRT mit der Steuerungssoftware RADCONTROL aufgenommen (siehe Abbildung 38A und B). Nach der Rekonstruktion mittels CONEBEAM wurden die sechs CBCT-Datensätze in μ -RAYSTATION 5 importiert, das CT-Modell zugeordnet und automatisiert durch Schwellwertverfahren ($\text{HU} \geq -900$) die Außenkontur angelegt. Danach wurde je ein Bestrahlungsplan mit einem auf die Mantelfläche gerichteten und durch das Zentrum der Scheibe verlaufenden Stehfeld erstellt. Das Isozentrum lag dabei auf der strahlzugewandten Mantelfläche, der Rotationswinkel betrug 0° und der im Einschub „Maus“ befindliche Sekundärkollimator mit $\varnothing 3$ mm begrenzte das Strahlungsfeld. Anschließend wurde die Dosisverteilung mit ausreichend großem Rechenraster (Auflösung 0,1 mm) und $5 \cdot 10^7$ Photonen/ mm^2 für maximal 1 % statistische Unsicherheit simuliert, wobei wiederum eine Bestrahlungszeit von 600 s unterstellt wurde. Zum Vergleich wurden gleichartige Simulationen gemäß dem in Kapitel 6.3.2 beschriebenen Verfahren durchgeführt, wobei einerseits Wasser und andererseits Knochen 2 als Material der ROI des Phantoms zugewiesen wurde. Aus allen Simulationen wurden Dosisprofile entlang des Zentralstrahls als Tiefendosiskurven extrahiert (Division durch 10 zur Berechnung von \dot{D}_{mat}).

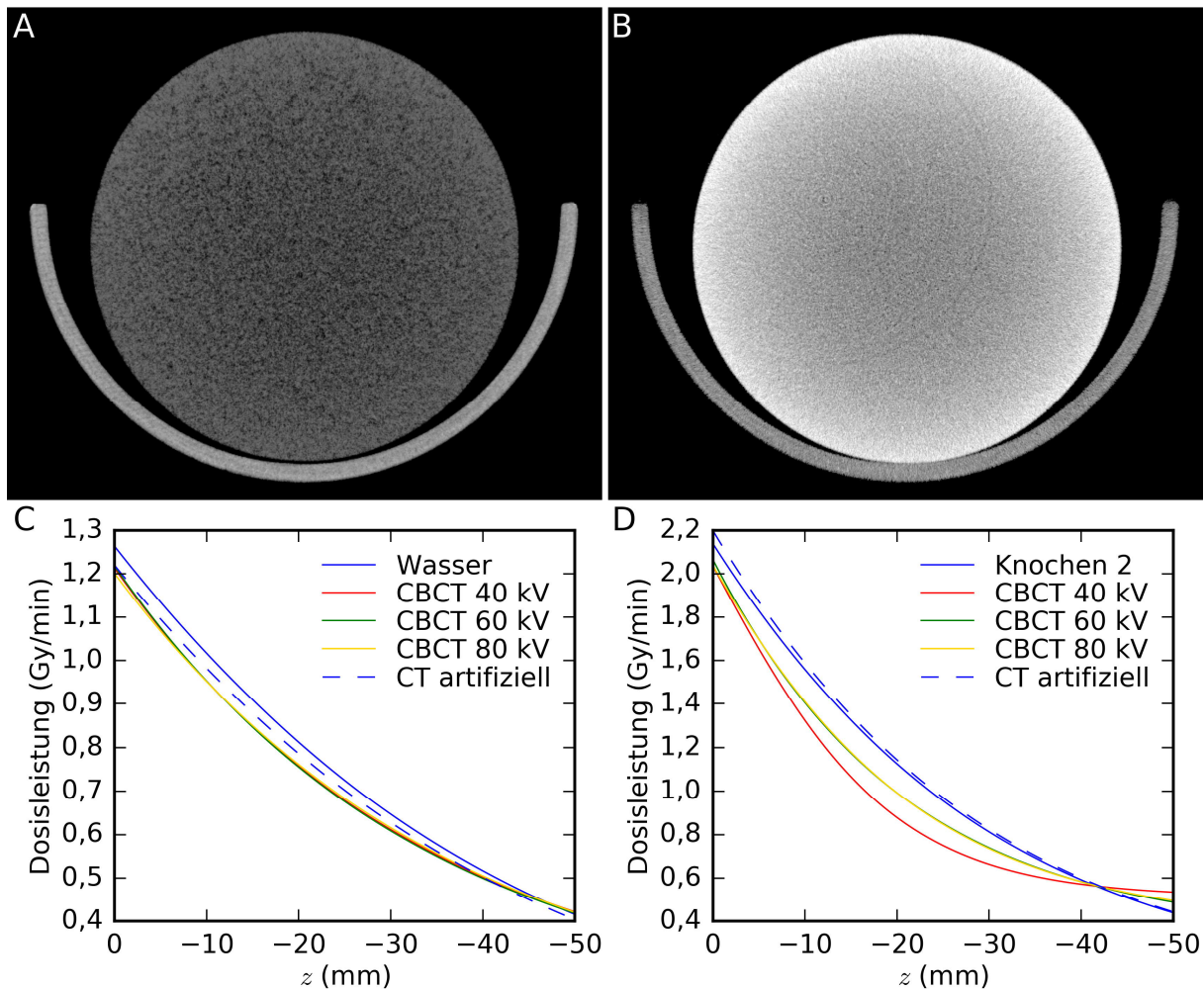


Abbildung 38: CBCT-Schnittbild einer Scheibe mit \varnothing 50 mm aus RMI 451 aufgenommen bei 60 kV (A) und Knochen 2 aufgenommen bei 40 kV (B). Tiefendosiskurven in CBCTs von RMI 451 (C) und Knochen 2 (D) für den im Einschub „Maus“ befindlichen Sekundärkollimator mit \varnothing 3 mm. Vergleich von Simulationen mit μ -RAYSTATION 5 (statistische Unsicherheit $\leq 1\%$) bei Verwendung der Materialzuweisung, eines CTs mit künstlich erzeugten HU und CBCTs mit realen HU aufgenommen mit den drei Strahlungsqualitäten (siehe Tabelle 7, mittlerer Strom, FDA = 405 mm), modifiziert nach (Dorn 2018).

RMI 451 und Knochen 2 bilden sich gemäß Tabelle 8 im CT ideal mit HU von 0 und 490 ab. In den aufgenommenen CBCTs der Scheiben liegen die mittleren HU bei RMI 451 für alle Strahlungsqualitäten bei etwa -61 – -50, bei Knochen 2 hingegen bei 256 für 40 kV und etwa 310 für 60 und 80 kV (siehe Tabelle 13). Dieser Unterschied bei Knochen 2 resultiert aus einem deutlich sichtbaren Aufhärungsartefakt (Cupping-Artefakt), indem im Zentrum der Scheibe die HU mit Mittelwerten von ca. 125 bei 40 kV sowie 225 bei 60 und 80 kV geringer sind als am Rand mit Mittelwerten von ca. 440 bei allen Strahlungsqualitäten. Um einerseits die gegenüber den Idealwerten zu geringen HU auszugleichen und andererseits das Aufhärungsartefakt zu beseitigen, wurden für beide Materialien zwei artifizielle CTs aus dem bisher

bereits verwendeten (siehe Kapitel 6.2.3) geschaffen. Mit Hilfe eines selbst programmierten Python-Programms wurden alle Voxel mit neuen HU überschrieben, die als Zufallszahlen einer Gauß-Verteilung mit Mittelwert 0 oder 490 und zu den CBCTs passender Standardabweichung generiert wurden (siehe Tabelle 13). Anhand dieser artifiziellen CTs wurde ebenfalls die Bestrahlungsplanung gemäß dem zuvor beschriebenen Verfahren durchgeführt. Dies beinhaltet den Import in μ -RAYSTATION 5, das Erstellen von Außenkontur und vergleichbarem Bestrahlungsplan (Stehfeld mit Isozentrum auf Oberfläche der Außenkontur und 0° Rotationswinkel, Sekundärkollimator mit \varnothing 3 mm im Einschub „Maus“), die Simulation der Dosisverteilung und die Extrahierung der Tiefendosiskurven im Zentralstrahl.

Tabelle 13: Mittelwerte und Standardabweichungen der HU in den CBCTs der Scheiben mit \varnothing 50 mm aus RMI 451 und Knochen 2 für die drei Strahlungsqualitäten sowie in den artifiziellen CTs.

HU	RMI 451			Knochen 2				
	40 kV	60 kV	80 kV	artifiziell	40 kV	60 kV	80 kV	artifiziell
Mittelwert	-61	-50	-60	0	256	306	313	490
Standardabweichung	81	64	94	90	113	78	101	90

In Abbildung 38C und D sind alle simulierten Tiefendosiskurven dargestellt, wobei aus Gründen der Übersichtlichkeit erneut Regressionen auf Basis einer sigmoidalen Funktion berechnet wurden. Für RMI 451 und Wasser sind die Kurven der drei CBCTs nahezu identisch und verlaufen bis 30 mm Tiefe etwa parallel unterhalb der Kurve der Materialzuweisung ehe sie sich in größeren Tiefen annähern, so dass über den gesamten Tiefenbereich gemittelt Abweichungen von -5,0 – -4,4 % resultieren. Für Knochen 2 ist dies ähnlich (mittlere Abweichung -6 % für 60 und 80 kV gegenüber Materialüberschreibung) mit Ausnahme der Kurve für 40 kV, die infolge des stärkeren Aufhärungsartefakts bauchiger verläuft (mittlere Abweichung -11 %). Die Kurve des artifiziellen CTs von RMI 451 und Wasser gleicht oberflächennah denen der CBCTs und in größeren Tiefen denen der Materialzuweisung, woraus sich eine mittlere Abweichung von -3,1% ergibt. Für Knochen 2 gleicht diese Kurve durchweg der der Materialzuweisung mit einer mittleren Abweichung von 1,6 %.

Zur Beurteilung dieser Simulationsergebnisse ist eine genauere Betrachtung des Interpolationsverfahrens der Gewebezusammensetzung anhand der aus den HU jedes Voxels mit Hilfe des CT-Modells berechneten physikalischen Dichte notwendig. Demnach erfolgt die Interpolation für HU = 0 bzw. einer Dichte von 1 g/cm^3 aus Fett und Muskel, für HU = 490 bzw. einer Dichte von $1,34 \text{ g/cm}^3$ aus Knorpel und Knochen (RaySearch Laboratories AB 2016a). Tabelle 12 beinhaltet die physikalischen Dichten und massenbezogenen atomaren Zusammensetzungen dieser Gewebe aus der Materialdatenbank von μ -RAYSTATION 5. Daraus wurden

Werte für μ und μ_{en}/ρ berechnet und zu denen von Wasser ins Verhältnis gesetzt (siehe Abbildung 37). Faltet man diese Verhältnisse mit dem Photonenenergiespektrum der definierten Strahlungsqualität (siehe Abbildung 14A), ergeben sich für μ Abweichungen von -7,4 % für Fett und 4,5 % für Muskel sowie für μ_{en}/ρ Abweichungen von -11,5 % für Fett und 0,9 % für Muskel jeweils gegenüber Wasser. Das Interpolationsverfahren anhand der zugehörigen Dichten (siehe Tabelle 12) sollte für HU nahe 0 daher etwas geringere Werte für μ (linear interpoliert -1,5 %) und μ_{en}/ρ (linear interpoliert -5 %) gegenüber Wasser ergeben. Dies stimmt sehr gut mit den Tiefendosiskurven der CBCTs und des artifiziellen CTs überein, die im Vergleich zu der der Materialzuweisung (entspricht Wasser) unterhalb und etwas flacher verlaufen. Im Fall der CBCTs sorgen dabei mittlere HU deutlich unter 0 für eine zusätzliche Reduktion der absoluten Dosisleistung. Für Knorpel und Knochen ergibt die Faltung Abweichungen von 10,4 % und 142 % für μ sowie 7,6 % und 188 % für μ_{en}/ρ . Das Interpolationsverfahren sollte für HU nahe 490 somit Werte für μ und μ_{en}/ρ liefern (linear interpoliert 52 % und 65 %), die denen von Knochen 2 recht gut gleichen (50 % und 82 %). Dies bestätigen die fast identischen Tiefendosiskurven des artifiziellen CTs und der Materialzuweisung. Gleiches gilt für die Tiefendosiskurven der CBCTs im oberflächennahen Randbereich der Scheibe, in denen die HU dem Idealwert ähneln, jedoch sorgt das Aufhärtungsartefakt mit zunehmender Tiefe für unterschiedliche Verläufe.

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass Simulationen mit μ -RAYSTATION 5 auf Basis der mit dem SAIGRT aufgenommenen CBCTs unter Verwendung des CT-Modells und optimierten Maschinenmodells realitätsnahe Dosisverteilungen ergeben. Dies bestätigt die Ergebnisse der herstellereigenen Validierung (siehe Kapitel 5.4). Dabei ist die korrekte Wiedergabe der HU essentiell, wofür einerseits qualitätssichernde Prüfverfahren mit entsprechender Sensitivität zur Detektion von Abweichungen etabliert werden müssen. Andererseits müssen die Basisdaten für die Bildgebung, besonders die Hounsfield-Einheiten-Kalibrierung und detektorspezifischen Bildkorrekturen, regelmäßig aktualisiert werden. Sofern dauerhaft präklinische in-vivo Experimente mit Ratten durchgeführt werden, sollte die Bildkorrektur- und Bildrekonstruktionssoftware CONEBEAM um eine Korrektur für die Strahlaufhärtung erweitert werden. Zwar sind Knochen mit 50 mm Durchmesser für Kleintiere nicht repräsentativ (bei Mäusen real maximal 2 mm, vergleiche Abbildung 13), aber auch bei wasseräquivalentem Material in gleicher Größe ist das Artefakt in geringer Ausprägung erkennbar und führt zu mittleren HU unter 0. Für die deutlich kleineren Mäuse, mit denen momentan ausschließlich Forschung am SAIGRT betrieben wird, sind Hardware- und Softwareausstattung ideal.

6.4. Qualitätssicherung

Damit das SAIGRT dauerhaft in technisch einwandfreiem Zustand bleibt, sind wiederkehrende Prüfungen und Wartungen notwendig. Diese betreffen meist einzelne Komponenten und sind einerseits vom jeweiligen Hersteller empfohlen aber andererseits auch durch gesetzliche Regelungen vorgeschrieben. So sollten Schmierungen an beweglichen Komponenten regelmäßig erneuert werden, um die Reibung und damit den Verschleiß zu minimieren. Alle elektrischen Komponenten und deren Schutzeinrichtungen sind auf Basis des Arbeitsschutzgesetzes, seiner Verordnungen und den Unfallverhütungsvorschriften in Intervallen zu überprüfen (siehe auch Kapitel 2.1.4). Die Röntgenverordnung schreibt eine Wiederholung der Sachverständigenprüfung in Zeitabständen von längstens fünf Jahren oder nach wesentlichen baulichen Änderungen vor (siehe Kapitel 2.1.5). Tabelle 14 enthält eine Zusammenfassung aller Maßnahmen zur wiederkehrenden Prüfung und Wartung am SAIGRT.

Tabelle 14: Wiederkehrende Prüfungen und Wartungen am SAIGRT.

Prüfung/Wartung	Intervall (maximal)	Durchführender	Bemerkung
Schmierung der Spindelantriebe und Gleitlager der drei Linearachsen des 3D-Positioniersystems	500 h Betrieb, spätestens 3-monatlich	Eingewiesener Nutzer	Herstellerempfehlung
Schmierung der Wälzlager an Gantry und Drehteller	Jährlich	Eingewiesener Nutzer	Herstellerempfehlung
Prüfung der Raum-Notaus-Schalter	Jährlich	Elektrofachkraft	§ 4 (ArbStättV 2017)
Prüfung der Fehlerstrom-Schutzeinrichtungen (FI-Schutzschalter)	Halbjährlich	Elektrofachkraft	(DGUV Vorschrift 3 1997)
Prüfung ortsveränderlicher elektrischer Komponenten (z. B. PC)	Halbjährlich	Elektrofachkraft	(DGUV Vorschrift 3 1997)
Prüfung fest angeschlossener elektrischer Komponenten (Röntgenanlage)	4-jährlich	Elektrofachkraft	(DGUV Vorschrift 3 1997)
Wartung der Röntgenanlage	Jährlich	Dienstleister nach § 6 (RöV 2014)	Herstellerempfehlung
Sachverständigenprüfung des SAIGRT	5-jährlich und nach baulicher Änderung	Sachverständiger nach § 4a (RöV 2014)	§ 18 (RöV 2014)

Damit darüber hinaus alle Funktionen des SAIGRT ordnungsgemäß und in gleichbleibender Güte für präklinische in-vivo Experimente mit Kleintieren zur Verfügung stehen, sind regelmäßige Konstanzprüfungen zur Qualitätssicherung erforderlich. Im Gegensatz zu Röntgenanlagen zur Anwendung am Menschen, für die diesbezüglich umfangreiche Vorschriften gelten (Bundesärztekammer 2007; RöV 2014; Qualitätssicherungs-Richtlinie Röntgeneinrichtungen 2014), existieren für solche zur Tierheilkunde, tierexperimentellen Forschung oder

rein technischen Anwendung keinerlei Vorgaben. Ähnlich wie bereits bei der Dosimetrie wurden daher auch hier die Materialien und Methoden der klinischen Normen aufgegriffen, um Prüfverfahren zur Qualitätssicherung am SAIGRT zu entwickeln (Biehl 2016).

Dafür wurden zunächst allgemeine Anforderungen und Grundsätze definiert, wie sie auch in den erwähnten klinischen Vorschriften formuliert sind. Konstante Prüfbedingungen bilden die Grundlage für die frühzeitige Erkennung kleinster Abweichungen bis hin zu zeitlichen Trends. So sollten Prüfmittel präzise und reproduzierbar, aber zugleich schnell und unkompliziert positioniert und ausgerichtet werden können. Unterstützt wird dies durch die Gestaltung der Prüfverfahren mit aus dem Routinebetrieb bekannten Abläufen und Standardeinstellungen, was zudem das Erlernen vereinfacht und die Wiederholgenauigkeit verbessert. Um eine hohe Effizienz und Zeitökonomie bei der Qualitätssicherung zu erreichen, sollten Prüfverfahren und -mittel derart konzipiert werden, dass möglichst viele Prüfparameter gleichzeitig ermittelt werden. Des Weiteren kann Softwareunterstützung die Auswertung durch Automatisierung beschleunigen und objektivieren, jedoch ist gerade bei der Qualitätssicherung bildgebender Verfahren auch die Interaktion mit dem Nutzer bei der Beurteilung wichtig und sehr wertvoll. Nachfolgend werden die entwickelten Prüfverfahren einschließlich der theoretischen Grundlagen zu den Prüfparametern, der Prüfmittel und Abläufe sowie der Auswertung beschrieben.

6.4.1. Prüfverfahren für die CR-Bildgebung

Die klinische Norm zur Qualitätssicherung der Projektionsradiografie mit digitalen Bildempfängern schreibt Konstanzprüfungen der Bildqualität und Bildgebungs-dosis vor (DIN 6868-13 2012). Für die Bildqualität sind folgende Prüfparameter benannt:

1. Geometrische Abbildungstreue: Infolge der Strahlgeometrie werden Objekte bei der CR-Bildgebung vergrößert dargestellt, wobei der Vergrößerungsfaktor dem Verhältnis von Fokus-Detektor- und Fokus-Objekt-Abstand entspricht. Fehlerhafte Hardware, Bildverarbeitung oder Bildanzeige kann zu einer falschen Vergrößerung oder auch veränderten Proportionen (z. B. Verzerrungen) führen. Daher muss die geometrische Abbildungstreue anhand von Objekten bekannter Größe oder Abstände regelmäßig überprüft werden.
2. Ortsauflösung: Die Ortsauflösung beschreibt den räumlichen Abstand zweier Objekte, bei dem sie in ihrer Abbildung noch unterscheidbar sind, und hängt von Hardwareeigenschaften und Abbildungsgeometrie (z. B. Pixelgröße des Detektors, Brennfleckform und -größe der Röntgenanlage) sowie der Betrachtungsrichtung ab. Die Bestimmung kann durch subjektive Beurteilung der Abbildung eines Strichrasters erfolgen, das Liniengruppen steigen-

der Ortsfrequenz eingebracht in eine dünne Bleifolie enthält. Daraus folgend wird die Ortsfrequenz in der Einheit Linienpaare pro Millimeter (Lp/mm) angegeben. Das Verfahren ist als Konstanzprüfung schnell und einfach ohne weitere Bildverarbeitung durchführbar, allerdings ist das Ergebnis betrachterabhängig und nur diskontinuierlich in der Stufung des Strichrasters. Die Ortsauflösung kann daher alternativ aus der Modulationsübertragungsfunktion (engl. modulation transfer function – MTF) bestimmt werden. Betrachtet man das Strichraster als sinusförmiges Eingangssignal, sorgt der Abbildungsprozess für ein ortsfrequenzgleiches Ausgangssignal mit reduzierter Amplitude infolge von Informationsverlust. Die MTF beschreibt völlig objektiv das kontinuierliche, ortsfrequenzabhängige Kontrastverhältnis von Eingangs- und Ausgangssignal und wird dafür dimensionslos auf das Kontrastverhältnis bei 0 Lp/mm normiert angegeben. Als Ortsauflösung wird häufig die 10-%-Grenzfrequenz (Ortsfrequenz, bei der die MTF auf 0,1 abgesunken ist) verwendet, aber auch andere Grenzfrequenzen (z. B. 50 %) eignen sich für die Konstanzprüfung.

3. Kontrastauflösung: Die Kontrastauflösung beschreibt den kleinsten, mit einem bildgebenden System noch darstellbaren Kontrast eines Objektes gegenüber dem Hintergrund bei einem gegebenen Dynamikumfang. Die Bestimmung erfolgt durch subjektive Beurteilung der Abbildung eines homogenen Materials mit mehreren eingebetteten, gleich großen Objekten, die durch verschiedene Dichten oder Dicken geringe Kontrastunterschiede gegenüber dem Hintergrund erzeugen (Niedrigkontrastobjekte). Da die Kontrastauflösung von der Objektgröße abhängt, können mehrere Gruppen solcher Niedrigkontrastobjekte mit unterschiedlichen Größen bewertet werden. Um das Gleichbleiben des Dynamikumfangs sicherzustellen, müssen zudem Objekte mit hohem Kontrast zum Hintergrund einbezogen werden. Dafür wird meist eine Dynamiktreppe aus unterschiedlich dickem Kupfer genutzt, von der sich je nach Aufnahmeparametern verschieden viele Stufen im Bild zeigen. Als Ergebnis der Konstanzprüfung wird die jeweilige Anzahl sichtbarer Objekte dokumentiert. Zudem kann der Kontrast nach Gleichung (6-19) als Modulation oder Michelson-Kontrast K_M aus den Extrema der Lichtstärke L quantifiziert werden, die bei CR-Bildern den mittleren Grauwerten von Hintergrund \bar{G}_{HG} und Objekt \bar{G}_{Obj} entsprechen (ISO 12233 2017).

$$K_M = \frac{L_{\max} - L_{\min}}{L_{\max} + L_{\min}} = \frac{\bar{G}_{HG} - \bar{G}_{Obj}}{\bar{G}_{HG} + \bar{G}_{Obj}} \quad (6-19)$$

4. Grauwert: Der Grauwert ist besonders gut als Prüfparameter für das gesamte abbildende System geeignet, da sich Fehler in der Abbildungskette bis hin zur Archivierung aufdecken lassen und er darüber hinaus in direktem Bezug zur Bildgebungs-dosis steht. Folglich ist dessen Konstanz an stets derselben Stelle in der Abbildung wiederkehrend zu prüfen.

5. Bildfehler und Artefakte: Bildfehler und Artefakte behindern die Beurteilung der CR-Bilder und können unter Umständen zu falschen Resultaten führen. Daher müssen Abbildungen bekannter Objekte regelmäßig hinsichtlich Bildfehlern und Artefakten übergeprüft werden, um Bildkorrekturen anzupassen oder gar Reparaturen durchzuführen.

Zur Durchführung der Konstanzprüfung ist ein Prüfkörper mit entsprechenden Objekten zur Bestimmung der genannten Prüfparameter für die Bildqualität und einer Markierung für eine Sonde zur Messung der Bildgebungs-dosis vorgeschrieben. Damit können alle Prüfparameter mit einer einzigen CR-Bildgebung ermittelt werden, indem die Bildgebungs-dosis während der Aufnahme gemessen und die Bildqualität anhand des CR-Bildes bewertet wird. Die CR-Bildgebung wird dabei stets mit denselben Parametern (Röhrenspannung und -strom, Abbildungsgeometrie) durchgeführt und auch zur Auswertung sollen dieselben Verfahren dienen.

Die direkte Verwendung des Prüfkörpers am SAIGRT ist aufgrund seiner Abmessungen von $300 \times 300 \text{ mm}^2$ und Anordnung der Objekte für die Bildqualität nicht möglich. Der Flachbild-detektor verfügt nur über eine aktive Fläche von $123,2 \times 112 \text{ mm}^2$ (siehe Tabelle 1), so dass besonders die Objekte zur Prüfung der geometrischen Abbildungstreue zu weit voneinander entfernt sind und folglich eine kompaktere Lösung notwendig ist. Dafür wurde eine Trägerplatte aus PMMA angefertigt, deren Unterseite präzise und reproduzierbar bei 0° Gantryrotationswinkel unmittelbar auf den Flachbild-detektor passt (siehe Abbildung 39A). Auf der Oberseite wurden folgende Objekte integriert (siehe auch Abbildung 40A):

1. Vier Stahlkugeln mit $\varnothing 2 \text{ mm}$ wurden in einer Rechteckanordnung ($90 \times 80 \text{ mm}^2$) eingesenkt und fixiert. Sie dienen zur Bestimmung der geometrischen Abbildungstreue.
2. Das Bleistrichraster (Typ L659037, PTW Freiburg GmbH) besteht aus einer $80 \mu\text{m}$ dicken Bleifolie mit waage- und senkrechten Liniengruppen einer Ortsfrequenz von $2 - 6 \text{ Lp/mm}$ (Stufung $0,2 - 0,4 \text{ Lp/mm}$), die in eine quadratische, 2 mm dicke, transparente Plastikhülle eingebracht ist. Es wird auf der Trägerplatte in eine sternförmige Ausfräsung eingesetzt, so dass im Zentrum der aktiven Fläche neben den waagerechten und senkrechten (0° und 90°) auch diagonale Ortsauflösungen (45° und 135°) bestimmt werden können.
3. Die Bestimmung der MTF ist anhand der Abbildung eines schrägen Kantenobjekts möglich (Buhr et al. 2003; DIN EN 62220-1 2005). Dafür wurde zwischen den Stahlkugeln am oberen und rechten Bildrand je ein $0,2 \text{ mm}$ dicker Bronzestreifen befestigt, der eine Kante mit 60 mm Länge und ca. $0,9^\circ$ Neigung gegenüber der Horizontalen und Vertikalen bietet.

4. Am unteren Bildrand jeweils zwischen den Stahlkugeln wurde je eine Dynamiktreppe aus Kupfer mit 60 mm Länge und 20 mm Breite eingesenkt und fixiert. Die Treppen enthalten je 12 Stufen (je 5 mm breit) mit Dicken von 0,1 – 1,4 mm (Stufung 0,1 – 0,2 mm) sowie 1,6 – 5,0 mm (Stufung 0,2 – 0,5 mm).

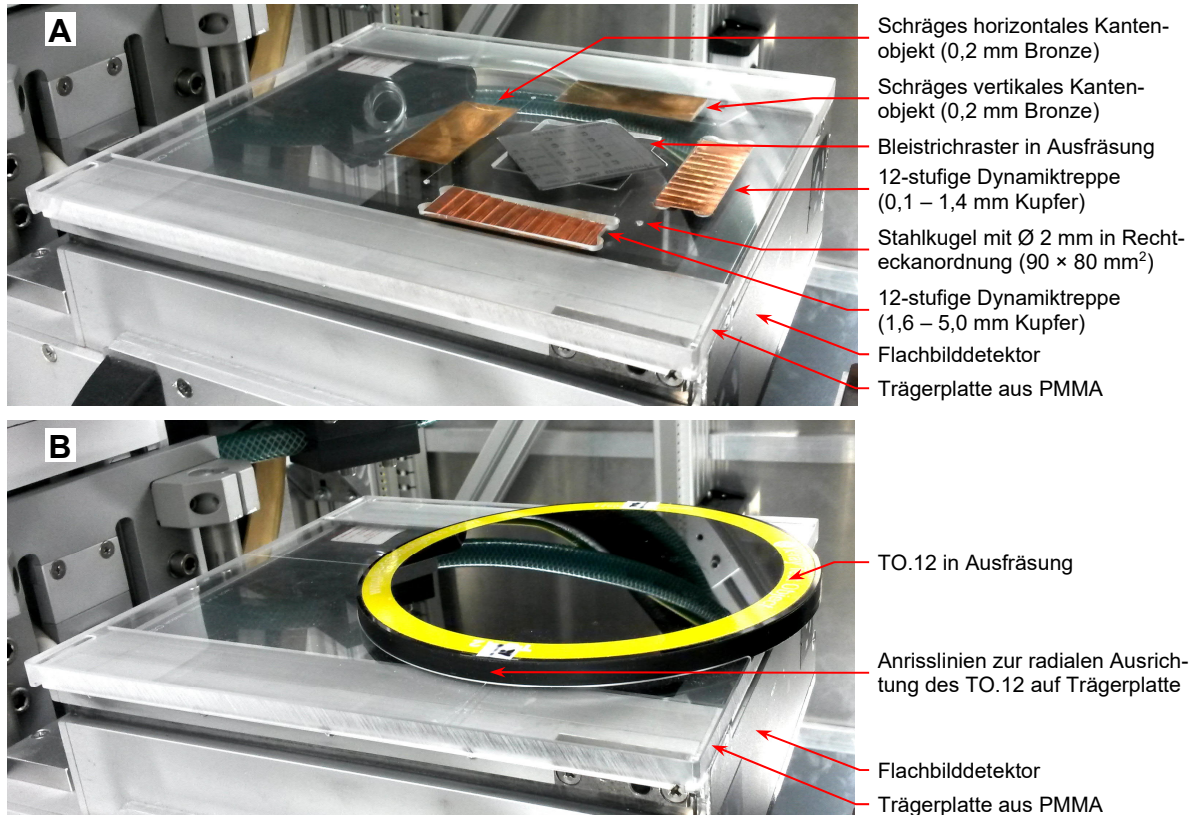


Abbildung 39: Prüfmittel der Qualitätssicherung der CR-Bildgebung: Trägerplatten aus PMMA auf dem Flachbilddetektor mit entsprechenden Objekten zur Konstanzprüfung von (A) geometrischer Abbildungstreue, Ortsauflösung, Grauwert und Dynamikumfang sowie (B) Kontrastauflösung.

Die noch freien Bereiche der Trägerplatte haben eine konstante Dicke und werden zur Konstanzprüfung des Grauwertes genutzt. Auf die Integration von Niedrigkontrastobjekten wurde einerseits aus Platzgründen auf der Trägerplatte, andererseits aus der Erfordernis sehr präziser Fertigungstechnik (kleine Objekte mit geringen Dickenunterschieden) verzichtet. Stattdessen wurde das kommerzielle Prüfmittel TO.12 (Leeds Test Objects Ltd.) zur Konstanzprüfung der Kontrastauflösung angeschafft. Es besteht aus einer runden PMMA-Platte mit 180 mm Durchmesser und 10 mm Dicke, in die 108 runde Niedrigkontrastobjekte unterteilt in 12 Gruppen mit Durchmessern von 0,25 – 11,1 mm zu je neun Objekten verschiedenen Kontrasts eingebracht sind (siehe Abbildung 39B und Abbildung 40B). Dicke und Material dieser Objekte sind unbekannt, aber der Hersteller liefert für jedes einen so genannten Kontrastindex, der von der Strahlungsqualität der Bildgebung abhängt (Leeds Test Objects Ltd. 2009).

Zur Positionierung des TO.12 auf dem Flachbilddetektor wurde ebenfalls eine Trägerplatte aus PMMA angefertigt, deren Unterseite der anderen Trägerplatte gleicht. Auf der Oberseite befindet sich eine Ausfräsung zum Einsetzen des TO.12, so dass mit Ausnahme der Gruppe mit dem größten Durchmesser alle anderen sichtbar und die sechs Gruppen mit kleinsten Durchmessern etwa mittig im Bild sind. Zur radialen Ausrichtung des TO.12 (Verdrehen innerhalb der Ausfräsung) wurden durch das Zentrum führende Anrisslinien auf die Trägerplatte graviert und das TO.12 mit dazu passenden Markierungen versehen.

Zur Standardisierung der Konstanzprüfungen wurden Abläufe und Einstellungen festgelegt. Die Trägerplatten mit den entsprechenden Objekten werden bei 0° Gantryrotationswinkel nacheinander auf dem Flachbilddetektor in definiertem Fokus-Detektor-Abstand positioniert (Bleistrichraster in Ausrichtung 0°/90° und 45°/135°) und je eine CR-Bildgebung mit den drei Strahlungsqualitäten (siehe Tabelle 7, niedriger Strom) durchgeführt. Aus den Rohdaten berechnet CONEBEAM automatisch die insgesamt neun finalen CR-Bilder (siehe Kapitel 4.3).

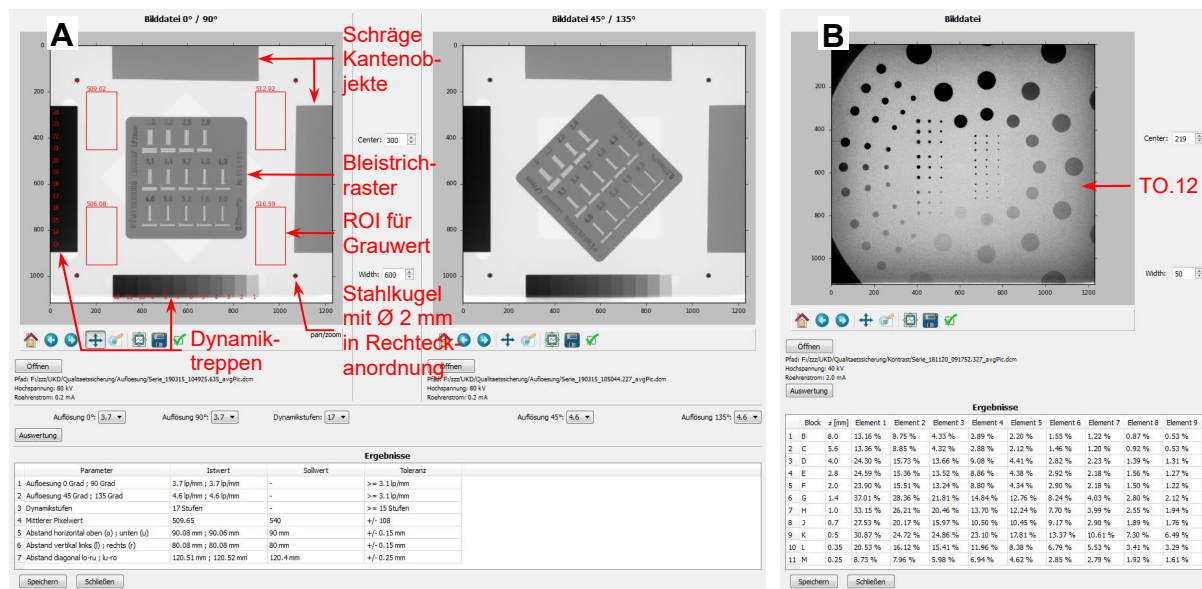


Abbildung 40: Auswertung der Qualitätssicherung der CR-Bildgebung: Beispiele für GUIs der Python-Anwendungen zur Bestimmung von (A) geometrischer Abbildungstreue, Ortsauflösung, Grauwert und Dynamikumfang sowie (B) Kontrastauflösung.

Zur Auswertung dienen dedizierte, selbst programmierte Python-Anwendungen, die den Nutzer durch einheitliche, übersichtliche grafische Nutzeroberflächen (GUI), einfache Bedienung und weitestgehend automatisierte Werkzeuge unterstützen (siehe Abbildung 40). Die GUIs verfügen im oberen Bereich über Bildanzeigen mit Möglichkeiten zum Laden von DICOM-Dateien sowie zur Bildmanipulation (z. B. Pan, Zoom) und Fensterung. Während des Ladens werden Plausibilitätsprüfungen durchgeführt und erforderliche Aufnahmeparameter aus dem

DICOM-Header extrahiert. Nutzereingaben sind mit Ausnahme der subjektiven Beurteilung der Ortsauflösung anhand des Bleistrichrasters und des Dynamikumfangs anhand der Dynamiktreppen durch Auswahlfelder nicht erforderlich, da ansonsten automatische Algorithmen die Prüfparameter objektiv berechnen. So sorgen Schwellwertverfahren unterstützt von der reproduzierbaren Positionierung der Objekte einerseits für die Ermittlung der Stahlkugelpositionen (geometrischer Schwerpunkt) und den resultierenden horizontalen, vertikalen und diagonalen euklidischen Abständen. Andererseits werden die Niedrigkontrastobjekte detektiert und der Michelson-Kontrast gemäß Gleichung (6-19) berechnet. Zur Prüfung des Grauwerts wurden vier flächengleiche ROIs im homogenen Bereich der Trägerplatte vorgegeben, für die sowohl der jeweils mittlere Grauwert zur Plausibilitätsprüfung der Homogenität im Bild als auch der globale mittlere Grauwert aller ROIs als Prüfergebnis bestimmt wird. Das Verfahren der MTF-Berechnung ist schematisch in Abbildung 41 dargestellt und erfolgt ebenfalls automatisch anhand der horizontalen und vertikalen Kantenobjekte. Kurz zusammengefasst wird dabei mit einem Kantenfilter (Sobel-Operator) die Anzahl an Pixelzeilen oder -spalten ermittelt, zwischen denen die Kante um die Größe eines Pixels verschoben ist. Aus den umsortierten Grauwerten aller Pixel dieses Bildbereiches ergibt sich die überabgetastete Kantenverwaschungsfunktion (engl. oversampled edge spread function – oESF), die durch Differentiation zur Linienverwaschungsfunktion (engl. line spread function – LSF) und anschließender Fourier-Transformation und Normierung zur MTF wird (Tillner 2009). Als Prüfergebnis werden daraus die 10- und 50-%-Grenzfrequenzen interpoliert. Die Ergebnisse aller Auswertungen werden im unteren Bereich der GUIs zusammen mit Sollwerten und Toleranzbereichen tabellarisch ausgegeben und können zur Dokumentation und statistischen Trendanalyse mit Datum- und Zeitstempel versehen fortlaufend in Text-Dateien gespeichert werden.

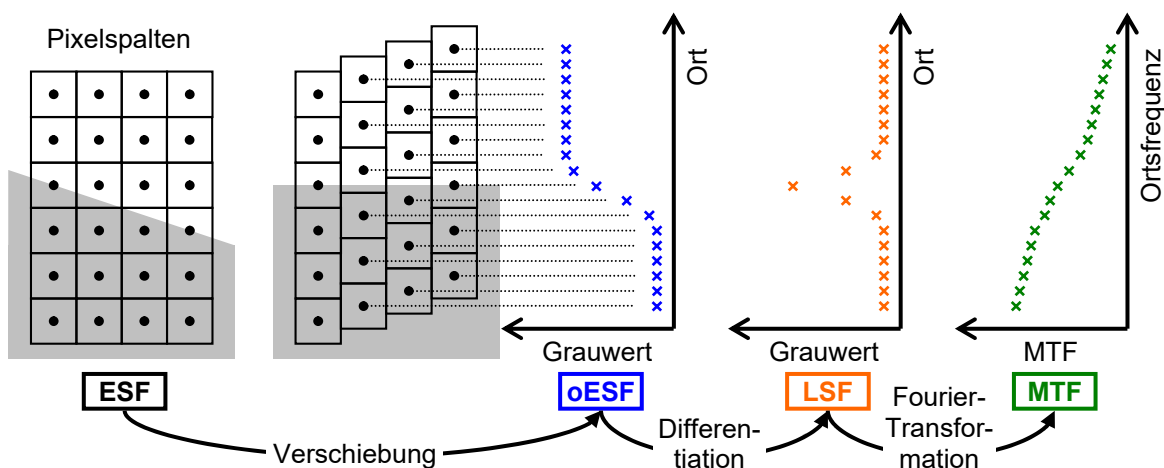


Abbildung 41: Schematische Darstellung der MTF-Berechnung anhand eines schrägen Kantenobjektes (Buhr et al. 2003; DIN EN 62220-1 2005), modifiziert nach (Tillner 2009).

Die neun CR-Bilder sind während der Auswertungen vom Nutzer hinsichtlich Bildfehlern und Artefakten zu prüfen. Beim verwendeten Flachbilddetektor können dies defekte Pixel (Einzelpixel, Pixelzeilen, -spalten oder -cluster), Bildversatz oder -spiegelung oder Geisterbilder sein (siehe Kapitel 3.4, 4.1 und 6.2.1). Für die Konstanzprüfung der Bildgebungs-dosis wurde entschieden, das in Kapitel 6.2.4 beschriebene Verfahren bei Bedarf zu wiederholen und kein separates Prüfverfahren zu etablieren, um den direkten Vergleich zur eigentlichen Messung zu wahren. Diese Festlegung gilt sowohl für die CR- als auch die CBCT-Bildgebung. Begründet wird dies indem zum einen die industrielle Röntgenanlage des SAIGRT sehr robust ist und konstant arbeitet und zudem die Bildgebung nur eine geringe Leistung erfordert. Zum anderen liefern die monatlichen Konstanzprüfungen der Bildqualität nach den beschriebenen Verfahren frühzeitig Indizien für mögliche Änderungen im Strahlungsfeld (z. B. geänderte Röhrenspannung resultiert in Änderung von Grauwerten und Dynamikumfang).

Schlussendlich können so alle genannten Prüfparameter regelmäßig kontrolliert werden. Die Stahlkugelabstände wichen um höchstens $\pm 0,15$ mm horizontal und vertikal sowie $\pm 0,25$ mm diagonal von den Sollwerten ab. Die Ortsauflösung lag visuell beurteilt bei 3,7 – 4,6 Lp/mm, was gut mit der 10%-Grenzfrequenz der MTF übereinstimmte und dem theoretischen Maximum von 5 Lp/mm (Pixelgröße $0,1 \times 0,1$ mm²) nahe kommt. Von der 24-stufigen Dynamik-treppe bildeten sich bis zu 7, 13 und 18 Stufen beim 40-, 60- und 80-kV-Protokoll (niedriger Strom) ab. Alle Niedrigkontrastobjekte waren visuell erkennbar und wurden mit wenigen Ausnahmen auch automatisch detektiert. Die mittleren Grauwerte sanken in den letzten 2,5 Jahren kontinuierlich um ca. 20 % für alle drei Strahlungsqualitäten, was bei etwa konstanter Bildgebungs-dosis im gleichen Zeitraum auf eine Alterung des Flachbilddetektors hindeutet.

6.4.2. Prüfverfahren für die CBCT-Bildgebung

Die Vorschriften der klinischen Norm zur Qualitätssicherung der CT sind sehr ähnlich denen der CR-Bildgebung (DIN EN 61223-2-6 2008). So werden ebenfalls Konstanzprüfungen der Bildgebungs-dosis und Bildqualität verlangt, mit folgenden Prüfparametern für letztere:

1. Geometrische Abbildungstreue: Die Vergrößerung infolge der Strahlgeometrie ist hier nur bei den Röntgenprojektionen relevant, ehe die anschließende Rekonstruktion für die Darstellung der realen Größen und Abstände der Objekte in den Schnittbildern sorgt. Damit dies auch entlang der Patientenachse gilt, muss die Schichtdicke korrekt sein. Die geometrische Abbildungstreue muss folglich in allen drei Raumdimensionen geprüft werden.

2. Ortsauflösung: Statt eines Bleistrichrasters sind zur subjektiven Beurteilung der Ortsauflösung Prüfmittel mit dreidimensionalem Loch- oder Balkenraster erforderlich. Diese bestehen aus homogenen Kunststoffen (z. B. PMMA), in die Gruppen runder oder rechteckiger Durchbrüche steigender Ortsfrequenz eingebracht sind. Die Luft in diesen Durchbrüchen ($HU = -1000$) hat gegenüber dem Kunststoff ($HU \approx 0$) einen hohen Kontrast im CT-Bild.
3. HU, Homogenität und Rauschen: Was bei CR-Bildern die Grauwerte, sind bei CT-Bildern die HU und folglich muss deren Konstanz regelmäßig geprüft werden. Im Gegensatz zum Grauwert, der meist als Relativwert verwendet wird und somit Bildinhomogenitäten (z. B. durch Bildverstärker oder Heel-Effekt) tolerabel sind, repräsentieren die HU die Schwächungskoeffizienten des durchstrahlten Materials. Daher müssen die HU eines Materials im Bild unabhängig von den Ortskoordinaten gleich sein und diese Homogenität sowie das Rauschen regelmäßig kontrolliert werden. Dies ersetzt die Konstanzprüfung der Kontrastauflösung, die dennoch zusätzlich ähnlich wie bei der CR-Bildgebung erfolgen kann. Verändertes Rauschen ist zudem ein Indiz für eine geänderte Bildgebungsdosis.

Die in der klinischen Norm benannten Prüfmittel sind aufgrund ihrer Abmessungen für das SAIGRT ungeeignet. Dagegen bietet sich der Isozentrumswürfel (siehe Abbildung 16B) als Prüfmittel zur Bestimmung aller Prüfparameter an. Mit seinen bekannten Abmessungen kann die geometrische Abbildungstreue kontrolliert werden. Das homogene PMMA hat HU im mittleren Skalenbereich (nahe Wasser) und für den Kleintiermaßstab ausreichend Volumen zur Konstanzprüfung von HU, Homogenität und Rauschen. Obwohl die MTF-Berechnung bei der CT normalerweise anhand von Schnittbildern eines dünnen, parallel zur Rotationsachse verlaufenden Drahtes erfolgt (Draht erzeugt die LSF), ist dies analog zu CR-Bildern ebenfalls mit schrägen Kantenobjekten möglich (Judy 1976). Entsprechend positioniert kann der Isozentrumswürfel auch dafür genutzt werden. Beim Einsatz als Prüfmittel muss allerdings die Stahlkugel im Zentrum beachtet werden, die im CT-Bild zu starken Artefakten führt, so dass alle Prüfparameter außerhalb dieses Bereiches ermittelt werden müssen. Zudem ist der zugehörige Isozentrumstisch (siehe Abbildung 16A) in diesem Fall ungeeignet, da sein Aluminium ebenfalls im Schnittbild stört und er keine Schrägstellung für die MTF-Berechnung erlaubt. Daher wurde eine Styrodur®-Halterung angefertigt, die in den Tierlagerungstisch "Ratte rund" passt sowie zwei Schrägen mit $1 - 2^\circ$ Neigung parallel und orthogonal zur Rotationsachse aufweist (Abbildung 42D). Das Material hat mittlere HU von ca. -940, ist damit im CT-Bild fast unsichtbar gegenüber Luft und beeinflusst die Auswertung der Prüfparameter nicht. Darüber hinaus wurde zur einfachen subjektiven Beurteilung der Ortsauflösung noch ein Prüfmittel als Sonderanfertigung beschafft (QRM GmbH; siehe Abbildung 42A – C). Es be-

steht aus einer runden und einer quadratischen PMMA-Platte mit je 20 mm Durchmesser bzw. Kantenlänge und 3 mm Dicke, die orthogonal miteinander verbunden sind und Lochraster einer Ortsfrequenz von 0,5 – 1,67 Lp/mm (Stufung 0,13 – 0,42 Lp/mm) beinhalten. Mittels einer Styrodur®-Halterung kann es auf dem Tierlagerungstisch "Maus halb" platziert werden. Somit können beide Prüfmittel schnell und reproduzierbar auf Höhe der Rotationsachse positioniert und mittels des Raumlasersystems isozentrisch ausgerichtet werden.

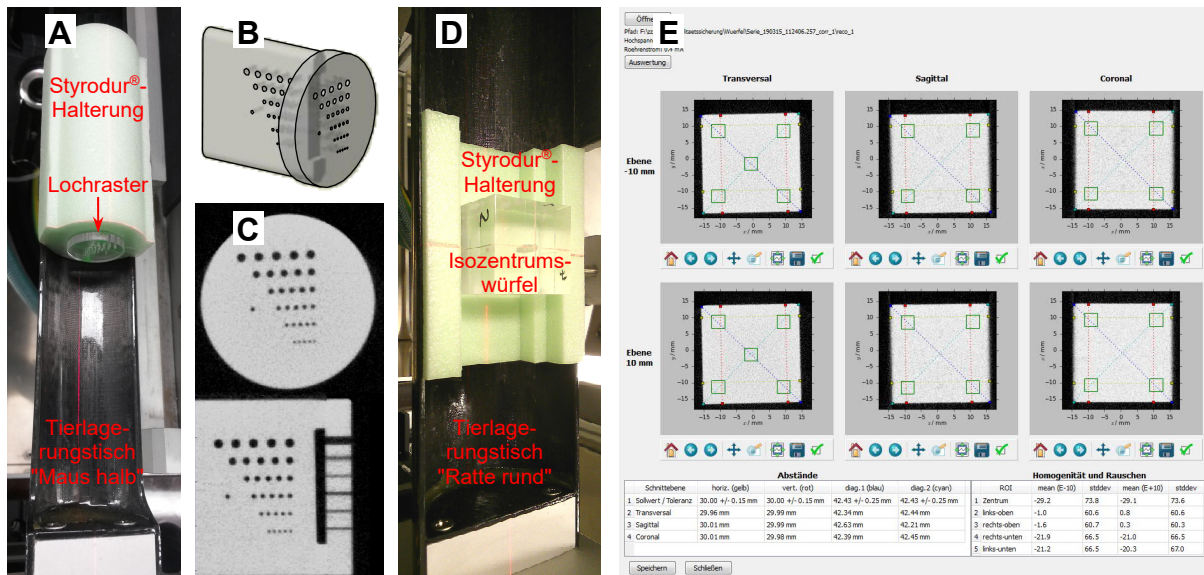


Abbildung 42: Prüfmittel und Auswertung der Qualitätssicherung der CBCT-Bildgebung: Prüfmittel zur Konstanzprüfung von (A – C) Ortsauflösung (A: Prüfaufbau, B: Konstruktionsmodell Lochraster, C: CBCT-Schnittbilder Lochraster transversal und sagittal) sowie (D) geometrischer Abbildungstreue, Ortsauflösung, HU, Homogenität und Rauschen. (E) Beispiel einer GUI der Python-Anwendung zur Bestimmung von geometrischer Abbildungstreue, HU, Homogenität und Rauschen.

Zur Durchführung der Konstanzprüfung werden die Prüfmittel nacheinander im jeweiligen Prüfaufbau eingesetzt (siehe Abbildung 42A und D) und CBCTs mit den drei Strahlungsqualitäten (siehe Tabelle 7, mittlerer Strom, FDA = 395 mm) aufgenommen. Dies erfolgt beim Isozentrumswürfel wegen der bekannten Verkippung (siehe Kapitel 6.2.2) stets in CW-Rotationsrichtung. Zur Vereinheitlichung der Größe der CBCT-Datensätze und Reduktion des erforderlichen Speicherplatzes wurde für die Rekonstruktion in CONEBEAM ein FOV festgelegt.

Analog der CR-Bildgebung dienen spezielle Python-Anwendungen zur Auswertung der CBCTs vom Isozentrumswürfel (siehe Abbildung 42E). Diese lesen den vom Nutzer gewählten Datensatz ein, berechnen automatisiert die Prüfparameter und geben diese tabellarisch sowie teilweise grafisch aus mit der Möglichkeit zur fortlaufenden Speicherung mit Datum- und Zeitstempel versehen in Text-Dateien. Zur Bestimmung der geometrischen Abbildungstreue werden zunächst die Würfelkanten in je zwei transversalen, sagittalen und koronalen

Ebenen mit ± 10 mm Abstand zum Koordinatenursprung mit einem Kantenfilter (Sobel-Operator) extrahiert. Diese Ebenen sind ausreichend weit entfernt von den Artefakten der zentralen Stahlkugel. Entlang aller Ebenenschnittgeraden werden danach mittels zweier Gauß-Funktionen je zwei auf jeder Kante liegende Punkte ermittelt. Daraus können alle Eckpunkte des Würfels und damit die Kantenlängen und Diagonalen berechnet werden. Dies ist auch die Basis zur Festlegung zehn kubischer ROIs mit je 4 mm Kantenlänge innerhalb des Isozentrumswürfels, anhand denen die Konstanz von HU, Homogenität und Rauschen geprüft wird (grüne Quadrate in Abbildung 42E). Acht ROIs befinden sich nahe der Würfелеcken (Zentrum jeder ROI je 5 mm in allen drei Raumrichtungen entfernt vom jeweiligen Eckpunkt) und zwei ROIs zwischen diesen im jeweils transversalen Zentrum (Zentrum jeder ROI je 15 mm in X - und Y - sowie 5 mm in Z -Richtung entfernt von Eckpunkten). Innerhalb jeder ROI werden Mittelwert und Standardabweichung der HU berechnet, wobei ersterer das Prüfergebnis für die HU und Homogenität (Vergleich zwischen zentralen und eckennahen ROIs) und letztere für das Rauschen bilden. Die MTF-Berechnung basiert auf der bereits in Kapitel 6.2.2 erläuterten Python-Anwendung, die zunächst die Würfelkanten ermittelt und anschließend das in Abbildung 41 dargestellte Verfahren durchführt.

Die subjektive Beurteilung der Ortsauflösung wird unmittelbar in CONEBEAM vorgenommen, wobei alle Ortsfrequenzen sichtbar sein müssen. Das Prüfmittel ist nur bedingt geeignet, da höhere Ortsfrequenzen im CBCT des SAIGRT auflösbar wären, diese mechanisch aber nicht herstellbar sind (1,67 Lp/mm entspricht 0,3 mm Lochdurchmesser und -abstand). Stattdessen können Ätzverfahren der Halbleitertechnologie genutzt werden (Langner et al. 2009), jedoch ist dabei die Äztiefe von 0,1 mm unzureichend für die Darstellung am SAIGRT. Dies konnte durch Vorversuche mit einer entsprechenden Leihstellung (Typ MicroCT Bar Pattern Air, QRM GmbH) bestätigt werden, so dass das vorhandene Prüfmittel alternativlos bleibt.

Die beschriebenen Konstanzprüfungen der CBCT-Bildgebung wurden stets gemeinsam mit denen der CR-Bildgebung in monatlichem Intervall durchgeführt. Die Würfelabmessungen glichen in allen Raumebenen den Sollwerten innerhalb von $\pm 0,08$ mm horizontal und vertikal sowie $\pm 0,25$ mm diagonal. Die mittleren HU der zehn ROIs waren für die drei Strahlungsqualitäten innerhalb von ± 10 konstant, was zudem eine gleichbleibende Homogenität bestätigt. Detailliert betrachtet sind dabei die HU der nahe dem Tierlagerungstisch liegenden, unteren ROIs in den Würfecken um 21 – 27 niedriger als der entfernten, oberen ROIs. Ursache ist eine geringe Strahlaufhärtung durch Tierlagerungstisch und Styrodur®-Halterung, wohingegen Inhomogenitäten im PMMA-Material durch Wiederholung des Prüfverfahrens mit gedrehtem Isozentrumswürfel ausgeschlossen wurden. Die HU der zentralen ROIs ist nochmal um

ca. 12 niedriger als die der unteren ROIs in den Würfecken, was aus der Strahlaufhärtung in den Diagonalen des Würfels resultiert. Die HU der beiden betrachteten transversalen Ebenen aus je fünf ROIs unterscheiden sich erwartungsgemäß nicht. Das Rauschen der HU aller zehn ROIs ist in den letzten 2,5 Jahren kontinuierlich um ca. 5 für alle drei Strahlungsqualitäten gestiegen, wobei der Schwankungsbereich mit maximal ± 7 konstant blieb. Dies ist konsistent mit der bei der Qualitätssicherung der CR-Bildgebung festgestellten Grauwertabnahme und Indiz für die Alterung des Flachbilddetektors (siehe Kapitel 6.4.1). Eine Ausnahme mit ca. 1,7-fach erhöhtem Rauschen wurde festgestellt, was auf die Verwendung eines abweichenden Protokolls für die CBCT-Aufnahme (niedriger statt mittlerer Strom) zurückführbar war. Die 50- und 10-%-Grenzfrequenzen der MTF lagen im Mittel bei 0,4 und 2,5 Lp/mm für die horizontale und vertikale Kante im Transversalschnitt sowie bei 0,3 und 0,8 Lp/mm für die vertikale Kante im Sagittalschnitt, allerdings mit großen Schwankungen der Einzelergebnisse (ca. 30 % relative Standardabweichung). Dies ist dem vergleichsweise hohen Rauschen in CBCTs und der großen Sensitivität gegenüber Positionierungsunterschieden dieses Verfahrens zur Bestimmung der Ortsauflösung geschuldet, auf die auch die klinische Norm hinweist (DIN EN 61223-2-6 2008). Daher sollte die subjektive Beurteilung der Ortsauflösung anhand des Lochrasters stets in die Beurteilung der Prüfergebnisse einbezogen werden.

Da die beschriebene Konstanzprüfung der HU mit nur einem Material unzureichend für das SAIGRT ist, erfolgt bei jeder Durchführung zusätzlich die Hounsfield-Einheiten-Kalibrierung gemäß Kapitel 6.2.3. Dabei werden mit Hilfe einer Python-Anwendung die aktuellen Istwerte der HU in festgelegten ROIs den Sollwerten (siehe Tabelle 8) gegenübergestellt. Durch Berechnung linearer Regressionen für Ist- und Sollwerte und dem Vergleich von Anstiegen und Ordinatenschnittpunkten kann eine Entscheidung bezüglich der Korrektheit der Kalibrierung oder der Notwendigkeit zur Erneuerung getroffen werden.

6.4.3. Prüfverfahren für die Bestrahlung

Für Röntgenanlagen zur Behandlung von Menschen ist mindestens halbjährlich, bei onkologischen Bestrahlungen mit Röhrenspannung über 100 kV monatlich die Konstanz der Energiedosisleistung im Nutzstrahlenbündel in zwei Tiefen eines PMMA-Phantoms sowie die Korrektheit der Filter-Röhrenspannung-Kombinationen zu prüfen (Qualitätssicherungs-Richtlinie Röntgeneinrichtungen 2014; DIN 6809-4 Entwurf 2016). Letzteres ist am SAIGRT nicht notwendig, da es mit verschiedenen Zusatzfiltern frei parametrisiert werden kann. Daher wurde ein Prüfverfahren zur arbeitstäglichen Absolutdosimetrie mit Hilfe der vorhandenen Semiflexionisationskammer etabliert, das die Konstanz der Kenndosisleistung sicherstellt (siehe Kapi-

tel 6.3.2 und 6.3.4). Dafür wurde eine quaderförmige PMMA-Halterung mit quadratischem Querschnitt von $30 \times 30 \text{ mm}^2$ und einer Länge von 80 mm angefertigt, die eine zentrale Bohrung für die Ionisationskammer und an der Unterseite einen Flansch für die Presspassung des Isozentrumstischs aufweist (siehe Abbildung 16A und Abbildung 43). Sie ermöglicht eine schnelle, einfache und reproduzierbare Positionierung, indem der Referenzpunkt der Ionisationskammer unmittelbar im Isozentrum liegt, wenn das 3D-Positioniersystem im Koordinatenursprung steht. Während der Konstanzprüfung wird dieser Aufbau bei 0° Gantryrotationswinkel mit der definierten Strahlungsqualität (siehe Kapitel 6.3.1) bestrahlt und Werte für \dot{D}_w und $D_{w,20s}$ unter Anwendung der Korrekturfaktoren für die Luftdichte und Strahlungsqualität gemessen. So wird gleichzeitig die Konstanz des Anstiegsverhaltens der Röntgenröhre geprüft. In den letzten fünf Jahren der Qualitätssicherung sanken die Messwerte beider Prüfparameter kontinuierlich um ca. 4 %, was auf Änderungen der Materialstruktur im Brennfleck durch die hohe thermische Belastung bei der Strahlerzeugung zurückzuführen ist. Diese Alterungserscheinung ist in gleichem Ausmaß auch an weiteren Röntgenanlagen im Laborbereich (vergleichbare Röntgenröhren, Betriebsparameter und Geräteauslastung) festzustellen.

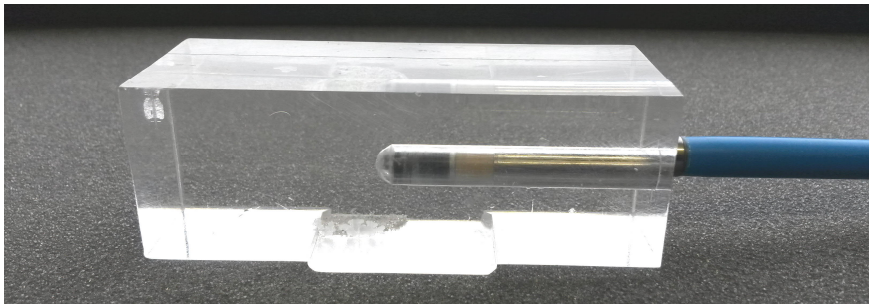


Abbildung 43: Prüfmittel der arbeitstäglichen Qualitätssicherung der Bestrahlung: PMMA-Halterung mit Semiflex-Ionisationskammer Typ 31010 (PTW Freiburg GmbH) auf den Isozentrumstisch passend.

Auf die Messung in zwei Tiefen wird bei dem Prüfverfahren verzichtet, da Änderungen des Photonenenergiespektrums sich zum einen in den erfassten Prüfparametern widerspiegeln. Zum anderen werden weitere Strahlungsfeldparameter, wie Tiefendosiskurven, Dosisquerprofile und Feldfaktoren, regelmäßig in umfassenden Messkampagnen analog Kapitel 6.3 mit an die Geräteauslastung angepassten Zeitintervallen geprüft. Darüber hinaus wird in etwa halbjährlichem Rhythmus die Strahlungsfeldgeometrie kontrolliert, um die hohe Zielgenauigkeit des SAIGRT bei bildgeführten Bestrahlungen beizubehalten. Dies beinhaltet die Prüfung des Gantryrotationswinkels und des Raumlasersystems sowie eine aktuelle Bestimmung der Lage des Zentralstrahls, der Position des Isozentrums und der rotationswinkelabhängigen Verformung der Gantry gemäß der in den Kapiteln 6.1.2 bis 6.1.6 beschriebenen Verfahren.

7. Eignung für präklinische in-vivo Experimente mit Kleintieren

7.1. Evaluierung

Zur Evaluierung der Eignung des SAIGRT für präklinische in-vivo Experimente mit Kleintieren wurden zwei orthotope Tumormodelle in Mäusen mit einem Ablauf vergleichbar dem der klinischen Strahlentherapie präzise bildgeführt bestrahlt (Tillner et al. 2016). Dabei wurden die gesetzlichen Vorschriften zum Tierwohl und Vorgaben der vorhandenen Genehmigungen nach Tierschutzgesetz (TierSchG 2018) streng eingehalten. Der Umgang mit den Versuchstieren erfolgte durch Ärzte und Naturwissenschaftler mit nachgewiesener Qualifikation für die Durchführung von Tierversuchen (Allgemeine Verwaltungsvorschrift TierSchG 2000; Gyger et al. 2015). Die verwendeten immunsupprimierten Nacktmäuse (NMRI nu/nu, Thymusaplasie) wurden in der internen pathogenfreien Versuchstierhaltung gehalten und erhielten Nahrung und Wasser ad libitum. Zur Erzeugung eines orthotopen Lungentumormodells dienten humane Lungentumorzellen der Linie A549 (American Type Culture Collection), die als kleine Stückchen ($< 1 \text{ mm}^3$) perkutan zwischen zwei Rippen in die rechte Lunge injiziert wurden. Das Tumorwachstum wurde durch wöchentliche CBCTs am SAIGRT kontrolliert. Zur Erzeugung eines orthotopen Hirntumormodells dienten humane Glioblastomzellen der Linie U87MG (American Type Culture Collection), die stereotaktisch als Zellsuspension intrakraniell injiziert wurden. Das Tumorwachstum wurde durch wöchentliche MRT (Typ nanoScan[®] PM PET/MRI, Mediso GmbH) mit intraperitonealer Injektion von gadoliniumhaltigen Kontrastmittel Omniscan[™] (GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG, 150 μl) kontrolliert. Aufgrund der humanen Zellherkunft beider Tumormodelle erhielten alle Mäuse fünf Tage vor der Transplantation einmalig eine Ganzkörperbestrahlung mit 4 Gy zur weiteren Immunsuppression.

Die bildgeführte Bestrahlung am SAIGRT fand bei Erreichen eines Tumordurchmessers von ca. 4 mm statt, wofür abgeleitet aus klinischen Verfahrensweisen der in Abbildung 44 schematisch dargestellte Ablauf zunächst anhand des Lungentumormodells etabliert wurde:

1. Anästhesie und freie Lagerung: Eine einzelne Maus wurde mittels Injektionsnarkose anästhesiert (100 mg/kg Ketamin / 10 mg/kg Xylazin, 10 $\mu\text{l/g}$ Körpergewicht intraperitoneal) und in Bauchlage mit Kopf zuerst im Tierlagerungstisch „Maus halb“ gelagert. Die Mitte des Thorax wurde anhand des Raumlasersystems annähernd im Isozentrum ausgerichtet.
2. CBCT-Aufnahme mittels RADCONTROL: Nach Eingabe der objektbezogenen Daten und Auswahl eines entsprechenden Aufnahmeprotokolls wurden mit RADCONTROL automatisiert die Rohdaten eines CBCTs aufgenommen.

3. CBCT-Rekonstruktion mittels CONEBEAM: Die CBCT-Rekonstruktion mittels CONEBEAM erfolgte nach dem Rohdatentransfer auf einem zweiten, leistungsfähigeren PC, da zum Experimentzeitpunkt die Bildverarbeitung am Arbeitsplatz-PC des SAIGRT nicht in vertretbarer Rechenzeit möglich war (Injektionsnarkose nur ca. 30 min wirksam; siehe Kapitel 4.2).
4. Konturierung und Bestrahlungsplanung: Das CBCT wurde in GEISTERR importiert und der sichtbare Tumor als Zielvolumen konturiert. Ein Bestrahlungsplan bestehend aus zwei orthogonalen Bestrahlungsfeldern mit 0° und 90° Rotationswinkel wurde zur Bestrahlungsverifikation anhand der berechneten DRRs angelegt, wobei das Isozentrum im geometrischen Schwerpunkt des Zielvolumens lag. Die Bestrahlung war mit gleichgewichteten, vertikal opponierenden Stehfeldern geplant, wofür der zur vollständigen Zielvolumenerfassung notwendige Durchmesser des Sekundärkollimators im Einschub „Maus“ ermittelt wurde. Zudem wurde der Thoraxdurchmesser im Zentralstrahl CBCT-basiert gemessen, um die Bestrahlungszeit mittels des tabellenbasierten Formalismus zu berechnen.
5. Positionierung: Der Tierlagerungstisch wurde mit RADCONTROL zu den Isozentrumskoordinaten bewegt und der jeweilige Sekundärkollimator in den Einschub „Maus“ eingesetzt.
6. Bestrahlungsverifikation: Zur Bestrahlungsverifikation wurden mit RADCONTROL automatisiert die Rohdaten zweier orthogonaler CR-Bilder mit 0° und 90° Rotationswinkel aufgenommen und manuell gestartet mit CONEBEAM die finalen CR-Bilder berechnet. Diese wurden mit IMAGEJ dargestellt und mit den zugehörigen DRRs aus GEISTERR verglichen.
7. Bestrahlung gemäß Bestrahlungsplan: Gesteuert mit RADCONTROL wurde eine Einzeitbestrahlung meist unter Verwendung des Sekundärkollimators mit Ø 5 mm appliziert. Dafür wurde der Flachbilddetektor in Parkposition geschoben und mit der Abschirmplatte abgedeckt sowie der Zusatzfilter für die Strahlungsqualität (siehe Kapitel 6.3.1) eingeschoben.

Dieser Ablauf wurde modifiziert auch für das Hirntumormodell eingesetzt. Die Mäuse wurden in Bauchlage mit Füßen zuerst gelagert und die Kopfmitte anhand des Raumlasersystems annähernd isozentrisch ausgerichtet. Zur Abgrenzung des Tumors im CBCT wurde das jodhaltige Kontrastmittel Ultravist 370 (Bayer HealthCare AG, 150 µl) vor der Rohdatenaufnahme intravenös injiziert (Yahyanejad et al. 2015). Die Bestrahlung wurde zur Schonung von Linsen sowie Mund- und Rachenraum mit gleichgewichteten, lateral opponierenden Stehfeldern meist unter Verwendung des Sekundärkollimators mit Ø 4 mm appliziert. Der Ablauf bis zum Beginn der Bestrahlung dauerte bei beiden Tumormodellen ca. 20 min. Die hinzukommende Bestrahlungszeit ist abhängig von der avisierten Fraktionsdosis und lässt sich anhand der Kenndosisleistung des SAIGRT (siehe Kapitel 6.3.4) mit 1 min je Gy abschätzen.

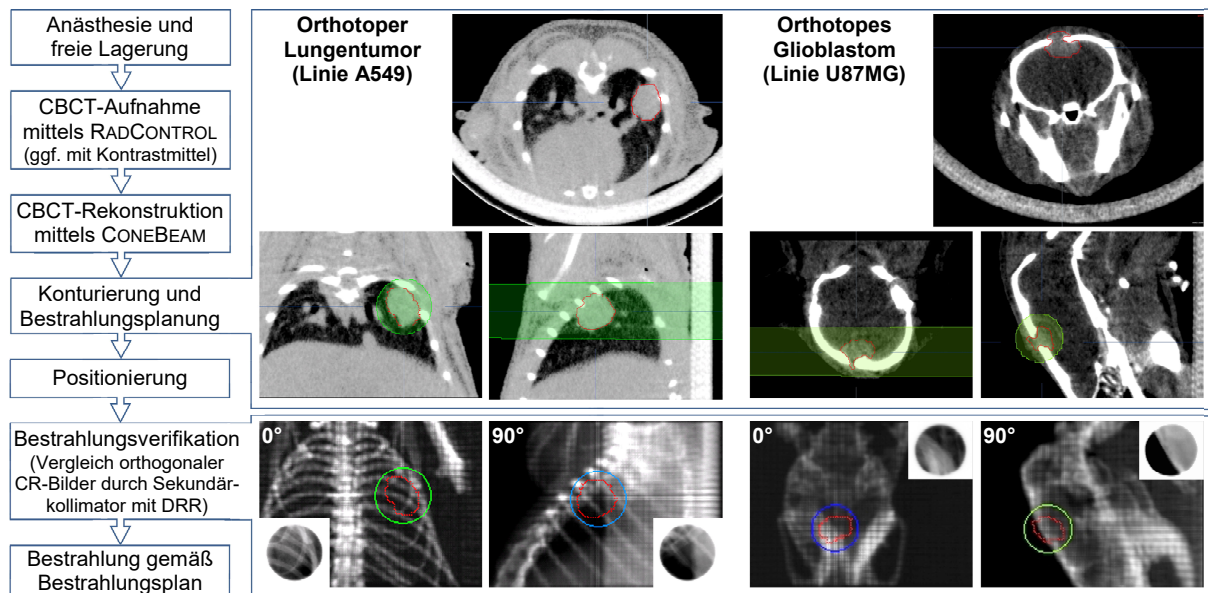


Abbildung 44: Ablaufschema einer bildgeführten Kleintierbestrahlung mit dem SAIGRT am Beispiel orthotoper Tumormodelle in der Lunge und im Hirn von Mäusen, modifiziert nach (Tillner et al. 2016).

Trotz vieler Arbeitsschritte ist der Ablauf mit der Hard- und Software des SAIGRT problemlos ausführbar. Die identische Lage der knöchernen Strukturen in den orthogonalen CR-Bildern und DRRs belegt dabei die hohe Zielgenauigkeit. Zur histologischen Verifikation wurde die Färbung der durch die Bestrahlung induzierten DNA-Doppelstrangbrüche genutzt (Menegakis et al. 2011). Dafür wurde eine Maus mit Hirntumormodel gemäß dem beschriebenen Ablauf bestrahlt, wobei 4 Gy Einzeldosis mit nur einem horizontalen Stehfeld (90°) durch den Sekundärkollimator mit \varnothing 2 mm (Einschub „Maus“) auf den zentralen Tumorbereich im kontrastmittelverstärkten CBCT appliziert wurden. Die Maus wurde 45 min nach der Bestrahlung getötet und ihr Hirn entnommen, mit Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Von zwei aufeinander folgenden Schnitten des zentralen Tumorbereiches (je 3 μ m dick) wurde einer mit Hämatoxylin-Eosin (H&E, rot/blau) gefärbt, um Zellstrukturen im Hirngewebe zu identifizieren. Der zweite Schnitt wurde mit 4',6-Diamidin-2-phenylindol (DAPI, blau, zeigt Zellkerne) und einem Antikörper gegen γ H2AX (phosphorylierte Form des Histons H2AX, zeigt DNA-Doppelstrangbrüche) gefärbt. Die Detektion des γ H2AX erfolgte mit einem Sekundärantikörper mit gekoppelter grüner Fluoreszenz. Die Schnitte wurden mit einem Mikroskop und passenden digitalen Mikroskopkameras aufgenommen (Typ Axio Imager M1 mit Axiocam MRc/MRm, Carl Zeiss AG) und sagittalen Schnittbildern des CBCTs der Bestrahlungsplanung sowie des T1-gewichteten MRTs der Tumorstadiumskontrolle überlagert (siehe Abbildung 45). Dabei zeigte sich eine Überschätzung der Tumorgröße im CBCT, in dem die Konturierung trotz des Kontrastmittels infolge geringer Anreicherung schwierig ist. Die geplante Strahlposition liegt daher eher am kranialen Tumorrand, wie im koregistrierten

T1-gewichteten MRT erkennbar ist. Durch die gute Abgrenzbarkeit des Tumors in dieser Bildmodalität konnten auch die histologischen Schnitte beider Färbungen überlagert werden. Die durch Fluoreszenz sichtbaren DNA-Doppelstrangbrüche waren anschließend genau innerhalb der geplanten Lage des Strahlungsfeldes lokalisiert (Tillner et al. 2016).

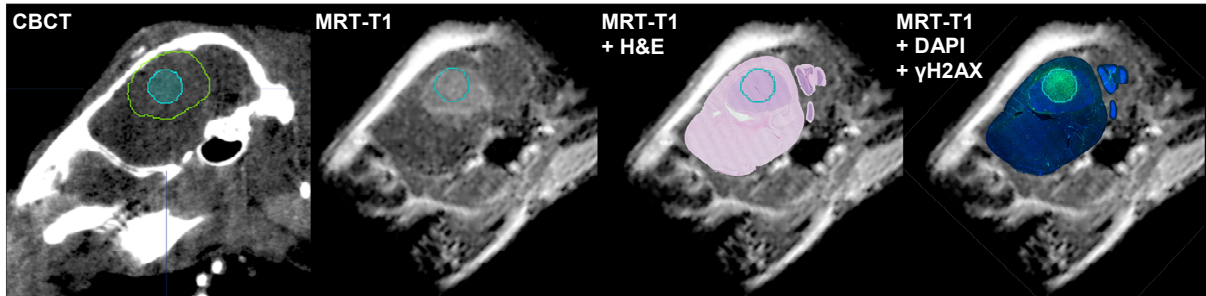


Abbildung 45: Histologische Verifikation der Zielgenauigkeit der Strahlapplikation durch Bestrahlung des zentralen Bereiches eines orthotopen Tumormodells im Hirn einer Maus mittels Sekundärkollimator mit \varnothing 2 mm im Einschub „Maus“. Tumorkontur (grün) und geplante Strahlposition (türkis) in sagittalen Schnittbildern von CBCT und T1-gewichteten MRT jeweils mit Kontrastmittel einschließlich überlagerter histologischer Schnitte gefärbt mit Hämatoxylin-Eosin (H&E, rot/blau, zeigt Gewebestrukturen) sowie 4',6-Diamidin-2-phenylindol (DAPI, dunkelblau, zeigt Zellkerne) und γ H2AX-Antikörper (grün, zeigt DNA-Doppelstrangbrüche induziert durch Bestrahlung), modifiziert nach (Tillner et al. 2016).

Auch die momentanen präklinischen in-vivo Experimente mit Kleintieren am SAIGRT werden nach dem beschriebenen Ablauf durchgeführt, wobei mit der aktuellen Ausstattung und Konfiguration die Dauer bis zum Bestrahlungsbeginn auf 8 – 10 min reduziert wurde. Bei fraktionierter Bestrahlung mit bereits vorhandenem CBCT und Bestrahlungsplan sind die verbleibenden Schritte innerhalb 2 – 3 min realisierbar. Erkanntes Verbesserungspotenzial floss in die Modifikation von Hardwarekomponenten und Programmierung der gegenwärtigen Softwareversionen ein. So werden mit dem neuen, leistungsstarken Arbeitsplatz-PC die Bildverarbeitung beschleunigt und Datenübertragungen vermieden (siehe Kapitel 2.1.6). Die standortübergreifende Version von RADCONTROL beinhaltet verbesserte Funktionen für die Bildgebung und Bildführung (z. B. automatisierte orthogonale CR-Bildgebung) und sorgt durch direkte Kommunikation mit CONEBEAM mittels Kommandozeilenbefehlen für die unmittelbare Berechnung der finalen CR-Bilder (siehe Kapitel 3.4 und 4.3). Mit μ -RAYSTATION 5 wird nun zudem eine vollwertige Bestrahlungsplanungssoftware eingesetzt, die mit dedizierten Werkzeugen die Arbeitsschritte unterstützt (siehe Abbildung 13). Hinzu kommen die gewonnene Erfahrung und Routine der Nutzer im Umgang mit dem SAIGRT, so dass der Ablauf schnell und effektiv aber gleichzeitig sicher durchgeführt wird. Zusätzliche Optionen, wie die Inhalationsnarkose oder die Positionierungsplattform für die multimodale Bildgebung und Bestrahlung erweitern dabei das Anwendungsspektrum (siehe Kapitel 2.1.6).

7.2. Diskussion

Das bildgeführte Präzisionsbestrahlungsgerät für Kleintiere (SAIGRT) mitsamt seiner Ausstattung und speziellen Softwares ist ein wichtiges neues Laborgerät zur Applikation zielgenauer bildgeführter Bestrahlungen bei präklinischen in-vivo Experimenten mit Kleintieren und ermöglicht eine detailgetreue, miniaturisierte Nachbildung einer klinischen Strahlentherapie. Die Zielgenauigkeit von im Bereich von $\pm 0,1 - 0,2$ mm ist vergleichbar mit anderen Kleintierbestrahlungsgeräten und ausreichend für diesen Zweck, da eine reproduzierbare, präzise Positionierung trotz Anästhesie und spezieller Lagerungs- und Fixierungshilfen schwierig ist (Kiehl et al. 2008; Armour et al. 2010; Verhaegen et al. 2011). Hinzu kommen physiologisch bedingte Bewegungen innerhalb des Körpers beispielsweise infolge von Atmung, Herzschlag und Peristaltik (Kuntz et al. 2010; Martin et al. 2015).

Die flachen Sekundärkollimatoren zur Feldformung sind mit runden Durchlässen verfügbar ($\varnothing 1,2 - 20$ mm), aber durch Verwendung von MCP 96 können auch andere Feldformen und -größen zeitnah hergestellt werden. Durch zwei Einschübe mit unterschiedlichem Fokus-Kollimator-Abstand können sie hautnah platziert werden und erzeugen einen scharfen Feldrand. Im Vergleich zu den röhrenförmigen Kollimatoren der kommerziell erhältlichen Kleintierbestrahlungsgeräte (Xstrahl Inc. 2017; Precision X-Ray, Inc. 2019) ist die Zentralstrahl-lage kaum anfällig für Positionsunterschiede beim Wechsel des Kollimators. Auch die Brennfleckokklusion bei kleinen Feldgrößen und damit Schrägstellung von Dosisquerprofilen ist kaum ausgeprägt (Granton & Verhaegen 2013). Nachteilig ist der kleinere Freiraum rund um den Tierlagerungstisch zum Umgang mit den Kleintieren, da der Sekundärkollimatorhalter recht groß und isozentrumsnah ist. Zudem ist der Streustrahlungsanteil im Strahlenschutzschrank wegen der fehlenden seitlichen Abschirmung der Röhrenform größer. Der neue Iris-kollimator formt 12-eckige Bestrahlungsfelder motorisiert einstellbar mit 0 – 24 mm Öffnungsweite und wird zukünftig Sekundärkollimatoren mit runden Durchlässen ersetzen. Dies erübrigt Kollimatorwechsel, beschleunigt Abläufe und ermöglicht die schnelle Applikation inhomogener, intensitätsmodulierter Dosisverteilungen für konformale Bestrahlungen irregulärer Zielvolumina (Zhou et al. 2010; Stewart et al. 2013; Cho et al. 2014; van Hoof et al. 2019). Die Integration in den Einschub „Ratte“ im neuen, in Fertigung befindlichen Sekundärkollimatorhalter und der Erhalt des Einschubs „Maus“ mit optimiertem Mechanismus zur Kollimatorbefestigung ergibt darüber hinaus eine bislang einzigartige Kombinationsmöglichkeit, zum Beispiel zur schnellen Feldformung verschiedener Langlöcher bei langgestreckten Zielvolumina (Wirbelsäule, Extremitäten). Von Nachteil ist der potenziell größere Halbschatten des Iriskollimators infolge des größeren Fokus-Kollimator-Abstandes.

Die Röntgenbildgebung des SAIGRT ist schnell und flexibel parametrierbar. Aufgenommene CR- und CBCT-Bilder sind scharf und hochaufgelöst aufgrund der geringen Brennfleck- und Pixelgrößen sowie der vorteilhaften Bildgeometrie mit entlang des Zentralstrahls verschiebbarem Flachbilddetektor. Die entwickelten Verfahren zur detektorspezifischen und rotationswinkelabhängigen Bildkorrektur und Hounsfield-Einheiten-Kalibrierung sorgen für eine hohe Bildqualität, deren Konstanz durch umfassende, regelmäßige qualitätssichernde Prüfverfahren und entsprechende Adaptionen der Korrekturen gewährleistet wird (Clarkson et al. 2011; Lindsay et al. 2014). Die Prüfmittel und Anwendungen zur Auswertung hierfür erlauben eine schnelle, unkomplizierte Durchführung und zielgerichtete Beurteilung, indem mehrere Prüfparameter gleichzeitig sowohl subjektiv vom Nutzer als auch objektiv von Rechenalgorithmen ermittelt werden und dies unabhängig für die CR- und CBCT-Bildgebung geschieht. Ein dediziertes zylindrisches Phantom würde die Qualitätssicherung der CBCT-Bildgebung verbessern, da der bisher genutzte Isozentrumswürfel einige störende Artefakte zeigt (Clarkson et al. 2011; Brodin et al. 2015). Trotz der geringen Körperdurchmesser der Kleintiere können Aufhängungsartefakte bei der CBCT-Bildgebung besonders mit niedriger Röhrenspannung für hohen Bildkontrast entstehen, wofür eine Korrektur in die Bildkorrektur- und Bildrekonstruktionssoftware CONEBEAM implementiert werden sollte (Kachelrieß et al. 2006). Zur Beschleunigung der CBCT-Rekonstruktion sollte zudem die etablierte Kommunikation von CONEBEAM mit der Steuerungssoftware RADCONTROL erweitert werden bis hin zu einer vollständigen Zusammenführung beider Softwares. Als mittelfristiges Ziel sollte dabei die komplette Bildverarbeitung (d. h. Korrekturen und Rekonstruktion) während der Aufnahme erfolgen, so dass der CBCT-Datensatz wie bei den kommerziell erhältlichen Kleintierbestrahlungsgeräten quasi in Echtzeit entsteht (Xstrahl Inc. 2017; Precision X-Ray, Inc. 2019). Dies erfordert jedoch weitreichende Umprogrammierungen, zum Beispiel für die weitere Parallelisierung unter Einbeziehung der Grafikkarte für ausgelagerte Prozesse, bessere Arbeitsspeichernutzung oder iterative Rekonstruktionsalgorithmen, um das Potenzial des leistungsstarken Arbeitsplatz-PCs einschließlich des Framegrabbers auszuschöpfen (Vaniqui et al. 2019). Die geometrische Abbildungstreue (ca. $\pm 0,1$ mm) und Bildgebungs-dosis (CBCT: 6,5 – 45 mGy) des SAIGRT sind ähnlich wie für andere Kleintierbestrahlungsgeräte, wobei für letztere oft auch höhere Werte (CBCT: 10 – 500 mGy) bestimmt wurden (Zhou et al. 2010; Felix et al. 2015; Xstrahl Inc. 2017; Precision X-Ray, Inc. 2019). Ferner ist die Bildgebungs-dosis vergleichbar mit klinischen Geräten zur Bildgebung am Menschen (AAPM Report No. 96 2008; Strahlenschutzkommission 2008). Niedrige Bildgebungs-dosen sind speziell bei mehrfacher Röntgenbildgebung (z. B. fraktionierte Bestrahlungen, Langzeitnachbeobachtungen) wichtig, um zusätzliche strahleninduzierte Einflüsse auf die Ergebnisse auszuschließen. In Kombination mit

einer konstant hohen Bildqualität kann so eine große Bilddatenbank als Basis für automatisierte Analysen zur Identifikation prognostischer und prädiktiver Bildmerkmale für die Tumorkontrolle und Normalgewebsreaktionen aufgebaut werden („Radiomics“; Aerts et al. 2014). Problematisch dabei ist der erforderliche Speicherplatz, besonders für die Rohdaten, so dass ein entsprechend großer Massenspeicher mit serverbasiertem Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (engl. picture archiving and communication system – PACS) und Datensicherungskonzept für präklinische Bild- und Bestrahlungsdaten des SAIGRT und anderer bildgebenden Laborgeräte etabliert werden müssen (Persoon et al. 2019). Zur Reduktion der Bildgebungs-dosis könnten Körperregionen des Tieres außerhalb des FOV abgeschirmt werden, wofür sich Sekundärkollimatoren mit rechteckigem Durchlass oder der Ersatz des Primärkollimators durch motorisierte Blenden eignen (Jensen et al. 2013; Cho et al. 2014).

Das SAIGRT bietet durch seine flexibel einstellbare Röntgenröhre und den Einschub für Zusatzfilter einen sehr breiten Dosisleistungsbereich (unter 1 mGy/min bis einige Gy/min) und verschiedene Photonenenergiespektren. Neben translationaler Krebsforschung ermöglicht dies grundlegende strahlenbiologische Fragestellungen zu untersuchen (z. B. zur RBW). Des Weiteren kann die Röntgenbildgebung technologisch optimiert und weiterentwickelt werden, beispielsweise CT mit quasi-monochromatischen Photonen oder mehreren unterschiedlichen Strahlungsqualitäten (Rossi et al. 2011). Speziell die Dual-Energy-CT hat in den letzten Jahren sehr an Bedeutung für die Strahlentherapie gewonnen, da sie durch Verwendung zweier unterschiedlicher Röhrenspannungen die Konturierung und Segmentierung verbessert und eine genauere Dosisberechnung für Photonen- und Protonenstrahlungsfelder erlaubt (Möhler et al. 2017; Schyns et al. 2017; Vaniqui et al. 2017; Wohlfahrt et al. 2017; Schyns et al. 2019; van der Heyden et al. 2019). Für die definierte Strahlungsqualität für Bestrahlungen (200 kV Röhrenspannung, 0,5 mm Kupfer Zusatzfilterung, 1,27 mm Kupfer HVL) wurde eine Kenn-dosisleistung von 1,183 Gy/min bestimmt, so dass hohe Einzeldosen mit kleinen Feldgrößen (Feldfaktoren 0,81 – 1,13) in einigen Minuten Bestrahlungszeit unter Vermeidung intrafraktioneller Zellreparatureffekte appliziert werden können (Herrmann et al. 2006). Die Tiefendosiskurven verlaufen flach mit einer Dosisreduktion von ca. 50 % in 30 mm Wassertiefe und haben keinen Dosisaufbaubereich infolge der geringen Sekundärelektronenreichweite. Die Dosisquerprofile weisen ein ebenes Plateau mit steilem Feldrand (0,3 – 0,5 mm Halbschatten bei 350 mm FIA und $z = 0$ mm) und geringer Dosis außerhalb des Bestrahlungsfeldes (5 – 10% der Zentralstrahldosis) auf. Dies gleicht etwa den relativen Dosisverteilungen anderer Kleintierbestrahlungsgeräte, die jedoch mit 225 kV Röhrenspannung und geringerer Zusatzfilterung ermittelt wurden (Tryggstad et al. 2009; Granton et al. 2012). Demzufolge sind

die absoluten Dosisleistungen aber doppelt bis dreimal so groß wie am SAIGRT, wodurch Bestrahlungen mit einer avisierten Dosis entsprechend kürzer und damit schonender für die Tiere sind. Die beschriebenen relativen Dosisverteilungen spiegeln zudem größenskaliert die humane Strahlentherapie mit hochenergetischer Photonenstrahlung klinischer Linearbeschleuniger wider (Verhaegen et al. 2011). Zu beachten sind die deutlich größeren Unterschiede der Massenenergieabsorptionskoeffizienten verschiedener Gewebe für Photonen im kV- im Vergleich zum MV-Energiebereich, weshalb besonders in Knochen die Dosis um den Faktor 2 – 10 gegenüber Weichteilgewebe erhöht ist. Zur Qualitätssicherung wurde ein einfaches, schnelles Prüfverfahren etabliert, mit dem arbeitstäglich die Konstanz von Anstiegsverhalten und absoluter Dosisleistung der Röntgenröhre kontrolliert werden. Durch Verwendung eines PMMA-Phantoms für die entsprechenden Messungen wird indirekt auch die Konstanz der Strahlungsqualität geprüft, allerdings wird dies ebenfalls in größeren Zeitintervallen mit weiteren unabhängigen dosimetrischen Messverfahren realisiert (Verhaegen et al. 2018).

Durch die Erweiterung des Funktionsumfangs der aus der klinischen Routine bekannten Bestrahlungsplanungssoftware RAYSTATION 5 hat der Hersteller RaySearch Laboratories AB mit μ -RAYSTATION 5 die Bestrahlungsplanung am SAIGRT ermöglicht. Die TPS bietet dafür zahlreiche intuitive Werkzeuge, die in übersichtlichen Aktivitäten gegliedert den typischen Workflow abbilden. Das enthaltene Maschinenmodell besteht aus einer Orthovolt-Röntgenröhre und Kollimatoren mit runden Durchlässen, wodurch μ -RAYSTATION 5 auch als alternative TPS für die kommerziell erhältlichen Kleintierbestrahlungsgeräte geeignet ist (van Hoof et al. 2013b; Reinhart et al. 2017). Darüber hinaus sind weitere Einsatzmöglichkeiten in der präklinischen Forschung (z. B. Röntgenanlagen zur Zellbestrahlung) und klinischen Anwendung (z. B. Oberflächen- und Orthovolttherapie, Röntgenbildgebung) denkbar. Der Monte-Carlo-Algorithmus VMC++ simuliert anhand des Maschinenmodells und des CBCT-Datensatzes in meist 15 – 30 s Rechenzeit die resultierende Dosisverteilung exakt und realitätsnah, was übereinstimmend durch den Hersteller, externe Nutzer und diese Arbeit bestätigt wurde (Nilsson 2017; Chiavassa et al. 2018). Die momentan manuelle Übertragung eines Bestrahlungsplanes an das SAIGRT zur dortigen Applikation sollte noch automatisiert werden, indem skriptbasiert von μ -RAYSTATION 5 passende Textdateien für die Planbibliothek von RADCONTROL generiert werden. Der Hersteller arbeitet derzeit an der Migration der TPS auf die aktuelle klinische Version, um neue Funktionen und Werkzeuge auch für die präklinische Forschung bereitzustellen und Fehler zu beseitigen (Nilsson 2019). Dies beinhaltet die Erhöhung der Flexibilität des Maschinenmodells, um weitere Optionen verfügbarer Kleintierbestrahlungsgeräte nachzubilden (z. B. zusätzliche Feldformen, Blenden- und Iriskollimatoren,

Import von Röntgenenergiespektren ohne Herstellerunterstützung). Zudem werden Dosisberechnungen für Protonenstrahlungsfelder ermöglicht, so dass die neue Version die perfekte TPS für zukünftige präklinische in-vivo Experimente mit Kleintieren am SAIGRT und an der Protonentherapieanlage des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden darstellt. Eine solche Konstellation von kombinierten Bestrahlungsmodalitäten zur Krebsforschung ist weltweit bislang nur wenigen Einrichtungen vorbehalten (Ford et al. 2017; Almeida et al. 2019).

Der in Anlehnung an die klinische Strahlentherapie entwickelte Ablauf für präzise, bildgeführte Bestrahlungen bei präklinischen in-vivo Experimenten mit Kleintieren am SAIGRT wurde erfolgreich an zwei orthotopen Tumormodellen in der Lunge und im Hirn von Mäusen angewandt. Viele weitere Mäuse wurden seitdem mit prinzipiell dem gleichen Ablauf bestrahlt, wobei Modifikationen gemäß des Experimentziels und der individuellen Situation des Tieres vorgenommen wurden oder diese sich infolge der Weiterentwicklung von Hard- und Software des SAIGRT ergaben. Besonders am Hirntumormodell bestätigte sich das Erfordernis von multimodaler Bildgebung für die Lokalisation des Zielvolumens, die Bestrahlungsverifikation und die Nachbeobachtung der Strahlenwirkung in Bezug auf Tumorwachstum und Normalgewebsreaktionen. Die entwickelte Positionierungsplattform für die multimodale Bildgebung und Bestrahlung von Kleintieren ist geeignet, solche Abläufe direkt hintereinander nach einmaliger Positionierung und Fixierung des Tieres bei fortwährender Inhalationsanästhesie und Warmhaltung durchzuführen. Dies erleichtert die Koregistrierung der Bildmodalitäten und verbessert in diesem Fall die Integration der MRT in den Ablauf, so dass wertvolle Zusatzinformationen über die Anatomie und Physiologie (z. B. Diffusion, Perfusion) im Gehirn zur Verfügung stehen (Ford et al. 2011; Bolcaen et al. 2014). Ähnlich wie in der klinischen Anwendung kann jodhaltiges Kontrastmittel in der CT den Kontrast für die Abgrenzung von Zielvolumina und Organen (z. B. Blutgefäßen, Darm) erhöhen. Die Anwendung muss aber im Einzelfall geprüft und zudem Art und Konzentration des Kontrastmittels (wegen möglicher Toxizität) sowie Weg und Zeitpunkt der Gabe an Kleintier und bildgebendes Verfahren angepasst werden (Ford et al. 2011; Felix et al. 2015; Yahyanejad et al. 2015). Generell ist das bildgebende Verfahren entsprechend dem in-vivo Experiment, Modell und darzustellenden Parameter zu wählen, wobei neben den aus der Klinik bekannten Modalitäten wie CR, CT, MRT, Ultraschall und nuklearmedizinische Verfahren (z. B. PET) auch die optische Bildgebung (z. B. Biolumineszenz oder Fluoreszenz) weit verbreitet ist. Dieses funktionelle Verfahren kann als einfache Projektionsaufnahme oder komplexe Tomographie genutzt werden und liefert Aussagen über Tumorwachstum und -verbreitung sowie Metastasierung. Das Bildsignal kann als quantitatives Maß mit dem Tumolvolumen korrelieren, ist jedoch stark

von der Gewebetiefe der Signalherkunft sowie Lichtschwächung und -streuung in den Geweben abhängig (Tuli et al. 2012; Yahyanejad et al. 2014; Aktar et al. 2019). Die kommerziell erhältlichen Kleintierbestrahlungsgeräte können daher optional mit einer an der Gantry montierten Kamera für die optische Bildgebung ausgestattet werden, die kombiniert mit der Röntgenbildgebung einsetzbar ist (Xstrahl Inc. 2017; Precision X-Ray, Inc. 2019). Zur Minimierung der Lichtschwächung und -streuung sind die Strahlenschutzschranke im Innenraum verdunkelbar und matt geschwärzt. Die histologische Verifikation der Zielgenauigkeit des SAIGRT durch Färbung der strahleninduzierten DNA-Doppelstrangbrüche mit γ H2AX-Antikörper und Überlagerung mit CBCT- und MRT-Schnittbildern zeigte eine gute Übereinstimmung zwischen geplanter und realer Strahlposition. Dieses Verfahren ist auch für andere Strahlungsarten anwendbar, beispielweise für die geplanten präklinischen in-vivo Experimente mit Kleintieren an der Protonentherapieanlage des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden (Ford et al. 2011; Bolcaen et al. 2014).

Die Dauer von 8 – 10 min für den entwickelten Ablauf von der Lagerung bis zum Bestrahlungsbeginn jedes Tieres ist vertretbar, jedoch sollte angesichts üblicher Tierzahlen pro Experiment (20 – 40) weiter an der Reduktion gearbeitet werden. Neben den angesprochenen Maßnahmen zur Reduktion der Rechenzeit für die Bildverarbeitung und der Integration des Iriskollimators wären zum Beispiel die Erhöhung der Rotationsgeschwindigkeit der Gantry, die CBCT-Bildgebung mit 180°- statt 360°-Rotation oder die Beschränkung auf einen Fokus-Detektor-Abstand (vermeidet Verschiebung des Flachbilddetektors) denkbar. Die Option der kommerziell erhältlichen Kleintierbestrahlungsgeräte zur Bestrahlung von bis zu vier Tieren gleichzeitig wird mit Ausnahme einfacher Bestrahlungstechniken (Stehfeld, opponierende Felder) nicht als sinnvolle Möglichkeit der Zeitersparnis erachtet, da der Laborbereich hierfür andere Bestrahlungsgeräte bereitstellt (Xstrahl Inc. 2017; Precision X-Ray, Inc. 2019). Die Bestrahlungszeit zur Applikation einer gewünschten Dosis ist für die definierte Strahlungsqualität mit ca. 1 min je Gy abschätzbar und kann wie bereits diskutiert mit alternativer Strahlungsqualität stark reduziert werden. Zudem ist inzwischen eine Röntgenröhre mit ähnlichen Spezifikationen beim Hersteller verfügbar (Typ MXR-225/26, Comet AG), die statt maximal 3000 W sogar 4500 W leistet und somit eine 50 % höhere Dosisleistung bereitstellt. Allerdings müsste der Wasserkühler der Röntgenröhre zu einer entsprechend höheren Kühlleistung befähigt oder durch ein anderes Aggregat ersetzt werden.

Generell fällt beim Vergleich des SAIGRT mit den kommerziell erhältlichen Kleintierbestrahlungsgeräten auf, dass das SAIGRT im grundlegenden Funktionsumfang, den abbildenden und dosimetrischen Eigenschaften und der Zielgenauigkeit ebenbürtig ist. Aufgrund des Ver-

kaufsinteresses und der folglich höheren finanziellen Investitionen und größeren Anzahl spezialisierter Arbeitskräfte ist die Weiterentwicklung bei den Herstellern jedoch schneller vorangeschritten als beim SAIGRT. So sind diese Geräte durch geschickte Unterbringung der Versorgung (z. B. Hochspannungsgenerator, Kühler, Steuereinheiten) inzwischen sehr kompakt und sogar transportabel, was die Integration in einen Laborbereich vereinfacht (Xstrahl Inc. 2017; Precision X-Ray, Inc. 2019). Zudem sind Motorisierung und Automatisierung beispielsweise bei der Kollimation, dem Zusatzfilterwechsel, der Abschirmung des Flachbilddetektors und der Applikation von Bestrahlungsbögen fortgeschritten, so dass kaum noch manuelle Nutzereingriffe nötig sind. Die Abläufe und Softwares wurden gezielt optimiert, um die Bedienung trotz der hohen Komplexität zu erleichtern und damit präzise, bildgeführte Kleintierbestrahlungsgeräte einer breiten Masse an Instituten zur translationalen Krebsforschung zugänglich zu machen. Darüber hinaus wurde diverses Zusatzequipment entwickelt, das den Nutzer bei verschiedenen Schritten der präklinischen in-vivo Experimente mit Kleintieren unterstützt. Zur Positionierung der Kleintiere existieren unterschiedliche Tierlagerungstische sowie Lagerungshilfen und Fixierungen mit integrierter Anästhesie, Warmhaltung und Überwachung (z. B. Atmung, Herzschlag), die je nach Tierart und -größe, Körperregion und Lage des Tieres (z. B. auch aufrecht hängend) eingesetzt werden können. Ein schneller und leiser Shutter eignet sich zur Vermeidung der Dosisapplikation während des Anstiegsverhaltens der Röntgenröhre und erlaubt atemgetriggerte Bestrahlungen (Hill et al. 2017). Durchstrahlionskammern am Strahlaustritt der Röntgenröhre sowie Portaldosimetrie unter Verwendung des Flachbilddetektors dienen dem Online-Dosismonitoring. Auch für die Qualitätssicherung und Dosimetrie wurden verschiedene Phantome, Prüfkörper und Strahlungsdetektoren (z. B. Halbleiterdetektoren, Optisch-Stimulierte- oder Thermo-Lumineszenz-Detektoren, 3D-Detektoren) entwickelt und experimentell erprobt. Die Weiterentwicklung des SAIGRT fand dagegen weniger breit und ohne kommerziellen Druck statt sondern dediziert in Vorbereitung geplanter in-vivo Experimente, für die Dosimetrieaktionen und zur Etablierung der Qualitätssicherung. Dies muss zum Erreichen eines avisierten Experimentziel nicht nachteilig sein, sondern kann durch die spezielle Anpassung sogar zu besseren Ergebnissen führen.

8. Zusammenfassung / Summary

8.1. Zusammenfassung

Das entwickelte bildgeführte Präzisionsbestrahlungsgerät für Kleintiere (engl. Small Animal Image-Guided Radiation Therapy – SAIGRT) dient der schnellen, hochauflösenden Röntgenbildgebung und präzisen, konformalen Bestrahlung von Kleintieren im Rahmen präklinischer in-vivo Experimente für die translationale Krebsforschung. Speziell programmierte Softwares zur Gerätesteuerung sowie zur Bildkorrektur- und Bildrekonstruktion auf dem zentralen leistungsfähigen Arbeitsplatz-PC stellen alle Gerätefunktionen zur Verfügung und ermöglichen durch automatisierte Abläufe und intuitive grafische Nutzeroberflächen eine einfache, sichere Bedienung. Für die Bestrahlungsplanung wird eine vollwertige, aus der humanen klinischen Strahlentherapie adaptierte 3D-Bestrahlungsplanungssoftware eingesetzt, die etablierte Werkzeuge für den Transfer und die Koregistrierung multimodaler Bilddaten, die Konturierung und Segmentierung von Zielvolumina und Risikoorganen sowie die Erstellung und Validierung von Bestrahlungsplänen enthält. Die resultierende Dosisverteilung wird darin basierend auf dem individuellen CT-Datensatz des Versuchstieres und einem auf das SAIGRT angepassten Maschinenmodell mittels eines Monte-Carlo-Algorithmus exakt und realitätsnah simuliert. Durch geometrische Kalibrierungen und vielfältige Basisdatenmessungen für die Bildgebung und Bestrahlung im Rahmen der Gerätekommissionierung ist eine Zielgenauigkeit von ca. $\pm 0,1$ mm mit hoher geometrischer Abbildungstreue und guter Bildqualität bei Bildgebungs Dosen vergleichbar denen klinischer Radiografie- und CT-Geräte möglich. Die Dosisverteilung zur Bestrahlung der Versuchstiere spiegelt bei der definierten Strahlungsqualität größenskaliert die humane Strahlentherapie mit hochenergetischer Photonenstrahlung von klinischen Linearbeschleunigern wider. Ein umfassendes Qualitätssicherungsprogramm bestehend aus regelmäßiger Wartung und wiederkehrenden Konstanzprüfungen der Bildgebung und Bestrahlung sichert dauerhaft den technisch einwandfreien Zustand und die ordnungsgemäße Verfügbarkeit aller Gerätefunktionen in gleichbleibender Güte. Das SAIGRT ist somit nachweislich geeignet, bildgeführte Bestrahlungen mit einem Ablauf analog dem einer modernen klinischen Strahlentherapie am Menschen in präklinischen in-vivo Experimenten präzise an Kleintieren zu applizieren. Es leistet dadurch einen essentiellen Beitrag zur translationalen Krebsforschung in Dresden, indem die klinische Situation realistischer modelliert und so potenziell die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Krebspatienten verbessert werden kann.

8.2. Summary

The Small Animal Image-Guided Radiation Therapy (SAIGRT) platform facilitates fast, high resolution X-ray imaging and precise, conformal irradiation of small animals in preclinical in-vivo experiments for translational cancer research. Dedicated software for device control as well as image correction and reconstruction on a central high performance PC provide all device functions and allow simple and safe operation by automated procedures and intuitive graphical user interfaces. A fully 3D treatment planning software adapted from human clinical radiation therapy is used for treatment planning, containing established tools and methods for the transfer and registration of multimodality imaging data, contouring and segmentation of target volumes and organs at risk as well as creation and evaluation of treatment plans. Based on an individual CT scan of the small animal and a machine model adapted for the SAIGRT, the resulting dose distribution is simulated by a Monte-Carlo algorithm in a precise and realistic manner. Geometrical calibrations as well as manifold basic data measurements for X-ray imaging and irradiation during commissioning resulted in a targeting and imaging accuracy of about ± 0.1 mm, a correct representation of imaging geometry and a good image quality with imaging doses comparable with those of clinical radiography and CT systems. Dose distribution of the defined beam quality used for irradiation of small animals reflects a downsized human radiation therapy using high energy photon beams of clinical linear accelerators. A comprehensive quality assurance program comprising regular maintenance and periodic constancy tests of X-ray imaging and irradiation ensures permanent technically perfect condition and proper availability of all implemented functions in a stable high quality. The SAIGRT platform is feasible for image-guided irradiations precisely applied to small animals in preclinical in-vivo experiments using a workflow of modern human radiation oncology. Thus, it significantly contributes to translational cancer research by more realistic modelling the clinical situation and potentially brings the results closer to their clinical implementation.

Literaturverzeichnis

5N Plus Inc. 2012. *Product data sheet: MCP 96 / Metspec 203 alloy.*

AAPM Report No. 63. 1998. *Radiochromic film dosimetry: recommendations of AAPM radiation therapy committee task group 55.* American Association of Physicists in Medicine, College Park, MD, USA. Med Phys 25:2093-2115.

AAPM Report No. 96. 2008. *The measurement, reporting, and management of radiation dose in CT. Report of AAPM task group 23: CT Dosimetry.* American Association of Physicists in Medicine, College Park, MD, USA.

Acharya MM, Roa DE, Bosch O, Lan ML, Limoli CL. 2011. *Stem cell transplantation strategies for the restoration of cognitive dysfunction caused by cranial radiotherapy.* J Vis Exp 56:3107.

Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, Bussink J, Monshouwer R, Haibe-Kains B, Rietveld D, Hoebbers F, Rietbergen MM, Leemans CR, Dekker A, Quackenbush J, Gillies RJ, Lambin P. 2014. *Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach.* Nat Commun 5:4006.

Aktar R, Dietrich A, Tillner F, Kotb S, Löck S, Willers H, Baumann M, Krause M, Bütof R. 2018. *Preclinical imaging for establishment and comparison of orthotopic non-small cell lung carcinoma: in search for models reflecting clinical scenarios.* Br J Radiol 92:20180539.

Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Tierschutzgesetzes. 09.02.2000. BAnz. Nr. 36a vom 22.02.2000.

Almeida IP, Vaniqui A, Schyns LE, van der Heyden B, Cooley J, Zwart T, Langenegger A, Verhaegen F. 2019. *Exploring the feasibility of a clinical proton beam with an adaptive aperture for pre-clinical research.* Br J Radiol 92:20180446.

Armour M, Ford E, Iordachita I, Wong J. 2010. *CT guidance is needed to achieve reproducible positioning of the mouse head for repeat precision cranial irradiation.* Radiat Res 173:119-123.

Ashland Inc. 2018. *Gafchromic™ Dosimetry Media, Type EBT-3.* [Aufruf am 29.12.2018]
URL: http://www.gafchromic.com/documents/EBT3_Specifications.pdf

Bartling S, Stiller W, Semmler W, Kiessling F. 2007. *Small animal computed tomography imaging.* Curr Med Imaging Rev 3:45-59.

- Baumann M, Zips D, Krause M. 2012. *Experimentelle Tumorthherapie*. Strahlenther Onkol 188(Suppl.3):291-294.
- Berger MJ, Hubbell JH, Seltzer SM, Chang J, Coursey JS, Sukumar R, Zucker DS, Olsen K. 2010. *XCOM: photon cross section database (version 1.5)*. National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD, USA.
- Bibby MC. 2004. *Orthotopic models of cancer for preclinical drug evaluation: advantages and disadvantages*. Eur J Cancer 40:852-857.
- Biehl A. 2016. *Entwicklung und Implementierung eines Qualitätssicherungsprogramms für das bildgeführte Präzisionsbestrahlungsgerät für Kleintiere (SAIGRT)*. Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Masterarbeit.
- BJR Supplement 25. 1996. *Central axis depth dose data for use in radiotherapy: 1996*. British Institute of Radiology, London, Großbritannien
- Bolcaen J, Descamps B, Deblaere K, Boterberg T, Hallaert G, Van den Broecke C, Decrock E, Vral A, Leybaert L, Vanhove C, Goethals. 2014. *MRI-guided 3D conformal arc micro-irradiation of a F98 glioblastoma rat model using the small animal radiation research platform (SARRP)*. J Neurooncol 120:257-266.
- Boone JM, Velazquez O, Cherry SR. 2004. *Small-animal X-ray dose from micro-CT*. Mol Imaging 3:149-158.
- Brodin NP, Guha C, Tomé WA. 2015. *Proposal for a simple and efficient monthly quality management program assessing the consistency of robotic image-guided small animal radiation systems*. Health Phys. 109(Suppl.3):S190-199.
- Buhr E, Günther-Kohfahl S, Neitzel U. 2003. *Simple method for modulation transfer function determination of digital imaging detectors from edge images*. Proc SPIE 5030:877-884.
- Bundesärztekammer. 2007. *Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Röntgendiagnostik – Qualitätskriterien röntgendiagnostischer Untersuchungen*.
- Bundesärztekammer. 2007. *Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Computertomographie*.
- Butterworth KT, Prise KM, Verhaegen F. 2015. *Small animal image-guided radiotherapy: status, considerations and potential for translational impact*. Br J Radiol 88:20140634.
- Calvo W, Hopewell JW, Reinhold HS, Yeung TK. 1988. *Time- and dose-related changes in the white matter of the rat brain after single doses of X rays*. Br J Radiol 61:1043-1052.

- Chiavassa S, Nilsson R, Clement-Colmou K, Potiron V, Delpon G. 2018. *EP-1919: μ -RayStation: an adaptation of RayStation 5 for small animal radiotherapy*. *Radiother Oncol* 127(Suppl.1):S1043.
- Chiu-Tsao ST, Chan MF. 2009. *Photon beam dosimetry in the superficial buildup region using radiochromic EBT film stack*. *Med Phys* 36:2074-2083.
- Cho NB, Wong J, Kazanzides P. 2014. *Dose painting with a variable collimator with the small animal radiation research platform (SARRP)*. *The Midas Journal – Image-Guided Adaptive Radiation Therapy (IGART)*. URL: <http://hdl.handle.net/10380/3476>
- Clarkson R, Lindsay PE, Ansell S, Wilson G, Jelveh S, Hill RP, Jaffray DA. 2011. *Characterization of image quality and image-guidance performance of a preclinical microirradiator*. *Med Phys* 38:845-856.
- Coleman CN, Higgins GS, Brown JM, Baumann M, Kirsch DG, Willers H, Prasanna PG, Dewhirst MW, Bernhard EJ, Ahmed MM. 2016. *Improving the predictive value of preclinical studies in support of radiotherapy clinical trials*. *Clin Cancer Res* 22:3138-3147.
- Comet AG. 2006. *Röhrenbegleitschein: Strahlertyp MXR-225/22, Seriennummer 58-1732*.
- DGMP Bericht 15. 2000. *Messverfahren und Qualitätssicherung bei Röntgentherapieanlagen mit Röhrenspannungen zwischen 100 kV und 400 kV*. Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik e. V., Berlin.
- DGUV Vorschrift 3. 1997. *Unfallverhütungsvorschrift: Elektrische Anlagen und Betriebsmittel*. Mit Durchführungsanweisungen von 2005.
- DIN 6800-1. 2016. *Dosismessverfahren nach der Sondenmethode für Photonen- und Elektronenstrahlung – Teil 1: Allgemeines*.
- DIN 6809-1. 2010. *Klinische Dosimetrie – Teil 1: Strahlungsqualität von Photonen- und Elektronenstrahlung*.
- DIN 6809-4. 1988. *Klinische Dosimetrie – Teil 4: Anwendung von Röntgenstrahlen mit Röhrenspannungen von 10 bis 100 kV in der Strahlentherapie und in der Weichteildiagnostik*.
- DIN 6809-4 Entwurf. 2016. *Klinische Dosimetrie – Teil 4: Röntgentherapie mit Röntgenröhrenspannungen zwischen 10 kV und 300 kV*.
- DIN 6809-5. 1996. *Klinische Dosimetrie – Teil 5: Anwendung von Röntgenstrahlen mit Röhrenspannungen von 100 bis 400 kV in der Strahlentherapie*.
- DIN 6814-3. 2016. *Begriffe in der radiologischen Technik - Teil 3: Dosimetrie*.

- DIN 6814-8. 2016. *Begriffe in der radiologischen Technik – Teil 8: Strahlentherapie.*
- DIN 6847-5. 2013. *Medizinische Elektronenbeschleuniger-Anlagen – Teil 5: Konstanzprüfungen von Kennmerkmalen.*
- DIN 6868-13. 2012. *Sicherung der Bildqualität in röntgendiagnostischen Betrieben – Teil 13: Konstanzprüfung nach RÖV bei Projektionsradiographie mit digitalen Bildempfänger-Systemen.*
- DIN 9300-1. 1990. *Luft- und Raumfahrt; Begriffe, Größen und Formelzeichen der Flugmechanik; Bewegung des Luftfahrzeuges gegenüber der Luft; ISO 1151-1:1988 modifiziert.*
- DIN EN 12543-2. 2008. *Zerstörungsfreie Prüfung – Charakterisierung von Brennflecken in Industrie-Röntgenanlagen für die zerstörungsfreie Prüfung – Teil 2: Radiographisches Lochkamera-Verfahren.*
- DIN EN 60825-1. 2015. *Sicherheit von Lasereinrichtungen – Teil 1: Klassifizierung von Anlagen und Anforderungen.*
- DIN EN 61217. 2015. *Strahlentherapie-Einrichtungen – Koordinaten, Bewegungen und Skalen.*
- DIN EN 61223-2-6. 2008. *Bewertung und routinemäßige Prüfung in Abteilungen für medizinische Bildgebung – Teil 2-6: Konstanzprüfungen - Leistungsmerkmale zur Bildgebung von Röntgeneinrichtungen für die Computertomographie.*
- DIN EN 62220-1. 2005. *Medizinische elektrische Geräte - Merkmale digitaler Röntgenbildgeräte – Teil 1: Bestimmung der detektiven Quanten-Ausbeute.*
- DIN EN ISO 12052. 2017. *Medizinische Informatik - Digitale Bildverarbeitung und Kommunikation in der Medizin (DICOM) inklusive Workflow und Datenmanagement.*
- DIN EN ISO 12100. 2011. *Sicherheit von Maschinen – Allgemeine Gestaltungsleitsätze – Risikobeurteilung und Risikominderung.*
- Dohm O. 2018. Persönliche Information per E-Mail vom 22.03.2018.
- Dorn L. 2018. *Verifikation des Bestrahlungsplanungssystems „μ-RayStation 5“ für den Einsatz am Bildgeführten Präzisionsbestrahlungsgerät für Kleintiere (SAIGRT).* Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Masterarbeit.
- Fahrig R, Holdsworth DW. 2000. *Three-dimensional computed tomographic reconstruction using a C-arm mounted XRii: image-based correction of gantry motion nonidealities.* Med Phys 27:30-38.

- Feldkamp LA, Davis LC, Kress JW. 1984. *Practical cone-beam algorithm*. J Opt Soc Am A 1:612-619.
- Felix MC, Fleckenstein J, Kirschner S, Hartmann L, Wenz F, Brockmann MA, Glatting G, Giordano FA. 2015. *Image-guided radiotherapy using a modified industrial micro-CT for pre-clinical applications*. PLoS One 10:e0126246.
- Ford NL, Thornton MM, Holdsworth DW. 2003. *Fundamental image quality limits for micro-computed tomography in small animals*. Med Phys 30:2869-2877.
- Ford EC, Achanta P, Purger D, Armour M, Reyes J, Fong J, Kleinberg L, Redmond K, Wong J, Jang MH, Jun H, Song HJ, Quinones-Hinojosa A. 2011. *Localized CT-guided irradiation inhibits neurogenesis in specific regions of the adult mouse brain*. Radiat Res 175:774-783.
- Ford E, Emery R, Huff D, Narayanan M, Schwartz J, Cao N, Meyer J, Rengan R, Zeng J, Sandison G, Laramore G, Mayr N. 2017. *An image-guided precision proton radiation platform for preclinical in vivo research*. Phys Med Biol 62:43-58.
- Geyer P. 1993. *Bestrahlungstechnik für die rechte Lungenhälfte der Ratte mit 9-MV-Photonen eines Linearbeschleunigers*. Strahlenther Onkol 169:734-739.
- Gill S, Hill R. 2013. *A study on the use of Gafchromic™ EBT3 film for output factor measurements in kilovoltage X-ray beams*. Australas Phys Eng Sci Med 36:465-471.
- Granton PV, Podesta M, Landry G, Nijsten S, Bootsma G, Verhaegen F. 2012. *A combined dose calculation and verification method for a small animal precision irradiator based on onboard imaging*. Med Phys 39:4155-4166.
- Granton PV, Verhaegen F. 2013. *On the use of an analytic source model for dose calculations in precision image-guided small animal radiotherapy*. Phys Med Biol 58:3377-3395.
- Gyger M, Berdoy M, Dontas I, Howard B, Nevalainen T, Santos AI, Vergara P. 2015. *FELASA 2015 recommendations for the accreditation of education and training courses in laboratory animal science*. Federation of European Laboratory Animal Science Associations, Eye, Suffolk, Großbritannien.
- Haase R, Abolmaali N. 2012. *A modular software system for image analysis in positron emission tomography*. Abstract book of the 2012 Workshop „Tomography, data processing and image reconstruction for medicine and engineering“ vol 8 (Dresden: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.).
- Hamamatsu Photonics K.K. 2009. *Flat panel sensor C9311DK*.

- Herrmann T, Baumann M, Dörr W. 2006. *Klinische Strahlenbiologie: Kurz und bündig*. 4. Aufl. Elsevier GmbH, München.
- Hidalgo M, Amant F, Biankin AV, Budinská E, Byrne AT, Caldas C, Clarke RB, de Jong S, Jonkers J, Mælandsmo GM, Roman-Roman S, Seoane J, Trusolino L, Villanueva A. 2014. *Patient-derived xenograft models: an emerging platform for translational cancer research*. *Cancer Discov* 4:998-1013.
- Hill RF, Brown S, Baldock C. 2008. *Evaluation of the water equivalence of solid phantoms using gamma ray transmission measurements*. *Radiat Meas* 43:1258-1264.
- Hill R, Kuncic Z, Baldock C. 2010. *The water equivalence of solid phantoms for low energy photon beams*. *Med Phys* 37:4355-4363.
- Hill MA, Thompson JM, Kavanagh A, Tullis ID, Newman RG, Prentice J, Beech J, Gilchrist S, Smart S, Fokas E, Vojnovic B. 2017. *The development of technology for effective respiratory-gated irradiation using an image-guided small animal irradiator*. *Radiat Res* 188:247-263.
- Hong ZY, Lee HJ, Choi WH, Lee YJ, Eun SH, Lee JI, Park K, Lee JM, Cho J. 2014. *A pre-clinical rodent model of acute radiation-induced lung injury after ablative focal irradiation reflecting clinical stereotactic body radiotherapy*. *Radiat Res* 182:83-91.
- Hranitzky EB, Almond PR, Suit HD, Moore EB. 1973. *A cesium-137 irradiator for small laboratory animals*. *Radiology* 107:641-644.
- Hubbell JH, Seltzer SM. 2004. *Tables of X-ray mass attenuation coefficients and mass energy-absorption coefficients from 1 keV to 20 MeV for elements Z = 1 to 92 and 48 additional substances of dosimetric interest (Version 1.4)*. National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD, USA.
- Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA). 2018. *GESTIS-Stoffdatenbank: Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung*. URL: <http://www.dguv.de/ifa/stoffdatenbank/>
- International Specialty Products, Inc. 2010. *Gafchromic® EBT2 self-developing film for radiotherapy dosimetry*. Revision 3.
- ISO 12233. 2017. *Fotografie – Elektronische Stehbildfotografie – Auflösung und örtliche Frequenzantwort*.
- ISO/IEC 25010. 2011. *Software-Engineering – Qualitätskriterien und Bewertung von Softwareprodukten (SQuaRE) – Qualitätsmodell und Leitlinien*.

ISO/IEC Guide 98-3. 2008. *Uncertainty of measurement – Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM:1995)*.

Jensen MD, Hrinivich WT, Jung JA, Holdsworth DW, Drangova M, Chen J, Wong E. 2013. *Implementation and commissioning of an integrated micro-CT/RT system with computerized independent jaw collimation*. Med Phys 40:081706.

Judy PF. 1976. *The line spread function and modulation transfer function of a computed tomographic scanner*. Med Phys 3:233-236.

Kachelrieß M, Sourbelle K, Kalender WA. 2006. *Empirical cupping correction: a first-order raw data pre-correction for cone-beam computed tomography*. Med Phys 33:1269-1274.

Kahn J, Tofilon PJ, Camphausen K. 2012. *Preclinical models in radiation oncology*. Radiat Oncol 7:223.

Kak AC, Slaney M. 1988. *Principles of computerized tomographic imaging*. IEEE Press, New York.

Kawrakow I, Fippel M. 2000. *VMC++, a fast MC algorithm for radiation treatment planning*. In: Schlegel W, Bortfeld T (Eds). *The use of computers in radiation therapy*. Springer, Berlin, Heidelberg.

Kawrakow I, Mainegra-Hing E, Rogers DWO, Tessier F, Walters BRB. 2017. *The EGSnrc Code System: Monte Carlo simulation of electron and photon transport. Technical Report PIRS-701*. National Research Council of Canada, Ottawa, Kanada.

Khaless A, Thute P, Hietschold V, Enghardt W. 2008. *Entwicklung eines bildgeführten Bestrahlungsgerätes für die präzise Tumorbestrahlung an Kleintieren*. Tagungsband der 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik, Oldenburg.

Kiehl EL, Stojadinovic S, Malinowski KT, Limbrick D, Jost SC, Garbow JR, Rubin JB, Deasy JO, Khullar D, Izaguirre EW, Parikh PJ, Low DA, Hope AJ. 2008. *Feasibility of small animal cranial irradiation with the microRT system*. Med Phys 35:4735-4743.

Koontz BF, Verhaegen F, De Ruyscher D. 2017. *Tumour and normal tissue radiobiology in mouse models: how close are mice to mini-humans?* Br J Radiol 90:20160441.

Krieger H. 2001. *Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz; Band 2: Strahlungsquellen, Detektoren und klinische Dosimetrie*. 3. Aufl. B. G. Teubner GmbH, Stuttgart, Leipzig, Wiesbaden.

- Kuntz J, Dinkel J, Zwick S, Bäuerle T, Grasruck M, Kiessling F, Gupta R, Semmler W, Bartling SH. 2010. *Fully automated intrinsic respiratory and cardiac gating for small animal CT*. *Phys Med Biol* 55:2069-2085.
- Langbein T, Sonntag H, Trapp D, Hoffmann A, Malms W, Röth EP, Mörs V, Zellner R. 1999. *Volatile anaesthetics and the atmosphere: atmospheric lifetimes and atmospheric effects of halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane*. *Br J Anaesth* 82:66-73.
- Langner O, Karolczak M, Rattmann G, Kalender WA. 2009. *Bar and point test patterns generated by dry-etching for measurement of high spatial resolution in micro-CT*. In: Dössel O, Schlegel WC (Eds). *IFMBE Proceedings, Volume 25/2. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7 – 12, 2009, Munich, Germany. Diagnostic Imaging*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Leeds Test Objects Ltd. 2009. *Threshold contrast test object TO.12*.
- Leffer S. 2018. *LibTIFF – TIFF Library and Utilities*. [aktualisiert am: 31.11.2017, Aufruf am 18.06.2018] URL: <http://www.simplesystems.org/libtiff/>
- Lemmon EW, McLinden MO, Friend DG. 1998. *Thermophysical properties of fluid systems*. In: Linstrom PJ, Mallard WG (Eds). *NIST Chemistry WebBook: NIST Standard Reference Database Number 69*. National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD, USA.
- Lehnert S, el-Khatib E. 1989. *The use of CT densitometry in the assessment of radiation-induced damage to the rat lung: a comparison with other endpoints*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:117-124.
- Lewis D, Micke A, Yu X, Chan MF. 2012. *An efficient protocol for radiochromic film dosimetry combining calibration and measurement in a single scan*. *Med Phys* 39:6339-6350.
- Lindsay PE, Granton PV, Gasparini A, Jelveh S, Clarkson R, van Hoof S, Hermans J, Kaas J, Wittkamper F, Sonke JJ, Verhaegen F, Jaffray DA. 2014. *Multi-institutional dosimetric and geometric commissioning of image-guided small animal irradiators*. *Med Phys* 41:031714.
- Lukas M. 2010. *Entwicklung der Systemsteuerung eines bildgeführten Präzisionsbestrahlungsgerätes für Kleintiere*. Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Masterarbeit.
- Lutz W, Winston KR, Maleki N. 1988. *A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14:373-381.

- Martin R, Rubinstein A, Ahmad M, Court L, Pan T. 2015. *Evaluation of intrinsic respiratory signal determination methods for 4D CBCT adapted for mice*. Med Phys 42:154-164.
- McLaughlin WL, Yun-Donga C, Soares CG, Miller A, Van Dyk G, Lewis DF. 1991. *Sensitometry of the response of a new radiochromic film dosimeter to gamma radiation and electron beams*. Nucl Instr Meth Phys Res A 302:165-176.
- Menegakis A, Eicheler W, Yaromina A, Thames HD, Krause M, Baumann M. 2011. *Residual DNA double strand breaks in perfused but not in unperfused areas determine different radiosensitivity of tumours*. Radiother Oncol 100:137-144.
- Micke A, Lewis DF, Yu X. 2011. *Multichannel film dosimetry with nonuniformity correction*. Med Phys 38:2523-2534.
- Möhler C, Wohlfahrt P, Richter C, Greilich S. 2017. *Methodological accuracy of image-based electron density assessment using dual-energy computed tomography*. Med Phys 44:2429-2437.
- Moses R, Kummermehr J. 1986. *Radiation response of the mouse tongue epithelium*. Br J Cancer Suppl 7:12-15.
- Müller CK. 2014. *Charakterisierung radiochromischer EBT3-Filme sowie eines Flachbett-scanners zum Einsatz in der Strahlentherapie*. Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Bachelorarbeit.
- NEMA PS3 / ISO 12052. 2016. *Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) standard*. National Electrical Manufacturers Association, Rosslyn, VA, USA. [Aufruf am 12.08.2018] URL: <http://medical.nema.org/>
- Neubert C. 2017. *Entwicklung eines Systems zur Anästhesie und Positionierung von Kleintieren für die multimodale Bildgebung und Bestrahlung*. Brandenburgische Technische Universität Cottbus – Senftenberg, Fakultät Maschinenbau, Elektro- und Energiesysteme. Bachelorarbeit.
- Nilsson R. 2017. *μ-RayStation 5 Users Guide*. RaySearch Laboratories AB.
- Nilsson R. 2018. *μ-RayStation 5 Machine Modelling*. RaySearch Laboratories AB.
- Nilsson R. 2019. Persönliche Information per E-Mail vom 12.04.2019.
- Persoon L, Hoof SV, van der Kruijssen F, Granton P, Sanchez Rivero A, Beunk H, Dubois L, Doosje JW, Verhaegen F. 2019. *A novel data management platform to improve image-guided precision preclinical biological research*. Br J Radiol 92:20180455.

- Poludniowski GG, Evans PM. 2007. *Calculation of X-ray spectra emerging from an X-ray tube. Part I. electron penetration characteristics in X-ray targets*. Med Phys 34:2164-2174.
- Poludniowski GG. 2007. *Calculation of X-ray spectra emerging from an X-ray tube. Part II. X-ray production and filtration in X-ray targets*. Med Phys 34:2175-2186.
- Poludniowski GG, Landry G, DeBlois F, Evans PM, Verhaegen F. 2009. *SpekCalc: a program to calculate photon spectra from tungsten anode X-ray tubes*. Phys Med Biol 54:N433-438.
- Precision X-Ray, Inc. 2019. *X-RAD SmART. Advanced small animal image-guided radiation therapy. Technical specifications*. Technisches Produktdatenblatt.
- PTW Freiburg GmbH. 2003. *Gebrauchsanweisung Ionisationskammer Typ 31010, 31011, 31012, 31013*. D678.151.0/2.
- RaySearch Laboratories AB. 2015. *RayStation 5 RayPhysics Manual*. Workspace Main Version a205, Skribenta version 4.6.073.
- RaySearch Laboratories AB. 2016. *RayStation 5 Reference Manual*. Workspace Main Version a227, Skribenta version 4.6.296.
- RaySearch Laboratories AB. 2016. *RayStation 5 User Manual*. Workspace Main Version a227, Skribenta version 4.6.296.
- RaySearch Laboratories AB. 2016. *RayStation 5 Scripting Guideline*. Workspace Main Version a227, Skribenta version 4.6.296.
- Reinhart AM, Fast MF, Ziegenhein P, Nill S, Oelfke U. 2017. *A kernel-based dose calculation algorithm for kV photon beams with explicit handling of energy and material dependencies*. Br J Radiol 90:20160426.
- Richter C, Pawelke J, Karsch L, Woithe J. 2009. *Energy dependence of EBT-1 radiochromic film response for photon (10 kVp – 15 MVp) and electron beams (6 – 18 MeV) readout by a flatbed scanner*. Med Phys 36:5506-5514.
- Richter C. 2011. *Dosimetrische Charakterisierung laserbeschleunigter Teilchenstrahlen für in vitro Zellbestrahlungen*. Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Dissertation.
- Richtlinie Fachkunde und Kenntnisse im Strahlenschutz bei dem Betrieb von Röntgeneinrichtungen in der Medizin oder Zahnmedizin*. 22.12.2005, zuletzt geändert durch Rundschreiben vom 27.06.2012 (GMBI 2012, S. 724; ber. S. 1204).

Richtlinie über die im Strahlenschutz erforderliche Fachkunde und Kenntnisse beim Betrieb von Röntgeneinrichtungen zur technischen Anwendung und genehmigungsbedürftigen Störstrahlern sowie über Anforderungen an die Qualifikation von behördlich bestimmten Sachverständigen (Fachkunde-Richtlinie Technik nach der Röntgenverordnung). 21.11.2011, geändert durch Rundschreiben des BMUB vom 23.06.2014 (GMBI. 2014, Nr. 44/45, S. 918).

Richtlinie zur Durchführung der Qualitätssicherung bei Röntgeneinrichtungen zur Untersuchung oder Behandlung von Menschen nach den §§ 16 und 17 der Röntgenverordnung – Qualitätssicherungs-Richtlinie (QS-RL). 23.06.2014.

Richtlinie für die technische Prüfung von Röntgeneinrichtungen und genehmigungsbedürftigen Störstrahlern – Richtlinie für Sachverständigenprüfungen nach der Röntgenverordnung (SV-RL). 09.01.2009, zuletzt geändert durch Rundschreiben vom 01.08.2011 (GMBI. 2012 S. 98).

Römhild P. 2017. *Optimierung und Erweiterung der Funktionalität des bildgeführten Präzisionsbestrahlungsgerätes für Kleintiere (SAIGRT) für zeitsparende, automatisierte Abläufe bei präklinischen Experimenten.* Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Masterarbeit.

Rossi PL, Andreani L, Bollini D, Bontempi M, Cappelli S, Zuffa M, Margotti A, Labanti C, Baldazzi G. 2011. *Imaging characterization of a multi-energy CT with quasi-monochromatic X-ray source.* IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, Valencia, 2832-2835.

Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. 2012. *NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis.* Nat Methods 9:671-675.

Schoenfeld AA, Poppinga D, Harder D, Doerner KJ, Poppe B. 2014. *The artefacts of radiochromic film dosimetry with flatbed scanners and their causation by light scattering from radiation-induced polymers.* Phys Med Biol 59:3575-3597.

Schyns LE, Almeida IP, van Hoof SJ, Descamps B, Vanhove C, Landry G, Granton PV, Verhaegen F. 2017. *Optimizing dual energy cone beam CT protocols for preclinical imaging and radiation research.* Br J Radiol 90:20160480.

Schyns LE, Eekers DB, van der Heyden B, Almeida IP, Vaniqui A, Verhaegen F. 2019. *Murine vs human tissue compositions: implications of using human tissue compositions for photon energy absorption in mice.* Br J Radiol 92:20180454.

Stewart JMP, Lindsay PE, Jaffray DA. 2013. *Two-dimensional inverse planning and delivery with a preclinical image guided microirradiator.* Med Phys 40:101709.

Strahlenschutz in der Tierheilkunde – Richtlinie zur Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) und zur Röntgenverordnung (RöV). 25.09.2014 (GMBI. 76/77 vom 23.12.2014, S. 1581).

Strahlenschutzkommission. 2008. *Orientierungshilfe für bildgebende Untersuchungen – Einleitung und Tabellen. Empfehlung der Strahlenschutzkommission*. 09./10.12.2008, zuletzt geändert am 16./17.09.2010.

Teicher BA. 2006. *Tumor models for efficacy determination*. Mol Cancer Ther 5:2435-2443.

Technische Universität Dresden. 24.02.2010. *Rundschreiben GAS/1/2010: Sicherheit technischer Arbeitsmittel – Selbstbescheinigung*.

Terribilini D, Fix MK, Frei D, Volken W, Manser P. 2010. *VMC++ validation for photon beams in the energy range of 20-1000 keV*. Med Phys 37:5218-5227.

Thute P. 2015. *Development of a small animal image-guided radiation therapy device for precise irradiation of small animal tumors*. Technische Universität, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus Dresden, Dissertation.

Tierschutzgesetz (TierSchG). 24.07.1972, neugefasst durch Bekanntmachung vom 18.05.2006 (BGBl. I S. 1206, 1313), zuletzt geändert durch Artikel 1 des Gesetzes vom 17.12.2018 (BGBl. I S. 2586).

Tillner F. 2009. *Charakterisierung und Optimierung der abbildenden und dosimetrischen Eigenschaften eines bildgeführten Präzisionsbestrahlungsgerätes für Kleintiere*. Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Masterarbeit.

Tillner F, Thute P, Bütof R, Krause M, Enghardt W. 2014. *Preclinical research in small animals using radiotherapy technology – a bidirectional translational approach*. Z Med Phys 24:335-351.

Tillner F, Thute P, Löck S, Dietrich A, Fursov A, Haase R, Lukas M, Rimarzig B, Sobiella M, Krause M, Baumann M, Bütof R, Enghardt W. 2016. *Precise image-guided irradiation of small animals: a flexible non-profit platform*. Phys Med Biol 61:3084-3108.

Tokumaru O, Tomida M, Katayama Y, Hayashi M, Kawakami Y, Kouyama N. 2005. *The effect of gamma knife irradiation on functions of striatum in rats*. J Neurosurg 102(Suppl.):42-48.

Tryggestad E, Armour M, Iordachita I, Verhaegen F, Wong JW. 2009. *A comprehensive system for dosimetric commissioning and Monte Carlo validation for the small animal radiation research platform*. Phys Med Biol 54:5341-5357.

- Tuli R, Surmak A, Reyes J, Hacker-Prietz A, Armour M, Leubner A, Blackford A, Tryggestad E, Jaffee EM, Wong J, Dewese TL, Herman JM. 2012. *Development of a novel preclinical pancreatic cancer research model: bioluminescence image-guided focal irradiation and tumor monitoring of orthotopic xenografts*. *Transl Oncol* 5:77-84.
- Uhlmann N, Salamon M, Sukowski F, Volland V. 2008. *Characterization and comparison of direct and indirect converting X-ray detectors for non-destructive testing (NDT) in low-energy and high-resolution applications*. *Nucl Instr Meth Phys Res A* 591:46-49.
- van der Heyden B, Wohlfahrt P, Eekers DBP, Richter C, Terhaag K, Troost EGC, Verhaegen F. 2019. *Dual-energy CT for automatic organs-at-risk segmentation in brain-tumor patients using a multi-atlas and deep-learning approach*. *Sci Rep* 9:4126.
- van Hoof S, Jelvehgaran P, Verhaegen F. 2013. *Developments in micro-irradiation*. *Medicalphysicsweb review Autumn* 2013:13.
- van Hoof SJ, Granton PV, Verhaegen F. 2013. *Development and validation of a treatment planning system for small animal radiotherapy: SmART-Plan*. *Radiother Oncol* 109 361-366.
- van Hoof SJ, Verde JB, Verhaegen F. 2019. *Dose painting by dynamic irradiation delivery on an image-guided small animal radiotherapy platform*. *Br J Radiol* 92:20180744.
- Vaniqui A, Schyns LEJR, Almeida IP, van der Heyden B, van Hoof SJ, Verhaegen F. 2017. *The impact of dual energy CT imaging on dose calculations for pre-clinical studies*. *Radiat Oncol* 12:181.
- Vaniqui A, Schyns LEJR, Almeida IP, van der Heyden B, Podesta M, Verhaegen F. 2019. *The effect of different image reconstruction techniques on pre-clinical quantitative imaging and dual-energy CT*. *Br J Radiol* 92:20180447.
- Verhaegen F, Granton P, Tryggestad E. 2011. *Small animal radiotherapy research platforms*. *Phys Med Biol* 56:R55-R83.
- Verhaegen F, van Hoof S, Granton PV, Trani D. 2014. *A review of treatment planning for precision image-guided photon beam pre-clinical animal radiation studies*. *Z Med Phys* 24:323-334.
- Verhaegen F, Dubois L, Gianolini S, Hill MA, Karger CP, Lauber K, Prise KM, Sarrut D, Thorwarth D, Vanhove C, Vojnovic B, Weersink R, Wilkens JJ, Georg D. 2018. *ESTRO ACROP: Technology for precision small animal radiotherapy research: optimal use and challenges*. *Radiother Oncol* 126:471-478.

Verordnung über Arbeitsstätten (Arbeitsstättenverordnung – ArbStättV). 12.08.2004, zuletzt geändert durch Artikel 5 Absatz 1 der Verordnung vom 18.10.2017 (BGBl. I S. 3584).

Verordnung über Sicherheit und Gesundheitsschutz bei der Verwendung von Arbeitsmitteln (Betriebssicherheitsverordnung – BetrSichV). 03.02.2015, zuletzt geändert durch Artikel 5 Absatz 7 der Verordnung vom 18.10.2017 (BGBl. I S. 3584).

Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen (Röntgenverordnung – RöV). 08.01.1987, neugefasst durch Bekanntmachung vom 30.04.2003 (BGBl. I S. 604), zuletzt geändert durch Artikel 6 der Verordnung vom 11.12.2014 (BGBl. I S. 2010).

Verordnung zum Schutz von zu Versuchszwecken oder zu anderen wissenschaftlichen Zwecken verwendeten Tieren (Tierschutz-Versuchstierverordnung – TierSchVersV). 01.08.2013, zuletzt geändert durch Artikel 394 der Verordnung vom 31.08.2015 (BGBl. I S. 1474).

Verordnung (EG) Nr. 244/2009 der Kommission vom 18. März 2009 zur Durchführung der Richtlinie 2005/32/EG des Europäischen Parlaments und des Rates im Hinblick auf die Festlegung von Anforderungen an die umweltgerechte Gestaltung von Haushaltslampen mit ungebündeltem Licht. (ABl. L 76 vom 24.03.2009, S. 3-16), zuletzt geändert durch Verordnung (EU) 2015/1428 der Kommission vom 25.08.2015 (ABl. L 224 vom 27.08.2015, S. 1-9), in Kraft getreten am 27.02.2016.

Wohlfahrt P, Möhler C, Hietschold V, Menkel S, Greilich S, Krause M, Baumann M, Enghardt W, Richter C. 2017. *Clinical implementation of dual-energy CT for proton treatment planning on pseudo-monoenergetic CT scans*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 97:427-434.

Xstrahl Inc. 2017. *SARRP Pro 4D. Technical description*. Technisches Produktdatenblatt.

Yahyanejad S, Granton PV, Lieuwes NG, Gilmour L, Dubois L, Theys J, Chalmers AJ, Verhaegen F, Vooijs M. 2014. *Complementary use of bioluminescence imaging and contrast-enhanced micro-computed tomography in an orthotopic brain tumor model*. Mol Imaging 13:1-8.

Yahyanejad S, van Hoof SJ, Theys J, Barbeau LM, Granton PV, Paesmans K, Verhaegen F, Vooijs M. 2015. *An image guided small animal radiation therapy platform (SmART) to monitor glioblastoma progression and therapy response*. Radiother Oncol 116:467-472.

Zhou H, Rodriguez M, van den Haak F, Nelson G, Jogani R, Xu J, Zhu X, Xian Y, Tran PT, Felsher DW, Keall PJ, Graves EE. 2010. *Development of a micro-computed tomography-based image-guided conformal radiotherapy system for small animals*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78:297-305.

Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei den vielen, vielen Menschen, die mich während dieses langjährigen, großen Projektes sowie meiner Promotion und der Anfertigung der Dissertation unterstützt und begleitet haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Wolfgang Enghardt für seine fortwährende Betreuung und für seine stetige Diskussions- und Hilfsbereitschaft bei strategischen Entscheidungen und auftretenden Problemen. Zudem danke ich ihm für das schnelle Gegenlesen der ersten Finalversion.

Ich danke Frau Prof. Dr. Daniela Thorwarth für ihre Bereitschaft, meine Dissertation zu begutachten.

Meinen Kollegen der Arbeitsgruppe Medizinische Physik danke ich für die stets herzliche und konstruktive Arbeitsatmosphäre sowie die vielen Fachgespräche zu verschiedensten Fragestellungen innerhalb dieses Projektes. Besonders danken möchte ich Dr. Peter Geyer für sein Organisationsgeschick, durch das ich sowohl Klinik- als auch Forschungsaufgaben übernehmen konnte, für die fruchtbaren Diskussionen zur Zielgenauigkeit bei Hochpräzisionsbestrahlungen und für seine persönliche Unterstützung. Außerdem möchte ich Dr. Cordelia Hoinkis und Dr. Daniela Kunath für ihre Hinweise bei der Dosimetrie danken.

Meinem jahrelangen Kollegen bei der Projektführung Dr. Prasad Thute danke ich für seine umfangreichen Arbeiten zur Geräteentwicklung und -konstruktion und die unzähligen gemeinsamen Diskussionen zur Lösungsfindung. Zudem danke ich Arian Khaless für die Mitinitiierung dieses Projektes und seine konzeptionelle Pionierarbeit in den ersten Jahren.

Bei Gert Rothe und Heiko Lange sowie den Kollegen der Werkstatt des Instituts für Strahlenphysik vom Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf e. V. danke ich für die Fertigung aller Bauteile und Phantome sowie die tatkräftige Hilfe beim präzisen Zusammenbau des Gerätes, wobei sie eigene Anregungen einbrachten und qualitativ sehr hochwertige Arbeit leisteten. Besonderer Dank gilt Manfred Sobiella und Bernd Rimarzig für die kompetente Unterstützung bei der Entwicklung, Fertigung und elektrischen Ausstattung des Strahlenschutzschranke. Hervorzuheben ist auch Peter Zahn, dessen jahrelange klinische Erfahrung bei der Einstellung des Raumlasersystems Gold wert war.

Der Fachkraft für Arbeitssicherheit Frau Beate Schild danke ich für ihre Beratung und Hinweise zur Arbeits- und Gerätesicherheit während der Geräteentwicklung und -fertigung sowie bei der Erstellung der Gefährdungsbeurteilung. Der Firma IT-Service Leipzig GmbH, besonders Herrn Jürgen Knaack, danke ich für die Hilfe bei der Inbetriebnahme der Röntgenanlage

einschließlich der Ortsdosisleistungsmessung außerhalb des Strahlenschutzschranke sowie für die regelmäßige Wartung. Dem Sachverständigen Herrn Dr. Gottfried Rosenkranz von der Prüfstelle für Strahlenschutz Sachsen danke ich für seine wertvollen Ratschläge zur Auslegung von Röntgenvollschutzgeräten als wesentliche Grundlage für die erfolgreiche Sachverständigenprüfung. Für ihre Unterstützung bei den bürokratischen Hürden und dem Behördenkontakt mit der Landesdirektion Sachsen für das Anzeigeverfahren danke ich zudem den Strahlenschutzbevollmächtigten Herrn Hendrik Neuhäuser und Herrn Dr. Steffen Taut.

PD Dr. Steffen Löck, PD Dr. Volker Hietschold und Dr. Robert Haase sowie der Firma Ray-Search Laboratories AB, besonders Erik Traneus, Rasmus Nilsson und Marcus Nordström, danke ich für ihre wertvollen Softwarelösungen zur Röntgenbildgebung und Bestrahlungsplanung. Zudem danke ich Anna Biehl, Laura Dorn, Mathias Lukas und Patrick Römhild, die in ihren Masterarbeiten durch eigene Ideen das Projekt bereicherten.

Bei Dr. Elke Beyreuther, Dr. Jörg Pawelke, PD Dr. Leonhard Karsch und Dr. Christian Richter bedanke ich mich für die Bereitstellung der Ausstattung sowie Ihre Unterstützung und Hinweise zur Radiochromfilm dosimetrie. Den Arbeitsgruppen Translationale Radioonkologie und Klinische Strahlentherapie unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Mechthild Krause sowie Präklinisches Imaging für die Radioonkologie unter der Leitung von Frau Dr. Rebecca Bütof und Frau Dr. Antje Dietrich danke ich für die kritischen Diskussionen zur tierschutzkonformen Geräteauslegung und die gemeinsame, erfolgreiche Durchführung der präklinischen in-vivo Experimente mit Mäusen zur Evaluierung der Eignung des Gerätes.

Für die Unterstützung bei der Organisation des Gerätebaus am Standort Tübingen danke ich Herrn Prof. Dr. Daniel Zips, Dr. Oliver Dohm und Andreas Hönes vom Universitätsklinikum Tübingen sowie Rainer Peschel von der Carl Gustav Carus Management GmbH. Bei Stefan Ueltzhöffer und Dominik Reckziegel von der Euromechanics Medical GmbH, Gernot Echner vom Deutschen Krebsforschungszentrum und Dr. Michael Schürer bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit bei der noch laufenden Integration des Iriskollimators.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner gesamten Familie, die mir durch ihre fortwährende Unterstützung die Dissertation ermöglichte und sie mit Anteilnahme verfolgt haben. Außerdem danke ich allen, die mir Kraft und Motivation gaben, für Ablenkung, Entspannung und Nervennahrung sorgten und durch nette Nachfragen mich an die Fertigstellung erinnerten.

Erklärungen

Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens

1. Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.
2. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:
– entfällt –
3. Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.
4. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.
5. Die Inhalte dieser Dissertation wurden in folgender Form veröffentlicht:
– siehe Verzeichnis wissenschaftlicher Veröffentlichungen –
6. Ich bestätige, dass es keine zurückliegenden erfolglosen Promotionsverfahren gab.
7. Ich bestätige, dass ich die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden anerkenne.
8. Ich habe die Zitierrichtlinien für Dissertationen an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden zur Kenntnis genommen und befolgt.

Dresden, 18.07.2019

Erklärung über die Einhaltung gesetzlicher Bestimmungen

Hiermit bestätige ich die Einhaltung der folgenden aktuellen gesetzlichen Vorgaben im Rahmen meiner Dissertation

- das zustimmende Votum der Ethikkommission bei Klinischen Studien, epidemiologischen Untersuchungen mit Personenbezug oder Sachverhalten, die das Medizinproduktegesetz betreffen

Aktenzeichen der zuständigen Ethikkommission:

– entfällt –

- die Einhaltung der Bestimmungen des Tierschutzgesetzes

Aktenzeichen der Genehmigungsbehörde zum Vorhaben/zur Mitwirkung:

– 24-9168.11-1/2010-11 und DD24.1-5131/338/30 –

- die Einhaltung des Gentechnikgesetzes

Projektnummer:

– AZ 54-8451/243 –

- die Einhaltung von Datenschutzbestimmungen der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus.

Dresden, 18.07.2019

Verzeichnis wissenschaftlicher Veröffentlichungen

Im Rahmen der Doktorarbeit entstandene Veröffentlichungen

Tillner F, Thute P, Bütof R, Krause M, Enghardt W. 2014. *Preclinical research in small animals using radiotherapy technology – a bidirectional translational approach*. Z Med Phys 24:335-351.

Tillner F, Thute P, Löck S, Dietrich A, Fursov A, Haase R, Lukas M, Rimarzig B, Sobiella M, Krause M, Baumann M, Bütof R, Enghardt W. 2016. *Precise image-guided irradiation of small animals: a flexible non-profit platform*. Phys Med Biol 61:3084-3108.

Aktar R, Dietrich A, Tillner F, Kotb S, Löck S, Willers H, Baumann M, Krause M, Bütof R. 2018. *Preclinical imaging for establishment and comparison of orthotopic non-small cell lung carcinoma: In search for models reflecting clinical scenarios*. Br J Radiol 92:20180539.

Suckert T, Müller J, Beyreuther E, Bütof R, Dietrich A, Gotz M, Haase R, Schürer M, Tillner E, von Neubeck C, Krause M, Lühr A. 2019. *High-precision image-guided proton irradiation of mouse brain sub-volumes*. Radiother Oncol eingereicht.

Im Rahmen der Doktorarbeit entstandene Konferenzbeiträge

Tillner F, Hietschold V, Khaless A, Pawelke J, Thute P, Enghardt W. 2010. *Charakterisierung und Optimierung der abbildenden und dosimetrischen Eigenschaften eines bildgeführten Präzisionsbestrahlungsgerätes für Kleintiere*. Poster bei DEGRO-Jahrestagung 2010, Magdeburg. Publiziert in Strahlenther Onkol 186(Suppl.1):105.

Tillner F, Thute P, Hietschold V, Khaless A, Lukas M, Rimarzig B, Rothe G, Sobiella M, Enghardt W. 2012. *Bildgeführtes Präzisionsbestrahlungsgerät für Kleintiere (SAIGRT) – vom Konzept zur praktischen Umsetzung*. Poster bei DGMP-Jahrestagung 2012, Jena.

Tillner F, Thute P, Hietschold V, Khaless A, Lange H, Lukas M, Rimarzig B, Rothe G, Sobiella M, Enghardt W. 2013. *Entwicklung eines bildgeführten Präzisionsbestrahlungsgerätes für Kleintiere*. Kurzvortrag und Poster bei Symposium Experimentelle Strahlentherapie und Klinische Strahlenbiologie, Dresden.

Tillner E, Thute P, Hietschold V, Khaless A, Lange H, Lukas M, Rimarzig B, Rothe G, Sobiella M, Enghardt W. 2013. *A device for image guided tumour conformal irradiation of small animals*. Poster bei Symposium on Small Animal RadioTherapy, Maastricht, Niederlande.

Bütof R, Dietrich A, Zschaeck S, Löck S, Tillner F, Haase R, Yaromina A, Baumann M, Krause M. 2014. *Establishment of orthotopic tumour models for Small-Animal Image-Guided Radiotherapy (SAIGRT)*. Präsentiert bei Symposium on Small Animal RadioTherapy, Vancouver, Kanada.

Dietrich A, Fursov A, Bütof R, von Neubeck C, Jakob A, Zschaeck S, Tillner F, Yaromina A, Baumann M, Krause M. 2014. *Histological insights in orthotopic tumour models of lung and brain*. Präsentiert bei Symposium on Small Animal RadioTherapy, Vancouver, Kanada.

Dietrich A, Bütof R, Fursov A, Tillner F, Löck S, Jakob A, Haase R, von Neubeck C, Zschaeck S, Baumann M, Krause M. 2014. *Orthotopic tumour models for Small-Animal Image-Guided Radiotherapy (SAIGRT)*. Präsentiert bei DGfZ-Jahrestagung 2014, Dresden.

Dietrich A, Bütof R, Fursov A, Tillner F, Löck S, Haase R, Baumann M, Krause M. 2015. *Bildgestützte Bestrahlung orthotoper Tumormodelle in Kleintieren*. Präsentiert bei DEGRO-Jahrestagung 2015, Hamburg. Publiziert in *Strahlenther Onkol* 191(Suppl.1):S24-25.

Dietrich A, Bütof R, Fursov A, Tillner F, Löck S, Haase R, Baumann M, Krause M. 2015. *Precise image-guided irradiation of orthotopic brain tumors*. Präsentiert bei Langendorff-Kongress, Freiburg.

Dietrich A, Tillner F, Fursov A, Löck S, Haase R, Baumann M, Krause M, Bütof R. 2016. *Image-guided radiotherapy of orthotopic brain tumor models*. Präsentiert bei Symposium Experimentelle Strahlentherapie und Klinische Strahlenbiologie, Dresden.

Dietrich A, Fursov A, Tillner F, Löck S, Haase R, Baumann M, Krause M, Bütof R. 2016. *Precise irradiation of orthotopic tumors using our non-commercial small animal image-guided radiotherapy platform (SAIGRT)*. Präsentiert bei Symposium on Precision Image-Guided Small Animal Radiotherapy Research, Gent, Belgien.

Müller J, Neubert C, Lühr A, von Neubeck C, Schürer M, Beyreuther E, Tillner F, Krause M, Bütof R, Dietrich A. 2017. *Development of an experimental setup for the integration of multi-modality imaging and photon / proton irradiation for preclinical cancer research with small animals*. Präsentiert bei Acta Oncologica conference on biology-guided adaptive radiotherapy (BiGART 2017), Aarhus, Dänemark.

Tillner F. 2017. *Die Planung von Kleintierbestrahlungen*. Vortrag bei DGMBT-/DGMP-Jahrestagung 2017, Dresden.

Neubert C, Müller J, Bütof R, Lühr A, von Neubeck C, Schürer M, Beyreuther E, Tillner E, Krause M, Dietrich A. 2017. *Establishment of a small animal setup for multimodal imaging and irradiation*. Präsentiert bei DGMBT-/DGMP-Jahrestagung 2017, Dresden.

Aktar R, Bütof R, Tillner E, Baumann M, Krause M, Dietrich A. 2017. *Orthotopic transplantation of cancer cells into mice lung using a stereotactic technique*. Präsentiert bei ERRS-/GBS-Jahrestagung 2017, Essen.

Tillner E, Chiavassa S, Nilsson R, Nordström M, Traneus E, Dietrich A, Clément-Colmou K, Potiron V, Baumann M, Krause M, Enghardt W, Delpon G, Bütof R. 2018. *μ -RayStation 5: Expanding functionality of a clinical treatment planning system towards application for image-guided small animal radiotherapy*. Vortrag bei Conference on Small Animal Precision Image-guided Radiotherapy, Lissabon, Portugal.

Suckert T, Müller J, Beyreuther E, Tillner E, Schürer M, Dietrich A, Lühr A, von Neubeck C, Krause M. 2018. *Normal tissue reaction following photon or proton irradiation of the mouse brain*. Präsentiert bei Symposium Experimentelle Strahlentherapie und Klinische Strahlenbiologie, Hamburg.

Müller J, Suckert T, Beyreuther E, Tillner E, Krause M, Enghardt W, Dietrich A, Bütof R, Lühr A, von Neubeck C. 2018. *Irradiation of mouse brains at University Proton Therapy Dresden (UPTD): Treatment planning, dose verification and biological assessment of radiation damage*. Präsentiert bei 57th Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG), Cincinnati, OH, USA.

Suckert T, Müller J, Beyreuther E, Gotz M, Tillner E, Schürer M, Dietrich A, Bütof R, Lühr A, von Neubeck C, Krause M. 2018 *Normal tissue reaction following proton irradiation of the mouse brain*. Präsentiert bei ERRS-Jahrestagung 2018, Pécs, Ungarn.

Lühr A, Suckert T, Müller J, Beyreuther E, Gotz M, Haase R, Schürer M, Tillner E, von Neubeck C, Krause M. 2019. *Image-guided stereotactic proton irradiation of mouse brain sub-volumes validated by cell-based DNA damage analysis*. Präsentiert bei 58th Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG), Manchester, Großbritannien.

Müller J, Suckert T, Beyreuther E, Schürer M, Gotz M, Tillner E, Haase R, Bütof R, Dietrich A, Lühr A, von Neubeck C, Krause M. 2019. *Development of a novel setup for high precision image-guided proton irradiation of brain sub-volumes in small animals*. Präsentiert bei Acta Oncologica conference on biology-guided adaptive radiotherapy (BiGART 2019), Aarhus, Dänemark.

Im Rahmen der Doktorarbeit betreute Abschlussarbeiten

Lukas M. 2010. *Entwicklung der Systemsteuerung eines bildgeführten Präzisionsbestrahlungsgerätes für Kleintiere*. Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Masterarbeit.

Biehl A. 2014. *Entwicklung und Implementierung eines Qualitätssicherungsprogramms für das bildgeführte Präzisionsbestrahlungsgerät für Kleintiere (SAIGRT)*. Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Masterarbeit.

Römhild P. 2017. *Optimierung und Erweiterung der Funktionalität des bildgeführten Präzisionsbestrahlungsgerätes für Kleintiere (SAIGRT) für zeitsparende, automatisierte Abläufe bei präklinischen Experimenten*. Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Masterarbeit.

Dorn L. 2018. *Verifikation des Bestrahlungsplanungssystems „ μ -RayStation 5“ für den Einsatz am Bildgeführten Präzisionsbestrahlungsgerät für Kleintiere (SAIGRT)*. Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Masterarbeit.

Sonstige Veröffentlichungen

Ebert N, Tillner F, Baumann M. 2019. *Radiation Oncology*. In: Boffetta P, Hainaut P (Eds). *Encyclopedia of Cancer. Third Edition*. Elsevier Inc., New York, S. 321-336. Zusätzlich in: McQueen CA, Boron WF, Boulpaep EL, Bradshaw RA, Bylund DB, Enna SJ, Hart G, Hughes KT, Kulkarni S, Maloy S, Narayan RJ, Quah SR, Ratcliffe MR, Stahl PD, Tang Y-W (Eds). *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier Inc., New York.

Sonstige Konferenzbeiträge

Hoinkis C, Tillner F, Appold S, Lohaus F, Perrin R, Richter C, Stützer K, Baumann M, Krause M. 2014. *Clinical Workflow for gated treatment of the left breast using Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) technique*. Präsentiert bei DGMP-Jahrestagung 2014, Zürich, Schweiz.

Sonstige betreute Abschlussarbeiten

Triller J. 2018. *Dosimetrische Untersuchung zum Einsatz von Half-Beam-Techniken bei DIBH (Deep Inspiration Breath Hold)*. Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Masterarbeit.