

**Untersuchungen zur Anwendbarkeit des inversen
Monte-Carlo-Planungssystems IKO zur gezielten
Dosismodulation im Tumor und deren dosimetrische
Verifikation**



DIPLOMARBEIT

vorgelegt von

Mark Rickhey

aus Karlsruhe

durchgeführt an der

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

der Universität Regensburg

unter Anleitung von

PD Dr. Ludwig Bogner

Mai 2005

Für meine Eltern,
die mir den Luxus eines Studiums ermöglicht haben.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	iv
Zusammenfassung	vii
1 Grundlagen	1
2 Motivation - Biologische Bildgebung und Dose Painting	3
3 Material und Methoden	13
3.1 IKO: Inverse Kernel-Optimierung	13
3.1.1 Zielfunktionen	14
3.1.1.1 Physikalische Zielfunktionen	14
3.1.1.2 Biologische Zielfunktionen	16
3.1.1.3 Glättungsconstraint	17
3.1.2 Optimierungsmethoden	18
3.1.2.1 Deterministische Optimierungsalgorithmen	18
3.1.2.2 Stochastische Optimierungsalgorithmen	18
3.1.3 Dosisberechnung mit XVMC	19
3.1.3.1 Wechselwirkungen mit Photonen	20
3.1.3.2 Das Strahlerkopfmodell VEFM	22
3.1.4 Segmentierung mit IMFAST	25
3.2 Reoptimierung und Glättung	28
3.3 Dose Painting	29

3.3.1	Modulations-Übertragungs-Funktion	29
3.3.2	3D-Teststruktur	31
3.3.3	Praxisnahe Fälle	32
3.4	Bestrahlungsplanung mit IKO	33
3.5	Auswertung und Vergleich von Bestrahlungsplänen	36
3.5.1	Dosis-Volumen-Histogramm	37
3.5.2	Konformitäts-Index	37
3.5.3	Entropie	38
3.6	Dosimetrische Verifikation von Bestrahlungsplänen	40
3.6.1	Bestrahlungsplanverifikation mit radiologischen Filmen	40
3.6.2	Einsatz eines Flachbettscanners zur Bestrahlungsplanverifikation . .	42
3.6.3	Einsatz von Gafchromic [®] -Filmen zur Bestrahlungsplanverifikation .	43
4	Ergebnisse und Diskussion	45
4.1	Glättung	45
4.2	Reoptimierung	53
4.3	Dose Painting	57
4.3.1	Modulations-Übertragungs-Funktion	57
4.3.2	3D-Teststruktur	59
4.3.3	Praxisnahe Fälle	60
4.3.3.1	Prostata #1	60
4.3.3.2	Prostata #2	62
4.4	Bestrahlungsplanung mit IKO	64
4.4.1	Planung eines HNO-Falls mit IKO	64
4.4.2	Planung eines Lungen-Tumors mit IKO	66
4.5	Dosimetrische Verifikation von Bestrahlungsplänen	75
4.5.1	Vergleich von Videodensitometer und Scanner	75
4.5.2	Vergleich von Gafchromic [®] -Filmen und Kodak EDR2	75
5	Schlussfolgerungen und Ausblick	80

Literaturverzeichnis	86
Abbildungsverzeichnis	89
Tabellenverzeichnis	92
Danksagung	94

Abkürzungen

3DCRT	3-dimensional conformation radiotherapy
ATP	Adenosintriphosphat
BMP	beam modulation plane
BTV	biological target volume
CC	collapsed cone
CSDA	continous slowing down approximation
CT	computed tomography
CTV	clinical target volume
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
DWI	diffuse weighted imaging
EGS	electron gamma shower
EPI	echo plannar imaging
EPTV	extended PTV
EUD	equivalent uniform dose
F-18-FDG	Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose
fMRI	functional magnetic resonance imaging
FOA	Fokus-Oberflächen-Abstand
GTV	gross target volume
H&N	head and neck
ICRU	International Comission on Radiation Units and Measurement
IK	Inverse Kernel
IKO	Inverse Kernel-Optimierung

IMCO++	Inverse Monte-Carlo-Optimierung
IMFAST®	Segmentierungs-Software
IMRT	intensity modulated radiotherapy
KERMA	kinetic energy released per unit mass
LET	linearer Energietransfer
MC	Monte Carlo
MLC	multileaf collimator
MRI	magnetic resonance imaging
MRS	magnetic resonance spectroscopy
MRT	magnetic resonance tomography
MÜF	Modulations-Übertragungs-Funktion
NTCP	normal tissue complication probability
OAR	organ at risk
OF	objective function
PB	pencil beam
PET	positron emission tomography
PTV	planning target volume
QA	quality assurance
QS	Qualitätssicherung
ROI	region of interest
SIB	simultan integrierter Boost
SF	survival fraction
SPECT	single photon emission computed tomography
SSD	source surface distance
TCP	tumor control probability
TDK	Tiefen-Dosis-Kurve
TERMA	total energy released per unit mass
TMS®	kommerzielles Bestrahlungsplanungssystem
TPS	treatment planning system

UT	unspecified tissue
VEFM	virtual energy fluence model
VOI	volume of interest
XVMC	X-ray Voxel Monte Carlo

Zusammenfassung

Seit der Entdeckung der Röntgenstrahlen ist die nichtinvasive Bildgebung in der Medizin nicht mehr wegzudenken. Neue Bildgebungsverfahren wie PET (Positronen-Emissions-Tomographie), SPECT (single photon emission computed tomography) oder Kernspinspektroskopie (functional magnetic resonance imaging, fMRI) liefern dreidimensional aufgelöste Informationen über biologische Vorgänge und die chemische Zusammensetzung im Körper. In der Strahlentherapie wird diese biologische Bildgebung verwendet, um die Dosis an die Physiologie der Tumorzellen anzupassen und somit eine bessere Tumorkontrolle, bei gleichzeitiger Schonung der gesunden Organe, zu erreichen. Diese, als Dose Painting bezeichneten, lokalen Dosismodulationen erfordern von einem Bestrahlungsplanungssystem die Fähigkeit, eine gezielt inhomogene Dosisverteilung zu realisieren.

In dieser Arbeit wird das von M. Hartmann [16] in Regensburg entwickelte, inverse Monte-Carlo-Planungssystem IKO auf seine Anwendbarkeit zur gezielten Dosisescalation hin untersucht. Einfache zwei- und dreidimensionale Strukturen in einem Phantom sollen Aufschluss darüber geben, bis zu welcher Strukturgröße IKO scharfe Dosisgradienten realisieren kann. Anhand zweier Prostata-Pläne und eines HNO-Plans wird die Fähigkeit untersucht, Pläne mit mehreren Zielvolumina zu optimieren.

Da die endgültigen Feldgrenzen erst nach der Optimierung durch IKO, während der sogenannten Segmentierung festgelegt werden, kann der Dosisberechnungsalgorithmus von IKO die durch die Strahlenfeldbegrenzung verursachten Effekte nicht berücksichtigen. Die Segmentierungssoftware IMFAST[®] (Siemens) nähert die von IKO optimierten Intensitätsverteilungen durch eine Überlagerung bestrahlbarer Felder (Segmente) und zugehöriger Strahlgewichte. Der durch die Näherung unvermeidbare Qualitätsverlust soll durch eine

Reoptimierung der Segmentgewichte minimiert werden. Ein entsprechendes Programm wurde entwickelt und anhand eines Prostata-Plans und eines HNO-Plans untersucht. Im Zusammenhang mit der Reoptimierung der Segmentgewichte wurde von Z. Moravávek eine Optimierungsbedingung in IKO implementiert, die Intensitätsgradienten und -extrema vermeiden soll (Glättung). Diese wurde ebenfalls an einem Prostata- und einem HNO-Plan untersucht.

Ein großer Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Einführung von IKO in die klinische Routine. Dazu war es notwendig, die mit IKO erstellten Bestrahlungspläne in ein, im klinischen Einsatz verwendetes, Bestrahlungsplanungssystem zu importieren und dort zu verifizieren. An einem HNO- und einem Lungen-Tumor wird der Ablauf der Bestrahlungsplanung demonstriert.

Als dosimetrische Verifikation hat sich die Filmdosimetrie in einem Phantom bewährt. Bei der Verifikation eines IKO-optimierten Plans wurde ein neuer selbstentwickelnder Filmtyp (Gafchromic[®]) in Verbindung mit einem Durchlichtscanner (Microtek 9800XL mit TMA 1600) getestet und mit der bisherigen Kombination aus Dunkelkammerfilm (Kodak EDR2) und Videodensitometer (Wellhöfer WD700i) verglichen.

Kapitel 1

Grundlagen

Ziel der Strahlentherapie ist die Tumorvernichtung bei gleichzeitiger Schonung des gesunden Gewebes durch hochenergetische ionisierende Strahlung. Je nach Abstand der Strahlungsquelle vom Patienten unterscheidet man zwischen der Teletherapie, der Brachytherapie und der Therapie mit offenen Radionukliden (Kontakttherapie) [24]. Ein Beispiel für die Therapie mit offenen Radionukliden ist die Behandlung von gut- oder bösartigen Schilddrüsenerkrankungen mit radioaktivem ^{131}J , das in Form von Natriumjodid flüssig oder als Kapsel peroral verabreicht wird. Durch die organspezifische Anreicherung von Jod in der Schilddrüse wird die Dosis überwiegend dort appliziert.

Die Brachytherapie wird eingesetzt, wenn das Zielvolumen durch Körperöffnungen (intrakavitär oder endoluminal) oder durch künstlich gelegte Hohlnadeln zugänglich ist. Als Quelle dient eine mit Edelstahl ummantelte ^{192}Ir -Quelle, die mittels eines Bowdenzugs ferngesteuert im Applikator bewegt werden kann.

In der Teletherapie sind Elektronenlinearbeschleuniger am weitesten verbreitet. Ihr Vorteil liegt in der kompakten Bauform und der Verfügbarkeit zweier Strahlungsarten (Elektronen und Photonen) mit hohen Energien (6 MeV - 23 MeV). Photonenstrahlung wird - analog zur Röntgenröhre - durch Abbremsen der Elektronen in einer Wolframplatte als Bremsstrahlung erzeugt. Durch verschiedene Komponenten, wie Ausgleichkörper und Primärkollimatoren, erhält man einen homogenen Strahlquerschnitt.

Einzug in die klinische Praxis findet seit neuestem die Protonentherapie, wobei sich

deren Anwendung aufgrund der komplexen Anlagen derzeit noch auf wenige Zentren beschränkt. Gleiches gilt für den Einsatz von Neutronen-, Pionen- und anderen Schwerionenstrahlen wie z.B. ^{12}C .

Die strahlenbiologische Schädigung erfolgt radiochemisch direkt oder indirekt mit dem Targetmolekül durch Ionisation [18]. Als Maß für die Energiedeposition im Gewebe dient der lineare Energietransfer (LET). Bei der direkten Strahlenreaktion wird das Targetmolekül direkt ionisiert. Bereits zwei Treffer deaktivieren ein DNS-Molekül. Direkte Strahlenwirkung beobachtet man bei Strahlen mit hohem LET, wie z.B. α -, Schwerionen- und schneller Neutronenstrahlung. Bei Photonen-, Elektronen- und Protonenstrahlung (niedriger LET) wird nicht das Zielmolekül direkt, sondern die umgebenden Moleküle ionisiert. Die angeregten Moleküle diffundieren zum Zielmolekül und schädigen es.

Da Strahlung nicht zwischen gesundem Gewebe und Tumorgewebe unterscheiden kann, ist die Strahlentherapie immer ein Spagat zwischen Tumorkontrolle (TCP) und Normalgewebeschonung (NTCP). Zum Vorteil der Strahlentherapie erholt sich gesundes Gewebe schneller von einer Strahlenschädigung als tumoröses Gewebe. Durch die Abgabe der Dosis in mehreren Fraktionen vergrößert sich zudem das Verhältnis von TCP zu NTCP. Trotzdem ist eine sorgfältige Bestrahlungsplanung nötig, um die Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten.

Seit Mitte der neunziger Jahre stehen dreidimensionale Bestrahlungsplanungssysteme zur Verfügung [4]. Die aus einer CT-Studie (Planungs-CT) gewonnenen Schwächungswerte (Hounsfieldwerte*) bilden die Grundlage für Dosisberechnungsalgorithmen wie Pencil-beam (PB), Collapsed Cone (CC) und Monte Carlo (MC) [1]. Mit der intensitätsmodulierten Strahlentherapie und geeigneten Optimierungsalgorithmen stehen Werkzeuge zur Verfügung, mit denen auch komplizierte Tumore zufriedenstellend therapiert werden können.

G. N. Hounsfield (1919 † 2004, Nobelpreis für Medizin 1979 mit A. M. Cormack für die Entwicklung der Computertomographie [12])

Kapitel 2

Motivation - Biologische Bildgebung und Dose Painting

Herkömmliche bildgebende Verfahren wie Computer- oder Kernspintomographie liefern ein orts aufgelöstes Bild über die physikalischen Eigenschaften des Körpers. Im ersten Fall ist es die Schwächung von Photonenstrahlung und im zweiten Fall sind es die Relaxationszeiten T_1 , T_2 oder T_2^* . Abhängig von der Art der Untersuchung zeichnet sich der Tumor unterschiedlich stark vom gesunden Gewebe ab. Somit ist zwar eine Aussage über die Morphologie des Tumors, nicht aber über sein strahlenbiologisches Verhalten, wie zum Beispiel die Strahlensensibilität, möglich. Da eine Therapie dann als erfolgreich gilt, wenn keine einzige klonogene Zelle überlebt, richtet sich die notwendige Dosis nach den strahlenresistenten Tumorarealen. Damit wird zwangsläufig eine Überdosierung in strahlensensiblen Tumorarealen zulasten angrenzender Risikoorgane in Kauf genommen. Mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie (fMRI) und nukleardiagnostischer Methoden ist es jedoch möglich, dreidimensionale biologische Informationen über den Tumor zu erhalten [26]. Während bei der herkömmlichen Kernspintomographie das Gesamtsignal der Protonen (^1H) im Gewebe verwendet wird, berücksichtigt die fMRI die chemische Verschiebung [36]. Diese ist die Änderung der Resonanzfrequenz eines Kernspins aufgrund der lokalen Abschirmung des Magnetfeldes durch umgebende Elektronen [15]. Der Effekt lässt sich durch Einführung eines Tensors σ in den Hamilton-Operator \hat{H}_0 der Zeeman-Kopplung

beschreiben:

$$\hat{H}_0 = - \sum_{i=1}^N \hat{\mu}_i \cdot (1 - \sigma) \cdot \mathbf{b}_0 \quad (2.1)$$

Die Frequenzänderungen liegen in der Größenordnung 10^{-4} - 10^{-5} der Larmorfrequenz. Betrachtet man beispielsweise das Frequenzspektrum von ^{31}P von Nukleosid-5-Triphosphaten (insbesondere Adenosintriphosphat, ATP), erkennt man drei Liniengruppen - stellvertretend für die drei unterschiedlichen Positionen (α -, β -, γ -Position) in der Phosphorsäureanhydridkette des ATP-Moleküls. Neben der chemischen Verschiebung werden Linienverbreiterungen bzw. Aufspaltungen der Resonanzlinien in Multipletts beobachtet, die durch eine skalare Spin-Spin-Wechselwirkung erklärt werden. Diese ist eine Folge der Kopplung von Bahn- und Eigendrehimpulsoperator ($\hat{\mathbf{I}}$ und $\hat{\mathbf{S}}$):

$$\hat{H}_1 = 2\pi J \hat{\mathbf{I}} \cdot \hat{\mathbf{S}} \quad (2.2)$$

J ist die Kopplungskonstante und bestimmt die Größe der Aufspaltung. Im obigen Beispiel sind die Linien im ^{31}P -MR-Spektrum durch die Wechselwirkung benachbarter ^{31}P -Kerne in der Triphosphatgruppe um 17 Hz aufgespalten.

Mit der MR-Spektroskopie ist zwar eine hohe Frequenzauflösung gegeben, allerdings ist - aufgrund der geringen Nachweisempfindlichkeit der Detektorspulen - nur eine geringe Ortsauflösung möglich. Die Detektion einzelner Quanten wie in der γ -Spektroskopie ist nicht möglich, da die Empfindlichkeit gegenüber optischen Übergängen um den Faktor $(\omega_{\text{MR}}/\omega_{\text{opt}}) \sim 10^{-7}$ reduziert ist.

Unter der Vielzahl der Anwendungen ist die Protonen-Spektroskopie hinsichtlich Empfindlichkeit, räumlicher Auflösung, Signal-zu-Rausch-Verhältnis und Zeitaufwand besonders attraktiv. Moleküle die mit der Protonen-Spektroskopie erfasst werden können sind Wasser, Lipide, Cholin, Citrat, Lactat und Creatin [26].

In der Prostata ist ein erhöhter Cholinpiegel ein Hinweis auf einen aktiven Tumor. Mehrere Untersuchungen bestätigen den Zusammenhang zwischen einem erhöhten Cholin/Citrat-Verhältnis und tumorösem Gewebe. Aufgrund dieser Erkenntnis wurde an der University of California, San Francisco (UCSF) eine klinische Studie durchgeführt,

in der IMRT-Pläne derart optimiert wurden, dass Gebiete mit erhöhtem Cholin/Citrat-Verhältnis mit höherer Dosis bestrahlt wurden. Andere Studien geben einen Hinweis auf den Zusammenhang zwischen Cholin/Citrat-Verhältnis und dem Ansprechen auf eine Bestrahlungstherapie (Weng et al., Speck et al., Tedeschi et al.) [26].

Desweiteren ist das Lactat-Molekül von besonderem Interesse. So berichteten bereits 1983 Behar et al. von einem Zusammenhang zwischen Lactat-Spiegel und Hypoxie in Ratten-Gehirnen. Schwickert et al. untersuchten 10 Patienten mit Cervix-Karzinomen und stellten fest, dass bei Patienten mit metastasierenden Erkrankungen der Lactatspiegel deutlich höher war als bei Patienten mit lokalen Tumoren. Walenta et al. vermuteten daher ebenfalls, dass ein erhöhter Lactatspiegel mit Metastasen verbunden ist [26].

Die Kernspinspektroskopie vom ^{31}P gibt Aufschluss über den Energiehaushalt (NTP), den pH-Wert und andere Biomoleküle des Phosphor-Stoffwechsels. Die Membranvorläufer Phosphocholine (PC) und Phosphoethanolamin (PE) wurden bei hohen Magnetfeldern aufgelöst und ihre Veränderung als Reaktion auf eine Bestrahlung und eine Chemotherapie nachgewiesen. Mit der ^1H -Entkopplung können PE und PC bei 1,5 T (typ. Magnetfeldstärken bei klinischen MRT) aufgelöst werden. Daher wurde vorgeschlagen, sie zur Früherkennung von Tumorreaktionen zu verwenden. Im Tierversuch stieg PE bzw. sank PC in Abhängigkeit von der Dosis, möglicherweise aufgrund von Veränderungen der Zellteilung. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass Änderungen der Energie (ATP/Pi) aufgrund von Strahlung und Hyperthermie mit dem nekrotischen Anteil in Sarkomen bei Operationen korrelieren.

Während SPECT weit verbreitet ist und schon seit langem zur Diagnose eingesetzt wird, hat die in letzter Zeit zunehmende Verbreitung von klinischen PET-Geräten zu einem verstärkten Einsatz von Radionuklid-Untersuchungen in der Therapieplanung geführt. Diese Methode hat die Vorteile nichtinvasiv, vielfältig und hochempfindlich zu sein. Desweiteren erhält man durch sie Informationen über die Physiologie von Tumorzellen, die bisher nicht zur Verfügung standen und für die Therapieplanung von zunehmender Bedeutung sind.

Die gesteigerte Bedeutung von PET ist zum Teil auch auf die Verfügbarkeit von FDG

(Fluorodesoxyglukose) als Markermolekül zurückzuführen. Der erhöhte Glucosestoffwechsel in Krebszellen, verglichen mit gesundem Gewebe, hat eine verstärkte Aufnahme von FDG zur Folge. Mehrere klinische Studien in unterschiedlichen Bereichen wie Gehirn, Brust, HNO und Ovarien haben gezeigt, dass FDG-PET die Erkennung, Einstufung, Behandlungsplanung und Auswertung verbessert (Brizel et al., Rigo et al., Utech et al., Avril et al., Brock et al.) [26].

Der Einsatz von FDG-PET zur Bestimmung des klinischen Zielvolumens (clinical target volume, CTV) ist nur der Anfang einer sich abzeichnenden neuen Ära der Therapieplanung. In einer rückblickenden Studie beobachteten Kiffer et al., dass koronale FDG-PET-Bilder das Bestrahlungsfeld bei 4 von 15 Patienten beeinflusst hätten. Munley et al. berichten ihrerseits, dass PET-Daten 34% der Behandlungspläne ihrer Patienten änderten. Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die erhöhte Aufnahme von FDG im Tumor auch von anderen Faktoren wie Tumorwachstum, Blutstrom, Entzündungen und Hypoxie abhängen kann. Aufgrund individueller Eigenschaften maligner Tumoren ist es möglich, dass die Einsatzmöglichkeit von FDG-PET krankheits- oder sogar patientenspezifisch ist [26].

Neben FDG stehen weitere PET-Markermoleküle zur Verfügung. Eine wichtige Klasse stellen die DNA-Vorläufer wie Thymidine oder Deoxyuridine dar. Diese Moleküle werden mit ^{11}C oder ^{124}I für PET oder ^{131}I für SPECT markiert und bei der Zellreplikation während der S-Phase des Zellzyklus aufgenommen. Sie bilden somit Regionen mit erhöhter Proliferation ab. Eine andere Gruppe sind Stoffe für die Proteinsynthese, wie z. B. ^{11}C -markiertes Methionin oder Cholin. Letzteres wird bei Prostatatumoren in Form von Phosphatidylcholin angereichert. Obwohl keiner der genannten Prozesse für sich betrachtet einen Indikator für Tumoragektivität oder Heilungschancen darstellt, ist jeder ein Maß für eine Tumoreigenschaft, die indirekt Einfluss auf die Therapieplanung hat.

Eine weitere PET-Anwendung mit wachsender Bedeutung ist die Detektion hypoxischer Zellen. Seit den Beobachtungen von Zhomlinson und Grey wird Hypoxie in Tumoren als eine wichtige Ursache für das Scheitern einer Strahlentherapie angesehen. Klinische Studien haben deutlich den Zusammenhang zwischen Hypoxie und dem Erfolg einer Strah-

lenthherapie bei Lymphknotenmetastasen im HNO-Bereich und bei Gebärmutterhalskrebs gezeigt (Hockel et al., Brizel et al.). Brizel et al. berichten von einem Zusammenhang zwischen Tumorhypoxie und Metastasenbildung. Demnach kann Hypoxie eventuell mit der Aggressivität eines Tumors assoziiert werden. Daraus folgt, dass eine Beurteilung der Tumorhypoxie von prognostischer Bedeutung und wichtig für die Therapieplanung ist. Ein Nebenprodukt der Suche nach hypoxischen Strahlensensibilisatoren ist die Entdeckung, dass Nitromidazole in hypoxischen Zellen bevorzugt und metabolisch reduziert sind. Dies hat zur Folge, dass toxische bio reduktive Produkte entwickelt wurden, die spezifisch mit hypoxischen Zellen reagieren. Rasey et al. demonstrierten die Effizienz von PET Aufnahmen mit Fmiso (fluoriniertes Misonidazol) zur Quantifizierung von Hypoxie in Lungen- und HNO-Tumoren. Chapman et al. zeigten, dass bei SPECT mit ^{131}I IAZA (jodiertes Azomycin Arabinozid) ebenfalls ein Nachweis für Tumorhypoxie, sowohl in kleinen Lungen als auch bei HNO-Karzinomen, trotz der geringeren Auflösung, möglich ist [26].

Grosu et al. [13] untersuchten die Einsatzmöglichkeiten von ^{123}I - α -methyl-tyrosin-SPECT (IMT-SPECT) Bildgebung in der Bestrahlungsplanung. IMT ist eine künstliche Aminosäure, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann und gleichzeitig nicht in Zell-Proteinen aufgenommen wird. Es wird verstärkt in Tumorzellen angereichert, während die Aufnahme von IMT bei gesundem Gewebe gering ist. Dadurch ist es besonders gut für die Darstellung von Glioblastomen im Gehirn geeignet [14].

Die großen Fortschritte beim Verständnis von Krebs auf molekularer Ebene und das große Interesse, dies mit Hilfe der Genterapie auszunutzen, haben die Entwicklung nichtinvasiver Bildgebungsverfahren zur Planung, Überwachung und Auswertung in der Strahlentherapie angeregt. Sowohl NMR als auch nuklearmedizinische Techniken versprechen große Fortschritte auf diesem Gebiet. Verschiedene Strategien wurden für den Einsatz von NMR und nuklearmedizinischer Techniken zur molekularen Bildgebung entwickelt.

Das Konzept von Brutto-, klinischem-, und Planungszielvolumen (GTV, CTV, und PTV) nach ICRU-50* ist heute in der Strahlentherapieplanung weit verbreitet, insbesondere beim Einsatz der 3D-Konformationstherapie (3D-CRT). Um GTV, CTV, und PTV

*ICRU-50 = International Commission on Radiation Units and Measurements Report No. 50

einzugrenzen, werden im Allgemeinen CT-Querschnitte verwendet. Anschliessend wird der Bestrahlungsplan derart optimiert, dass das PTV vollständig und homogen mit der notwendigen Dosis bestrahlt wird. Die Vorgabe einer homogenen Dosisverteilung im PTV ist allerdings eine Folge von Konvention und begrenztem Wissen um die Zusammenhänge. 3D-CRT und Untersuchungen zur Dosisescalation haben eine erneute Diskussion über diese Anforderung an die Bestrahlungsplanung angeregt. Ling et al. [26] schlagen eine inhomogene Dosisverteilung im PTV mit lokalen Dosisüberhöhungen zur besseren Tumorkontrolle vor. Die Fähigkeit von IMRT, inhomogene Dosisverteilungen zu realisieren, führt zu der Frage, nach welchen Kriterien (biological imaging) die Dosis verteilt werden soll (Dose Painting).

Unter anderem an der University of California, San Francisco (UCSF) wird bereits der Einsatz biologischer Bildgebung zur Bestrahlungsplanung untersucht [26]. Ein derartiges Dose Painting basiert auf MRI/MRS-Bildern des Cholin/Citrat-Verhältnisses, stellvertretend für das Tumorwachstum. Eine andere Möglichkeit ist die Darstellung von hypoxischen Arealen. Gebiete mit niedrigem pO_2 werden manuell mit Hilfe von PET oder NMR abgegrenzt und rein empirisch mit hohen Dosen bestrahlt. In der gleichen Weise könnte die Signalintensität eines FDG-PET-Bildes mit dem Tumorwachstum korreliert und ein IMRT-Plan auf die lokale Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) optimiert werden. Ein anderes Beispiel ist der Einsatz von PET-Tracern zum Nachweis einer Tumorrepopulation während der Strahlentherapie, um beispielsweise in diesen Regionen eine zusätzliche Dosis zu applizieren.

Das Schema in Abbildung 2.1 zeigt das Konzept des biologischen Zielvolumens (BTV) und beschreibt ein Szenario, in dem verschiedene biologische Informationen den Tumor charakterisieren und somit den Bestrahlungsplan beeinflussen. Das BTV wird anhand biologischer Bilder definiert und die einzelnen Regionen werden mit einer individuellen Dosis bestrahlt. Wie in Abbildung 2.1 dargestellt, bilden Regionen mit geringem pO_2 (^{18}F miso-PET), starkem Tumorwachstum (Cholin/Citrat-MRI/MRS) und starker Zellteilung (^{124}I UDR-PET), je nachdem welche Dose-Painting-Strategie angewendet wird, gemeinsam oder allein das BTV.

Biologische Zielvolumina

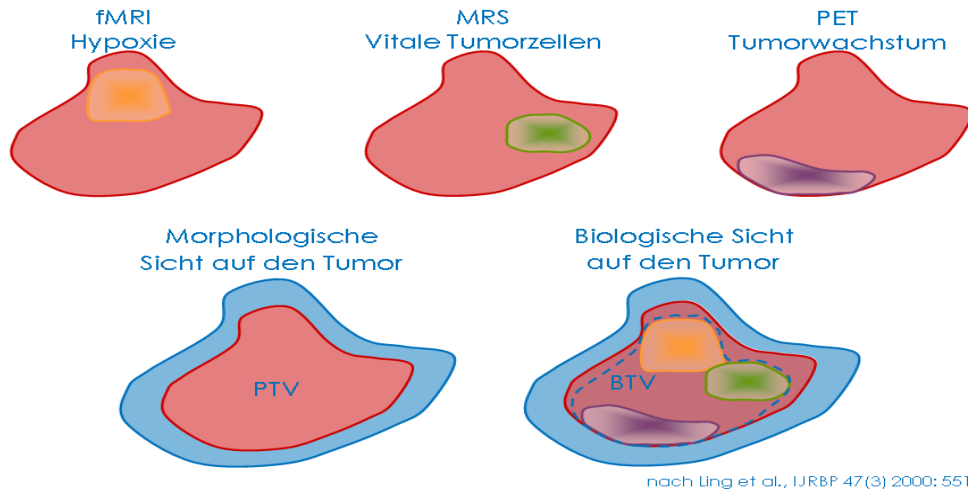


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung des biologischen Zielvolumens. Während zur Zeit das Zielvolumen durch GTV, CTV und PTV charakterisiert wird, liefert die biologische Bildgebung Informationen zur Definition des BTv zur gezielten Dosierung innerhalb des PTVs. Z. B.: Regionen mit geringem pO_2 , dargestellt durch PET- ^{18}F misu, Tumorwachstum aus MRI/MRS-Daten des Cholin/Citrat-Verhältnisses und Proliferation aus PET- ^{124}I UDR-Messungen. Quelle: [26].

Waren bisher die Anforderungen an das Bestrahlungsplanungssystem eine möglichst homogene Dosisverteilung in einem Zielvolumen, bei gleichzeitiger Schonung der Risikoorgane zu erreichen, so erfordert eine auf Dose Painting basierende Bestrahlungsplanung eine Optimierung der Dosis auf mehrere kleine Zielvolumina ($D_i(PTV_i)$).

Alber et al. [2] definierten als ersten Schritt in Richtung Dose Painting eine relative Dosiseffizienz $e(\vec{x})$. Diese weist jedem Punkt \vec{x} im Volumen einen Wert zu, welcher die Strahlenwirkung auf das Gewebe in diesem Punkt beschreibt. Anstatt eine Funktion $F(d(\vec{x}))$ ausschliesslich in Abhängigkeit von der Dosis zu minimieren, wird die Funktion $F(e(\vec{x})d(\vec{x}))$ in Abhängigkeit von Dosis und Dosiseffizienz minimiert. Dies hat zur Folge, dass in Volumenelementen mit geringer Effizienz die Dosis erhöht wird. $e(\vec{x})$ wiederum ist eine Funktion der Intensitätsverteilung eines biologischen Signals. Alber et al. schlagen

folgende lineare Effizienz-Funktion vor:

$$e(\vec{x}) = \begin{cases} \frac{1}{D_{\max}} \left(D_p + \frac{D_{\max} - D_p}{i_{\text{mean}} - i_{\max}} \right) & i \geq i_{\text{mean}} \\ 1 & i < i_{\text{mean}} \end{cases} \quad (2.3)$$

D_{\max} ist die maximale Dosis und D_p eine Dosisvorgabe, sowie entsprechend i_{\max} die maximale Intensität des biologischen Signals und i_{mean} der zugehörige Mittelwert. Bei einem Zungengrund-Karzinom wurde ein Fmiso-PET mit einem CT fusioniert und die Dosisvorgabe $D_p = 70$ Gy, bzw. die Dosiseskulation $D_{\max} = 87.5$ Gy gesetzt.

Eine Zielfunktion, die das Signal einer ^{18}F -FDG-PET-Studie auswertet wurde von Das et al. [8] veröffentlicht. Sie basiert auf der Wachstumsfunktion für Tumorzellen, die gleich einer vom PET-Signal abhängigen Funktion gesetzt wird:

$$\frac{1}{N_i} \left(\frac{dN_i}{dt} \right) = f(\text{PET}_i) \quad (2.4)$$

$f(\text{PET}_i)$ ist eine experimentell zu bestimmende Funktion, die das PET-Signal auf die Proliferation im Voxel i abbildet. N_i ist die Zahl der klonogenen Zellen im Voxel i zur Zeit t . Kombiniert man diese Funktion mit dem exponentiellen strahleninduzierten Zelltod, so ergibt sich

$$N_i = N_{i,0} e^{f(\text{PET}_i)t - \alpha d_i}, \quad (2.5)$$

mit dem experimentell bestimmten Zellüberlebens-Exponenten α und der Dosis d_i im Voxel i . $N_{i,0}$ ist die Zahl der klonogenen Zellen vor der Bestrahlung und N_i die Zahl der klonogenen Zellen zum Zeitpunkt t nach der Bestrahlung. Setzt man den Exponenten in Gleichung 2.5 gleich Null, erhält man:

$$d_i = T f(\text{PET}_i) / \alpha \quad (2.6)$$

In der Theorie beschreibt $\{d_i(f(\text{PET}_i))\}$ die Dosisverteilung, die zu einer gleichmäßigen Wachstumsverzögerung der klonogenen Zellen um T führt. Es ist anzumerken, dass das exponentielle Wachstumsgesetz in Gleichung 2.5 nur im frühen Tumorstadium gilt. Wie Alber et al. [2], setzten auch Das et al. einen linearen Zusammenhang zwischen Dosis und PET-Intensität an. Das et al. leiteten folgende Dosisverteilung aus dem FDG-PET-Signal ab: Bereiche mit Signal-Intensität kleiner 25% werden mit 70 Gy und Bereiche mit

Signalintensität größer 75% werden mit 91 Gy bestrahlt. Der Bereich zwischen 25% und 75% wird proportional zur Signalintensität aufgeteilt.

Den Zusammenhang zwischen FDG-PET-Aktivität und der Zelldichte nutzt Zhou et al. [34] zur Entwicklung eines funktionellen EUD-Konzepts (fEUD). Die von A. Niemierko [30] eingeführte EUD (equivalent uniform dose) bestimmt sich durch die gleiche Zellüberlebensrate (survival fraction, SF) wie die zugehörige inhomogene Dosisverteilung:

$$\text{SF}(\text{EUD}) = \text{SF}(D(\vec{x})) \quad (2.7)$$

Betrachtet man ein Partialvolumen V_i mit lokaler Zelldichte $\rho_i(\vec{x})$ des Zielvolumens und die Dosisverteilung ($\{D_i(\vec{x})\}$) erhält man nach Niemierko folgende EUD:

$$\text{EUD} = D_{\text{ref}} \cdot \ln \left\{ \frac{\left[\sum_{i=1}^N V_i \rho_i (\text{SF}_2)^{\frac{D_i}{D_{\text{ref}}}} \right]}{\sum_{i=1}^N V_i \rho_i} \right\} / \ln(\text{SF}_2) \quad (2.8)$$

D_{ref} ist eine Referenzdosis und SF_2 die Überlebensfunktion bei 2 Gy. Mit einem einfachen exponentiellen Zellüberlebensmodell gilt:

$$\text{SF}(D) = \exp\left(-\frac{D}{D_0}\right); \quad \text{SF}_2 = \text{SF}(D) = \exp\left(-\frac{D_{\text{ref}}}{D_0}\right) \quad (2.9)$$

Geht man von der diskreten Zelldichte ρ_i zu einer kontinuierlichen Dosisverteilung $\rho(\vec{x})$ über, wird die EUD zu:

$$\text{EUD} = -D_0 \ln \left\{ \frac{\int \int \int_{\vec{x} \in \text{Tumor}} \rho(\vec{x}) e^{-D(\vec{x})/D_0} d\vec{x}}{N_0} \right\} \quad (2.10)$$

In einer einfacheren Annahme betrachteten Zhou et al. die Zelldichte als proportional zu einem FDG-PET-Signal $A(\vec{x})$ und definierten das fEUD:

$$\text{fEUD} = -D_0 \ln \left\{ \frac{\int \int \int_{\vec{x} \in \text{Tumor}} A(\vec{x}) e^{-D(\vec{x})/D_0} d\vec{x}}{N_A} \right\} \quad (2.11)$$

mit

$$N_a = \int \int \int_{\vec{x} \in \text{Tumor}} A(\vec{x}) d\vec{x} \quad (2.12)$$

Anhand der PET-Aufnahmen und der Bestrahlungspläne mehrerer Patienten verglichen Zhou et al. die Werte von EUD und fEUD. Ein vom fEUD abgeleitetes DFH (dose function histogram) korreliert die Dosisverteilung mit der Intensitätsverteilung des PET-Signals.

$$dDFH(D) = \frac{\int \int \int_{D(\vec{x})=D, \vec{x} \in \text{Tumor}} A(\vec{x}) d\vec{x}}{\int \int \int_{x \in \text{Tumor}} A(\vec{x}) d\vec{x}} \quad (2.13)$$

Je besser sich DVH und DFH überlagern, desto besser folgt die inhomogene Dosisverteilung der inhomogenen Intensitätsverteilung des PET-Signals.

S. Bentzen [3] vergleicht Dose Painting mit dem bei Kindern beliebten „Malen nach Zahlen“ (dose-painting by numbers). Der lineare Zusammenhang zwischen Dosis und Signalintensität ist nur eine erste Näherung. Die Frage nach den exakten Funktionen $e_i(\vec{x})$ bzw. $d_i(f(\text{PET}_i))$, d. h. nach dem funktionellen Zusammenhang zwischen Biosignal und Dosisvorgabe, ist bis jetzt noch nicht geklärt.

In dieser Arbeit wird anhand von einfachen Teststrukturen bis hin zu komplexen, realen Fällen untersucht, wie gut das von M. Hartmann [16] entwickelte inverse Monte-Carlo-Bestrahlungsplanungssystem IKO eine vorgegebene inhomogene Dosisverteilung realisieren kann. Der Zusammenhang zwischen Dosis und Biosignal wird hier noch nicht untersucht.

Kapitel 3

Material und Methoden

3.1 IKO: Inverse Kernel-Optimierung

IKO ist ein von M. Hartmann [16], L. Bogner [wird veröffentlicht] und Z. Morávek [wird veröffentlicht] an der Universität Regensburg entwickeltes Bestrahlungsplanungssystem für die IMRT. Es ist eine Weiterentwicklung von IMCO₊₊ [17] und verwendet als Dosisberechnungsalgorithmus (doseengine) die IKO-Doseengine auf der Grundlage von XVMC (siehe Kap. 3.1.3). Als Optimierungsalgorithmen (searchengine) stehen das Gradientenverfahren CFSQP [25] und ein Simulated-Annealing-Algorithmus zur Verfügung (siehe Kap. 3.1.2).

Mit Hilfe des kommerziellen Bestrahlungsplanungssystems TMS[®] (Nucletron) werden vom Arzt Zielvolumen und Risikoorgane definiert. Danach werden Isozentrum, Einstrahlwinkel und Bestrahlungsfelder so bestimmt, dass das Zielvolumen vollständig bestrahlt wird. Per DICOM*-Datensatz werden CT-Daten, Bestrahlungsplan und VOIs nach IKO exportiert. Mit XVMC werden in einem Präprozess die Inversen Kernel (IK) berechnet. Dabei zerlegt der IKO-Dosisalgorithmus die Strahlmodulationsebene (BMP) in eine Matrix aus Teilstrahlen (Bixel). Merkt man sich - auf der virtuellen Reise eines Photons oder Elektrons durch den Patientenkörper - jede Energiedeposition im zugehörigen Voxel i , sowie das Matrixelement j der BMP, so erhält man eine Matrix IK_{ij} , in der jedem Voxel

*DICOM = Digital Imaging and Communications in Medicine

i der Dosisbeitrag des Teilstrahls j zugeordnet ist. Multipliziert man die Matrix IK_{ij} mit einem Gewichtungsvektor \vec{w}_j , erhält man einen Dosisvektor \vec{D}_i , der die Dosis in jedem Voxel i enthält:

$$\begin{aligned}\vec{D} &= \text{IK} \cdot \vec{w}_j \\ D_i &= \sum_j \vec{w}_j \text{IK}_{ij}\end{aligned}\quad (3.1)$$

Die Genauigkeit des IKO-Dosisberechnungsalgorithmus hängt somit von der Genauigkeit der Monte-Carlo-Simulation ab. Ziel der Bestrahlungsoptimierung ist eine homogene, hohe Dosis im Zielvolumen, sowie eine Minimierung der Dosis in den Risikoorganen. Dazu werden Nebenbedingungen in Form von minimaler/maximaler Dosis im Zielvolumen und Dosis-Volumen-Constraints für die Risikoorgane definiert.

Um IKO an die Ansprüche des Dose Painting anzupassen wurde die Zielfunktion derart modifiziert, dass mehrere Volumina gleichzeitig als Zielvolumen definiert werden können. Bisher war nur die Definition von einem Zielvolumen vorgesehen. Desweiteren besteht die Möglichkeit, die Zielfunktion derart zu erweitern, dass steile Fluenzgradienten in den Modulationsebenen bestraft werden (siehe Kap. 3.1.1.3) [5]. IKO optimiert die Fluenzmodulationen (Intensitätsmodulationen) der einzelnen Bestrahlungsfelder.

Diese werden wiederum per DICOM-Datei an den Segmentierer IMFAST[®] (siehe Kap. 3.1.4) übergeben, der an die Fluenzen eine bestrahlbare Anzahl von Strahlsegmenten annähert. Der segmentierte Plan kann anschließend per DICOM an TMS[®] zurückgeschickt werden, wo anhand einer endgültigen Dosisberechnung mit einem zertifizierten Dosisalgorithmus (Pencil Beam oder Collapsed Cone) der Plan zur Bestrahlung akzeptiert werden kann.

3.1.1 Zielfunktionen

3.1.1.1 Physikalische Zielfunktionen

Das Ziel der homogenen Bestrahlung des Zielvolumens bei gleichzeitiger Schonung des Risikoorgans wird durch die physikalische Zielfunktion abgebildet. Die Zielfunktion in IKO optimiert sowohl die Dosisverteilung in den PTVs als auch in den OARs.

Um IKO an die neuen Herausforderungen wie Dose Painting anzupassen, wurde die Zielfunktion auf mehrere PTVs erweitert. Die physikalische Zielfunktion lässt sich als Summe der Zielfunktionen für PTVs und der Zielfunktionen für OARs darstellen:

$$f^{\text{phy}} = \sum_i p_i^{\text{PTV}} f_i^{\text{PTV}} + \sum_j p_j^{\text{OAR}} f_j^{\text{OAR}} \quad (3.2)$$

p_i^{PTV} und p_j^{OAR} sind Gewichtungs- oder Bestrafungsfaktoren für PTV_i und OAR_j . f_i^{PTV} und f_j^{OAR} sind die Zielfunktionen für PTV_i bzw. OAR_j . Die Nebenbedingungen für ein PTV werden in Form von Dosisminimums- und Dosismaximumsbedingungen (D_{\min}/D_{\max}) formuliert. Als Zielfunktion für ein PTV erhält man:

$$f^{\text{PTV}} = \frac{1}{N^{\text{PTV}}} \left[\sum_{i=1}^{N^{\text{PTV}}} (D_i - D_0^{\text{PTV}})^2 \Theta(D_{\min} - D_i) + \sum_{i=1}^{N^{\text{PTV}}} (D_i - D_0^{\text{PTV}})^2 \Theta(D_i - D_{\max}) \right] \quad (3.3)$$

N^{PTV} ist die Anzahl der Voxel im PTV. Die Stufenfunktionen $\Theta(D_{\min} - D_i)$ und $\Theta(D_i - D_{\max})$ mit den Eigenschaften

$$\Theta(D_{\min} - D_i) = \begin{cases} 1, & D_i < D_{\min} \\ 0, & D_i \geq D_{\min} \end{cases} \quad (3.4)$$

bzw.

$$\Theta(D_i - D_{\max}) = \begin{cases} 1, & D_i > D_{\max} \\ 0, & D_i \leq D_{\max} \end{cases} \quad (3.5)$$

haben zur Folge, dass nur PTV-Voxel berücksichtigt werden, deren Dosis eine der Nebenbedingungen verletzt. Um die Zielfunktion differenzierbar zu machen, werden die Stufenfunktionen mit Hilfe der Fehlerfunktion (errorfunction) angeglichen:

$$\Theta(D_{\min} - D_i) = 0.5 - 0.5 \operatorname{erf} \left[-\sigma \left(1 - \frac{D_i}{D_{\min}} \right) \right] \quad (3.6)$$

$$\Theta(D_i - D_{\max}) = 0.5 - 0.5 \operatorname{erf} \left[-\sigma \left(1 - \frac{D_i}{D_{\max}} \right) \right] \quad (3.7)$$

Mit Hilfe von σ lässt sich die Steilheit der Stufenfunktion bestimmen. Die Nebenbedingungen für die Risikoorgane werden im Allgemeinen in Form von Dosis-Volumen-Bedingungen formuliert. Zwar ist auch die Verwendung von D_{\min}/D_{\max} -Bedingungen möglich, jedoch

führt diese - insbesondere bei parallel organisierten Risikoorganen - nicht zu den gewünschten, klinisch sinnvollen Ergebnissen. Beim Dosis-Volumen-Constraint wird zusätzlich zur Toleranzdosis ein Volumen angegeben, in dem eine höhere Dosis toleriert wird. Welche Voxel zu diesem Volumen gehören ist nicht festgelegt. Wertet man das DVH der aktuellen Dosisverteilung nach einem Optimierungsschritt aus, kann man jedem Dosiswert D_{OG} ein Volumen V_{\max}^{OAR} zuordnen. Die Dosis-Volumen-Bedingung ist erfüllt, wenn D_{OG} kleiner als D_0^{OAR} ist. Auch bei den Zielfunktionen der OARs werden nur die Voxel berücksichtigt, die mindestens eine Nebenbedingung verletzen. Als Zielfunktion für ein OAR erhält man somit:

$$f^{\text{OAR}} = \frac{1}{N^{\text{OAR}}} \sum_{i=1}^{N^{\text{OAR}}} (D_i - D_0^{\text{OAR}})^2 \Theta(D_i - D_0^{\text{OAR}}) \Theta(D_{OG} - D_i) \quad (3.8)$$

Für die Stufenfunktionen $\Theta(D_i - D_0^{\text{OAR}})$ und $\Theta(D_{OG} - D_i)$ gelten die gleichen Regeln wie bei den PTVs. Da zur Schonung der Risikoorgane die Dosis möglichst gering sein soll, wird ein zusätzlicher Term eingeführt, der eine niedrige Dosis belohnt:

$$f^{\text{OAR}} = \frac{p}{N^{\text{OAR}}} \sum_{i=1}^{N^{\text{OAR}}} (D_i)^2 \quad (3.9)$$

p ist ein Gewichtungsfaktor. Negative Fluenzen werden durch die Bedingung $w_j \geq 0$ ausgeschlossen.

3.1.1.2 Biologische Zielfunktionen

Neben den physikalischen Zielfunktionen, die auch in kommerziellen Bestrahlungssystemen verwendet werden, gibt es biologische Zielfunktionen, die die Antwortreaktion von Tumor und Normalgewebe auf eine Bestrahlung berücksichtigen. Bei einer rein physikalischen Bewertung hat eine lokale Unterdosierung (cold spot) nur eine geringe Auswirkung auf die Zielfunktion, obwohl dies ein Überleben klonogener Zellen zur Folge hat. Eine Bewertung der gleichen Dosisverteilung anhand einer biologischen Zielfunktion hätte z.B. eine deutliche Verringerung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) zur Folge. Neben der TCP erhält man aus biologischen Modellen die Normalgewebe-Komplikationswahrscheinlichkeit (NTCP) und P_+ .

Das Konzept der EUD (equivalent uniform dose) ist eine Vorstufe zur biologischen Zielfunktion. Die EUD wurde erstmals von A. Niemierko [30] vorgeschlagen und beschränkt sich ausschliesslich auf Tumorgewebe. Sie ist die biologisch äquivalente Dosis, die bei homogener Bestrahlung die gleiche Wirkung hat. Grundlage des von Niemierko entwickelten Modells ist das linearquadratische Zellüberlebensmodell. Dabei wird angenommen, dass die Antwort R eines biologischen Systems durch ein Potenzgesetz beschrieben werden kann: $R = kS^a$. S ist ein Maß für die Dosis und k und a sind Parameter, die Kopplungsgrad und -stärke des Systems beschreiben. Per Definition ist die Reaktion auf eine bestimmte heterogene Dosisverteilung gleich der Antwort auf die EUD:

$$\begin{aligned} \text{EUD}^a &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N D_i^a \\ \text{EUD} &= \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N D_i^a \right)^{\frac{1}{a}} \end{aligned} \quad (3.10)$$

Dabei ist D_i die Dosis im Voxel i und a ein gewebespezifischer Parameter.

Zur Zeit sind in IKO keine biologischen Zielfunktionen implementiert, da diese wegen des komplexen Suchraums Simulated Annealing als Optimierungsalgorithmus benötigen.

3.1.1.3 Glättungsconstraint

Der Glättungsconstraint ist eine Nebenbedingung die eine spätere Segmentierung (siehe Kap. 3.1.4) der optimierten Fluenzen $\psi(x)$ erleichtern soll. $\psi(x)$ ist die Teilchen- oder Energiefluenz, je nachdem wie die inversen Kernel berechnet wurden. Aufgabe des Glättungsconstraints ist es, glatte Fluenzen gegenüber Fluenzen mit starken Fluenzgradienten zu bevorzugen [5]. Die Inhomogenität einer Fluenz wird durch die Zahl der lokalen Extrema und durch den Fluenzgradienten charakterisiert. Dadurch, dass in einem lokalen Extremum alle Gradienten der Fluenz null sind, erfüllt folgende Funktion unsere Forderung, wenn $\alpha \ll \beta$:

$$f^{\text{smooth}} = \sum_i^{N_{\text{Segmente}}} \frac{1}{\alpha + \beta \cdot \sum_{j=1}^2 \left(\frac{\partial \psi(x_1^i, x_2^i)}{\partial x_j^i} \right)^2} \quad (3.11)$$

Dadurch wird jedes Feld einer Fluenzmatrix bestraft, dessen totaler Differentialquotient ungefähr null ist. Zusätzlich werden Gradienten durch die Funktion

$$f^{\text{gradient}} = \gamma \cdot \sum_i^{N^{\text{Segmente}}} \sum_{j=1}^2 \left(\frac{\partial \psi(x_1^i, x_2^i)}{\partial x_j^i} \right)^2 \quad (3.12)$$

bestraft. Der Gradient in einem Punkt (i, j) wird durch den Differenzenquotienten

$$\frac{\partial \psi(x_1^i, x_2^i)}{\partial x^1} = \frac{\psi^1(x_{i+1}^1, x_j^2) - \psi^1(x_{i-1}^1, x_j^2)}{dx} \quad (3.13)$$

angenähert. Die Gleichungen 3.11 und 3.12 werden zur Zielfunktion addiert.

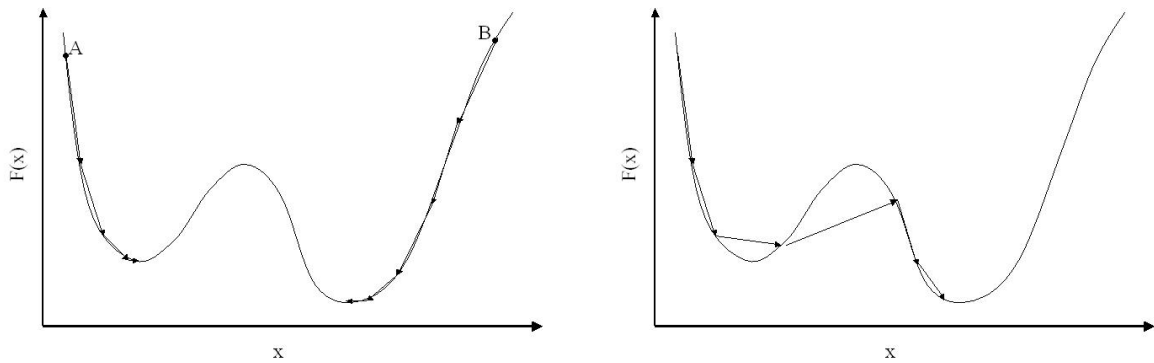
3.1.2 Optimierungsmethoden

3.1.2.1 Deterministische Optimierungsalgorithmen

In IKO sind sowohl deterministische als auch stochastische Optimierungsmethoden implementiert. Deterministische Algorithmen zeichnen sich dadurch aus, dass jeder Optimierungsschritt eindeutig vorgegeben ist. Eine deterministische Methode ist das Gradientenverfahren, das nach dem Prinzip des steilsten Abstiegs im Suchraum arbeitet. Das Gradientenverfahren basiert auf der Tatsache, dass der Gradient einer Funktion immer in Richtung eines Minimums zeigt. Zur Berechnung eines Iterationsschrittes werden lediglich der Funktionswert und der zugehörige Gradient an einem beliebigen Punkt benötigt. Der Vorteil liegt in der schnellen Berechnung einer einzelnen Iteration. Allerdings sind dabei, je nach Problem, relativ viele Iterationsschritte notwendig. Sobald die zu minimierende Funktion lokale Minima aufweist kann es passieren, dass die Optimierung in einem dieser lokalen Minima hängen bleibt und somit das globale Minimum auch nach beliebig vielen Iterationen nicht erreicht wird. Die linke Grafik in Abbildung 3.1 veranschaulicht ein derartiges Problem und macht deutlich, dass das Ergebniss eines Optimierungsprozesses vom Startwert abhängt. In IKO wurde das Gradientenverfahren CFSQP [25] implementiert.

3.1.2.2 Stochastische Optimierungsalgorithmen

Als stochastische Optimierungsmethode wurde von M. Hartmann [16] ein Simulated-Annealing-Algorithmus entwickelt. Im Unterschied zum deterministischen Verfahren wird



Gradientenmethode

Simulated Annealing

Abbildung 3.1: *Minimumssuche mit Gradientenverfahren und Simulated Annealing bei einer eindimensionalen Funktion.*

bei stochastischen Methoden auch eine Verschlechterung der Zielfunktion mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit toleriert. Dadurch ist es möglich, das globale Minimum, trotz eventuell vorhandener lokaler Minima, zu finden. Simulated Annealing ist ein in der Physik weit verbreiteter Algorithmus, der unter anderem für die Berechnung von Spingläsern eingesetzt wurde. Die Idee hinter Simulated Annealing ist das langsame Abkühlen eines Systems. Dadurch wird erreicht, dass das System einen geordneten, energetisch niedrigst möglichen Zustand einnimmt. Die rechte Grafik in Abbildung 3.1 zeigt das Prinzip von Simulated Annealing an einem eindimensionalen Fall. Da der Simulated-Annealing-Algorithmus in der mir zur Verfügung stehenden Version von IKO noch nicht implementiert war, wurden alle Optimierungen mit dem Gradientenverfahren durchgeführt.

3.1.3 Dosisberechnung mit XVMC

Da leistungsfähige Computer erst seit kurzem zum Alltag gehören, ist die Dosisberechnung eine der schwierigsten Herausforderungen bei einem Planungssystem. Aus diesem Grund wurden verschiedene Dosisberechnungsalgorithmen entwickelt, die in akzeptabler Zeit eine hinreichend genaue Dosisberechnung ermöglichen. Zu den bekanntesten und in

kommerziellen Planungssystemen generell eingesetzten Algorithmen gehören Pencil Beam [1, 7] und zunehmend auch Collapsed Cone [1]. Jeraj et al. [20] zeigten, dass ein Optimierungsalgorithmus den Fehler einer Dosisberechnung verstärkt (Konvergenzfehler). Wird beispielsweise die Dosis in einem Volumenelement zu gering berechnet, so wird der Optimierer die Fluenzen erhöhen, die zu dieser Dosis beitragen. Das Ergebnis ist eine Überdosierung. Entsprechendes gilt natürlich auch umgekehrt für eine zu hoch berechnete Dosis.

Der von M. Fippel entwickelte Monte-Carlo-Code für Photonen, XVMC (X-ray Voxel Monte Carlo) [9] basiert auf dem von Kawrakow et al. entwickelten MC-Code für Elektronen [21, 11]. Letzterer wird in XVMC auch für die Simulation der Sekundärelektronen verwendet. Die Trajektorien eines Elektrons werden zunächst in Wasser durch mehrfache, elastische Streuung simuliert [22]. Anschließend werden diese Trajektorien auf den inhomogenen CT-Würfel übertragen. Die Strecke zwischen zwei Wechselwirkungen wird in Abhängigkeit von der Elektronendichte skaliert. Zur Varianzreduktion wird die Wassertrajektorie mehrmals auf den CT-Würfel angewendet, wobei Eintrittspunkt und -winkel variieren. Die Genauigkeit der Dosisberechnung hängt von der Zahl der simulierten Photonen ab. Es konnte gezeigt werden, dass VMC für Elektronen 30-40 mal schneller ist als der alternative EGS4-Code (elektron gamma shower, Version 4). Die Anfangsenergie wird aus einer durch Tiefendosiskurven (TDK) im Wasserphantom kalibrierten Verteilung gewählt. In unserem Fall wurde das Strahlerkopfmodell VEFM [10] von M. Hartmann [16] an einen am Klinikum der Universität Regensburg betriebenen Beschleuniger angepasst (siehe Kap. 3.1.3.2).

3.1.3.1 Wechselwirkungen mit Photonen

Die Wahrscheinlichkeit $P(z)$, dass die Strecke zwischen zwei Wechselwirkungen kleiner als z ist, wird durch die Funktion

$$P(z) = 1 - e^{-\mu(\rho, E)z} \quad (3.14)$$

beschrieben. $\mu(\rho, E)$ ist der Gesamtschwächungskoeffizient in Abhängigkeit von der Masendichte ρ und der Photonenenergie E . Bei den in der Strahlentherapie verwendeten

Energien treten vor allem Comptonstreuung und Paarbildung auf. $\mu(\rho, E)$ kann also unterteilt werden in den Compton-Wechselwirkungsquerschnitt μ_c und den Paarbildungs-Wechselwirkungsquerschnitt μ_p :

$$\mu_c(\rho, E) = \mu_c^w(E) \frac{n_e(\rho)}{n_e^w} \quad (3.15)$$

$$\mu_p(\rho, E) = \mu_p^w(E) f_r(\rho) \frac{\rho}{\rho^w} \quad (3.16)$$

$n_e(\rho)$ und n_e^w sind die Elektronendichten im Medium mit Massendichte ρ und im Wasser, ρ^w ist die Massendichte von Wasser. Die Dichteabhängigkeit von $\mu(\rho, E)$ ist durch $f_r(\rho)$ gegeben. Beschreibt man die effektive Wegstrecke z^{eff} durch

$$z^{\text{eff}}(E) = \sum_{\text{Trajektorie}} \left(\frac{\mu_c^w(E) n_e(\rho)}{\mu^w(E) n_e^w} + \frac{\mu_p^w(E)}{\mu^w(E)} f_r(\rho) \frac{\rho}{\rho^w} \right) \cdot z \quad , \quad (3.17)$$

mit $\mu^w(E) = \mu_c^w(E) + \mu_p^w(E)$, kann man die Gleichung 3.14 schreiben als

$$P(z^{\text{eff}}(E)) = 1 - e^{-\mu^w(E) z^{\text{eff}}(E)} \quad . \quad (3.18)$$

z^{eff} hängt von allen Dichten entlang der Trajektorie ab und muss durch Ray-Tracing bestimmt werden. Für eine gegebene Photonenenergie bestimmt sich $z^{\text{eff}}(E)$ durch:

$$\begin{aligned} z^{\text{eff}}(E) &= -\frac{1}{\mu^w(E)} \ln(1 - \xi') \\ &= -\frac{1}{\mu^w(E)} \ln(\xi) \end{aligned} \quad (3.19)$$

Die Art der Wechselwirkung wird über die Wahrscheinlichkeiten

$$P_c(\rho, E) = \frac{1}{\mu(\rho, E)} \mu_c(\rho, E), \quad (3.20)$$

$$P_p(\rho, E) = \frac{1}{\mu(\rho, E)} \mu_p(\rho, E) \quad (3.21)$$

für Comptonstreuung und Paarbildung bestimmt. Ist der Wechselwirkungstyp festgelegt, müssen Energien und Streuwinkel der Sekundärteilchen bestimmt werden. Die Comptonstreuung wird in XVMC durch den gleichen Algorithmus beschrieben wie beim EGS4-Code [29]. Sekundärteilchen sind ein Elektron und ein Photon. Das Comptonelektron

wird durch den VMC-Elektronenalgorithmus beschrieben, während für das Photon erneut XVMC aufgerufen wird. Der Prozess wird gestoppt, sobald ein Teilchen das Patientenvolumen verlässt oder die Teilchenenergie unterhalb einer Energie p_{cut} liegt. Die Wahl von p_{cut} beeinflusst das Ergebnis nur geringfügig, da die meisten Photonen-Prozesse durch Verlassen der Patientengeometrie abgebrochen werden.

Analog zur Comptonstreuung wird auch bei der Paarbildung der gleiche Algorithmus wie bei EGS4 verwendet. Sekundärteilchen sind ein Elektron und ein Positron. Aufgrund der im verwendeten Energiebereich geringen Unterschiede zwischen Positronen- und Elektronen-Strahlungs-Bremsvermögen, werden beide durch den VMC Code für Elektronen simuliert.

Wie bei anderen Bestrahlungsplanungssystemen ist auch bei XVMC eine CT-Studie des Patienten Grundlage für die Dosisberechnung. Diese CT-Bilder liefern bereits Schwächungskoeffizienten für jedes Volumenelement (Voxel) in Form von Hounsfieldwerten[†]. Den Zusammenhang zwischen Hounsfieldwert H und der Massendichte ρ in einem Voxel erhält man durch Interpolation experimenteller Daten, wenn die mittlere Energie des CTs bekannt ist [21]. Die Gleichungen 3.15 und 3.16 liefern die Abhängigkeit von $\mu_c(\rho, E)$ und $\mu_p(\rho, E)$ von der Elektronendichte $n_e(\rho)$ und der Funktion $f_r(\rho)$. Trägt man $\frac{n_e(\rho)}{n_e^w}$ gegen $\frac{\rho}{\rho^w}$ für gewebetypische Werte (ICRU 46) auf und interpoliert durch zwei Geraden, erhält man folgenden Zusammenhang [9]:

$$\frac{n_e(\rho)}{n_e^w} = \begin{cases} \frac{\rho}{\rho^w} & ; \rho \leq \rho^w \\ 0.85 \frac{\rho}{\rho^w} + 0.15 & ; \rho \geq \rho^w \end{cases} \quad (3.22)$$

Mit dieser Funktion werden die Hounsfieldwerte auf die Elektronendichte abgebildet.

3.1.3.2 Das Strahlerkopfmodell VEFM

Um den Rechenaufwand so gering wie möglich zu halten, unterscheidet man zwischen patientenabhängigem und patientenunabhängigem Volumen. Der patientenabhängige Bereich beginnt bei den sekundären X- und Y-Kollimatoren und muss für jede Dosisberechnung

[†]Die Hounsfieldwerte sind definiert durch den Schwächungskoeffizienten μ im Voxel und den Schwächungskoeffizienten μ_w von Wasser: $H = \frac{\mu - \mu_w}{\mu_w} \cdot 1000$,

erneut simuliert werden. Der Bereich oberhalb der Kollimatoren ist bei allen Berechnungen identisch und muss daher nur einmal simuliert werden. Das Strahlerkopfmodell VEFM (virtual energy fluence model) ist ein von Fippel et al. [10] speziell für XVMC entwickeltes Modell zur Beschreibung der Photonen- und Elektronenverteilung eines klinischen Beschleunigers. Es basiert auf den gemessenen Dosisverteilungen in Wasser und Luft, sowie auf den technischen Daten des Geräts. VEFM wurde für 6 MV Photonenstrahlung in XVMC implementiert [16].

Betrachtet man die technische Seite eines Beschleunigers oberhalb der Kollimatoren, kann man die Strahlung in drei Gruppen einteilen: (1) Primärphotonen der ersten Streufolie, (2) Streuphotonen von Primärkollimator und Ausgleichskörper und (3) Elektronenkontamination. VEFM besteht aus einer Elektronen- und einer Photonenquelle mit relativen Anteilen P_e für Elektronen und P_γ für Photonen, die die Bedingung

$$P_e + P_\gamma = 1 \quad (3.23)$$

erfüllen. Bei klinisch genutzten Linearbeschleunigern ist der Elektronenanteil im Photonenmodus gering, weshalb die Photonenquelle der wichtigste Teil bei VEFM ist. VEFM besteht aus zwei Photonenquellen mit relativen Anteilen P_0 und P_S für Primärphotonen der Streufolie und Streuphotonen des Ausgleichskörpers (siehe Abb. 3.2), die die Bedingung

$$P_0 + P_S = 1 \quad (3.24)$$

erfüllen.

Das Bremsstrahlungstarget erzeugt aus dem nadelförmigen, monoenergetischen Elektronenstrahl durch Bremsstrahlung einen energieverteilten Photonenstrahl mit virtuellem Fokus z_0 und einem lateral gaußverteilten Startort mit Standardabweichung σ_0 . Im Ausgleichskörper wird der Strahl durch gezielte Absorption homogenisiert. Den dabei entstehenden Streuphotonen kann der virtuelle Fokus z_s mit der zugehörigen Gauß-Verteilung mit Standardabweichung σ_s zugeschrieben werden. Das Photonenenergiespektrum eines klinischen Beschleunigers kann durch folgende analytische Funktion mit wenigen freien

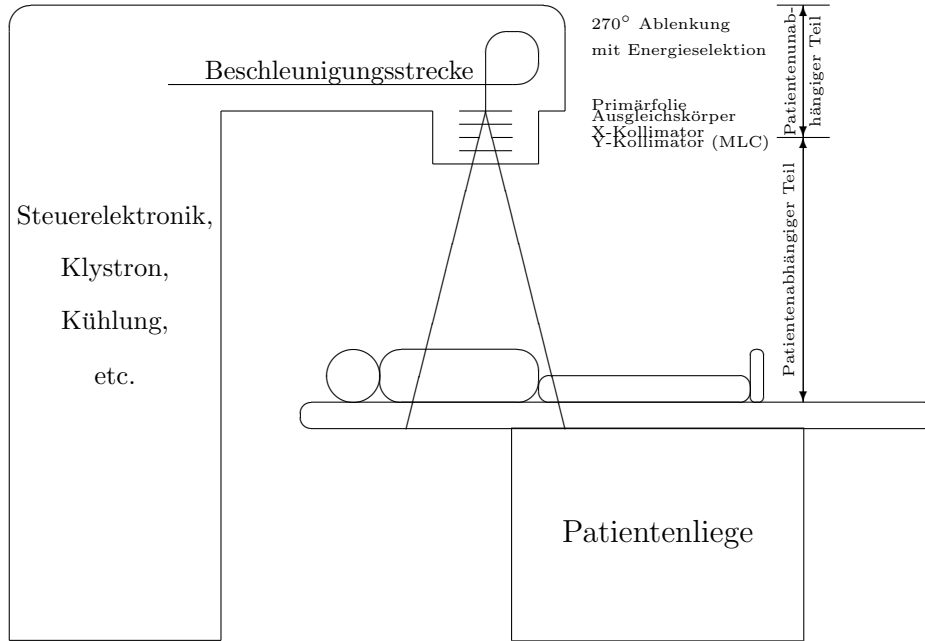


Abbildung 3.2: Schematische Zeichnung eines klinischen Linearbeschleunigers.

Parametern angepasst werden:

$$\int_{E_{\min}}^{E_{\max}} dE p(E) = dEN E^{-bE}, \quad E_{\min} \leq E \leq E_{\max} \quad (3.25)$$

Der Normierungsfaktor N wird über

$$\int_{E_{\min}}^{E_{\max}} dE p(E) = 1 \quad (3.26)$$

festgelegt. E_{\min} und E_{\max} sind minimale und maximale Photonenenergie. Die wahrscheinlichste Energie E_p und die mittlere Energie $\langle E \rangle$ können durch die Parameter l und b angepasst werden:

$$E_p = \frac{l}{b}, \quad \langle E \rangle = \frac{l+1}{b} \quad (3.27)$$

Die Gleichung für $\langle E \rangle$ gilt nur exakt, wenn die Integrationsgrenzen in den Gleichungen 3.25 und 3.26 als $E_{\min} = 0$ und $E_{\max} = +\infty$ gesetzt werden.

Verglichen mit den Photonen ist der Anteil an Elektronen zwar gering (Größenordnung 1% und weniger), aber wegen ihrer geringen Energie sind sie an der Oberfläche

norm	Normalisierungsfaktor	0.068
l	spektraler Parameter l	0.687
b	spektraler Parameter b /MeV ⁻¹	0.856
E_{\min}	Minimale Energie des Spektrums /MeV	0.25
E_{\max}	Maximale Energie des Spektrums /MeV	6.50
P_e	Elektronenkontaminationsanteil	0.00534

Tabelle 3.1: *Parameter zur Anpassung von VEFM an einen klinischen Beschleuniger.*
Quelle: [16]

wirksam. Deshalb wird der Elektronenbeitrag durch eine kreisförmige Quelle in der Ausgleichskörperebene ($z_s = z_e$) angenähert. Die Energieverteilung der Elektronen wird durch folgende Funktion beschrieben:

$$p(E_e)dE_e = N_0 e^{-\frac{E_e}{\langle E_e \rangle}} dE_e; \quad E_{\min} \leq E \leq E_{\max} \quad (3.28)$$

Die mittlere Energie ist:

$$\langle E_e \rangle \approx 0.13E_{\text{nom}} + 0.55 \text{ MeV} \quad (3.29)$$

E_{nom} ist die nominelle Energie des Photonenstrahls.

In Tabelle 3.1 sind die von M. Hartmann ermittelten Werte für die oben erwähnten, freien Parameter zusammengefasst.

3.1.4 Segmentierung mit IMFAST

Im Gegensatz zur 3D-CRT hat die IMRT die Möglichkeit, nicht nur die Feldgrenzen, sondern auch die Fluenzen der einzelnen Felder zu modulieren, um somit die Dosisverteilung besser an den Tumor anzupassen. Dazu wird der Strahlquerschnitt in eine Matrix aus Teilstrahlen zerlegt, deren Einträge die Intensitäten der einzelnen Bixel sind. Mit Hilfe einer Segmentierungssoftware wird diese Matrix durch eine Linearkombination von Einheitsmatrizen dargestellt (Abb. 3.3). Die in dieser Arbeit verwendete Segmentierungssoftware IMFAST[®] von Siemens optimiert die Einheitsmatrizen bezüglich der Realisierbarkeit durch einen Multileafkollimator (MLC) und bezüglich weiterer Randbedingungen,

Methode	:	Standard optimal
Flussberechnung	:	Primär- und Streustrahlung
Korrekturen	:	Nut und Feder Fluss
Flussfehler	:	Mittleren Fehler reduzieren
Optionen	:	Mehr Extraktionen verwenden Schicht für Rest Grobe Auswertefunktion

Tabelle 3.2: Die bei der Segmentierung der optimierten Fluenz mit IMFAST[®] verwendeten Optionen.

wie z.B. unter anderem minimaler Segmentgröße, minimaler Zahl offener Lamellenpaare und maximaler Anzahl der Segmente. Da bereits bei 70 Segmenten mit einer Bestrahlungszeit von 20-30 Minuten zu rechnen ist, wird deutlich, dass die Linearkombination der Segmente nur eine Approximation der ursprünglichen Fluenz sein kann. Schon aus Bestrahlungszeitgründen muss ein gewisser Qualitätsverlust durch die Segmentierung akzeptiert werden. Abb. 3.4 vergleicht ein Profil der Ausgangsfluenz mit dem Ergebnis von IMFAST[®]. Die in IMFAST[®] verwendeten Algorithmen wurden von Siochi [37] und Saw et al. [35] veröffentlicht.

Da es sich bei der Segmentierung um einen Optimierungsprozess handelt, bietet IMFAST[®] verschiedene Parameter und Methoden, um das für den jeweiligen Plan optimale Ergebnis zu erzielen. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Parameter und Methoden sind in der Tabelle 3.2 zusammengefasst. Die IKO-optimierten Fluenzen werden

$$\begin{array}{|c|c|c|c|c|} \hline 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \hline 0 & 3 & 6 & 1 & 0 \\ \hline 0 & 8 & 8 & 8 & 0 \\ \hline 0 & 3 & 8 & 1 & 0 \\ \hline 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ \hline \end{array} = \begin{array}{|c|c|c|c|c|} \hline 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \hline 0 & 0 & 5 & 0 & 0 \\ \hline 0 & 5 & 5 & 5 & 0 \\ \hline 0 & 0 & 5 & 0 & 0 \\ \hline 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \hline \end{array} + \begin{array}{|c|c|c|c|c|} \hline 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \hline 0 & 2 & 0 & 0 & 0 \\ \hline 0 & 2 & 2 & 2 & 0 \\ \hline 0 & 2 & 2 & 2 & 0 \\ \hline 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \hline \end{array} + \begin{array}{|c|c|c|c|c|} \hline 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ \hline 0 & 1 & 1 & 1 & 0 \\ \hline 0 & 1 & 1 & 1 & 0 \\ \hline 0 & 1 & 1 & 1 & 0 \\ \hline 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ \hline \end{array}$$

Abbildung 3.3: Prinzip der Fluenz-Segmentierung anhand eines einfachen Beispiels.

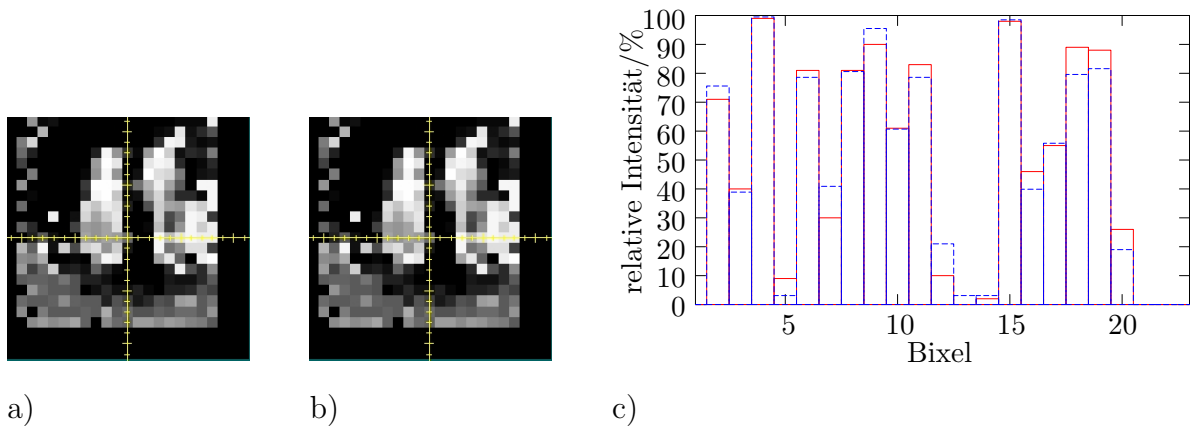


Abbildung 3.4: a) in IMFAST[®] importierte Fluenzverteilung, b) Fluenzverteilung nach der Segmentierung, c) Profile entlang der horizontalen Achse (rot: importierte, blau: segmentierte Fluenz).

als DICOM-Datei nach IMFAST[®] exportiert. Dabei wird ein Datensatz verwendet, der ursprünglich dazu entwickelt wurde, um statische Absorberblöcke (Kompensatoren) zu definieren, die bei der Bestrahlung in den Strahlengang geschoben wurden. Tabelle 3.3 beschreibt die verwendeten DICOM-Tags [19].

Beschreibung	Tag	Kommentar
Material-ID	(300a,00E1)	Benutzereigene ID für das verwendete Material des Kompensators
Kompensator-ID	(300a,00E4)	ID des verwendeten Kompensators
Focus-Kompensator-Abstand	(300a,00E6)	
Anzahl der Reihen	(300a,00E7)	
Anzahl der Spalten	(300a,00E8)	
Kompensator-Pixel-Abstand	(300a,00E9)	Abstand in mm zwischen zwei Pixelzentren
Kompensator-Position	(300a,00EA)	x- und y-Koordinate der oberen linken Ecke des Kompensators, projiziert auf die Isozentrumsebene.
Fluenzdaten	(300A,00EB)	Zeile mit Einträgen der Fluenzmatrix, in der Reihenfolge von oben links nach unten rechts

Tabelle 3.3: Beschreibung der beim DICOM-Export verwendeten Tags.

3.2 Reoptimierung und Glättung

In Kapitel 3.1.4 wurde der Qualitätsverlust eines optimierten Plans durch die Segmentierung mit IMFAST[®] beschrieben. Durch eine Reoptimierung der Segmentgewichte sollte es möglich sein, den Qualitätsverlust der Dosisverteilung zu reduzieren. Die Gesamtdosis D_i in einem Voxel i bestimmt sich aus einer Summe über die gewichteten und normierten Dosisbeiträge $D_{ij}^* = w_j D_{ij}$ von jedem Segment j zum Voxel i :

$$D_i = \sum_j^{\#Segmente} D_{ij}^* \quad (3.30)$$

Zur Bestimmung der Teildosen pro Segment werden mit XVMC die Dosisverteilungen für jedes Segment einzeln berechnet und als Dosiswürfel gespeichert. Analog zu IKO werden die einzelnen Segmente durch den Index j gekennzeichnet. Man erhält folglich einen zu optimierenden Gewichtsvektor \vec{w}_j der mit dem Gradientenoptimierungsalgorithmus

CSFQP[‡] [25] optimiert wird. Der von IMFAST[®] erstellte Gewichtsvektor wird dem Optimierungsalgorithmus als Startparameter (first guess) übergeben. Als Zielfunktion dient die Summe der quadrierten Differenzen zwischen der IKO-optimierten Dosis D^ψ und der Gesamtdosis über alle Segmente. Um einen Volumeneffekt zu verhindern und gleichzeitig die Optimierung kontrollieren zu können, wird nur über die Voxel summiert die zum Zielvolumen oder zu einem Risikoorgan gehören. Gleichzeitig wird ein Gewichtungsfaktor p_i eingeführt, um Prioritäten für die einzelnen Organe zu setzen. Die endgültige Zielfunktion und der zugehörige Gradient sind somit:

$$F = \sum_{i \in \text{VOI}} p_i \left(D_i^\psi - \sum_j^{\# \text{Segmente}} w_j D_{ij} \right)^2 \quad (3.31)$$

$$\Delta F = \frac{\partial F}{\partial w_j} = 2 \cdot \sum_{i \in \text{VOI}} \left(p_i (D_i^\psi - \sum_k^{\# \text{Segmente}} D_{ik} w_k) \right) (-D_{ij}) \quad (3.32)$$

Die in Kapitel 3.1.1.3 beschriebenen Zielfunktionen wurden von Z. Morávek[§] in IKO implementiert. Da sie von den von M. Hartmann [16] untersuchten Funktionen abweichen, werden sie in dieser Arbeit zusammen mit der Reoptimierung an einem HNO- und einem Prostata-Fall untersucht.

3.3 Dose Painting

Wie in Kapitel 2 beschrieben, ist Dose Painting die Realisierung einer beliebig komplizierten, inhomogenen Dosisverteilung auf der Grundlage biologischer Bildgebung. Um IKO auf seine Fähigkeiten zum Einsatz für Dose Painting hin zu untersuchen, wurden verschiedene zwei- und dreidimensionale Strukturen als PTV in einem Phantom definiert.

3.3.1 Modulations-Übertragungsfunktion

Der Begriff der Modulations-Übertragungsfunktion (MÜF) stammt aus der Bildverarbeitung und ist ein Maß dafür, wie scharf ein vorgegebenes Gitter abgebildet wird. Sie

[‡]CFSQP = C-Code for Feasible Sequential Quadratic Programming

[§]Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität Regensburg

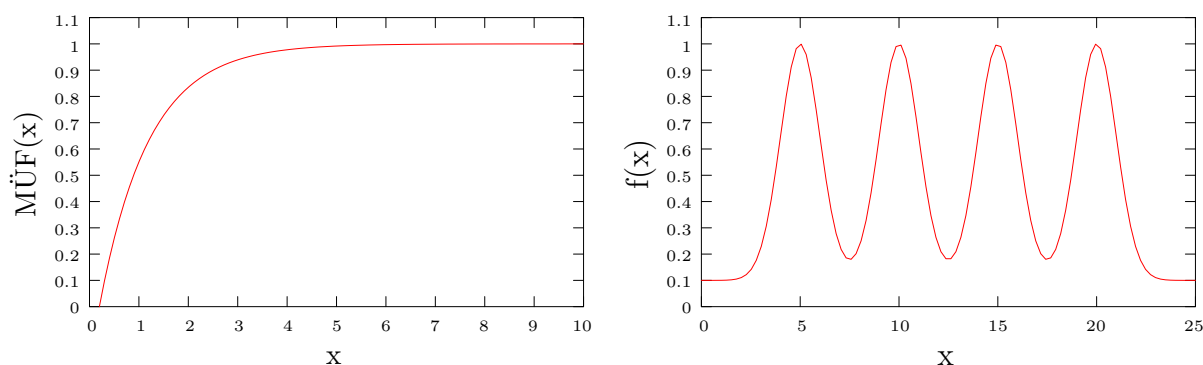


Abbildung 3.5: *Links: Beispiel für eine Modulations-Übertragungsfunktion; Rechts: Beispiel für eine Summe über vier Gauß-Funktionen mit Maxima bei 5, 10, 15 und 20.*

beschreibt das Auflösungsvermögen eines optischen Systems. Dazu wird die Signalamplitude des Bildes gegen die Gitterkonstante aufgetragen. Typischerweise ist die MÜF eine Funktion der Form:

$$\text{MÜF}(x) = a (1 - e^{-(x-b)}) \quad (3.33)$$

Übertragen auf ein Bestrahlungsplanungssystem ist die Vorgabe eine Gitterstruktur mit Bereichen hoher Dosisvorgabe (PTV) und Bereichen niedriger Dosisvorgabe (OAR). Der Abbildung entspricht die vom Planungssystem optimierte Dosisverteilung.

In einem Phantom aus wasseräquivalentem RW3-Material, das als CT-Datensatz vorlag, wurden in 5 cm Tiefe periodisch $1 \times 6 \times 0.5 \text{ cm}^3$ große Streifen als Zielvolumen (Gitter) in einem $20 \times 10 \times 0.5 \text{ cm}^3$ großen Volumen (OAR) definiert. Der Abstand der Streifen variierte von 0.5 cm bis 8.5 cm; dies entspricht einer Gitterkonstante von 1.5 cm bis 9.5 cm. Abbildung 3.6 zeigt ein Beispiel für eine derartige Struktur. Die relative Dosis des Zielvolumens sollte zwischen $D_{\min} = 0.97$ und $D_{\max} = 1.07$ liegen. Die relative Dosisvorgabe für das Risikoorgan war $D/V = 0.1/1.0; 0.15/0.5; 0.5/0.0$. Jede Struktur wurde mit einem $20 \times 20 \text{ cm}^2$ -Feld optimiert.

Für die Auswertung wurde über 12 Dosisprofile gemittelt und das Ergebnis durch eine Summe von Gauß-Funktionen angenähert:

$$f(x) = a \left(\sum_i e^{-\frac{(x-x_i)^2}{b}} \right) + c \quad (3.34)$$

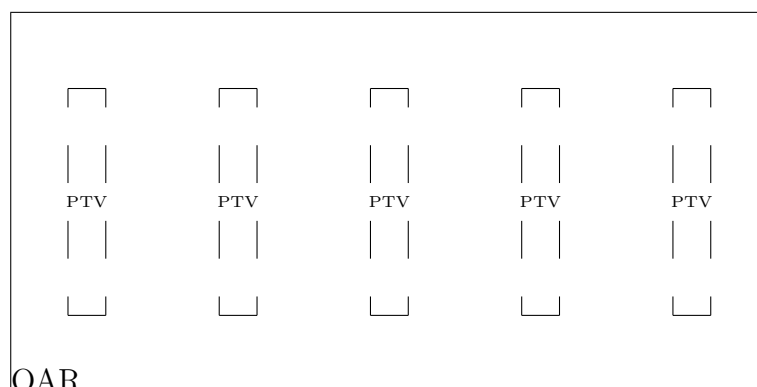


Abbildung 3.6: *Beispiel für eine Gitterstruktur mit Gitterkonstante 4 cm.*

x_i sind die bekannten Positionen der Maxima. Die Näherung mit Hilfe von Gauß-Kurven bietet sich an, da die Dosisverteilung aufgrund von Halbschatten-Effekten gaußförmig ist. Die Signalamplitude wurde aus der Differenz zwischen dem Maximum ($a + c$) und dem Wert des Minimums zwischen erstem und zweitem Maximum ermittelt.

3.3.2 3D-Teststruktur

Vier ineinander geschachtelte Würfelschalen mit Kantenlängen von 1 cm bis 7 cm wurden als PTV im, in Kapitel 3.3.1 beschriebenen, Phantom definiert und mit einer Vierfelder-Box mit IKO optimiert. Ein Würfel mit 15 cm Kantenlänge wurde als Risikoorgan definiert. Die Felder waren $20 \times 20 \text{ cm}^2$ groß und befanden sich in einer Ebene mit 90° Winkelabstand zu den benachbarten Feldern. Anders als bei den Gittern (siehe Kap. 3.3.1) ist die Dosisvorgabe nach innen ansteigend. Abbildung 3.7 zeigt einen Querschnitt durch die Struktur und Tabelle 4.7 die bei der Optimierung verwendeten Dosisvorgaben. Ausgewertet wurden die Dosis-Volumen-Histogramme sowie die Dosisverteilung in einer zentralen Schicht.

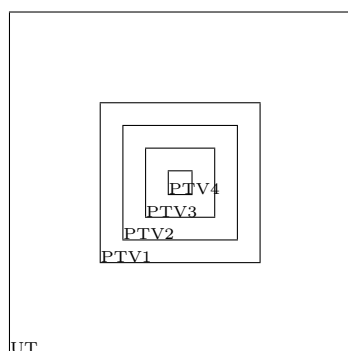


Abbildung 3.7: *Querschnitt durch eine zentrale Schicht der 3D-Teststruktur.*

3.3.3 Praxisnahe Fälle

Um die Fähigkeiten von IKO zur beliebigen Dosismodulation an praxisnahen Fällen zu testen, wurden zwei 7-Felder-Prostata-Pläne untersucht. Im ersten Fall handelt es sich um 5 Subtargets innerhalb der Prostata, die als Zielvolumen definiert wurden. Um zu untersuchen, bis zu welcher Anzahl von Subtargets IKO optimieren kann, wurden Fälle mit ein bis fünf Subtargets optimiert. Im zweiten Fall handelt es sich um zwei simultan integrierte Boosts. Abbildung 3.8 zeigt die Lage der Zielvolumina und Risikoorganen im ersten Fall und Abbildung 3.9 die Lage derselben im zweiten Fall. Die Strukturen wurden per Hand in TMS[®] eingezeichnet. Beide Pläne wurden mit IKO optimiert und die Ergebnisse anhand der Dosis-Volumen-Histogramme ausgewertet.

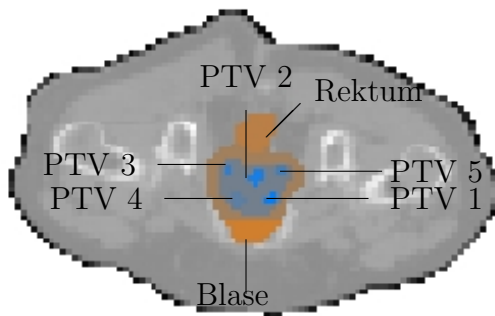


Abbildung 3.8: CT-Schicht mit fünf als PTV definierten Inseln innerhalb der Prostata, die mit gleichen Dosisvorgaben optimiert werden.

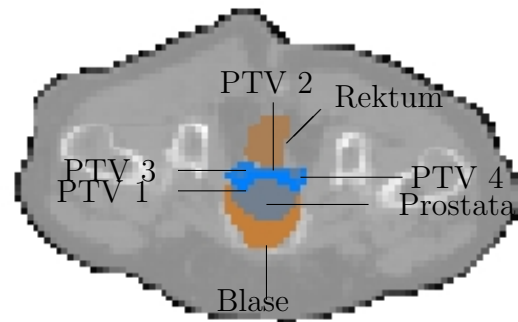


Abbildung 3.9: CT-Schicht mit PTVs auf der linken und rechten Seite, die mit unterschiedlichen Dosen optimiert werden.

3.4 Bestrahlungsplanung mit IKO

Wie jedes Computerprogramm ist auch IKO einem ständigen Erweiterungs- und Verbesserungsprozess unterworfen. Inzwischen ist der gesamte Quellcode, einschliesslich Export/Import- und Evaluierungs-Programmen, in C++ geschrieben [wird veröffentlicht]. Maßgeblich dafür verantwortlich war Z. Morávek. Bis auf den Segmentierer IMFAST[®] wurden alle Programme für Linux kompiliert, wodurch es möglich ist, die gesamte Planung weitgehend an einem Arbeitsplatz durchzuführen. Abbildung 3.10 zeigt das Flussdiagramm einer Bestrahlungsplanung mit IKO. Zu Beginn dieser Arbeit waren einige der Programme noch in der Entwicklung und mussten getestet werden. Desweiteren traten Fehler im Programmcode von IKO auf, die erst beim Nachrechnen der mit IKO optimierten Pläne mit dem TMS[®]-Pencil-Beam-Algorithmus entdeckt wurden.

Anhand eines 7-Felder-HNO-Plans und eines 5-Felder-Lungenplans wurde erstmals die komplette Planung bis hin zum Reimport nach TMS[®] demonstriert. Bei dem HNO-Plan handelt es sich um einen dreifach simultan integrierten Boost bei einem Nasopharynx-Karzinom. Zielvolumina und Risikoorgane wurden vom Arzt anhand der CT-Bilder definiert und in TMS[®] eingezeichnet. Der Bestrahlungsplaner definiert ebenfalls in TMS[®] Isozentrum, Bestrahlungsgerät, Energie und Einstrahlwinkel. Mit Hilfe einer Beams-Eye-

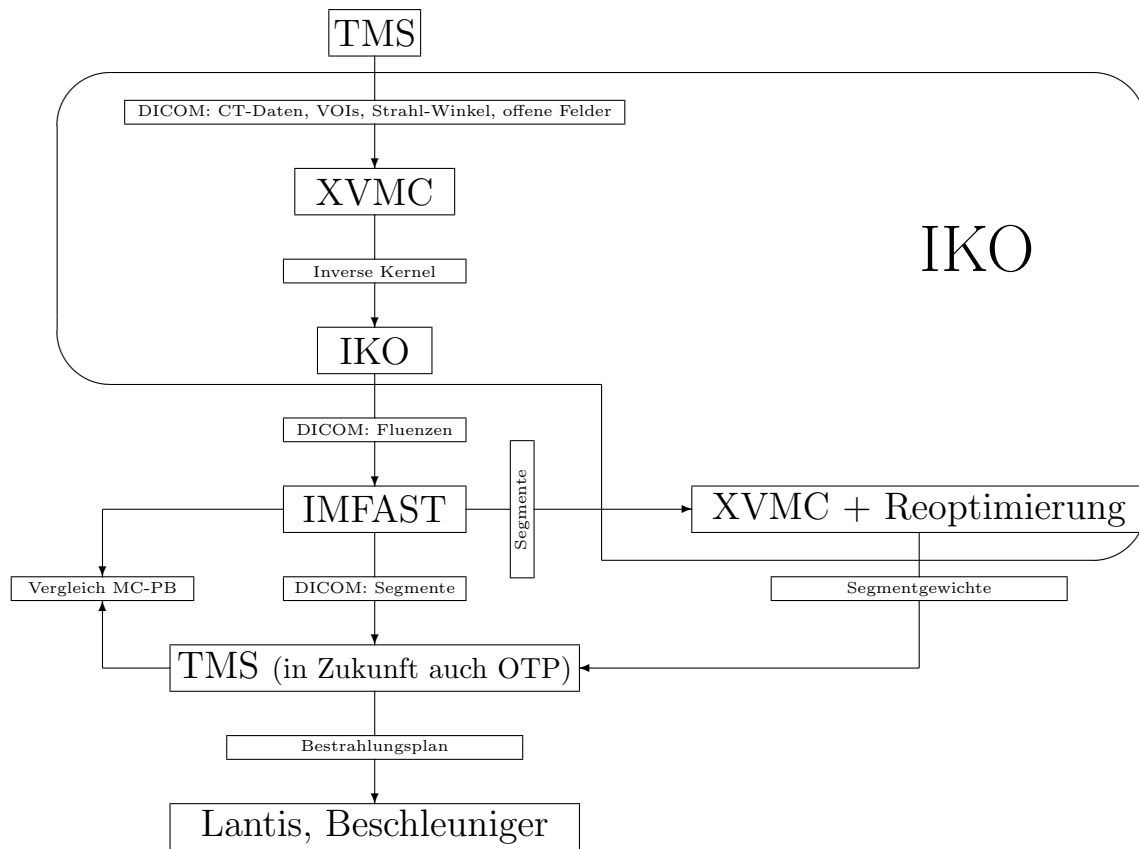


Abbildung 3.10: Flussdiagramm einer Bestrahlungsplanung mit IKO

View (BEV), die die VOIs in Strahlrichtung auf die Isozentrumsebene projiziert, werden die Bestrahlungsfelder so eingezogen, dass eine vollständige Bestrahlung des Zielvolumens gewährleistet ist. Der so erstellte Datensatz, bestehend aus CT-Bildern, VOIs und den Strahlparametern, wird als DICOM-Datensatz nach XVMC exportiert. Beim Import in XVMC ist darauf zu achten, dass nicht alle in TMS[®] verfügbaren Optionen in IKO realisiert sind. Nicht implementiert sind z.B. reale und virtuelle Keilfilter, 15 MV Photonenenergie oder Kollimatordrehungen. Bei Beachtung dieser Vorgaben werden die notwendigen Parameter zuverlässig importiert. Beim Import wird der CT-Datensatz auf einen sogenannten CT-Würfel mit den gleichen Kantenlängen wie der VOI-Datensatz reduziert. Die VOIs werden zunächst jeweils einer ROI-Datei im ASCII-Format gespeichert.

Eine „1“ bedeutet dass dieses Voxel zum Volumen gehört, eine „0“ bedeutet, dass es nicht dazugehört. Dadurch ist es möglich und auch wahrscheinlich, dass ein Voxel zu mehreren VOIs gehört. IKO akzeptiert nur eine eindeutige Zuordnung von Voxel zu VOI. Mit Hilfe eines Programms werden die ursprünglichen ROI-Dateien zu einer einzigen ROI-Datei zusammengefasst, in der jedes Voxel anhand einer Nummer (ID) eindeutig einem Volumen zugeordnet wird. Beim Erstellen der ROI-Datei werden Prioritäten gesetzt, nach denen ein Volumen im Falle einer Überlappung gegenüber einem anderen gewinnt. Anhand der IDs werden in IKO den einzelnen VOIs die zugehörigen Dosis-Volumen-Bedingungen zugeordnet.

Während einer Dosisberechnung mit XVMC werden zunächst die inversen Kernel bestimmt und in einer Datei als look-up-table abgespeichert. Aufgrund der großen Zahl der Parameter liegt die Dateigröße einer Kerneldatei in der Größenordnung von 0.5 MByte. Da die Genauigkeit der IKO-Dosisberechnung von der Genauigkeit der XVMC-Dosisberechnung abhängt, werden die inversen Kernel mit einer Genauigkeit von 2% berechnet. Beim derzeitigen Stand der Programmentwicklung empfiehlt es sich, die nicht-optimierte Dosisverteilung hinsichtlich ihrer räumlichen Lage zu überprüfen. In einigen Fällen sind Probleme beim Import des Isozentrums aufgetreten, die genauer analysiert werden müssen. Für die Optimierung müssen nur noch die Constraints, sowie die Gewichtungsfaktoren gesetzt werden. Anhand der DVHs wird die optimierte Dosisverteilung begutachtet und evtl. die Optimierung mit geänderten Parametern wiederholt.

Die optimierten Fluenzverteilungen werden per DICOM-Datei nach IMFAST[®] exportiert. Bei der Bezeichnung der DICOM-Datei ist darauf zu achten, dass der Dateiname die Form <Zahl>.dcm hat. IMFAST[®] ist in dieser Hinsicht sehr sensibel und erkennt Dateien mit anderen Namen nicht als importierbare Fluenzdateien. Für die Segmentierung des optimierten HNO-Plans wurden die in Tabelle 3.2 genannten Parameter verwendet. Der segmentierte Plan kann nun direkt aus IMFAST[®] nach TMS[®] oder wieder nach XVMC exportiert werden. Für eine Reoptimierung der Segmentgewichte (siehe Kap. 3.2) werden die Dosisanteile jedes Segmentes an der Gesamtdosis berechnet. Dazu sind eine XVMC-Berechnung von jedem einzelnen Segment und die separate Speicherung von jedem Do-

siswürfel notwendig. Gewichtet man die separaten Dosiswürfel mit den Segmentgewichten von IMFAST[®] erhält man eine mit XVMC-berechnete Dosisverteilung des segmentierten Plans. Die Ergebnisse der Reoptimierung sind ein optimierter Segmentgewichtsvektor sowie eine auf XVMC basierende Dosisverteilung.

Während die Segmentgewichte von IMFAST[®] direkt nach TMS[®] exportiert werden, müssen die reoptimierten Segmentgewichte vorerst noch manuell in TMS[®] geändert werden. Dazu müssen die Segmentgewichte innerhalb eines Strahls und die Strahlgewichte innerhalb eines Plans normiert werden. Da die Pläne von IKO und Reoptimierung die Ergebnisse eines nicht zertifizierten Planungssystem sind, ist eine erneute Berechnung der Pläne mit einem zertifizierten Planungssystem wie z.B. TMS[®] notwendig. Die endgültige Akzeptierung eines Bestrahlungsplans darf nur aufgrund einer von einem zertifizierten Planungssystem berechneten Dosisverteilung erfolgen.

Anhand eines 5-Felder Lungenplans werden die Auswirkungen des in Kapitel 3.1.3 beschriebenen Konvergenzfehlers, der auf einem Fehler in der Dosisberechnung beruht, gezeigt. Der Pencil-Beam-Dosisberechnungsalgorithmus wird im Bereich großer Dichteunterschiede, wie sie z.B. in der Lunge auftreten, ungenau. Der Lungenplan wird - wie der HNO-Fall auch - in TMS[®] aufgesetzt. Die Dosis wird mit Pencil Beam berechnet und optimiert. Anschließend wird der Plan exportiert und die Dosis des optimierten TMS[®]-Plans erneut mit XVMC berechnet. Der Plan wird zusätzlich mit IKO optimiert. Die drei Dosisverteilungen werden anhand ihrer DVHs und eines Dosisprofils verglichen.

3.5 Auswertung und Vergleich von Bestrahlungsplänen

Um den für den Patienten optimalen Bestrahlungsplan zu finden, werden im Allgemeinen mehrere Pläne erstellt. Die Reduktion der dreidimensionalen Dosisverteilung auf einige wenige Parameter oder Diagramme ist immer noch eine Herausforderung. Da es aus Gründen der Übersichtlichkeit unmöglich ist, die Dosisverteilungen in jeder Schicht zu analysieren, behilft man sich zusätzlich mit statistischen Diagrammen, wie z.B. dem Dosis-

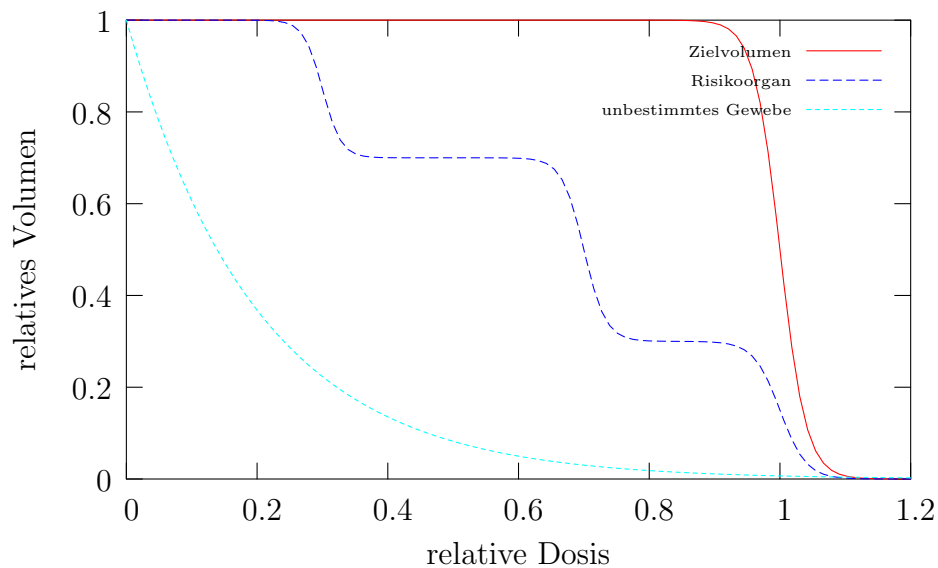


Abbildung 3.11: *Beispiel für ein DVH mit Zielvolumen, Risikoorgan und unbestimmtem Gewebe.*

Volumen-Histogramm oder Parametern wie dem Konformitäts-Index und der Entropie. Die Ortsinformation geht bei diesen Analysen jedoch verloren.

3.5.1 Dosis-Volumen-Histogramm

Ein Dosis-Volumen-Histogramm bildet für jedes VOI die integrale Dosisverteilung ab ([31], [38]). Dabei wird jedem Dosiswert das Teilvolumen zugeordnet, welches mindestens mit dieser Dosis bestrahlt wird. Abbildung 3.11 zeigt die DVHs für Zielvolumen, Risikoorgan und unbestimmtes Gewebe.

3.5.2 Konformitäts-Index

Der Konformitäts-Index (conformity index, CI) ist ein Maß dafür, wie gut die Dosisverteilung an Größe und Form des Zielvolumens anpasst wurde [32]. In den Konformitäts-Index gehen das PTV, das Volumen V_i , welches von der $i\%$ -Isodose umschlossen wird, und deren Schnittmenge TV_{PI} ein. Knöös et al. [23] definierte den RCI (radiation conformity index)

als:

$$\text{RCI}_i = \frac{V_i}{V_{\text{PTV}}} \quad (3.35)$$

Interessante V_i sind V_{90} , V_{95} oder V_{treated} , wobei V_{treated} durch die kleinste Dosis im Zielvolumen definiert ist. Der RCI_i berücksichtigt dabei jedoch nicht die relative Lage der beiden Volumina zueinander. Bei gleicher Größe können die Volumina völlig voneinander getrennt, der RCI_i trotzdem eins sein. Eine Ausnahme bildet $\text{RCI}_{\text{treated}}$. Paddick et al. [32] definiert das UTR (undertreatment ratio) als :

$$\text{UTR}_i = \frac{\text{TVPI}}{\text{PTV}} \quad (3.36)$$

Nachteil des UTR ist, dass der Maximalwert von eins leicht erreicht werden kann und somit perfekte Konformität vorliegt. Eine dritte Möglichkeit ist die Definition des CI als OTR (overtreatment ratio):

$$\text{OTR}_i = \frac{\text{TVPI}}{V_i} \quad (3.37)$$

In diesem Fall wird eine hohe Konformität durch ein kleines V_i innerhalb des PTV erreicht. Um eine verlässliche Aussage treffen zu können, muss man die Gleichungen 3.36 und 3.37 kombinieren:

$$\begin{aligned} \text{CI} &= \frac{\text{TVPI}}{\text{PTV}} \cdot \frac{\text{TVPI}}{V_i} \\ &= \frac{\text{TVPI}^2}{\text{PTV} \cdot V_i} \end{aligned} \quad (3.38)$$

Der CI in der Gleichung 3.38 wird nur eins, wenn perfekte Konformität vorliegt.

3.5.3 Entropie

Eine neue Methode zur Auswertung von Bestrahlungsplänen basiert auf dem Ziel, das Zielvolumen homogen zu bestrahlen (Z. Morávec, [28]). In diesem Fall ist das DVH eine Stufenfunktion und ähnelt der Fermi-Dirac-Verteilung bei null Kelvin. Jede Störung dieser Stufenfunktion wird als Erhöhung der Temperatur verstanden. Das Maß für eine derartige Störung ist die Entropie. Man kann diese Analogie weiterführen, indem man den Zustand durch die Dosis und die Wahrscheinlichkeit p durch das Volumen ersetzt.

$$p(D) = V(D) \quad (3.39)$$

Die Entropie S wird mit der Boltzmann-Formel berechnet:

$$S = -k_B \int_0^{\infty} p(D) \ln p(D) dD \quad (3.40)$$

Anders als in der statistischen Physik ist das Integral über $p(D)$ beim DVH nicht gleich eins und die Gleichung 3.40 ist nicht normiert. Die Eigenschaften der Entropie sind allgemein bekannt: sie wird minimal wenn eine Stufenfunktion vorliegt und jede Abweichung davon hat eine Erhöhung der Entropie zur Folge. Der Wert der Entropie ist abhängig von der Größe des Systems. Die Entropie zweier Systeme mit unterschiedlicher Größe können daher nicht direkt verglichen werden, so dass sich der Einsatz auf Pläne mit kleinen Unterschieden beschränkt. Zwei Bestrahlungspläne deren DVHs die gleiche Entropie haben sind qualitativ identisch.

Abbildung 3.12 veranschaulicht den Vorteil der Entropie gegenüber dem CI. Da der CI von der Wahl der Isodose abhängt, wäre Plan A zu bevorzugen, wenn die 90%-Isodose gewählt wird. Anders verhält es sich bei der Wahl der 95%-Isodose: in diesem Fall wäre Plan B die bessere Wahl. Der Entscheidungs-Parameter hängt beim CI von der Messung ab. Anders bei der Entropie: hier ist der Wert in beiden Fällen eindeutig bestimmt.

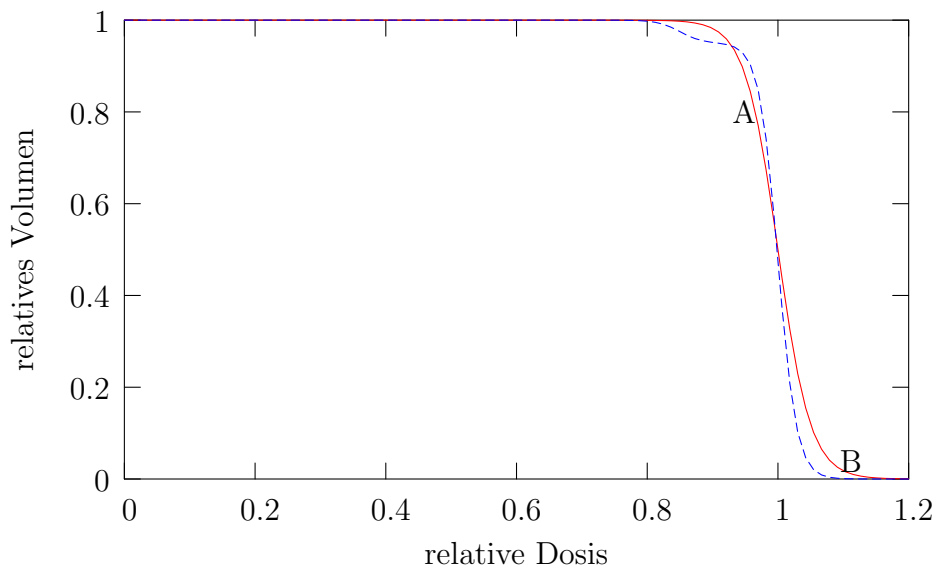


Abbildung 3.12: *Beispiel für zwei DVHs, bei denen der CI von der Wahl der Isodose abhängt.*

3.6 Dosimetrische Verifikation von Bestrahlungsplänen

3.6.1 Bestrahlungsplanverifikation mit radiologischen Filmen

Die mit IMRT -Techniken durchgeführte Bestrahlungsplanung stellt hohe Ansprüche an die Qualitätssicherung (QS). Zwar ist mit Monte-Carlo-Algorithmen prinzipiell eine beliebig genaue Dosisberechnung möglich, jedoch ist auch bei diesen eine auf experimentellen Messungen basierende Strahlerkopfmodellierung notwendig (siehe Kap. 3.1.3.2) [6]. Fehler in der Strahlerkopfmodellierung beeinflussen die Genauigkeit des Output-Faktors und die off-axis-Profile kleiner, unregelmäßiger Felder. Andere Dosisalgorithmen wie z.B. Pencil Beam werden in inhomogenen Bereichen ungenau. Mangelhafte laterale Streuung führt nicht nur zu einem systematischen Fehler, sondern in Kombination mit einem Optimierungsalgorithmus auch zu Konvergenzfehlern [20]. Um trotzdem die hohen Qualitätsansprüche eines IMRT-Plans zu erfüllen, ist eine dosimetrische Verifikation desselben notwendig. Seit der Einführung der IMRT wurden mehrere Plan-Verifikationsmethoden ent-

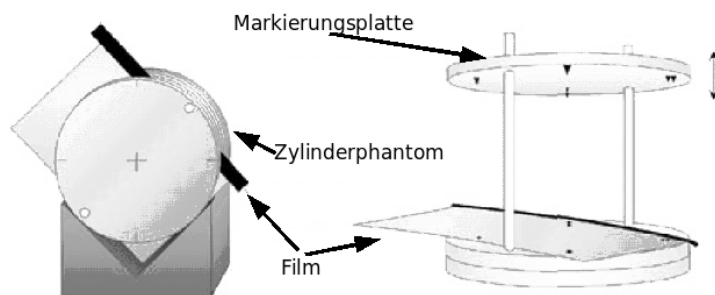


Abbildung 3.13: Aufbau eines HNO-Zylinderphantoms für die IMRT-Filmverifikation. Quelle: [6]

wickelt [6, 33, 27].

IMRT-Pläne können auf zwei verschiedene Arten verifiziert werden. Die einfachere Methode verifiziert die Fluenzen der einzelnen Strahlen. Dazu werden die Segmente eines Strahls auf einen senkrecht zur Strahlachse platzierten Film in einem Plattenphantom gestrahlt. Die Schwärzung des Films korrespondiert mit der Dosis, welche wiederum proportional zur Photonenfluenz ist, wenn ein Sekundärelektronengleichgewicht vorliegt. Die Fluenzverifikation ist nicht ganz unumstritten, da der Zusammenhang zwischen Fluenz und Dosisverteilung nur durch den Dosisalgorithmus gegeben ist. Genau dieser ist jedoch Gegenstand der Verifikation.

Die zweite Methode ist die quasi-dreidimensionale Planverifikation mittels eines Phantoms. Dieses sollte in Form und Größe in etwa dem Patienten entsprechen, weshalb im HNO-Bereich z.B. ein Zylinderphantom aus wasseräquivalentem RW3-Material eingesetzt werden kann (siehe Abb. 3.13). Da es sich hier um ein homogenes Phantom handelt ist die Frage berechtigt, inwieweit in diesem Fall Fehler aufgrund von Gewebe-Inhomogenitäten nachzuweisen sind [6].

Die Dosisverteilung des zu verifizierenden Plans wird auf der Grundlage einer Phantom-CT-Studie berechnet. Das mit radiologischen Filmen bzw. Dosimetern bestückte Phantom wird anschließend bestrahlt. Die Filme befinden sich in diesem Fall parallel zur Strahlachse. Da radiologische Filme sehr sensibel auf langsame Elektronen ansprechen und bei dieser Anordnung kein Sekundärelektronen-Gleichgewicht vorliegt, treten Fehler bis zu 20% auf. Anhand einer zweiten Dosimetrie mit einem kleinvolumigen Dosimeter werden die Monitoreinheiten korrigiert.

Da die Sensibilität eines radiologischen Films gewissen Schwankungen unterliegt, müssen die oben beschriebenen Phantom-Filme mit Hilfe eines identischen Films kalibriert werden. Dieser zweite Film wird in einem Plattenphantom (Aufbau 10 cm RW3, FOA 90 cm, Unterlage 4 cm Plexiglas) mit einer Dosistreppe (0.66 Gy bis 3.94 Gy) bestrahlt. Dadurch ist es möglich, die Filmschwärzung (optische Dichte) auf die Dosis abzubilden.

Für die Digitalisierung der Filme stehen ein Videodensitometer (WD 700i, Wellhöfer) sowie eine auf Matlab[®] (MathWorks) basierende Verifikationssoftware zum Film-Plan-Vergleich zur Verfügung. Nachdem die Dosistreppe eingelesen wurde, wird ein Profil durch die Stufen gelegt und jeweils das Schwärzungsmaximum bestimmt. Diesen Maxima werden die einmalig dosimetrisch bestimmten Dosiswerte zugeordnet und die Punkte durch ein Polynom dritten Grades angenähert. Anschliessend können die digitalisierten Phantomfilme mit diesem Polynom kalibriert werden. Die berechnete Dosisverteilung wird als DICOM Datei in die Software eingelesen. Mittels graphischer Werkzeuge können Film und gerechnete Dosis bezüglich ihrer Lage und ihrer Größe angepasst werden. Ausgewertet wurden Differenzbilder sowie horizontale und vertikale Profile.

3.6.2 Einsatz eines Flachbettscanners zur Bestrahlungsplanverifikation

Moderne, großformatige Dokumentenscanner sind eine preiswerte und mit modernen PCs kompatible Alternative zu bisher verwendeten Videodensitometern. Der DiN A3 Scanner Microtek Scanmaker 9800XL mit Durchlichtaufsatz (Microtek TMA1600) wurde mit einem Videodensitometer (WD 700i, Wellhöfer) verglichen. Dazu wurde mit beiden Geräten nach der notwendigen Aufwärmzeit (Scanner: 5 min; Videodensitometer: 30 min) ein Kalibrierfilm mit 17 Schwärzungsstufen (optische Dichte von 0.33 bis 3.5) digitalisiert. Die optische Dichte des Kalibrierfilms wurde mit einem Punktdosimeter (PTW) bestimmt. Die Graustufentiefe betrug bei beiden Geräten 16 Bit. Mit Matlab wurden die Bilder eingelesen und die Pixelwerte über ein Quadrat mit 4 mm Kantenlänge gemittelt.

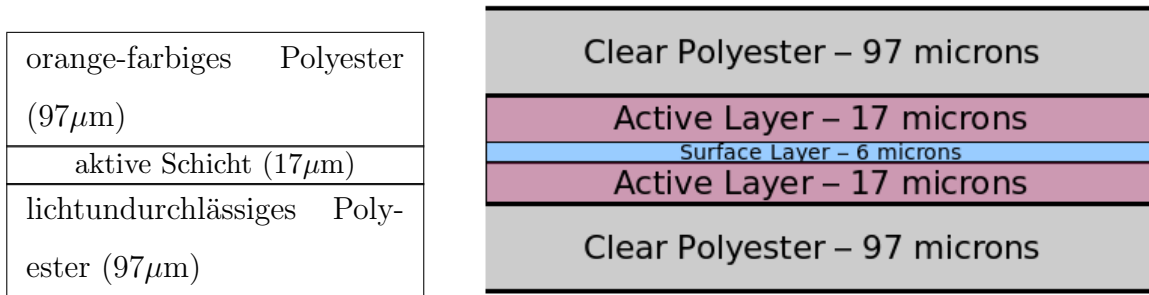


Abbildung 3.14: Aufbau der Gafchromic[®]-Filme RTQA (links) und EBT (rechts).

3.6.3 Einsatz von Gafchromic[®]-Filmen zur Bestrahlungsplanverifikation

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zwei neue, selbentwickelnde Filme auf ihre Einsatzmöglichkeit in der IMRT-Verifikation hin untersucht. Es handelt sich dabei um die Gafchromic[®]-Filme RTQA und EBT (in der Literatur auch als LOT# 34016-3BX2 bezeichnet) mit einem Einsatzbereich von 0.02 Gy bis 8 Gy bei einer Photonenenergie von einigen keV bis MeV. Im Gegensatz zu bisher verwendeten Filmen ist bei Gafchromic[®]-Filmen kein Entwicklungsprozess mehr notwendig. Außerdem sind sie unempfindlich gegen Tageslicht. Dies ermöglicht einen schnellen und unkomplizierten Umgang. Bei der Bestrahlung tritt eine dosisabhängige Blaufärbung ein. Die Abbildung 3.14 zeigt schematisch den Aufbau der Filme. Als Referenz-Film dient der Kodak EDR2-Film.

Alle drei Filme wurden mit der in Kapitel 3.6.1 beschriebenen Dosistreppe bestrahlt. Da die Gafchromic[®]-Filme in den ersten zwei Stunden nach der Bestrahlung nachdunkeln (post exposure density growth), wurden die Filme erst am nächsten Tag ausgewertet. Die optischen Dichten von EDR2- und EBT-Film wurden mit einem geeichten Punktdosimeter (PTW) bestimmt. Da der RTQA-Film nicht transparent ist, war keine Messung der optischen Dichte möglich. Alle drei Filme wurden mit dem Scanmaker9800XL mit einer Farbtiefe von 16 Bit je Farb- bzw. Graukanal digitalisiert. Da der EBT-Film ein Absorptionsmaximum bei 636 nm hat, wurde zusätzlich eine Filterfolie verwendet, die Wellenlängen kleiner als 550 nm herausfiltert. Zusätzlich wurde nur der rote Farbkanal ausgewertet. Die transparenten Filme EDR2 und EBT wurden zusätzlich mit dem Vide-

odensitometer digitalisiert.

Die Pixelwerte der einzelnen Dosisstufen wurden wie in Kapitel 3.6.2 bestimmt. Eine Abbildung der Pixelwerte auf die optische Dichte ist nicht notwendig, da bei der Planverifikation der Schichtfilm über die Pixelwerte und nicht über die optische Dichte kalibriert wird.

Schließlich wurde ein mit IKO erstellter, mit IMFAST[®] segmentierter und reoptimierter Bestrahlungsplan auf ein HNO-Phantom übertragen und die Dosisverteilung berechnet. Das Phantom wurde mit einem Film bestückt und bestrahlt. Die Filme wurden wie oben beschrieben digitalisiert und mit der zugehörigen Dosistreppen kalibriert. Mit Hilfe des Matlab-Programms wurden die gemessenen und die berechneten Dosisverteilungen verglichen. Ausgewertet wurden absolutes und relatives Differenzbild und die horizontalen und vertikalen zentralen Dosisprofile von Filmdosis und mit TMS[®] berechneter Dosis. Beim relativen Differenzbild wurde die Dosisdifferenz jeweils auf den Dosiswert im Film-Pixel normiert. Dies hat zur Folge, dass kleine Abweichungen sehr deutlich sichtbar werden.

Kapitel 4

Ergebnisse und Diskussion

4.1 Glättung

Im Folgenden wurden die Auswirkungen der Fluenzglättung (siehe Kap. 3.1) anhand eines Prostata- und eines HNO-Plans untersucht. Dazu wurde jeweils ein 7-Felder-Plan mit IKO, einmal mit und einmal ohne Glättungsconstraint optimiert. Die optimierten Fluenzen wurden anschließend mit IMFAST[®] segmentiert. Die inversen Kernel wurden mit einer Genauigkeit von 2% berechnet. Die bei der Optimierung verwendeten DVH-Constraints sind in Tabelle 4.1 aufgelistet. In Tabelle 3.2 sind die bei der Segmentierung verwendeten Optionen aufgeführt. Mit Hilfe der Diskretisierung der Fluenzverteilung in 4 bis 15 Stufen konnte die Anzahl der Segmente kontrolliert werden. Diese Diskretisierung wurde so eingestellt, dass die segmentierten Pläne eine vergleichbare Zahl von Segmenten hatten. Nur so ergibt ein Vergleich der Pläne Sinn, denn die Qualität der segmentierten Dosisverteilung hängt natürlich von der Anzahl der Segmente ab. Während die Diskretisierung auf 15 Stufen bei beiden Prostata-Plänen zu ähnlichen Gesamtsegment-Zahlen führte, musste die Diskretisierung beim HNO-Plan mit Glättung auf 8 Stufen und beim HNO-Plan ohne Glättung auf 4 Stufen reduziert werden, um nicht inakzeptabel viele Segmente zu erhalten. Die Dosisverteilung der segmentierten Pläne wurde mit XVMC berechnet.

Tabelle 4.2 vergleicht die Ergebnisse der IKO-Optimierungen mit und ohne Glättung.

Plan	VOI	DVH-Constrains
Prostata	Prostata	$D_{min}/D_{max} : 0.97/1.05$
	Rektum	D/V : 0.56/0.1; 0.61/0.0
	Blase	D/V : 0.56/0.1; 0.61/0.0
	UT+Outline	D/V : 0.56/0.1; 0.61/0.0
HNO	PTV	$D_{min}/D_{max} : 0.97/1.07$
	li. Parotis - PTV	D/V : 0.41/0.8; 0.48/0.33; 0.8/0.0
	Rückenmark	D/V : 0.6/0.8; 0.7/0.05; 0.76/0.0
	Hirnstamm	D/V : 0.6/0.8; 0.7/0.05; 0.76/0.0

Tabelle 4.1:
Bei der IKO-Optimierung verwendeten DVH-Constrains.

Das Ziel, die Zahl der Segmente zu reduzieren, wurde erreicht. Ein positiver Nebeneffekt ist, dass auch die Zahl der Optimierungs-Iterationen deutlich geringer ist.

Die Dosisverteilung des IKO-optimierten Prostata-Plans ist in drei transversalen Schichten in Abbildung 4.3 zu sehen, die entsprechenden Bilder des HNO-Plans in Abbildung 4.4. In der Abbildung 4.5 werden die DVHs von IKO-optimierten mit den zugehörigen segmentierten (IMFAST[®] -) Plänen verglichen. Die linke Spalte zeigt die Ergebnisse mit aktivierter Fluenzglättung bei der Optimierung, die rechte Spalte zeigt die Ergebnisse ohne Fluenzglättung. Beim Prostata-Fall sind die Unterschiede zwischen segmentierter Dosis und optimierter Dosis mit Glättung kleiner als ohne Glättung. Allerdings ist das

	#Iterationen	#Semente	Entropie des PTV	CI _{90%}	CI _{95%}
HNO mit Glättung	28	90	11.0422	0.57	0.56
HNO ohne Glättung	41	103	9.166	0.72	0.69
Prostata mit Glättung	17	84	8.580	0.73	0.74
Prostata ohne Glättung	55	91	6.849	0.85	0.84

Tabelle 4.2: Vergleich der Ergebnisse der IKO-Optimierung mit und ohne Glättung. Die Entropie ist ein Maß für die Qualität des PTV-DVHs. Je kleiner der Wert, umso steiler das PTV.

DVH der Prostata auch deutlich steiler wenn die Glättung nicht aktiviert ist. Die zugehörigen Entropie- und CI-Werte bestätigen dies. Bei der Blase als Risikoorgan weist die segmentierte Dosis eine bessere Schonung auf als die optimierte Dosis.

Beim HNO-Fall sind die Unterschiede zwischen optimiertem Plan und segmentiertem Plan in beiden Fällen vernachlässigbar. Anhand der Entropie- und CI-Werte kann man erkennen, dass das DVH des PTVs bei Optimierung ohne Glättung steiler ist als bei Optimierung mit Glättung. Wie auch schon beim Prostata-Fall wird beim HNO-Fall das Risikoorgan (Hirnstamm) bei der Optimierung ohne Glättung besser geschont.

Die Abbildung 4.6 vergleicht noch einmal für beide Fälle die DVHs der mit und ohne Glättung optimierten Pläne. Hier wird noch einmal verdeutlicht, dass die DVHs der Zielvolumina (PTV, bzw. Prostata) bei Optimierung ohne Fluenzglättung steiler sind als bei Optimierung mit Fluenzglättung. Auch bezüglich der Risikoorgane (Hirnstamm, bzw. Blase) weisen die ohne Glättung optimierten Pläne eine bessere Schonung auf.

Abbildung 4.5 zeigt die DVHs von IKO-optimierten und segmentierten Plänen, jeweils mit und ohne Fluenzglättung. Beim HNO-Plan ist der Unterschied vernachlässigbar, während er beim Prostataplan gerade noch erkennbar ist.

Trotz der etwas schlechteren DVHs ist eine Optimierung mit zusätzlichem Glättungs-Constraint in der Zielfunktion sinnvoll. Ausschlaggebend für eine Therapie ist nicht das virtuelle Ergebniss der Fluenzoptimierung, sondern der zu applizierende Plan. Dieser ist beim HNO- und Prostata-Fall, bezüglich der Zielvolumina, fast unabhängig vom Glättungsconstraint. Auch bei den Risikoorganen werden die Dosis-Volumen-Bedingungen weitgehend eingehalten. Da der mit Glättung optimierte Plan besser dem segmentierten Plan entspricht, lässt sich in diesem Fall besser von der IKO-Optimierung auf das endgültige Ergebnis schließen.

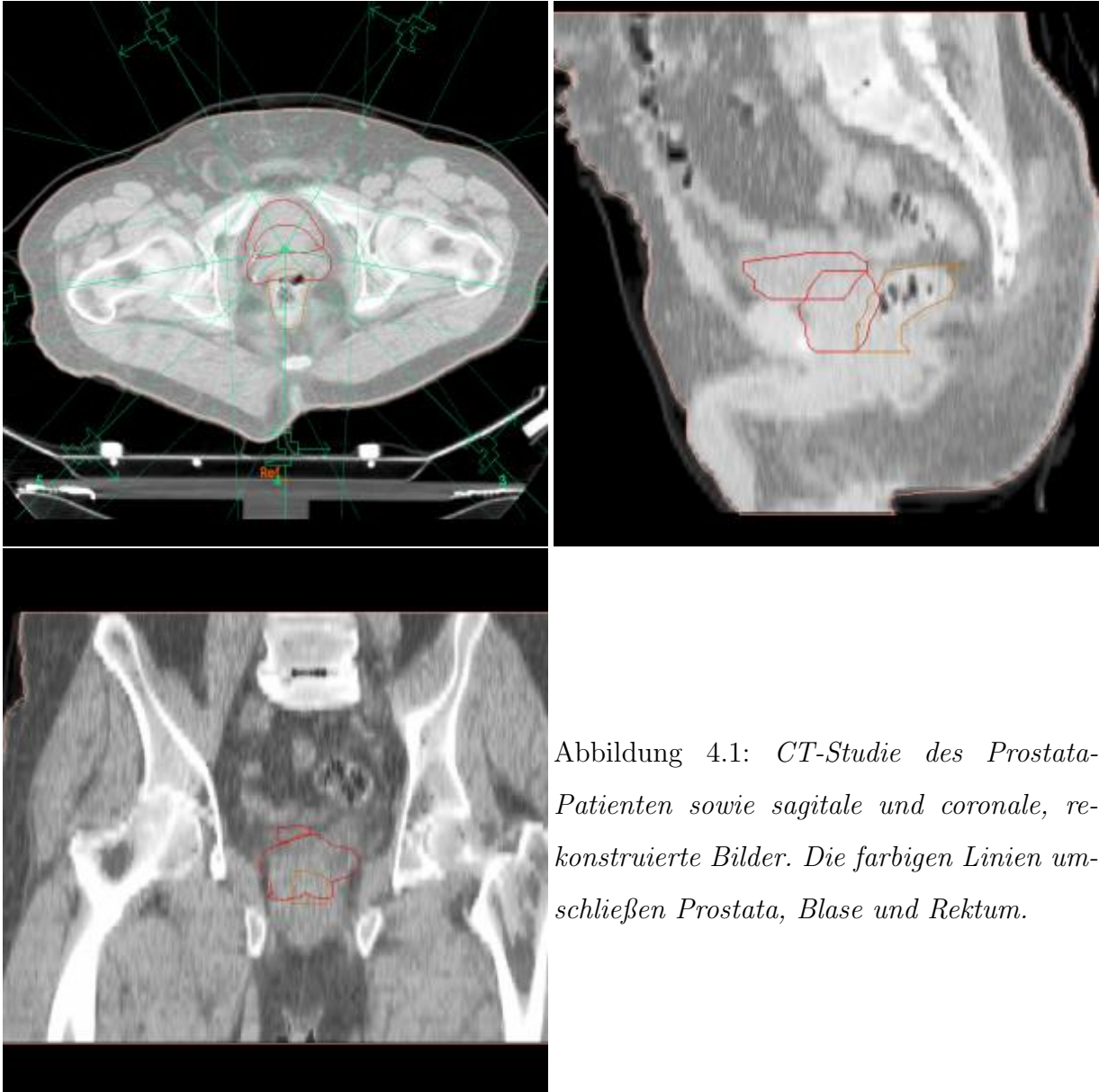


Abbildung 4.1: *CT-Studie des Prostata-Patienten sowie sagitale und coronale, rekonstruierte Bilder. Die farbigen Linien umschließen Prostata, Blase und Rektum.*

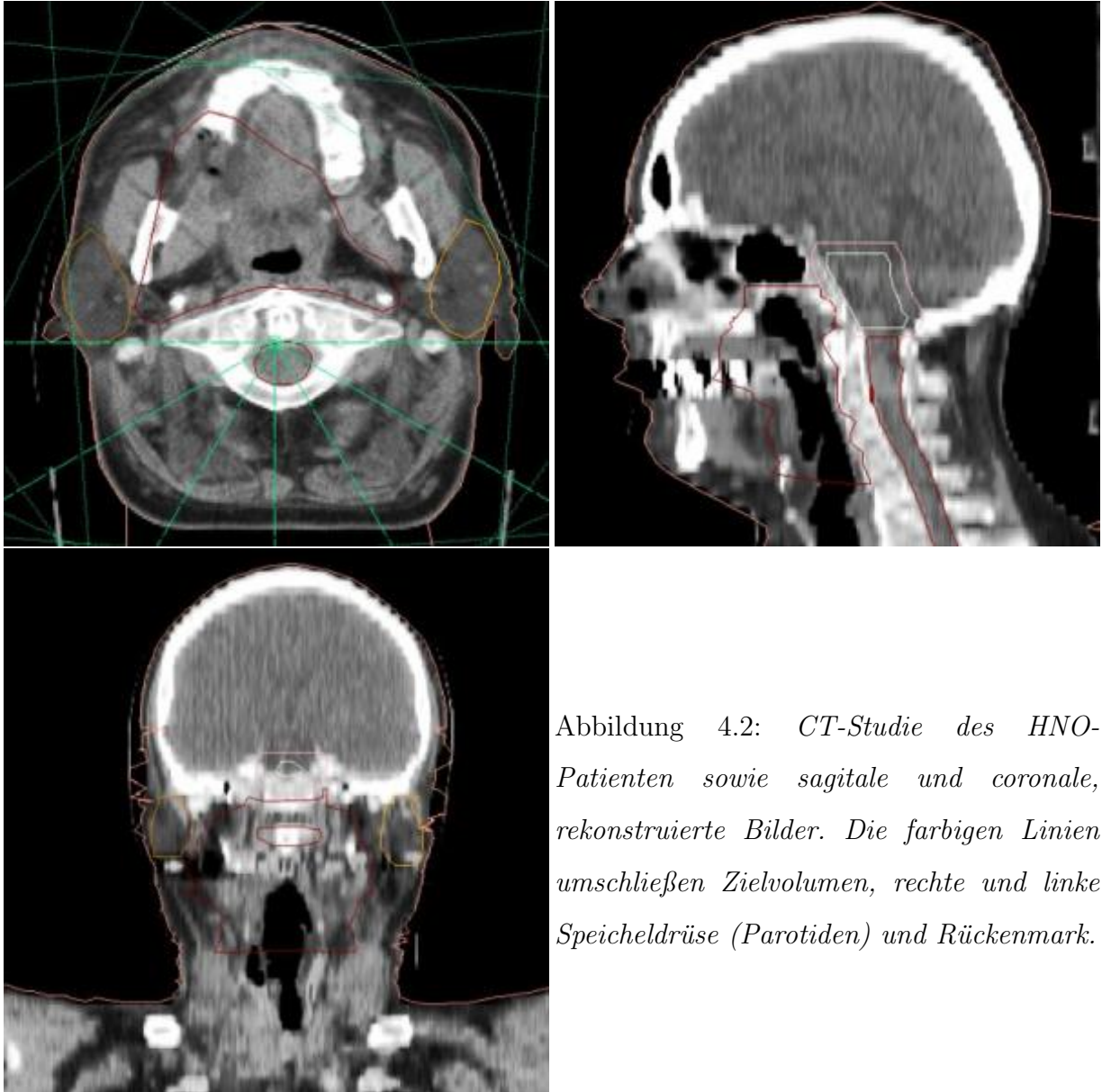


Abbildung 4.2: *CT-Studie des HNO-Patienten sowie sagitale und coronale, rekonstruierte Bilder. Die farbigen Linien umschließen Zielvolumen, rechte und linke Speicheldrüse (Parotiden) und Rückenmark.*

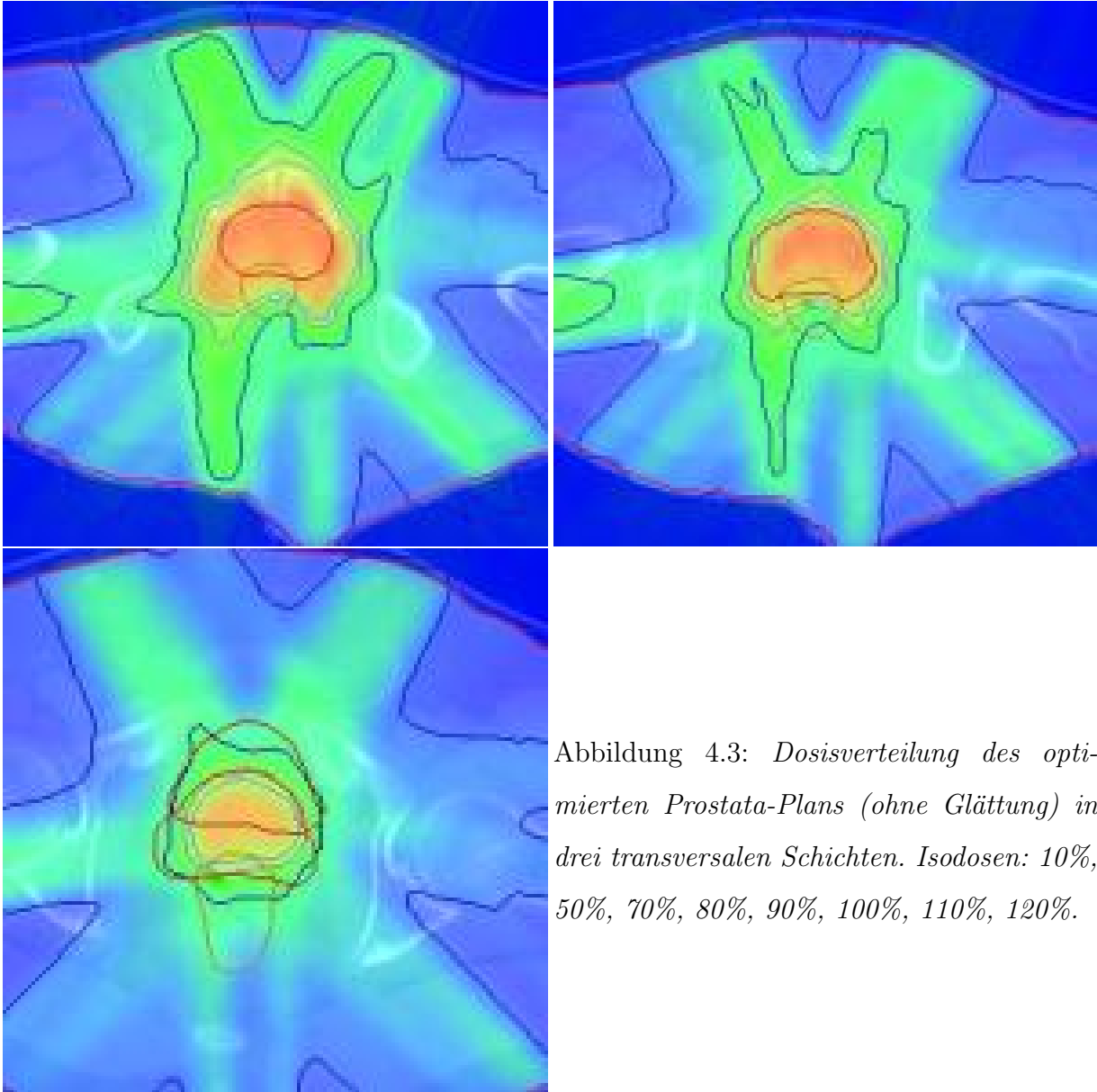


Abbildung 4.3: *Dosisverteilung des optimierten Prostata-Plans (ohne Glättung) in drei transversalen Schichten. Isodosen: 10%, 50%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%.*

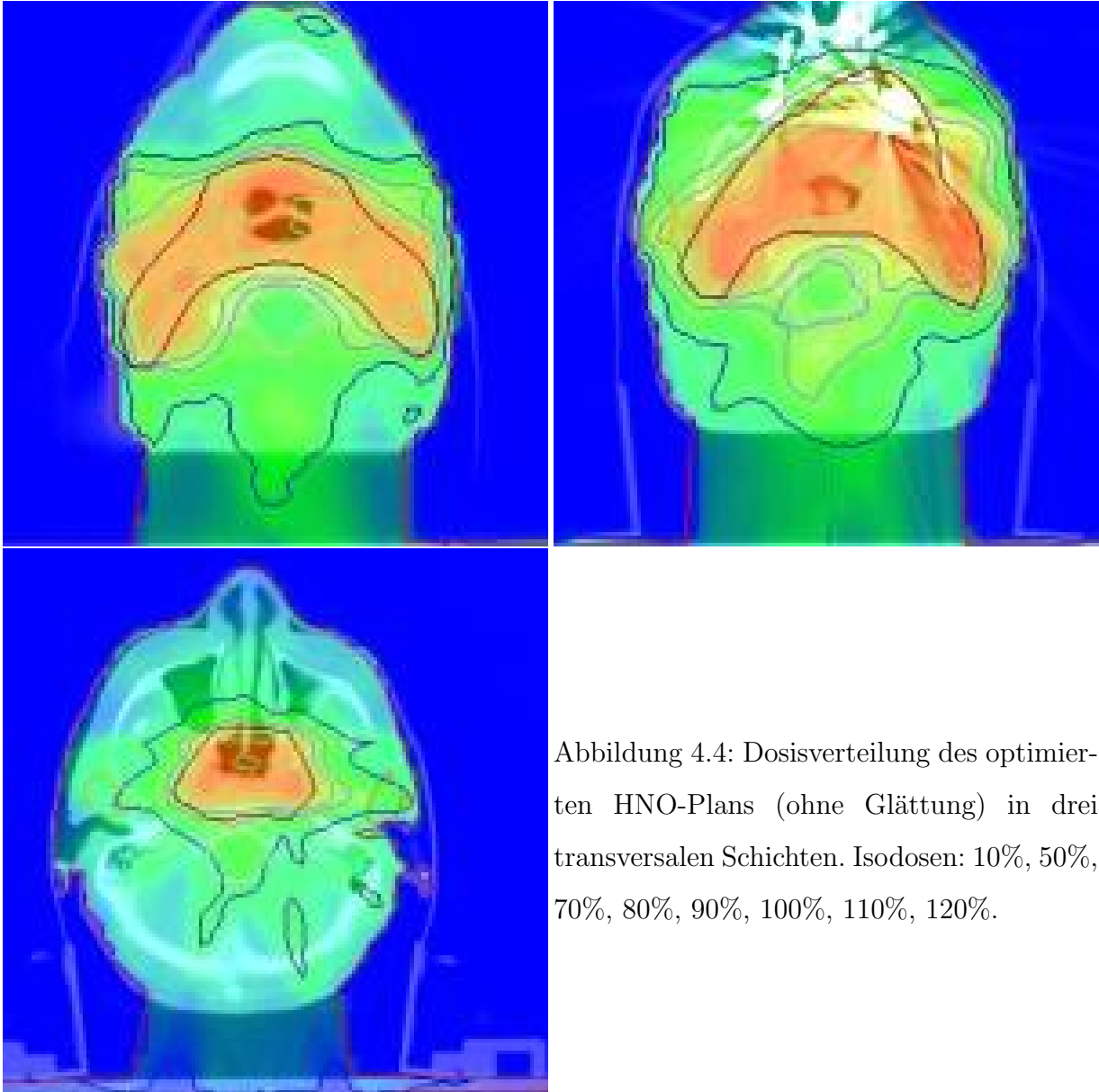


Abbildung 4.4: Dosisverteilung des optimierten HNO-Plans (ohne Glättung) in drei transversalen Schichten. Isodosen: 10%, 50%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%.

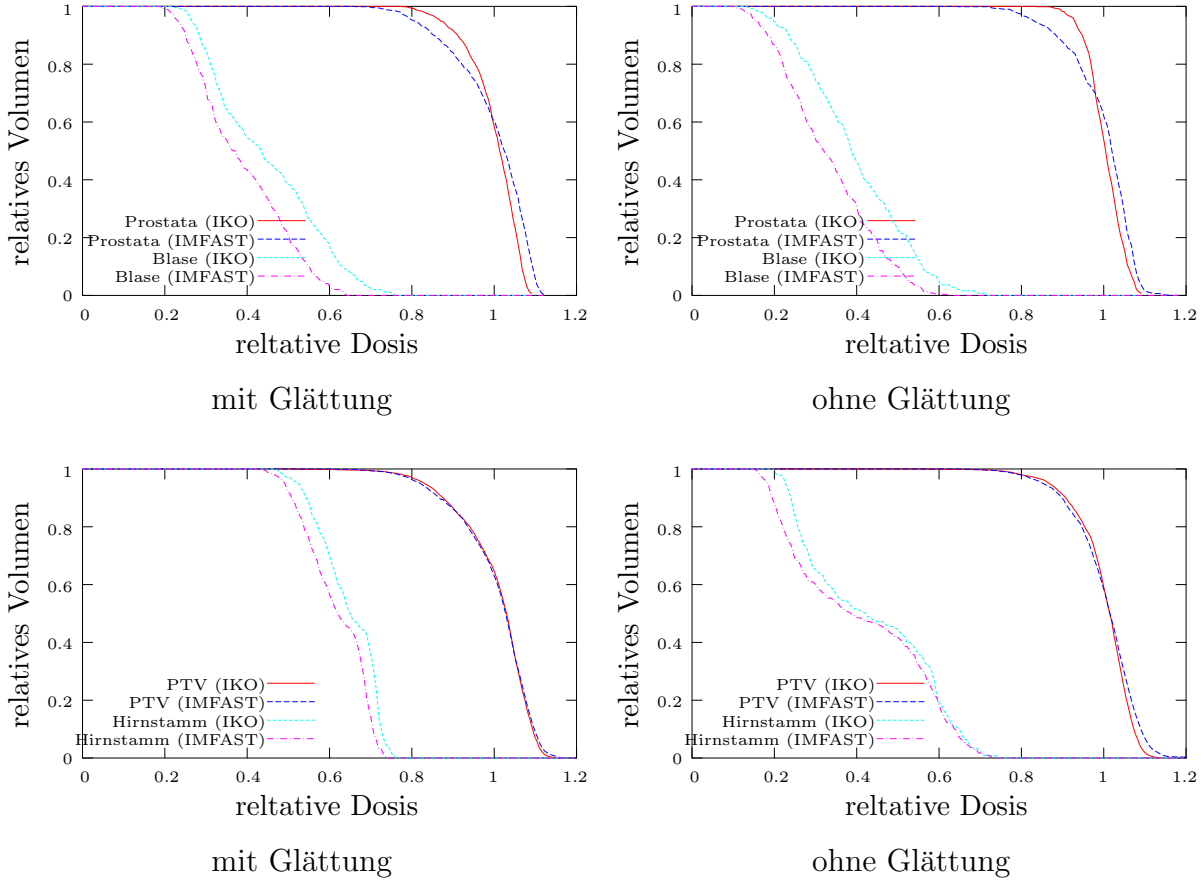
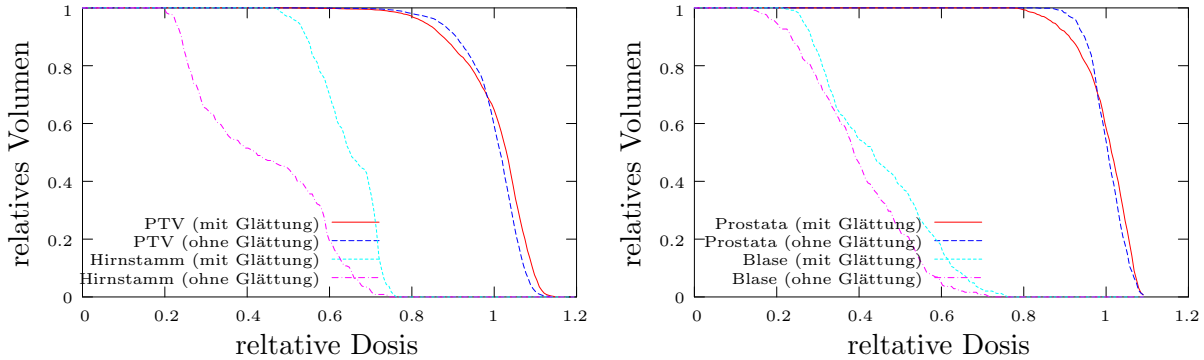


Abbildung 4.5: Dosis-Volumen-Histogramme der IKO-optimierten und der mit XVMC berechneten, segmentierten Pläne, jeweils mit und ohne Fluenzglättung.



HNO-Fall

Prostata-Fall

Abbildung 4.6: Dosis-Volumen-Histogramme von IKO-optimierten HNO- (links) und Prostata-Plänen (rechts), jeweils mit und ohne Fluenzglättung.

4.2 Reoptimierung

Die in Kapitel 3.2 beschriebenen Funktionen wurden für einen HNO-Tumor und ein Prostata-Karzinom implementiert. IKO-Optimierung und Segmentierung wurden mit den gleichen Parametern wie in Kapitel 4.1 durchgeführt. In Tabelle 4.3 stehen die bei der Reoptimierung verwendeten Gewichtungsfaktoren der einzelnen VOIs. Die Abbildungen 4.7 und 4.8 zeigen die Dosis-Volumen-Histogramme von IKO-Optimierung, Segmentierung und Reoptimierung. In allen DVHs ist zu erkennen, dass die Reoptimierung eine Verschiebung der DVH-Kurven, von der segmentierten Kurve hin zur IKO-optimierten Kurve, bewirkt. In den Tabellen 4.4 und 4.5 werden die drei Pläne anhand von Entropie und Conformity Index verglichen. Auffällig ist, dass die Entropie des PTVs beim HNO-Fall nach der Reoptimierung größer ist als davor. Dies steht auch im Widerspruch zu den CI-Werten. Die Abbildung 4.9 zeigt die Differenz zwischen dem Strahlgewichtsvektor der segmentierten Pläne und dem Strahlgewichtsvektor der reoptimierten Pläne. Während der Reoptimierungsalgorithmus beim HNO-Plan nur vereinzelt die Gewichte deutlich ändert, sind die Änderungen beim Prostata-Plan sehr groß.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Reoptimierung der Segmentgewichte den Qualitätsverlust durch die Segmentierung teilweise rückgängig machen kann. Insbesondere bei großen Unterschieden zwischen segmentiertem und optimiertem Plan, wie beim Prostata-Fall, ist der zusätzliche Aufwand gerechtfertigt. Die starken Änderungen bei der Reoptimierung des Prostata-Plans lassen darauf schließen, dass einige Segmente gegenüber anderen Segmenten bevorzugt wurden. Dies äußert sich darin, dass einige Segmente auf null gesetzt wurden, während andere fast verdoppelt wurden.

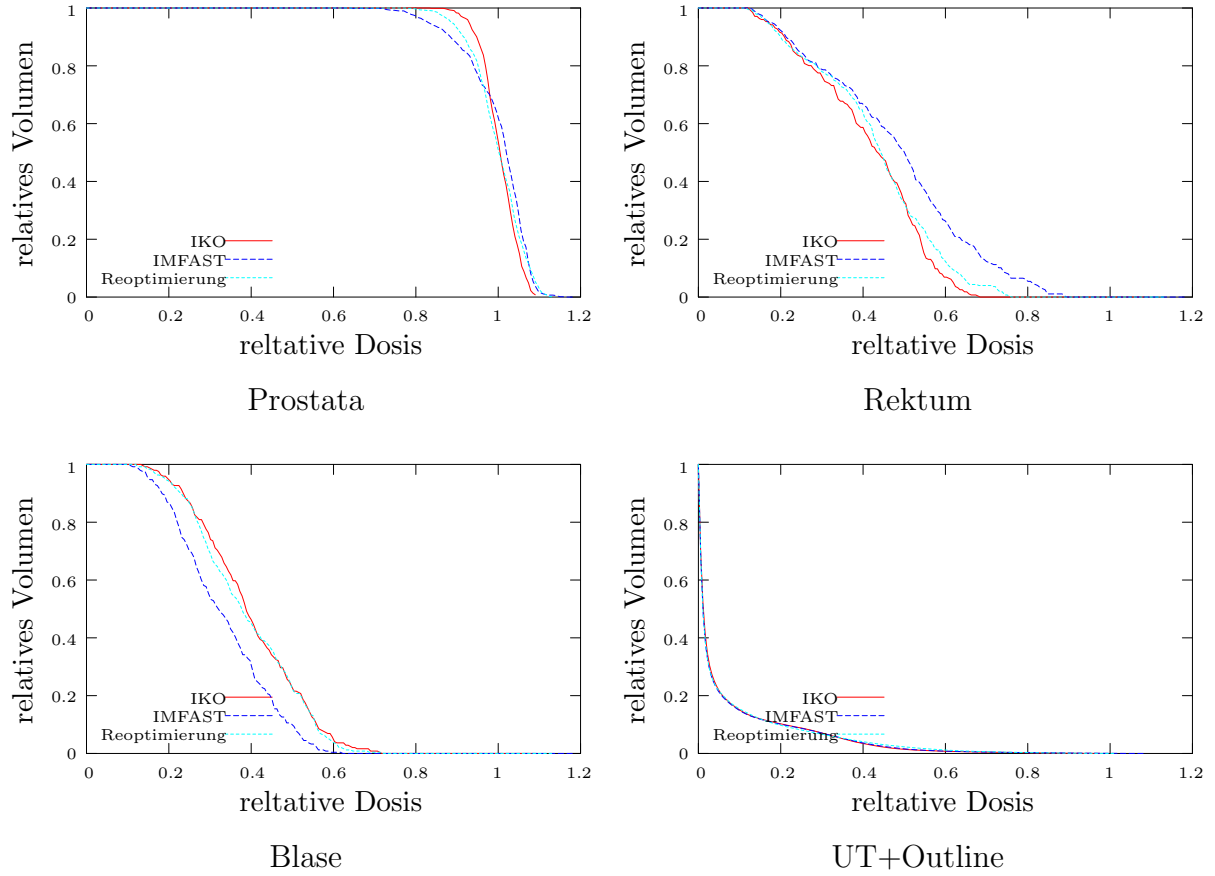


Abbildung 4.7: Dosis-Volumen-Histogramme von IKO-Optimierung, Segmentierung und Reoptimierung für den 7-Felder-Prostata-Plan ohne Glättung.

Plan	VOI	Gewichtungsfaktor
Prostata	Prostata	10
	Rektum	2
	Blase	2
	UT+Outline	5
HNO	PTV	5
	li. Parotis - PTV	2
	Rückenmark	2
	Hirnstamm	2

Tabelle 4.3: Gewichtungsfaktoren für die Segment-Reoptimierung.

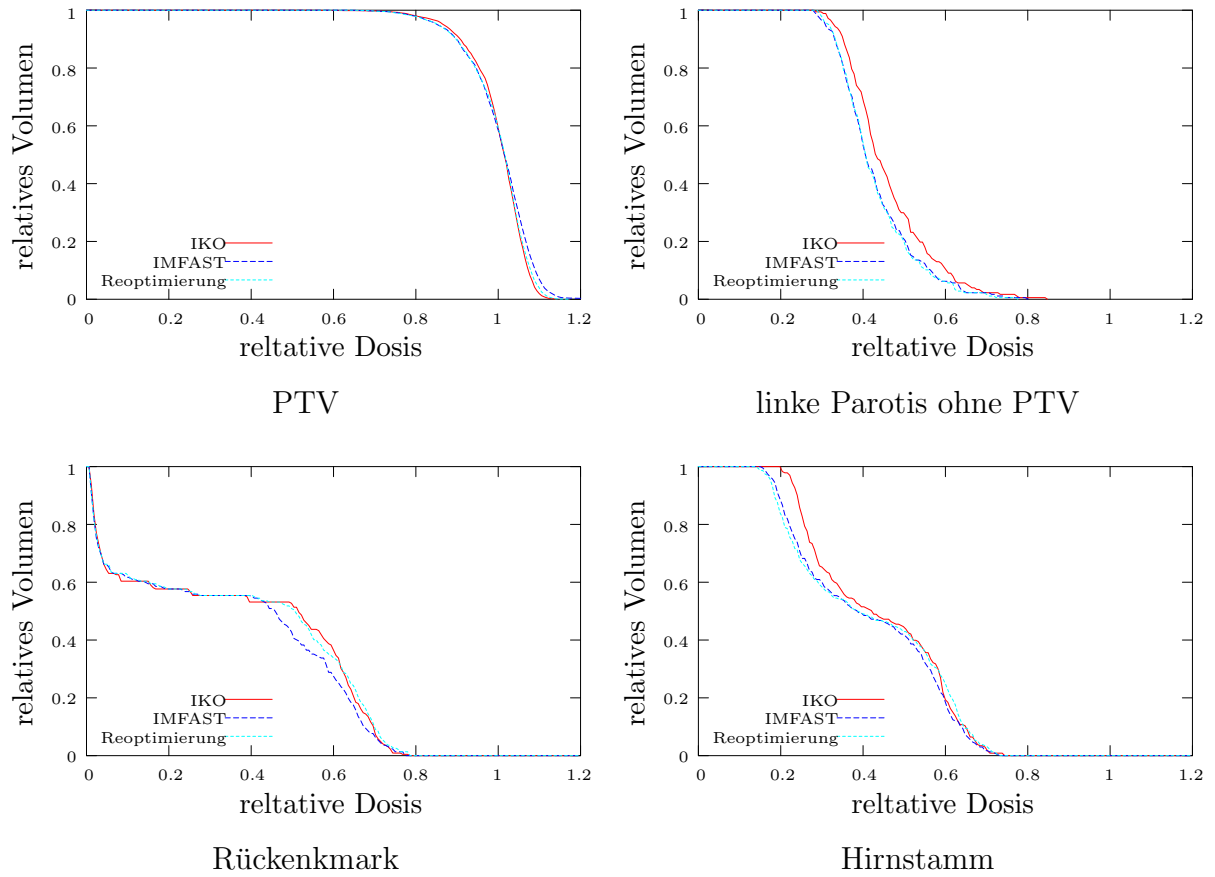


Abbildung 4.8: *Dosis-Volumen-Histogramme von IKO-Optimierung, Segmentierung und Reoptimierung für 7-Felder-HNO-Plan ohne Glättung.*

	IKO	segm. Plan	reopt. Plan
Entropie	6.84	9.77	9.21
CI _{90%}	0.85	0.66	0.76
CI _{95%}	0.84	0.62	0.75

	IKO	segm. Plan	reopt. Plan
Entropie	9.17	9.54	9.78
CI _{90%}	0.72	0.7	0.71
CI _{95%}	0.69	0.65	0.68

Tabelle 4.4: *Vergleich von IKO-optimierten, IMFAST[®]-segmentierten und reoptimierten Prostata-Plänen anhand der Entropie und des Konformitäts-Index.*

Tabelle 4.5: *Vergleich von IKO-optimierten, IMFAST[®]-segmentierten und reoptimierten HNO-Plänen anhand der Entropie und des Konformitäts-Index.*

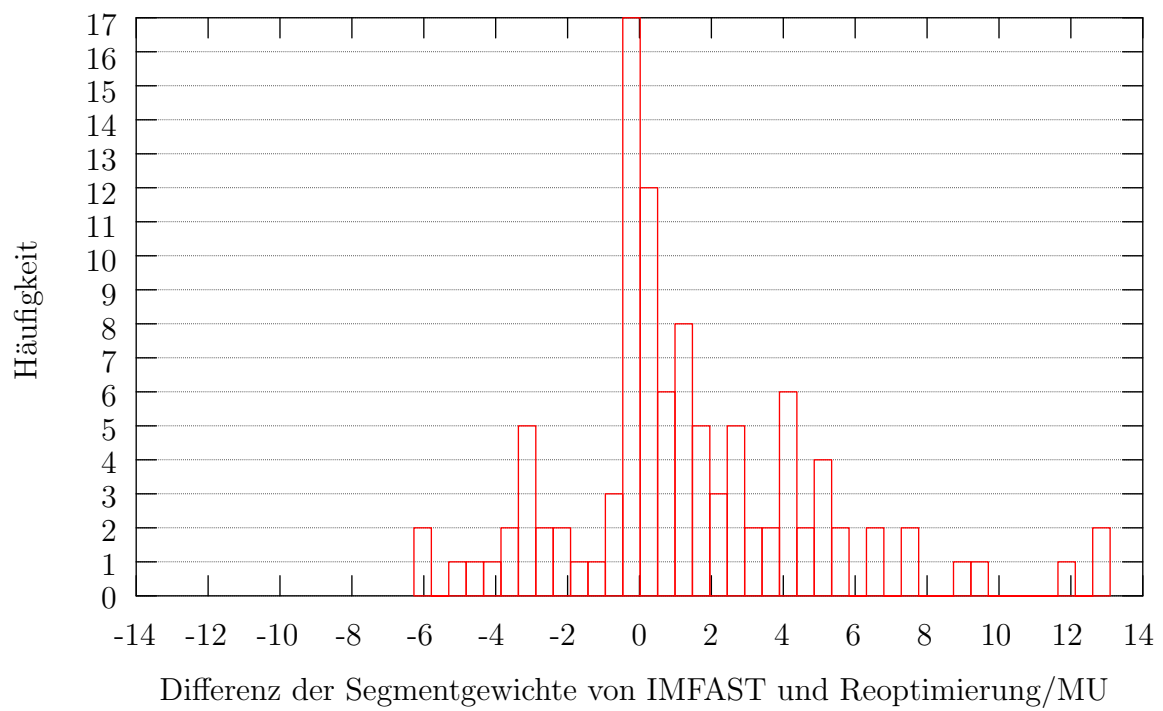
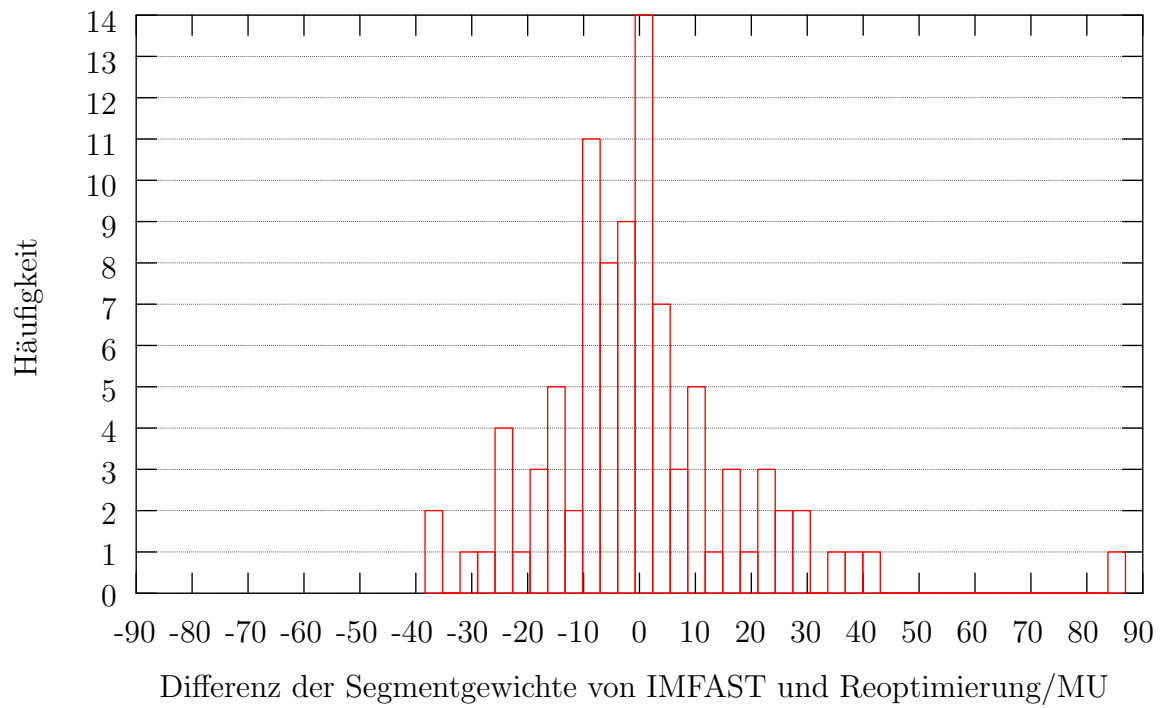


Abbildung 4.9: Differenzhistogramme: oben: Prostata, unten: HNO.

4.3 Dose Painting

4.3.1 Modulations-Übertragungsfunktion

Die in Kapitel 3.3.1 beschriebenen Gitter wurden als Zielvolumen in einer Phantom-CT-Studie definiert. Der Bereich um die Gitterstruktur wurde als Risikoorgan definiert. Das Phantom besteht aus wasseräquivalentem Kunststoff (RW3). Die relativen Dosisvorgaben für das Zielvolumen waren $D_{\min} = 0.97$ und $D_{\max} = 1.07$. Die Dosis-Volumen-Bedingungen für das Risikoorgan waren $D/V = 0.1/1.0; 0.15/0.5; 0.5/0.0$. Optimiert wurden die Pläne mit dem Gewichtungsfaktor $p = 1$ für Zielvolumen und Risikoorgan.

Für die Auswertung wurden 12 Dosisprofile je Plan durch das Zielvolumen erstellt und anschließend gemittelt. Die gemittelten Profile wurden mit Formel 3.34 genähert. Abbildung 4.10 zeigt die gemittelten Dosisprofile und die mit GnuPlot* angenäherten Funktionen. Die Tabelle 4.6 zeigt die Parameter der genäherten Funktionen.

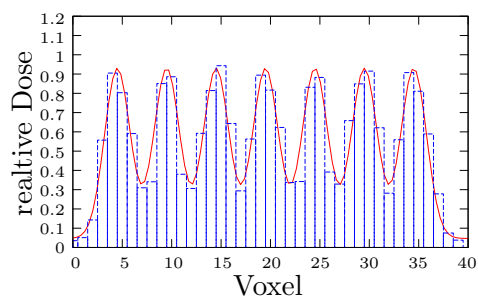
Anhand der gemittelten Dosisprofile erkennt man sehr deutlich, dass der Anteil des Halbschattens zunimmt, je kleiner die Gitterkonstante wird. Wie in Abbildung 4.11 zu sehen ist, weicht bei Gitterkonstanten größer als 3.5 cm die MÜF um weniger als 10% vom Maximalwert ab. Der Nullpunkt der MÜF liegt bei 1.3 cm und ihr Maximum ist 0.92.

Dies hat zur Folge, dass Strukturen mit einem Abstand von weniger als 0.3 cm nicht

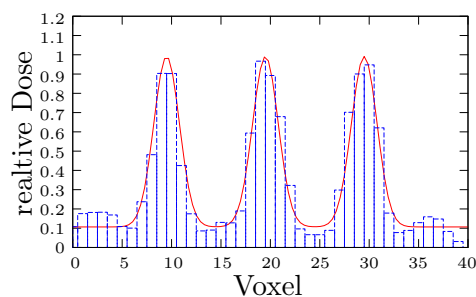
*GnuPlot Version 3.7; <http://www.gnuplot.info/gnuplot-faq.html>

Gitterkont./cm	$a \pm \Delta a$	$b \pm \Delta b$	$c \pm \Delta c$
2.0	0.81 ± 0.07	2.85 ± 0.3	0.06 ± 0.06
2.5	0.88 ± 0.04	3.4 ± 0.26	0.05 ± 0.04
3.0	0.87 ± 0.03	3.4 ± 0.29	0.09 ± 0.02
3.5	0.92 ± 0.03	3.7 ± 0.4	0.04 ± 0.03
4.0	0.9 ± 0.03	3.6 ± 0.4	0.04 ± 0.03
5.0	0.88 ± 0.03	3.38 ± 0.29	0.1 ± 0.01
7.5	0.9 ± 0.03	3.7 ± 0.3	0.09 ± 0.01
9.5	0.93 ± 0.02	4.1 ± 0.2	0.06 ± 0.007

Tabelle 4.6: Die Parameter der mit GnuPlot genäherten Funktionen.



Gitterkonstante = 2.5 cm



Gitterkonstante = 5.0 cm

Abbildung 4.10: Zwei Beispiele für die gemittelten Dosisprofile und deren genäherte Funktionen (Blau: Dosis; Rot: Fitergebnis mit Formel 3.34).

mehr moduliert werden können. Ursache hierfür sind zum einen die Halbschatten in der Größenordnung von 0.5 cm (ein Voxel), die durch Überlagerung bei kleinen Gitterkonstanten einen vollständigen Dosisabfall verhindern. Ein weiterer Grund ist die schlechte Synchronisation zwischen der Matrix der Strahlmodulationsebene und der Dosismatrix. Sind diese zwei Matrizen gegeneinander verschoben, hat ein geöffnetes Leaf-Paar deutliche Dosisanteile in den überlappenden Dosismatrix-Zeilen. Eine scharfe Bestrahlung nur einer Zeile ist somit nicht möglich. Dass die MÜF auch bei großen Gitterabständen nicht eins wird liegt daran, dass bei den Risikoorganen eine geringe Dosis toleriert wird. IKO akzeptiert diese Dosis in den Risikoorganen, um die Dosis im Zielvolumen zu homogenisieren.

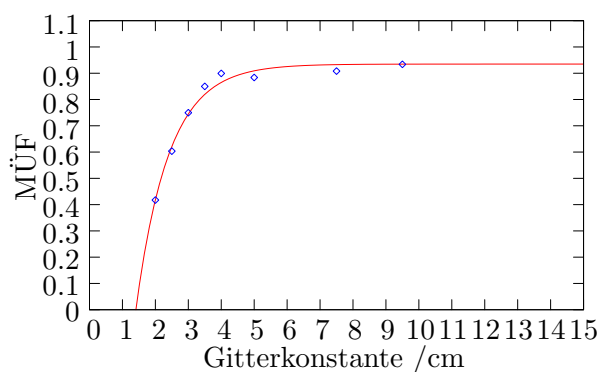


Abbildung 4.11: Die Modulations-Übertragungsfunktion für IKO.

4.3.2 3D-Teststruktur

Die in Kapitel 3.3.2 beschriebene einfache Teststruktur wurde - mit den in Tabelle 4.7 aufgelisteten Parametern - mit IKO optimiert. Die Abbildung 4.12 zeigt die Dosis-Volumen-Histogramme der optimierten Dosisverteilung und die Abbildung 4.13 ein über zwei zentrale Dosisprofile gemittelt Dosisprofil. Sowohl an den DVHs als auch anhand des Dosisprofils erkennt man die nach innen zunehmende Dosis. Die DVHs der Zielvolumina werden weicher, d. h. der Anteil der über- und unterdosierten Teilvolumina nimmt zu, je weiter außen das Volumen liegt.

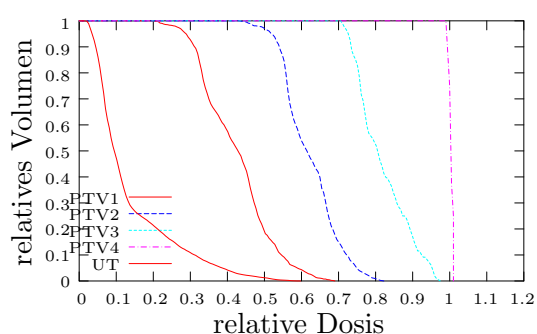


Abbildung 4.12: *Dosis-Volumen-Histogramme der in Tabelle 4.7 beschriebenen Volumina.*

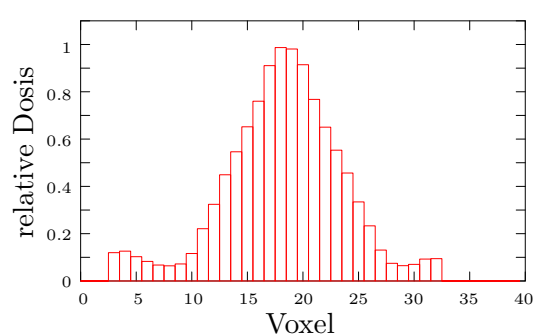


Abbildung 4.13: *Über zwei zentrale Dosisprofile gemittelt Dosisprofil.*

Die Ursache für die Überdosierung der außenliegenden Zielvolumina liegt darin, dass eine hohe Dosierung im Zentrum nur dadurch erreicht werden kann, indem durch die anderen Volumina durchgestrahlt wird. Die hohe Fluenz (Strahlintensität), die im Zentrum für eine hohe Dosis sorgt, hat eine Überdosierung im umliegenden Volumen zu Folge. IKO

VOI	Kantenlänge/cm	min. Dosis/%	max. Dosis/%	Gewichtung
UT	15	0.0	0.1	8.0
PTV1	7	0.3	0.5	6.0
PTV2	5	0.5	0.7	4.0
PTV3	3	0.7	0.9	2.0
PTV4	1	0.9	1.1	1.0

Tabelle 4.7: *Optimierungsparameter für die 3D-Teststruktur.*

VOI	Größe/Voxel	Größe/cm ³	D _{min}	D _{max}	Gew.
PTV1	22	2.8	1.2	1.3	2.0
PTV2	26	3.3	1.2	1.3	2.0
PTV3	33	4.1	1.2	1.3	2.0
PTV4	16	2.0	1.2	1.3	2.0
PTV5	35	12.5	1.2	1.3	2.0
Prostata	764	95.5	1.0	1.1	1.0

Tabelle 4.8:
*Optimierungs-
Parameter für den
Prostata-Fall mit bis
zu fünf Subtargets.*

versucht die Überdosierung durch eine Unterdosierung zu kompensieren.

Das Profil in Abbildung 4.13 zeigt nicht das erwartete Stufenprofil, sondern eher einen gleichmäßigen Dosisanstieg bzw. -abfall. IKO schafft es nicht, die Dosisgradienten ausreichend steil zu modulieren um ausgeprägte Dosisstufen zu realisieren. Andererseits kann man diese Erkenntnis aber dazu verwenden, einen gleichmäßigen Dosisanstieg und -abfall durch verschachtelte Zielvolumina zu modulieren.

4.3.3 Praxisnahe Fälle

Die Untersuchung von verschiedenen hypothetischen Prostata-Fällen mit bis zu fünf Subtargets innerhalb der Prostata soll Aufschluss darüber geben, inwieweit IKO mehrere Targets fallbezogen optimieren kann.

4.3.3.1 Prostata #1

Der in Abbildung 3.8 gezeigte Prostata-Fall wurde mit bis zu fünf Subtargets mit IKO optimiert. Die Tabelle 4.8 zeigt die für die Zielvolumina verwendeten Optimierungsparameter. Für die Risikoorgane galten folgende Dosis-Volumen-Bedingungen (D/V):

Blase : 0.56/0.1; 0.61/0.0

Rektum: 0.56/0.1; 0.61/0.0

UT : 0.5/0.5

Die Gewichtung war 0.5 für UT und 0.2 für Rektum und Blase.

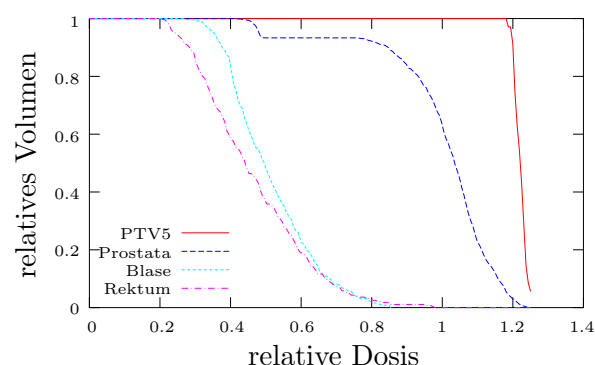
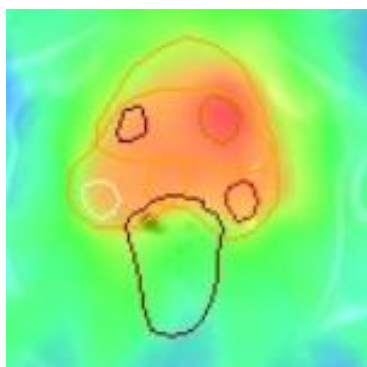


Abbildung 4.14: *Optimierung des Prostata-Falls mit einem Subtarget.*

In den Abbildungen 4.14 bis 4.18 sind jeweils die Dosisverteilung in einer zentralen Schicht und die Dosis-Volumen-Histograme zu sehen. In den DVHs erkennt man deutlich die steilen Flanken der Subtargets. In den zugehörigen Dosis-Verteilungen sind die lokalen Dosiserhöhungen als rote Flecken zu erkennen.

Das DVH der Prostata ist deutlich weicher und zeigt, dass ein Teil der Prostata unterdosiert wird. Die Optimierung mit fünf Subtargets wurde bereits nach wenigen Iterationsschritten abgebrochen. Die DVHs in Abbildung 4.18 beschreiben eine nicht optimierte Dosisverteilung.

Das Ergebnis zeigt, dass IKO in diesem Fall nur bis zu vier Subtargets optimieren konnte. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die Dosisverteilung ein lokales Minimum der Zielfunktion darstellt und es mit dem Gradientenverfahren keine Möglichkeit gibt, das globale Minimum der Zielfunktion zu finden. Ein stochastischer Optimierungsalgorithmus wie Simulated Annealing könnte hier zu einer Verbesserung des Ergebnisses führen.

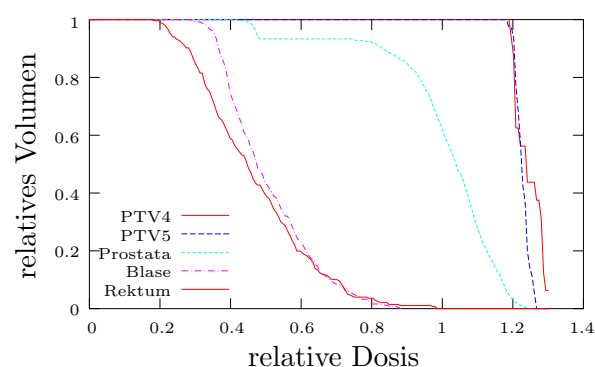
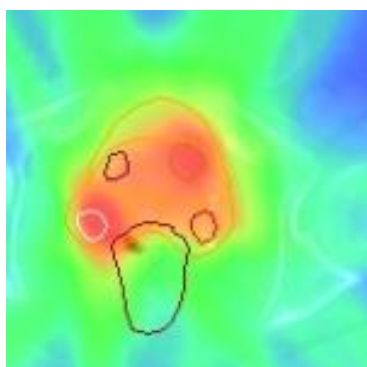


Abbildung 4.15: *Optimierung des Prostata-Falls mit zwei Subtargets.*

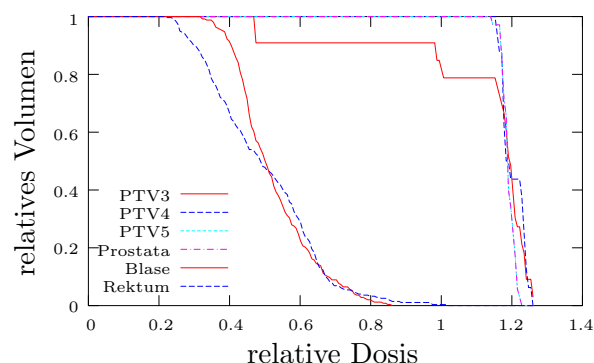
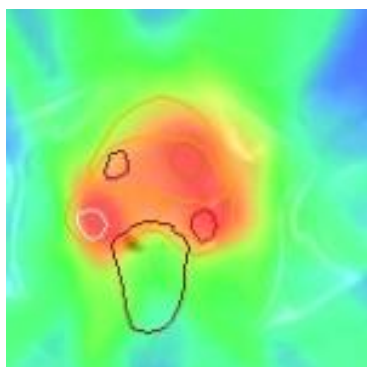


Abbildung 4.16: *Optimierung des Prostata-Falls mit drei Subtargets.*

4.3.3.2 Prostata #2

Wie in Abbildung 3.9 dargestellt wurden für den zweiten Prostata-Fall auf der linken und rechten Seite der Prostata zwei Bereiche mit Dosisüberhöhungen vorgegeben. Die Parameter für die Optimierung mit IKO stehen in Tabelle 4.19. Die Risikoorgane wurden wie in Kapitel 4.1 behandelt. In Abbildung 4.19 sind die Dosisverteilung in einer transversalen Schicht sowie die zugehörigen DVHs zu sehen. In der transversalen Dosisverteilung sind deutlich die Dosisüberhöhungen in den Volumina PTV3 und PTV4 zu erkennen. Auffallend sind auch zwei hochdosierte Bereiche (Hotspots) im Normalgewebe links und rechts der Prostata. Die Dosis wurde auf die mittlere Dosis in der Prostata normiert. Die DVHs zeigen eine Überdosierung der Risikoorgane und gleichzeitig eine Unterdosierung der Zielvolumina. Auffällig dabei ist, dass die minimalen relativen Dosisvorgaben von 1.7

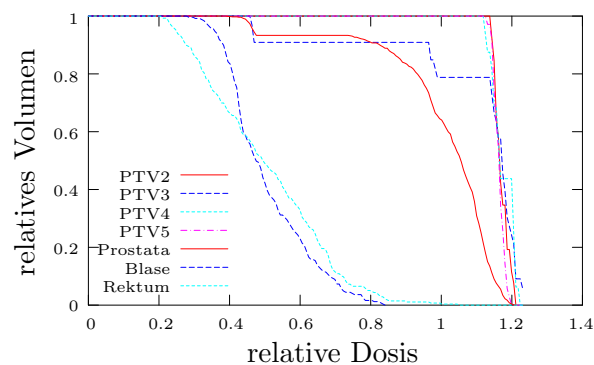
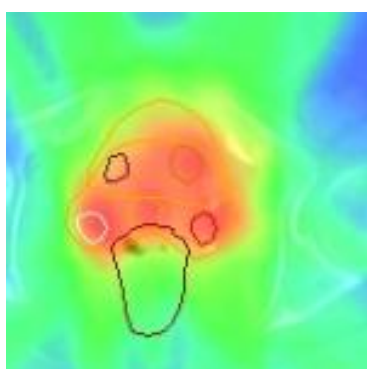


Abbildung 4.17: *Optimierung des Prostata-Falls mit vier Subtargets.*

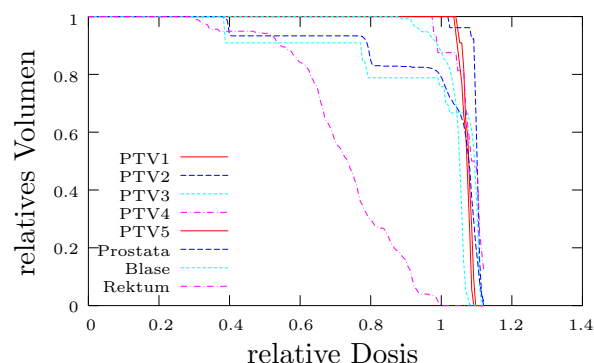


Abbildung 4.18: *Optimierung des Prostata-Falls mit fünf Subtargets.*

für PTV3 und PTV4 und 1.3 für PTV2 nicht erreicht wurden.

IKO war mit den gesetzten Dosis-Volumen-Bedingungen überfordert. Zwei hochdosierte Volumina direkt neben dem Rektum konnten nur unter Akzeptierung zweier Hotspots realisiert werden, da durch die Schonung von Blase und Rektum, IKO in der Wahl der freien Einstrahlrichtungen stark eingeschränkt ist. Trotzdem konnte der Dosisgradient nicht steil genug werden, wodurch die Überdosierung im Rektum und die Underdosierung in PTV3 und PTV4 zu erklären ist.

Wie auch beim Prostata #1-Fall besteht hier die Möglichkeit, dass nur ein lokales Minimum gefunden wurde und ein stochastischer Optimierungsalgorithmus notwendig wäre.

VOI	Größe/cm ³	D _{min}	D _{max}	Gewicht
PTV1	18.625	1.1	1.3	1.0
PTV2	14.4	1.3	1.7	1.0
PTV3	4.1	1.7	1.9	1.0
PTV4	2.0	1.7	1.9	1.0
Prostata	73.9	1.0	1.1	1.5

Tabelle 4.9: *Optimierungsparameter für den zweiten Prostata-Fall.*

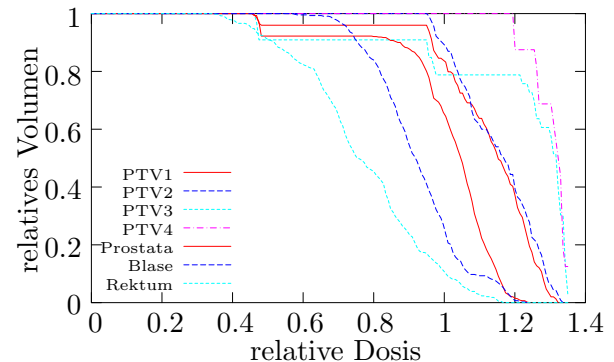
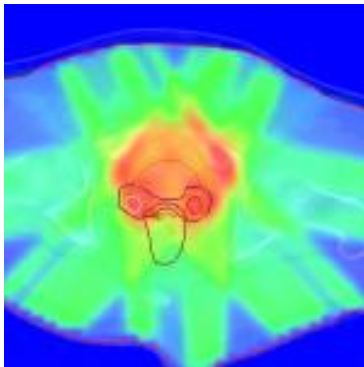


Abbildung 4.19: Links: Dosisverteilung des Prostata #2 Plans in einer transversalen Schicht. Die Hotspots im umliegenden Gewebe werden als Folge der Gewichtungsfaktoren zugunsten der Risikoorganschonung akzeptiert. Rechts: Die zugehörigen Dosis-Volumen-Histogramme.

4.4 Bestrahlungsplanung mit IKO

4.4.1 Planung eines HNO-Falls mit IKO

Abbildung 4.20 zeigt den HNO-Fall anhand einer transversalen Schicht, sowie anhand jeweils einer sagitalen und coronalen, rekonstruierten Schicht. Eingezeichnet sind die Zielvolumina und die Risikoorgane.

Die inversen Kernel wurden mit einer Genauigkeit von 2% berechnet. Für die Optimierung wurden für die Zielvolumina folgende relative D_{\min}/D_{\max} -Dosen vorgegeben:

Boost2: 1,0/1,07, Boost1: 0,86/0,92 und PTV: 0,71/0,76

Für die Risikoorgane galten folgende Dosis-Volumen-Bedingungen:

Li. Parotis : 0,37/0,5, 0,57/0,05, 0,71/0,0

Rückenmark : 0,57/0,7, 0,64/0,05, 0,71/0,0

UT-Rand : 0,5/0,5, 0,8/0,05

Bei der anschließenden Optimierung wurde die hier vorgesehene, maximale Anzahl von 70 Iterationen erreicht, weshalb die Optimierung nach 70 Iterationen abgebrochen wurde. Die optimierten Fluenzen wurden von IMFAST[®] in 95 Segmente zerlegt. Zum Schluss wurden die Segmentgewichte reoptimiert. Bis auf die Segmentierung wurden alle Berechnungen auf einer Dell-Konsole mit Pentium 4 Prozessor mit 2,4 GHz und 1 GByte Arbeitsspeicher

gerechnet. Die Rechenzeiten der einzelnen Schritte waren:

Kernelberechnung : 37 min

IKO-Optimierung : 76 min

Segmentierung : 15 min

Reoptimierung : 70 min

Insgesamt ergibt sich eine Rechenzeit von 3 Stunden und 20 Minuten für eine vollständige Bestrahlungsplanung mit IKO. Nicht berücksichtigt wurde dabei die recht zeitaufwendige Implementierung des Bestrahlungsplans in IKO. Die Dosisverteilung des IKO-optimierten Plans in drei transversalen Schichten ist in Abbildung 4.22 zu sehen. Die Abbildung 4.21 zeigt die DVHs der Zielvolumina und von drei Risikoorganen. Normiert wurde auf die mittlere Dosis des Boost2-Volumens. Die DVHs der Zielvolumina zeigen sehr schön die stufenförmige Dosisverteilung eines dreifach simultan integrierten Boosts. Die Bedingungen der Risikorgane werden weitestgehend eingehalten. Die Reoptimierung des segmentierten Plans zeigt fast die gleiche Qualität wie der ursprüngliche, IKO-optimierte Plan.

Die Segmente wurden von IMFAST[®] direkt nach TMS[®] exportiert, während die reoptimierten Strahlgewichte manuell übertragen wurden. Die mit Pencil Beam berechnete Dosisverteilung korrelierte bei den ersten Versuchen in keinster Weise mit der optimierten Dosisverteilung. Die Ursache dafür war eine fehlerhafte Berechnung der inversen Kernel. Beim genauen Betrachten der Fluenzen stellte sich heraus, dass die Fluenzen auch ausserhalb der offenen Felder moduliert wurden. Nach einer genauen Analyse des XVMC-Codes wurde die Strahlmodulationsebene unterhalb der X-Kollimatoren definiert. Nach dieser Korrektur korrelierte zumindest die Form der PB-Dosisverteilung mit der IKO-Dosisverteilung. Die Ursache der noch vorhandenen Verschiebung konnte noch nicht endgültig geklärt werden. Eine Verschiebung des Isozentrums konnte durch einfaches Überprüfen ausgeschlossen werden. Vermutlich führen Fehler beim erstmaligen Import des DICOM-Datensatzes zu der Dosisverschiebung. Da dieser Fehler konsequent bei allen Datensätzen gleichermaßen auftreten kann, sind die Ergebnisse in sich stimmig. Erst ein Vergleich mit den original DICOM-Daten, z.B. in TMS[®], machte den Fehler sichtbar.

4.4.2 Planung eines Lungen-Tumors mit IKO

In Abbildung 4.23 ist der Lungen-Fall anhand einer transversalen CT-Schicht sowie sagittaler und coronaler, rekonstruierter Bilder zu sehen. Die farbigen Linien markieren das Boostvolumen sowie ein erweitertes Zielvolumen (PTV) und das Rückenmark. Die Kontouren der Lungenflügel sind nicht eingezeichnet, jedoch als dunkle Bereiche zu erkennen. Die inversen Kernel wurden mit einer Genauigkeit von 2% berechnet. Für das Zielvolumen, bestehend aus Boostvolumen und erweitertem Zielvolumen, wurde bei der IKO-Optimierung 1.0/ 1.05 als minimale/ maximale Dosis vorgegeben. Als Risikoorgane wurden Rückenmark (D/V: 0.75/0.05; 0.83/0.0, Gewicht: 0.2), rechte Lunge (D/V: 0.25/0.5; 0.42/0.1, Gewicht: 0.2) und das restliche Gewebe (Outline) (D/V: 0.96/1.0; 1.0/0.97; 1.05/0.0, Gewicht: 0.1) berücksichtigt. Die linke Lunge wurde bei der Optimierung mit IKO nicht berücksichtigt. Bei der Segmentierung des IKO-optimierten Plans mit IMFAST[®] in 45 Segmente wurden die gleichen Parameter wie in Kapitel 3.1.4 verwendet. Die Reoptimierung wurde mit der gleichen Organgewichtung wie bei der IKO-Optimierung gestartet.

Abbildung 4.24 zeigt die Dosis-Volumen-Histogramme für den reoptimierten IKO-Plan, sowie für den mit Pencil Beam (TMS-PB) und mit XVMC (TMS-XVMC) berechneten TMS[®]-Plan. Die Dosisverteilung des IKO-optimierten Plans in drei transversalen Schichten ist in Abbildung 4.26 zu sehen. Die Dosis wurde aus technischen Gründen auf die mittlere Dosis des Boostvolumens normiert. Beim Zielvolumen ist das DVH der reoptimierten Dosis am steilsten, gefolgt von der TMS[®]-PB-optimierten Dosis. Ein Teil des Zielvolumens wird unterdosiert. Das DVH des mit XVMC-berechneten TMS-Plans ist sehr weich. Ähnlich große Unterschiede sieht man beim Rückenmark. Die DVHs der Dosen bei rechter Lunge und Rückenmark sind sehr ähnlich.

Die transversalen Dosisprofile (1.6 cm caudal des Isozentrums) von IKO-Dosis, TMS[®]-optimierter Dosis und XVMC-berechneter Dosis des TMS[®]-Plans sind in der Abbildung 4.25 zu sehen. Bei den Profilen der optimierten Dosen (IKO, TMS[®]) erkennt man ein Ansteigen der Dosis im Zielvolumen. Beim IKO-Plan ist der Dosisanstieg bereits in den beiden Lungenflügeln, während beim TMS[®]-PB-optimierten Plan die linke Lunge ge-

schont wird und der Dosisanstieg am rechten Rand der rechten Lunge beginnt. Die mit XVMC berechnete Dosis des TMS[®]-Plans schont zwar beide Lungenflügel, allerdings kann man hier nicht mehr von einem optimierten Dosisprofil sprechen.

Sowohl die DVHs als auch die Dosisprofile zeigen, dass TMS[®]-PB die laterale Streuung in den Lungen ungenügend berechnet. Die optimierte Dosis ist zwar von ähnlicher Qualität wie bei IKO, das Ergebnis kann aber aufgrund des mangelhaften Dosisalgorithmus nicht mit XVMC verifiziert werden. Da der Dosisalgorithmus von IKO auf XVMC basiert, kann IKO den systematischen Fehler, und damit auch die Konvergenz-Fehler, vermeiden und eine ähnliche, aber richtige Dosisverteilung wie TMS[®]-PB liefern.

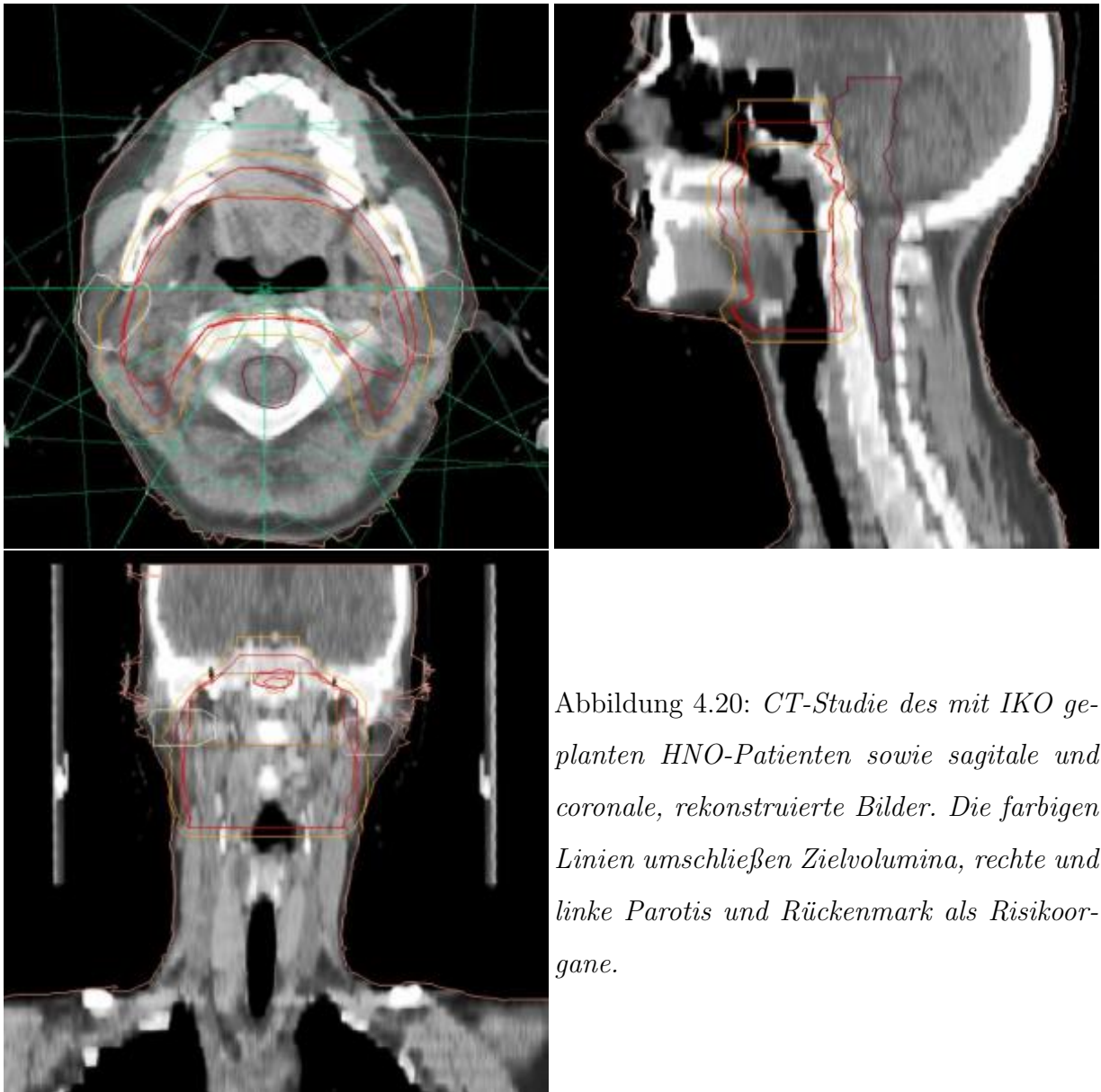


Abbildung 4.20: *CT-Studie des mit IKO geplanten HNO-Patienten sowie sagitale und coronale, rekonstruierte Bilder. Die farbigen Linien umschließen Zielvolumina, rechte und linke Parotis und Rückenmark als Risikoorgane.*

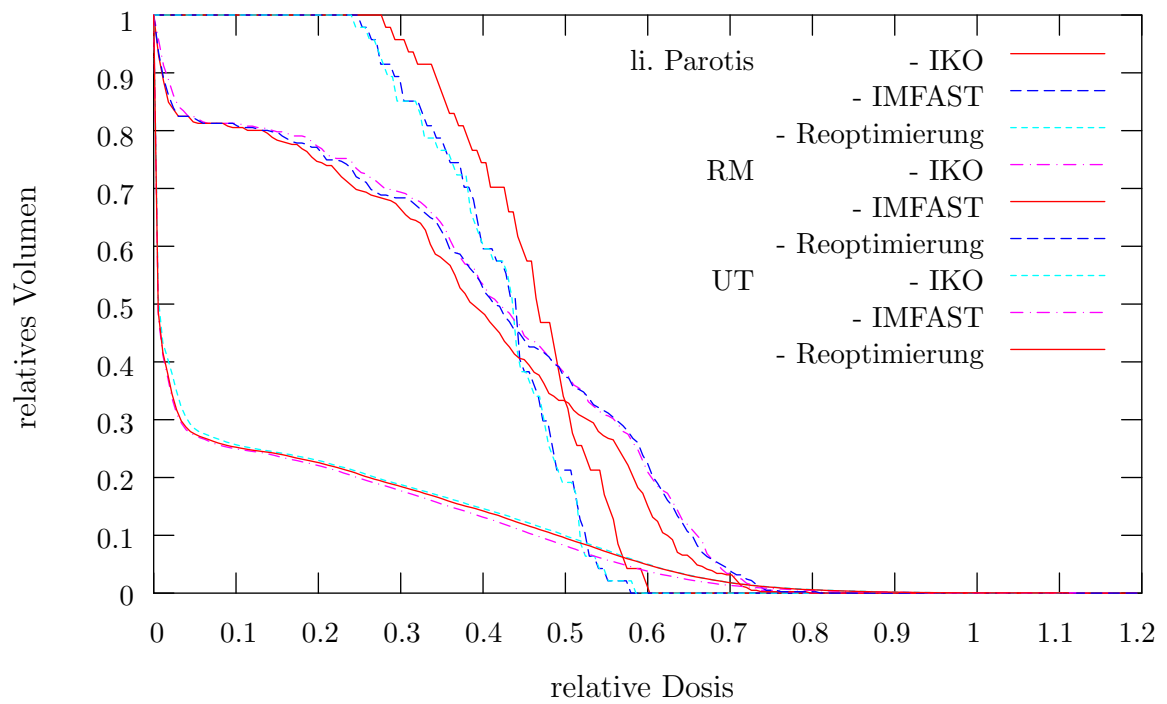
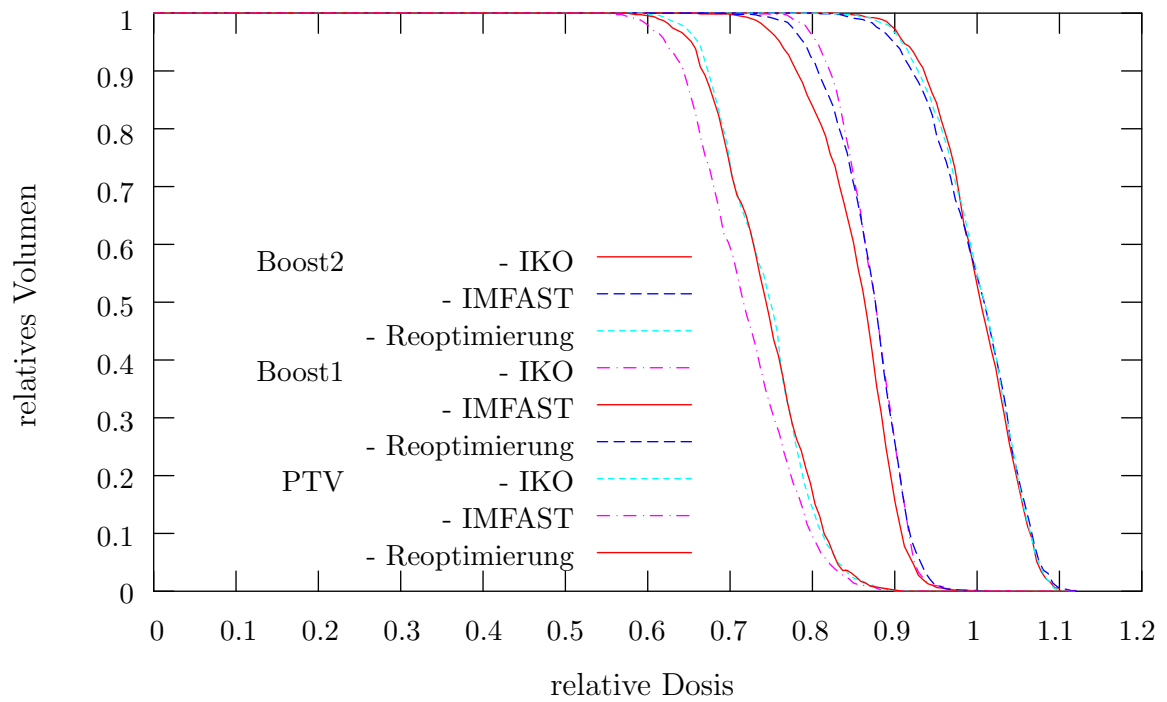
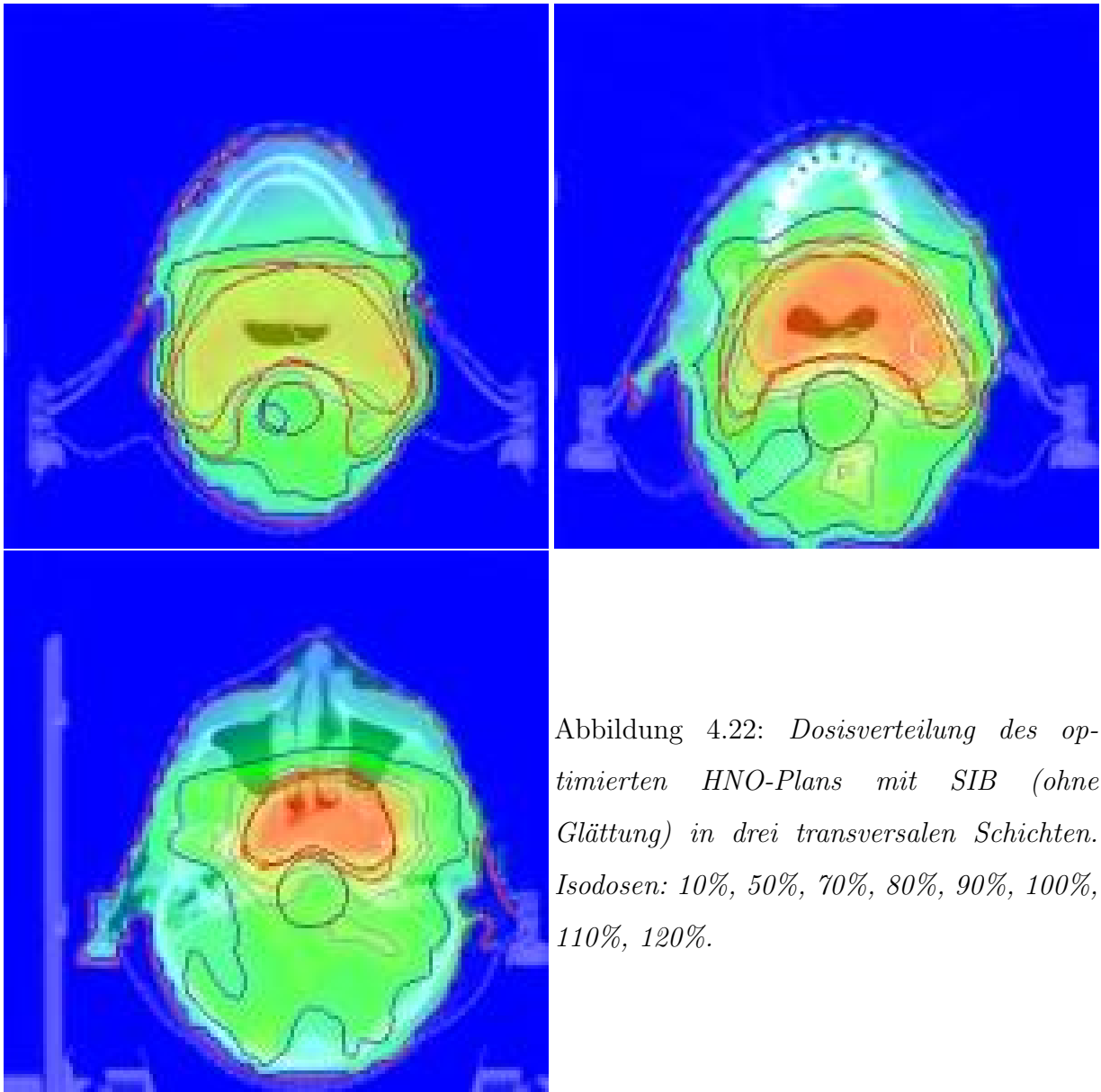


Abbildung 4.21: Dosis-Volumen-Histogramme für PTVs (links) und drei OARs (rechts).



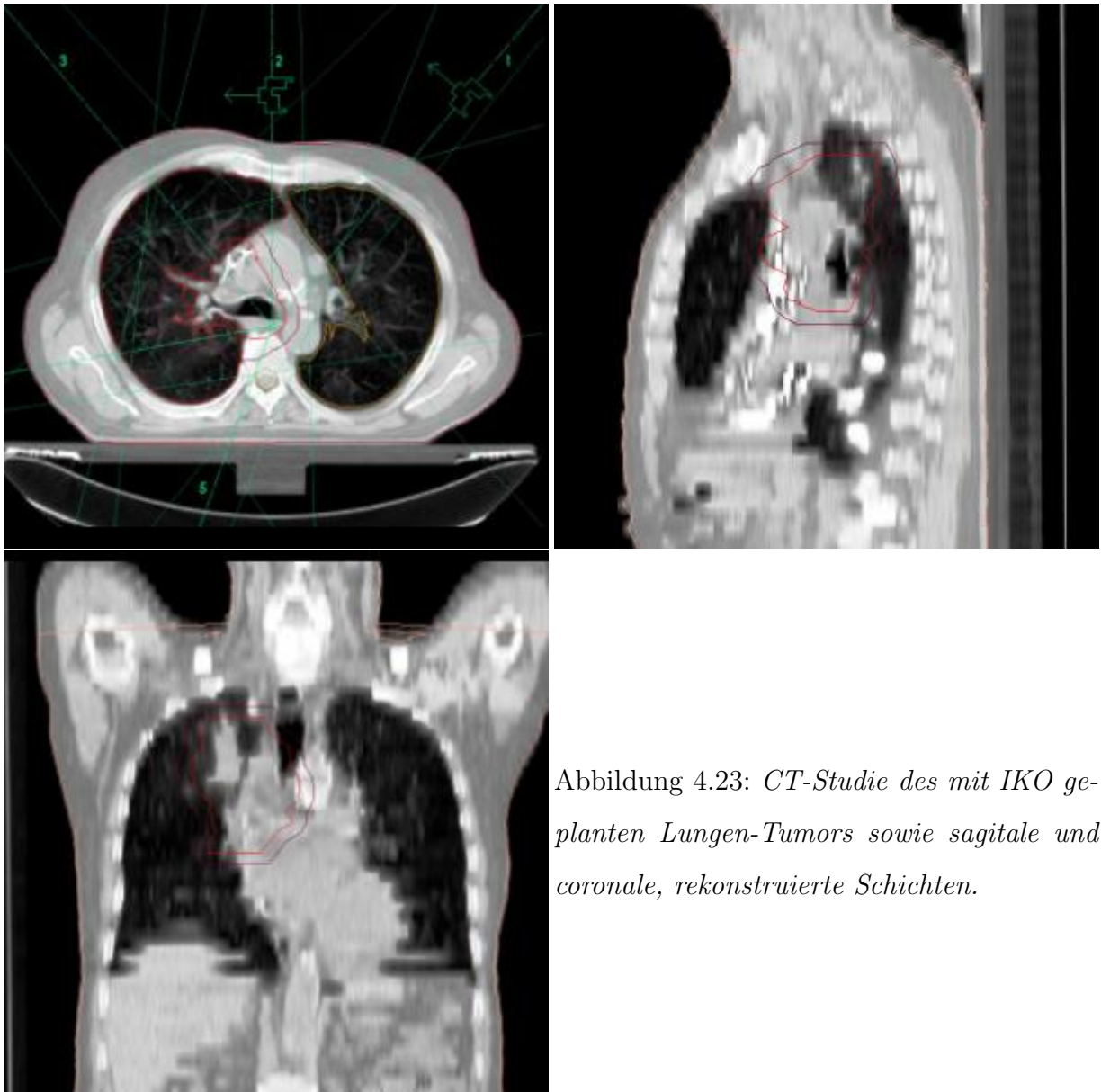


Abbildung 4.23: *CT-Studie des mit IKO geplanten Lungen-Tumors sowie sagitale und coronale, rekonstruierte Schichten.*

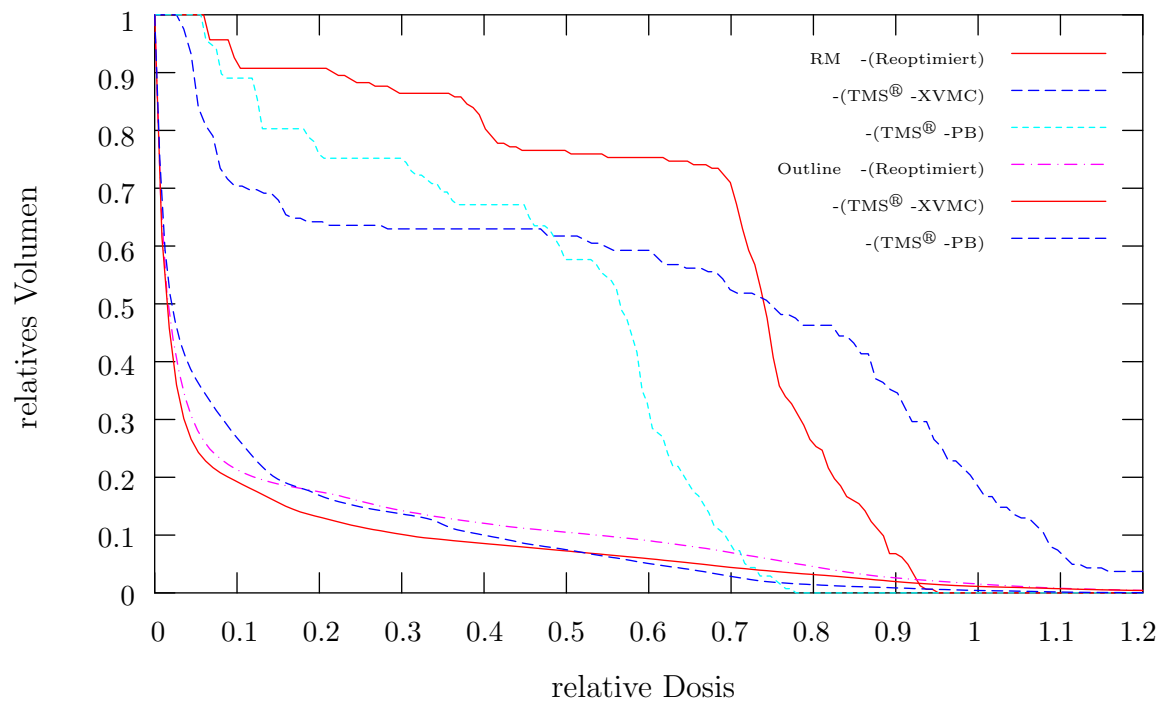
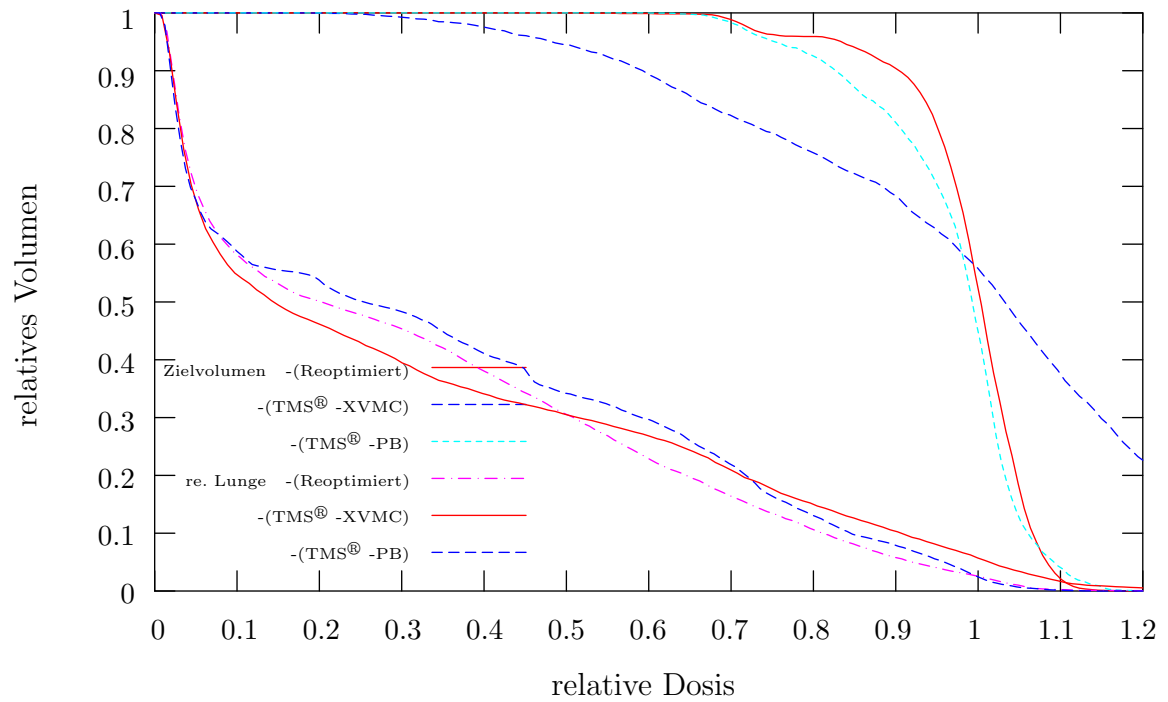


Abbildung 4.24: Dosis-Volumen-Histogramme der Lungenpläne.

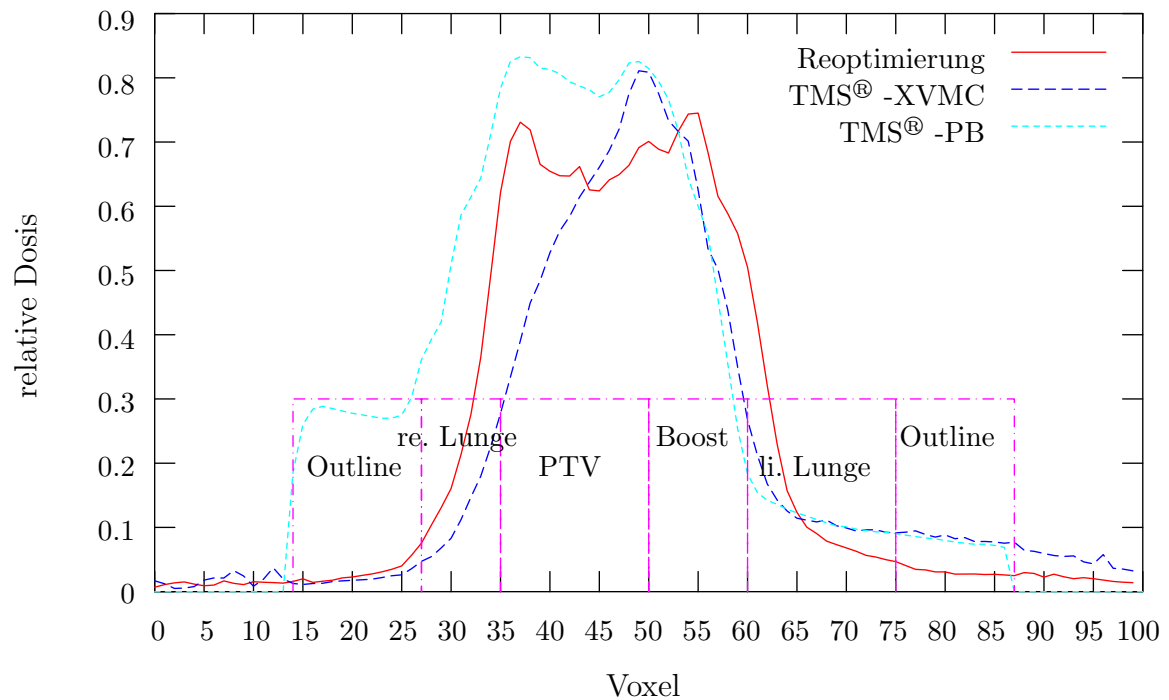


Abbildung 4.25: *Transversale Dosisprofile (1.6 cm caudal des Isozentrums) von IKO-Dosis, TMS® -optimierter Dosis und XVMC-berechneter Dosis des TMS® -Plans.*

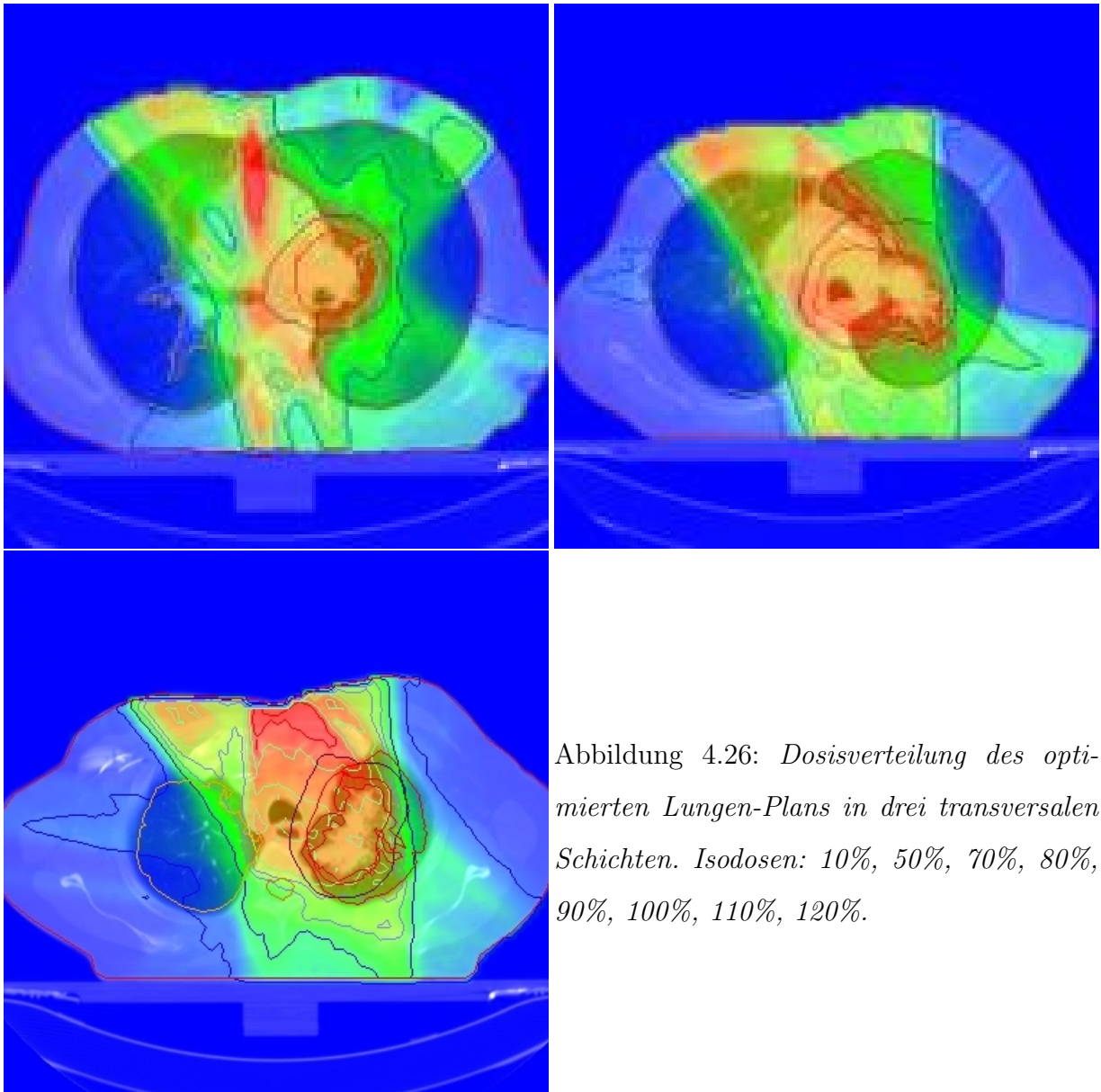


Abbildung 4.26: Dosisverteilung des optimierten Lungen-Plans in drei transversalen Schichten. Isodosen: 10%, 50%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%.

4.5 Dosimetrische Verifikation von Bestrahlungsplänen

4.5.1 Vergleich von Videodensitometer und Scanner

Wie in Kapitel 3.6.2 beschrieben, wurde ein Kalibrierfilm mit bekannten Optische-Dichte-Werten sowohl mit dem Videodensitometer als auch mit dem Scanner digitalisiert. Abbildung 4.27 zeigt das Auflösungsvermögen beider Geräte. Der Scanner verwendet einen deutlich größeren Pixelbereich als das Videodensitometer um den gleichen Bereich der optischen Dichte abzubilden. Mit zunehmender optischen Dichte werden die Steigungen der beiden Kurven immer steiler, sodass dunkle Bereiche ab einer optischen Dichte von etwa 2.5 deutlich schlechter aufgelöst werden als der Bereich unterhalb 2.5.

Der bei der Filmdosimetrie eingesetzte Kodak EDR2-Film erreicht bei einer IMRT-typischen Dosis von 2 Gy eine optische Dichte, die deutlich kleiner ist als 2.0 (siehe Abbildung 4.28). In diesem Bereich ist die Auflösung bei beiden Geräten ausreichend gut. Dass das Videodensitometer in diesem Bereich deutlich linearer ist als der Scanner, hat auf die IMRT-Verifikation keinen Einfluß. Es muß lediglich eine andere Funktion bei der Interpolation verwendet werden.

4.5.2 Vergleich von Gafchromic[®]-Filmen und Kodak EDR2

Der in Kapitel 4.4.1 mit IKO optimierte und segmentierte Plan wurde per DICOM-Datei von IMFAST[®] nach TMS[®] importiert. Die aus der Reoptimierung erhaltenen neuen Segment- und Strahlgewichte wurden manuell in TMS[®] eingegeben. Dieser Plan wurde auf ein HNO-Phantom (siehe Kap. 3.6.1) übertragen und das mit einem Film bestückte Phantom bestrahlt. Da es hier nur um den Vergleich verschiedener Filme geht, wurde auf eine Absolutdosimetrie im Referenzpunkt verzichtet. Für die Kalibration der Filme wurde jeweils ein weiterer, identischer Film mit der Dosisstufe bestrahlt. Die Abbildung 4.28 zeigt die Werte der optischen Dichte in Abhängigkeit von der Dosis. Sowohl der EDR2-Film als auch der EBT-Film zeigen eine lineare Abhängigkeit der optischen Dichte von der Dosis. In Abbildung 4.29 sind die Pixelwerte der einzelnen Farbkanäle aufgetragen. Der Kontrast des blauen Farbkanals ist sehr schwach, während der Kontrast bei rotem

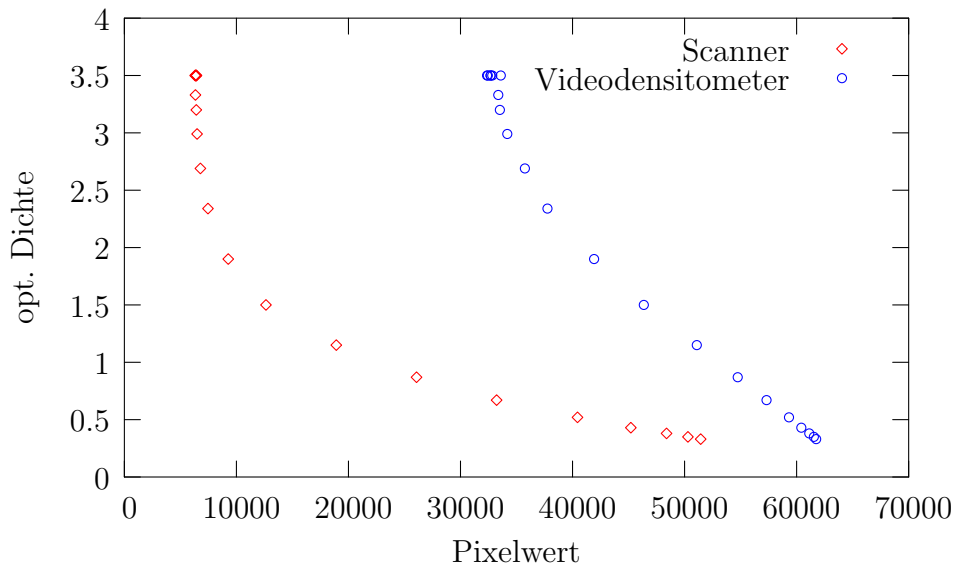


Abbildung 4.27: Vergleich der optischen Dichte-Auflösung von Scanner und Videodensitometer.

und grünem Kanal fast gleich gut ist. Die Filterfolie macht sich im Kontrast fast nicht bemerkbar. Alle Filme wurden sowohl mit dem Videodensitometer als auch mit dem Scanner digitalisiert und mit dem Matlab-Programm weiterverarbeitet. In den Abbildungen 4.30 und 4.31 sind die Pixelwerte bei verschiedenen Film-Digitalisierer-Kombinationen in Abhängigkeit der Dosis zu sehen. In beiden Abbildungen erkennt man deutlich den hohen Kontrast des EDR2-Films, während der Kontrast beim EBT-Film bei beiden Geräten deutlich geringer ist. Beim EBT-Film zeigt der Scanner einen besseren Kontrast als das Videodensitometer. Die Filterfolie hat beim RTQA-Film nur eine Verschiebung der Pixelwerte zur Folge, hin zu kleineren Werten.

In gleicher Weise wie die Filme der Dosistreppe wurden auch die Filme digitalisiert, die im HNO-Phantom bestrahlt wurden. Somit war es möglich, diese Filme mit den zugehörigen Treppen-Filmen und dem Matlab-Programm zu kalibrieren. Die zugehörige berechnete Dosisverteilung wurde per DICOM-Datei aus TMS[®] exportiert und ebenfalls in das Matlab-Programm eingelesen. Die Abbildung 4.32 zeigt jeweils das absolute und relative Differenzbild, sowie jeweils die horizontalen und vertikalen Dosisprofile von Filmdosis

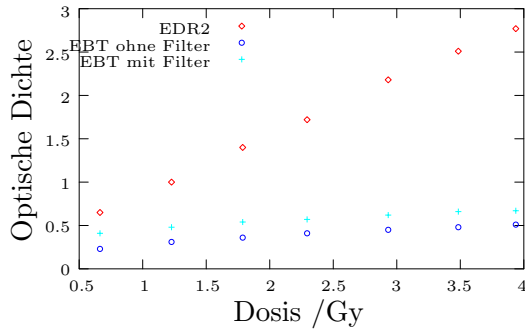


Abbildung 4.28: *Optische Dichte von EBT und EDR2 bei verschiedenen Dosen.*

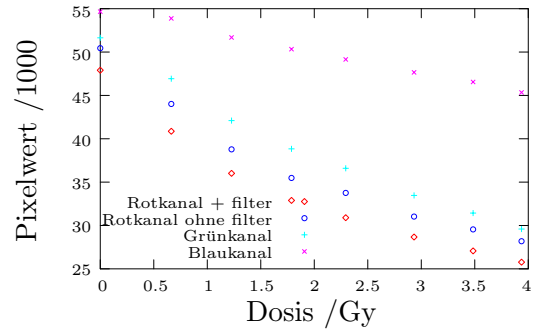


Abbildung 4.29: *Die Farbwerte der einzelnen Farbkanäle beim EBT-Film.*

und gerechneter Dosis. Die Kombination von EDR2-Film, Videodensitometer und Matlab-Auswertung (Abb. 4.32a)) ist der aktuelle Stand der IMRT-Verifikation am Uniklinikum Regensburg. Der Film weicht punktuell um maximal ± 0.2 Gy bzw. $\pm 15\%$ ab. Die Profile zeigen eine gute Übereinstimmung. Scannt man den EDR2-Film mit dem Flachbettscanner (Abb. 4.32d)), tritt ein Rauschen auf. Trotzdem halten sich die Abweichungen in Grenzen (max. ± 0.2 Gy bzw. $\pm 15\%$) und die Profile sind vertretbar. Beim EBT (Abb. 4.32b), 4.32c) und 4.32e)) wird deutlich, dass ein Filter notwendig ist um die Empfindlichkeit von Scanner und Videodensitometer zu erhöhen. Die Profile des eingescannten EBT-Films sind stark verrauscht, folgen aber im Mittel gut dem Profil der berechneten Dosis. Vergleichbar mit den Ergebnissen des EBT-Films sind die Ergebnisse des RTQA-Films (Abb. 4.32f)). Da der RTQA-Film nicht transparent ist, ist nur eine Digitalisierung mit dem Flachbettscanner möglich. Auch hier sind die Profile stark verrauscht, folgen aber im Mittel dem Profil der berechneten Dosis.

Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl mit dem EBT-Film als auch mit dem RTQA-Film eine IMRT-Verifikation möglich ist. Die Ursache des Rauschens bei den eingescannten Filmen konnte nicht mehr ermittelt werden. Ist dieses Problem gelöst, dürfte die Qualität der IMRT-Verifikation mit Gafchromik[®]-Filmen in Kombination mit dem Scanner vergleichbar sein mit der bisher verwendeten Kombination aus Videodensitometer und EDR2-Film. Der Umgang mit den tageslichtunempfindlichen Filmen ist deutlich komfor-

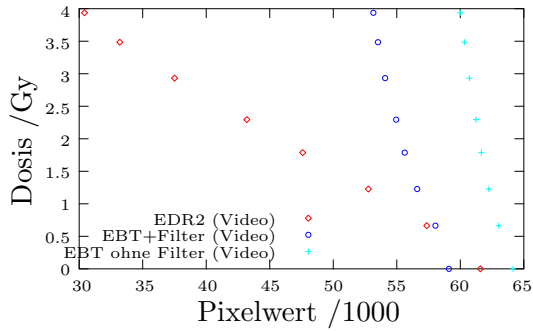


Abbildung 4.30: *Dosisauflösung verschiedener Film-Typen in Kombination mit dem Videodensitometer.*

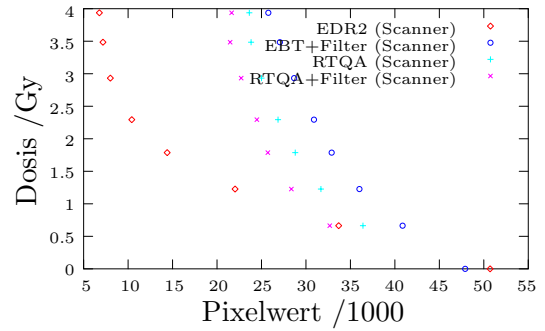
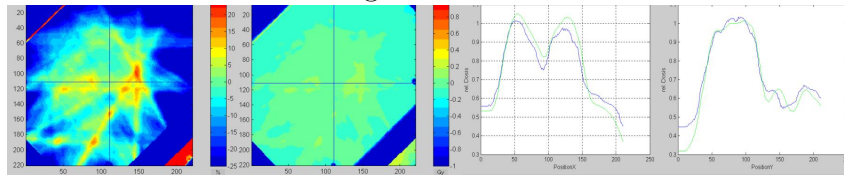


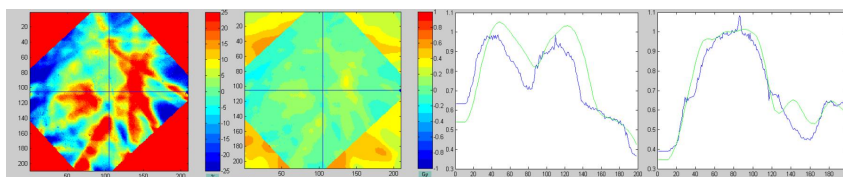
Abbildung 4.31: *Dosisauflösung verschiedener Film-Typen in Kombination mit dem Scanner.*

tabler, wodurch der höhere Preis gerechtfertigt wird. Der Vorteil des Scanners gegenüber dem Videodensitometer liegt in der Anschlussmöglichkeit an modernere und somit auch schnellere Computer. Desweiteren geht der Einsatzbereich eines Scanners weit über die Filmdosimetrie hinaus, bei gleichzeitig geringeren Anschaffungskosten.

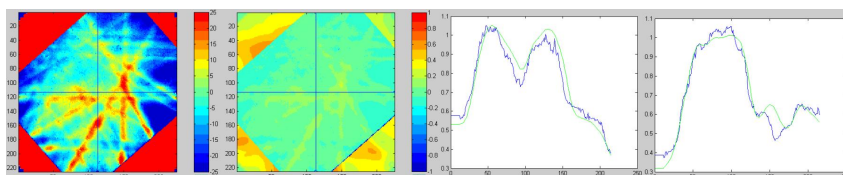
a) EDR2-Film im Videodensitometer digitalisiert:



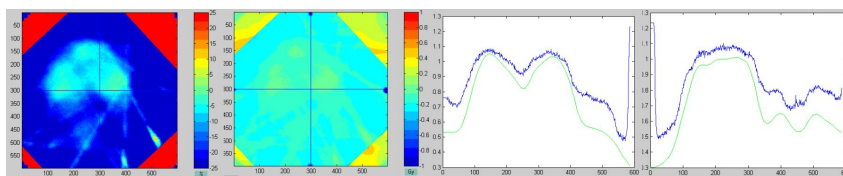
b) EBT-Film im Videodensitometer digitalisiert:



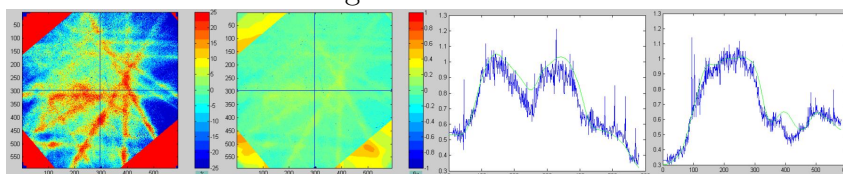
c) EBT-Film mit Filter im Videodensitometer digitalisiert:



d) EDR2-Film im Scanner digitalisiert:



e) EBT-Film mit Filter im Scanner digitalisiert:



f) RTQA-Film im Scanner digitalisiert:

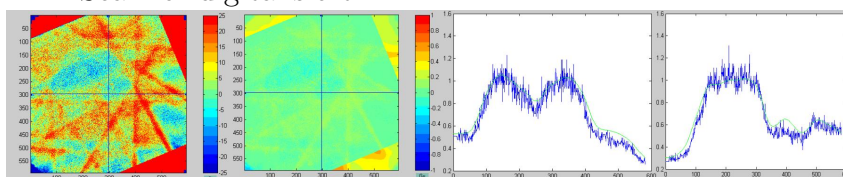


Abbildung 4.32: Ergebnisse der IMRT-Verifikation mit verschiedenen Filmen und Digitalisierern. Von links: relatives Differenzbild, absolutes Differenzbild, horizontales Profil und vertikales Profil. Bei den Profilen bezieht sich die grüne Linie auf die berechnete und die blaue Linie auf die gemessene Dosis.

Kapitel 5

Schlussfolgerungen und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde das inverse Monte-Carlo-Bestrahlungsplanungssystem IKO auf seine Fähigkeit zur gezielten Dosismodulation in Tumoren untersucht. Im Vorfeld wurde eine neue Zielfunktion, die homogene Fluenzen gegenüber heterogenen bevorzugt, sowie die Möglichkeit, den Qualitätsverlust aufgrund einer Fluenzsegmentierung durch eine Segmentgewicht-Reoptimierung zu kompensieren, untersucht. Desweiteren wurde erstmals eine vollständige Bestrahlungsplanung mit IKO durchgeführt. Zum Schluss dieser Arbeit wurden zwei neuartige Filmtypen sowie ein Flachbettscanner auf ihre Einsatzmöglichkeit in der Filmdosimetrie und in der IMRT-Verifikation hin untersucht.

Betrachtet man nur die Ergebnisse des zusätzlichen Fluenzglättungs-Terms in der Zielfunktion, so ist eine Vereinfachung der Segmentierung deutlich sichtbar. Die mit XVMC berechnete Dosisverteilung des segmentierten Plans ist bei aktivierter Fluenzglättung näher an der IKO-optimierten Dosisverteilung als bei inaktiver Fluenzglättung. Das zweite Ziel, eine Reduktion der Gesamtzahl der Segmente, wurde ebenfalls erreicht. Gleichzeitig hat der Fluenzglättungs-Term zur Folge, dass das Minimum der Zielfunktion bei der Optimierung bis zu dreimal schneller gefunden wird. Dass die IKO-optimierten Pläne ohne Glättung bessere DVHs ergeben als die entsprechenden Pläne mit Glättung, ist auf die Einschränkung des Suchraumes zurückzuführen.

Die Ergebnisse der Segmentgewichts-Reoptimierung bei einem Prostata-Fall und einem HNO-Fall zeigen, dass es möglich ist den Qualitätsverlust durch die Segmentierung

deutlich zu verringern. Dies hat zur Folge, dass auch die Ergebnisse der Fluenzglättung neu beurteilt werden müssen. Die besten Ergebnisse liefert eine IKO-Optimierung ohne Fluenzglättung mit einer - auf die Segmentierung folgenden - Reoptimierung. Die hohe Qualität erkaufte man sich mit einer längeren Bestrahlungsdauer aufgrund der größeren Anzahl der Segmente und durch eine längere Therapieplanung aufgrund der zusätzlich notwendigen Reoptimierung. Bei der IKO-Optimierung mit Fluenzglättung könnte man auf die Reoptimierung verzichten und den segmentierten Plan direkt in TMS[®] auswerten. Dies hätte ein Zeitersparnis in der Bestrahlungsplanung, aber zugleich auch eine geringere Qualität des Bestrahlungsplans zur Folge. Die Planungsstrategie muss eventuell bei jedem Patienten individuell festgelegt werden.

Anhand zwei- und dreidimensionaler Teststrukturen wurde untersucht, bis zu welcher Strukturgröße IKO in der Lage ist, einer vorgegebenen Dosisverteilung zu folgen. Mit Hilfe der Modulations-Übertragungsfunktion wurde versucht dieses Charakteristikum zu parametrisieren. Die MÜF von IKO zeigt bei Gitterkonstanten größer als 3.5 cm eine Abweichung von ca. 10% und hat ihren Nullpunkt bei 1.3 cm Gitterkonstante. Dass die MÜF nicht auf eins ansteigt, ist durch die für das umgebende Risikoorgan zugelassene relative Dosis von 0.1 zu erklären. Der Nullpunkt der MÜF wird einerseits durch die Breite des Halbschattens und andererseits durch die Synchronisation von Fluenzmatrix und Dosismatrix bestimmt. Während erstere als Eigenschaft des Beschleunigers nicht zu beeinflussen ist, würde sich die Synchronisation mit Hilfe einer Beams-Eye-View (BEV) verbessern lassen. Bei einer BEV wird der MLC, und somit auch die Fluenzmatrix, auf ein digital rekonstruiertes Radiogramm projiziert. Das Isozentrum kann dann so positioniert werden, dass kleine Strukturen exakt von einem oder mehreren MLC-Paaren erfasst werden.

Anhand einer dreidimensionalen Teststruktur wurde gezeigt, dass IKO in der Lage ist, die Dosis in vier ineinander geschachtelten PTVs zu optimieren. Gleichzeitig zeichnen sich hier bereits erste Grenzen bezüglich des maximalen Dosisgradienten ab. Hier liegen die Abstände innerhalb des bei der MÜF beschriebenen Halbschattens. Daraus lässt sich schließen, dass der maximale Dosisgradient durch die Breite des Halbschattens vorgegeben

ist. Zwar kann man in dieser Größenordnung keine stufenförmigen Dosisprofile realisieren, jedoch lässt sich das Ergebnis dazu verwenden, einen gleichmäßigen Dosisanstieg und Dosisabfall zu modulieren.

Zwei 7-Felder-Multitarget-Prostata-Pläne zeigen die Fähigkeit von IKO innerhalb der Prostata in bis zu vier Subtargets Dosisüberhöhungen zu modulieren. Dass bei Hinzunahme eines fünften Subtargets die Optimierung nach wenigen Iterationen abbricht und das Ergebnis nur entfernt die Dosisvorgabe wiedergibt, ließe sich eventuell durch ein lokales Minimum der Zielfunktion, in dem der Gradientenoptimierungsalgorithmus hängen geblieben ist, erklären. Dies ließe sich mit einem stochastischen Optimierungs-Algorithmus wie Simulated Annealing analysieren, der mir jedoch leider nicht zur Verfügung stand. Desweiteren zeigen sich auch hier die, durch den maximalen Dosisgradienten vorgegebenen, Grenzen von IKO. So ist es nicht möglich, eine Dosiseskulation direkt neben einem Risikoorgan zu modulieren.

Die Ergebnisse zeigen, dass IKO unter den genannten Einschränkungen in der Lage ist, eine gezielt inhomogene Dosisverteilung zu realisieren. In dieser Arbeit wurde der technische Aspekt einer Optimierung auf der Grundlage biologischer Bildgebung betrachtet. Der nächste Schritt ist die Untersuchung einer voxelweisen Dosisvorgabe anhand biologischer Bildgebung, anstatt einer Unterteilung in Subtargets mit empirischen Dosisvorgaben. Solange es keine experimentellen Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen biologischem Bildsignal und der erforderlichen Dosis gibt, muss man sich mit hypothetischen Funktionen zufrieden geben. Alle Veröffentlichungen, die sich mit dem Thema Biological Imaging oder Dose Painting beschäftigen, weisen darauf hin, dass es bis heute keine Funktion gibt, die ein Biosignal auf eine Dosisvorgabe abbildet. Da mehrere Gruppen an dieser Thematik arbeiten, ist in dieser Richtung sicherlich bald mit neuen Erkenntnissen zu rechnen.

Wird das Zielvolumen voxelweise durch ein biologisches Bild und nicht mehr als zusammenhängendes Volumen definiert, muss man sich auch über neue Evaluations-Verfahren Gedanken machen. Die bisher verwendeten Evaluationsstrategien wie Konformitätsindex, Entropie oder Dosis-Volumen-Histogramm basieren auf der Idee homogener Partial-

volumina. Während die Risikoorgane weiterhin vom Arzt eingezeichnet, und somit wie bisher ausgewertet werden, bietet sich bei einem, durch biologische Bildgebung definierten Zielvolumen eine statistische Auswertung der Dosisdifferenzen von tatsächlicher Dosis $D(\vec{x})$ zu vorgegebener Dosis $D^{\text{BIO}}(\vec{x})$ an: $|D(\vec{x}) - D^{\text{BIO}}(\vec{x})|$. Ein erster Schritt wäre die Darstellung in einem Differenzhistogramm.

Desweiteren stellt eine inhomogene Dosisverteilung mit lokalen Dosisescalationen unter Umständen noch höhere Anforderungen an die Qualitätssicherung und die Patientenerlagerung als die bisherige IMRT. Abgesehen vom Schädelbereich hat man im gesamten Körper Organbewegungen und somit von Fraktion zu Fraktion unterschiedliche Organpositionen. Abhilfe würden hier bestrahlungstägliche CT-Aufnahmen schaffen, anhand derer die Organverschiebung vermessen und zumindest das Isozentrum korrigiert werden könnte. Der Risikoorganschonung durch präzise IKO-Planung steht die Dosisbelastung von 20-30 zusätzlichen CT-Studien bei entsprechend fraktionierter Bestrahlung entgegen.

In dieser Arbeit wurde erstmals die gesamte Kette der Bestrahlungsplanung mit IKO durchgeführt. M. Hartmann [16] verfolgte diese Kette nur bis zur Segmentierung mit IMFAST[®]. Andernfalls wäre die fehlerhafte Berechnung der inversen Kernel bereits früher aufgefallen.

Die Bestrahlungsplanung mit IKO wurde anhand eines 7-Felder-SIB-Plans bei einem Zungengrund-Karzinom sowie einem 5-Felder-Lungenplan demonstriert. Beim HNO-Plan wurden drei Zielvolumina mit verschiedenen Dosisvorgaben definiert und optimiert, wodurch die Fähigkeit von IKO zur gezielten Dosismodulation auch im HNO-Bereich bestätigt wurde. Die reine Rechenzeit von 3.5 Stunden ist mit Blick auf das gute Ergebnis akzeptabel. Da sich die graphische Oberfläche von IKO noch im Entwicklungsstadium befindet, ist die Bedienung noch recht langwierig und mühsam. Eine komfortable Oberfläche würde die Bestrahlungsplanung deutlich vereinfachen.

Die verschobene Dosisverteilung ist wahrscheinlich auf Fehler beim Import der DICOM-Daten nach IKO zurückzuführen. Der Fehler hat sich vermutlich konsequent beim Import aller Datensätze eingeschlichen, wodurch zu erklären ist, dass die Ergebnisse innerhalb von IKO stimmen. Erst wenn man das System IKO verlässt, also beim Exportieren der

IKO-Pläne nach TMS[®], machen sich die Fehler bemerkbar. Dies macht die Notwendigkeit deutlich, die mit IKO optimierten Pläne mit einem zweiten, unabhängigen System zu verifizieren.

Die Probleme mit den fehlerhaften inversen Kernel machen auch deutlich, dass die Ergebnisse eines Optimierungsprozesses sorgfältig analysiert werden müssen. Fehlerhafte Ausgangsdaten machen sich bei einer Optimierung erst durch eine Verifikation des Ergebnisses mit einem unabhängigen System bemerkbar.

Anhand des Lungenplans wurde gezeigt, dass eine hohe Genauigkeit des Dosisberechnungsalgorithmus für die Optimierung von essentieller Bedeutung ist. Durch den Konvergenzfehler wird der Fehler einer Dosisberechnung durch die Optimierung verstärkt. Dies zeigt die Notwendigkeit eines genauen Monte-Carlo-Dosisberechnungsalgorithmus.

Am Schluss dieser Arbeit wurden die Gafchromic[®]-Filme EBT und RTQA sowie der Flachbettscanner Microtek Scanmaker 9800XL mit Durchlichtaufsatz TMA1600 auf ihre Einsatzmöglichkeit zur Filmdosimetrie und in der IMRT-Verifikation hin untersucht. Verglichen mit der seit einigen Jahren eingesetzten Kombination von Kodak EDR2-Film und dem Videodensitometer Wellhöfer WD700i zeigt sich, dass die Filme und der Scanner für beide Einsatzmöglichkeiten geeignet sind. Das Rauschen bei den gescannten Filmen muss in Zukunft entweder beim Scanvorgang vermieden, oder nachträglich in Matlab geglättet werden. An dieser Stelle macht sich eine leicht zu modifizierende, eigene Verifikations-Software gegenüber einem kommerziellen Produkt bezahlt.

Der Vorteil des Scanners gegenüber dem Videodensitometer liegt in der Anschlussmöglichkeit an modernere und somit auch schnellere Computer. Desweiteren geht der Einsatzbereich eines Scanners weit über die Filmdosimetrie hinaus, bei gleichzeitig geringeren Anschaffungskosten.

Der Umgang mit den tageslichtunempfindlichen Gafchromic[®]-Filmen ist deutlich einfacher und somit auch schneller als der Umgang mit dem EDR2-Film. Desweiteren sind Gafchromic[®]-Filme unabhängig von Dunkelkammern und Entwicklungsmaschinen. In Zeiten, in denen das papierlose Krankenhaus im Gespräch ist, werden diese Einrichtungen immer seltener, so dass die wegfallenden Unterhaltskosten für die Entwicklungsmaschine

den höheren Preis für die Filme kompensieren könnten.

Abschließend lässt sich festhalten, dass IKO für die Bestrahlungsplanung auf der Grundlage biologischer Bildgebung einsatzbereit ist. Trotz der aufgetretenen Schwierigkeiten ist hier in Zukunft mit großen Fortschritten zu rechnen, die hoffentlich bald in der klinischen Routine Einzug halten werden.

Literaturverzeichnis

- [1] A. Ahnesjö und M. Aspradakis: Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. *Phys. Med. Biol.*, 44:R99–R155, 1999.
- [2] M. Alber, F. Paulsen, S.M. Eschmann, und H. J. Machulla: On biologically conformal boost dose optimization. *Phys. Med. Biol.*, 48:N31–N35, 2003.
- [3] S. M. Bentzen: Theragnostic imaging for radiation oncology: dose-painting by numbers. *Lancet Oncol.*, 6:112–117, 2005.
- [4] L. Bogner: Intensitätsmodulierte konformale Strahlentherapie. Habilitation, 2000.
- [5] L. Bogner et al.: Inverse planning und the segmentation procedure. Zur Veröffentlichung eingereicht.
- [6] L. Bogner et al.: Verification of IMRT: Techniques und Poblems. *Strahlentherapie und Onkologie*, 180:340–350, 2004.
- [7] T. Bortfeld, W. Schlegel, und B. Rhein: Decomposition of pencil beam kernels for fast dose calculations in three-dimensional treatment planning. *Med. Phys.*, 20(2):311–316, 1993.
- [8] S. Das et al.: Feasibility of optimizing the dose distribution in lung tumors using fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and single photon emission computed tomography guided dose prescription. *Med. Phys.*, 31(6):1452–1561, 2004.
- [9] M. Fippel: Fast monte carlo dose calculation for photon beams based on the vmc electron algorithm. *Med. Phys.*, 26(8):1446–1475, August 1998.

- [10] M. Fippel et al.: A virtual photon energy fluence model for monte carlo dose calculation. *Med. Phys.*, 30(3):301–311, March 2003.
- [11] M. Fippel und F. Nüsslin: Grundlagen der Monte-Carlo-Methode für die Dosisberechnung in der Strahlentherapie. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 11:73–82, 2001.
- [12] The Nobel Foundation: <http://nobelprize.org>.
- [13] A. Grosu et al.: First experience with I-123-alpha-methyl-tyrosine SPECT in the 3D radiation therapie planning of brain gliomas. *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 47(2):517–526, 1999.
- [14] A. Grosu et al.: Implications of IMT-SPECT for postoperative radiotherapy planning in patients with gliomas. *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 54(3):842–854, 2002.
- [15] H. Haken und H.C. Wolf: *Atom- und Quantenphysik*. 7. Auflage. Springer Verlag, 2001.
- [16] M. Hartmann: *IKO – ein Monte-Carlo basiertes inverses Bestrahlungssystem für die IMRT*. PhD thesis, Universität Regensburg, 2004. <http://www.opus-bayern.de/uni-regensburg/volltexte/2005/467/>.
- [17] M. Hartmann et al.: IMCO₊₊- Ein Monte-Carlo-basiertes system für die IMRT. *Z. Med. Phys.*, 12:97–108, 2002.
- [18] T. Hermann und M. Baumann: *Klinische Strahlenbiologie*. Gustav Fischer Verlag, 3 edition, 1997.
- [19] http://medical.nema.org/dicom/2004/04_03PU.PDF. Digital imaging and communications in medicine (DICOM). Internet.
- [20] R. Jeraj und P. Keall: The effect of statistical uncertanty on inverse treatment planning based on Monte-Carlo dose calculations. *Phys. Med. Biol.*, 45:3601–3613, 2000.
- [21] I. Kakrakow, M. Fippel, und K. Friedrich: 3D electron dose calculation using a voxel based Monte Carlo algorithm (VMC). *Med. Phys.*, 23(4):445–457, April 1996.

- [22] I. Kawrakow: Improved modeling of multiple scattering in the vmc modell. *Med. Phys.*, 24(4):505–517, 1997.
- [23] T. Knöös, I. Kristensen, und P. Nilsson: Volumetric and dosimetric evaluation of radiation treatment plans: radiation conformity index. *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 42(5):1169–1176, 1998.
- [24] H. Krieger: *Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz*, volume 2. Teubner Verlag, 3 edition, 2001.
- [25] C. Lawrence, J.L. Zhou, und A. L. Tits: *User's Guide for CFSQP Version 2.5*. University of Maryland, College Park, MD 20742, USA, 1997.
- [26] C.C. Ling et al.: Towards multidimensional radiotherapie (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 47(3):551–560, 2000.
- [27] M.A. MacKenzie, M. Lachaine, B. Murray, et al.: Dosimetric verification of inverse planned step and shoot multileaf collimator fields from a comercial treatment planning system. *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, 3(2):97–109, 2002.
- [28] Z. Morávek und L. Bogner: New quality descriptors for comparison of alternative radiotherapy plans. bei Physica Medica eingereicht.
- [29] W. R. Nelson. The EGS4 code: 1985, SLAC Report No. 2658.
- [30] A. Niemierki: Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. *Med. Phys.*, 24(1):103–110, January 1997.
- [31] A. Niemierko und M. Goitein. Dose-volume distributions: a new approach to dose-volume histograms in three-dimensional treatment planning. *Med. Phys.*, 21(1):3–11, 1994.
- [32] I. Paddick: A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. *J. Neurosurg.*, 93:219–222, 2000.

- [33] B. Rhein, P. Häring, J. Debus, et al.: Dosimetrische Verifikation von IMRT-Geasamtplänen am Deutschen krebsforschungszentrum. *Z. Med. Phys.*, 12:122–132, 2003.
- [34] Zhou s., T.Z. Wong, und Marks L.B: Using FDG–PET activity as a surrogate for tumor cell density and its effect on equivalent uniform dose calculation. *Med. Phys.*, 31(9):2577–2583, September 2004.
- [35] C.B. Saw et al.: Leaf sequencing techniques for MLC-based IMRT. *Medical Dosimetry*, 26(2):199–204, 2001.
- [36] W. Schlegel und J. Bille: *Medizinische Physik*. Springer Verlag, 2002. Band 2.
- [37] R. A. Siochi: Minimizing static intensity modulation delivery time using an intensity solid paradigm. *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 43(3):671–680, 1999.
- [38] D. A. Viggars et al.: The objective evaluation of alternative treatment plans iii: The quantitative analysis of dose volume histograms. *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 23:419–427, 1992.

Abbildungsverzeichnis

2.1	<i>Schematische Darstellung des biologischen Zielvolumens.</i>	9
3.1	<i>Minimumssuche mit Gradientenverfahren und Simulated Annealing bei einer eindimensionalen Funktion.</i>	19
3.2	<i>Schematische Zeichnung eines klinischen Linearbeschleunigers.</i>	24
3.3	<i>Prinzip der Fluenz-Segmentierung anhand eines einfachen Beispiels.</i>	26
3.4	<i>Vergleich von optimierter und segmentierter Fluenz.</i>	27
3.5	<i>Beispiele für eine Modulations-Übertragungs-Funktion und eine Summe über vier Gauß-Funktionen.</i>	30
3.6	<i>Beispiel für eine Gitterstruktur mit Gitterkonstante 4 cm.</i>	31
3.7	<i>Querschnitt durch eine zentrale Schicht der 3D-Teststruktur.</i>	32
3.8	<i>CT-Schicht mit fünf als PTV definierten Inseln innerhalb der Prostata, die mit gleichen Dosisvorgaben optimiert werden.</i>	33
3.9	<i>CT-Schicht mit PTVs auf der linken und rechten Seite, die mit unterschiedlichen Dosen optimiert werden.</i>	33
3.10	<i>Flussdiagramm einer Bestrahlungsplanung mit IKO</i>	34
3.11	<i>Beispiel für ein DVH mit Zielvolumen, Risikoorgan und unbestimmtem Gewebe.</i>	37
3.12	<i>Beispiel für zwei DVHs, bei denen der CI von der Wahl der Isodose abhängt.</i>	40
3.13	<i>Aufbau eines HNO-Zylinderphantoms für die IMRT-Filmverifikation.</i>	41
3.14	<i>Aufbau der Gafchromic®-Filme RTQA und EBT.</i>	43
4.1	<i>CT-Studie des Prostata-Patienten.</i>	48

4.2	<i>CT-Studie des HNO-Patienten.</i>	49
4.3	<i>Dosisverteilung des optimierten Prostata-Plans (ohne Glättung).</i>	50
4.4	<i>Dosisverteilung des optimierten HNO-Plans (ohne Glättung).</i>	51
4.5	<i>Dosis-Volumen-Histogramme der IKO-optimierten und der mit XVMC berechneten, segmentierten Pläne, jeweils mit und ohne Fluenzglättung.</i>	52
4.6	<i>Dosis-Volumen-Histogramme von HNO- und Prostata-Plänen.</i>	52
4.7	<i>Dosis-Volumen-Histogramme von IKO-Optimierung, Segmentierung und Reoptimierung für den 7-Felder-Prostata-Plan ohne Glättung.</i>	54
4.8	<i>Dosis-Volumen-Histogramme von IKO-Optimierung, Segmentierung und Reoptimierung für 7-Felder-HNO-Plan ohne Glättung.</i>	55
4.9	<i>Differenzhistogramme der Reoptimierung von Prostata- und HNO-Plan.</i>	56
4.10	<i>Zwei Beispiele für die gemittelten Dosisprofile und deren genäherte Funktionen.</i>	58
4.11	<i>Ergebnisse der Modulations-Übertragungs-Funktion.</i>	58
4.12	<i>Dosis-Volumen-Histogramme der in Tabelle 4.7 beschriebenen Volumina.</i>	59
4.13	<i>Ergebnisse der 3D-Dosispyramide.</i>	59
4.14	<i>Optimierung des Prostata-Falls mit einem Subtarget.</i>	61
4.15	<i>Optimierung des Prostata-Falls mit zwei Subtargets.</i>	61
4.16	<i>Optimierung des Prostata-Falls mit drei Subtargets.</i>	62
4.17	<i>Optimierung des Prostata-Falls mit vier Subtargets.</i>	62
4.18	<i>Optimierung des Prostata-Falls mit fünf Subtargets.</i>	63
4.19	<i>Transversale Dosisverteilung und DVHs für Plan Prostata #2.</i>	64
4.20	<i>CT-Studie des mit IKO geplanten HNO-Patienten.</i>	68
4.21	<i>Dosis-Volumen-Histogramme des mit IKO geplanten HNO-Tumors.</i>	69
4.22	<i>Dosisverteilung des optimierten HNO-Plans mit SIB (ohne Glättung).</i>	70
4.23	<i>CT-Studie des mit IKO geplanten Lungen-Tumors.</i>	71
4.24	<i>DVHs des mit IKO geplanten Lungen-Tumors.</i>	72
4.25	<i>Transversale Dosisprofile (1.6 cm caudal des Isozentrums) von IKO-Dosis, TMS[®]-optimierter Dosis und XVMC-berechneter Dosis des TMS[®]-Plans.</i>	73

4.26	<i>Dosisverteilung des optimierten Lungen-Plans.</i>	74
4.27	<i>Vergleich der optischen Dichte-Auflösung von Scanner und Videodensitometer.</i>	76
4.28	<i>Optische Dichte von EBT und EDR2 bei verschiedenen Dosen.</i>	77
4.29	<i>Die Farbwerte der einzelnen Farbkanäle beim EBT-Film.</i>	77
4.30	<i>Dosisauflösung verschiedener Film-Typen in Kombination mit dem Videodensitometer.</i>	78
4.31	<i>Dosisauflösung verschiedener Film-Typen in Kombination mit dem Scanner.</i>	78
4.32	<i>Ergebnisse der IMRT-Verifikation mit verschiedenen Filmen und Digitalisierern.</i>	79

Tabellenverzeichnis

3.1	<i>Parameter zur Anpassung von VEFM an einen klinischen Beschleuniger. . .</i>	25
3.2	<i>Die bei der Segmentierung der optimierten Fluenz mit IMFAST[®] verwendeten Optionen.</i>	26
3.3	<i>Beschreibung der beim DICOM-Export verwendeten Tags.</i>	28
4.1	<i>Bei der IKO-Optimierung verwendeten DVH-Constraints.</i>	46
4.2	<i>Vergleich der Ergebnisse der IKO-Optimierung mit und ohne Glättung. . .</i>	46
4.3	<i>Gewichtungsfaktoren für die Segment-Reoptimierung.</i>	54
4.4	<i>Vergleich von IKO-optimierten, IMFAST[®]-segmentierten und reoptimierten Prostata-Plänen anhand der Entropie und des Konformitäts-Index. . .</i>	55
4.5	<i>Vergleich von IKO-optimierten, IMFAST[®]-segmentierten und reoptimierten HNO-Plänen anhand der Entropie und des Konformitäts-Index.</i>	55
4.6	<i>Die Parameter der mit GnuPlot genäherten Funktionen.</i>	57
4.7	<i>Optimierungs-Parameter für die 3D-Teststruktur.</i>	59
4.8	<i>Optimierungs-Parameter für den Prostata-Fall mit bis zu fünf Subtargets. .</i>	60
4.9	<i>Optimierungs-Parameter für den zweiten Prostata-Fall.</i>	63

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei meiner Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn PD Dr. Ludwig Bogner. Ohne seine Vorlesung über die Grundlagen der Strahlentherapie wäre ich nie mit dieser spannenden Thematik in Kontakt gekommen. Seine kompetente Unterstützung und die ermutigenden Gespräche waren eine große Hilfe bei dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Wilhelm Prettl danke ich für die Bereitschaft, die Zweitkorrektur zu übernehmen.

Für die Möglichkeit, erste praktische Erfahrungen zu sammeln, bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Manfred Herbst, ehemaliger Leiter der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität Regensburg, sowie seinem kommissarischen Nachfolger, Herrn Prof. Dr. Oliver Kölbl.

Für die Entwicklung von IKO und die Hilfe bei der Anwendung danke ich Herrn Dr. Matthias Hartmann. Obwohl er nicht mehr persönlich in Regensburg anwesend war, konnte ich mich stets auf seine schnellen Antworten verlassen. Meinem Kollegen Herrn Dr. Zdenek Morávek danke ich für die endlose Geduld, die er mir beim Aufspüren von Programmierfehlern und bei Problemen mit IKO und XVMC entgegengebracht hat, sowie für die Weiterentwicklung von IKO.

Herrn Dr. Josef Scherer, Herrn Dr. Christian Scherf, Frau Dipl. Phys. Petra Härtel und Herrn Dipl. Phys. Marius Treutwein danke ich für die freundliche Aufnahme und für ihre Hilfe bei allen Fragen der angewandten Strahlentherapie, vom Umgang mit TMS und OTP bis hin zur Qualitätssicherung.

Meinen Freunden Benjamin Stahl und Helmut Schwaiger danke ich für die abwechslungsreichen Gespräche jenseits der Physik.

Meinen Eltern bin ich sehr dankbar dafür, dass sie mir ein sorgloses Studium ermöglicht haben und ich mich stets auf ihre Unterstützung verlassen konnte.

Meine Freundin Joana hatte es gerade zum Ende der Arbeit hin nicht leicht mit mir. Ich freue mich schon darauf, wieder mehr Zeit für sie zu haben. Großen Dank schulde ich ihr für ihre liebevolle Unterstützung und für die Korrektur dieser Arbeit.

ERKLÄRUNG:

Hiermit erkläre ich, dass ich die Diplomarbeit selbstständig angefertigt und keine Hilfsmittel außer den in der Arbeit angegebenen benutzt habe.

Regensburg, den 31.5.2005

Mark Rickhey