

Biologische Optimierung von Dosisverteilungen mit der direkten Monte Carlo Optimierungsmethode (DMCO) und deren Verifikation



Diplomarbeit

vorgelegt von

Thomas Dirscherl

aus Oberviechtach

durchgeführt an der
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Universität Regensburg
unter Anleitung von
Prof. Dr. Ludwig Bogner

September 2009

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
1 Motivation	3
2 Material und Methoden	11
2.1 Strahlenbiologische Modelle	11
2.1.1 Das Linearquadratische Modell	11
2.1.2 Equivalent Uniform Dose (EUD)	12
2.1.3 Generalisierte EUD (gEUD)	15
2.1.4 Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP)	18
2.2 Optimierung	20
2.2.1 Dosisalgorithmen	20
2.2.2 Optimierungsalgorithmen	22
2.2.2.1 Deterministische Optimierungsmethoden	22
2.2.2.2 Stochastische Optimierungsmethoden	24
2.2.3 Zielfunktionen	27
2.2.3.1 Physikalische Zielfunktionen	27
2.2.3.2 Biologische Zielfunktionen	29
2.2.3.3 Hybrid Zielfunktion	31
2.2.4 Fluenzoptimierung mit Inverser Kernel Optimierung (IKO)	32
2.2.5 Aperturoptimierung mit Direkter Monte Carlo Optimierung (DMCO)	34
2.2.5.1 Grundlagen von DMCO	34
2.2.5.2 Eigenschaften von DMCO	36
2.2.5.3 Untersuchungen mit DMCO	37
2.2.6 Pareto-Optimalität	39
2.3 Bestrahlungsplanung auf Basis biologischer Bildgebung beim Prostata-Ca	41
2.3.1 ^{18}F -Cholin PET basierte Bestrahlung	41
2.3.2 Linearmodell zur Dosisvorgabe	41
2.3.3 Optimierung	44
2.3.4 Evaluation	45
2.3.5 Dosisescalation	45

2.3.6	Modell von Yang und Xing zur Optimierung der TCP	46
2.3.7	Adaption des Modells auf einen Prostata-Fall mit ^{18}F -Cholin PET Bildgebung	49
2.4	Dosimetrische Verifikation	54
2.4.1	Bestrahlungsplanverifikation mittels Filmdosimetrie	54
2.4.2	Filmdosimetrie mit Gafchromic [®] EBT Filmen	55
3	Ergebnisse	57
3.1	IKO und DMCO	57
3.1.1	Planqualität in Abhängigkeit von der Segmentzahl	57
3.1.2	Vergleich von DMCO mit IKO	59
3.1.3	Verbesserung der Performance von DMCO	64
3.1.4	Suchraumuntersuchung und Konsistenz der Planqualität von DMCO	66
3.2	gEUD basierte Bestrahlungsplanung bei der Prostata	69
3.2.1	Pseudo-Pareto Studie	69
3.2.2	Vergleich mit physikalischer und Hybrid-Zielfunktion	71
3.3	Dosepainting bei der Prostata mit ^{18}F -Cholin PET	74
3.3.1	Linearmodell	74
3.3.2	Dosiseskalationsstudie	75
3.3.3	Modell von Yang und Xing	79
3.3.3.1	Untersuchung geeigneter strahlenbiologischer Modellparameter .	79
3.3.3.2	Optimierung und Evaluation	84
3.4	Dosimetrische Verifikation	86
4	Diskussion und Ausblick	90
	Abkürzungsverzeichnis	100
	Abbildungsverzeichnis	102
	Tabellenverzeichnis	105
	Literaturverzeichnis	106
	Danksagung	118

Zusammenfassung

Erkenntnisse über die biologischen Eigenschaften von Tumoren und Geweben gewinnen zunehmend an Bedeutung in der Bestrahlungsplanung. Strahlenbiologische Modelle wie die von Niemierko [84] entwickelte gEUD (generalized equivalent uniform dose) werden immer häufiger bei der Optimierung von Dosisverteilungen eingesetzt. Moderne funktionelle Bildgebungsverfahren wie PET (Positronenemissionstomographie), SPECT (Einzelphotonenemissionstomographie), fMRI (funktionelle Kernspintomographie) oder MRS (Kernspinspektroskopie) bieten die Möglichkeit zur dreidimensionalen Darstellung der Tumorbiologie. Integriert man diese Informationen aus der biologischen Bildgebung in die Therapieplanung im Sinne von Dosepainting by Numbers [12], so ergeben sich heterogene Dosisvorgaben. Solch eine voxelbasierte Planung stellt eine neue Herausforderung an ein Planungssystem dar. Mit IKO (Inverse Kernel Optimierung) [15] und dessen Weiterentwicklung DMCO (direct Monte Carlo optimization) [14] stehen am Universitätsklinikum Regensburg zwei Systeme zur Verfügung, die in der Lage sind, solche Dosisverteilungen zu optimieren.

In dieser Arbeit wird DMCO bezüglich Planqualität und Rechenzeiten mit IKO verglichen. Die Anzahl von Aperturen pro Einstrahlrichtung muss bei DMCO vor einer Optimierung festgelegt werden. Da die Behandlungsdauer mit der Segmentzahl ansteigt, wird untersucht, inwieweit sich eine Verringerung der Segmentzahl auf die Qualität der Bestrahlungspläne auswirkt. DMCO basiert auf dem Konzept von inversen Kernen [15], welche mittels einer Monte Carlo Simulation berechnet werden. Diese Kernel können, bei der Anwendung neuer Bestrahlungstechniken wie Quasi-IMAT [8], sehr hohe Dateigrößen erreichen, was zu langen Optimierungszeiten führt. Dies kann, wenn die Kernelgröße den zur Verfügung stehenden Arbeitsspeicher übersteigt, sogar zur Folge haben, dass eine Planung nicht mehr durchführbar ist. Daher soll getestet werden, ob sich durch eine Vergrößerung der Dosismatrix eine Verbesserung der Performance von DMCO erreichen lässt, ohne dass dabei die Planqualität verschlechtert wird. Als Optimierungsalgorithmus wird bei DMCO Simulated Annealing verwendet. Da es sich dabei um ein stochastisches Verfahren handelt, wird die Konsistenz der Planqualität untersucht, indem 100 Optimierungsläufe unter gleichen Bedingungen durchgeführt werden.

Eine Möglichkeit zur biologischen Optimierung bietet die Verwendung von biologischen Zielfunktionen. Eine gEUD-basierte Zielfunktion wird in DMCO implementiert und an einem Prostata-

fall untersucht. In einer Pseudo–Pareto Studie wird der gEUD Parameter a im Zielvolumen variiert. Dabei soll herausgefunden werden, welcher Wert von a sich am besten für eine Optimierung eignet. Ein Vergleich der Planqualität anhand physikalischer und biologischer Kriterien erfolgt sowohl mit einem physikalisch optimierten Plan, als auch mit einem Plan, welcher mittels einer Hybridfunktion [50] optimiert worden ist. Die Hybridfunktion verwendet das gEUD–Konzept lediglich für die Risikoorgane und begrenzt die Dosis im Zielvolumen mittels Dosis–basierten Randbedingungen.

Mit Dosepainting by Numbers (DPBN) wird eine biologisch adaptierte Bestrahlungsplanungsmethode angewandt, die auf funktioneller Bildgebung beruht. Ausgangspunkt für diese Untersuchung bildet eine ^{18}F –Cholin PET Aufnahme eines Prostatakarzinoms. Bereiche, in denen sich ^{18}F –Cholin anreichert, werden als Bereiche mit hoher Zellteilungsrate interpretiert. Aus dem PET–Signal wird eine dreidimensionale voxelweise Dosisvorgabe abgeleitet. Zunächst wird die Dosis linear in Abhängigkeit von der Traceranreicherung von 70 Gy bis 90 Gy eskaliert und die resultierende Dosisverteilung mittels Dosisdifferenzhistogrammen ausgewertet. In einer weiteren Studie wird die obere Grenze der Dosisverschreibung zwischen 70 Gy und 110 Gy variiert. Darüberhinaus wird ein Modell von Y. Yang und L. Xing [128] zur Optimierung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit verwendet. Dafür erfolgt eine Abbildung des PET–Signals auf die strahlenbiologischen Parameter des Linearquadratischen Modells, die nach dem Modell von Yang und Xing zu einem nichtlinearen Zusammenhang von Traceranreicherung und vorgegebener Dosis führt.

Da eine Bestrahlungsplanung im Sinne von Dosepainting by Numbers eine heterogene Dosisverteilung im Zielvolumen zur Folge hat, ist eine präzise Verifikation erforderlich. Ein Dosimetrieverfahren mit einem Gafchromic[®] Film, welcher sich vor allem durch seine einfache Handhabung auszeichnet, wird zur Verifikation des DPBN–Plans verwendet.

Kapitel 1

Motivation

Die Biologie gewinnt in der Strahlentherapie zunehmend an Bedeutung, denn nicht die verabreichte Dosis selbst, sondern deren biologische Wirkung ist für den Erfolg einer Behandlung maßgeblich. Unter Berücksichtigung des funktionellen Aufbaus von Tumor und Risikoorganen ist, mit Hilfe moderner, präziser Bestrahlungstechniken, eine individuelle Therapie mit potentiell höherer Tumorkontrolle bei geringeren Nebenwirkungen möglich. Strahlenbiologische Modelle können bei der Planung verwendet werden, um die Dosisantwort von Gewebe in den Optimierungsprozess einbeziehen zu können. Eine andere Möglichkeit ist das Nutzen von Informationen aus der biologischen Bildgebung, die in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht hat. In dieser Arbeit werden beide Ansätze verfolgt.

Biologische Optimierung mit der gEUD

Källman [65] und Brahme [19] beschrieben die Beziehung von Dosis und resultierender Antwort mit einem Modell, welches die Gewebe in verschiedene Gruppen ordnete. Abbildung 1.1 zeigt die Zuordnung einiger Organe zu diesen Gruppen. Maßgeblich für die Einteilung ist dabei, wie die funktionellen Untereinheiten im Gewebe organisiert sind, je nachdem werden die Organe dann als seriell oder parallel charakterisiert. Bestrahlt man ein kleines Volumen mit einer hohen Dosis, so sind die Auswirkungen etwa beim Hirnstamm oder Rückenmark gravierend, diese Organe werden als seriell bezeichnet. Im Gegensatz dazu sind beispielsweise die Funktionseinheiten der Lunge oder Leber parallel organisiert. Eine hohe Strahlenbelastung hat bei diesen Organen wenig Folgen, sofern nur ein kleines Subvolumen des Organs betroffen ist. Allen Organen wird eine relative Seriellität zugeordnet. Zwischen seriell und parallel existieren auch Mischformen; hier sind etwa die Haut oder das Herz zu nennen. Ein Tumor ist in diesem Modell ein vollkommen paralleles Gewebe mit

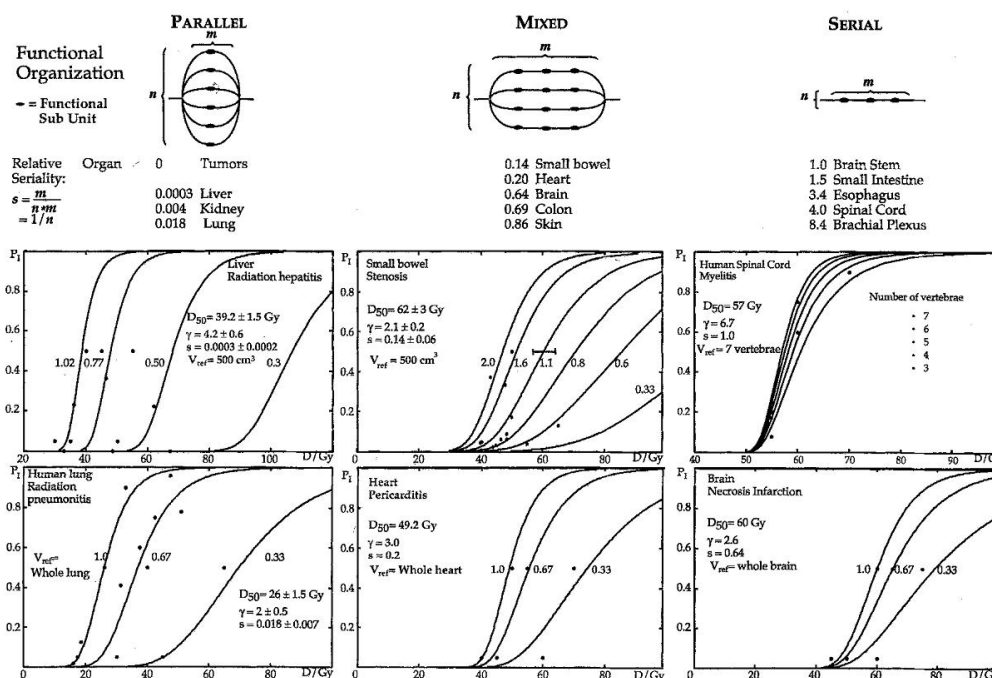


Abbildung 1.1: Dosis–Antwort Beziehungen für verschiedene Gewebe hängen stark vom bestrahlten Volumen ab, je nach funktioneller Organisation der Untereinheiten. Bei parallel organisierten Geweben können kleine Volumina hohe Dosen tolerieren, ohne schwere Schäden zu erleiden. Serielle Organe dagegen werden schwer beschädigt, wenn auch nur ein kleiner Teil bestrahlt wird. [19]

einer Seriellität von Null.

Dieser Volumeneffekt ist von zentraler Bedeutung bei der Bestrahlungsplanung, denn in der Regel hat man es in der Strahlentherapie mit heterogenen Dosisverteilungen im Normalgewebe zu tun. Je nach räumlicher Nähe zum Tumor treten in den Risikoorganen mehr oder weniger steile Dosisgradienten auf, und auch im Tumor selbst ist die Dosis nie vollkommen homogen verteilt. Die Frage, die sich daraus ergibt, ist, wie sich solche inhomogenen Dosisverteilungen miteinander in Bezug auf ihre Wirkung vergleichen und analysieren lassen. Niemierko [83] hat sich damit beschäftigt und 1997 ein Konzept vorgestellt, mit Hilfe dessen man zu jeder heterogenen Dosisverteilung eine äquivalente homogene Dosis angeben kann, die zur gleichen biologischen Wirkung führt, die so genannte *Equivalent Uniform Dose* (EUD). Dieses zunächst nur für den Tumor gültige Modell hat Niemierko [84] zwei Jahre später zur generalisierten EUD (gEUD) verallgemeinert. Die gEUD lässt sich im Tumor und in sämtlichen Organen anwenden. Einzelheiten zu den Konzepten finden sich in den Kapiteln 2.1.2 und 2.1.3.

Das Prinzip bei diesen Modellen ist, dass es eine homogene Dosis geben muss, die zur Zerstörung genauso vieler Zellen führt, wie eine vorliegende inhomogene Dosisverteilung. Abbildung 1.2 veranschaulicht dieses Konzept. Eine heterogene Dosisverteilung (links) bestehend aus einer Dosis D_1 in einem Teil des Volumens und einer davon verschiedenen Dosis D_2 im anderen Teil, hat eine

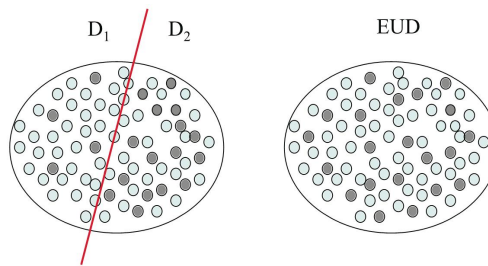


Abbildung 1.2: Beim EUD-Konzept wird angenommen, dass zwei Dosisverteilungen biologisch äquivalent sind, wenn sie zur gleichen Anzahl an zerstörten Zellen führen.

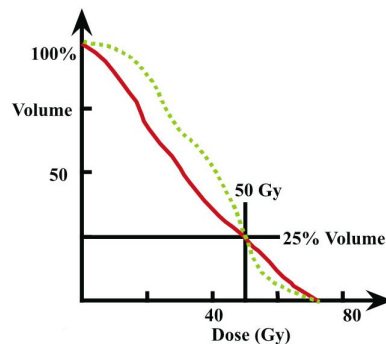


Abbildung 1.3: Unterschiedliche DVHs können zur gleichen biologischen Wirkung führen. Jedes DVH kann zu unterschiedlichen Dosisverteilungen in anderen Organen oder im Tumor führen.

bestimmte Anzahl an getöteten Zellen, hier grau eingefärbt, zur Folge. Den gleichen Effekt erreicht man durch Bestrahlung mit einer äquivalenten homogenen Dosis, der EUD (rechts). [83]

Die gEUD kann somit verwendet werden, um unterschiedliche inhomogene Dosisverteilungen zu vergleichen. So können etwa die beiden DVHs aus Abbildung 1.3 die gleiche biologische Wirkung nach sich ziehen. Eine höhere Belastung im Hochdosisbereich beim roten DVH kann ausgeglichen werden durch die deutlich bessere Schonung im Niedrigdosisbereich. Wird die gEUD als Grundlage für einen Optimierungsprozess (siehe Kapitel 2.2) verwendet, ergibt sich daraus, neben der Berücksichtigung der spezifischen Gewebeeigenschaften, ein weiterer Vorteil. Denn wenn diese beiden DVHs äquivalent sind, so kann der Optimierungsalgorithmus dasjenige auswählen, welches zu einer günstigeren Dosisverteilung in anderen Risikoorganen oder im Tumor führt. Dies wurde auch von Wu et al. [124, 125] beobachtet. Sie führten eine Planung auf Basis der gEUD durch und verglichen die Ergebnisse mit physikalischen Optimierungen. Dabei konnte eine verbesserte Planqualität bei der biologischen Optimierung beobachtet werden. Sie schlussfolgerten, dass sich die Anzahl der möglichen Lösungen mit gEUD basierten Zielfunktionen deutlich vergrößert, wodurch es dem Optimierungsalgorithmus erleichtert wird, eine Lösung zu finden, die den Ansprüchen (möglichst hohe Dosis im Zielvolumen, sowie möglichst geringe Belastung der Risikoorgane) gerecht wird.

Funktionelle Bildgebung

Im Gegensatz zur morphologischen Bildgebung durch Computertomographie und Magnetresonanztomographie, liefern funktionelle Bildgebungsverfahren eine dreidimensionale Darstellung der biologischen Eigenschaften eines Tumors [72]. Inzwischen gibt es eine Vielzahl solcher Bildgebungsmodalitäten auf Basis von Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) oder Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS). Je nach verwendetem Verfahren und applizierten Tracer lassen sich Rückschlüsse auf ganz unterschiedliche Eigenschaften des Tumors ziehen, etwa klonogene Zelldichte, Hypoxie und somit Strahlenresistenz, Proliferation, Reparaturfähigkeit oder erhöhter Metabolismus [46, 72].

Das wichtigste Bildgebungsverfahren bei der Prostata ist das mit ^{18}F oder ^{11}C markierte Cholin-PET. Einige kürzlich veröffentlichten Arbeiten [17, 88, 116] geben einen Überblick über sämtliche in den letzten Jahren entwickelte Verfahren und gehen dabei insbesondere auf die verschiedenen PET-Tracer ein. Erstmals wurden PET-Aufnahmen bei der Prostata von Hara et al. [47] bereits 1998 eingesetzt. Dabei wurde ^{11}C -Cholin-PET zur Visualisierung von Prostatakarzinomen und deren Metastasen verwendet. Bei Untersuchungen an 10 Patienten stellte sich heraus, dass ^{11}C -Cholin bessere Ergebnisse liefert, als ^{18}F -FDG, da sich Cholin weniger in der Blase anreichert.

De Jong et al. [60] stellten bei einer Untersuchung von 25 Patienten einen erhöhten Cholin-Uptake in Prostatatumoren, sowie in deren Metastasen, fest. Jedoch ergab sich auch in benignen Prostatahyperplasien ein erhöhtes Signal. 2002 veröffentlichten Hara et al. [48] eine Arbeit, in der sie den Tracer ^{18}F -Fluorethylcholin analysierten. Wegen der längeren Halbwertszeit bietet ^{18}F (109,7 Minuten) gegenüber ^{11}C (20,4 Minuten) praktische Vorteile bei der klinischen Verwendung. Desweiteren ist die räumliche Auflösung etwas verbessert, was sich aus den unterschiedlichen Positronenreichweiten ergibt. Beim ^{18}F ist die Reichweite mit maximal 2,4 mm und durchschnittlich 0,2 mm geringer als beim ^{11}C , wo sie maximal 5,0 und durchschnittlich 0,3 mm beträgt. Als Nachteil von ^{18}F stellte sich die hohe Konzentration im Urin heraus. Eine ähnliche Studie wurde auch von Heinisch et al. [54] durchgeführt. Ausführliche Studien zur Synthetisierung und Verwendung von ^{18}F -Fluorocholin, sowie anderen mit ^{18}F markierten Cholin-Analoga wurden von De Grado et al. [31–33] durchgeführt. Eine Arbeit von Price et al. [94] konnte zeigen, dass ^{18}F -Fluorocholin zur Visualisierung und zum Staging von Prostatatumoren deutlich besser geeignet ist als FDG.

Yoshida et al. [129] äußerten sich kritisch bezüglich der Verwendung von ^{11}C -Cholin-PET zum Tumor-Staging. An 13 Patienten konnten sie keinen signifikanten Unterschied zwischen Entzündungen und Tumoren in der Prostata beobachten. Zur gleichen Schlussfolgerung kommen auch Li et al. [70] nach Analyse von 49 Patientendaten. Demgegenüber konnten Reske et al. [97] eine klare Differenzierung zwischen Tumor und benigner Hyperplasie oder chronischer Prostatitis beobachten. Von Kwee et al. [67] wurde der Uptake von ^{18}F -Fluorocholin anhand von zwei PET-Aufnahmen im Abstand von einer Stunde untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass sich das Signal

bei benignen Erkrankungen während dieser Zeit abschwächt, während es in malignen Regionen weiter ansteigt.

Ein Vergleich von Magnetresonanztomographie und –spektroskopie mit ^{11}C –Cholin–PET wurde von Yamaguchi et al. [127] an 20 Fällen durchgeführt. Dabei ergab sich beim PET eine diagnostische Sensitivität von 100%, im Vergleich zu 60% bzw. 65% bei MRT und MRS. Andere Studien [91] zeigten bei ^{11}C – und ^{18}F –Cholin Sensitivitäten zwischen 45% und 95%.

Eine Beschreibung des Stoffwechselprozesses von Cholin findet sich in Arbeiten von Vallabhajosula et al. [117], Yoshimoto et al. [130] und Picchio et al. [88]. In einer Zelle wird Cholin phosphoryliert, dabei wirkt das Enzym Cholinkinase als Katalysator. Das dabei entstehende Phosphorylcholin wird zu Phosphatidylcholin (Lecitin), einem essentiellen Bestandteil der Zellmembran, weiterverarbeitet. Es wird vermutet, dass in malignen Zellen die Cholinkinase–Aktivität erhöht ist, was zu einer höheren Anreicherung von Phosphorylcholin führt. Des weiteren weiß man, dass schnell proliferierende Tumore besonders viel Lecitin enthalten. Daher kann der Uptake von Cholin potentiell als Maß für die Proliferationsaktivität im Tumor betrachtet werden. [66]

Dosepainting und Dosepainting by Numbers

Aufgrund der Identifizierung von Bereichen mit hoher Signalintensität mit Bereichen, die ein erhöhtes Zellwachstum aufweisen, eignet sich die Cholin–PET Bildgebung zur Verwendung beim Dosepainting [72]. Unter Dosepainting versteht man die Bestrahlungsplanung mit dem Ziel einer biologischen Konformalität, die Dosis wird also im Tumor so geformt, dass die lokalen biologischen Eigenschaften dabei berücksichtigt werden können. Durch moderne Bestrahlungstechniken, wie etwa IMRT, ist es möglich, eine gezielt inhomogene Dosisverteilung zu applizieren. Da es sich um eine dreidimensionale Dosisverteilung handelt, wird oft auch der Begriff „Dosesculpting“ verwendet. Die Informationen zur Tumorbiologie stammen aus modernen Bildgebungsverfahren, wie sie im vorigen Abschnitt beschrieben wurden.

Ling et al. [72] beschrieben die mögliche Verwendung verschiedener bildgebender Verfahren in der Strahlentherapie. So können mittels Magnetresonanz–Spektroskopie (MRS) beim Prostatakarzinom Bereiche identifiziert werden, die ein höheres Cholin/Citrat–Verhältnis aufweisen und diese mit einer höheren Dosis bestrahlt werden. Ein weiteres Beispiel ist die funktionelle Magnetresonanz–Bildgebung (fMRI). Die Unterschiede zwischen den magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin können für so genannte BOLD (blood oxygen level dependent) Sequenzen verwendet werden. Daraus erhält man Informationen über den Blutfluss und hat somit eine nichtinvasive Möglichkeit, hypoxische Areale darzustellen. Von Hypoxie weiß man, dass sie zu einer erhöhten Strahlenresistenz von Tumoren führt. Der Nachweis von Hypoxie kann auch indirekt erfolgen, etwa über die Bestimmung der Laktat–Konzentration mit Hilfe

von MRS. Die Laktat-Konzentration steht in direktem Verhältnis zur anaeroben Glykolyse, die durch Abwesenheit von Sauerstoff hervorgerufen wird. Da schnell wachsende Tumorzellen einen erhöhten Verbrauch von Glukose haben, eignet sich zum Dosepainting auch der Einsatz von PET-Aufnahmen mit FDG oder FET als Tracer, da diese Informationen über den Glukosestoffwechsel liefern. [72, 93, 99]

Erstmals wurde das Dosepainting-Konzept von Chao et al. [27] aufgegriffen. Eine ^{60}Cu -ATSM PET Aufnahme wurde verwendet, um hypoxische Bereiche in einem Head&Neck Tumor zu identifizieren. Das Subvolumen, dessen PET-Signal über einer bestimmten Schwelle lag, definierten sie als zusätzliches Zielvolumen, welches sie als hGTV bezeichneten. In einer Planungsstudie verwendeten sie dann die Technik eines simultan integrierten Boosts (SIB), wobei das hGTV 80 Gy in 35 Fraktionen erhalten sollte, während im übrigen Zielvolumen 70 Gy vorgegeben waren. Anhand von Dosis-Volumen-Histogrammen konnte gezeigt werden, dass diese Dosisvorgabe mittels IMRT geplant und appliziert werden konnte.

Die Möglichkeit zur lokalen Dosisescalation in Form eines SIB wurde 2002 von Nutting et al. [87] untersucht. Dafür wurden sechs Prostatae, die chirurgisch entfernt wurden, histologisch untersucht. In 5 mm dicken Schichten wurden so genannte *intraprostatic tumor nodules* (IPTNs) von einem erfahrenen Histologen eingezeichnet. Diese wurden dann als zusätzliche Zielvolumina in den CT-Aufnahmen von Patienten ohne Prostatektomie markiert. Die Patienten wurden so gewählt, dass die jeweiligen Tumorstadien vergleichbar waren. Da die Prostatae in den CT-Scans größer waren als die histologisch untersuchten, wurden die IPTNs skaliert, damit die Größenverhältnisse gleich blieben. In einer Planungsstudie wurden 70 Gy für das PTV und 90 Gy für die IPTNs vorgegeben. Im Vergleich mit einer homogenen Bestrahlung von 70 Gy ergab sich dabei eine Erhöhung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (siehe Kapitel 2.1.4) von 8,7 – 31,2%. Auch wenn es sich hierbei nicht um Dosepainting im eigentlichen Sinne handelt, da die zu Grunde liegenden Informationen nicht aus der biologischen Bildgebung stammen, so konnte hier dennoch gezeigt werden, dass solch eine Dosisescalation mit IMRT-Techniken machbar ist.

In der Literatur spricht man von Dosepainting zumeist, wenn ein Subvolumen, welches eine höhere Dosis erhalten soll, anhand von Bildgebungsverfahren bestimmt wird. Der entsprechende Bereich wird meist manuell festgelegt und mit einer homogenen Dosisescalation bestrahlt. Dieses Verfahren wurde beispielsweise von Chao et al. [27], Solberg et al. [106], van Lin et al. [71] oder Madani et al. [75] angewendet.

Beim Dosepainting by Numbers (DPBN) hingegen wird die Dosis für jeden Voxel separat vorgegeben. Der Begriff Dosepainting by Numbers wurde von Bentzen [12] erstmals verwendet. Klinische und biologische Realität ist, dass etwa hypoxische oder strahlenresistente Zellen dreidimensional im Tumor verteilt sind. Seiner Ansicht nach geht man nicht weit genug, wenn man lediglich diskrete Volumina definiert, bei denen ein Voxel entweder dazugehören kann, oder eben außerhalb liegt. Vielmehr sollte die Signalintensität aus der Bildgebung (in seinem Beispiel BOLD)

einer bestimmten Solldosis voxelweise zugeordnet werden. Damit erhält man eine heterogene Dosisverteilung als Vorgabe. Dass es technisch möglich ist, eine inverse Planung mit dem Ziel solch einer inhomogenen Dosisverteilung durchzuführen, wurde von Alber et al. [4] gezeigt. Dort wurde die Signalintensität aus einer FMISO Bildgebung mit Hypoxie korreliert. Abhängig von der mittleren und maximalen Aktivität wurde jedem Voxel linear eine effektive Dosisreaktion zugeordnet. Die vorgeschriebene Dosisverteilung wurde dann so berechnet, dass in jedem Voxel das Produkt aus effektiver Dosisreaktion und applizierter Dosis konstant war. Dabei ergab sich eine Eskalation von 70 bis 87,5 Gy.

Ein ähnlicher Ansatz wurde von Das et al. [30] verfolgt. Eine Dosisverschreibung für einen Lungentumor erfolgte auf Basis eines FDG–PET. Die Anreicherung von FDG wurde als Zeichen für erhöhte Proliferation interpretiert. In Ermangelung genauerer Erkenntnisse wurde die Dosisvorgabe linear aus dem PET–Signal abgeleitet.

Auch Rickhey et al. [100] zeigten einen biologisch adaptierten Dosiseskalationsansatz im Sinne von DPBN am Beispiel von drei Hirntumoren. Ausgangspunkt war jeweils eine FET–PET–Bildgebung. Eine hohe Traceranreicherung wurde dabei mit der Vitalität und Aggressivität des Tumors korreliert. Der *standard uptake value* (SUV) ¹ wurde linear mit einer gewünschten Dosiseskalation in Beziehung gesetzt. Die Dosis wurde anhand klinischer Erfahrungswerte auf einen Bereich zwischen 1,8 Gy und 2,68 Gy pro Fraktion begrenzt. Mit Hilfe dieses Linearmodells wurde auch die Auswirkung unterschiedlich starker Eskalation auf das Normalgewebe untersucht, dazu wurde die obere Dosisgrenze schrittweise zwischen 2,5 Gy und 3,4 Gy variiert. Dabei stellte sich heraus, dass eine höhere Dosiseskalation nur zu einer minimal höheren Belastung der Risikoorgane führt. Das Modell von Rickhey wurde auch in der vorliegenden Arbeit verwendet, nähere Informationen finden sich in Kapitel 2.3.2.

Eine Dosisvorgabe auf Grundlage des Linearquadratischen Modells wurde von Y. Yang und L. Xing [128] vorgeschlagen. Sie nahmen dabei an, dass die strahlenbiologischen Eigenschaften im Tumor heterogen verteilt sind. Ihr Modell maximiert die Wahrscheinlichkeit zur Tumorkontrolle im gesamten Zielvolumen unter der Randbedingung einer konstanten integralen Dosis. Sie erhielten ein Gleichungssystem, welches mit der Methode der Lagrange–Multiplikatoren gelöst wurde. Die Nebenbedingung ist dabei nötig, um eine zu hohe Belastung der Risikostrukturen zu verhindern. In Ermangelung einer funktionellen Bildgebung, die mit den strahlenbiologischen Parametern korreliert werden konnte, definierten sie Subvolumina, innerhalb derer die Parameter konstante Werte hatten.

M. Rickhey [99] verwendete dieses Konzept als Ausgangspunkt für die Entwicklung einer biologisch adaptierten Planungsmethode im Sinne von DPBN. Dabei wird voxelweise die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (*tumor control probability*, TCP) maximiert, was zu einem nichtlinearen

¹SUV = $\frac{\text{Aktivität im Gewebe [Bq/g]}}{\text{applizierte Aktivität [Bq] / Körpergewicht}}$

Zusammenhang zwischen Biosignal und resultierender Dosisvorgabe führt. Eine Bestrahlungsplanung wurde dabei sowohl mit Photonen, als auch mit Protonen durchgeführt. Eine weitere DPBN-Methode, die ein TCP-Modell beinhaltet, und somit zu einer nichtlinearen Korrelation von Signal und Dosisverschreibung führt, wurde von Thorwarth et al. [113] vorgestellt. Auch dieses wurde anhand verschiedener Bestrahlungsmodalitäten, darunter auch Protonen, untersucht [115]. Dabei stellte sich heraus, dass mit Protonen eine etwas bessere Planqualität erreicht werden kann.

Eine Übersicht über verschiedene Arbeiten zu Dosisescalationsstrategien auf Basis biologischer Bildgebung findet sich bei Søvik et al. [108].

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Integration von biologischen Zielfunktionen in das Bestrahlungsplanungssystem DMCO (siehe Kapitel 2.2.5) und der Vergleich von gEUD basierter Optimierung mit physikalischer Optimierung. Desweiteren werden verschiedene Strategien zum Dosepainting by Numbers auf Basis biologischer Bildgebung bei der Prostata untersucht. Als Grundlage hierfür dient die ^{18}F -Cholin PET Methode. Da eine örtlich feine Dosismodulation, wie sie beim DPBN stattfindet, hohe Ansprüche an die Qualitätssicherung stellt, wird auch eine Methode zur Planverifikation mittels Filmdosimetrie vorgestellt.

Kapitel 2

Material und Methoden

2.1 Strahlenbiologische Modelle

2.1.1 Das Linearquadratische Modell

Das Linearquadratische Modell (LQ-Modell) [61] ist ein mechanistisches Modell, welches die Wirkung von Dosis D auf Gewebe quantitativ beschreibt. Es beruht auf der so genannten *target cell hypothesis*. Diese stellt eine biophysikalische Interpretation der Strahlenwirkung dar und beruht auf der Annahme, dass in jeder Zelle *targets* existieren. Werden diese von ionisierender Strahlung getroffen, führt dies zum Verlust der Teilungsfähigkeit oder zum Zelltod. Betrachtet man experimentell bestimmte Zellüberlebenskurven in halb-logarithmischer Darstellung, so ergibt sich bei low-LET Strahlung stets eine Schulterkurve. Dies lässt vermuten, dass der biophysikalische Mechanismus aus einer linearen, sowie einer quadratischen Komponente besteht. Die lineare Komponente resultiert in einer logarithmischen Abnahme der Anzahl von überlebenden Zellen. Sie wird beschrieben als *single-hit killing*, ein einzelner Treffer richtet irreparablen Schaden an und führt direkt zum Zelltod. Die quadratische Komponente beschreibt das so genannte *multitarget killing*. Hierbei führt ein einzelner Treffer lediglich zur Schädigung und erst mehrere aufeinanderfolgende zum Tod der Zelle. Zwischen den Treffern besteht für die Zelle die Möglichkeit den Schaden zu reparieren. Nach dem LQ-Modell ist die Zellüberlebensrate SF (*surviving fraction*) durch die

folgende Gleichung charakterisiert:

$$\ln(\text{SF}(D)) = -nd(\alpha + \beta d). \quad (2.1)$$

Dabei sind α und β gewebespezifische Parameter mit den Einheiten Gy^{-1} bzw. Gy^{-2} , n ist die Anzahl der Fraktionen und d die Dosis pro Fraktion. Anhand des Verhältnisses von α/β kann das LQ-Modell das unterschiedliche Ansprechen von Tumoren und gesundem Gewebe auf ionisierende Strahlung erklären. Früh reagierende Gewebe, etwa Krebs oder sich schnell teilende gesunde Zellen, zeichnen sich durch ein hohes α/β von typischerweise etwa 8 bis 10 Gy aus, während spät reagierende Gewebe aus langsam proliferierenden Zellen ein kleines α/β von 2 bis 5 Gy haben. [26]

Dieses elementare Modell kann leicht zur Beschreibung von Repopulations-, Reparatur- und Reoxygenierungseffekte erweitert werden. So kann beispielsweise unter Berücksichtigung der Repopulation die Gesamtüberlebensrate nach einer Behandlungszeit T folgendermaßen bestimmt werden:

$$\ln(\text{SF}(D)) = -nd(\alpha + \beta d) + \frac{T - T_k}{T_{pot}} \ln(2). \quad (2.2)$$

Die Repopulationsrate wird hier als konstant angenommen, T_k ist die Zeit, nach der die Repopulation einsetzt und T_{pot} ist die potentielle Zellverdoppelungszeit. Die Verwendung von komplexen Modellen, um diese Effekte zu berücksichtigen, führt jedoch nicht nur zu komplizierteren und weniger intuitiven Formeln, sondern hat auch zur Folge, dass sich die Zahl der freien Modellparameter erhöht. Diese sind jedoch für die meisten Organe noch nicht in zufriedenstellender Genauigkeit ermittelt worden, wodurch solche erweiterte Modelle mit großen Unsicherheiten behaftet sind. [85]

2.1.2 Equivalent Uniform Dose (EUD)

Die Dosisverteilung in einem Organ oder *volume of interest* (VOI) ist nie exakt homogen, oftmals weit davon entfernt. Dies führt etwa bei der statistischen Evaluation klinischer Studien zu Schwierigkeiten, da die Angabe von z. B. der minimalen oder der mittleren Dosis eine zu starke Vereinfachung darstellt, denn die genaue Form der Dosisverteilung wird dabei überhaupt nicht berücksichtigt. Aufgrund dessen wurde von Niemierko 1997 das Konzept der *Equivalent Uniform Dose* (EUD) entwickelt [83]. Das Prinzip der EUD beruht auf der Tatsache, dass für jede inhomogene Dosisverteilung in einem VOI genau eine homogene Dosisverteilung existiert, welche den gleichen radiobiologischen Effekt hat. Unter den Annahmen, dass ein Tumor aus einer großen Zahl vonein-

ander unabhängiger Zellen besteht, deren Vernichtung bei Bestrahlung einer Poisson-Statistik folgt, und dass zwei Dosisverteilungen dann äquivalent sind, wenn sie die gleiche Zellüberlebensrate zur Folge haben, wird die EUD wie folgt definiert:

For any dose distribution, the corresponding Equivalent Uniform Dose (EUD) is the dose (in Gy), which, when distributed uniformly across the target volume, causes the survival of the same number of clonogens. [83]

Die Zellüberlebensrate nach Bestrahlung mit einer Dosis D lässt sich durch eine Exponentialfunktion beschreiben:

$$\text{SF}(D) = \exp\left(-\frac{D}{D_0}\right). \quad (2.3)$$

Die Dosis D_0 beschreibt die Strahlenresistenz der betrachteten Zellen. Man kann die Radiosensitivität der Zellen auch beschreiben, indem man die Zellüberlebensrate bei einer Referenzdosis D_{ref} von 2 Gy (SF_2) betrachtet. Damit lässt sich mit

$$\text{SF}(2\text{Gy}) = \exp\left(-\frac{D_{ref}}{D_0}\right) \quad (2.4)$$

eine äquivalente Formel für $\text{SF}(D)$ angeben:

$$\text{SF}(D) = (\text{SF}_2)^{D/D_{ref}}. \quad (2.5)$$

Sind die Zellen gleichmäßig über das Target verteilt, so ist die Gesamtüberlebensrate gleich dem gewichteten Mittelwert über alle Überlebensraten der N näherungsweise homogen bestrahlten Teilmolumina des Target:

$$\text{SF}(\{D_i\}) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \text{SF}(D_i). \quad (2.6)$$

Die gleiche Anzahl an Zellen soll nun überleben, wenn das Target mit einer bestimmten, noch unbekannten Dosis bestrahlt wird, der *Equivalent Uniform Dose* (EUD). Daher wird postuliert:

$$\text{SF}(\text{EUD}) = \text{SF}(\{D_i\}). \quad (2.7)$$

Aus (2.5) und (2.6) erhält man für die EUD:

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

Auch Fraktionierungseffekte können mit Hilfe des LQ-Modells berücksichtigt werden. Die Überlebensrate von Zellen, die in N_f Fraktionen mit einer Dosis D bestrahlt werden, kann unter Verwendung von SF_2 und α/β wie folgt [83] angegeben werden:

$$\text{SF}(D) = (\text{SF}_2)^{\frac{D}{D_{\text{ref}}} \cdot \frac{\alpha/\beta + D/N_f}{\alpha/\beta + D_{\text{ref}}}}. \quad (2.9)$$

Nach Substitution von Gleichung (2.9) in (2.7) erhält man die quadratische Formel für die EUD:

$$(\text{SF}_2)^{\frac{\text{EUD}}{D_{\text{ref}}} \cdot \frac{\alpha/\beta + \text{EUD}/N_f}{\alpha/\beta + D_{\text{ref}}}} \cdot \sum_{i=1}^N V_i \cdot \rho_i = \sum_{i=1}^N V_i \cdot \rho_i \cdot (\text{SF}_2)^{\frac{D_i}{D_{\text{ref}}} \cdot \frac{\alpha/\beta + D_i/N_f}{\alpha/\beta + D_{\text{ref}}}}. \quad (2.10)$$

Hierbei stellt ρ_i die klonogene Zelldichte in einem Subvolumen V_i dar. Dies kann nach der EUD aufgelöst werden:

$$\text{EUD} = \frac{N_f}{D_{\text{ref}}} \cdot \left[-\frac{\alpha}{\beta} + \sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta} \right)^2 + 4 \cdot \frac{D_{\text{ref}}}{N_f} \cdot \left(\frac{\alpha}{\beta} + D_{\text{ref}} \right) \cdot \frac{\ln(A)}{\ln(\text{SF}_2)}} \right], \quad (2.11)$$

mit

$$A = \frac{\sum_{i=1}^N V_i \cdot \rho_i \cdot (\text{SF}_2)^{\frac{D_i}{D_{\text{ref}}} \cdot \frac{\alpha/\beta + D_i/N_f}{\alpha/\beta + D_{\text{ref}}}}}{\sum_{i=1}^N V_i \cdot \rho_i}. \quad (2.12)$$

Da dieses EUD-Modell auf Zellüberlebensraten basiert, kann es wie das LQ-Modell auch um Repopulations-, Reparatur- und Reoxygenierungseffekte erweitert werden, was jedoch auch hier mit den gleichen Nachteilen wie beim LQ-Modell (Komplexität der Formeln und Unsicherheiten bei den strahlenbiologischen Parametern) verbunden ist.

2.1.3 Generalisierte EUD (gEUD)

Die EUD basiert auf dem mechanistischen Modell der Überlebensraten des LQ-Modells und kann somit nur für Tumorgewebe verwendet werden. Die Wirkung von Dosis auf Normalgewebe hängt jedoch vom Dosis-Volumen Effekt ab. Die funktionellen Untereinheiten eines Organs können mehr oder weniger seriell organisiert sein. Je nach relativer Seriellität unterscheidet man zwischen parallelen (z. B. Lunge, Leber, Nieren), gemischten (z.B. Herz, Gehirn, Haut) und seriellen (z.B. Hirnstamm, Ösophagus, Rückenmark) Organen [19]. So führt beispielsweise eine hohe Dosis in einem kleinen Volumenanteil der Leber zu keinen schwerwiegenden Komplikationen, während eine Überdosierung selbst eines kleinen Volumens des Rückenmarks eine Querschnittslähmung zur Folge haben kann.

Niemierko [84] schlug daher 1999 eine phänomenologische Formulierung der EUD vor, die sowohl im Tumor- als auch im Normalgewebe angewendet werden kann. Diese wird gemeinhin als generalisierte EUD (gEUD) bezeichnet. Man geht davon aus, dass die Zellüberlebensrate exponentiell von der Dosis abhängt:

$$SF(D) = \frac{N}{N_0} = e^{-\frac{D}{D_0}} \quad (2.13)$$

mit dem Verhältnis $\frac{N}{N_0}$ der Zellzahlen vor und nach Verabreichung der Dosis. Nach Aufteilung des Volumens in n Subvolumina erhält man die mittlere Überlebensrate

$$SF(\{D_i\}) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n SF(D_i) \quad (2.14)$$

wobei D_i die Dosis im i -ten Voxel ist. Nach der Definition führt die EUD zur gleichen Überlebensrate wie eine inhomogene Dosisverteilung, also $SF(gEUD) = SF(\{D_i\})$, damit ergibt sich

$$e^{-\frac{gEUD}{D_0}} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n e^{-\frac{D_i}{D_0}}. \quad (2.15)$$

Daraus lässt sich die gEUD bestimmen zu

$$gEUD = -D_0 \ln \left[\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n e^{-\frac{D_i}{D_0}} \right]. \quad (2.16)$$

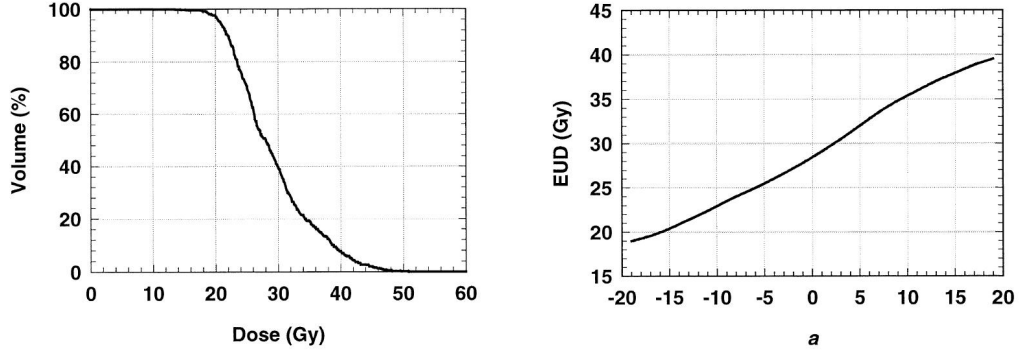


Abbildung 2.1: Abhängigkeit der gEUD vom Parameter a . Links: DVH einer Dosisverteilung. Rechts: In Abhängigkeit vom verwendeten Parameter a ergeben sich unterschiedliche Werte für die gEUD.

Die in der Regel verwendete Darstellung der gEUD geht direkt von einem Potenzreihengesetz $R = kS^a$ aus. Dieses basiert auf dem seit Mitte des 19. Jahrhunderts bekannten Weber–Fechner Gesetz [85] und besagt, dass der Zusammenhang zwischen einem Stimulus S und einer Antwort des Systems R durch ein Potenzgesetz gegeben ist. Die freien Parameter, die Stärke und Grad der Kopplung beschreiben, sind a und k . Man kann das System nun in n Voxel aufteilen, die Antwort ist dann durch den arithmetischen Mittelwert über die Einzelantworten gegeben:

$$R(\{S_i\}) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n R(S_i). \quad (2.17)$$

Identifiziert man nun den Stimulus mit der Dosis, und nimmt man an, dass die Antwort eines Systems auf eine inhomogene Dosis gleich der Antwort auf eine bestimmte uniforme Dosis, der gEUD, ist, so gilt:

$$gEUD^a = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n D_i^a \quad (2.18)$$

beziehungsweise

$$gEUD = \left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n D_i^a \right)^{1/a}. \quad (2.19)$$

Dabei ist a ein gewebespezifischer Parameter, welcher den Dosis–Volumen Effekt beschreibt.

In dieser Formulierung der EUD ist a der einzige strahlenbiologische Parameter. Dieser sollte aus klinischen Daten gewonnen werden, kann jedoch bei der Bestrahlungsplanung auf Basis der gEUD auch frei gewählt werden [96, 111, 126], um die gewünschte Dosisverteilung zu erreichen. Das Verhalten der gEUD für ausgezeichnete Werte von a stellt sich wie folgt dar [29]:

VOI	a	Quelle
Prostata (Tumor)	-10	Wu et al. 2002 [126]
	-4	Wu et al. 2005 [124]
	-24	Søvik et al. 2007 [109]
Blase	6	Wu et al. 2002 [126]
	5	Wu et al. 2005 [124]
	3,8	Niemierko 2005 [85]
	2,3	Malinen et al. 2007 [76]
Rektum	6	Wu et al. 2002 [126]
	10	Ghilezan et al. 2004 [45]
	5	Wu et al. 2005 [124]
	1	Widesott et al. 2008 [122]

Tabelle 2.1: Übersicht über einige in der Literatur verwendete gEUD Parameter a .

- Für $a = \infty$ ist die gEUD gleich der maximalen Dosis.
- Für $a = -\infty$ ist die gEUD gleich der minimalen Dosis.
- Für $a = 1$ ist die gEUD gleich der mittleren Dosis.
- Für $a = 0$ ist die gEUD gleich dem geometrischen Mittel.
- Ist ein Dosiswert gleich 0 und $a < 0$, so ist die gEUD gleich 0.

Abbildung 2.1 zeigt die Auswirkung des Parameters a auf die resultierende gEUD an einem hypothetischen DVH. Im Tumor nimmt der Parameter a große negative Werte an, womit sich die gEUD an der minimalen Dosis orientiert, denn diese ist für das Ziel, auch die letzte klonogene Zelle zu vernichten, entscheidend. Im Normalgewebe hat a positive Werte, in parallel organisierten Organen liegen diese nahe 1 womit sich die gEUD an der mittleren Dosis orientiert. Mit steigender Seriellität müssen größere Werte von a verwendet werden, was zu einer gEUD im Bereich der maximalen Dosis führt.

Tabelle 2.1 zeigt einige der in der Literatur verwendeten gEUD Parameter. Da es sich bei allen in dieser Arbeit betrachteten Fällen um Prostatakarzinome handelt, wurden lediglich Werte für a angegeben, welche bei der Prostatabestrahlung eine Rolle spielen. Es zeigt sich, dass teilweise große Diskrepanzen unter den Angaben der Autoren bestehen. Der Parameter a ist also noch mit großen Unsicherheiten behaftet. Diese Arbeit orientiert sich bei der Wahl von a an einer kürzlich

erschienenen Veröffentlichung von Arnesen [10]. Dort werden für die Blase $a = 2, 3$ aus Malinen et al. [76], für das Rektum $a = 10$ aus Ghilezan et al. [45] und für das Prostatakarzinom $a = -24$ aus Sjøvik et al. [109] verwendet.

2.1.4 Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP)

Unter Tumorkontrolle versteht man die Vernichtung sämtlicher klonogener Zellen. Bei welcher Dosis dies erreicht wird, hängt von der Dosis–Wirkungs–Kurve ab. Geringe Dosis hat kaum Strahlenschäden zur Folge, die Wirkung ist also nahe Null, während eine hohe Dosis zu einer Wirkung von 100% führt. Zwischen diesen beiden Extremen hat die Dosis–Wirkungs–Kurve einen sigmoidalen Verlauf. [11]

Geht man davon aus, dass die Zahl der überlebenden Zellen der Poissonstatistik gehorcht, so ist die Wahrscheinlichkeit P , dass k Zellen überleben, gegeben durch

$$P(k) = \frac{\lambda^k}{k!} e^{-\lambda} \quad (2.20)$$

mit der mittleren Anzahl überlebender Zellen λ . Die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) ist die Wahrscheinlichkeit dafür, dass keine Zelle überlebt, also ($k = 0$) ist:

$$\text{TCP} = P(k = 0) = \frac{\lambda^0}{0!} e^{-\lambda} = e^{-\lambda}. \quad (2.21)$$

Die mittlere Anzahl überlebender Zellen ist durch $\lambda = N_0 \cdot \text{SF}(D)$ gegeben. Somit ergibt sich mit

$$\text{SF}(D) = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (2.22)$$

aus Kapitel 2.1.1 folgende Formel für die TCP:

$$\text{TCP}(D) = e^{-N_0 \cdot e^{-\alpha D - \beta D^2}}. \quad (2.23)$$

N_0 ist die Anzahl klonogener Zellen zu Beginn der Bestrahlung. [121]

Berücksichtigt man neben den strahlenbiologischen Parametern α und β auch noch die Zellteilungsrate γ , so ergibt sich mit der Zeitdauer ΔT zwischen der Bestrahlung und dem Zählen der überlebenden Zellen folgender Ausdruck für die Überlebensrate:

$$SF(D, \gamma) = SF(D) \cdot \exp(\gamma \cdot \Delta T) \quad (2.24)$$

Bezieht man zudem mit ein, dass sich auch die klonogene Zelldichte ρ auf die Anzahl der überlebenden Zellen auswirkt, so kann man in Gleichung 2.23 N_0 durch das Produkt aus Zelldichte und Tumolvolumen, $\rho \cdot V$ ersetzen [128]. Unter Berücksichtigung sämtlicher Parameter ergibt sich somit für die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit [128]:

$$TCP(D) = e^{-\rho V \cdot e^{-\alpha D - \beta D^2 + \gamma \Delta T}}. \quad (2.25)$$

Dieser Zusammenhang gilt solange der Tumor als homogenes Gebilde angesehen werden kann. Jedoch geht man davon aus, dass die strahlenbiologischen Eigenschaften innerhalb des Tumors heterogen verteilt sind [20, 128]. Desweiteren ist die Dosisverteilung selbst im Tumor nicht als homogen anzunehmen. Diese Inhomogenitäten können miteinbezogen werden, wenn man den Tumor aus Untereinheiten zusammengesetzt betrachtet. In jedem dieser i Subvolumina werden die strahlenbiologischen Parameter, sowie die verabreichte Dosis als näherungsweise konstant angenommen. Somit ergibt sich bei Berücksichtigung all dieser Heterogenitäten die Gesamt-TCP aus dem Produkt der einzelnen Tumorkontrollwahrscheinlichkeiten TCP_i wie folgt:

$$TCP = \prod_i TCP_i = \prod_i e^{-\rho_i V_i \cdot e^{-\alpha_i D_i - \beta_i D_i^2 + \gamma_i \Delta T}}. \quad (2.26)$$

2.2 Optimierung

2.2.1 Dosisalgorithmen

Für die inverse Planung in der Strahlentherapie ist eine präzise Dosisberechnung nötig, denn die Energiedosis ist die fundamentale physikalische Größe und bildet die Basis für eine Bestrahlungsplanung. In den letzten Jahren fanden immer mehr moderne Techniken Einzug in die Strahlentherapie, etwa die IMRT, die Nutzung bildgebender Verfahren wie MRT, SPECT oder PET zur genaueren Lokalisierung und Konturierung der relevanten Volumina bis hin zum Dosepainting by Numbers [99]. Diese komplexen Methoden stellen immer höhere Anforderungen an die Genauigkeit von Dosisberechnungsalgorithmen. Auf der anderen Seite muss auch die Rechenzeit für die Berechnung der Dosis in einem akzeptablen Rahmen bleiben, da in der klinischen Anwendung nur begrenzt Zeit zur Verfügung steht.

Die verbreitetsten Dosisberechnungsalgorithmen, die in Planungssystemen Verwendung finden, basieren auf Konvolutions- und Superpositionsverfahren [2]. Der Strahlungstransport wird in zwei Prozesse separiert, der Primäranteil, welcher die Wechselwirkungen der primären Photonen mit Gewebe beschreibt, und der Streuanteil der Sekundärteilchen. Der dominierende Streuprozess, bei in der Strahlentherapie verwendeten Energien von einigen MeV, ist die Compton-Streuung. Dieser zweistufige Vorgang lässt sich mathematisch als Superposition von Antwortfunktionen, die von Punktbestrahlungen ausgelöst wurden, beschreiben. Diese Antwortfunktion wird als Streukernel bezeichnet und beschreibt Energietransport und Energiedeposition durch Sekundärteilchen. [49]

Die Kernel werden mit Monte Carlo Verfahren berechnet [2]. Erfolgt die Dosisfreisetzung entlang einer Traverse im Körper, so spricht man von einem Pencilbeam (PB) Kernel. Die Dosis eines endlich ausgedehnten Feldes ergibt sich aus der zweidimensionalen Faltung dieses Kernels mit dem Feld. Mit dem Konvolutions-Integral

$$D(\vec{r}) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \Psi(\vec{r}') h(\vec{r} - \vec{r}') dV \quad (2.27)$$

lässt sich die Dosisverteilung $D(\vec{r})$ in einem homogenen Phantom berechnen. $\Psi(\vec{r}')$ ist die relative Energiefluenz am Ort \vec{r}' und $h(\vec{r} - \vec{r}')$ der Kernel in Abhängigkeit von der primären Wechselwirkung bei \vec{r} . Dieses Integral kann mittels Fouriertransformation rechenzeiteffizient gelöst werden, solange man von einer homogenen Dichteverteilung in einem semi-unendlichen Medium ausgehen kann.

Das von Ahnesjö [1] entwickelte Pencilbeam-Verfahren basiert auf monoenergetischen Kernen, die mit dem Monte Carlo Code EGS4 berechnet wurden. Aus Tiefendosisverläufen konnte ein Energiespektrum von Photonenstrahlung bestimmt werden. Damit können polyenergetische Kernel

als Superposition von monoenergetischen Kernen gebildet werden. Unterschiedliche Gewebedichten werden dabei näherungsweise berücksichtigt, indem eine Dichteskalierung des Energietransfers zwischen dem primären Streuort \vec{r}' und dem Depositionsort \vec{r} vorgenommen wird. Zur Vermeidung von rechenzeitintensiven Integrationen wurden dabei Faltungsmethoden verwendet, die Ungenauigkeiten der Dosisberechnung insbesondere beim Übergang zwischen verschiedenen Gewebedichten zur Folge haben. [49]

Eine Verbesserung in dieser Hinsicht stellt der, ebenfalls von Ahnesjö [1] entwickelte, Collapsed Cone (CC) Algorithmus dar. Dabei wird ein Punktkern in Raumkoordinaten, so genannte Cones diskretisiert. Die Tatsache, dass Vorwärtsstreuung bei hochenergetischer Strahlung dominiert, wird dabei ausgenutzt. In Vorwärtsrichtung werden kleinere Cones verwendet, die Diskretisierung ist also räumlich anisotrop. Jedoch handelt es sich auch hier um eine Approximation, denn der Energietransport findet entlang der Symmetrieachsen der Cones statt.

Diese Methoden, vor allem das PB Verfahren, zeichnen sich zwar durch vergleichsweise kurze Rechenzeiten aus, haben jedoch den Nachteil, dass die laterale Streuung in Gebieten ohne Sekundärelektronengleichgewicht (beispielsweise in Grenzschichten von Gewebeinhomogenitäten) nur eine beschränkte Genauigkeit aufweisen. Dieser systematische Fehler führt in Kombination mit einer Optimierung zu einem Konvergenzfehler, da die Dosisverteilung, die dem Optimierungsalgorithmus zu Grunde liegt, ungenau ist. Im Tumor kann dieser Konvergenzfehler zu Dosisabweichungen von bis zu 8% führen, im Normalgewebe sogar bis zu 30%. [49]

Dies lässt sich durch die Verwendung von Monte Carlo Verfahren, wie etwa EGS4 oder dem von M. Fippel [37] dezidiert für die Strahlentherapie entwickeltem Code XVMC, vermeiden. Der Teilchentransport durch ein Medium wird dabei mikroskopisch simuliert, die Anzahl der simulierten Teilchen bestimmt dabei die Genauigkeit der Dosisberechnung. Alle physikalischen Wechselwirkungen von Primär- und Sekundärteilchen mit Materie werden dabei berücksichtigt. Die Weglänge bis zur nächsten Wechselwirkung, die Art der Wechselwirkung, der Streuwinkel und die Energien der simulierten Teilchen werden dabei aus Zufallszahlen bestimmt. [102]

Bisher wurden lediglich Wechselwirkungen im Patientenvolumen betrachtet. Interaktionen finden jedoch bereits im Strahlerkopf (prinzipieller Aufbau: siehe Abbildung 2.2) statt. In den gebräuchlichen Dosisberechnungsverfahren findet daher eine Separation der Dosisberechnung in einen patientenabhängigen Teil (Doseengine) und einen patientenunabhängigen Teil (Fluenceengine), der Simulation des Strahlerkopfes, statt. Die Genauigkeit aller Dosisberechnungsalgorithmen hängt also vom verwendeten Strahlerkopfmodell ab. Prinzipiell gibt es zwei Möglichkeiten, den Teilchentransport im Strahlerkopf zu bestimmen. Die direkte Methode setzt dabei genaue Kenntnis der geometrischen Abmessungen und verwendeten Materialzusammensetzungen im Strahlerkopf voraus. Bei der indirekten Methode werden Tiefendosiskurven und Dosisprofile im Wasserphantom verwendet. Meist werden die beiden Methoden kombiniert eingesetzt. [49]

In XVMC ist derzeit das von Fippel et al. [39] entwickelte *virtual energy fluence* (VEF) Modell

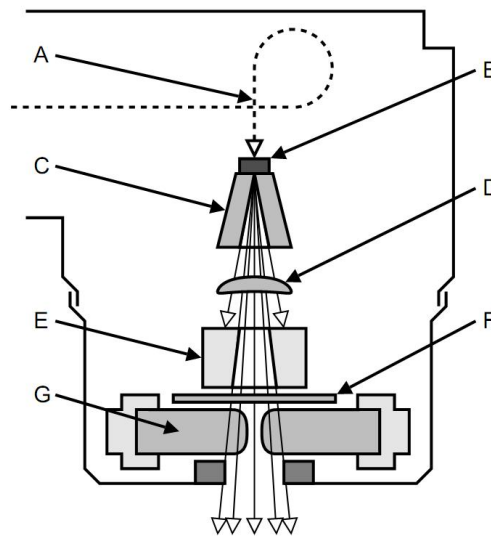


Abbildung 2.2: Prinzipieller Aufbau des Strahlerkopfes eines Linearbeschleunigers: A) Elektronenstrahl, B) Target, C) Primärkollimator, D) Ausgleichsfilter, E) Sekundärkollimator, F) Y-Blenden, G) Leaves.

implementiert. Dieses setzt sich aus zwei gaußförmigen Photonenquellen, sowie einer homogenen Elektronenquelle zusammen. Es ist speziell für Monte Carlo Dosisberechnungsalgorithmen entwickelt und basiert auf gemessenen Dosisverteilungen in Wasser, sowie auf technischen Informationen zum Beschleuniger. Ein Strahlerkopfmodell, welches den Mini-Multileafkollimator „Elekta-Beam-Modulator“ eines Synergy[®] Beschleunigers beschreibt, wurde von Sikora et al. [105] entwickelt. Bei diesem *virtual photon source model* (VSM) handelt es sich um eine Abwandlung von VEF.

Die Dosisalgorithmen sowie die Strahlerkopfmodelle sollten an dieser Stelle lediglich kurz vorgestellt werden. Eine detailliertere Beschreibung findet sich in der Literatur [1–3, 37–39, 105].

2.2.2 Optimierungsalgorithmen

2.2.2.1 Deterministische Optimierungsmethoden

Es gibt eine Vielzahl an deterministischen Optimierungsmethoden, alle zeichnen sich jedoch dadurch aus, dass sie bei jedem Optimierungslauf identisches Verhalten zeigen, wenn man sie am gleichen Startpunkt beginnen lässt. Ausgehend von diesem Startpunkt, oder dem letzten ermittelten Punkt, wird bei diesen Methoden zunächst die Suchrichtung im Suchraum der Optimierungsparameter ermittelt, anschließend wird die Schrittweite ermittelt (sofern sie nicht fest vorgegeben ist) und der neue Zielfunktionswert berechnet. Danach erfolgt die Prüfung eines Abbruchkriteri-

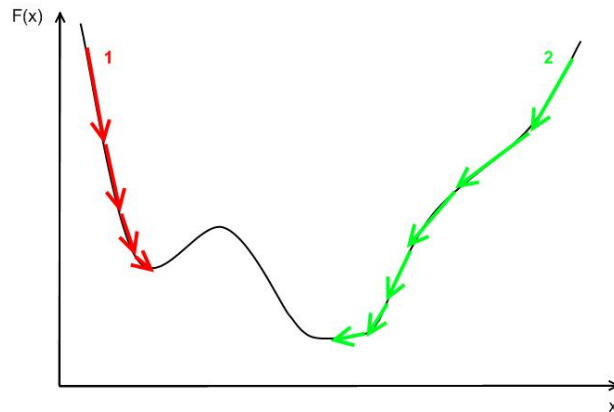


Abbildung 2.3: Optimierung mit Gradientenverfahren, schematisch dargestellt an einer eindimensionalen Funktion.

ums. Dies kann die Unterschreitung einer bestimmten Schrittweite sein oder auch durch die Differenz von neuem und alten Zielfunktionswert gegeben sein. Solange das Abbruchkriterium nicht erfüllt wird, wird die Optimierung fortgesetzt. Ein häufig verwendeter deterministischer Algorithmus ist das Gradientenverfahren, welches darauf beruht, dass der Gradient einer Funktion immer in Richtung eines Minimums zeigt. Der Vorteil dieses Verfahrens ist die schnelle Berechnung eines Iterationsschritts, da an einem Punkt nur Funktionswert und Gradient zu bestimmen sind. Je nach Problemstellung können jedoch viele Iterationsschritte nötig sein. Da gerade in der Nähe eines Minimums der Betrag des Gradienten klein wird, ist die Konvergenzgeschwindigkeit oftmals sehr langsam. Es gibt jedoch auch Varianten des Gradientenverfahrens, in denen die Schrittweite dynamisch geregelt wird.

Treten in der zu optimierenden Funktion lokale Minima auf, so kann der Algorithmus in einem solchen gefangen werden. Selbst nach beliebig vielen Iterationsschritten wird das globale Minimum nicht erreicht. Abbildung 2.3 zeigt schematisch diese Problematik: Eine Optimierung von Startpunkt 1 aus landet in einem lokalen Minimum, startet man das Verfahren von Punkt 2, so gelangt es in das globale Minimum. Diese Abhängigkeit vom Startpunkt konnten auch M. Hartmann und L. Bogner [50] zeigen. Mit jeweils zufällig vorgegebenen Anfangsparametern wurden 100 Optimierungsdurchläufe mit einem Gradientenverfahren durchgeführt. Im Vergleich zu einer mit Simulated Annealing (siehe Kapitel 2.2.2.2) durchgeführten Optimierung waren alle diese Gradienten-Optimierungen weiter vom Optimum entfernt. Abhängig von der Startkonfiguration betrugen die Abweichungen zwischen 2,6% und 14,8%.

2.2.2.2 Stochastische Optimierungsmethoden

Während beim Gradientenverfahren differenzierbare, bei anderen deterministischen Verfahren zumindest lokal stetige Zielfunktionen nötig sind, kann bei stochastischen Optimierungsalgorithmen jede beliebige Zielfunktion verwendet werden. Allen stochastischen Optimierungsalgorithmen gemeinsam ist das Vorhandensein von Zufall (etwa durch zufällige Parameterwerte, die Wahl der Richtung im Suchraum nach dem Zufallsprinzip, usw.). Bekannte Vertreter dieser Methoden sind z. B. evolutionäre Algorithmen, genetische Algorithmen oder Simulated Annealing [64].

Die Idee hinter Simulated Annealing (deutsch: Simuliertes Abkühlen) beruht auf der Physik von Spingläsern. Bei einem Spinglas handelt es sich um ein ungeordnetes System von quantenmechanischen Spins. Der Name *Spinglas* rührt daher, dass die Spins, wie die Atome in einem klassischen Glas, amorph angeordnet sind. Das Verhalten von Spingläsern kann man beobachten, wenn man ein nicht-magnetisches Wirtsmaterial mit magnetischen Atomen in geringer Konzentration verunreinigt. Spinglasverhalten tritt etwa auf bei einem mit Eisen verunreinigten Goldkristall ($Au_{1-x}Fe_x$, x : Konzentration) bei einem Eisenanteil zwischen 1% und 12%. Es zeichnet sich dadurch aus, dass sowohl ferromagnetische als auch antiferromagnetische Wechselwirkungen vorhanden sind. Theoretische Grundlage hierfür bildet die nach Rudermann, Kittel, Kasuya und Yosida benannte RKKY-Wechselwirkung. Diese quantenmechanische Austausch-Wechselwirkung beruht darauf, dass die Spins der Leitungselektronen durch das magnetische Moment der Atome polarisiert werden. Diese Polarisation beeinflusst wiederum die magnetischen Momente der Atome. Die Stärke J_{ij} der so entstehenden Wechselwirkung zwischen zwei Atomen i und j mit dem Abstandsvektor \vec{r}_{ij} ist gegeben durch

$$J_{ij} \propto \frac{\cos 2\vec{k}_F \cdot \vec{r}_{ij}}{r_{ij}^3} \quad (2.28)$$

wobei \vec{k}_F der Fermi-Wellenvektor ist. Die Austausch-Wechselwirkung zwischen zwei Atomen kann also je nach Abstand zueinander positiv oder negativ, bzw. ferromagnetisch oder antiferromagnetisch, sein. Folglich richten sich die Spins entweder parallel oder antiparallel aus.

Aufgrund der zufälligen Verteilung der Atome im Wirtsmaterial kommt es zur Konkurrenz der positiven und negativen Kopplungen. Daher kann ein Atom seinen Spin nicht so orientieren, dass seine Wechselwirkungen mit allen anderen magnetischen Atomen abgesättigt wird. Sowohl parallele als auch antiparallele Ausrichtung können energetisch gleichwertig sein. Dieser Effekt heißt Frustration und ist eine charakteristische Eigenschaft von Spingläsern. In der Natur stellt sich, vorausgesetzt es wird langsam genug abgekühlt, bei einem solchen System der Grundzustand ein. Bei hohen Temperaturen überwiegt die thermische Energie über die RKKY-Wechselwirkung. Eine schnelle Abkühlung des Systems führt dazu, dass die Spins in ungünstigen Energiezuständen eingefroren werden. Kühlt man jedoch langsam ab, so sinkt die Wahrscheinlichkeit von ungünstigen Konfigurationen stetig. Dadurch dass zufällig sich ein einzelner Spin ungünstig (für seine Ener-

giebilanz) ausrichtet, kann es anderen Spins möglich sein, einen niedrigeren Energiezustand zu erreichen, was die Gesamtenergie des Systems verringert. So stellt sich langsam der Grundzustand ein.

Das Optimierungsverfahren Simulated Annealing arbeitet analog zu diesem physikalischen Prozess (Aufgrund dieser Analogie verwendet man beim Simulated Annealing für die zu minimierende Funktion nicht die sonst gebräuchlichen Begriffe Ziel- oder Kostenfunktion, sondern spricht von einer Energie.). Bei jedem Optimierungsschritt wird die aktuelle Konfiguration nach dem Zufallsprinzip abgeändert. Diese neue Konfiguration wird dann mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit angenommen. Dabei wird eine Temperatur T eingeführt welche die Wahrscheinlichkeit dafür steuert, dass ungünstige Konfigurationen angenommen werden. Bei hohen Temperaturen werden nahezu alle Verschlechterungen angenommen, bei zunehmender Abkühlung werden günstigere Zustände mehr und mehr bevorzugt, die Akzeptanz von Verschlechterungen geht gegen Null. Prinzipiell funktioniert ein Simulated Annealing Algorithmus nach folgendem Schema [6]:

1. Würfle eine zufällige Startkonfiguration ($n = 1$): $K_{start} = K_{n=1}$
2. Berechne die Energie $E(K_1)$
3. Würfle eine Änderung von K_n zu K_n^*
4. Berechne die Energie der neuen Konfiguration $E(K_n^*)$
5. Berechne die Übergangswahrscheinlichkeit $W(K_n \rightarrow K_n^*) = \begin{cases} \exp\left(-\frac{\Delta E}{T}\right) & \text{wenn } \Delta E > 0 \\ 1 & \text{sonst} \end{cases}$
6. Würfle ob Übergang akzeptiert wird $\begin{cases} \text{Ja} & \Rightarrow K_{n+1} = K_n^* \\ \text{Nein} & \Rightarrow K_{n+1} = K_n \end{cases}$
7. Verringere die Temperatur
8. Abbruchkriterium erfüllt? $\begin{cases} \text{Ja} & \Rightarrow \text{Beenden des Algorithmus} \\ \text{Nein} & \Rightarrow \text{Nächste Iteration ab Punkt 3 mit } n = n + 1 \end{cases}$

Wobei unter *Würfeln* die Verwendung eines Zufallszahlengenerators zu verstehen ist. Die Starttemperatur K_{start} wird so gewählt, dass zu Beginn nahezu alle Änderungen akzeptiert werden. Das Verringern der Temperatur verläuft dabei nach einem festen Schema. Zumeist verwendet man $T_{n+1} = \alpha T_n$ mit der Abkühlrate α , die typischerweise im Bereich von 0,9 bis 0,99 liegt. Als Abbruchkriterium kann beispielsweise das Unterschreiten einer bestimmten Temperatur oder einer bestimmten Energiedifferenz ΔE_{min} zweier aufeinanderfolgender Iterationen verwendet werden. In

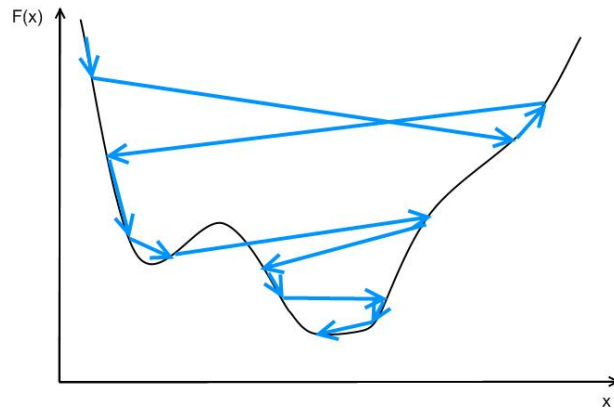


Abbildung 2.4: Optimierung mit Simulated Annealing, schematisch dargestellt an einer eindimensionalen Funktion.

Anlehnung an das physikalische Prinzip hinter Simulated Annealing kann man zudem eine *spezifische Wärme*

$$\langle C \rangle = \frac{\langle E^2 \rangle - \langle E \rangle^2}{T^2} \quad (2.29)$$

berechnen, anhand deren Verlauf man die Qualität des Optimierungsdurchganges beurteilen kann.

Abbildung 2.4 zeigt schematisch die Funktionsweise eines Simulated Annealing Algorithmus. Nach dem Zufallsprinzip werden verschiedene Konfigurationen angenommen. Das System wandert durch die in der Realität oftmals sehr hochdimensionale Energielandschaft. Insbesondere kann das System aus einem lokalen Minimum wieder entkommen, denn es können mit einer gewissen temperaturabhängigen Wahrscheinlichkeit auch Verschlechterungen akzeptiert werden. So kann bei geeignetem Abkühlschema das globale Minimum, oder zumindest ein Minimum nahe dem globalen, erreicht werden. Das Annehmen von ungünstigen Konfigurationen führt jedoch auch dazu, dass die Optimierung recht zeitaufwendig ist.

Eine wichtige Variante des Simulated Annealing ist das Threshold Accepting (deutsch: Schwellenakzeptanz). Hierbei werden Verschlechterungen nicht mit einer von der Temperatur abhängigen Wahrscheinlichkeit angenommen, sondern werden sofort akzeptiert, solange sie unter einem vorgegebenen Schwellwert (*threshold*) liegen. Dies verkürzt die Laufzeit des Algorithmus, da auf das Ermitteln einer Zufallszahl sowie die zeitaufwendige Berechnung der Exponentialfunktion verzichtet wird, bei ähnlich guten Ergebnissen wie bei Simulated Annealing. Dazu muss jedoch die Höhe des Schwellwerts geeignet gewählt werden. Von Problem zu Problem ergeben sich unterschiedlich hohe Energiebarrieren, wodurch die Anpassung des thresholds an die jeweilige Aufgabenstellung nötig ist. [78]

2.2.3 Zielfunktionen

Für jede Optimierungsmethode benötigt man eine zu optimierende Funktion, die Zielfunktion oder auch *Objective Function* (OF). Dabei muss die Güte einer Konfiguration des Systems mittels eines einzigen Zahlenwertes ausgedrückt werden. Diese Güte wird in der Strahlentherapie maßgeblich bestimmt durch eine in der Regel homogene Dosisverteilung im PTV bei gleichzeitiger Schonung der OARs. Es gibt auch noch weitere Faktoren, die die Qualität eines Bestrahlungsplanes beeinflussen und in den Zielfunktionswert eingehen können (siehe Kapitel 2.2.5), jedoch behandelt dieser Abschnitt lediglich die zur Optimierung der Dosisverteilung verwendeten OFs.

2.2.3.1 Physikalische Zielfunktionen

Physikalische oder Dosis–Volumen–basierte Zielfunktionen bestehen aus einem Anteil für das Zielvolumen und einem für die Risikoorgane:

$$f^{phys} = \sum_j p_j^{PTV} f_j^{PTV} + \sum_k p_k^{OAR} f_k^{OAR}, \quad (2.30)$$

p_j^{PTV} und p_k^{OAR} sind dabei die Penalty–Faktoren (auch Gewichtungs– oder Bestrafungsfaktoren genannt) für das PTV_j bzw. OAR_k . Der relative Anteil der Zielfunktion eines VOIs an der Gesamtzielfunktion kann damit unterschiedlich gewichtet werden. Um die Möglichkeit zu haben, mehrere Zielvolumina zu optimieren, wird in dieser allgemeinen Formulierung auch über die Anzahl j der PTVs summiert, in den meisten Fällen ist jedoch lediglich ein PTV vorhanden.

Die Nebenbedingungen (auch als *Constraints* bezeichnet) für ein PTV werden anhand von minimalen (D_{min}) oder maximalen (D_{max}) Dosisgrenzen definiert. Die Zielfunktion f^{PTV} für ein PTV lässt sich also darstellen als

$$f^{PTV} = \frac{1}{n^{PTV}} \left[\sum_{i=1}^{n^{PTV}} (D_i - D_0^{PTV})^2 \Theta(D_{min} - D_i) + \sum_{i=1}^{n^{PTV}} (D_i - D_0^{PTV})^2 \Theta(D_i - D_{max}) \right] \quad (2.31)$$

wobei n^{PTV} die Anzahl der Voxel (diskretisierte Volumenelemente) im PTV ist. Mit Hilfe der Stu-

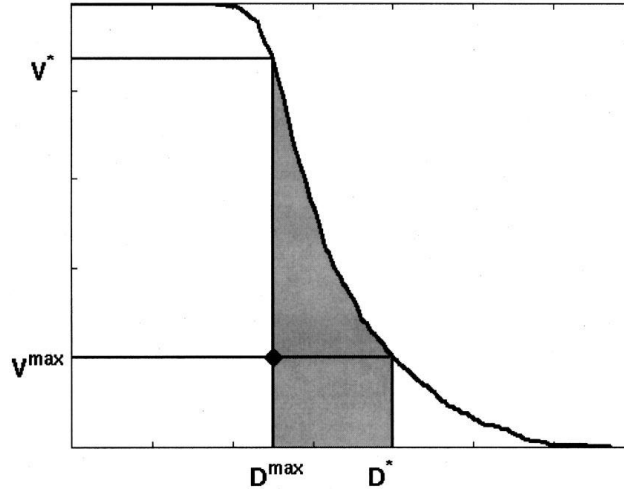


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung von Dosis–Volumen basierten Straftermen. Nur die grau unterlegten Voxel gehen in die Zielfunktion ein.

fenfunktionen $\Theta(D_{min} - D_i)$ und $\Theta(D_i - D_{max})$, welche definiert sind als

$$\Theta(x - y) = \begin{cases} 1 & \text{für } y < x \\ 0 & \text{für } y \geq x \end{cases}, \quad (2.32)$$

gehen nur diejenigen Voxel in die Zielfunktion ein, deren Dosis eine der Constraints verletzt.

Die Nebenbedingungen für die Risikoorgane werden in Form von Dosis–Volumen Constraints (DVO, dose–volume objective) formuliert. Hier werden neben maximalen Dosisbegrenzungen auch Volumen angegeben, welche diese Dosen überschreiten dürfen. Für jeden DVO wird dabei nur ein Teil der Voxel bestraft. Ein Teilvolumen wird lediglich dann bestraft, wenn seine Dosis zwischen D_{max} und D^* liegt, wobei D^* die momentane Dosis ist, bei der V_{max} im DVH überschritten wird. Dabei werden diejenigen Voxel bestraft, deren Dosis am geringsten über D_{max} liegt, da diese die geringste Reduktion der Dosis benötigen, um den Dosis–Volumen Constraint zu erfüllen. So ist die Chance am größten, trotz weniger Dosis in den Risikoorganen eine homogene Dosis im Tumor zu erreichen. Man ordnet jedem Dosiswert D_{DV} ein Volumen V_{max}^{OAR} zu. Wenn D_{DV} kleiner als D_{max}^{OAR} ist, so ist die Bedingung erfüllt. Damit erhält man:

$$f^{OAR} = \frac{1}{n^{OAR}} \sum_{i=1}^{n^{OAR}} (D_i - D_{max}^{OAR})^2 \Theta(D_i - D_{max}^{OAR}) \Theta(D^* - D_i). \quad (2.33)$$

Die erste Stufenfunktion $\Theta(D_i - D_{max}^{OAR})$ stellt dabei sicher, dass nur Voxel betrachtet werden, die

über der angegebenen Dosis liegen, während $\Theta(D^* - D_i)$ dafür sorgt, dass Voxel mit $D_i > D^*$ nicht bestraft werden. In Abbildung 2.5 sind die bestraften Voxel grau unterlegt. Nach jedem Iterationsschritt ist dabei eine Neuberechnung des DVHs notwendig, da jedesmal andere Voxel bestraft werden. [104]

Eine Unterart der physikalischen OF stellt die voxelbasierte Zielfunktion dar. Man benötigt diese beim Dosepainting (siehe Kapitel 1), dort wird jedem Volumenelement eine Dosisvorgabe (*prescription*) D^{pre} zugeordnet, welche vom Optimierer erreicht werden soll. Die Zielfunktion hat folgende Form:

$$f^{pre} = \sum_l^{N^{VOI}} p_l^{VOI} \cdot \sum_{i=1}^{n^{VOI}} \frac{(D_i^{pre} - D_i)^2}{D_i^{pre}} \quad (2.34)$$

mit dem Gewichtungsfaktor p_l^{VOI} für das VOI l . Die Normierung auf die Dosisvorgabe D_i^{pre} stellt dabei sicher, dass Abweichungen von der Solldosis im Hoch- und Niedrigdosisbereich gleich bestraft werden. [99]

2.2.3.2 Biologische Zielfunktionen

Die biologische Antwort eines Organs auf Bestrahlung hängt nichtlinear von der Dosis ab. Physikalische Zielfunktionen, welche mit minimalen oder maximalen Dosisbegrenzungen sowie Dosis-Volumen Constraints arbeiten, können diese Nichtlinearität nicht berücksichtigen. Liegen etwa Risikoorgan und Tumor sehr nahe beieinander, so kann es auf Grund der Forderung nach möglichst geringer Dosis im OAR vorkommen, dass einige wenige Voxel des PTVs eine sehr geringe Dosis erhalten. Diese Unterdosierungen werden zwar von physikalischen OFs bestraft, doch wenn es sich lediglich um wenige Volumenelemente handelt, haben diese auf den Gesamt-Zielfunktionswert keinen großen Einfluss. Die biologischen Auswirkungen einer zu geringen Dosis selbst in nur einem Voxel sind jedoch drastisch. Da in diesem Volumenelement Tumorzellen die Bestrahlung überleben können, sinkt die TCP gegen Null.

Ein Dosis-Volumen Constraint (oder auch *dose-volume-objective*, DVO) ist lediglich ein vereinfachter Ersatz für die zu Grunde liegenden biologischen Effekte, die jedoch maßgeblich für den Erfolg einer Behandlung sind. Stellt man die Bedingung, dass nur ein bestimmter Prozentsatz des Volumens eines Organs mehr als eine bestimmte Dosis erhalten darf, so ist dies gleichbedeutend damit zu sagen, dass das Einhalten dieser Bedingung zu einer komplikationsfreien Behandlung führt. Dabei handelt es sich aber nur um einen Spezialfall des *critical volume dose-response model* [86]. Dort geht man davon aus, dass jedes Organ aus so genannten *functional subunits* besteht. Diese Untereinheiten werden ab Überschreiten einer gewissen Dosischwelle zerstört und das Organ verliert seine Funktion, sobald eine bestimmte Anzahl an *functional subunits* zerstört wurden. Dabei würde also die Wirkung erst ab einer gewissen Schwelle, dann aber sofort in vollem Umfang eintreten.

Tatsächlich jedoch können viele (mathematisch gesehen sogar unendlich viele) DVHs zur selben Dosisantwort führen. Das heißt die Dosis–Antwort ist entartet bezüglich ihrer möglichen DVHs. Und selbst die Dosis–Volumen–Histogramme sind entartet, in dem Sinne, dass viele Dosisverteilungen zu einem identischen DVH führen können, denn durch die Reduktion der Darstellung auf ein DVH verliert man die Information, an welchem Ort sich ein Voxel mit einer bestimmten Dosis befindet. Mit der Festlegung eines DVOs schränkt man lediglich die Zahl der möglichen Dosisverteilungen, die zu einem biologischen Effekt führen, auf diejenigen ein, welche die entsprechende Dosis–Volumen Bedingung erfüllen.

Diese Einschränkung findet bei der Verwendung biologischer Zielfunktionen nicht statt. Die Tatsache, dass viele DVHs zum gleichen Ergebnis für ein bestimmtes Organ führen, kann man sich dabei zu Nutze machen, denn nur eines dieser DVHs stellt im Hinblick auf alle Organe das Optimum dar. Das Nutzen der Entartungen führt zu einer größeren Zahl möglicher Lösungen, oder in der Sichtweise von Simulated Annealing zu einer Vergrößerung der Energielandschaft (siehe Kapitel 2.2.2.2). Dies kann dazu führen, dass Pläne, welche nach biologischen Kriterien optimiert wurden, selbst bei einer Evaluation nach physikalischen Maßstäben zu besseren Ergebnissen führen, obwohl keinerlei physikalische Constraints bei der Optimierung berücksichtigt werden. [126]

Von M. Hartmann [50] wurden in IKO (siehe Kapitel 2.2.4) bereits gEUD–basierte Zielfunktionen implementiert. Entgegen den bisher beschriebenen Zielfunktionen stellt die erstmals von Wu et al. [126] vorgeschlagene OF ein Maximierungs– und kein Minimierungsproblem dar. Sie beruht auf der Logistik–Funktion

$$F = \prod_j F^j \quad (2.35)$$

mit den VOIs j . Die Zielfunktion f^{PTV} für das PTV lautet

$$f^{PTV} = \frac{1}{1 + \left(\frac{gEUD_0^{PTV}}{gEUD} \right)^n} \quad (2.36)$$

und die Zielfunktion f^{OAR} für die OARs

$$f^{OAR} = \frac{1}{1 + \left(\frac{gEUD}{gEUD_0^{OAR}} \right)^n} \quad (2.37)$$

mit den gewünschten gEUD–Werten $gEUD_0^{PTV}$ und $gEUD_0^{OAR}$ im PTV beziehungsweise OAR und einem Penaltyfaktor n .

Die in dieser Arbeit verwendete biologische Zielfunktion wird in ähnlicher Form etwa bei Widesott et al. [122] sowie auch in kommerziellen Bestrahlungsplanungssystemen [95] eingesetzt. Sie lässt sich darstellen als

$$f_{VOI}^{gEUD} = \sum_{VOI} p^{VOI} \cdot \left(\frac{gEUD^{VOI} - gEUD_0^{VOI}}{D_{ref}} \right)^2 \quad (2.38)$$

mit der Referenzdosis D_{ref} , den Gewichtungsfaktoren p^{VOI} und den gewünschten maximalen (im Falle eines OAR) sowie minimalen (im Falle des PTV) gEUD–Werten $gEUD_0^{VOI}$.

2.2.3.3 Hybrid Zielfunktion

Die gEUD einer inhomogenen Dosisverteilung liegt im Falle großer negativer Werte von a , wie sie für das PTV verwendet werden, nahe der minimalen Dosis (siehe Kapitel 2.1.3). Dies hat zur Folge, dass Dosisüberhöhungen, so genannte *hot spots*, nahezu keine Auswirkungen auf die gEUD im Tumor haben und von gEUD–basierten Zielfunktionen auch nicht bestraft werden. Im Allgemeinen sind solche Überdosierungen im Tumor unerwünscht. Vielfach wird daher das PTV beim Optimierungsprozess zusätzlich als „virtuelles“ Risikoorgan berücksichtigt, um die maximale Dosis begrenzen zu können [49, 111, 124, 126].

Da laut ICRU50 [57] die Dosis im Zielvolumen nicht unter 95% und nicht über 107% der Referenzdosis liegen soll, wurde in dieser Arbeit der Ansatz von M. Hartmann [49] verfolgt. Es wurde eine so genannte *Hybrid* Zielfunktion verwendet, welche sowohl aus physikalischen als auch aus biologischen Teilen besteht:

$$f^{hybrid} = \frac{p^{PTV}}{n^{PTV}} \left[\sum_{i=1}^{n^{PTV}} (D_i - D_0^{PTV})^2 \Theta(D_{min} - D_i) + \sum_{i=1}^{n^{PTV}} (D_i - D_0^{PTV})^2 \Theta(D_i - D_{max}) \right] + \sum_{OAR} p^{OAR} \cdot \left(\frac{gEUD^{OAR} - gEUD_0^{OAR}}{D_{ref}} \right)^2 \quad (2.39)$$

p^{PTV} und p^{OAR} sind dabei die Penaltyfaktoren für PTV beziehungsweise für die Risikoorgane, die gEUD errechnet sich gemäß Gleichung 2.19. In den OARs wird also eine gEUD–basierte Zielfunktion verwendet während das PTV nach physikalischen Dosisvorgaben optimiert wird. Damit erhält man direkte Kontrolle über die Homogenität der Dosis im Zielvolumen.

2.2.4 Fluenzoptimierung mit Inverser Kernel Optimierung (IKO)

Bei IKO (Inverse Kernel Optimierung) handelt es sich um eine Weiterentwicklung einiger am Universitätsklinikum entwickelter Monte Carlo Planungssysteme. Bogner et al. [13] veröffentlichten 1999 ein rückgekoppeltes Bestrahlungsplanungssystem namens IMCO (Inverse Monte Carlo Optimierung), bei dem eine Optimierung der Fluenz während der Dosisberechnung stattfand. Hier werden bereits so genannte *Inverse Kernel* verwendet, welche mittels eines eigenen Monte Carlo Codes namens Monaco Matrix errechnet wurden. In der nächsten Entwicklungsstufe, IMCO++, wurde 2002 von Hartmann et al. [51] der schnelle Monte Carlo Code XVMC mit dem Strahlerkopfmodell VEFM implementiert (siehe Kapitel 2.2.1). Durch einen Paradigmenwechsel bezüglich der inversen Kernel entstand schließlich das inverse Planungssystem IKO [15, 49, 50].

Herausragendes Merkmal von IKO ist die Verwendung von Inversen Kernen (IK). Vor jeder Optimierung wird einmalig eine Monte Carlo Simulation offener, unmodellierter Felder mittels XVMC durchgeführt. Dabei wird der Strahl auf Höhe der Multileafkollimatoren (in der *beam modulation plane*, BMP) in Teilstrahlen, so genannte *Beamlets*, diskretisiert. Die Elemente der BMP werden als *Bixel* bezeichnet und repräsentieren das entsprechende Teilgebiet der Beschleunigeröffnung. Passiert ein simuliertes Photon diese Ebene, so wird es einem Beamlet j zugeordnet. Wechselnd wirkt das Photon in einem Voxel i , so wird die Energiedeposition diesem Voxel zugeschrieben. Daraus erhält man die Matrix der Inversen Kernel IK_{ij} , die den Dosisbeitrag des Bixels j zum Voxel i beschreibt. Da bei Photonenstrahlung die Vorwärtsstreuung dominant ist, sind viele der Einträge in der IK-Matrix gleich Null. Daher wird sie in Form einer Tabelle gespeichert, welche nur Positionen und zugehörige Werte der von Null verschiedenen Elemente speichert [49].

Dennoch können die Kernel, je nach Größe des Patientenvolumens und Genauigkeit der Monte Carlo Berechnung, eine Dateigröße in der Ordnung von Gigabyte annehmen. Dies wirkt sich sowohl auf Speicherbedarf, als auch auf die Geschwindigkeit negativ aus. Für eine Optimierung ist aber im Allgemeinen eine Kenntnis der Dosis in den zu optimierenden Strukturen ausreichend. Daher wird zur Optimierung lediglich eine Kerneldatei verwendet, welche die Dosis in Zielvolumen und Risikoorganen enthält, also den Strukturen, die in die Zielfunktion eingehen. Um Speicher zu sparen, wird ein UT-Margin verwendet, welches das nicht näher spezifizierte Normalgewebe (*unspecified tissue*, UT) repräsentieren soll. Die Dosisbeiträge im verbleibenden Volumen werden in einem so genannten Big-Kernel gespeichert, welcher erst nach der Optimierung wieder eingelesen und zur Berechnung der Dosis im restlichen Gewebe verwendet wird.

Da die IK als Dosisbeiträge von allen Bixeln j eines jeden Feldes zu einem Voxel i definiert sind, kann die Dosisverteilung sehr schnell mit Monte Carlo Genauigkeit berechnet werden:

$$D_i = \sum_j w_j IK_{ij}. \quad (2.40)$$

Der Wichtungsfaktor w_j entspricht dabei einer Bixelintensität, die sich aus der Optimierung ergibt. Die Gewichte aller Bixel lassen sich in Matrixform zusammenfassen, wodurch pro Einstrahlrichtung eine Fluenzmatrix definiert wird. Optimierung mit IKO bedeutet somit eine Optimierung der Fluenzen, also der Wichtungsfaktoren w_j .

Bei einer IMRT Planung mit IKO wird zunächst ein initialer Bestrahlungsplan mit Oncentra® MasterPlan aufgesetzt. Dieser enthält die vom Arzt eingezeichneten VOIs, sowie die Einstrahlrichtungen. Der DICOM-Datensatz wird nach IKO importiert, wobei sämtliche für IKO notwendigen Dateien erstellt werden. Beispielsweise werden die aus Polygonen bestehenden Volumen in so genannte ROI-Dateien (ROI: *region of interest*) übersetzt, welche die Zuordnung jedes Voxels zum entsprechenden ROI enthält. Im nächsten Schritt werden die inversen Kernel mit XVMC berechnet. Daraufhin erfolgt die Fluenzoptimierung, wobei hier die Möglichkeit besteht, zwischen verschiedenen deterministischen als auch stochastischen Suchalgorithmen zu wählen [49].

Nach der Optimierung der Bixelgewichte w_j erhält man eine optimale Fluenzverteilung. Mit der Software ImFAST® (Siemens, München) müssen die Fluenzen nun in Segmente transformiert werden. Da die Bestrahlungszeit begrenzt ist, muss die Segmentzahl begrenzt werden. Somit kann die Fluenzverteilung nicht exakt nachgebildet werden. Dies ist mit einer Verschlechterung der Planqualität verbunden. Dieser Qualitätsverlust kann durch einen weiteren Schritt, die so genannte *Re-optimierung* der Fluenzgewichte, teilweise wieder ausgeglichen werden. Da die IK mit offenen Feldern erstellt wurden, tatsächlich jedoch an den Leafkanten Streueffekte auftreten können, ist in einem letzten Schritt eine Monte Carlo Vorwärtsrechnung (*final dose calculation*) mit den tatsächlichen Segmentformen nötig. [98]

Eine ausführlichere Beschreibung von IKO findet sich in den Arbeiten von L. Bogner [13, 15], M. Hartmann [49, 50] sowie M. Rickhey [98, 99].

2.2.5 Aperturoptimierung mit Direkter Monte Carlo Optimierung (DMCO)

2.2.5.1 Grundlagen von DMCO

Im Verlauf einer Optimierung mit IKO ist eine Zerlegung der Energiefluenz in Segmente notwendig. Dies führt zu zusätzlichen Arbeitsschritten und zu einem Verlust an Planqualität. Darüberhinaus kann die Segmentierungssoftware ImFAST[®] ausschließlich den Primus[®] Linearbeschleuniger (Siemens, München) abbilden. Für den seit 2006 am Klinikum Regensburg installierten Synergy[®] Linearbeschleuniger (Elekta AB, Stockholm, Schweden) können also mit IKO keine Bestrahlungspläne erstellt werden.

Eine Lösungsmöglichkeit für dieses Problem beruht auf einer Arbeit von Shepard et al. [104]. Dort wird ein Konzept zur direkten Aperturoptimierung (DAO) vorgestellt. Mittels eines Simulated Annealing Algorithmus werden hierbei keine Fluenzen optimiert, sondern die Leafpositionen und Segmentgewichte selbst. Ausgehend von den aktuellen Segmentformen und –gewichten werden bei jedem Iterationsschritt mittels Zufallszahlen die Leafpositionen und Segmentgewichte modifiziert. Der Schritt der Segmentierung entfällt bei diesem Verfahren vollständig, nach Abschluss der Optimierung erhält man bereits einen aus Segmenten bestehenden IMRT-Plan. Shepard et al. konnten auch zeigen, dass mit DAO eine Verbesserung der Planqualität im Vergleich zu kommerziellen Bestrahlungsplanungssystemen möglich ist. [104]

Von M. Alt [6] wurde dieses Konzept mit dem Konzept der inversen Kernel kombiniert und DMCO (*direct Monte Carlo optimization*) genannt. Das Flussdiagramm in Abbildung 2.6 zeigt die damit eingesparten Arbeitsschritte. Ein großer Vorteil dabei ist auch die Unabhängigkeit vom jeweiligen Beschleuniger. Zwar verfügen verschiedene Geräte über unterschiedliche Multileafkollimatoren, jedoch können mit DMCO die Eigenschaften unterschiedlicher MLCs in einer separaten Datei (MLCcon.dao) abgelegt werden. Hier kann etwa die Leafbreite definiert werden, oder ob und wie weit benachbarte Leafs aneinander vorbei fahren können. Die Anpassung an einen neuen Beschleuniger geschieht dann einfach durch Erstellen einer weiteren Konfiguration in der MLCcon.dao. Zur Zeit stehen sowohl eine Konfiguration für den Primus[®] Beschleuniger mit 1cm breiten Leafs, als auch für den Synergy[®] Beschleuniger mit 0,4cm breiten Leafs zur Verfügung.

Bei der Integration von DAO stellte sich heraus, dass der IK Dosialgorithmus geradezu prädestiniert für direkte Aperturoptimierung ist. Stimmt man nämlich die Diskretisierung der Leafsprünge auf die Größe der Bixel in der BMP ab, so werden durch Bewegungen der Leafs einzelne Bixel geöffnet oder verdeckt. Somit muss man zur Dosismatrix lediglich die gewichteten Beiträge dieses Bixels addieren oder subtrahieren, was die Berechnung der Dosis deutlich beschleunigt.

Der Simulated Annealing Algorithmus (siehe Kapitel 2.2.2.2) arbeitet anhand einer Parameterliste, welche n_{para} Einträge hat. Diese enthält alle Leafpositionen und Segmentgewichte sämtlicher

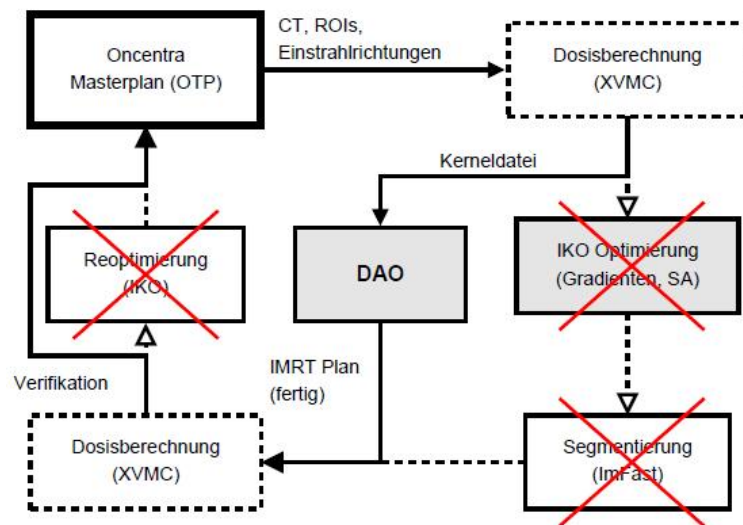


Abbildung 2.6: Flussdiagramm der Bestrahlungsplanung mit DMCO.

Felder und bleibt während des Optimierungsvorganges unverändert. Jedoch werden die zu ändernden Parameter nach dem Zufallsprinzip aus dieser Liste herausgegriffen. Wird hier eine Leafposition ausgewählt, so wird eine weitere Zufallszahl bestimmt, welche die neue Leafposition bestimmen soll. Dabei sind die Zufallszahlen mit einer Gaußverteilung gewichtet, deren Maximum bei der momentanen Leafposition liegt. Dadurch wird sichergestellt, dass kleine Änderungen häufiger auftreten als große Sprünge, die das System weit vom momentanen Zustand weg führen. Auf Grund des Bixelmatrix-Modells muss die gewürfelte Änderung diskretisiert werden. Dies geschieht mittels einer Rundungsmethode. Dieser diskretisierte Wert wird dann zur momentanen Position des Leafs addiert. Die neue Leafposition wird sofort auf Realisierbarkeit überprüft. Liegt sie außerhalb der maximalen Aperturöffnung oder ist sie auf Grund der Eigenschaften des MLCs nicht erlaubt, so wird sie verworfen und der nächste Parameter gewürfelt. Ist sie erlaubt, so hängt die Akzeptanz des neuen Zustands von den Regeln des Simulated Annealing ab. Handelt es sich beim ausgewählten Parameter um ein Segmentgewicht, so wird eine weitere gaußverteilte Zufallszahl gewürfelt. Diese bestimmt, mit welchem Faktor das aktuelle Gewicht multipliziert werden soll. Auch hier werden etwa Änderungen auf Werte ≤ 0 sofort verworfen, da negative Segmentgewichte physikalisch nicht sinnvoll sind. Wiederum entscheidet am Schluss der Algorithmus, ob die neue Konfiguration verwendet oder verworfen wird. Dieser Prozess wird n_{para} mal durchgeführt, so dass im Schnitt jeder Parameter einmal geändert wurde. Damit ist eine Iteration abgeschlossen und eine Temperaturabsenkung kann erfolgen.

2.2.5.2 Eigenschaften von DMCO

In diesem Kapitel werden einige der Eigenschaften von DMCO beschrieben. Nahezu alle in der Optimierung verwendeten Parameter werden über eine Konfigurationsdatei eingelesen. Daher ist es möglich, detailliert die Auswirkungen der Variation dieser Parameter auf die resultierende Planqualität oder die dafür nötige Rechenzeit zu untersuchen. So ist es etwa möglich, die Anzahl der Iterationen pro Temperaturschritt über einen Parameter $N_{iterate}$ zu steuern. Erhöht man $N_{iterate}$, so erhöht dies auch die Wahrscheinlichkeit für ein Auffinden einer guten Lösung, geht jedoch zu Lasten der Rechenzeit. Eine Veränderung von $N_{iterate}$ von 4 auf 8 hatte an einem einfachen Prostatafall ohne Hüftknochen eine Verbesserung des Scorewertes von 2% zur Folge. Damit verbunden war allerdings auch eine Erhöhung der Rechenzeit auf 204,5% [14].

Darüberhinaus bietet DMCO die Möglichkeit, die Breiten σ_{leaf} und σ_{weight} der oben erwähnten Gaußverteilungen frei festzulegen. Untersuchungen haben ergeben, dass ein Wert von 5,5 für σ_{leaf} , sowie ein Wert von 1,0 für σ_{weight} am geeignetsten sind. Zudem können σ_{leaf} und σ_{weight} von der Temperatur abhängig gemacht werden. Dies liefert leicht bessere Ergebnisse, benötigt jedoch die doppelte Rechenzeit. Die Gewichtsmodifikation kann auch völlig deaktiviert werden. Dazu werden die Segmentgewichte auf einen konstanten Wert gesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass dies eine Zeitersparnis vom Faktor >2 zur Folge hat, und dabei sogar die Planqualität etwas verbessert werden kann. [14]

Der Zielfunktionswert und die Dauer der Optimierung wurden auch auf ihre Abhängigkeit von der Starttemperatur untersucht. Die Starttemperatur wird bei DMCO noch vor dem Beginn der eigentlichen Optimierung in einer Initialisierungsphase ermittelt. Während dieser Initialisierung werden ausgehend von der Startkonfiguration zufällige Änderungen durchgeführt, aber nicht übernommen. Nach jeder Änderung wird die Zielfunktion evaluiert und bei jeder Verschlechterung die Energiedifferenz ΔE aufaddiert. Darüber wird schließlich gemittelt und man erhält mit

$$T_{start} = -\frac{\Delta E_{mean}}{\ln P_{acc}} \quad (2.41)$$

diejenige Starttemperatur, für die sich eine Akzeptanzrate von mindestens P_{acc} ergibt. Damit sich das System zu Beginn der Optimierung möglichst frei in der Energielandschaft bewegen kann, sollte die Akzeptanzrate anfangs möglichst hoch sein [78]. Als Standard hat sich ein Wert von 0,95 bewährt. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass eine Modifikation von P_{acc} auf 0,9 bzw. 0,1 zu einer Verschlechterung des Zielfunktionswertes von 5,7% bzw. 5,8% führt, also keinen klaren Einfluss auf das Ergebnis hat [14]. Die nach dieser Methode bestimmte Starttemperatur hat jedoch eine Akzeptanzrate von *mindestens* P_{acc} zur Folge, die tatsächliche Akzeptanzrate kann also höher liegen.

Die Abhängigkeit von der Abkühlrate α_{cool} verhält sich demgegenüber wie erwartet. Geht man vom Standardwert 0,95 aus, so führt eine Erhöhung auf 0,99 zu einer im Vergleich fast fünf mal so langen Rechenzeit mit einhergehender Verbesserung des Energie-Werts von etwa 5%. Eine schnellere Abkühlung mit $\alpha_{cool} = 0,85$ führt bei einer Rechenzeiterparnis von über 60% zu einer Verschlechterung der Zielfunktion von etwa 16%. [14]

Als Abbruchbedingung bietet DMCO mehrere Möglichkeiten. So wird der Algorithmus beendet, wenn wahlweise eine bestimmte minimale Temperatur unterschritten wird, eine bestimmte maximale Anzahl an Iterationen erreicht ist, keine Verbesserung während der letzten N Iterationen oder keine *signifikante* Verbesserung während der letzten M Iterationen aufgetreten ist. Dadurch hat der Benutzer einige Möglichkeiten, die Qualität und vor allem die Dauer eines Optimierungslaufes zu beeinflussen. [6]

Darüberhinaus verfügt DMCO auch über Zielfunktionen, die nicht mit der Dosisverteilung selbst zusammenhängen. Hier sind die in DMCO als *BeamOF* und *PerimeterOF* bezeichneten Terme zu nennen. Die *BeamOF* bestraft dabei die Varianz der Beamlet-Gewichte. Dadurch werden Dosisüberhöhungen im Normalgewebe, so genannte *hot-spots*, vermieden. Normalerweise ist dafür die zusätzliche Definition von Hilfsstrukturen nötig, da das Planungssystem solche hot-spots ansonsten nicht bestraft. Um ein anderes Problem kümmert sich die *PerimeterOF*. Lässt man die Aperturöffnungen vollkommen unberücksichtigt, so ergibt sich zwar eine gute Dosisverteilung, diese besteht jedoch aus lauter sehr irregulären, auseinandergerissenen Segmenten. Dies führt nicht nur zu erhöhten Behandlungszeiten, sondern auch zu fehleranfälligeren Feldgeometrien. Die *PerimeterOF* berechnet daher den Umfang eines Segments und bestraft die Abweichung vom Umfang eines Rechtecks mit gleicher Höhe und Breite wie das Segment. Damit werden glattere Aperturöffnungen erreicht. Sowohl die *BeamOF* als auch die *PerimeterOF* verfügen über eigene Penalty-Faktoren und können so gegenüber den klassischen Zielfunktionen beliebig hoch oder niedrig gewichtet werden. Einzelheiten des DMCO Verfahrens sind bei M. Alt [6] und L. Bogner et al. [14] beschrieben.

2.2.5.3 Untersuchungen mit DMCO

Die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen wurden an einem derzeit handelsüblichen Intel Core2 extreme QX9650[©] mit 3,0 GHz und einem Arbeitsspeicher von 4 GB durchgeführt. Als Testfälle standen zwei Prostata-Fälle, sowie das Carpet Phantom [16] zur Verfügung. Beim Carpet Phantom wurden die vordefinierten Strukturen PTV und OAR um ein UT-Margin von 3cm, sowie um ein Hilfs-OAR erweitert. Letzteres soll dafür sorgen, dass auf Grund der stark konvexen Form des Zielvolumens keine ringförmige Dosisverteilung entsteht. Ein Prostata-Fall enthielt die Risikoorgane Rektum, Blase und UT-Margin, der zweite Prostata-Fall enthielt zusätzlich die Hüftköpfe als zu schonende Strukturen. Gab es bei den VOIs einen Überlapp von einer Struktur mit dem PTV,

so wurden diese Voxel dem Zielvolumen zugeordnet. Die Berechnung der inversen Kernel erfolgte bei der Prostata mit einer geschätzten Standardabweichung der Monte Carlo Berechnung von 2%, was zu einer Kernelgröße von 2,19 GB führte. Beim Carpet Phantom wurde, wegen seines größeren Volumens, eine „estimated standard deviation“ von 5% für die Kernelberechnung verwendet.

In beiden Fällen wurde die Bixelgröße in der BMP an den Primus[®] Beschleuniger angeglichen und betrug 1cm * 1cm. Die Auflösung der Dosismatrix betrug jeweils 128*128, was zu einer Voxelbreite von jeweils etwa 4mm führt. Als initiales Plan-Setup wurden jeweils 7 äquidistante Einstrahlrichtungen (0°, 51°, 103°, 157°, 206°, 257° und 308°) verwendet.

Bei einer von J. Alvarez [8, 9] vorgestellten Methode, der so genannten Quasi-IMAT Technik, verwendet man sehr viele Einstrahlrichtungen, um eine Rotation zu simulieren. Dies führt zu sehr großen Kerneldateien in der Größenordnung von bis zu 10 GB. Da es sich bei IKO und DMCO um Programme handelt, die in 32-bit Architektur geschrieben sind, können Dateien über 4 GB jedoch nicht mehr verwaltet werden. Daher wurde am Carpet Phantom untersucht, ob sich durch eine Vergrößerung der Dosismatrixauflösung auf 64*64 oder 32*32 eine Einsparung bei der Kernelgröße erreichen lässt und inwieweit davon die Planqualität eingeschränkt wird. Zur Evaluation wurden die resultierenden Dosisverteilungen und DVHs herangezogen. Desweiteren wurde der Speicherbedarf der Kernel-Dateien, sowie die benötigte Rechenzeit analysiert.

Bei DMCO wurde der Zusammenhang von Planqualität und Segmentzahl genauer untersucht. Dabei wurden Werte von 10, 5 und 3 Segmenten pro Einstrahlrichtung verwendet. Auch die Qualität der Bestrahlungspläne von DMCO im Vergleich mit IKO wurde analysiert. Hierbei wurde versucht, eine ähnliche Anzahl von Segmenten bei beiden Planungssystemen zu erreichen. Diese wird bei DMCO vor Beginn der Optimierung festgelegt und ist für alle Einstrahlrichtungen gleich. Bei der Segmentierung mit ImFAST[®], die bei einer Optimierung mit IKO notwendig ist, kann lediglich ein Sollwert vorgegeben werden, eine direkte Festlegung der Segmentzahl ist nicht möglich. Dadurch war es nur näherungsweise möglich, vergleichbare Bedingungen herzustellen. Bei dieser Studie wurde auch der Simulated Annealing Prozess untersucht (siehe Kapitel 2.2.2.2). Dafür wurden Energie, spezifische Wärme und Akzeptanzrate in Abhängigkeit von der Temperatur betrachtet.

Der Simulated Annealing Algorithmus in DMCO kann prinzipiell jede Zielfunktion optimieren, solange diese ein Minimierungsproblem darstellt. So wurden im Rahmen dieser Arbeit eine biologische auf der gEUD basierende Zielfunktion, sowie eine Hybrid Zielfunktion (siehe Kapitel 2.2.3.2 und 2.2.3.3) in DMCO implementiert. Am Optimierungsalgorithmus selbst mussten dabei keinerlei Modifikationen vorgenommen werden, es muss lediglich eine neue Zielfunktions-Klasse hinzugefügt werden. Anhand des oben beschriebenen Prostata-Falles wurden diese Zielfunktionen getestet. Die Evaluation wurde sowohl nach biologischen Kriterien (durch Berechnung der gEUD) als auch nach physikalischen Kriterien durchgeführt. Dafür wurden die DVHs analysiert und deren Kenngrößen untersucht. Für das PTV wurde $H = (D_{5\%} - D_{95\%}) / D_{avg}$ als Maß für die Dosishomogenität im Zielvolumen betrachtet. Die Risikoorgane wurden anhand von numerischen Werten, wie

etwa $V_{50\%}$ bewertet. $V_{x\%}$ ist hierbei das Volumen, welches gerade $x\%$ der Dosis erhält. Umgekehrt ist $D_{x\%}$ die Dosis bei einem Volumen von $x\%$.

Die Struktur des Suchraumes (oder, in der Sprache von Simulated Annealing, der Energielandschaft) ist maßgeblich für den Erfolg oder Mißerfolg einer Optimierung. Die Beschaffenheit der Energielandschaft kann nicht direkt bestimmt werden, jedoch können indirekt Rückschlüsse gezogen werden. In dieser Arbeit wurde eine identische Optimierung des Prostata-Falles 100 mal mit Simulated Annealing durchgeführt. Für die dabei erhaltenen Verteilungen von Zielfunktionswerten, sowie für die Verteilungen von H und $V_{50\%}$ für Rektum und Blase, wurden jeweils Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Da es sich ja bei DMCO um ein Bestrahlungsplanungssystem handelt, welches auf Basis von Zufallszahlen arbeitet, ist die Frage, ob mit identischen Bedingungen durchgeführte Optimierungen miteinander konsistent sind, oder ob die Ergebnisse sich deutlich unterscheiden, durchaus interessant.

2.2.6 Pareto-Optimalität

Das Prinzip der Pareto-Optimalität (oder auch Pareto-Effizienz) ist benannt nach dem italienischen Ökonom Vilfredo Pareto (1848–1923). Es handelt sich dabei um ein Prinzip, welches vor allem in der Volkswirtschaftslehre breite Verwendung findet. Man bezeichnet einen Zustand als pareto-optimal, wenn jede Änderung eines Parameters zwangsweise zu einer Verschlechterung eines oder mehrerer anderer Parameter führt. Da es im Allgemeinen mehrere Kriterien gibt, nach denen ein Zustand bewertet wird, gibt es eine Vielzahl an pareto-optimalen Lösungen. Dadurch entsteht eine so genannte *pareto efficient frontier* (PEF), wie sie in Abbildung 2.7 dargestellt ist. Die Quadrate stellen dabei die Menge der möglichen Zustände dar. Kleine Werte von f_1 und f_2 werden in diesem Beispiel bevorzugt. Punkt C liegt nicht auf der PEF, da die Punkte A und B gegenüber C eine Verbesserung bezüglich eines Kriteriums darstellen, ohne dass ein anderer Parameter dabei verschlechtert wird. [123]

Auch in der Bestrahlungsplanung hat man es mit mehreren Kriterien (Schonung der Risikoorgane, Konformität im Zielvolumen, gEUD, TCP, usw.) zu tun, nach denen eine Lösung bewertet werden kann. Romeijn et al. [101] führten 2004 eine mathematische Analyse von einigen in der Strahlentherapie verwendeten Kriterien durch. Eine ähnliche Untersuchung wurde auch von Hoffmann et al. [55] 2008 durchgeführt. Bereits zwei Jahre vorher veröffentlichten Hoffmann et al. [56] eine Arbeit, in der sie eine Methode vorstellten, mit der sich die PEF approximieren lässt. Dabei entwickelten sie ein Verfahren, das aus einer bestehenden pareto-optimalen Lösung durch Transformation der Fluenzverteilung eine benachbarte Lösung finden lässt, welche ebenfalls auf der PEF liegt.

Die Methode der so genannten Pseudo-Pareto-Optimalität verwendeten Steneker et al. [107]

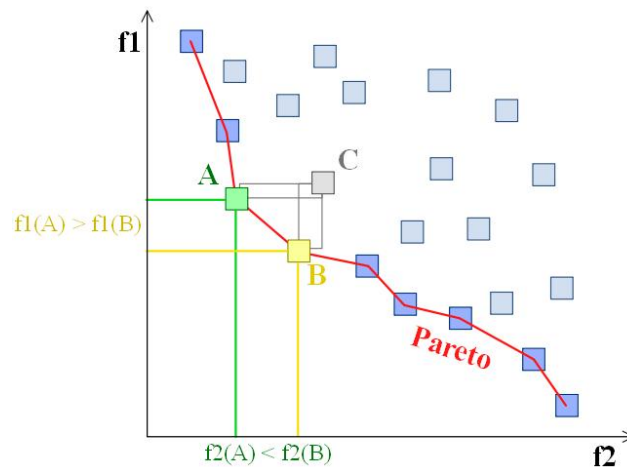


Abbildung 2.7: Beispiel einer *pareto efficient frontier* (PEF). Die Quadrate repräsentieren mögliche Zustände.

beim Vergleich von intensitätsmodulierter Photonen- und Protonentherapie bei einem Head&Neck Fall. Dabei führten sie eine Planung mit verschiedenen Constraints durch und trugen die Dosishomogenität im Zielvolumen gegen die mittlere Dosis in den Parotiden auf. Dieser Ansatz wurde auch in der vorliegenden Arbeit verwendet. Dafür wurde der in Kapitel 2.2.5.3 beschriebene Prostatafall mit Hüftknochen mit einer gEUD-basierten Zielfunktion (siehe Gleichung 2.38 aus Kapitel 2.2.3.2) optimiert. Für Blase und Rektum wurden dabei die gEUD Parameter $a = 2, 3$ bzw. $a = 10$ verwendet (siehe Kapitel 2.1.3). Für die Hüftköpfe und das nicht näher spezifizierte Gewebe wurden Werte von 5 und 1 benutzt. Im PTV wurde der Parameter a von -8 bis -50 variiert. Die Homogenität im PTV wurde dann in Abhängigkeit von $V_{70\%}$ in Blase und Rektum gemäß dem Pseudo-Pareto-Prinzip untersucht.

2.3 Bestrahlungsplanung auf Basis biologischer Bildgebung beim Prostata–Ca

2.3.1 ^{18}F –Cholin PET basierte Bestrahlung

Da sich Cholin spezifisch in den Zellen von Prostatatumoren anreichert (siehe Kapitel 1), wurde eine ^{18}F –Cholin PET Studie verwendet, um die Bestrahlungsplanung auf Basis biologischer Bildgebung zu untersuchen. Die Daten stammten dabei von einem Biograph[®] 16 PET/CT (Siemens, München). Mit diesem kombinierten PET/CT Gerät kann bei unveränderter Patientenlagerung unmittelbar vor der PET–Untersuchung eine Low–Dose–CT Studie durchgeführt werden, welche zum einen die Schwächungskorrektur für die PET–Bildgebung ermöglicht und zum anderen eine anatomische Zuordnung der PET–Untersuchung ermöglicht. Diese müsste ansonsten mittels Bildregistrierung per Software durchgeführt werden, was eine mögliche Fehlerquelle darstellt. Dieser kombinierte Datensatz ist insbesondere beim Cholin–PET, welches über eine relativ geringe Ortsauflösung verfügt, von Vorteil.

Die Aufnahmen lagen in Form eines DICOM–Datensatzes vor, welcher in das kommerzielle Bestrahlungsplanungssystem Oncentra[®] MasterPlan 3.2 (Theranostic, Solingen) importiert wurde. Von einem Arzt wurden die Risikoorgane (Rektum, Blase und Femurköpfe), sowie die Zielvolumina eingezeichnet. Zusätzlich wurde ein 3cm breites UT–Margin um das PTV erstellt. Dieses dient bei der späteren Optimierung mit der Big–Kernel Option (siehe Kapitel 2.2.5) als Ersatz für das Normalgewebe. Abbildung 2.8 zeigt die eingezeichneten Strukturen im sagittalen und coronaren Schnitt, sowie in 3 transversalen Schichten. Man erkennt, dass die Risikoorgane teilweise mit dem PTV überlappen. Anschließend wurde ein initialer Bestrahlungsplan für den am Klinikum Regensburg vorhandenen Synergy[®] Linearbeschleuniger aufgesetzt. Das Plansetup bestand aus für die IMRT üblichen 7 koplanaren Feldern, eingestrahlt aus den Winkeln 0° , 51° , 103° , 154° , 206° , 257° und 308° . Die 0,4cm breiten Leafs wurden dabei bis auf 0,5cm um das PTV zugefahren. Der so modifizierte DICOM–Datensatz, jetzt bestehend aus PET– und CT–Aufnahmen, den Zielstrukturen sowie dem initialen Bestrahlungsplan, wurde an IKO bzw. DMCO übertragen. Das DICOM–Import Tool speichert die PET–Daten automatisch in Form einer Dosismatrix.

2.3.2 Linearmodell zur Dosisvorgabe

Obwohl die Strahlentherapie Cholin–PET–Studien zur Abgrenzung von Boost–Volumina einsetzt, gibt es derzeit keine genaueren Erkenntnisse bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Anrei-

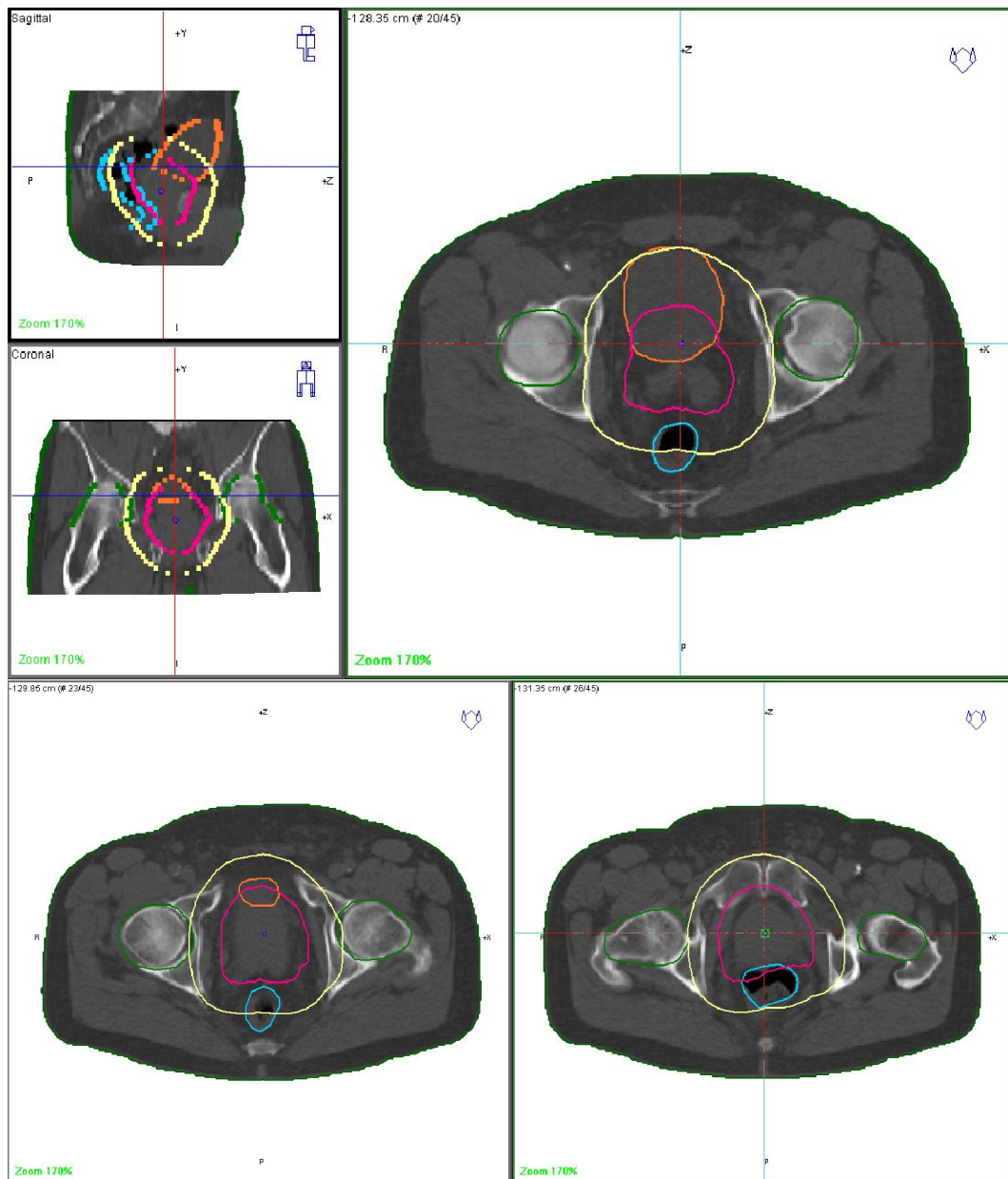


Abbildung 2.8: CT-Aufnahme mit eingezeichneten ROIs: PTV (pink), Blase (orange), Rektum (blau), Hüftköpfe (grün) und UT-Margin (gelb). Sagittaler und coronarer Schnitt (links oben) sowie transversale Schnitte der Schichten 20, 23 und 26. Man erkennt einen Überlapp von Blase und PTV in den Schichten 20 und 23, sowie von Rektum und PTV in der Schicht 26.

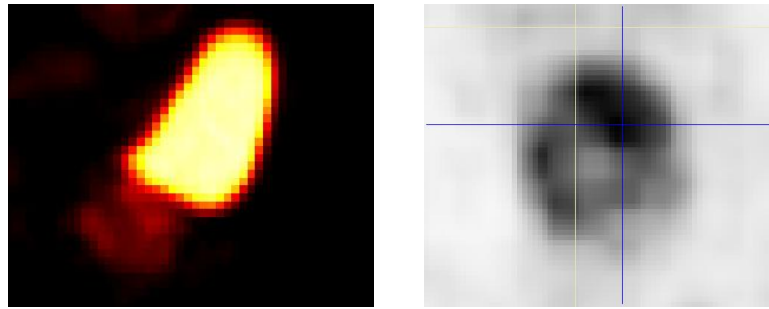


Abbildung 2.9: Links: Sagittaler Schnitt der PET-Aufnahme in Falschfarbendarstellung. Unterhalb des hohen Signals in der Blase lässt sich die selektive Anreicherung in einigen Tumorebenen erkennen. Rechts: Transversaler Schnitt durch die PET-Aufnahme unterhalb der Blase.

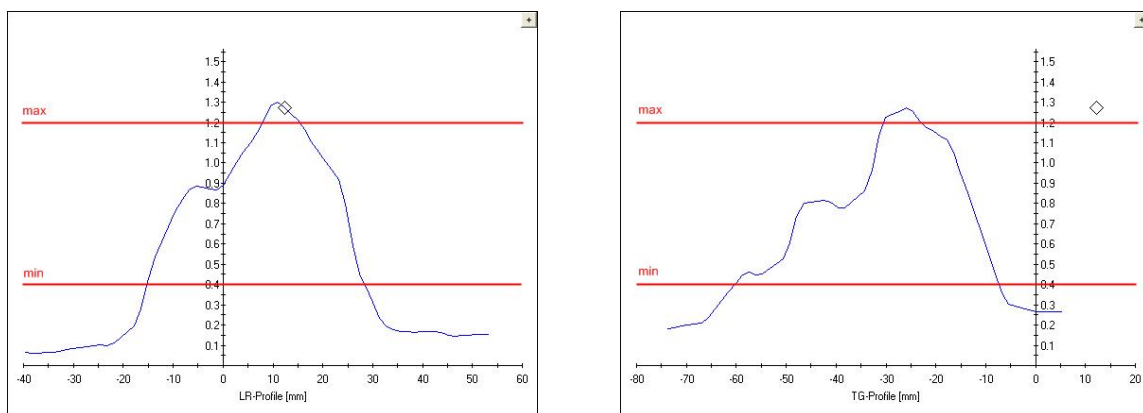


Abbildung 2.10: Links-rechts, sowie target-gun Profil durch die PET-Aufnahme im PTV. Auf der Ordinate ist der SUV-Wert aufgetragen. Man erkennt den selektiven Signalanstieg in einigen Tumorebenen zwischen SUV_{min} = 0,4 und SUV_{max} = 1,2.

cherung von ^{18}F -Cholin im Tumor und der zur Tumorkontrolle notwendigen Dosis. Daher wurde zunächst ein von M. Rickhey [99] vorgeschlagenes lineares Modell angesetzt. Da, wie in Abbildung 2.9 ersichtlich, die Anreicherung des Tracers, und damit auch das Signal, in der Blase sehr hoch ist, wurden für die Zuordnung von SUV-Wert und vorgeschriebener Dosis ausschließlich diejenigen Volumenelemente des Planungszielvolumens betrachtet, welche außerhalb der Blase liegen. Dies geschah mittels einer zusätzlichen ROI *PTV-Blase*.

Dennoch können Artefakte bei der PET-Aufnahme, insbesondere an der Grenze zur Blase auftreten, die zu Überdosierungen führen würden. Daher wurde eine maximale Dosis für Voxel mit einem SUV-Wert über 1,2 vorgegeben. Das Hintergrundsignal wurde berücksichtigt, indem eine minimale Dosis für Voxel mit einem SUV-Wert unter 0,4 vorgegeben wurde. Diese Werte wurden durch sorgfältige Analyse der Verteilung der Werte im PTV ermittelt. Abbildung 2.10 zeigt Profile durch eine transversale Schicht in der ^{18}F -Cholin-PET Aufnahme beim Prostatakarzinom. Man erkennt den Anstieg der Tracerkonzentration in einigen Bereichen des Tumors auf Werte zwischen SUV 0,4 und 1,2. Für alle Volumenelemente innerhalb *PTV-Blase* wurde die Solldosis D^{pre} anhand

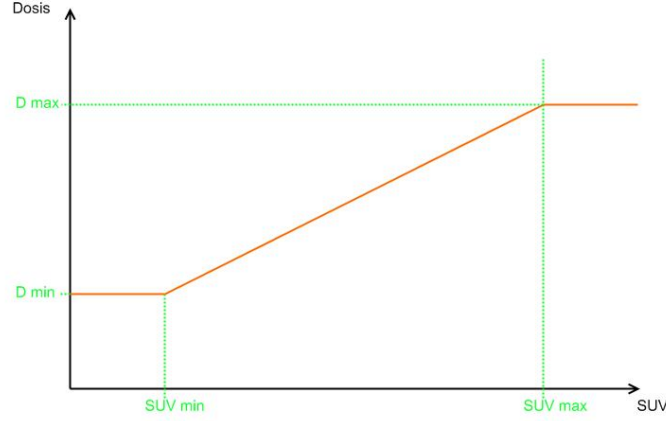


Abbildung 2.11: Graphische Darstellung der Abbildung von SUV-Wert auf die Dosisvorgabe. Die Grenzwerte SUV_{min} und SUV_{max} , sowie D_{min} und D_{max} verhindern Unter- bzw. Überdosierungen.

folgender Formel bestimmt:

$$D_i^{pre} = \begin{cases} D_{min} & : SUV_i < SUV_{min} \\ D_{min} + \frac{D_{max}-D_{min}}{SUV_{max}-SUV_{min}} \cdot (SUV_i - SUV_{min}) & : SUV_{min} \leq SUV_i \leq SUV_{max} \\ D_{max} & : SUV_i > SUV_{max} \end{cases} \quad (2.42)$$

Hierbei verhindern die Grenzwerte SUV_{min} und SUV_{max} , sowie D_{min} und D_{max} eine eventuelle Unter- oder Überdosierung auf Grund von Artefakten bei der PET-Bildgebung. Der Zusammenhang zwischen SUV-Werten und minimaler bzw. maximaler Dosis ist in Abbildung 2.11 dargestellt. Als Werte für die Dosissschranken wurde $D_{min} = 70$ Gy und $D_{max} = 90$ Gy gewählt. Eine Dosis von 70 Gy wird häufig bei konventionellen Therapieansätzen in der Prostata verwendet [24], und ein Boost von 90 Gy wurde beispielsweise von Pickett et al. [89], Nutting et al. [87] und Lin et al. [71] eingesetzt. Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich mit Dosiseskulation in der Prostata mit und ohne Boost-Techniken, sowie deren Auswirkungen [24, 25, 35, 40, 43, 44, 69, 79, 118].

2.3.3 Optimierung

Die für die Optimierung mit DMCO (siehe Kapitel 2.2.5) nötigen inversen Kernel wurden mit einer abgeschätzten Standardabweichung von 2% mittels XVMC berechnet. Die Auflösung der Fluenzmatrix wurde dabei mit 256×256 sehr fein gewählt, um Ungenauigkeiten bei der Zuordnung des PET-Signals zu den einzelnen Voxeln möglichst gering zu halten. Diese sehr hohe Rechengenauigkeit führte zu einer Kerneldatei mit einer Größe von 1,0 GB, sowie einer Big-Kernel-Datei von 3,1

GB. Als Zielfunktion diene Gleichung 2.34, die Dosisvorgabe im PTV wurde gemäß Formel 2.42 berechnet, für alle anderen Voxel lag sie bei Null. Da die verordnete Dosisverteilung D_i^{pre} bei dieser Studie eine große Inhomogenität im Zielvolumen aufweist, wurde mit IKO (siehe Kapitel 2.2.4) auch eine reine Fluenzoptimierung ohne anschließende Segmentierung durchgeführt. Der so erstellte Plan ist zwar vom Beschleuniger nicht bestrahlbar, stellt jedoch eine idealisierte Lösung dar, die als Referenz für die Optimierung mit DMCO dient. Um die Dosismodulation im PTV möglichst gut abbilden zu können, wurde in DMCO eine Segmentzahl von 10 pro Feld gewählt, wodurch sich eine Gesamtzahl von 70 Segmenten ergibt. Als Abkühlrate wurde ein α von 0,95 verwendet.

2.3.4 Evaluation

Bei dieser voxelweisen Bestrahlungsplanung (DPBN) bieten integrale Dosis–Volumen–Histogramme, wie sie üblicherweise zur Evaluation von Dosisverteilungen eingesetzt werden, im Zielvolumen nur eingeschränkte Aussagekraft. Normalerweise wird im PTV eine homogene Dosis angestrebt, die Inhomogenitäten sollen möglichst gering sein. Die Tatsache, dass man bei der Darstellung als DVH die Ortsinformation der Dosisverteilung verliert, ist weniger von Bedeutung, da es nicht darauf ankommt, wo im PTV die Inhomogenität auftritt. Dies ist jedoch grundlegend verschieden bei der voxelweisen Optimierung, hier ist es gerade das Ziel, solche Inhomogenitäten zu modellieren. Bei der Bewertung der Risikoorgane ändert sich hingegen nichts, hier wird weiterhin die Darstellung der Dosisverteilung als DVH verwendet.

Um einen mit DPBN erstellten Bestrahlungsplan zu evaluieren, bietet es sich an, voxelweise die Differenz zwischen geplanter Dosis und vorgegebener Dosis zu ermitteln. Damit lässt sich ein Dosisdifferenz–Histogramm ermitteln, welches die Abweichungen von der Solldosis darstellt. Je schmaler die Verteilung der Differenzen ist, desto besser wurde die Dosisvorgabe erfüllt. Zudem lässt sich von einer solchen Verteilung Mittelwert und Standardabweichung zur Evaluation heranziehen.

2.3.5 Dosisescalation

Eskaliert man die Dosis im Zielvolumen, so erhöht sich zwar die Wahrscheinlichkeit zur Tumorkontrolle, jedoch auch die Belastung in den Risikoorganen. Wie stark die Dosis in den Risikoorganen ansteigt, wurde im Rahmen einer Dosisescalations–Studie untersucht. Dabei wurde der Maximalwert für die Dosis D_{max} aus Gleichung 2.42 variiert. Beginnend mit dem minimalen Dosiswert im PTV von 70 Gy wurde die maximale Dosis in Schritten von 2 Gy bis auf 110 Gy gesteigert, Abbildung 2.12 zeigt dies schematisch. Auch wenn in der klinischen Routine solch hohe Werte derzeit

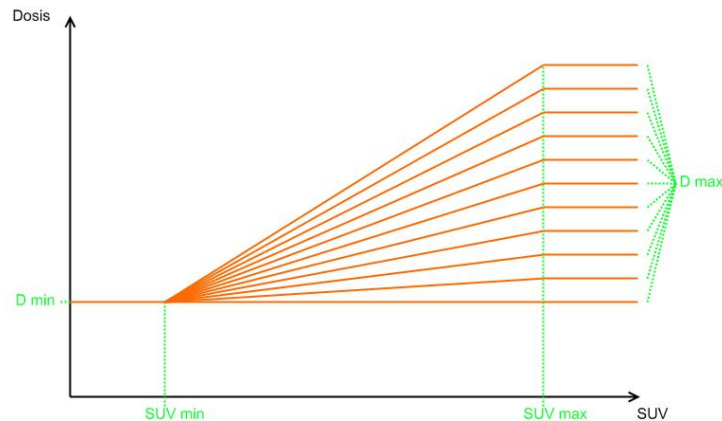


Abbildung 2.12: Schematische Darstellung der Dosisescalation. Der obere Grenzwert SUV_{max} für die maximale Dosis wurde sukzessive von 70 Gy (homogene Dosisvorgabe) bis 110 Gy (stark inhomogene Dosisvorgabe) erhöht.

noch nicht verwendet würden, so sollte diese Studie zeigen, in welcher Weise sich eine Erhöhung der Maximaldosis prinzipiell auf die angrenzenden Risikoorgane auswirkt.

Auch hier wurde wieder sowohl mit DMCO als auch mit IKO ohne Segmentierung geplant, um einen Vergleich zur idealisierten Fluenzoptimierung zu bekommen. Für die Optimierung wurden dieselben Parameter verwendet wie für das Linearmodell aus Kapitel 2.3.3. Da hier die Untersuchung der Dosissteigerung in den Risikoorganen im Vordergrund stand, wurde die Evaluation anhand von DVHs durchgeführt.

2.3.6 Modell von Yang und Xing zur Optimierung der TCP

In der Strahlentherapie wird heute nahezu ausschließlich eine Planung der physikalischen Dosisverteilung durchgeführt, in seltenen Fällen gefolgt von einer biologischen Bewertung. Maßgeblich für den Erfolg einer Behandlung ist jedoch nicht in erster Linie die Dosis, sondern die radiobiologische Wirkung der ionisierenden Strahlung auf die Tumorzellen. Die Annahme, dass die strahlenbiologischen Parameter über das gesamte Tumervolumen völlig homogen sind, ist aber unrealistisch. Es gibt viele Hinweise darauf, dass man es mit einer heterogenen Verteilung von tumorassoziierten Parametern innerhalb des PTV zu tun hat [5, 18, 72, 82, 108]. Daraus folgt, dass auch die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit lokal unterschiedliche Werte annimmt.

Y. Yang und L. Xing veröffentlichten 2005 ein Modell für die biologisch konformale Strahlentherapie (*biological conformal radiation therapy*, BCRT) mittels Dosisescalation auf der Grundlage einer räumlichen Verteilung strahlenbiologischer Eigenschaften [128]. Dabei nahmen sie an, dass die biologischen Eigenschaften, welche eine Behandlung beeinflussen können, phenomenologisch

durch die Parameter

- klonogene Zelldichte ρ
- Strahlensensitivität α
- Proliferationsrate γ

charakterisiert werden. Diese Parameter werden als voxelweise verschieden angenommen. Eine zeitliche Abhängigkeit während einer fraktionierten Therapie wird nicht berücksichtigt.

Grundlage bildet ein LQ-Modell, welches auch die Proliferationsrate enthält. Nach diesem Modell ist in einem Voxel mit Volumen V_i die Überlebensrate SF_i nach einer verabreichten Dosis D_i gegeben durch:

$$SF_i = \rho_i \cdot V_i \cdot e^{-\alpha'_i D_i + \gamma_i \Delta T}. \quad (2.43)$$

Hierbei ist $\alpha'_i = \alpha_i [1 + d_i / (\alpha_i / \beta_i)]$. α_i und β_i sind die Parameter des linearquadratischen Modells im Voxel i . Die Gesamtdosis in einem Volumenelement i ist durch D_i gegeben, die Fraktionsdosis wird mit d_i bezeichnet. $\gamma_i = \ln 2 / T_p$ ist die Proliferationsrate, wobei T_p die potentielle Zellverdopplungszeit darstellt, und ΔT ist die Gesamtbestrahlungszeit. Damit kann die TCP für ein Voxel i geschrieben werden als

$$TCP_i = e^{-\rho_i \cdot V_i \cdot e^{-\alpha'_i D_i + \gamma_i \Delta T}}. \quad (2.44)$$

Die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit für den gesamten Tumor ist durch das Produkt über die TCP_i der einzelnen Voxel gegeben:

$$TCP = \prod_i TCP_i. \quad (2.45)$$

Ziel ist es, für ein gegebenes Parameterset $\{\alpha, \rho, \gamma\}$ diejenige Dosisverteilung zu finden, welche die TCP maximiert. Aufgrund der limitierten Toleranz des gesunden Gewebes gegenüber Strahlung darf die Dosis im Tumor jedoch nicht beliebig hoch werden. Daher wird die integrale Dosis im Zielvolumen konstant gesetzt, was mathematisch formuliert wird als:

$$\sum_i m_i D_i = E_t, \quad (2.46)$$

wobei m_i die Masse im Voxel i ist und E_t die integrale Dosis.

Die Aufgabenstellung ist also die Maximierung der TCP unter der Nebenbedingung aus Gleichung 2.46. Dieses Problem wird mit Hilfe von Lagrange Multiplikatoren gelöst. Yang und Xing

machen dabei folgenden Ansatz:

$$L(\text{TCP}_1, \dots, \text{TCP}_i, \dots) = \prod_i \text{TCP}_i + \lambda \left(\sum_i m_i D_i - E_t \right) \quad (2.47)$$

mit den Lagrange Multiplikatoren λ . Die Lösung erhält man durch Lösen der Gleichungen

$$\frac{\partial L}{\partial \text{TCP}_i} = 0. \quad (2.48)$$

Durch Einsetzen von Gleichung 2.47 in Gleichung 2.48 erhält man:

$$\lambda \text{TCP}_i \frac{\partial(m_i D_i)}{\partial \text{TCP}_i} = \lambda \text{TCP}_{ref} \frac{\partial(m_{ref} D_{ref})}{\partial \text{TCP}_{ref}} = -\text{TCP} \quad \text{mit } \lambda \neq 0. \quad (2.49)$$

Eine Vereinfachung ergibt sich, wenn man die Masse für alle Voxel konstant setzt:

$$\text{TCP}_i \frac{\partial D_i}{\partial \text{TCP}_i} = \text{TCP}_{ref} \frac{\partial D_{ref}}{\partial \text{TCP}_{ref}}. \quad (2.50)$$

Aus Gleichung 2.44 erhält man

$$D_i = \frac{-1}{\alpha'_i} \ln \left\{ -\gamma_i \Delta T + \ln \left[\frac{-1}{\rho_i V_i} \ln \text{TCP}_i \right] \right\}. \quad (2.51)$$

Substituiert man die Ausdrücke für D_i und D_{ref} aus Gleichung 2.51 in Gleichung 2.50, so erhält man

$$\alpha'_i \ln(\text{TCP}_i) = \alpha'_{ref} \ln(\text{TCP}_{ref}). \quad (2.52)$$

Die Dosisvorgabe $D_0^T(i)$ für ein Volumenelement i erhält man durch Einsetzen von TCP_i und TCP_{ref}

aus Gleichung 2.50 in Gleichung 2.52:

$$D_0^T(i) = \frac{\alpha'_{ref}}{\alpha'_i} D_{ref} - \frac{1}{\alpha'_i} (\gamma_{ref} - \gamma_i) \Delta T - \frac{1}{\alpha'_i} \ln \left(\frac{\alpha'_{ref} \rho_{ref} V_{ref}}{\alpha'_i \rho_i V_i} \right). \quad (2.53)$$

Da man in aller Regel Voxel mit identischen Volumina betrachtet, kann man den Ausdruck vereinfachen zu

$$D_0^T(i) = \frac{\alpha'_{ref}}{\alpha'_i} D_{ref} - \frac{1}{\alpha'_i} (\gamma_{ref} - \gamma_i) \Delta T - \frac{1}{\alpha'_i} \ln \left(\frac{\alpha'_{ref} \rho_{ref}}{\alpha'_i \rho_i} \right). \quad (2.54)$$

Dabei ist D_{ref} die Referenzdosis für die strahlenbiologischen Parameter α_{ref} , ρ_{ref} und γ_{ref} . D_{ref} sollte so gewählt werden, dass man eine klinisch sinnvolle TCP für die Referenzparameter erhält. Ein geeigneter Ausgangspunkt für die Wahl von D_{ref} ist die Dosis, welche derzeit bei einem kurativen Therapieansatz verwendet wird. Die Fraktionsdosis d_i wird benötigt, um den Parameter α'_i in Gleichung 2.54 zu bestimmen. d_i ist jedoch unbekannt, solange $D_0^T(i)$ nicht bestimmt ist. Diese Problematik lässt sich durch einen iterativen Prozess lösen:

1. d_i wird initial zu $d_i = D_{ref}/N_f$ mit der Fraktionszahl N_f gesetzt;
2. $D_0^T(i)$ wird nach Gleichung 2.54 berechnet;
3. $d_i = D_0^T(i)$ wird aktualisiert;
4. $D_0^T(i)$ wird mit dem neuen d_i berechnet.

Yang und Xing fanden heraus, dass die Lösung in weniger als fünf Iterationen konvergiert.

2.3.7 Adaption des Modells auf einen Prostata-Fall mit ^{18}F -Cholin PET Bildgebung

Yang und Xing demonstrierten ihr Modell an einem Prostata-Fall. Sie nahmen eine hypothetische Verteilung der strahlenbiologischen Parameter in Teilregionen des Zielvolumens an [128]. Diese Verteilung war jedoch innerhalb der Subvolumina konstant, was zu einer Dosisvorgabe ähnlich einer simultan integrierten Boost Technik führte.

Von M. Rickhey [99] wurde das Modell von Yang und Xing als Ausgangspunkt verwendet, um eine Optimierung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit im Sinne von Dosepainting by Numbers durchzuführen. Zur Bestimmung der strahlenbiologischen Parameter wird hier die biologische Bildgebung herangezogen. Da derzeit kein biologisches oder funktionelles Bildgebungsverfahren

bekannt ist, welches sich direkt auf die radiobiologischen Parameter abbilden lässt, wurden onkologische Ergebnisse aus der Nuklearmedizin mit bekannten strahlenbiologischen Parametern zu einem hypothetischen Modellansatz kombiniert.

Rickhey führte die Untersuchung des Modells an Hirntumoren, wie dem Glioblastom, basierend auf FET-PET durch. Dabei wurden Abschätzungen der strahlenbiologischen Parameter aus der Literatur herangezogen, um die Abhängigkeit der Dosisvorgabe nach Formel 2.54 von den Parametern α , α/β , ρ/ρ_{ref} sowie γ zu bestimmen. Der jeweilige Parameter wurde dabei innerhalb der in der Literatur angegebenen Bandbreite variiert, während die anderen Parameter konstant gehalten wurden. Die Strahlenresistenz des Glioblastoms ist sehr hoch, dadurch musste auch eine außergewöhnlich hohe Referenzdosis von 600 Gy in 200 Fraktionen gewählt werden, um eine Tumorkontrolle zu erreichen. Bei der Optimierung der TCP handelt es sich jedoch naturgemäß um einen kurativen Therapieansatz, anders als beim derzeitig klinisch angewendeten palliativen Therapieansatz beim Glioblastom.

Die Abbildung der Dosisverschreibung auf die strahlenbiologischen Parameter des Glioblastoms zeigte, dass ρ/ρ_{ref} und γ im Vergleich zu α und α/β lediglich geringen Einfluss auf die TCP haben. Daher wurden Proliferation und klonogene Zelldichte als konstant angenommen und ein hypothetisches Modell zur Abbildung des SUV-Wertes auf α bzw. α/β definiert:

$$\alpha_i = \begin{cases} \alpha_{max} & : \text{SUV}_i < \text{SUV}_{min} \\ \alpha_{max} - \frac{\alpha_{max} - \alpha_{min}}{\text{SUV}_{max} - \text{SUV}_{min}} \cdot (\text{SUV}_i - \text{SUV}_{min}) & : \text{SUV}_{min} \leq \text{SUV}_i \leq \text{SUV}_{max} \\ \alpha_{min} & : \text{SUV}_i > \text{SUV}_{max} \end{cases} \quad (2.55)$$

$$\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_i = \begin{cases} \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{min} & : \text{SUV}_i < \text{SUV}_{min} \\ \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{min} - \frac{(\alpha/\beta)_{max} - (\alpha/\beta)_{min}}{\text{SUV}_{max} - \text{SUV}_{min}} \cdot (\text{SUV}_i - \text{SUV}_{min}) & : \text{SUV}_{min} \leq \text{SUV}_i \leq \text{SUV}_{max} \\ \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{max} & : \text{SUV}_i > \text{SUV}_{max} \end{cases} \quad (2.56)$$

In der vorliegenden Arbeit wurde dieses Modell zur Optimierung der TCP mit Dosepainting by Numbers an einem Prostata-Fall mit ^{18}F -Cholin PET Bildgebung (siehe Kapitel 2.3.1) untersucht. Da eine hohe Cholinanreicherung bei der Prostata mit erhöhter Zellteilungsrate korreliert wird (siehe Kapitel 1), wurde hier die Proliferationsrate γ variiert. Es wurde weiterhin angenommen, dass ein hohes PET-Signal nicht nur daher rühren kann, dass in diesem Voxel besonders schnell proliferierende Zellen vorhanden sind, sondern seine Ursache auch darin haben kann, dass sich dort besonders viele Tumorzellen befinden. Daher wurde in diesem Modellansatz auch die klonogene Zelldichte ρ/ρ_{ref} variiert. Im Gegensatz zu der Untersuchung von Rickhey wurden α und α/β

hier als konstant angenommen. Natürlich ist davon auszugehen, dass in der Realität auch α und α/β heterogen über die Tumorvoxel verteilt sind. Es sind jedoch keine Arbeiten bekannt, die einen Zusammenhang zwischen Cholin–PET Bildgebung und Strahlensensitivität bzw. α/β herstellen. Daher wurden in diesem hypothetischen Modell nur Proliferationsrate und Zelldichte variiert.

Eine Variation von γ und ρ/ρ_{ref} hat, unter Verwendung der strahlenbiologischen Parameter der Prostata, einen deutlicheren Einfluss auf die Dosisvorgabe als dies beim Glioblastom der Fall ist. Darauf wird in Kapitel 3.3.3.1 näher eingegangen. Analog zu Gleichungen 2.55 und 2.56 wurde ein hypothetisches Modell zur Abbildung des SUV–Wertes auf γ bzw. ρ/ρ_{ref} definiert:

$$\gamma_i = \begin{cases} \gamma_{max} & : \quad SUV_i < SUV_{min} \\ \gamma_{max} - \frac{\gamma_{max} - \gamma_{min}}{SUV_{max} - SUV_{min}} \cdot (SUV_i - SUV_{min}) & : \quad SUV_{min} \leq SUV_i \leq SUV_{max} \\ \gamma_{min} & : \quad SUV_i > SUV_{max} \end{cases} \quad (2.57)$$

$$\left(\frac{\rho}{\rho_{ref}} \right)_i = \begin{cases} \left(\frac{\rho}{\rho_{ref}} \right)_{min} & : \quad SUV_i < SUV_{min} \\ \left(\frac{\rho}{\rho_{ref}} \right)_{min} - \frac{(\rho/\rho_{ref})_{max} - (\rho/\rho_{ref})_{min}}{SUV_{max} - SUV_{min}} \cdot (SUV_i - SUV_{min}) & : \quad SUV_{min} \leq SUV_i \leq SUV_{max} \\ \left(\frac{\rho}{\rho_{ref}} \right)_{max} & : \quad SUV_i > SUV_{max} \end{cases} \quad (2.58)$$

Eine Schwierigkeit bei dieser Studie stellte die teils widersprüchliche Datenlage zu den strahlenbiologischen Parametern der Prostata dar. Tabelle 2.2 soll eine Übersicht über in der Literatur verwendete Parameter–Werte geben. Arbeiten, die sich direkt mit der Bestimmung der radiobiologischen Parameter befassen, sind in normaler Schrift dargestellt. *Kursiv* markierte Einträge greifen zumeist auf diese Arbeiten zurück und beziehen ihre Werte teilweise aus mehreren Quellen. Falls ein Fehlerintervall angegeben wurde, erscheint dies in Klammern hinter dem gefundenen Wert. Sofern nicht explizit anders angegeben, handelt es sich bei dem Wert in der rechten Spalte um die Anzahl N der klonogenen Zellen im Tumor.

Sind zu einer Veröffentlichung mehrere Parametersätze angegeben, so wurden verschiedene Risikogruppen (*favourable risk*, *intermediate risk*, *unfavourable risk*) betrachtet. Einzige Ausnahme hierzu ist die Arbeit von King [63], hier wurde für den ersten Parametersatz ein so genanntes *two populations* Modell verwendet, bei den anderen beiden wird von einer Verteilung der α –Werte ausgegangen, jedoch mit verschiedenen zu Grunde liegenden Daten. Die hier aufgelisteten radiobiologischen Parameter stammen entweder aus Fits klinischer Daten (Teletherapie oder Brachytherapie) an die Modelle, oder aus Untersuchungen an *in vitro* Zelllinien, sowie teilweise aus Kombinationen davon. Im Rahmen dieser Arbeit kann hierauf leider nicht näher eingegangen werden, für weitere Details sei auf die jeweilige Literatur verwiesen.

Quelle	α (Gy^{-1})	α/β (Gy)	N bzw. $\rho = N/\text{cm}^3$
Brenner 1999 [21]	0,036 (0,026 – 0,045)	1,5 (0,8 – 2,2)	–
King 2000 [63]**	0,232	–	13,9
	0,346	–	$\rho = 3,4 * 10^8$
	0,062 – 0,487	4,96 (4,1 – 5,6)	$\rho = 1,9 * 10^8 - 1,05 * 10^9$
King 2000 [62]*	0,3	3,0	$4,1 * 10^7$
	0,2	7,0	$2,5 * 10^4$
	0,1	10,0	$2,1 * 10^2$
Fowler 2001 [41]	0,039 (0,020 – 0,059)	1,49 (0,8 – 2,2)	–
Levegrün 2001 [68]*	0,105 (0,03 – 0,22)	10	$1 * 10^1 - 4 * 10^6$
	0,120 (0,08 – 0,19)	10	$1 * 10^3 - 4 * 10^5$
	0,107 (0,05 – 0,18)	10	$7 * 10^1 - 3 * 10^7$
Brenner 2002 [22]	0,026	1,2 (0,03 – 4,1)	138
Wang 2003 [119]*	0,145	3,1	$1,6 * 10^6$
	0,145	3,1	$3,0 * 10^6$
	0,145	3,1	$1,1 * 10^7$
Wang 2003 [120]	0,14 (0,09 – 0,19)	3,1 (1,5 – 5,7)	–
Nahum 2003 [80]	0,26 (0,20 – 0,32)	8,4	$1 * 10^6 - 1 * 10^7$
Chappell 2004 [28]	0,032 (0,018 – 0,046)	1,44 (1,22 – 1,76)	–
D’Souza 2004 [36]	0,15 (0,0 – 0,40)	1,5 (1,4 – 1,6)	–
Luxton 2004 [74]	0,1	1,5	–
Yang 2005 [128]	0,26	10,0	$\rho = 5 * 10^3 - 5 * 10^8$

Tabelle 2.2: Übersicht über veröffentlichte strahlenbiologische Parameter Strahlensensitivität α , Verhältnis von α/β und Anzahl der Tumorzellen N bzw. klonogene Zelldichte ρ .

* Hier werden unterschiedliche Risikogruppen betrachtet. Von oben nach unten sind dies: *favourable risk*, *intermediate risk*, *unfavourable risk*.

** Für den ersten Parametersatz wurde ein *two populations* Modell verwendet, die anderen beiden Parametersätze gehen von einer Verteilung der α -Werte aus, jedoch auf Grundlage verschiedener klinischer Daten. Für detailliertere Informationen zu diesen Modellen sei auf die Literatur [63] verwiesen.

Zur potentiellen Zellverdoppelungszeit T_{pot} gibt es nur wenige Arbeiten, daher sind diese aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht in Tabelle 2.2 aufgeführt. Die einzigen *in vivo* Daten stammen von Haustermans et al. [53]. Dort wurden als mittleres T_{pot} 34 und als Median 28 Tage angegeben, mit einer Bandbreite von 16–62 Tagen. Später veröffentlichten von Hausterman und Fowler [52] eine korrigierte Analyse der Daten und meldeten ein T_{pot} von 42 Tagen bei einem Intervall von 16 bis 170 Tagen. Auf diese Werte greifen auch King et al. [62], sowie Yang und Xing [128] zurück und verwenden einen Bereich von 15–60 bzw. 10–60 Tagen.

In der vorliegenden Arbeit wird zur Bestimmung von γ_{ref} ein T_{pot} von 42 Tagen verwendet und die Variation des Parameters erfolgt von 16 bis 170. Für die anderen Parameter wurde die Arbeit von Nahum [80] herangezogen. Es wurde also ein α von 0,26, ein Verhältnis von α zu β von 8,4 und eine Bandbreite der Zellanzahl N von $1 * 10^6$ bis $1 * 10^7$ benutzt. Das Modell zur Optimierung der TCP mit Dosepainting by Numbers wurde jedoch auch für einige der anderen Parametersätze untersucht. Dazu wurde mit den jeweiligen Werten nach Gleichung 2.54 und unter Verwendung von 2.55 bis 2.58 diejenige Dosisverteilung ermittelt, welche eine TCP von über 99% erreicht. Dafür wurde die Referenzdosis solange modifiziert, bis die TCP im Zielvolumen den gewünschten Wert hatte. Die Fraktionszahl betrug dabei immer $D_{ref}/2$, was zu einer Dosis pro Fraktion von etwa 2 Gy führt. Zur Auswertung (siehe Kapitel 3.3.3.1) wurden die jeweils resultierende Minimal- bzw. Maximaldosis herangezogen.

2.4 Dosimetrische Verifikation

2.4.1 Bestrahlungsplanverifikation mittels Filmdosimetrie

Die IMRT stellt hohe Anforderungen an die Qualitätssicherung, die sogar noch steigen, wenn man zu einer heterogenen Dosisverteilung im Sinne von DPBN übergeht. Durch die feine Dosismodulation ist zusätzlich zur Dosisverifikation auch eine Ortsverifikation nötig. Monte-Carlo Algorithmen erreichen zwar prinzipiell eine nahezu beliebig hohe Genauigkeit bei der Dosisberechnung, jedoch basieren sie immer auf einem Strahlerkopfmodell (siehe Kapitel 2.2.1) welches mittels experimenteller Messungen bestimmt wird. Da sich die Felder in der IMRT aus vielen unregelmäßigen und oftmals kleinen Segmenten zusammensetzen, können Fehler bei der Modellierung des Strahlerkopfes die Berechnung beeinflussen. Andere Dosisalgorithmen wie Pencil Beam können laterale Streuung nur ungenau berechnen. Daraus folgt ein systematischer Fehler, dieser wiederum führt zu einem Konvergenzfehler, wenn die ungenauen Dosisinformationen als Grundlage für eine Optimierung dienen [59]. Um eine möglichst genaue Qualitätssicherung betreiben zu können werden IMRT-Pläne daher zumeist mit radiologischen Filmen verifiziert.

Bei der am häufigsten angewendeten Methode, der quasi-dreidimensionalen Verifikation in einem Phantom, wird ein Schichtphantom verwendet. Dieses besteht aus wasseräquivalenten RW3 Platten, zwischen denen ein oder auch mehrere Filme eingebracht werden können, und ist somit homogen aufgebaut. Gewebe-Inhomogenitäten, wie sie in einem Patienten auftreten, sowie deren Auswirkungen können mit dieser quasi-dreidimensionalen Verifikationsmethode nicht berücksichtigt werden. Man versucht jedoch die Geometrie möglichst nahe an die Realität anzupassen und verwendet für Tumore im Kopf-Hals Bereich ein Zylinderphantom mit Durchmesser 20cm, und für Tumore im Beckenbereich ein elliptisches Beckenphantom mit den Maßen 20cm * 30cm. Letzteres wurde bei der vorliegenden Arbeit verwendet. Der Schichtabstand betrug 1cm.

Ein mit DMCO erstellter IMRT-Plan wurde dafür zunächst an das kommerzielle Bestrahlungsplanungssystem Oncentra[®] MasterPlan übertragen. DMCO arbeitet intern nicht mit DICOM Dateien, sondern speichert die Leafpositionen, Segmentgewichte und Einstrahlrichtungen in einer Textdatei mit der Endung vmc. Daher wurde der Plan zuerst mit Hilfe des für DMCO entwickelten Tools *vmc2dcm* in ein für Oncentra[®] MasterPlan lesbares Format umgewandelt. Unter anderem werden dort die Leafpositionen in sogenannte *Control Points* übersetzt, mit denen im DICOM Format gearbeitet werden muss. Für jedes Segment werden zwei *Control Points* benötigt, ein Anfangs- und ein Endwert, die in diesem Fall identisch sind. Der so erstellte Plan verfügt über keinerlei Informationen über die Strukturen im Patienten und kann daher nicht direkt auf das Phantom übertragen werden. Daher wurde er zunächst wieder auf den Patienten übertragen und von dort auf das Phantom exportiert, wo die Dosisverteilung berechnet wurde. Dieser Plan konnte nun vom Beschleuniger

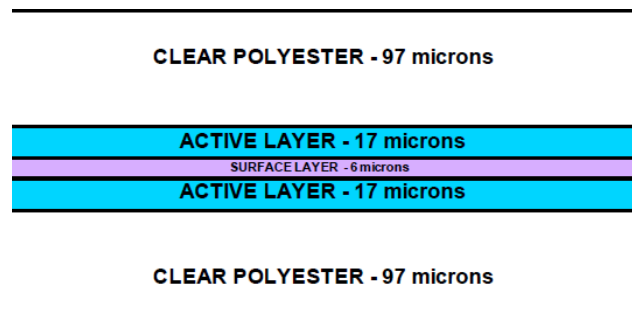


Abbildung 2.13: Schematischer Aufbau des Gafchromic EBT Films.

abgestrahlt werden.

2.4.2 Filmdosimetrie mit Gafchromic[®] EBT Filmen

Bei dieser Arbeit wurde ein selbstentwickelnder Gafchromic[®] EBT Film (International Specialty Products, Wayne, USA) verwendet. Der seit 2004 erhältliche Film zeichnet sich durch einen großen Einsatzbereich von 0,01–8 Gy aus, bei einem weitgehend energieunabhängigen Ansprechvermögen vom keV bis in den MeV Bereich. Da eine Entwicklung nicht notwendig ist, kann der 25,4 * 20,3 cm² große Film problemlos geschnitten werden oder etwa in einem Wasserphantom verwendet werden. Gafchromic[®] EBT Filme sind unempfindlich gegen Tageslicht, sollten jedoch nicht zu lange direkter Sonneneinstrahlung oder UV-Licht ausgesetzt werden. Abbildung 2.13 zeigt den schematischen Aufbau des Films. [58, 77]

Um eine Verifikation durchzuführen müssen die Filme kalibriert werden. Hierzu wurde ein Film mit einer Dosistreppe bestrahlt. Der Aufbau besteht aus 5cm RW3 (wasseräquivalenter Kunststoff) Platten als Unterlage sowie 5cm RW3 Platten als Aufbaumaterial bei einem Fokus-Oberflächen-Abstand von 100cm. Sechs Stufen von 0,16 Gy bis 2,63 Gy wurden darauf abgestrahlt. Damit wird später eine Zuordnung von Filmschwärzung und Dosis ermöglicht. Wie im vorigen Kapitel beschrieben wurde ein von DMCO erstellter Plan an Oncentra[®] MasterPlan übertragen und auf das mit 3 Gafchromic[®] EBT Filmen bestückte Beckenphantom abgestrahlt.

Die Digitalisierung der Filme wurde mit einem Flachbettscanner (Epson Perfection V700 Photo) durchgeführt. Da die bestrahlten Filme noch einige Zeit nachdunkeln [42] wurden die Auswertescans erst nach einer Wartezeit von 3 Tagen durchgeführt. Nach Reinigung von Scanner und Filmen mit Alkohol und einem Preview Scan wurden Treppe und Filme jeweils 5 mal eingelesen. Der Scanvorgang erfolgte bei einer Auflösung von 72 dpi und mit 48 Bit, was 16 Bit oder 65536 Helligkeitsstufen je Farbkanal entspricht. Hierbei ist zu beachten, dass sämtliche Korrekturfunktionen der Scansoftware deaktiviert sind, da insbesondere Korrektur von Farbe und Helligkeit das Ergebnis verfälschen würden. Die Weiterverarbeitung erfolgte mittels MatLab[®] (MathWorks, Na-

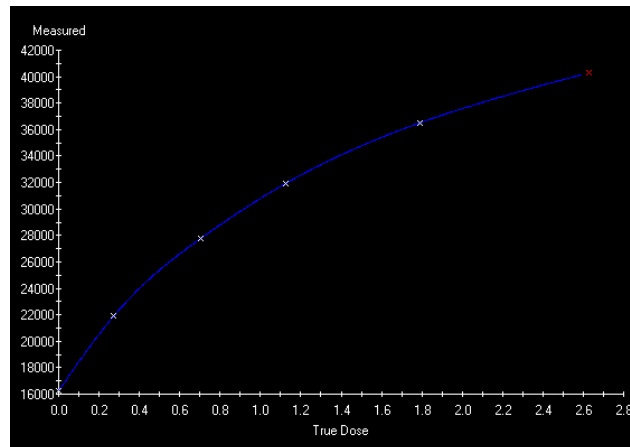


Abbildung 2.14: Kalibrationskurve der Dosistreppe (x-Achse: Dosis in Gy, y-Achse: Pixelwert).

tick, USA). Da das Absorptionsmaximum von Gafchromic[®] EBT Filmen im roten Spektralbereich liegt, wurde dort zunächst der rote Kanal extrahiert und über die 5 Scans jedes Films gemittelt. Zusammen mit der Anwendung eines Wiener-Filters kann damit Rauschen weitgehend minimiert werden. Anschließend wurde die Scanner-Inhomogenität korrigiert und das Ergebnis als tiff-Bild (tagged-image-file format) mit 16 Bit Graustufen gespeichert.

Die Auswertung der Treppe erfolgte mittels der Software FilmCal 2.3 (PTW, Freiburg). Die Pixelwerte der Stufen der Dosistreppe wurden, gemittelt über 7*7 Pixel, ausgelesen und der absolut gemessenen Dosis in der jeweiligen Stufe zugeordnet. Die Zuordnung zu der Dosis 0 Gy erfolgte mittels eines unbelichteten Films. FilmCal errechnet aus diesen insgesamt 7 Werten die Abbildung der Pixelwerte auf die Dosis (siehe Abbildung 2.14) und erstellt eine Kalibrationsdatei, welche bei der Auswertung der bestrahlten Filme benötigt wird.

Zur Evaluation der Filme stand die Software Verisoft 3.0 (PTW, Freiburg) zur Verfügung. Dort wurden die Filme zunächst ausgerichtet und kalibriert und anschließend mit der von Oncentra[®] MasterPlan berechneten Dosisverteilung verglichen. Dazu wurden sowohl Längs- und Querprofile, als auch die Gamma-Index Methode verwendet [73], welche einen quantitativen Vergleich zweier Dosisverteilungen, hier gemessene und berechnete Dosis, ermöglicht.

Kapitel 3

Ergebnisse

3.1 IKO und DMCO

3.1.1 Planqualität in Abhängigkeit von der Segmentzahl

Mit steigender Anzahl der Segmente pro Einstrahlrichtung steigt auch die Behandlungszeit. Man versucht daher, mit so wenigen Segmenten wie möglich auszukommen. Eine zu geringe Zahl führt jedoch dazu, dass die gewünschte Dosisverteilung nicht mehr so gut modelliert werden kann. Bei DMCO muss die Segmentzahl für alle Felder vor einer Optimierung festgelegt werden. Anhand der in Kapitel 2.2.5.3 beschriebenen Fälle, Prostata und Carpet Phantom, wurde untersucht, wie sich eine Reduzierung der Segmentzahl von 10 auf 5 beziehungsweise 3 auf die Planqualität auswirkt. Tabellen 3.1 und 3.2 zeigen die verwendeten Dosis–Volumen Constraints für die Risikoorgane beziehungsweise die minimalen und maximalen Dosisbegrenzungen für das Zielvolumen, sowie auch deren jeweiliges Gewicht.

Abbildungen 3.1 und 3.2 zeigen die resultierenden DVHs. Beim Prostatafall ergeben sich kaum nennenswerte Unterschiede, was auch die numerische Auswertung in Tabelle 3.3 zeigt. Im Carpet Phantom jedoch sieht man, dass die Planqualität mit sinkender Segmentzahl abnimmt. Während die Unterschiede bei einer Verminderung von 10 auf 5 noch vernachlässigbar sind, treten bei einer Reduzierung auf 3 Segmente deutliche Verschlechterungen auf (siehe Tabelle 3.4). Die Inhomogenität im PTV steigt auf $H = 29,5$ gegenüber 25,7 bzw. 26,7 bei 10 bzw. 5 Segmenten. Auch der Wert von $D_{50\%}$ im OAR verschlechtert sich bei einer Reduzierung auf 5 Segmente pro Feld lediglich von 43,3 auf 44,4, während sich bei einer weiteren Verringerung der Segmentzahl eine deutlich größere

Fall	VOI	Constraints				Gewicht
Prostata	PTV	$D_{min} / D_{max} : 1,00/1,07$				4500
	Blase	D/V :	0,4/0,4	0,65/0,15	1,0/0,0	1500
	Rektum	D/V :	0,4/0,4	0,65/0,15	1,0/0,0	1500
	UT-Margin	D/V :	0,4/0,4	0,7/0,0		1500

Tabelle 3.1: Verwendete Constraints und Gewichte bei der Optimierung der Prostata mit DMCO.

Fall	VOI	Constraints			Gewicht
Carpet Phantom	PTV	$D_{min} / D_{max} : 0,97/1,05$			4000
	OAR	D/V :	0,5/0,0		2000
	Hilfskontur	D/V :	0,5/0,5	0,7/0,0	2000
	UT-Margin	D/V :	0,65/0,0		2000

Tabelle 3.2: Verwendete Constraints und Gewichte bei der Optimierung des Carpet Phantoms mit DMCO.

Fall	Segmentzahl	H im PTV	$D_{50\%}$ Blase	$D_{50\%}$ Rektum
Prostata	10	13,4	44,8	54,6
	5	14,9	42,0	54,6
	3	15,9	43,3	57,2

Tabelle 3.3: Reduktion der Segmentzahl: DVH-Auswertung beim Prostatafall. $H = (D_{5\%} - D_{95\%}) / D_{average}$ ist dabei ein Maß für die Homogenität im Zielvolumen, je höher der Wert, desto inhomogener ist die Dosisverteilung.

Fall	Segmentzahl	H im PTV	$D_{50\%}$ OAR
Carpet Phantom	10	25,7	43,3
	5	26,7	44,4
	3	29,5	47,7

Tabelle 3.4: Reduktion der Segmentzahl: DVH-Auswertung beim Carpet Phantom. $H = (D_{5\%} - D_{95\%}) / D_{average}$ ist dabei ein Maß für die Homogenität im Zielvolumen, je höher der Wert, desto inhomogener ist die Dosisverteilung.

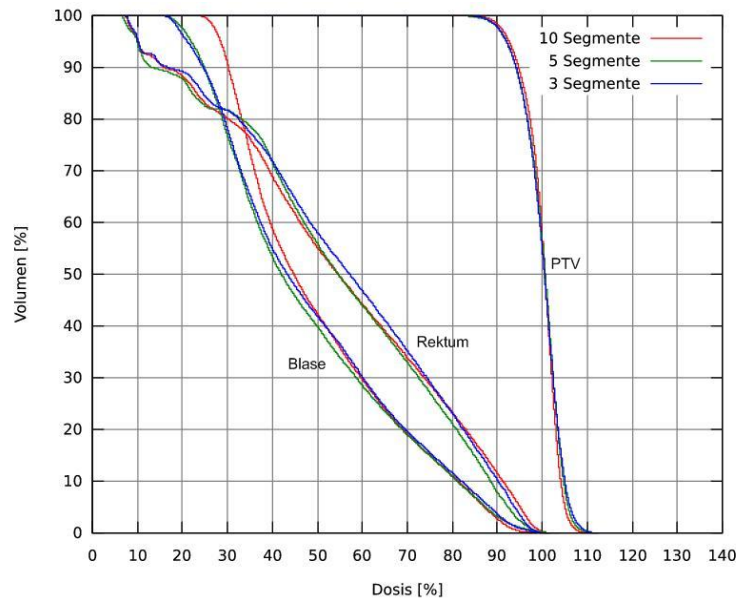


Abbildung 3.1: Dosis–Volumen–Histogramme von PTV, Blase und Rektum beim Prostatafall für verschiedene Segmentzahlen pro Einstrahlrichtung.

Änderung auf ein $D_{50\%}$ von 47,7 ergibt. Ein Wert von 5 Segmenten pro Feld stellte sich somit als guter Kompromiss heraus und wurde bei den weiteren Untersuchungen verwendet.

3.1.2 Vergleich von DMCO mit IKO

Ein Vergleich von DMCO und IKO wurde zunächst am Carpet Phantom durchgeführt. Hierfür wurden für beide Systeme die Constraints aus Tabelle 3.2 verwendet. Bei DMCO wurden 5 Segmente pro Einstrahlrichtung verwendet, was zu einer Gesamtzahl von 35 führte. Bei der Segmentierung des IKO–Plans ergaben sich 40 Segmente. Abbildung 3.3 zeigt die resultierenden Dosisverteilungen und Abbildung 3.4 die zugehörigen DVHs. Da es sich bei den OARs UT–Margin und Hilfskontur lediglich um Strukturen handelt, die für die Optimierung eingeführt wurden, jedoch nicht um echte Risikoorgane, wurden diese bei der Auswertung mit zum *unspecified tissue* (UT) gerechnet. Anhand der Dosisverteilungen sowie deren Auswertung in Tabelle 3.7, erkennt man, dass kaum Unterschiede im Zielvolumen bestehen. DMCO zeigt jedoch die besseren Resultate in OAR und UT. Vor allem in den Regionen mit niedriger Dosis hat die DMCO–Optimierung Vorteile, der Wert von $V_{30\%}$ etwa sinkt mit DMCO auf 85,6% im Vergleich zu IKO mit 100%.

Die Qualität des mit Simulated Annealing erreichten Zielfunktionswertes kann anhand von Kontrollparametern beurteilt werden. Abbildung 3.5 zeigt Energie, spezifische Wärme (berechnet mittels der Varianz der Energie gemäß Formel 2.29) und Akzeptanzrate in Abhängigkeit von der Temperatur. Die Akzeptanzrate zeigt einen typischen Verlauf. Zu Beginn der Optimierung liegt

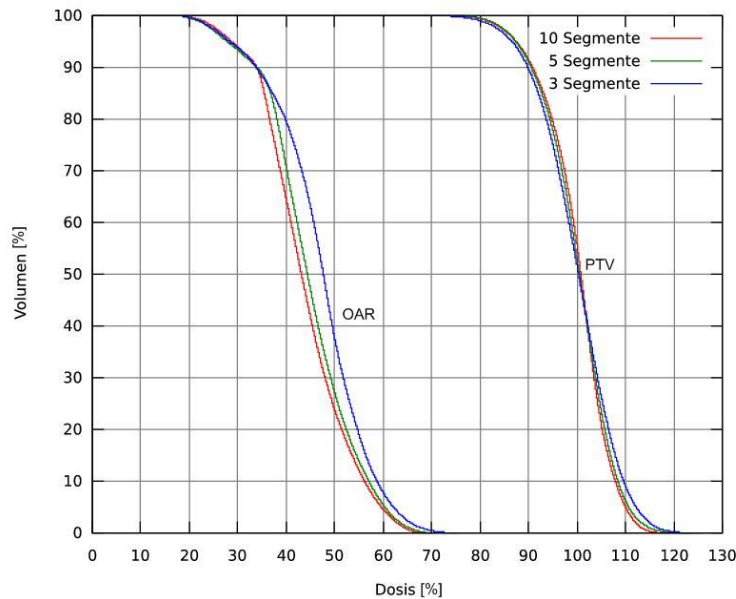


Abbildung 3.2: Dosis–Volumen–Histogramme von PTV und OAR beim Carpet Phantom für verschiedene Segmentzahlen pro Einstrahlrichtung.

	H im PTV	$V_{30\%}$ OAR	$V_{30\%}$ UT
IKO	24,6	100,0	35,4
DMCO	25,2	85,6	26,7

Tabelle 3.5: Vergleich von DMCO mit IKO: DVH–Auswertung beim Carpet Phantom. Als *unspecified tissue* (UT) wird hier das gesamte Volumen ohne PTV und OAR bezeichnet.

sie nahe 1, das System kann sich also frei durch die Energielandschaft bewegen. Gegen Ende des Optimierungsprozesses flacht die Kurve deutlich ab. Das System befindet sich bereits nahe an einem Minimum und kann aufgrund der niedrigen Temperatur kaum mehr Verschlechterungen annehmen. Die spezifischen Wärme weist ein recht hohes Rauschen auf, jedoch liegt ihr Maximum in der Nähe des Wendepunktes der Akzeptanzrate. Der anfängliche Energieanstieg bei hohen Temperaturen ist untypisch. Er lässt sich jedoch dadurch erklären, dass die Anfangskonfiguration bei DMCO nicht zufällig ist, sondern von den Startpositionen der Leafs bestimmt ist. [78, 103]

Beim Prostatafall wurden die DVOs aus Tabelle 3.6 verwendet. Die Ergebnisse des Vergleichs zwischen DMCO und IKO sind in den Abbildungen 3.6 und 3.7 dargestellt. Die beiden Pläne unterscheiden sich nur sehr gering. Die Homogenität im Zielvolumen ist mit einem H von 14,3 bei DMCO etwas besser als bei IKO ($H = 15,4$). Bezüglich der Risikoorgane sind die Optimierungen mit DMCO und IKO nahezu identisch. Dies zeigen auch die in Tabelle 3.7 aufgelisteten Werte.

Die Simulated Annealing Kontrollparameter (Abbildung 3.8) zeigen, genauso wie bereits beim Carpet Phantom, einen typischen Verlauf, auch wenn hier ein noch stärkeres Rauschen bei der

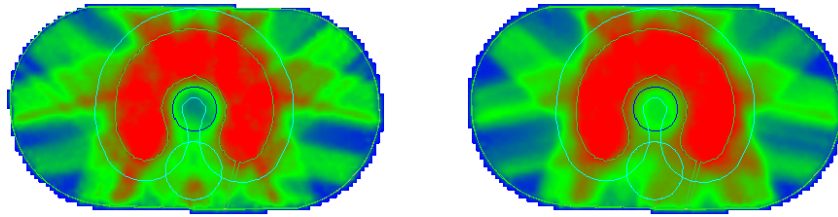


Abbildung 3.3: Dosisverteilungen beim Carpet Phantom: IKO (links) und DMCO (rechts). Die eingezeichneten Strukturen sind: PTV (grün), OAR (dunkelblau), UT-Margin und Hilfskontur (hellblau).

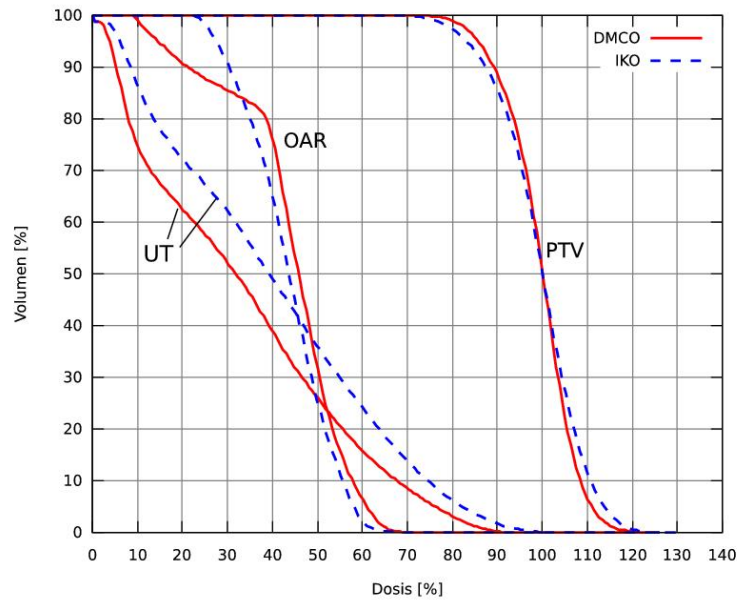


Abbildung 3.4: DVHs für den IKO- und den DMCO-Plan beim Carpet Phantom. Als *unspecified tissue* (UT) wird hier das gesamte Volumen ohne PTV und OAR bezeichnet.

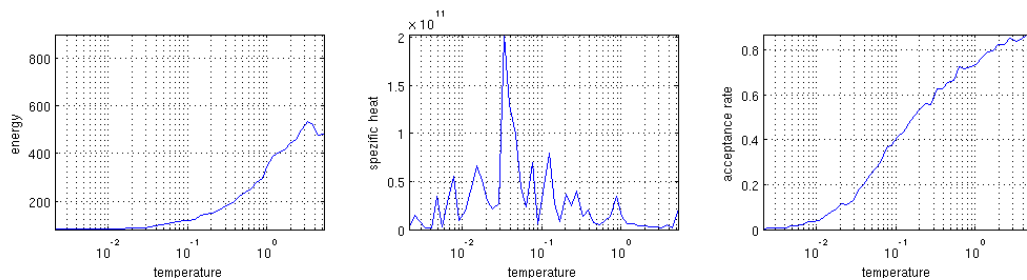


Abbildung 3.5: Simulated Annealing Kontrollparameter für das Carpet Phantom: Temperaturabhängigkeit von Energie (links), spezifischer Wärme (Mitte) und Akzeptanzrate (rechts).

VOI	Constraints				Gewicht
PTV	$D_{min} / D_{max} : 0,95/1,05$				1500
Blase	D/V :	0,50/0,50	0,75/0,25	1,0/0,0	750
Rektum	D/V :	0,50/0,20	0,75/0,10	1,0/0,0	1000
Femur	D/V :	0,25/0,20	0,65/0,0		500
UT-Margin	D/V :	0,50/0,20	1,0/0,0		100

Tabelle 3.6: Verwendete Constraints und Gewichte bei der Optimierung der Prostata mit DMCO.

	H im PTV	$V_{50\%}$ Blase	$V_{50\%}$ Rektum	$V_{50\%}$ Hüfte rechts	$V_{50\%}$ Hüfte links	$V_{50\%}$ UT
IKO	15,4	55,3	38,1	0,1	0,9	5,2
DMCO	14,3	56,8	38,2	0,1	1,2	5,5

Tabelle 3.7: Vergleich von DMCO mit IKO: DVH-Auswertung bei der Prostata. Da das PTV mit Blase und Rektum überlappt, wurden hier bei Blase und Rektum nur diejenigen Voxel berücksichtigt, die außerhalb des Zielvolumens liegen.

spezifischen Wärme auftritt. Dies ist ein Zeichen für einen erfolgreichen Optimierungslauf und lässt darauf schließen, dass ein Minimum gefunden wurde, welches zumindest in der Nähe des globalen Minimums liegt.

Vergleicht man die Rechenzeiten, die für DMCO und IKO nötig sind (siehe Abbildung 3.9), so ergeben sich bei diesem Fall Vorteile für DMCO mit einer Gesamtzeit von 52 Minuten gegenüber 99 Minuten bei IKO. Die Optimierung selbst dauert hier zwar mit 15 Minuten länger als bei IKO (12 Minuten), jedoch benötigt man bei IKO zusätzlich Zeit zur Segmentierung (41 Minuten) und Reoptimierung (1 Minute). Dabei sind hier lediglich die reinen Rechenzeiten (ohne Export des Plans nach ImFAST[®] und anschließendem Reimport) angegeben.

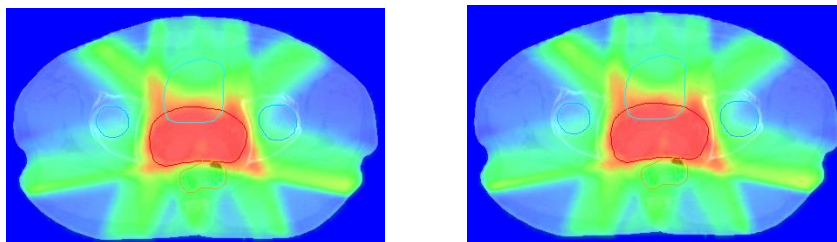


Abbildung 3.6: Dosisverteilungen bei der Prostata: IKO (links) und DMCO (rechts). Die eingezeichneten Strukturen sind: PTV (rot), Blase (hellblau), Rektum (braun) und Hüftköpfe (blau).

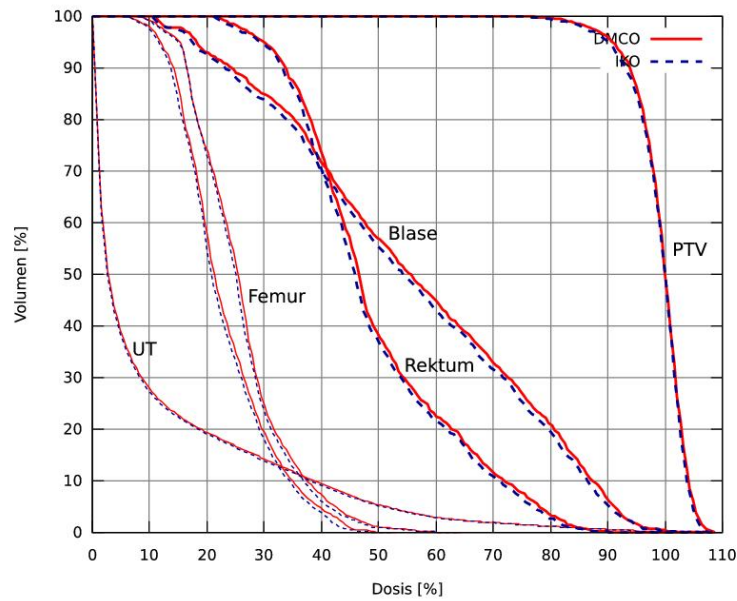


Abbildung 3.7: DVHs für den IKO- und den DMCO-Plan bei der Prostata.

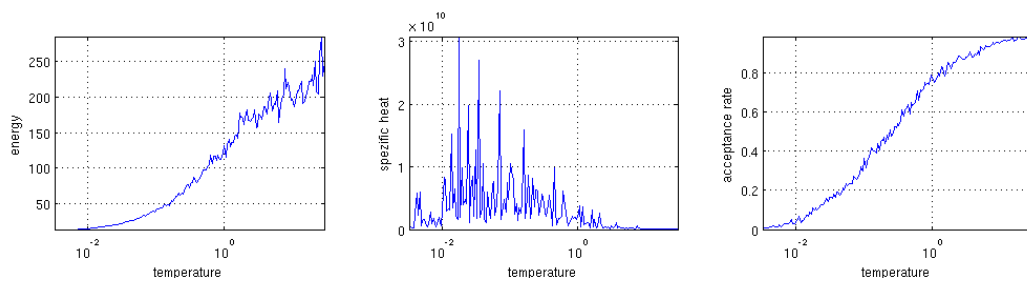


Abbildung 3.8: Simulated Annealing Kontrollparameter für den Prostatafall: Temperaturabhängigkeit von Energie (links), spezifischer Wärme (Mitte) und Akzeptanzrate (rechts).

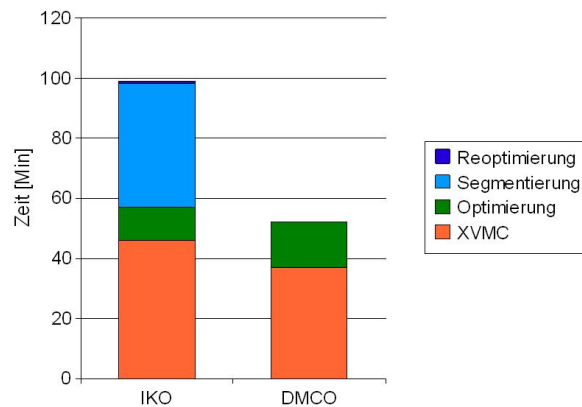


Abbildung 3.9: Rechenzeiten für Monte Carlo Simulation (XVMC), Optimierung (DMCO oder IKO) sowie für die bei der Optimierung für IKO nötigen Schritte der Segmentierung und Reoptimierung.

3.1.3 Verbesserung der Performance von DMCO

Wie in Kapitel 2.2.5.3 beschrieben, gibt es Bestrahlungsmethoden wie etwa Quasi-IMAT, die eine große Anzahl an Einstrahlrichtungen benötigen. Die Größe der Kerneldateien, die für DMCO verwendet werden, steigt jedoch mit der Anzahl der Felder. Deshalb entstehen bei dieser Technik Kerneldateien mit einem Speicherbedarf von über 4 GB, die nicht mehr von DMCO eingelesen werden können. Die Größe der IK-Dateien hängt allerdings auch von der Auflösung der Dosismatrix ab. Daher wurde untersucht, ob sich durch eine Vergrößerung der Dosismatrixauflösung eine Reduktion der Kernelgrößen erreichen lässt, ohne dass die Planqualität merklich beeinträchtigt wird. Bei dieser *reduced resolution technique* (RRT) wurden Dosismatrixauflösungen von 128*128, 64*64 und 32*32 verglichen. Beim hier verwendeten Carpet Phantom entspricht dies Voxelgrößen von 4, 8 und 16 Millimetern. Die Kernelgröße wird auch von der Standardabweichung bei der Monte Carlo Simulation beeinflusst. Diese wurde aber hier konstant auf 5% gesetzt. Für die Optimierung wurden die gleichen Constraints und Gewichte verwendet wie in Kapitel 3.1.1, lediglich das Gewicht für die Hilfskontur betrug hier 2500. Bei den Auflösungen von 64*64 und 32*32 wurde nach der Optimierung eine *final dose calculation* (FDC) durchgeführt. Dazu wurde die Dosis mit einer Dosismatrixauflösung von 128*128 nachgerechnet.

Die Performance wurde anhand des Speicherbedarfs und der Rechenzeiten evaluiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.8 und Abbildung 3.10 zusammengefasst. Die Dateigrößen unterscheiden sich zwischen niedriger und hoher Auflösung um einen Faktor von etwa 10. Bei den Rechenzeiten zur Erstellung der inversen Kernel mit XVMC kann man sogar noch deutlichere Unterschiede feststellen. Die IK-Berechnung etwa dauert 67,6 Minuten bei einer Voxelgröße von 4mm, während lediglich 3 Minuten nötig sind, wenn die Voxel auf 16mm vergrößert werden.

Abbildungen 3.11(a) – 3.11(c) zeigen die resultierenden Dosisverteilungen. An den DVHs (siehe Abbildung 3.12) erkennt man, dass sich die Planqualität bei einer Verringerung der Auflösung deutlich verschlechtert. Vor allem bei einer Reduktion auf 32*32 sieht man einen Dosisseinbruch im PTV sowie eine viel höhere Belastung des Risikoorgans. Dies spiegeln auch die numerischen Werte aus Tabelle 3.9 wieder.

Dosismatrixauflösung	Kernel (MB)	Big-Kernel (MB)	XVMC (Min)	DMCO (Min)	FDC (Min)
128*128	1314	1172	67,6	79	–
64*64	415	364	14,8	24	41
32*32	135	110	3,5	7	40

Tabelle 3.8: Größe der IK-Dateien (Kernel und Big-Kernel), Rechenzeiten für Monte Carlo Simulation (XVMC), Optimierung (DMCO) und *final dose calculation* (FDC).

Dosismatrixauflösung	H im PTV	$D_{50\%}$ OAR	D_{max} OAR
128*128	23,3	43,2	69,9
64*64	27,5	43,6	79,51
32*32	31,9	49,2	109,0

Tabelle 3.9: Reduktion der Dosismatrixauflösung beim Carpet Phantom: DVH-Auswertung.

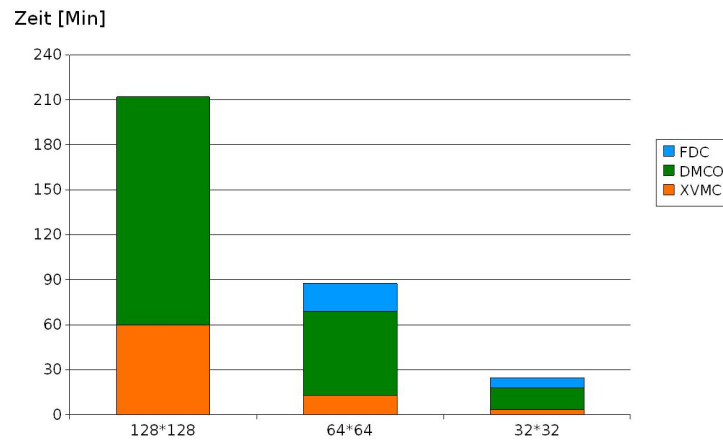


Abbildung 3.10: Rechenzeiten für Monte Carlo Simulation (XVMC), Optimierung (DMCO) und *final dose calculation* (FDC) für Dosismatrixauflösungen von 128*128, 64*64 und 32*32.

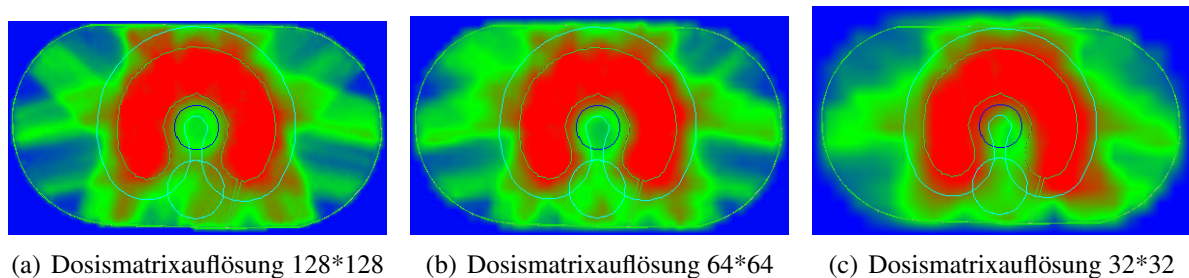


Abbildung 3.11: Dosisverteilungen bei verschiedenen Auflösungen der Dosismatrix. Die eingezeichneten Strukturen sind: PTV (grün), OAR (dunkelblau), UT-Margin und Hilfskontur (hellblau).

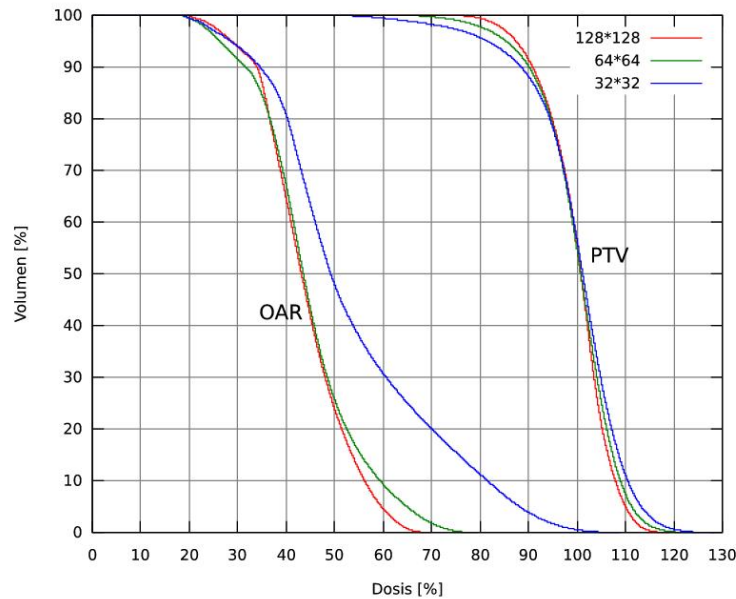


Abbildung 3.12: DVHs zur Dosisauflösungsstudie.

3.1.4 Suchraumuntersuchung und Konsistenz der Planqualität von DMCO

Wie in Kapitel 2.2.5 beschrieben, verwendet DMCO zur Optimierung einen Simulated Annealing Algorithmus. Da es sich dabei um ein stochastisches Verfahren handelt, läuft jeder Optimierungsprozess anders ab, da jedes mal neue Zufallszahlen verwendet werden. Daher wurde die Konsistenz der Optimierung mit DMCO untersucht. Dafür wurden 100 Optimierungsdurchläufe mit identischen Bedingungen an einem Prostatafall mit 7 Einstrahlrichtungen und 5 Segmenten pro Feld durchgeführt. Als Constraints und Gewichte wurden die bereits in Tabelle 3.1 aufgeführten Werte verwendet.

Abbildung 3.13 zeigt die DVHs aus diesen 100 Optimierungen. Zur Auswertung wurden die Mittelwerte, sowie die Standardabweichungen von H , $V_{50\%}$ für Blase und Rektum, sowie der Zielfunktionswert nach Ende der Optimierung, herangezogen. Diese sind in Tabelle 3.10 zusammengefasst. Abbildung 3.14 zeigt die Streuung der Scorewerte (links) und die zugehörige Häufigkeitsver-

	$V_{50\%}$ Blase	$V_{50\%}$ Rektum	H	Scorewert
Mittelwert	40,07	55,77	0,1317	62,31
Standardabweichung	1,09	1,00	0,0040	1,69

Tabelle 3.10: Ergebnisse des Konsistenztests an der Prostata. Ausgewertet wurden Mittelwerte, sowie Standardabweichungen von H , $V_{50\%}$ für Blase und Rektum, sowie der Scorewert nach Ende der Optimierung.

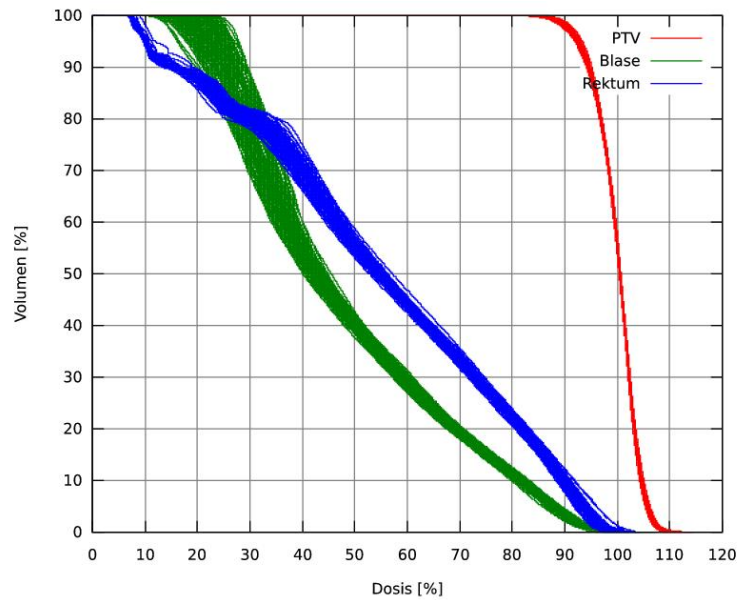


Abbildung 3.13: Konsistenz-Studie zur Untersuchung des Einflusses der stochastischen Optimierung auf die DVHs. An einem Prostatafall wurden 100 Optimierungsdurchläufe unter identischen Bedingungen durchgeführt.

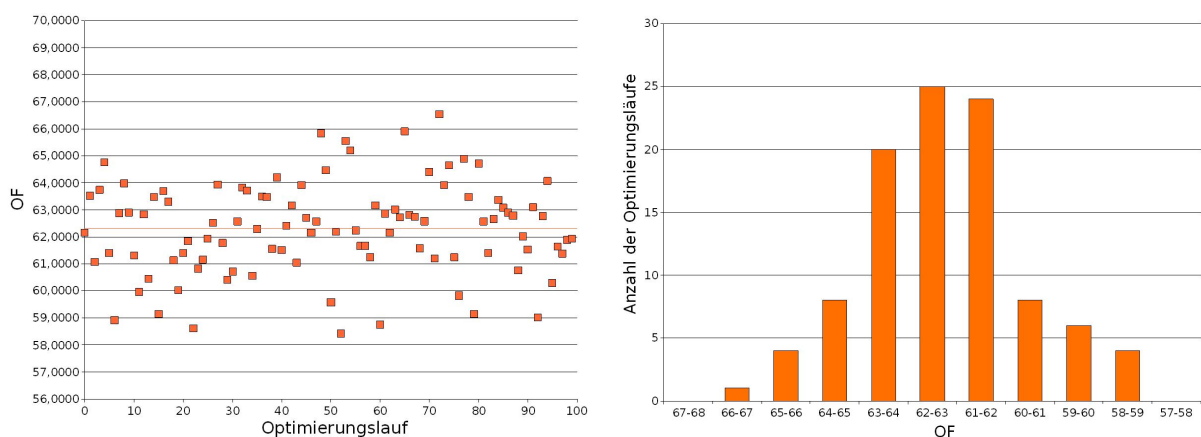


Abbildung 3.14: Verteilung der Zielfunktionswerte beim Konsistenztest (links) und Häufigkeitsverteilung der auftretenden Scorewerte (rechts).

teilung der Zielfunktionswerte (rechts).

Man erkennt, dass sich die Ergebnisse von unterschiedlichen Optimierungsläufen durchaus unterscheiden können. Jedoch findet sich bei keinem der in Tabelle 3.10 aufgeführten Werten eine Standardabweichung, die höher als 3% ist. Bei der Häufigkeitsverteilung der Scorewerte in Abbildung 3.14 lässt sich eine näherungsweise gaußförmige Verteilung um den Mittelwert erkennen. Die größte Abweichung vom Mittelwert betrug 7%.

3.2 gEUD basierte Bestrahlungsplanung bei der Prostata

3.2.1 Pseudo–Pareto Studie

Wie in Kapitel 2.2.6 beschrieben, wurde eine Pseudo–Pareto Studie an einem Prostatafall durchgeführt. Als Zielfunktion wurde dafür Formel 2.38 aus Kapitel 2.2.3.2 in DMCO implementiert. Die verwendeten Constraints und Gewichte sind in Tabelle 3.11 zusammengefasst. Die resultierenden DVHs sind in Abbildungen 3.16 und 3.15 dargestellt. Man erkennt, dass mit kleineren negativen Werten von a deutliche Tendenzen zu Unter- und Überdosierungen im Tumor bestehen. Die Homogenität H schwankt für die beiden Extremwerte zwischen 0,23 ($a = -50$) und 0,27 ($a = -8$). Während die Dosisverteilung im PTV von großen negativen Werten für den gEUD Parameter profitiert, ist die Situation bei den Risikoorganen umgekehrt. Die $V_{70\%}$ Werte für Blase und Rektum (25,7% und 17,2% bei $a = -8$) verschlechtern sich bei Erhöhung von a (31,8% und 29,9% bei $a = -50$).

In Abbildung 3.17 $D_{95\%}$, als Maß für die Unterdosierung im PTV, gegen $V_{70\%}$ für Blase und Rektum jeweils für die verschiedenen gEUD Parameter aufgetragen. Diese Punkte stellen die *pareto efficient frontier* (PEF) dar, mit der Ausnahme von $a = -40$. Dort liegt ein $D_{95\%}$ von 92% vor, genau wie bei $a = -24$. Die $V_{70\%}$ Werte an dieser Stelle sind jedoch schlechter als bei $a = -24$. Dieser Punkt liegt also genau genommen nicht auf der PEF, obwohl es sich um einen optimierten Plan handelt, der eigentlich ein Pareto–Optimum darstellen sollte. Man darf jedoch nicht vergessen, dass diese Untersuchung mit einem stochastischen Optimierungsalgorithmus durchgeführt wurde. Wie in Kapitel 3.1.4 gezeigt wurde, sind die Ergebnisse unterschiedlicher Suchläufe mit DMCO zwar konsistent, doch Abweichungen in dieser Größenordnung können dennoch vereinzelt auftreten.

Je nachdem welchem Kriterium ($D_{95\%}$ oder $V_{70\%}$) man höhere Priorität einräumt, kann nun ein geeigneter Wert von a bestimmt werden. Die Unterdosierung im PTV verbessert sich ab -32 kaum noch. Eine $D_{95\%}$ von 92%, wie sie bei $a = -24$ auftritt, wurde als akzeptabel betrachtet. Somit wurde als bester Kompromiss ein Wert von -24 für den gEUD Parameter gewählt.

	a	EUD_0	Gewicht
PTV	-8 bis -50	100%	100
Blase	2,3	40%	20
Rektum	10	40%	30
Femur	5	25%	10
UT	1	30%	10

Tabelle 3.11: Verwendete Constraints und Gewichte bei der Pseudo–Pareto Studie.

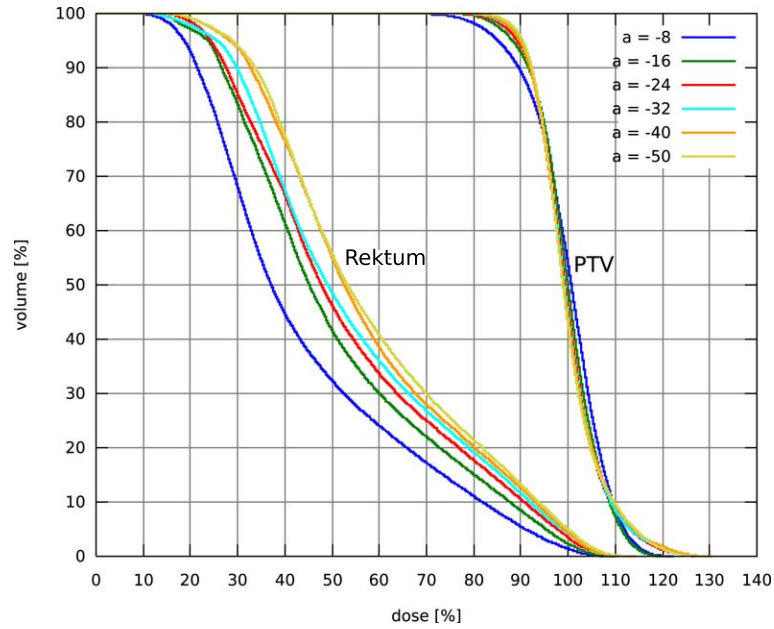


Abbildung 3.15: DVHs von PTV und Rektum für verschiedene Werte des gEUD-Parameters a .

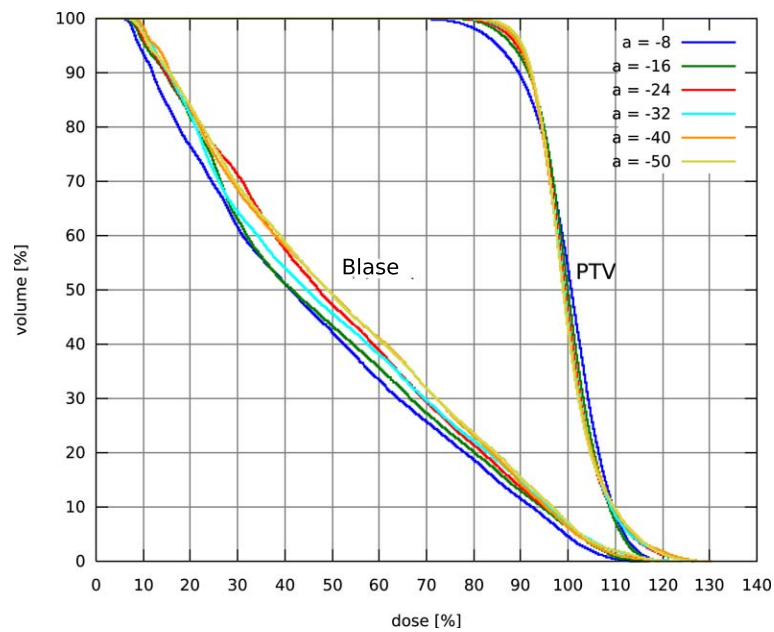


Abbildung 3.16: DVHs von PTV und Blase für verschiedene Werte des gEUD-Parameters a .

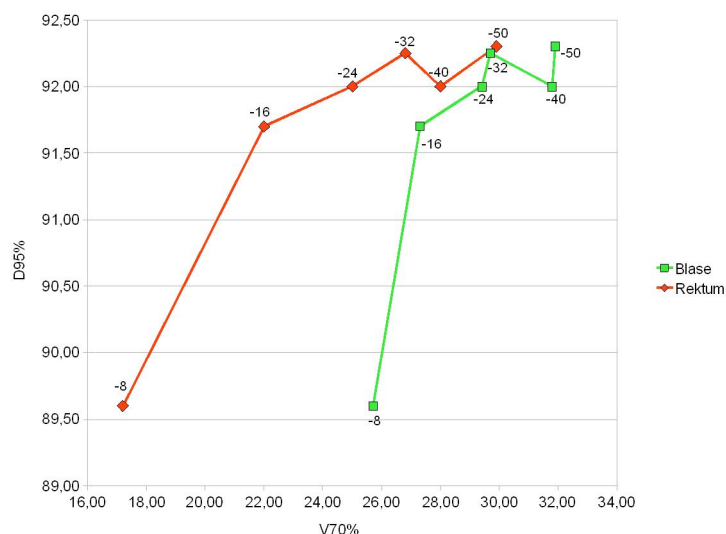


Abbildung 3.17: Pseudo-Pareto Studie: $V_{70\%}$ wurde für Blase (grün) und Rektum (orange) in Abhängigkeit von $D_{95\%}$ aufgetragen. Die Zahlen bei den Datenpunkten geben den jeweiligen gEUD Parameter a an.

3.2.2 Vergleich mit physikalischer und Hybrid-Zielfunktion

Im vorigen Kapitel wurde gezeigt, dass für die gEUD-basierte Optimierung bei der Prostata ein Wert von $a = -24$ den besten Kompromiss zwischen Homogenität im Zielvolumen und Schonung von Blase und Rektum darstellt. Nun wurde untersucht, welche Planqualität sich bei dieser biologischen Optimierung im Vergleich zur Optimierung mit physikalischen Zielfunktionen ergibt. Der in Kapitel 3.1.2 beschriebene Prostataplan wurde dazu als Referenz verwendet. Desweiteren wurde dieser Fall auch mit der in Kapitel 2.2.3.3 beschriebenen Hybrid OF optimiert. Dabei wurden für die OARs dieselben Constraints verwendet wie bei der biologischen OF (siehe Tabelle 3.12).

Abbildung 3.18 zeigt die resultierenden Dosisverteilungen für die drei zum Vergleich stehenden Zielfunktionen. Die zugehörigen DVHs sind in Abbildungen 3.19 und 3.20 dargestellt. Die Auswertung der DVHs erfolgte sowohl nach physikalischen (H im PTV und $V_{70\%}$ in Blase und Rektum), als auch nach biologischen Kriterien (gEUD). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.13 zusammengefasst.

Man kann feststellen, dass die Dosisverteilung im Zielvolumen bei Verwendung der biologischen OF deutlich heterogener ($H = 0,24$) ist als bei den beiden anderen Varianten, zwischen denen nur wenig Unterschied (physikalisch: 0,12, Hybrid: 0,13) besteht. Grund hierfür ist zum einen, dass bei der gEUD Unterdosierungen in einem kleinen Subvolumen von Überdosierungen in anderen Bereichen teilweise ausgeglichen werden können; zum anderen haben starke Dosisüberhöhungen (so genannte *hot spots*) im PTV nahezu keine Auswirkungen auf die gEUD, denn für große negative Werte von a orientiert sich die gEUD stark an der minimalen Dosis (siehe Kapitel 2.1.3).

In den Risikoorganen dagegen liefert die biologische Zielfunktion die besten Ergebnisse. So-

	a	EUD_0	D_{min}	D_{max}	Gewicht
Blase	2,3	40%	–	–	20
Rektum	10	40%	–	–	30
Femur	5	25%	–	–	10
UT	1	30%	–	–	10
PTV	–	–	1,00	1,05	5000000

Tabelle 3.12: Verwendete Constraints und Gewichte bei der Hybrid Zielfunktion.

OF	H	$V_{70\%}$ Blase	$V_{70\%}$ Rektum	gEUD PTV	gEUD Blase	gEUD Rektum
Physikalisch	0,12	45,6	31,4	93,7%	65,4%	61,2%
gEUD	0,24	29,4	25,0	92,3%	58,2%	47,7%
Hybrid	0,13	38,8	25,2	91,1%	58,9%	55,1%

Tabelle 3.13: Auswertung von physikalischer, biologischer und Hybrid OF. Sowohl physikalische Kriterien (H im PTV und $V_{70\%}$ in Blase und Rektum) als auch biologische Kriterien (gEUD in PTV, Blase und Rektum) wurden zur Evaluation herangezogen.

wohl bei physikalischer, als auch bei biologischer Evaluation, zeigen sich deutlich bessere Werte als bei der Dosis–Volumen basierten OF. Bezüglich der OARs zeigt die Hybridfunktion etwas schlechtere Resultate als die gEUD–basierte Zielfunktion, jedoch noch immer eine deutlich bessere Schonung im Vergleich zur physikalischen OF. Im Rektum etwa ist der Wert von $V_{70\%}$ mit 25,2% nahezu identisch mit den 25,0% bei der gEUD OF. Demgegenüber stehen 31,4% bei der Dosis–Volumen basierten Zielfunktion.

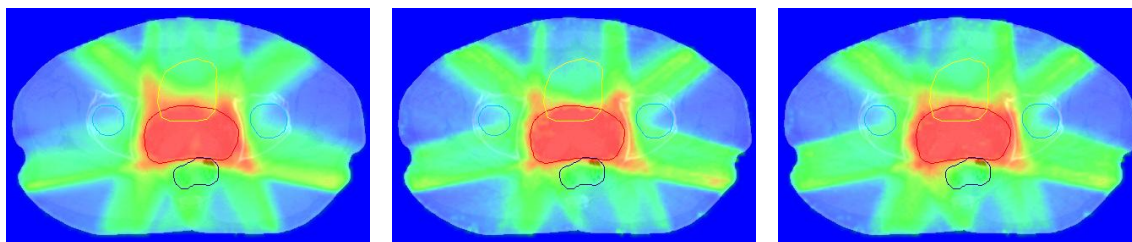


Abbildung 3.18: Resultierende Dosisverteilungen nach der Optimierung mit physikalischer (links), biologischer (Mitte) und Hybrid OF (rechts).

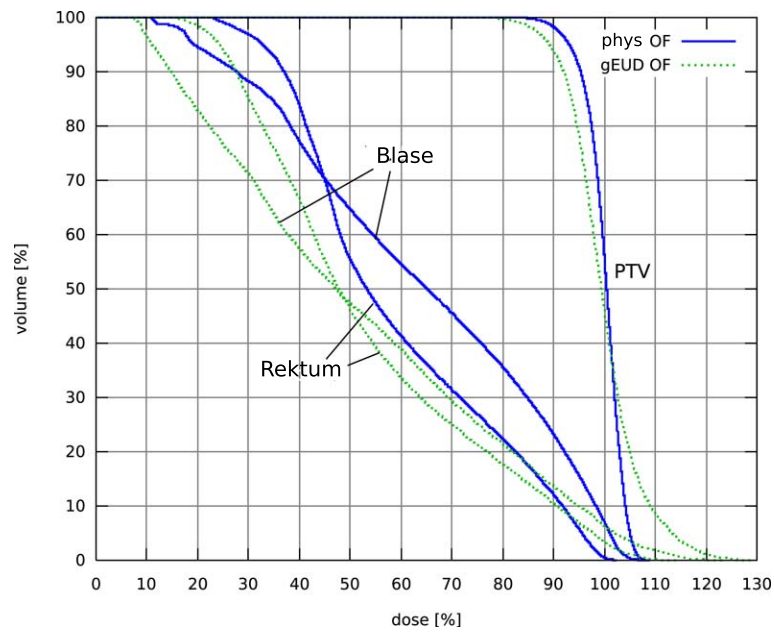


Abbildung 3.19: Vergleich von gEUD-basierter und physikalischer OF.

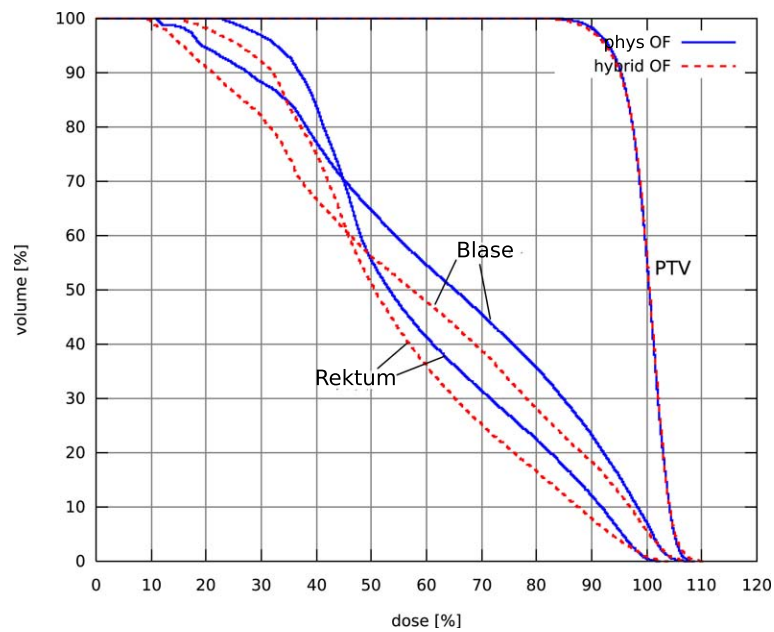


Abbildung 3.20: Vergleich von Hybrid OF und physikalischer OF.

3.3 Dosepainting bei der Prostata mit ^{18}F –Cholin PET

3.3.1 Linearmodell

Die biologisch adaptierte Bestrahlungsplanung wird an einem Patienten mit Prostatakarzinom demonstriert. Die voxelbasierte Dosisvorgabe wird von einer ^{18}F –Cholin PET Studie abgeleitet. Abbildung 3.21(a) zeigt das PET–Signal in drei transversalen Schichten. Man erkennt deutlich die Traceranreicherung innerhalb des Zielvolumens. Wie in Kapitel 2.3.2 beschrieben wurde die Dosisverschreibung mit Hilfe des Linearmodells nach Formel 2.42 berechnet. In der Blase lag eine hohe Aktivität vor. Da ein Teil des PTV mit der Blase überlappt, wurden für die Dosisvorgabe nur diejenigen Voxel berücksichtigt, welche sich außerhalb der Blase befinden. Im Überlappungsbereich wurde die Zieldosis auf den kleinsten Dosisvorgabewert des restlichen PTVs, also 70 Gy, gesetzt. Abbildung 3.21(b) zeigt die resultierende dreidimensionale Dosisvorgabe anhand von drei transversalen Schnitten. Die maximale Dosis betrug 90 Gy. Die Verschreibung außerhalb des Zielvolumens betrug Null Gy.

Bei dieser Untersuchung stand die Modulation der heterogenen Dosisvorgabe im Zielvolumen im Vordergrund. Daher, und weil die Dosisvorgabe außerhalb des PTV ohnehin Null beträgt, wurden bei der Optimierung lediglich UT–Margin und Rektum als zu schonende Strukturen verwendet. Da eine Dosis von Null im umliegenden Gewebe unmöglich zu erreichen ist, dominieren die Terme für die OARs bei der Optimierung, wenn sie ähnlich hoch gewichtet werden wie das PTV. Deshalb mussten die Penalty–Faktoren für das Zielvolumen auf 70000 und für Rektum und UT–Margin auf 0,004 bzw. 0,02 gesetzt werden.

In einer ersten Planungsstudie wurden die Dosisvorgaben mit IKO optimiert. Auf eine Segmentierung wurde verzichtet, um eine idealisierte Lösung zu erhalten. Die fluenzoptimierten Dosisverteilungen sind in Abbildung 3.21(c) dargestellt. Mit DMCO wurden zwei Optimierungen durchgeführt. Einmal für die (in der Isozentrumsebene) 1cm breiten Leafs des Primus[®] Beschleunigers und einmal für den Synergy[®] Beschleuniger, der über Lamellen mit einer Breite von 0,4cm verfügt. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 3.21(d) und 3.21(e) dargestellt.

Vergleicht man die drei Optimierungen, so erkennt man, dass die reine Fluenzoptimierung die Dosisvorgabe am besten nachbilden kann. Die ringförmige Struktur in der rechten Schicht ist hier noch deutlich erkennbar. Von den beiden Optimierungen mit DMCO scheinen, visuell betrachtet, die 0,4cm breiten Lamellen des Synergy[®] Beschleunigers einen Vorteil gegenüber den 1cm breiten Leafs des Primus[®] Beschleunigers zu haben. Die geplante Dosisverteilung mit den schmälere Lamellen weist eine größere Ähnlichkeit mit der Vorgabe auf. Vergleicht man jedoch voxelweise die Vorgabe mit der geplanten Dosis, so stellt man fest, dass zwischen den DMCO–Optimierungen kaum ein Unterschied besteht. Dies zeigen die Dosisdifferenzhistogramme in Abbildung 3.22. Die

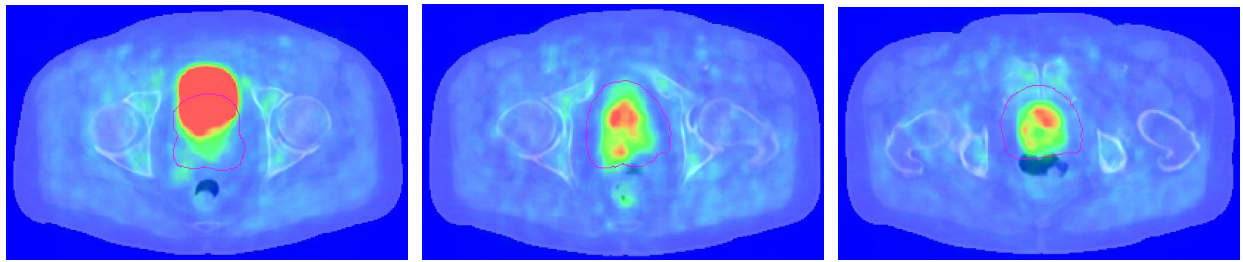
Abweichungen von den Sollwerten sind bei der Fluenzoptimierung am geringsten, die Standardabweichung der Dosisdifferenzen betrug hier $\pm 4,41$ Gy (Mittelwert: $-2,74$ Gy). Die DMCO-Optimierungen sind auf einem sehr ähnlichen Niveau. Bei dem Plan für den Primus[®] Beschleuniger beträgt die Standardabweichung $\pm 5,57$ Gy (Mittelwert: $-2,42$ Gy), beim Synergy[®] Beschleuniger $\pm 5,86$ Gy (Mittelwert: $-1,34$ Gy).

3.3.2 Dosisescalationsstudie

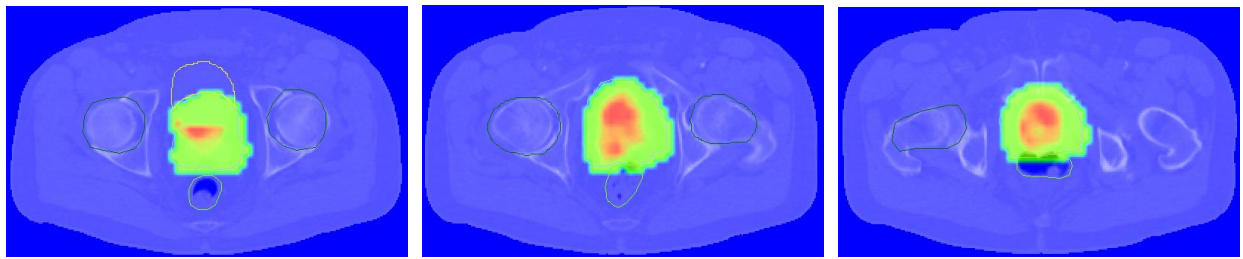
In dieser Studie sollte untersucht werden, inwieweit sich eine Dosisescalation im Tumor auf die Dosisbelastung im Normalgewebe auswirkt. Dafür wurde die maximale Dosissschranke des Linearmodells sukzessive in Schritten von 2 Gy variiert, beginnend bei 70 Gy, was einer homogenen Verschreibung im Tumor entspricht, bis 110 Gy. Die Optimierung wurde analog zu Kapitel 3.3.1 durchgeführt. Auch hier wurde eine reine Fluenzoptimierung durchgeführt, sowie Optimierungen für Primus[®] und Synergy[®].

In den Abbildungen 3.23(a) bis 3.25(a) sind die DVHs von PTV, Blase und Rektum für die drei Optimierungen wiedergegeben. Man erkennt deutlich, dass die Kurven für die Risikoorgane bei der Fluenzoptimierung sehr nahe beieinander liegen. Bei der Optimierung mit DMCO kann man eine etwas breitere Streuung sehen. Zum Teil ist diese jedoch auch auf die stochastischen Eigenschaften des Optimierungsprozesses (siehe Kapitel 3.1.4) zurückzuführen. Betrachtet man die DVHs der Hüftköpfe (Abbildungen 3.23(b) bis 3.25(b)), so sieht man auch bei der Optimierung mit IKO eine Auffächerung der Kurven, wenngleich weniger ausgeprägt als die DMCO-Optimierungen.

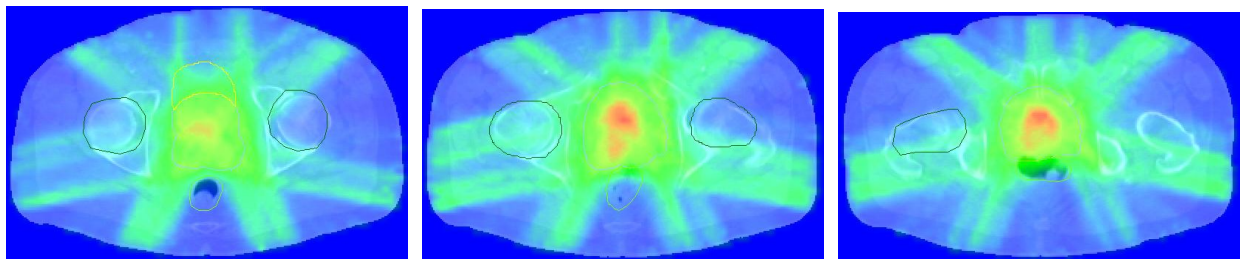
Trotz einer Dosisescalation von bis zu 57% ergeben sich in den Risikoorganen nur geringfügig höhere Dosisbelastungen. Höheren Dosisescalationen steht also prinzipiell nichts im Wege, inwieweit diese klinisch sinnvoll sind, kann hier jedoch nicht beantwortet werden. Es sei angemerkt, dass es sich bei dem hier betrachteten Fall um eine Eskalation handelt, die vorwiegend zentral im Tumor stattfindet. Es ist anzunehmen, dass eine Dosisescalation im Randbereich eines Zielvolumens auch zu höheren Dosiswerten im angrenzenden Normalgewebe führt.



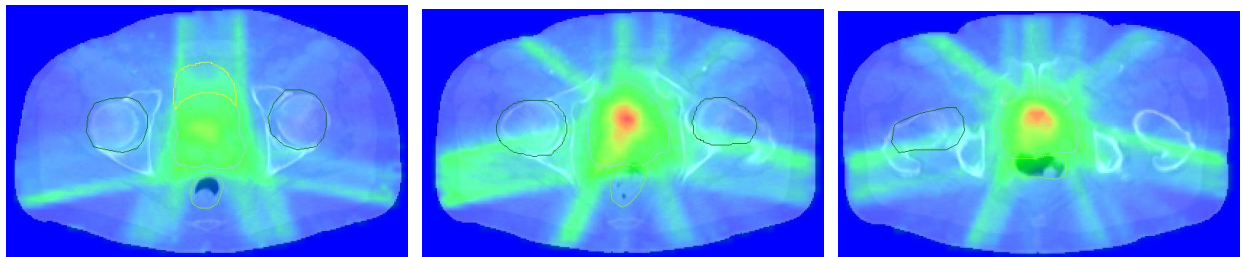
(a) ^{18}F -Cholin PET in drei transversalen Schichten. Das hohe Signal im linken Bild stammt von der Blase.



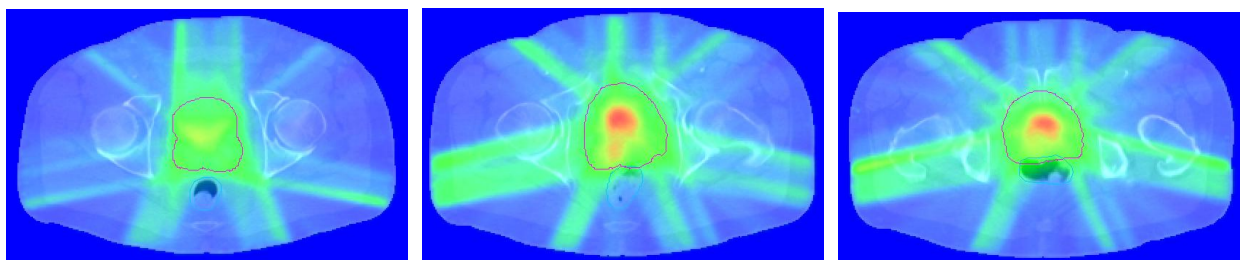
(b) Dreidimensionale Dosisvorgabe nach Anwendung von Formel 2.42. Im Überlappbereich von Blase und PTV wurde die Dosisvorgabe auf den Minimalwert im PTV gesetzt. Außerhalb des Zielvolumens beträgt die Vorgabe Null.



(c) Dosisverteilung mit DPBN in drei transversalen Schichten nach Fluenzoptimierung mit IKO ohne Segmentierung.



(d) Dosisverteilung nach direkter Aperturoptimierung mit DMCO für die (in der Isozentrumsebene) 1cm breiten Lamellen des Primus[®] Beschleunigers.



(e) Dosisverteilung nach Optimierung mit DMCO für die 0,4cm breiten Lamellen des Synergy[®] Beschleunigers.

Abbildung 3.21: PET-Signal, Dosisvorgabe gemäß DPBN, Fluenzoptimierung, DMCO Optimierung für den Primus[®] Beschleuniger und DMCO Optimierung für den Synergy[®] Beschleuniger bei einem Prostatafall mit ^{18}F -Cholin PET Bildgebung.

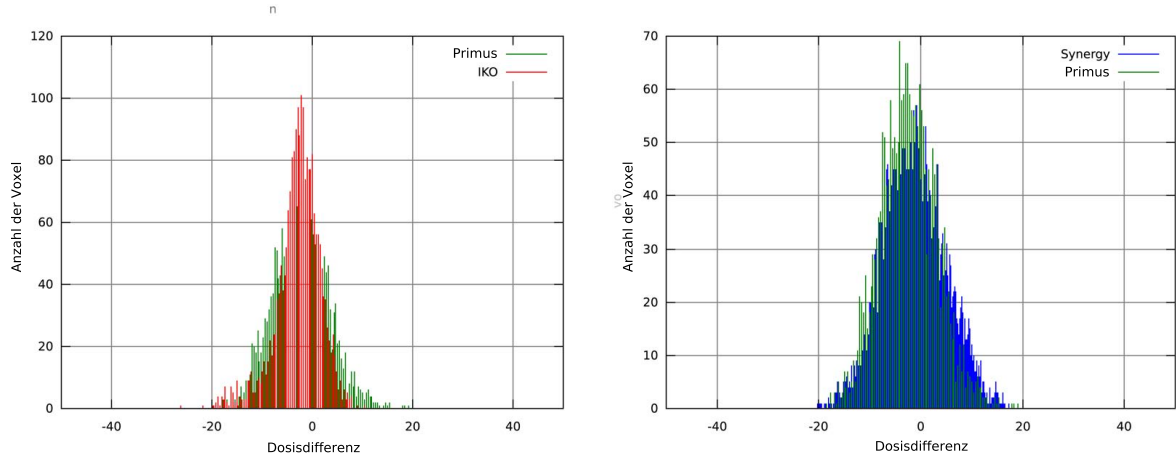
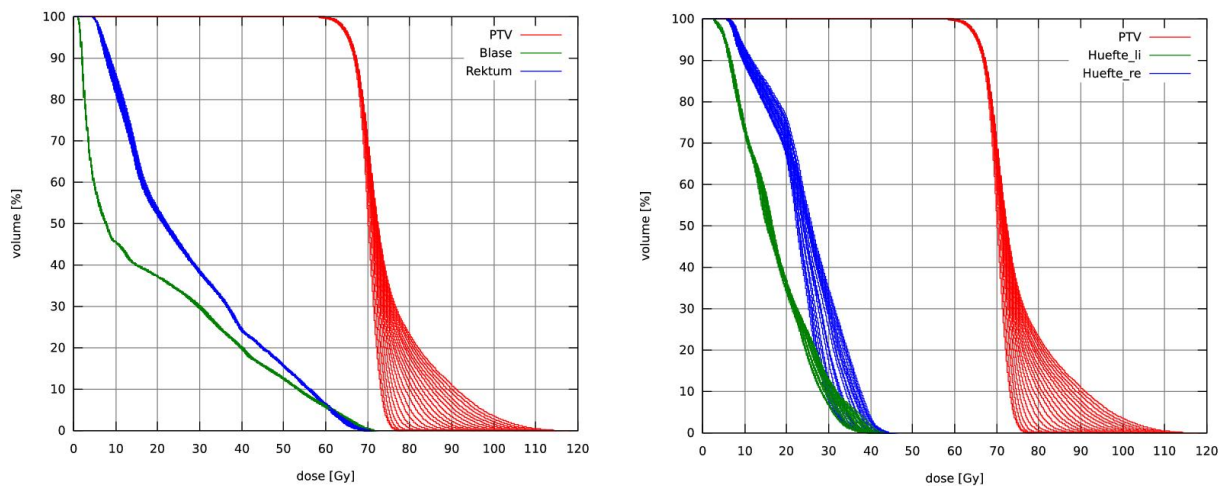


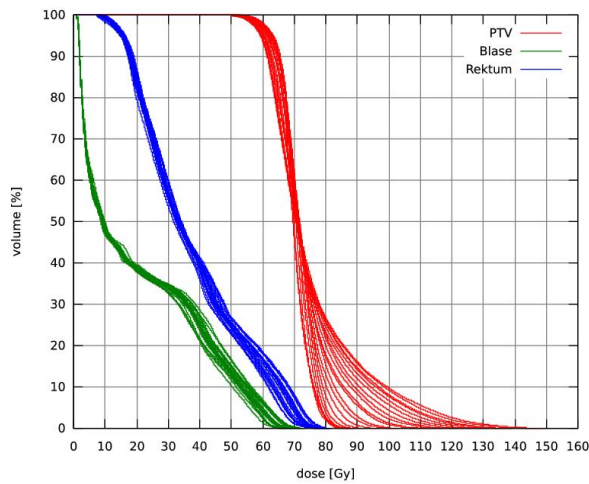
Abbildung 3.22: Verteilung der Dosisdifferenzen innerhalb des Zielvolumens. Die Abweichungen wurden für jedes Voxel berechnet und in einem Histogramm zusammengefasst. Links: Vergleich von IKO und DMCO beim Primus[®] Beschleuniger. Rechts: DMCO mit Primus[®] und Synergy[®].



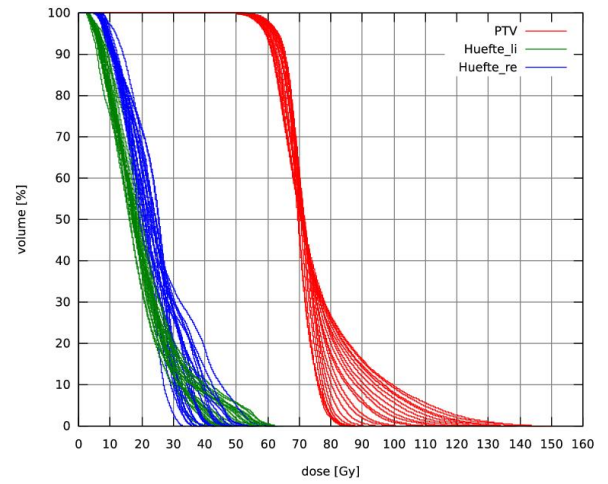
(a) PTV, Blase und Rektum.

(b) PTV, linker und rechter Hüftkopf.

Abbildung 3.23: DVHs der Dosisescalationsstudie: Fluenzoptimierung mit IKO.

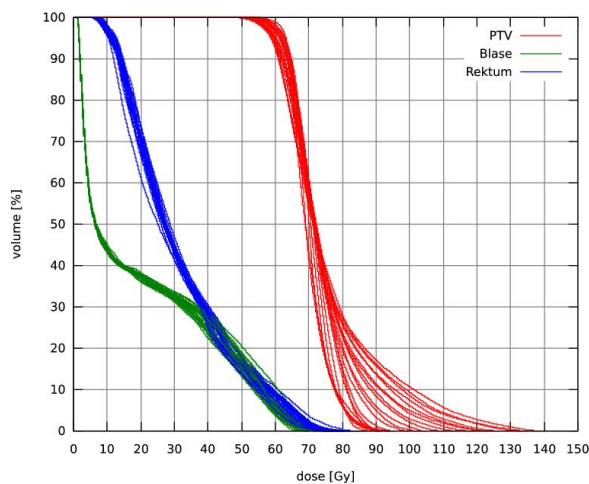


(a) PTV, Blase und Rektum.

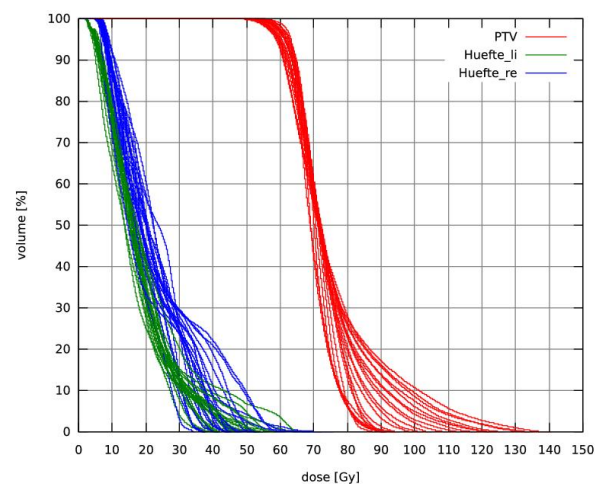


(b) PTV, linker und rechter Hüftkopf.

Abbildung 3.24: DVHs der Dosisescalationsstudie: DMCO-Optimierung für den Primus[®] Beschleuniger.



(a) PTV, Blase und Rektum.



(b) PTV, linker und rechter Hüftkopf.

Abbildung 3.25: DVHs der Dosisescalationsstudie: DMCO-Optimierung für den Synergy[®] Beschleuniger.

3.3.3 Modell von Yang und Xing

3.3.3.1 Untersuchung geeigneter strahlenbiologischer Modellparameter

Wie in Kapitel 2.3.7 beschrieben, existieren zahlreiche Untersuchungen zu den strahlenbiologischen Parametern bei der Prostata. Welche davon sich am besten für eine Optimierung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit nach dem Modell von Yang und Xing eignet, sollte in dieser Studie herausgefunden werden. Dafür wurden die Parametersätze von King [63], Levegrün [68], Brenner [22], Wang [119], Nahum [80], D’Souza [36] und Luxton [74] (siehe Tabelle 2.2) genauer betrachtet.

Gemäß Gleichung 2.54 wurde jeweils eine Dosisvorgabe berechnet. Da als Grundlage für diese Studie eine ^{18}F -Cholin PET Bildgebung zur Verfügung stand, wurden die klonogene Zelldichte ρ und die Proliferationsrate γ in Abhängigkeit von der Signalintensität variiert. Da es keine Untersuchungen gibt, die eine Korrelation von α oder α/β mit der Aufnahme von ^{18}F -Cholin herstellen, wurden die in den verschiedenen Veröffentlichungen genannten Werte für α und α/β lediglich als konstante Parameter verwendet. Die angegebene Bandbreite wurde nicht berücksichtigt. Zur Zellproliferation standen nur die Daten von Haustermans et al. [53] zur Verfügung, daher wurde bei allen Parametersätzen für T_{pot} eine Bandbreite von 16 bis 170 Tagen verwendet und ein Referenzwert von 42 Tagen. Die Anzahl klonogener Zellen im Tumor wurde gemäß dem in den jeweiligen Arbeiten angegebenen Bereich variiert. War lediglich ein Wert beschrieben, so blieb dieser konstant. Waren gar keine Informationen zur Anzahl der Zellen angegeben, so wurden die von Nahum et al. [80] angegebenen Werte verwendet: $1 \cdot 10^6 - 1 \cdot 10^7$ mit einem Referenzwert von $3 \cdot 10^6$.

Um eine Dosisverschreibung nach dem Modell von Yang und Xing zu erstellen muss auch eine Referenzdosis D_{ref} angegeben werden. Wie in Kapitel 2.3.6 beschrieben, kann diese frei gewählt werden. Eine für einen kurativen Therapieansatz klinisch verwendete Dosis kann als Orientierungspunkt verwendet werden. Um die unterschiedlichen Parametersätze vergleichen zu können, wurde hier die Referenzdosis so gewählt, dass sich jeweils eine TCP von etwa 99% ergibt. Je nach zu Grunde liegenden Parametern ergaben sich dadurch teilweise sehr hohe Werte für D_{ref} , und somit auch sehr hohe Werte in der Dosisverschreibung (siehe Tabelle 3.14). Abbildung 3.26 verdeutlicht dieses Ergebnis.

Da der Parametersatz von Nahum insgesamt zu der niedrigsten Dosisvorgabe führt, wurde dieser als am geeignetsten für eine Optimierung der TCP betrachtet. Eine Verwendung anderer Parameter würde Dosisverschreibungen von teilweise weit über 100 Gy zur Folge haben, was deutlich über den derzeit in der klinischen Routine verwendeten Werten liegt. Die Grenzen für die Abbildung des SUV-Wertes auf die Parameter des LQ-Modells wurden also wie folgt definiert:

	D_{ref}	D_{min}	D_{max}	TCP
King	100 Gy	96,6 Gy	107,1 Gy	99,2%
Levegrün	170 Gy	161,2 Gy	199,5 Gy	98,1%
Brenner	300 Gy	275,8 Gy	347,5 Gy	97,1%
Wang	140 Gy	134,2 Gy	151,9 Gy	99,5%
Nahum	100 Gy	94,9 Gy	107,8 Gy	99,5%
D'Souza	120 Gy	100,9 Gy	115,9 Gy	99,8%
Luxton	140 Gy	133,6 Gy	150,2 Gy	99,5%

Tabelle 3.14: Ergebnisse der Studie zur Untersuchung geeigneter strahlenbiologischer Modellparameter. Dargestellt sind die nötige Referenzdosis D_{ref} , sowie die minimalen (D_{min}) und maximalen (D_{max}) resultierenden Werte in der Dosisverteilung, die nötig sind, um eine TCP von etwa 99% zu erhalten.

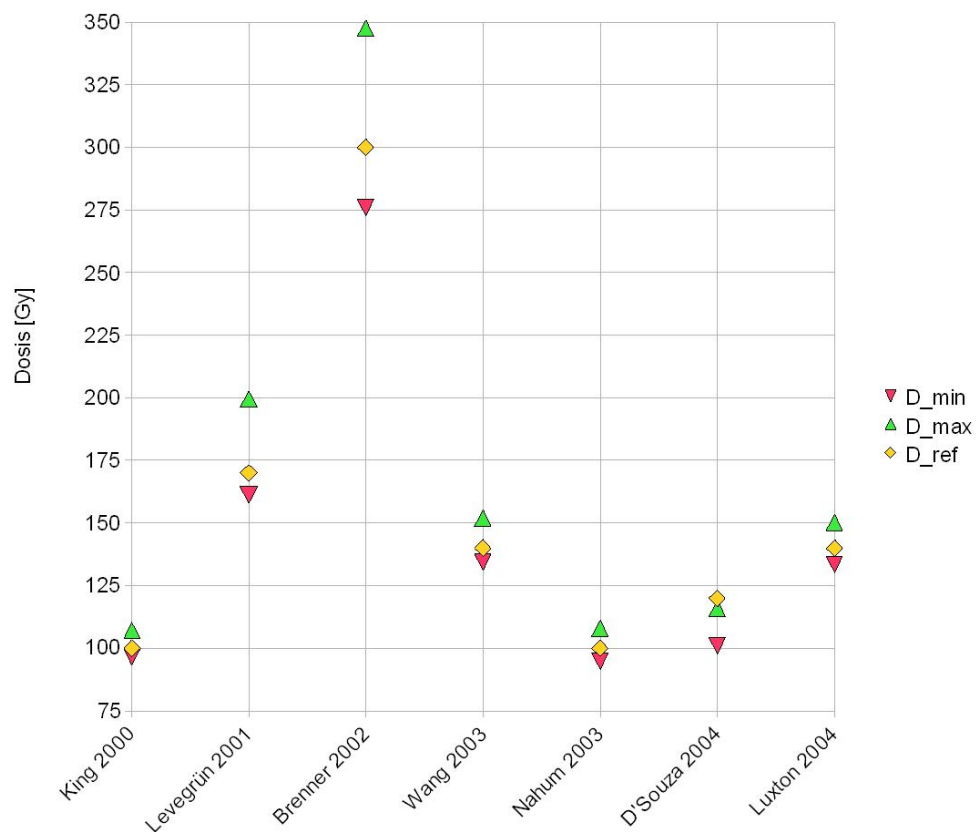
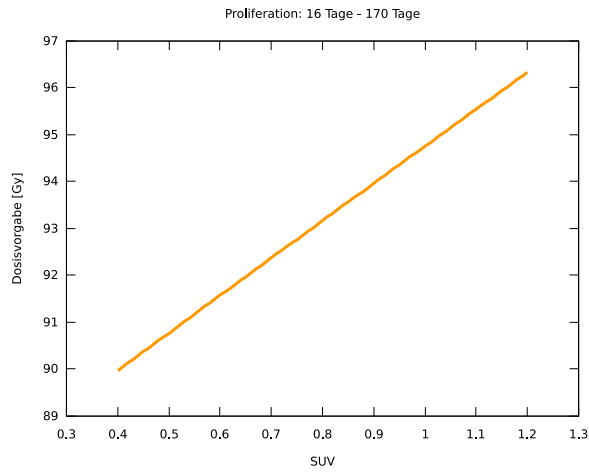


Abbildung 3.26: Untersuchung geeigneter strahlenbiologischer Parameter. Mit dem Modell von Yang und Xing wurden Parametersätze aus verschiedenen Veröffentlichungen verwendet, um eine Dosisvorgabe gemäß Dosepainting by Numbers zu erhalten. D_{ref} wurde dabei so gewählt, dass die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit etwa 99% beträgt. Die resultierenden Werte für die minimale (D_{min}) und maximale (D_{max}) Dosis, sowie die Werte für D_{ref} sind dargestellt.

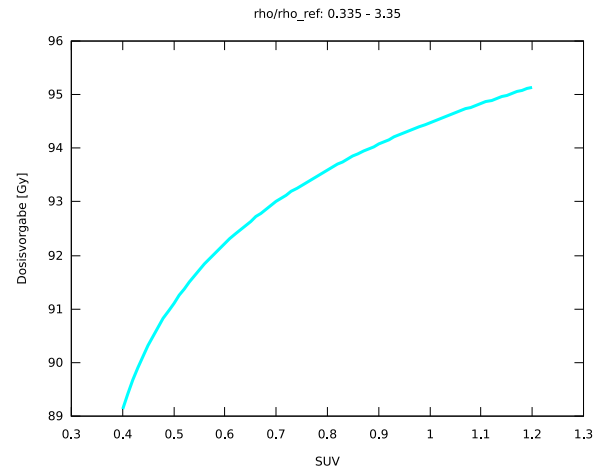
- $\alpha = \alpha_{ref} = 0,26 \text{ Gy}^{-1} = \text{const.}$
- $\alpha/\beta = (\alpha/\beta)_{ref} = 8,3 \text{ Gy} = \text{const.}$
- $0,3 \leq \rho/\rho_{ref} \leq 3,3$, dies entspricht einer Variation der Anzahl klonogener Zellen von $N = 1 * 10^6 - 1 * 10^7$ mit einem Referenzwert von $N = 3 * 10^6$
- $\ln(2)/16 \text{ Tage} \leq \gamma \leq \ln(2)/170 \text{ Tage}$; $\gamma_{ref} = \ln(2)/42 \text{ Tage.}$

Die Abhängigkeit der vorgegebenen Dosis von ρ und γ , welche sich aus Formel 2.54 ergibt, wurde in den Abbildung 3.27(a) und 3.27(b) dargestellt. Hierfür wurde jeweils einer der Parameter auf seinen Referenzwert gesetzt, während der andere variiert wurde. Beide Male ergibt sich eine Dosisänderung im Bereich von etwa 6 Gy. Wenn sowohl ρ als auch γ variiert werden, ergibt sich der in Abbildung 3.27(e) dargestellte Zusammenhang. Auch wenn die Strahlensensitivität α sowie das Verhältnis aus α und β aus den zuvor beschriebenen Gründen bei dieser Studie konstant blieben, wurde dennoch, der Vollständigkeit halber, ihre Auswirkung auf die Dosisverschreibung untersucht. Auch dafür wurden jeweils die nicht betrachteten Parameter auf ihre Referenzwerte gesetzt. Die Variation von α und α/β erfolgte in der gesamten Bandbreite der in der Literatur angegebenen Parameter (siehe Tabelle 2.2). Wie man in Abbildung 3.27(c) und 3.27(d) erkennen kann, hat insbesondere die Strahlensensitivität α sehr große Auswirkungen auf die zur Tumorkontrolle nötige Dosis. Dies erklärt auch die teilweise sehr hohen Dosiswerte (siehe Tabelle 3.14), die bei den unterschiedlichen Parametersätzen nötig sind, um eine hohe TCP zu erreichen.

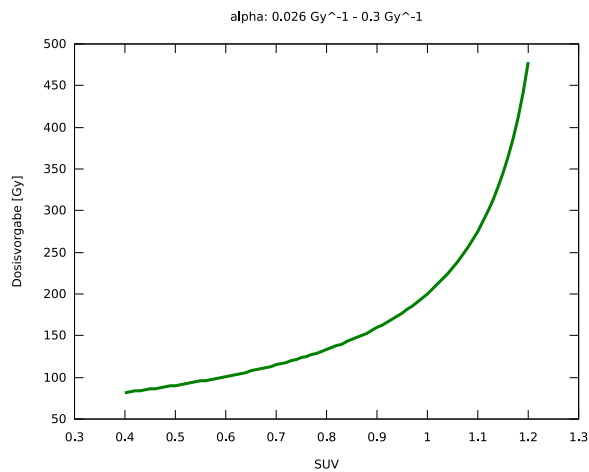
Die für eine TCP von etwa 99% nötige Dosis ist, selbst bei Verwendung der Parameter von Nahum, mit 94,9 – 107,8 Gy sehr hoch im Vergleich zu momentan klinisch applizierten Dosen bei der Prostata. Um eine Dosisvorgabe zu erhalten, die näher an gebräuchlichen Werten (siehe Kapitel 2.3.2) liegt, wurde die Referenzdosis D_{ref} von 100 Gy auf 92 Gy abgesenkt. Damit ergaben sich für D_{min} und D_{max} 87,1 Gy bzw. 99,3 Gy. Der nichtlineare Zusammenhang von SUV-Werten und Dosis ist in Abbildung 3.28 dargestellt. Abbildung 3.29 zeigt die TCP pro Voxel für diese Dosisverschreibung. Obwohl die TCP aller einzelnen Voxel über 99,9993% lag, ergab sich dennoch für den gesamten Tumor eine TCP von 94,7%. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass sich die Gesamt-TCP gemäß Gleichung 2.45 multiplikativ aus den TCP-Werten der einzelnen Volumenelemente zusammensetzt.



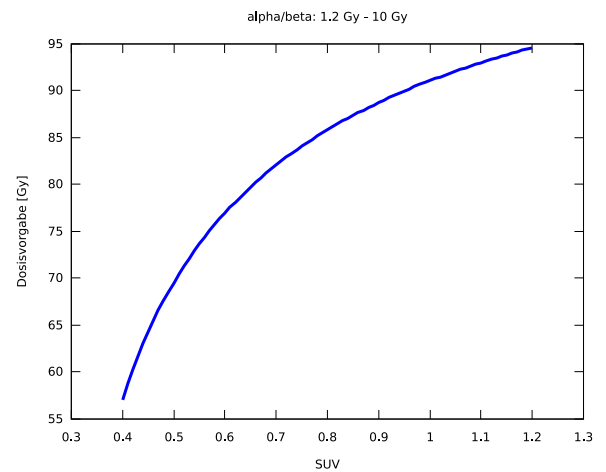
(a) Variation von γ .



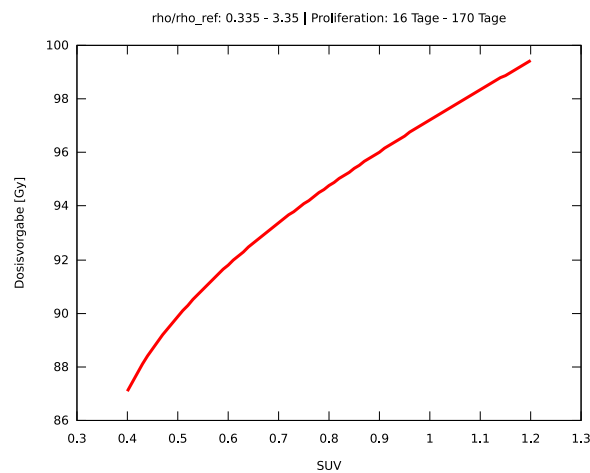
(b) Variation von ρ .



(c) Variation von α .



(d) Variation von α/β .



(e) Gleichzeitige Variation von γ und ρ .

Abbildung 3.27: Abhängigkeit der Dosisvorgaben von den strahlenbiologischen Parametern.

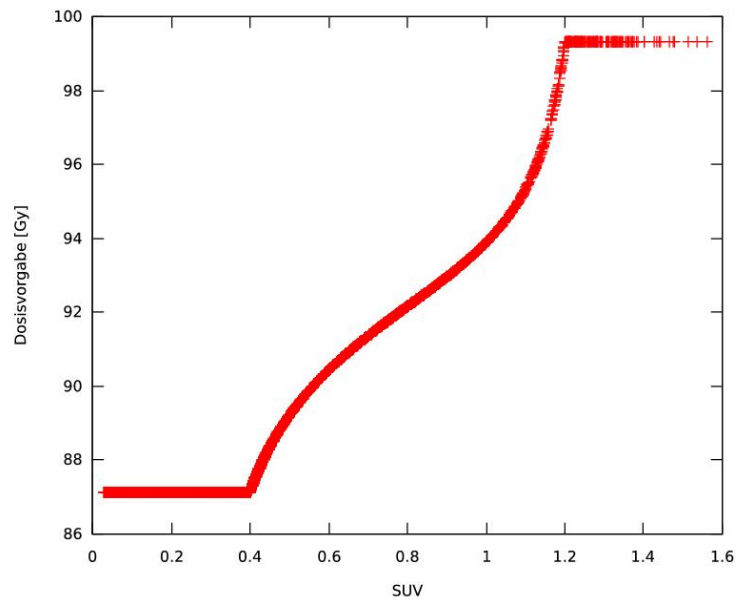


Abbildung 3.28: Nichtlinearer Zusammenhang von SUV und Dosis nach Anwendung des Modells von Yang und Xing.

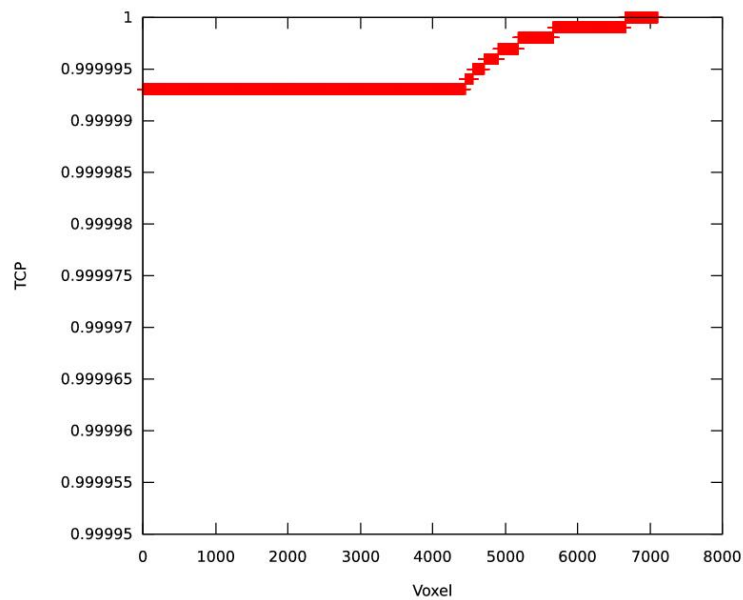


Abbildung 3.29: Die Gesamt-TCP setzt sich aus den einzelnen Beiträgen aller Voxel zusammen. Selbst wenn die einzelnen TCP-Werte allesamt nahe 100% sind, ergibt sich dennoch eine Gesamt-TCP von lediglich 94,7%.

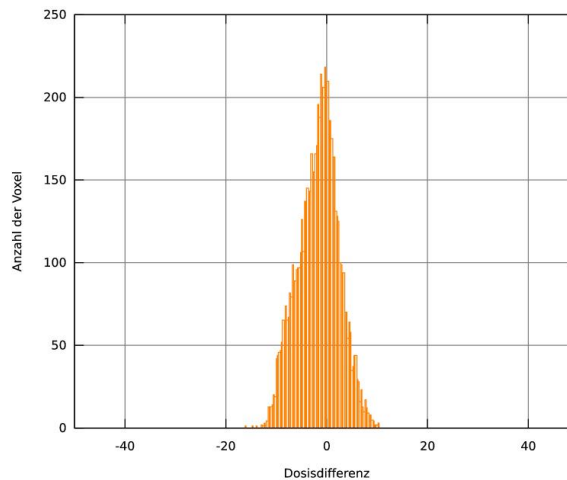


Abbildung 3.30: Histogramm der Dosisdifferenzen von vorgegebener und geplanter Dosis. Die nach dem Modell von Yang und Xing berechnete Dosisvorgabe führt zu einer TCP von 94,7%. Aufgrund der Abweichungen von der Solldosis ergibt sich für die geplante Dosisverteilung lediglich eine TCP von 73,5%.

3.3.3.2 Optimierung und Evaluation

Mit der im vorigen Kapitel beschriebenen Dosisvorgabe auf Basis der strahlenbiologischen Parameter von Nahum [80], wurde eine Optimierung durchgeführt. Die Vorgehensweise war dabei analog zu der beim Linearmodell. Als Penalty-Faktoren wurden für das PTV 70000 und für Rektum und UT-Margin 0,0008 bzw. 0,002 verwendet. Die Planung wurde mit DMCO für die 0,4cm breiten Lamellen des Synergy[®] Beschleunigers durchgeführt, da dieser Plan, wie im folgenden Abschnitt 3.4 beschrieben, mit Gafchromic[®] Filmen dosimetrisch verifiziert werden sollte.

In Abbildung 3.30 ist die Verteilung der voxelweisen Abweichungen der geplanten Dosis von der Dosisvorgabe als Dosisdifferenzhistogramm dargestellt. Der Mittelwert dieser Verteilung liegt bei $-1,64$ Gy, die Standardabweichung beträgt $\pm 4,02$ Gy. Aus diesen Abweichungen resultiert auch eine geringere Tumorkontrollwahrscheinlichkeit von 73,5% nach der Optimierung (bei der Dosisvorgabe betrug die TCP 94,7%).

Für die später folgende Filmdosimetrie wurde der Plan an Oncentra[®] MasterPlan übertragen und dort die Dosis berechnet. Abbildung 3.31 zeigt die Dosisverteilung in drei transversalen Schichten, sowie im sagitalen und coronaren Schnitt.

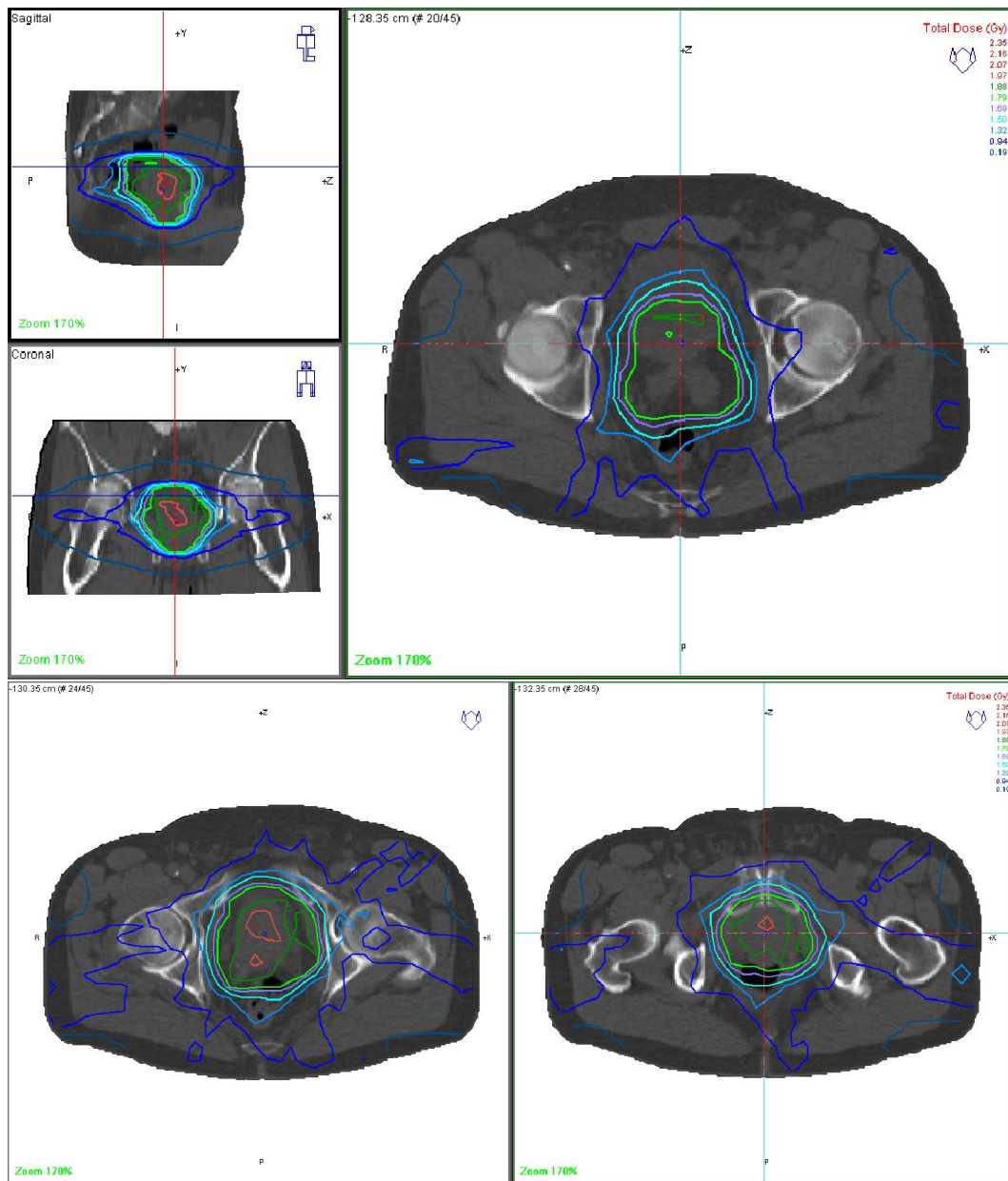


Abbildung 3.31: Dosisverteilung nach DPBN-Optimierung mit dem Modell von Yang und Xing. Sagittaler und coronarer Schnitt (links oben) sowie transversale Schichten (1cm caudal, 1cm cranial und 3cm cranial bezüglich des z-Strahls).

3.4 Dosimetrische Verifikation

Wie in Kapitel 2.4 beschrieben wurde an dem im Klinikum Regensburg verwendeten Synergy® Linearbeschleuniger eine Filmverifikation durchgeführt. Als IMRT-Plan wurde der nach dem Modell von Yang und Xing berechnete DPBN Plan (siehe Kapitel 3.3.3) verwendet. In das Beckenphantom wurden dabei 3 Filme in den Schichten

- 1 cm caudal
- 1 cm cranial
- 3 cm cranial

bezüglich des z-Strahls eingebracht. Auf eine Messung im Isozentrum (ISO) wurde verzichtet, da bei diesem Beschleuniger im ISO die Grenze zwischen zwei Leafpaaren verläuft, was die Ergebnisse verfälschen würde.

Abbildung 3.32 zeigt den belichteten Film in der Schicht 1cm cranial im Original, sowie nach Extraktion des roten Farbkanals und Anwendung der Korrekturen. Abbildungen 3.33, 3.34 und 3.35 zeigen für die drei verifizierten Schichten jeweils den Film und die zugehörige Dosis, sowie die Rechnung von Oncentra® MasterPlan und die zugehörige Dosis. Im Vergleich erkennt man, dass die jeweiligen Dosisverteilungen recht gut übereinstimmen. Der Helligkeitsunterschied zwischen Film und Rechnung in dieser Darstellung rührt daher, dass bei der Bestrahlung des Phantoms die Gesamtdosis verringert werden musste. Laut Rechnung hätte sich im ISO eine Dosis von 2,82 Gy ergeben, die Dosistreppe erlaubt jedoch maximal 2,63 Gy, daher wurde die Gesamtdosis sicherheitshalber auf 2,2 Gy gesenkt. Der daraus resultierende Faktor wurde für die Auswertung in Verisoft zwar wieder berücksichtigt, jedoch gleicht das Programm die Helligkeit der Bilder nicht wieder an.

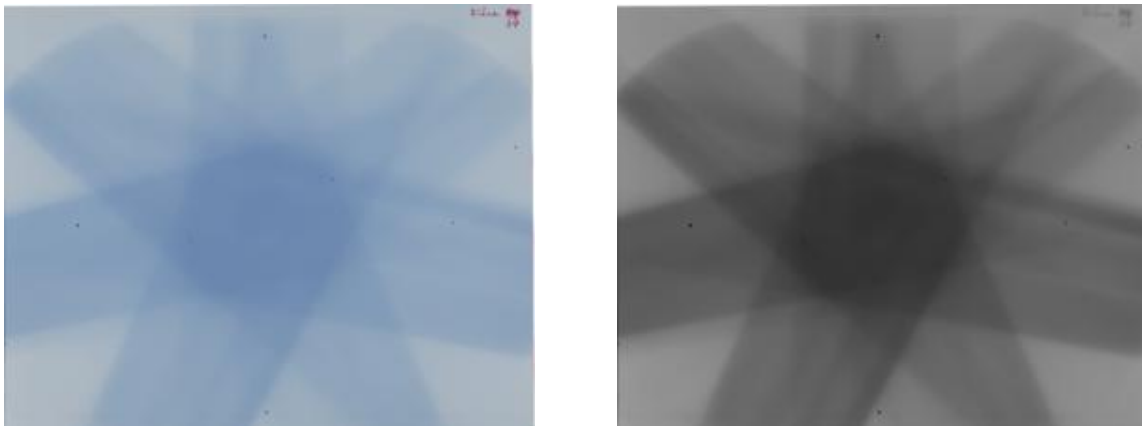


Abbildung 3.32: Originalbild in 48 Bit Farbe (links) und extrahierter roter Farbkanal in 16 Bit Graustufen (rechts).

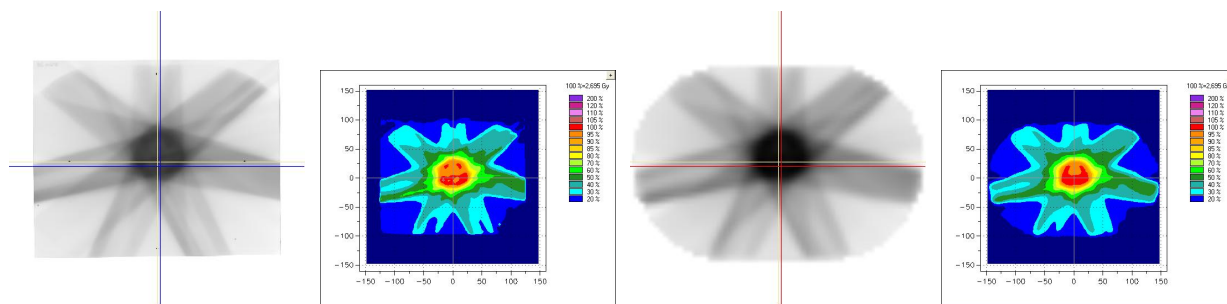


Abbildung 3.33: Ergebnisse der Filmdosimetrie, Schicht 3cm cranial. Von links: Film, gemessene Dosis, Rechnung, gerechnete Dosis.

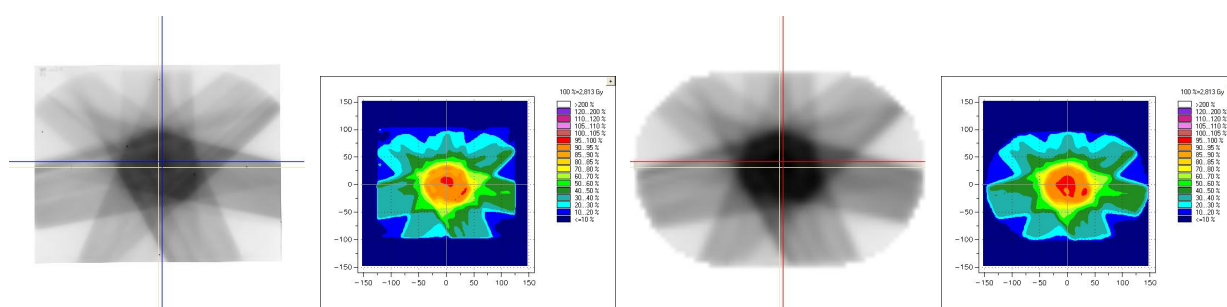


Abbildung 3.34: Ergebnisse der Filmdosimetrie, Schicht 1cm cranial. Von links: Film, gemessene Dosis, Rechnung, gerechnete Dosis.

Bei den Profilen (Abbildungen 3.36, 3.37 und 3.38) bezieht sich die blaue Linie auf den Film, die rote auf die Rechnung. Vor allem in den beiden cranialen Schichten erkennt man deutlich die Modulation im Hochdosisbereich des PTV, die aus der inhomogenen Dosisvorgabe beim DPBN resultiert. Desweiteren sieht man die gute Übereinstimmung von gemessener und berechneter Dosis, große Abweichungen ergeben sich lediglich in den Randbereichen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Phantom und Film unterschiedliche Abmessungen haben, dadurch ragt der Film teilweise über die Höhe des Phantoms hinaus oder reicht in der Breite nicht bis zum Rand des Phantoms. Diese Abweichungen sind also vernachlässigbar. Im relevanten Bereich beträgt die relative Differenz größtenteils weniger als 2%.

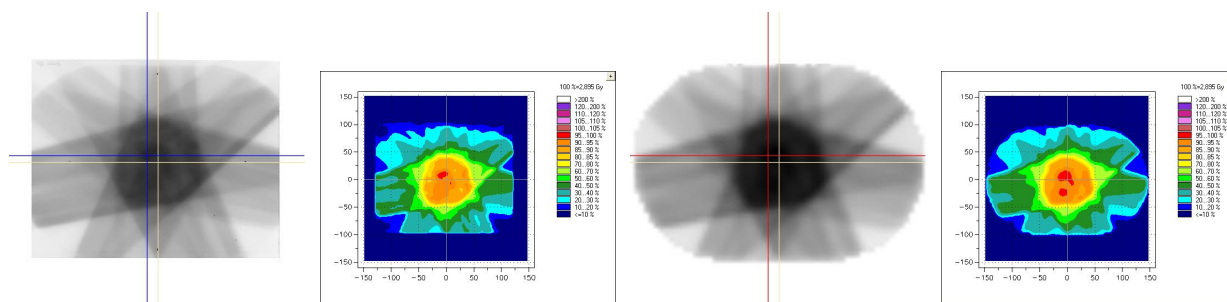


Abbildung 3.35: Ergebnisse der Filmdosimetrie, Schicht 1cm caudal. Von links: Film, gemessene Dosis, Rechnung, gerechnete Dosis.

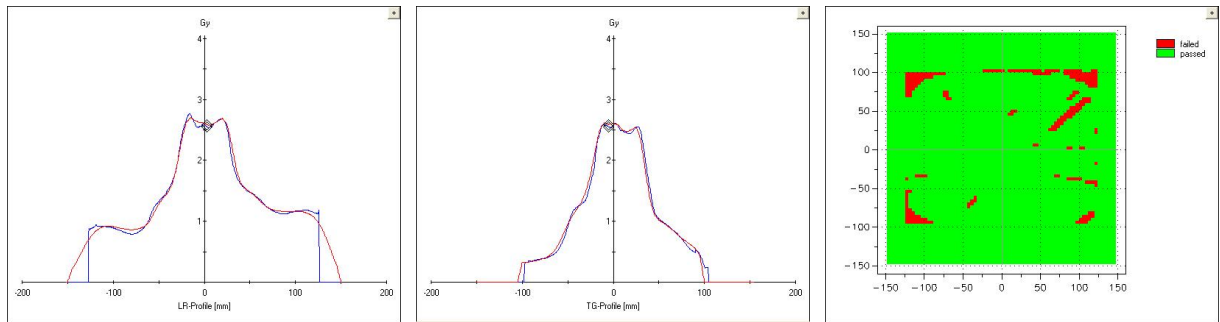


Abbildung 3.36: Ergebnisse der Filmdosimetrie, Profile und Gamma-Index, Schicht 3cm cranial. Von links: horizontales Profil (LR), vertikales Profil (TG), Gamma-Plot.

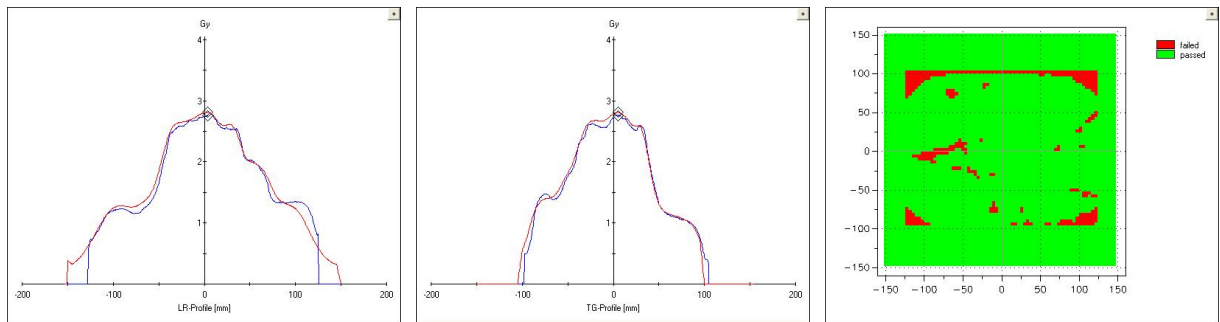


Abbildung 3.37: Ergebnisse der Filmdosimetrie, Profile und Gamma-Index, Schicht 1cm cranial. Von links: horizontales Profil (LR), vertikales Profil (TG), Gamma-Plot.

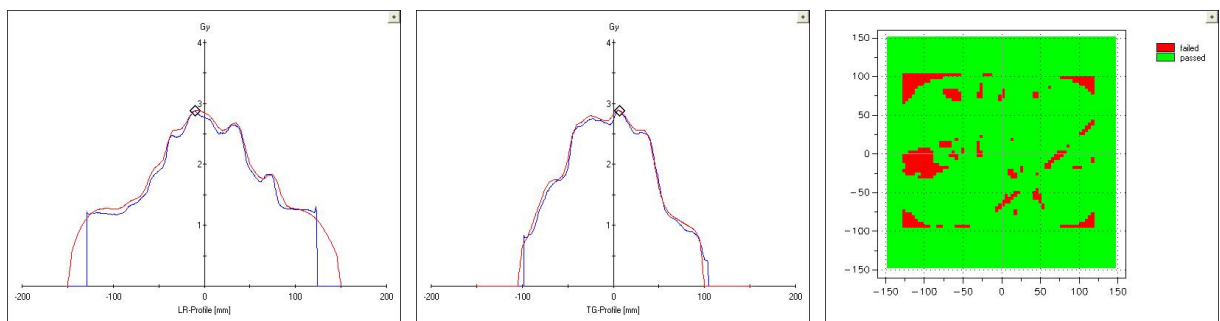


Abbildung 3.38: Ergebnisse der Filmdosimetrie, Profile und Gamma-Index, Schicht 1cm caudal. Von links: horizontales Profil (LR), vertikales Profil (TG), Gamma-Plot.

Dies spiegelt sich auch im Gamma-Plot wieder. Alle Dosispunkte welche das Kriterium erfüllen (*passed*), werden hier grün dargestellt, die Punkte die das Kriterium verfehlen (*failed*) in rot. Als Parameter [73] für die Gamma-Auswertung wurden mit 4 mm *distance-to-agreement* und 3% *dose difference* dieselben Parameter verwendet, die zur Zeit auch am Klinikum Regensburg bei IMRT-Verifikationen in der Routine angewendet werden. In den drei gemessenen Schichten haben jedoch zwischen 13% und 20% der Dosispunkte das Gamma-Kriterium verfehlt. Auch dies liegt in den unterschiedlichen Abmessungen von Film und Phantom begründet, die in den Randbereichen zu großen Differenzen führen. Verkleinert man den Bereich der Gamma-Auswertung, so ergeben sich lediglich 5% bis 10% abgelehnte Dosispunkte.

Kapitel 4

Diskussion und Ausblick

Bei dieser Arbeit wurde die biologische Optimierung von Dosisverteilungen mit der direkten Monte Carlo Optimierungsmethode DMCO untersucht. Die Biologie gewinnt in der Strahlentherapie zunehmend an Bedeutung. Man versucht, Erkenntnisse über den funktionellen Aufbau von Organen bei der Optimierung auszunutzen. Durch die Verwendung der gEUD in der Zielfunktion kann man etwa die Reaktion von Dosis auf Gewebe berücksichtigen. Die Wirkung von ionisierender Strahlung auf eine Zelle wird durch das Linearquadratische Modell beschrieben. Aus diesem kann eine Tumorkontrollwahrscheinlichkeit hergeleitet werden, die von einigen intrinsischen Parametern des Tumors abhängt, etwa von der klonogenen Zelldichte, von der Strahlensensitivität, von der Reparaturfähigkeit oder von der Zellteilungsrate. Man muss davon ausgehen, dass diese Parameter eine heterogene Verteilung aufweisen, da es sich bei einem Tumor nicht um ein homogenes Gebilde handelt [18]. Moderne Methoden zur funktionellen Bildgebung wie PET, SPECT, MRS oder fMRI können Informationen über die räumliche Verteilung der strahlenbiologischen Parameter liefern. Die Miteinbeziehung derartiger Erkenntnisse kann zur biologisch adaptierten Bestrahlungsplanung im Sinne von Dosepainting by Numbers führen. Dabei wird eine heterogene Dosisverteilung voxelweise vorgegeben, was eine individuelle Therapie auf Basis der funktionellen Eigenschaften des Tumors ermöglicht.

Kommerzielle Planungssysteme bieten zur Zeit noch kaum Möglichkeiten für eine Optimierung unter Berücksichtigung von biologischen Eigenschaften. Am Uniklinikum Regensburg wird seit ei-

nigen Jahren ein eigenes Bestrahlungsplanungssystem (IKO) stetig weiterentwickelt. Dieses beruht auf dem Konzept der inversen Kernel, welche mittels einer Monte Carlo Simulation berechnet werden, wodurch IKO über eine sehr hohe Präzision bei der Dosisberechnung verfügt. Seit 2008 gibt es mit DMCO eine Weiterentwicklung des Programms, welche das von Shepard et al. [104] vorgestellte Konzept der direkten Aperturoptimierung beinhaltet. Mit der Einführung dieser Methode wurde auch Simulated Annealing als Optimierungsalgorithmus verwendet. Durch dieses hauseigene Planungssystem ist es möglich, Optimierungsmethoden anzuwenden, die in kommerziellen Systemen nicht zur Verfügung stehen.

Zunächst wurden jedoch einige Studien an DMCO selbst durchgeführt. Da bei DMCO die Anzahl der Aperturen pro Einstrahlrichtung vor einer Optimierung festgelegt werden muss, wurde die Planqualität in Abhängigkeit von der Segmentzahl untersucht. Diese bestimmt maßgeblich die nötige Behandlungszeit, die sowohl aus wirtschaftlicher Sicht, als auch im Hinblick auf den Patienten möglichst kurz gehalten werden sollte. Dabei stellte sich heraus, dass bei den beiden untersuchten Fällen, Prostata und Carpet Phantom, eine Zahl von 5 Segmenten pro Feld ausreicht, um eine gute Planqualität zu erreichen. Es zeigte sich jedoch auch, dass eine Reduktion der Segmentzahl beim Carpet Phantom deutlichere Auswirkungen hat, als bei der Prostata. Beim hufeisenförmigen Zielvolumen des Carpet Phantoms handelt es sich um eine, im Vergleich zur Prostata, komplexe Struktur. Man kann jedoch auf Grund dieser Ergebnisse nicht ausschließen, dass eine Zahl von 5 Segmenten pro Einstrahlrichtung bei noch komplexeren Zielvolumina, wie sie beispielsweise bei Head&Neck Fällen auftreten können, nicht mehr ausreicht. Hierfür müssten weitergehende Untersuchungen an verschiedenen Tumorentitäten durchgeführt werden.

Der Vergleich von DMCO mit IKO zeigte, dass DMCO beim Carpet Phantom eine Verbesserung der Planqualität in Bezug auf das OAR erreichen kann. Im Falle der Prostata ergaben sich jedoch nahezu identische Pläne. Auch hier scheint also die Form des Zielvolumens eine Rolle zu spielen. Bei der einfachen Geometrie der Prostata erreicht das mit einem Gradientenverfahren arbeitende IKO die gleiche Planqualität wie DMCO mit seinem Simulated Annealing Algorithmus. Vorteile für DMCO zeigen sich, wenn die Komplexität der Strukturen, etwa hin zu konvexeren Geometrien, steigt.

Bei der Studie zur Verbesserung der Performance von DMCO wurde die Auflösung der Dosismatrix reduziert (*reduced resolution technique*, RRT). Motivation hierfür war unter anderem, dass eine Möglichkeit zur Reduzierung des Speicherbedarfs für die inversen Kernel gefunden werden sollte, denn die Größe der IK-Dateien verhindert eine Anwendung von Quasi-IMAT in größeren Patientenvolumina. Bei der RRT ergab sich eine Einsparung an Speicherplatz um einen Faktor von etwa 10, wenn man statt 4mm eine Voxelgröße von 16mm verwendet. In der gleichen Größenordnung waren die Zeitersparnisse bei Kernelberechnung und Optimierung. Jedoch konnte beobachtet werden, dass sich die Planqualität bei der RRT teilweise deutlich verschlechtert. Von Alvarez et al. [7] wurde dieses Verfahren mit einer weiteren Möglichkeit zur Einsparung von Speicherbedarf und Rechenzeit verglichen, der so genannten Standardabweichung-Degradationstechnik verglichen. Bei der SDDT (*standard deviation degradation technique*) wird die Standardabweichung bei der Kernelberechnung mit XVMC, also die Anzahl der simulierten Teilchen, variiert. Auch diese Methode führte zu einer Verkleinerung der IK-Dateien; bei einer Standardabweichung von 15% ergab sich eine 286 MB große Kerneldatei, im Vergleich zu 1314 MB bei 5%. Die zur Optimierung nötigen Rechenzeiten blieben davon jedoch nahezu unberührt (76 Minuten bei einer Standardabweichung von 15%, 79 Minuten bei 5%). Es konnte gezeigt werden, dass sich bei der SDDT, im Gegensatz zur RRT, die Planqualität nahezu nicht verschlechtert. Vor diesem Hintergrund kann die RRT nicht für die Anwendung bei Quasi-IMAT empfohlen werden. Auf Grund der deutlichen Zeitersparnis bei der Optimierung ergeben sich jedoch andere mögliche Einsatzgebiete, etwa wenn verschiedene Optimierungsparameter getestet werden sollen.

Die schlechteren Ergebnisse der RRT können teilweise auf eine räumliche Verschiebung der Dosisverteilung zurückgeführt werden. Betrachtet man die Abbildungen 3.11(a) und 3.11(c) genauer, so erkennt man, dass die Dosisverteilung bei einer Auflösung von 32×32 nach rechts unten verschoben ist. Dies liegt daran, dass bei der Zuordnung eines Voxels zu einem VOI zeilenweise vorgegangen wird. Dadurch wird ein Voxel, welches sich zum Großteil im PTV befindet, dennoch einem anderen Volumen zugeordnet, falls seine linke obere Ecke außerhalb des Zielvolumens liegt. Umgekehrt wird ein Voxel, dessen linke obere Ecke sich gerade noch im PTV befindet, zum Zielvolumen gezählt, auch wenn es in weiten Teilen in einem Risikoorgan liegt.

Die anhand von 100 Optimierungsläufen unter identischen Ausgangsvoraussetzungen durchgeführte Untersuchung des Suchraums zeigte, dass die Ergebnisse von DMCO zu einem gewissen Grad konsistent sind, die Standardabweichungen zum Mittelwert betrugen für keines der betrachteten Evaluationskriterien mehr als 3%. Es ergaben sich jedoch etwa bei den Scorewerten maximale Abweichungen von bis zu 7%. Inwieweit dies in der stochastischen Natur von Simulated Annealing begründet ist, oder ob dies wegen der hochgradig degenerierten Struktur der Energielandschaft zustande kommt, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden. Man sollte sich jedoch dieser Effekte bewusst sein, wenn man etwa zwei sehr ähnliche Optimierungsergebnisse miteinander vergleicht.

Eine Optimierung mit der gEUD bietet nicht nur den Vorzug, dass damit die biologischen Eigenschaften von Gewebe berücksichtigt werden, sondern stellt für den Optimierungsalgorithmus selbst einen Vorteil dar. Wu et al. [126] schlussfolgerten in ihrer Arbeit, dass mit der gEUD eine bessere Planqualität im Vergleich zur physikalischen Optimierung erreicht werden kann. Dies führten sie darauf zurück, dass der Suchraum durch die Verwendung der gEUD vergrößert wird, wodurch sich eine größere Zahl möglicher Lösungen ergibt. Zudem ermöglicht die gEUD ein Begrenzen der mittleren Dosis, indem $a = 1$ gesetzt wird. Mit Dosis–Volumen Constraints ist dies nicht möglich und könnte allenfalls näherungsweise realisiert werden.

Für die Integration einer gEUD–basierten Zielfunktion war der Optimierungsalgorithmus von DMCO, Simulated Annealing, von großem Vorteil. Dieser stellt, anders als etwa Gradientenverfahren, welche differenzierbare Zielfunktionen benötigen, keine besonderen Ansprüche an die zu minimierende Funktion. Eine Implementierung der biologischen OF stellte somit keine größere Schwierigkeit dar. An einem Prostatafall wurde die gEUD Zielfunktion getestet. In der Literatur besteht keine Einigkeit (siehe Tabelle 2.1) über die Werte für den Parameter a , der als einziger organspezifischer Parameter in die gEUD eingeht. Daher wurde mittels einer Pseudo–Pareto Studie ein geeigneter Wert für a von -24 ermittelt, der einen guten Kompromiss zwischen Risikoorganschonung und Homogenität im Zielvolumen darstellt. Zwar führt auch dieser zu einer vergleichsweise heterogenen Dosisverteilung im PTV, jedoch konnte auch durch eine Erhöhung von a auf bis zu -50 keine nennenswerte Verbesserung im Zielvolumen erreicht werden. Derselbe Wert für

a wurde auch von Søvik et al. [109] durch klinische Auswertung von 35 Prostatafällen gefunden. Obwohl eigentlich alle bei dieser Pseudo–Pareto Studie durchgeführten Optimierungen auf der PEF liegen sollten, war dies für $a = -40$ nicht der Fall. In Anbetracht der Ergebnisse des Konsistenztests kann man dies jedoch durch die statistische Streuung der Scorewerte, die bei verschiedenen Optimierungsdurchläufen auftritt, erklären.

Im Vergleich zur Optimierung mit Dosis– und Dosis–Volumen–basierten Zielfunktionen stellte sich heraus, dass die biologische Optimierung einerseits eine deutlich bessere Schonung der Risikoorgane erreicht, jedoch andererseits im PTV zu einer heterogeneren Dosisverteilung führt. Dieses Verhalten wurde beispielsweise auch von Hartmann [49] oder Wu et al. [126] beobachtet. Die Vermeidung von *hot spots* ist bei gEUD–basierten Zielfunktionen nicht ohne weiteres möglich, denn für große negative Werte von a orientiert sich die gEUD sehr stark in Richtung der minimalen Dosis. Somit werden Dosisüberhöhungen im PTV beim Optimierungsprozess nicht bestraft. Dieses Problem kann nur indirekt gelöst werden, etwa dadurch, dass man das PTV zusätzlich als „virtuelles“ Risikoorgan verwendet [126].

In dieser Arbeit wurde hierfür ein anderer Ansatz gewählt, nämlich die Hybridfunktion. Hier wird die gEUD lediglich für die Risikoorgane verwendet, während für das PTV eine Minimal– und Maximaldosis vorgegeben wird. Dieser Ansatz ist auch in Anbetracht der Kritik, die an der Verwendung der gEUD im Tumor geäußert wird, sinnvoll. Djajaputra und Wu [34] untersuchten in ihrer Arbeit die Beziehung zwischen der gEUD und dem Linearquadratischen Modell und leiteten eine Beziehung zwischen a und den Parametern des LQ–Modells her. Dabei stellten sie fest, dass der gEUD Parameter a stark von der mittleren Dosis einer Dosisverteilung abhängt und folgerten, dass bei der Verwendung des gEUD–Konzepts im Zielvolumen Vorsicht geboten ist.

Beim Vergleich der Planqualität von biologischer, physikalischer und Hybrid OF stellte sich heraus, dass letztere die Vorteile der beiden anderen zu vereinen scheint. Die Dosisverteilung im PTV war nahezu genauso homogen wie bei Optimierung mit der physikalischen Zielfunktion, während die Risikoorgane besser geschont werden konnten als mit der Dosis–Volumen basierten OF. Somit stellt die Hybridfunktion eine vielversprechende Methode zur Optimierung von Prostataplänen mit DMCO dar. Weitere Studien müssten durchgeführt werden, um zu zeigen, ob die Hybridfunktio-

on auch bei anderen Tumorentitäten zu besseren Ergebnissen führt als herkömmliche Methoden.

Neben der Verwendung biologischer Zielfunktionen bietet auch die biologisch adaptierte Bestrahlungsplanung im Sinne von Dosepainting by Numbers die Möglichkeit zur biologischen Optimierung. In dieser Arbeit wurde DPBN an einem Prostatakarzinom demonstriert. Die zu Grunde liegende funktionelle Bildgebung bestand aus einer ^{18}F -Cholin PET Aufnahme.

Da es Hinweise darauf gibt, dass sich Cholin spezifisch in Prostatatumorgewebe anreichert, wurde in einer ersten Studie ein lineares Modell zur Dosisescalation angesetzt. Dem PET-Signal wurde voxelweise je nach Intensität eine Solldosis zwischen 70 Gy und 90 Gy zugeordnet, so dass eine dreidimensionale heterogene Dosisvorgabe entstand. Mit Hilfe der voxelbasierten Zielfunktion wurde die Optimierung durchgeführt. Dabei wurden drei Pläne erstellt: einer mit IKO, jedoch ohne anschließende Segmentierung, ein zweiter mit DMCO für die 1cm breiten Leafs des Primus[®] Beschleunigers, und ein weiterer für die 0,4cm breiten Lamellen des Synergy[®] Beschleunigers. Die Fluenzoptimierung mit IKO wurde hier zum Vergleich herangezogen, weil sie eine idealisierte Lösung darstellt. Da für die Evaluation von gezielt heterogenen Dosisverteilungen herkömmliche DVHs ungeeignet sind, wurden zur Evaluation Dosisdifferenzhistogramme verwendet. Es wurde gezeigt, dass eine Dosismodulation sowohl mit IKO als auch mit DMCO möglich ist. Wie erwartet konnte die Fluenzoptimierung die Dosisverteilung etwas besser nachbilden als DMCO, die Standardabweichung der Dosisdifferenzen betrug $\pm 4,41$, während sie bei den beiden DMCO-Plänen bei $\pm 5,57$ bzw. $\pm 5,86$ lag.

In einer weiteren Studie sollte untersucht werden, wie sich unterschiedliche Dosisescalationen auf das Normalgewebe auswirken. Dazu wurde die obere Dosissschranke zwischen 70 Gy und 110 Gy variiert. Es wurde gezeigt, dass auch bei einer höheren Eskalation die Dosisbelastung im Normalgewebe kontrollierbar bleibt. Mitverantwortlich für dieses positive Ergebnis war vermutlich jedoch auch die Tatsache, dass die Gebiete mit hoher Traceranreicherung recht zentral im Tumor gelegen waren. Lägen die Tracer anreichernden Areale in unmittelbarer Nähe zu einem Risikoorgan, so wäre durchaus denkbar, dass dort eine solch hohe Dosisescalation zu Komplikationen führen würde.

Bis hierhin wurde, weil es das einfachste denkbare Modell darstellt, ein linearer Zusammen-

hang von Aktivität im PET und zu applizierender Dosis angenommen. Bowen et al. [?] untersuchten auch andere funktionale Zusammenhänge zwischen SUV und Dosis, etwa sigmoidale oder quadratische Abbildungen. In der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe des Modells von Yang und Xing [128] eine Dosisvorgabe erstellt, welche in nichtlinearer Weise vom PET-Signal abhängt. Dafür wurde die Höhe der Traceranreicherung mit den Werten der Parameter des Linearquadratischen Modells korreliert. Da die Anreicherung von Cholin mit einer erhöhten Zellteilungsrate in Verbindung gebracht wird, wurde der Parameter γ des LQ-Modells variiert. Unter der Annahme, dass auch eine Dichte von klonogenen Zellen zu einem hohen Signal führt, wurde auch ρ variiert. Da bis jetzt keine Arbeiten bekannt sind, die einen Zusammenhang zwischen α oder α/β und der Aufnahme von Cholin herstellen, wurden diese Parameter konstant gelassen.

Während die Dosisvorgabe eine TCP von 94,7% hatte, war die Wahrscheinlichkeit zur Tumorkontrolle mit 73,5% nach der Optimierung deutlich geringer. Dies liegt zum einen darin begründet, dass die Dosismodulation im Zielvolumen nicht perfekt realisiert werden kann; zum anderen muss auch bedacht werden, dass nicht nur die Abweichung von der Solldosis im PTV beim Optimierungsprozess bestraft wird, sondern auch jegliche von Null verschiedene Dosis im UT-Margin und im Rektum, somit können in den Randbereichen des Zielvolumens unterdosierte Areale entstehen, die womöglich für den Rückgang bei der TCP verantwortlich sind.

Interessanterweise konnte die Dosisvorgabe nach dem Modell von Yang und Xing besser moduliert werden, als die Vorgabe nach dem Linearmodell. Die Standardabweichung war mit $\pm 4,02$ Gy nicht nur geringer als bei den DMCO-Optimierungen (Primus: $\pm 5,57$ Gy, Synergy: $\pm 5,86$ Gy) des Linearmodells, sondern auch geringer als bei der Fluenzoptimierung des Linearmodells ($\pm 4,41$). Ein möglicher Grund hierfür ist der *penumbra sharpening* Effekt. Sollen sehr steile Dosisgradienten (wie hier zwischen PTV und umliegendem Gewebe) moduliert werden, so wird dazu im Randbereich die Dosis überhöht. Das Gewicht für das UT-Margin war, bei der Optimierung der Dosisvorgabe nach dem Modell von Yang und Xing, um den Faktor 10 kleiner, dadurch sollte dieser Effekt hier weniger stark ausgeprägt sein. Zukünftig sollte überlegt werden, ob eine Kombination aus voxelbasierter Zielfunktion im PTV und Dosis-Volumen-basierter OF für die restlichen Strukturen eingesetzt werden könnte.

An dieser Stelle sollte auch erwähnt werden, dass der bei dieser Arbeit angenommene Korrelation zwischen den strahlenbiologischen Parametern des Linearquadratischen Modells und dem SUV-Wert auch jederzeit durch eine komplexere Abbildungsvorschrift ersetzt werden kann. Ein einfacher linearer Zusammenhang wurde hier nur deshalb angenommen, weil genauere Erkenntnisse bezüglich des Zusammenhangs von Traceraufnahme und strahlenbiologischen Eigenschaften fehlen. Könnten neue Bildgebungstechniken oder Fortschritte beim Verständnis der Tumorbilogie genauere Informationen über den funktionellen Zusammenhang zwischen den Parametern α , α/β , γ , ρ und einem Biosignal liefern, so können diese leicht in das Modell integriert werden.

Ein tieferes Verständnis von den Informationen, die sich aus bildgebenden Verfahren erhalten lassen, beginnt sich in letzter Zeit zu entwickeln. Thiele et al. [110] etwa stellten bei der Analyse von FET PET Aufnahmen bei Patienten mit Glioblastom fest, dass nicht etwa der SUV-Wert selbst, sondern das Verhältnis von SUV zu Hintergrund mit dem Ausgang einer Behandlung korreliert ist. Sie führten auch Untersuchungen zur Zeitabhängigkeit der Traceraufnahme durch und bestimmten so genannte *time-activity curves* (TAC). Diese können wichtige Informationen über die Kinetik der Tracer liefern, insbesondere in Bezug auf die Perfussion, welche die Tracerverteilung im Körper maßgeblich mitbestimmen kann.

Untersuchungen in diese Richtung wurden etwa von Thorwarth et al. [112] durchgeführt. Dabei wurden mehrere ^{18}F -FMISO PET-Aufnahmen (bei ^{18}F -FMISO handelt es sich um einen Marker für Hypoxie) bis zu 4 Stunden nach Injektion des Tracers erstellt und für jedes Voxel eine TAC bestimmt. Mit Hilfe eines Kompartimentmodells konnte eine Unterscheidung von Voxeln mit hoher Perfusion auf der einen Seite, und hypoxischen Voxeln auf der anderen Seite vorgenommen werden. In einer weiteren Studie [114] konnte gezeigt werden, dass ^{18}F -FMISO PET-Aufnahmen nicht mit dem Erfolg einer Behandlung korreliert werden können, wenn jedoch anhand dynamischer PET zwischen Perfusion und Hypoxie unterschieden wird, kann eine Korrelation hergestellt werden. Zusätzlich wurde ein phänomenologisches Modell vorgestellt, welches die Parameter aus dem Kompartimentmodell mit der Malignität im Tumor korreliert. Diese Untersuchungen zeigen, dass für einen biologisch sinnvolle Durchführung von DPBN unter Umständen eine kinetische Analyse der Traceranreicherung nötig ist.

Buchert [23] stellte kürzlich eine Methode vor, bei der Aufnahmen von der Tracerkonzentration kombiniert werden mit Informationen über die Perfusion, und daraus eine Darstellung des Tumormetabolismus errechnet werden kann. Weitere solche und ähnliche Untersuchungen könnten in Zukunft dazu führen, dass die Berücksichtigung der individuellen, heterogenen Tumorbiologie Einzug in die Bestrahlungsplanung in der klinischen Routine findet.

Die größten praktischen Hindernisse für eine klinische Umsetzung von Dosepainting by Numbers speziell bei der Prostata dürften die Organbewegung und die Registrierung darstellen. Da es sich bei DPBN um ein hochpräzises Verfahren handelt, muss sichergestellt werden, dass die Dosis auch genau dort ankommt, wo sie benötigt wird. Bei der Prostata spielen sowohl inter- als auch intrafraktionelle Bewegungen eine Rolle. Pinkawa et al. [90] berichteten von interfraktionellen Organverschiebungen, die in allen drei Raumrichtungen über 2cm betragen können. Etwas geringer waren die intrafraktionellen Verschiebungen, jedoch betrugen auch diese bis zu 1,5cm. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Polat et al. [92] gefunden. Für eine Bestrahlung auf Basis biologischer Bildgebung wären solche Verschiebungen sehr problematisch, da hier eine Präzision im Millimeterbereich nötig ist. Eine mögliche Lösung ist die bildgeführte Radiotherapie (*image guided radiation therapy*, IGRT). Nairz et al. [81] etwa konnten zeigen, dass mittels IGRT Lagerungsfehler bei der Prostata auf wenige Millimeter begrenzt werden können. Da bei der Prostata auch Volumen- und Formänderungen auftreten können, stellt die Bildregistrierung hierbei ein Problem dar. Während rigide Registrierungen inzwischen recht gut beherrschbar sind, stellt sich die Situation bei nicht-rigiden Transformationen nach wie vor schwierig dar. Jedoch gibt es auch hierfür Lösungsansätze, etwa der Einsatz von Goldmarkern wie er von van Lin et al. [71] beschrieben wird.

Wegen der heterogenen Dosisverteilung stellt DPBN eine Herausforderung für die Qualitätssicherung dar, denn nicht nur die verabreichte Dosis selbst sollte der geplanten entsprechen, sondern auch deren räumliche Verteilung. In dieser Arbeit wurde zur dosimetrischen Verifikation eines DPBN-Plans die Filmdosimetrie mit Gafchromic[®] EBT Filmen und einem Epson Perfection V700 Flachbettscanner herangezogen. Dabei gab es einige Punkte zu beachten, etwa die Nachdunkelung der bestrahlten Filme, die Lagerung der Filme, die für den Scanner nötige Aufwärmzeit oder Korrektur der Scannerinhomogenität [42, 58, 77]. Dennoch war der Umgang mit Gafchromic[®] Fil-

men vergleichsweise unkompliziert. Da die Filme selbstentwickelnd und weitgehend unempfindlich gegen Tageslicht sind, konnten sie beispielsweise noch vor der Bestrahlung beschriftet werden, was die praktische Handhabung bei der Verwendung mehrerer Filme in unterschiedlichen Schichten vereinfacht. Um die Dreidimensionalität der Dosisverteilung beim DPBN zumindest teilweise berücksichtigen zu können, wurden 2 Filme in den Schichten 1cm caudal, sowie 1cm und 3cm cranial bezüglich des z-Strahls bestrahlt. Dies gibt zwar schon Aufschluss darüber, inwieweit die abgestrahlte Dosisverteilung der dreidimensionalen Dosisverteilung entspricht, idealerweise jedoch wäre bei DPBN eine echte dreidimensionale Verifikation, etwa mittels Geldosimetrie nötig.

Abkürzungsverzeichnis

BMP	beam modulation plane
CC	collapsed cone
CT	computer tomography
DICOM	digital imaging and communications in medicine
DMCO	direct Monte Carlo optimization
DPBN	dose painting by numbers
DVH	Dosis–Volumen–Histogramm
DVO	dose–volume objective
EUD	equivalent uniform dose
FDG	Fluorodeoxyglukose
FET	Fluoroethyltyrosin
fMRI	functional magnetic resonance imaging
gEUD	generalized equivalent uniform dose
GTV	gross target volume
IGRT	image guided radiation therapy
IK	Inverser Kernel
IKO	Inverse Kernel Optimierung
IMFAST®	Segmentierungs–Software
IMRT	intensity modulated radiotherapy
IPTN	intraprostatic tumor nodule
ISO	Isozentrum
LQ–Modell	Linear–quadratisches Modell
MLC	multileaf collimator
MRI	magnetic resonance imaging
MRS	magnetic resonance spectroscopy, Kernspinspektroskopie
MRT	magnetic resonance tomography, Kernspintomographie
OAR	organ at risk
OF	objective function
PB	pencil beam
PEF	pareto efficient frontier
PET	Positrons–Emissions–Tomographie

PTV	planning target volume
ROI	region of interest
RRT	reduced resolution technique
SDDT	standard deviation degradation technique
SF	surviving fraction
SIB	simultaneously integrated boost
SPECT	single photon emission computed tomography
SSD	source surface distance
SUV	standardized uptake value
TCP	tumor control probability
UT	unspecified tissue
VEFM	virtual energy fluence model
VOI	volume of interest
VSM	virtual source model
XVMC	X-ray voxel Monte Carlo

Abbildungsverzeichnis

1.1	Dosis–Antwort Beziehungen für verschiedene Gewebe. [19]	4
1.2	Prinzip der Equivalent Uniform Dose. [85]	5
1.3	Zwei DVHs mit gleicher biologischer Wirkung. [85]	5
2.1	Abhängigkeit der gEUD vom Parameter a . [126]	16
2.2	Prinzipieller Aufbau des Strahlerkopfes eines Linearbeschleunigers. [6]	22
2.3	Optimierung mit Gradientenverfahren.	23
2.4	Optimierung mit Simulated Annealing.	26
2.5	Schematische Darstellung von Dosis–Volumen basierten Straftermen. [104]	28
2.6	Flussdiagramm der Bestrahlungsplanung mit DMCO.	35
2.7	Beispiel einer <i>pareto efficient frontier</i> (PEF). [123]	40
2.8	CT–Aufnahme mit eingezeichneten ROIs.	42
2.9	Sagittaler und transversaler Schnitt durch die PET–Aufnahme.	43
2.10	SUV–Profile durch die PET–Aufnahme im PTV.	43
2.11	Graphische Darstellung der Abbildung von SUV–Wert auf die Dosisvorgabe.	44
2.12	Schematische Darstellung der Dosiseskalation.	46
2.13	Schematischer Aufbau des Gafchromic EBT Films. [58]	55
2.14	Kalibrationskurve der Dosistreppe.	56
3.1	DVHs des Prostatafalls für verschiedene Segmentzahlen pro Einstrahlrichtung.	59
3.2	DVHs des Carpet Phantoms für verschiedene Segmentzahlen pro Einstrahlrichtung.	60
3.3	Dosisverteilungen beim Carpet Phantom: IKO und DMCO.	61

3.4	DVHs für den IKO– und den DMCO–Plan beim Carpet Phantom.	61
3.5	Simulated Annealing Kontrollparameter für das Carpet Phantom.	61
3.6	Dosisverteilungen bei der Prostata: IKO und DMCO.	62
3.7	DVHs für den IKO– und den DMCO–Plan bei der Prostata.	63
3.8	Simulated Annealing Kontrollparameter für den Prostatafall.	63
3.9	Rechenzeitunterschiede von DMCO und IKO.	63
3.10	Rechenzeitunterschiede bei verschiedenen Dosismatrixauflösungen.	65
3.11	Dosisverteilungen bei verschiedenen Auflösungen der Dosismatrix.	65
3.12	DVHs zur Dosisauflösungsstudie.	66
3.13	DVHs zur Konsistenz–Studie aus 100 Optimierungsdurchläufen.	67
3.14	Verteilung der Zielfunktionswerte beim Konsistenztest.	67
3.15	DVHs von PTV und Rektum für verschiedene Werte des gEUD–Parameters a	70
3.16	DVHs von PTV und Blase für verschiedene Werte des gEUD–Parameters a	70
3.17	Pseudo–Pareto Studie.	71
3.18	Resultierende Dosisverteilungen nach der Optimierung mit physikalischer, biologischer und Hybrid OF.	72
3.19	Vergleich von gEUD–basierter und physikalischer OF.	73
3.20	Vergleich von Hybrid OF und physikalischer OF.	73
3.21	PET–Signal, Dosisvorgabe gemäß DPBN, Fluenzoptimierung, DMCO Optimierung für den Primus [®] Beschleuniger und DMCO Optimierung für den Synergy [®] Beschleuniger bei einem Prostatafall mit ¹⁸ F–Cholin PET Bildgebung.	76
3.22	Dosisdifferenzhistogramme beim Linearmodell.	77
3.23	DVHs der Dosiseskalationsstudie: Fluenzoptimierung mit IKO.	77
3.24	DVHs der Dosiseskalationsstudie: DMCO–Optimierung für den Primus [®] Beschleuniger.	78
3.25	DVHs der Dosiseskalationsstudie: DMCO–Optimierung für den Synergy [®] Beschleu- niger.	78
3.26	Untersuchung geeigneter strahlenbiologischer Parameter, graphische Darstellung.	80
3.27	Abhängigkeit der Dosisvorgaben von den strahlenbiologischen Parametern.	82

3.28 Nichtlinearer Zusammenhang von SUV und Dosis nach Anwendung des Modells von Yang und Xing.	83
3.29 Analyse der einzelnen Beiträge zur Gesamt-TCP.	83
3.30 Dosisdifferenzhistogramm bei der Planung auf Basis des Modells von Yang und Xing.	84
3.31 Dosisverteilung nach der Optimierung der TCP gemäß dem Modell von Yang und Xing.	85
3.32 Originalbild in 48 Bit Farbe und extrahierter roter Farbkanal in 16 Bit Graustufen.	86
3.33 Ergebnisse der Filmdosimetrie, Schicht 3cm cranial.	87
3.34 Ergebnisse der Filmdosimetrie, Schicht 1cm cranial.	87
3.35 Ergebnisse der Filmdosimetrie, Schicht 1cm caudal.	87
3.36 Ergebnisse der Filmdosimetrie, Profile und Gamma-Index, Schicht 3cm cranial.	88
3.37 Ergebnisse der Filmdosimetrie, Profile und Gamma-Index, Schicht 1cm cranial.	88
3.38 Ergebnisse der Filmdosimetrie, Profile und Gamma-Index, Schicht 1cm caudal.	88

Tabellenverzeichnis

2.1	Übersicht über einige in der Literatur verwendete gEUD Parameter a	17
2.2	Übersicht über veröffentlichte strahlenbiologische Parameter.	52
3.1	Verwendete Constraints und Gewichte bei der Optimierung der Prostata mit DMCO. .	58
3.2	Verwendete Constraints und Gewichte bei der Optimierung des Carpet Phantoms mit DMCO.	58
3.3	Reduktion der Segmentzahl: DVH–Auswertung beim Prostatafall.	58
3.4	Reduktion der Segmentzahl: DVH–Auswertung beim Carpet Phantom.	58
3.5	Vergleich von DMCO mit IKO: DVH–Auswertung beim Carpet Phantom.	60
3.6	Verwendete Constraints und Gewichte bei der Optimierung der Prostata mit DMCO. .	62
3.7	Vergleich von DMCO mit IKO: DVH–Auswertung bei der Prostata.	62
3.8	Reduktion der Dosismatrixauflösung: Auswertung der Performance.	64
3.9	Reduktion der Dosismatrixauflösung: DVH–Auswertung beim Carpet Phantom. . . .	65
3.10	Ergebnisse des Konsistenztests an der Prostata.	66
3.11	Verwendete Constraints und Gewichte bei der Pseudo–Pareto Studie.	69
3.12	Verwendete Constraints und Gewichte bei der Hybrid Zielfunktion.	72
3.13	Auswertung von physikalischer, biologischer und Hybrid OF.	72
3.14	Untersuchung geeigneter strahlenbiologischer Parameter, Tabelle.	80

Literaturverzeichnis

- [1] AHNESJÖ, A. : Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. In: *Med Phys* 16 (1989), Nr. 4, S. 577–592
- [2] AHNESJÖ, A. ; ASPRADAKIS, M. M.: Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. In: *Phys Med Biol* 44 (1999), Nov, Nr. 11, S. R99–155
- [3] AHNESJÖ, A. ; SAXNER, M. ; TREPP, A. : A pencil beam model for photon dose calculation. In: *Med Phys* 19 (1992), Nr. 2, S. 263–273
- [4] ALBER, M. ; PAULSEN, F. ; ESCHMANN, S. M. ; MACHULLA, H. J.: On biologically conformal boost dose optimization. In: *Phys Med Biol* 48 (2003), Jan, Nr. 2, S. N31–N35
- [5] ALONZI, R. ; PADHANI, A. R. ; ALLEN, C. : Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. In: *Eur J Radiol* 63 (2007), Sep, Nr. 3, 335–350. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.06.028>. – DOI 10.1016/j.ejrad.2007.06.028
- [6] ALT, M. : *Studie zur Entwicklung einer inversen Planung mit direkter Aperturoptimierung zur Verbesserung der Strahlentherapie von Tumoren.*, Fachhochschule Regensburg, Diplomarbeit, 2008. urn:nbn:de:bvb:355-opus-9731
- [7] ALVAREZ-MORET, J. ; DIRSCHERL, T. ; RICKHEY, M. ; BOGNER, L. : *Improving the performance of direct Monte Carlo optimization for large tumor volumes.* – submitted to *Z Med Phys*
- [8] ALVAREZ-MORET, J. ; KÖLBL, O. ; BOGNER, L. : Quasi-IMAT study with conventional equipment to show high plan quality with a single gantry arc. In: *Strahlenther Onkol* 185 (2009), Jan, Nr. 1, 41–48. <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-009-1890-2>. – DOI 10.1007/s00066-009-1890-2
- [9] ALVAREZ-MORET, J. ; KOELBL, O. ; BOGNER, L. : Quasi-IMAT technique and secondary cancer risk in prostate cancer. In: *Strahlenther Onkol* 185 (2009), Apr, Nr. 4, 248–253. <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-009-1931-x>. – DOI 10.1007/s00066-009-1931-x
- [10] ARNESEN, M. R. ; EILERTSEN, K. ; MALINEN, E. : Optimal treatment margins for radiotherapy of prostate cancer based on interfraction imaging. In: *Acta Oncol* 47 (2008), Nr. 7, 1373–1381. <http://dx.doi.org/10.1080/02841860802244190>. – DOI 10.1080/02841860802244190
- [11] BENTZEN, S. M. ; TUCKER, S. L.: Quantifying the position and steepness of radiation dose-response curves. In: *Int J Radiat Biol* 71 (1997), May, Nr. 5, S. 531–542

- [12] BENTZEN, S. M.: Theragnostic imaging for radiation oncology: dose-painting by numbers. In: *Lancet Oncol* 6 (2005), Feb, Nr. 2, 112–117. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)01737-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(05)01737-7). – DOI 10.1016/S1470-2045(05)01737-7
- [13] BOGNER, L. ; SCHERER, J. ; HERBST, M. : An Inverse Monte Carlo optimization algorithm for conformal radiotherapy. In: *Phys. Medica* 15 (1999), Nr. 3, S. 111–119
- [14] BOGNER, L. ; ALT, M. ; DIRSCHERL, T. ; MORGENSTERN, I. ; LATSCHA, C. ; RICKHEY, M. : Fast direct Monte Carlo optimization using the inverse kernel approach. In: *Phys Med Biol* 54 (2009), Jul, Nr. 13, 4051–4067. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/54/13/007>. – DOI 10.1088/0031-9155/54/13/007
- [15] BOGNER, L. ; HARTMANN, M. ; RICKHEY, M. ; MORAVEK, Z. : Application of an inverse kernel concept to Monte Carlo based IMRT. In: *Med Phys* 33 (2006), Dec, Nr. 12, S. 4749–4757
- [16] BOHSUNG, J. ; GILLIS, S. ; ARRANS, R. ; BAKAI, A. ; WAGTER, C. D. ; KNÖÖS, T. ; MIJNHEER, B. J. ; PAIUSCO, M. ; PERRIN, B. A. ; WELLEWEERD, H. ; WILLIAMS, P. : IMRT treatment planning:- a comparative inter-system and inter-centre planning exercise of the ESTRO QUASIMODO group. In: *Radiother Oncol* 76 (2005), Sep, Nr. 3, 354–361. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2005.08.003>. – DOI 10.1016/j.radonc.2005.08.003
- [17] BOLTON, R. C. D. ; RASILLA, J. M. ; CASTEJÓN, M. J. P. ; DELGADO, J. L. C.: Positron emission tomography (PET) and PET-CT in renal, bladder and prostate cancer: update. In: *Actas Urol Esp* 33 (2009), Jan, Nr. 1, S. 11–23
- [18] BOWEN, S. R. ; FLYNN, R. T. ; BENTZEN, S. M. ; JERAJ, R. : On the sensitivity of IMRT dose optimization to the mathematical form of a biological imaging-based prescription function. In: *Phys Med Biol* 54 (2009), Mar, Nr. 6, 1483–1501. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/54/6/007>. – DOI 10.1088/0031-9155/54/6/007
- [19] BRAHME, A. : Optimized radiation therapy based on radiobiological objectives. In: *Semin Radiat Oncol* 9 (1999), Jan, Nr. 1, S. 35–47
- [20] BRAHME, A. : Individualizing cancer treatment: biological optimization models in treatment planning and delivery. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49 (2001), Feb, Nr. 2, S. 327–337
- [21] BRENNER, D. J. ; HALL, E. J.: Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43 (1999), Mar, Nr. 5, S. 1095–1101
- [22] BRENNER, D. J. ; MARTINEZ, A. A. ; EDMUNDSON, G. K. ; MITCHELL, C. ; THAMES, H. D. ; ARMOUR, E. P.: Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 (2002), Jan, Nr. 1, S. 6–13
- [23] BUCHERT, R. : *Kinetic Modelling of dynamic biomolecular images*. 11th International Congress of the IUPESM - Medical Physics and Biomedical Engineering World Congress, 2009. – Vortrag

- [24] CAHLON, O. ; HUNT, M. ; ZELEFSKY, M. J.: Intensity-modulated radiation therapy: supportive data for prostate cancer. In: *Semin Radiat Oncol* 18 (2008), Jan, Nr. 1, 48–57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semradonc.2007.09.007>. – DOI 10.1016/j.semradonc.2007.09.007
- [25] CAHLON, O. ; ZELEFSKY, M. J. ; SHIPPY, A. ; CHAN, H. ; FUKS, Z. ; YAMADA, Y. ; HUNT, M. ; GREENSTEIN, S. ; AMOLS, H. : Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71 (2008), Jun, Nr. 2, 330–337. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.10.004>. – DOI 10.1016/j.ijrobp.2007.10.004
- [26] CASCIATO, D. A. ; TERRITO, M. C. (Hrsg.): *Manual of Clinical Oncology*. 6. Auflage. Lippincott Williams & Wilkins, 2008
- [27] CHAO, K. S. ; BOSCH, W. R. ; MUTIC, S. ; LEWIS, J. S. ; DEHDASHTI, F. ; MINTUN, M. A. ; DEMPSEY, J. F. ; PEREZ, C. A. ; PURDY, J. A. ; WELCH, M. J.: A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance: Cu-ATSM-guided intensity-modulated radiation therapy. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49 (2001), Mar, Nr. 4, S. 1171–1182
- [28] CHAPPELL, R. ; FOWLER, J. ; RITTER, M. : New data on the value of alpha/beta-evidence mounts that it is low. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60 (2004), Nov, Nr. 3, 1002–1003. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.06.204>. – DOI 10.1016/j.ijrobp.2004.06.204
- [29] CHOI, B. ; DEASY, J. O.: The generalized equivalent uniform dose function as a basis for intensity-modulated treatment planning. In: *Phys Med Biol* 47 (2002), Oct, Nr. 20, S. 3579–3589
- [30] DAS, S. K. ; MIFTEN, M. M. ; ZHOU, S. ; BELL, M. ; MUNLEY, M. T. ; WHIDDON, C. S. ; CRACIUNESCU, O. ; BAYDUSH, A. H. ; WONG, T. ; ROSENMAN, J. G. ; DEWHIRST, M. W. ; MARKS, L. B.: Feasibility of optimizing the dose distribution in lung tumors using fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and single photon emission computed tomography guided dose prescriptions. In: *Med Phys* 31 (2004), Jun, Nr. 6, S. 1452–1461
- [31] DEGRADO, T. R. ; BALDWIN, S. W. ; WANG, S. ; ORR, M. D. ; LIAO, R. P. ; FRIEDMAN, H. S. ; REIMAN, R. ; PRICE, D. T. ; COLEMAN, R. E.: Synthesis and evaluation of (18)F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers. In: *J Nucl Med* 42 (2001), Dec, Nr. 12, S. 1805–1814
- [32] DEGRADO, T. R. ; COLEMAN, R. E. ; WANG, S. ; BALDWIN, S. W. ; ORR, M. D. ; ROBERTSON, C. N. ; POLASCIK, T. J. ; PRICE, D. T.: Synthesis and evaluation of 18F-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: initial findings in prostate cancer. In: *Cancer Res* 61 (2001), Jan, Nr. 1, S. 110–117
- [33] DEGRADO, T. R. ; REIMAN, R. E. ; PRICE, D. T. ; WANG, S. ; COLEMAN, R. E.: Pharmacokinetics and radiation dosimetry of 18F-fluorocholine. In: *J Nucl Med* 43 (2002), Jan, Nr. 1, S. 92–96

- [34] DJAJAPUTRA, D. ; WU, Q. : On relating the generalized equivalent uniform dose formalism to the linear-quadratic model. In: *Med Phys* 33 (2006), Dec, Nr. 12, S. 4481–4489
- [35] DOGAN, N. ; KING, S. ; EMAMI, B. ; MOHIDEEN, N. ; MIRKOVIC, N. ; LEYBOVICH, L. B. ; SETHI, A. : Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal-tissue sparing. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57 (2003), Dec, Nr. 5, S. 1480–1491
- [36] D’SOUZA, W. D. ; THAMES, H. D. ; KUBAN, D. A.: Dose-volume conundrum for response of prostate cancer to brachytherapy: summary dosimetric measures and their relationship to tumor control probability. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58 (2004), Apr, Nr. 5, 1540–1548. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.09.016>. – DOI 10.1016/j.ijrobp.2003.09.016
- [37] FIPPEL, M. : Fast Monte Carlo dose calculation for photon beams based on the VMC electron algorithm. In: *Med Phys* 26 (1999), Aug, Nr. 8, S. 1466–1475
- [38] FIPPEL, M. : Efficient particle transport simulation through beam modulating devices for Monte Carlo treatment planning. In: *Med Phys* 31 (2004), May, Nr. 5, S. 1235–1242
- [39] FIPPEL, M. ; HARYANTO, F. ; DOHM, O. ; NÜSSLIN, F. ; KRIESEN, S. : A virtual photon energy fluence model for Monte Carlo dose calculation. In: *Med Phys* 30 (2003), Mar, Nr. 3, S. 301–311
- [40] FONTEYNE, V. ; VILLEIRS, G. ; SPELEERS, B. ; NEVE, W. D. ; WAGTER, C. D. ; LUMEN, N. ; MEERLEER, G. D.: Intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on acute toxicity after dose escalation with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72 (2008), Nov, Nr. 3, 799–807. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.01.040>. – DOI 10.1016/j.ijrobp.2008.01.040
- [41] FOWLER, J. ; CHAPPELL, R. ; RITTER, M. : Is alpha/beta for prostate tumors really low? In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 (2001), Jul, Nr. 4, S. 1021–1031
- [42] FUSS, M. ; STURTEWAGEN, E. ; WAGTER, C. D. ; GEORG, D. : Dosimetric characterization of GafChromic EBT film and its implication on film dosimetry quality assurance. In: *Phys Med Biol* 52 (2007), Jul, Nr. 14, 4211–4225. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/52/14/013>. – DOI 10.1088/0031-9155/52/14/013
- [43] GANSWINDT, U. ; BELKA, C. : Strahlentherapie beim Prostatakarzinom. In: *Der Urologe* 9 (2008), S. 1245–1254. <http://dx.doi.org/10.1007/s00120-008-1846-7>. – DOI 10.1007/s00120-008-1846-7
- [44] GANSWINDT, U. ; PAULSEN, F. ; ANASTASIADIS, A. G. ; STENZL, A. ; BAMBERG, M. ; BELKA, C. : 70 Gy or more: which dose for which prostate cancer? In: *J Cancer Res Clin Oncol* 131 (2005), Jul, Nr. 7, 407–419. <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-005-0681-0>. – DOI 10.1007/s00432-005-0681-0
- [45] GHILEZAN, M. ; YAN, D. ; LIANG, J. ; JAFFRAY, D. ; WONG, J. ; MARTINEZ, A. : Online image-guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: How much improvement

- can we expect? A theoretical assessment of clinical benefits and potential dose escalation by improving precision and accuracy of radiation delivery. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60 (2004), Dec, Nr. 5, 1602–1610. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.07.709>. – DOI 10.1016/j.ijrobp.2004.07.709
- [46] GRÉGOIRE, V. ; HAUSTERMANS, K. ; GEETS, X. ; ROELS, S. ; LONNEUX, M. : PET-based treatment planning in radiotherapy: a new standard? In: *J Nucl Med* 48 Suppl 1 (2007), Jan, S. 68S–77S
- [47] HARA, T. ; KOSAKA, N. ; KISHI, H. : PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. In: *J Nucl Med* 39 (1998), Jun, Nr. 6, S. 990–995
- [48] HARA, T. ; KOSAKA, N. ; KISHI, H. : Development of (18)F-fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging. In: *J Nucl Med* 43 (2002), Feb, Nr. 2, S. 187–199
- [49] HARTMANN, M. : *IKO - ein Monte-Carlo basiertes inverses Bestrahlungsplanungssystem für die IMRT*, Universität Regensburg, Dissertation, 2004. <http://www.opus-bayern.de/uni-regensburg/volltexte/2005/467/>
- [50] HARTMANN, M. ; BOGNER, L. : Investigation of intensity-modulated radiotherapy optimization with gEUD-based objectives by means of simulated annealing. In: *Med Phys* 35 (2008), May, Nr. 5, S. 2041–2049
- [51] HARTMANN, M. ; BOGNER, L. ; FIPPEL, M. ; SCHERER, J. ; SCHERER, S. : [IMCO(++)-a Monte Carlo based IMRT system]. In: *Z Med Phys* 12 (2002), Nr. 2, S. 97–108
- [52] HAUSTERMAN, K. ; FOWLER, J. F.: A comment on proliferation rates in human prostate cancer. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48 (2000), Aug, Nr. 1, S. 303
- [53] HAUSTERMANS, K. M. ; HOFLAND, I. ; POPPEL, H. V. ; OYEN, R. ; VOORDE, W. V. ; BEGG, A. C. ; FOWLER, J. F.: Cell kinetic measurements in prostate cancer. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 (1997), Mar, Nr. 5, S. 1067–1070
- [54] HEINISCH, M. ; DIRISAMER, A. ; LOIDL, W. ; STOIBER, F. ; GRUY, B. ; HAIM, S. ; LANGSTEGGER, W. : Positron emission tomography/computed tomography with F-18-fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/ml? In: *Mol Imaging Biol* 8 (2006), Nr. 1, 43–48. <http://dx.doi.org/10.1007/s11307-005-0023-2>. – DOI 10.1007/s11307-005-0023-2
- [55] HOFFMANN, A. L. ; HERTOOG, D. den ; SIEM, A. Y. D. ; KAANDERS, J. H. A. M. ; HUIZENGA, H. : Convex reformulation of biologically-based multi-criteria intensity-modulated radiation therapy optimization including fractionation effects. In: *Phys Med Biol* 53 (2008), Nov, Nr. 22, 6345–6362. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/53/22/006>. – DOI 10.1088/0031-9155/53/22/006
- [56] HOFFMANN, A. L. ; SIEM, A. Y. D. ; HERTOOG, D. den ; KAANDERS, J. H. A. M. ; HUIZENGA, H. : Derivative-free generation and interpolation of convex Pareto optimal IMRT plans. In: *Phys Med Biol* 51 (2006), Dec, Nr. 24, 6349–6369. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/51/24/005>. – DOI 10.1088/0031-9155/51/24/005

- [57] ICRU: *Report 50: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy*. ICRU Publications, Bethesda, Maryland 20814, USA: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993
- [58] ISP: Gafchromic EBT Self-developing film for radiotherapy dosimetry / International Specialty Products. Version: 2007. http://online1.ispcorp.com/_layouts/Gafchromic/content/products/ebt/. – White Paper
- [59] JERAJ, R. ; KEALL, P. : The effect of statistical uncertainty on inverse treatment planning based on Monte Carlo dose calculation. In: *Phys Med Biol* 45 (2000), Dec, Nr. 12, S. 3601–3613
- [60] JONG, I. J. ; PRUIM, J. ; ELSINGA, P. H. ; VAALBURG, W. ; MENSINK, H. J. A.: Visualization of prostate cancer with ¹¹C-choline positron emission tomography. In: *Eur Urol* 42 (2002), Jul, Nr. 1, S. 18–23
- [61] KELLERER, A. M. ; ROSSI, H. : A generalized formulation of dual radiation action. In: *Radiation research* 75 (1978), S. 471–488
- [62] KING, C. R. ; DiPETRILLO, T. A. ; WAZER, D. E.: Optimal radiotherapy for prostate cancer: predictions for conventional external beam, IMRT, and brachytherapy from radiobiologic models. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46 (2000), Jan, Nr. 1, S. 165–172
- [63] KING, C. R. ; MAYO, C. S.: Is the prostate alpha/beta ratio of 1.5 from Brenner & Hall a modeling artifact. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47 (2000), May, Nr. 2, S. 536–539
- [64] KIRKPATRICK, S. ; JR., D. G. ; VECCHI, M. P.: Optimization by Simulated Annealing. In: *Science* 220 (1983), S. 671–680. <http://dx.doi.org/10.1126/science.220.4598.671>. – DOI 10.1126/science.220.4598.671
- [65] KÄLLMAN, P. ; AGREN, A. ; BRAHME, A. : Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. In: *Int J Radiat Biol* 62 (1992), Aug, Nr. 2, S. 249–262
- [66] KOTZERKE, J. ; GSCHWEND, J. E. ; NEUMAIER, B. : PET for prostate cancer imaging: still a quandary or the ultimate solution? In: *J Nucl Med* 43 (2002), Feb, Nr. 2, S. 200–202
- [67] KWEE, S. A. ; WEI, H. ; SESTERHENN, I. ; YUN, D. ; COEL, M. N.: Localization of primary prostate cancer with dual-phase ¹⁸F-fluorocholine PET. In: *J Nucl Med* 47 (2006), Feb, Nr. 2, S. 262–269
- [68] LEVEGRÜN, S. ; JACKSON, A. ; ZELEFSKY, M. J. ; SKWARCHUK, M. W. ; VENKATRAMAN, E. S. ; SCHLEGEL, W. ; FUKS, Z. ; LEIBEL, S. A. ; LING, C. C.: Fitting tumor control probability models to biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer: pitfalls in deducing radiobiologic parameters for tumors from clinical data. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 (2001), Nov, Nr. 4, S. 1064–1080
- [69] LI, X. A. ; WANG, J. Z. ; JURINIC, P. A. ; LAWTON, C. A. ; WANG, D. : Dosimetric advantages of IMRT simultaneous integrated boost for high-risk prostate cancer. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61 (2005), Mar, Nr. 4, 1251–1257. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.11.034>. – DOI 10.1016/j.ijrobp.2004.11.034

- [70] LI, X. ; LIU, Q. ; WANG, M. ; JIN, X. ; LIU, Q. ; YAO, S. ; LIU, S. ; LI, J. : C-11 choline PET/CT imaging for differentiating malignant from benign prostate lesions. In: *Clin Nucl Med* 33 (2008), Oct, Nr. 10, 671–676. <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0b013e318184b3a0>. – DOI 10.1097/RLU.0b013e318184b3a0
- [71] LIN, E. N. J. T. ; FÜTTERER, J. J. ; HEIJMINK, S. W. T. P. J. ; VIGHT, L. P. d. ; HOFFMANN, A. L. ; KOLLENBURG, P. van ; HUISMAN, H. J. ; SCHEENEN, T. W. J. ; WITJES, J. A. ; LEER, J. W. ; BARENTSZ, J. O. ; VISSER, A. G.: IMRT boost dose planning on dominant intraprostatic lesions: gold marker-based three-dimensional fusion of CT with dynamic contrast-enhanced and 1H-spectroscopic MRI. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65 (2006), May, Nr. 1, 291–303. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.12.046>. – DOI 10.1016/j.ijrobp.2005.12.046
- [72] LING, C. C. ; HUMM, J. ; LARSON, S. ; AMOLS, H. ; FUKS, Z. ; LEIBEL, S. ; KOUTCHER, J. A.: Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47 (2000), Jun, Nr. 3, S. 551–560
- [73] LOW, D. A. ; HARMS, W. B. ; MUTIC, S. ; PURDY, J. A.: A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. In: *Med Phys* 25 (1998), May, Nr. 5, S. 656–661
- [74] LUXTON, G. ; HANCOCK, S. L. ; BOYER, A. L.: Dosimetry and radiobiologic model comparison of IMRT and 3D conformal radiotherapy in treatment of carcinoma of the prostate. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59 (2004), May, Nr. 1, 267–284. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.01.024>. – DOI 10.1016/j.ijrobp.2004.01.024
- [75] MADANI, I. ; DUTHOY, W. ; DERIE, C. ; GERSEM, W. D. ; BOTERBERG, T. ; SAESENS, M. ; JACOBS, F. ; GRÉGOIRE, V. ; LONNEUX, M. ; VAKAET, L. ; VANDERSTRAETEN, B. ; BAUTERS, W. ; BONTE, K. ; THIERENS, H. ; NEVE, W. D.: Positron emission tomography-guided, focal-dose escalation using intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68 (2007), May, Nr. 1, 126–135. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.12.070>. – DOI 10.1016/j.ijrobp.2006.12.070
- [76] MALINEN, E. ; LERVÅG, C. ; SØVIK Åste: Ranking of treatment plans by the equivalent uniform dose including model uncertainties. In: *Radiother Oncol* 84 (2007), September, Nr. Supplement 1, S. 280–281. – Poster
- [77] MARTISÍKOVÁ, M. ; ACKERMANN, B. ; JÄKEL, O. : Analysis of uncertainties in Gafchromic EBT film dosimetry of photon beams. In: *Phys Med Biol* 53 (2008), Dec, Nr. 24, 7013–7027. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/53/24/001>. – DOI 10.1088/0031-9155/53/24/001
- [78] MORGENSTERN, I. : *Simulationmethoden in der Physik*, Fakultät für Physik, Universität Regensburg, Vorlesung, 2007
- [79] MUNBODH, R. ; JACKSON, A. ; BAUER, J. ; SCHMIDTLEIN, C. R. ; ZELEFSKY, M. J.: Dosimetric and anatomic indicators of late rectal toxicity after high-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. In: *Med Phys* 35 (2008), May, Nr. 5, S. 2137–2150

- [80] NAHUM, A. E. ; MOVSAS, B. ; HORWITZ, E. M. ; STOBBE, C. C. ; CHAPMAN, J. D.: Incorporating clinical measurements of hypoxia into tumor local control modeling of prostate cancer: implications for the alpha/beta ratio. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57 (2003), Oct, Nr. 2, S. 391–401
- [81] NAIRZ, O. ; MERZ, F. ; DEUTSCHMANN, H. ; KOPP, P. ; SCHÖLLER, H. ; ZEHENTMAYR, F. ; WURSTBAUER, K. ; KAMETRISER, G. ; SEDLMAYER, F. : A strategy for the use of image-guided radiotherapy (IGRT) on linear accelerators and its impact on treatment margins for prostate cancer patients. In: *Strahlenther Onkol* 184 (2008), Dec, Nr. 12, 663–667. <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-008-1874-7>. – DOI 10.1007/s00066-008-1874-7
- [82] NESTLE, U. ; WEBER, W. ; HENTSCHEL, M. ; GROSU, A.-L. : Biological imaging in radiation therapy: role of positron emission tomography. In: *Phys Med Biol* 54 (2009), Jan, Nr. 1, R1–25. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/54/1/R01>. – DOI 10.1088/0031-9155/54/1/R01
- [83] NIEMIERKO, A. : Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. In: *Med Phys* 24 (1997), Jan, Nr. 1, S. 103–110
- [84] NIEMIERKO, A. : A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD) (abstract). In: *Med Phys* 26 (1999), S. 1100
- [85] *Kapitel Biological Optimization*. In: NIEMIERKO, A. : *Image-Guided IMRT*. Springer, 2005, S. 199–216
- [86] NIEMIERKO, A. ; GOITEIN, M. : Modeling of normal tissue response to radiation: the critical volume model. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25 (1993), Jan, Nr. 1, S. 135–145
- [87] NUTTING, C. M. ; CORBISHLEY, C. M. ; SANCHEZ-NIETO, B. ; COSGROVE, V. P. ; WEBB, S. ; DEARNALEY, D. P.: Potential improvements in the therapeutic ratio of prostate cancer irradiation: dose escalation of pathologically identified tumour nodules using intensity modulated radiotherapy. In: *Br J Radiol* 75 (2002), Feb, Nr. 890, S. 151–161
- [88] PICCHIO, M. ; CRIVELLARO, C. ; GIOVACCHINI, G. ; GIANOLLI, L. ; MESSA, C. : PET-CT for treatment planning in prostate cancer. In: *Q J Nucl Med Mol Imaging* 53 (2009), Apr, Nr. 2, S. 245–268
- [89] PICKETT, B. ; VIGNEAULT, E. ; KURHANEWICZ, J. ; VERHEY, L. ; ROACH, M. : Static field intensity modulation to treat a dominant intra-prostatic lesion to 90 Gy compared to seven field 3-dimensional radiotherapy. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44 (1999), Jul, Nr. 4, S. 921–929
- [90] PINKAWA, M. ; PURSCH-LEE, M. ; ASADPOUR, B. ; GAGEL, B. ; PIROTH, M. D. ; KLOTZ, J. ; NUSSEN, S. ; EBLE, M. J.: Image-guided radiotherapy for prostate cancer. Implementation of ultrasound-based prostate localization for the analysis of inter- and intrafraction organ motion. In: *Strahlenther Onkol* 184 (2008), Dec, Nr. 12, 679–685. <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-008-1902-7>. – DOI 10.1007/s00066-008-1902-7

- [91] PLATHOW, C. ; WEBER, W. A.: Tumor cell metabolism imaging. In: *J Nucl Med* 49 Suppl 2 (2008), Jun, 43S–63S. <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.107.045930>. – DOI 10.2967/jnumed.107.045930
- [92] POLAT, B. ; GUENTHER, I. ; WILBERT, J. ; GOEBEL, J. ; SWEENEY, R. A. ; FLENTJE, M. ; GUCKENBERGER, M. : Intra-fractional uncertainties in image-guided intensity-modulated radiotherapy (IMRT) of prostate cancer. In: *Strahlenther Onkol* 184 (2008), Dec, Nr. 12, 668–673. <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-008-1875-6>. – DOI 10.1007/s00066-008-1875-6
- [93] POPPLE, R. A. ; OVE, R. ; SHEN, S. : Tumor control probability for selective boosting of hypoxic subvolumes, including the effect of reoxygenation. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 (2002), Nov, Nr. 3, S. 921–927
- [94] PRICE, D. T. ; COLEMAN, R. E. ; LIAO, R. P. ; ROBERTSON, C. N. ; POLASCIK, T. J. ; DEGRADO, T. R.: Comparison of [18 F]fluorocholine and [18 F]fluorodeoxyglucose for positron emission tomography of androgen dependent and androgen independent prostate cancer. In: *J Urol* 168 (2002), Jul, Nr. 1, S. 273–280
- [95] RAYSEARCH: Biological optimization using the equivalent uniform dose (EUD) in Pinnacle3®. White Paper. / RaySearch Laboratories AB. Version: 2003. http://www.raysearchlabs.com/upload/Specialists/Articles_reports/White%20paper%20EUD.pdf. – White Paper
- [96] RAYSEARCH: Radiobiological evaluation and optimization of treatment plans with RayBiology. White Paper. / RaySearch Laboratories AB. Version: 2007. <http://www.raysearchlabs.com/upload/Specialists/Solutions/White%20paper%20RayBiology.pdf>. – White Paper
- [97] RESKE, S. N. ; BLUMSTEIN, N. M. ; NEUMAIER, B. ; GOTTFRIED, H.-W. ; FINSTERBUSCH, F. ; KOCOT, D. ; MÖLLER, P. ; GLATTING, G. ; PERNER, S. : Imaging prostate cancer with 11C-choline PET/CT. In: *J Nucl Med* 47 (2006), Aug, Nr. 8, S. 1249–1254
- [98] RICKHEY, M. : *Untersuchungen zur Anwendbarkeit des inversen Monte Carlo Bestrahlungsplanungssystems IKO zur gezielten Dosiseskalation im Tumor und deren dosimetrische Verifikation.*, Universität Regensburg, Diplomarbeit, 2005. <http://www.opus-bayern.de/uni-regensburg/volltexte/2009/1129/>
- [99] RICKHEY, M. : *Entwicklung einer biologisch adaptierten intensitätsmodulierten Strahlentherapieplanung auf der Basis molekularbiologischer Bildgebungsverfahren.*, Universität Regensburg, Dissertation, 2008
- [100] RICKHEY, M. ; KOELBL, O. ; EILLES, C. ; BOGNER, L. : A biologically adapted dose-escalation approach, demonstrated for 18F-FET-PET in brain tumors. In: *Strahlenther Onkol* 184 (2008), Oct, Nr. 10, 536–542. <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-008-1883-6>. – DOI 10.1007/s00066-008-1883-6
- [101] ROMEIJN, H. E. ; DEMPSEY, J. F. ; LI, J. G.: A unifying framework for multi-criteria fluence map optimization models. In: *Phys Med Biol* 49 (2004), May, Nr. 10, S. 1991–2013

- [102] SCHLEGEL, W. ; BILLE, J. ; SCHLEGEL, W. (Hrsg.) ; BILLE, J. (Hrsg.): *Medizinische Physik 2: Medizinische Strahlenphysik*. Springer, 2002
- [103] SCHNEIDER, J. J. ; KIRKPATRICK, S. : *Stochastic optimization*. Springer, 2006 (Scientific computation)
- [104] SHEPARD, D. M. ; EARL, M. A. ; LI, X. A. ; NAQVI, S. ; YU, C. : Direct aperture optimization: a turnkey solution for step-and-shoot IMRT. In: *Med Phys* 29 (2002), Jun, Nr. 6, S. 1007–1018
- [105] SIKORA, M. ; DOHM, O. ; ALBER, M. : A virtual photon source model of an Elekta linear accelerator with integrated mini MLC for Monte Carlo based IMRT dose calculation. In: *Phys Med Biol* 52 (2007), Aug, Nr. 15, 4449–4463. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/52/15/006>. – DOI 10.1088/0031-9155/52/15/006
- [106] SOLBERG, T. D. ; AGAZARYAN, N. ; GOSS, B. W. ; DAHLBOM, M. ; LEE, S. P.: A feasibility study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography targeting and simultaneous integrated boost for intensity-modulated radiosurgery and radiotherapy. In: *J Neurosurg* 101 Suppl 3 (2004), Nov, S. 381–389
- [107] STENEKER, M. ; LOMAX, A. ; SCHNEIDER, U. : Intensity modulated photon and proton therapy for the treatment of head and neck tumors. In: *Radiother Oncol* 80 (2006), Aug, Nr. 2, 263–267. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2006.07.025>. – DOI 10.1016/j.radonc.2006.07.025
- [108] SØVIK, A. ; MALINEN, E. ; OLSEN, D. R.: Strategies for biologic image-guided dose escalation: a review. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73 (2009), Mar, Nr. 3, 650–658. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.11.001>. – DOI 10.1016/j.ijrobp.2008.11.001
- [109] SØVIK, A. ; OVRUM, J. ; OLSEN, D. R. ; MALINEN, E. : On the parameter describing the generalised equivalent uniform dose (gEUD) for tumours. In: *Phys Med* 23 (2007), Dec, Nr. 3-4, 100–106. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2007.09.001>. – DOI 10.1016/j.ejmp.2007.09.001
- [110] THIELE, F. ; EHMER, J. ; PIROTH, M. D. ; EBLE, M. J. ; COENEN, H. H. ; KAISER, H.-J. ; SCHAEFER, W. M. ; BUELL, U. ; BOY, C. : The quantification of dynamic FET PET imaging and correlation with the clinical outcome in patients with glioblastoma. In: *Phys Med Biol* 54 (2009), Sep, Nr. 18, 5525–5539. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/54/18/012>. – DOI 10.1088/0031-9155/54/18/012
- [111] THOMAS, E. ; CHAPET, O. ; KESSLER, M. L. ; LAWRENCE, T. S. ; HAKEN, R. K. T.: Benefit of using biologic parameters (EUD and NTCP) in IMRT optimization for treatment of intrahepatic tumors. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62 (2005), Jun, Nr. 2, 571–578. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.02.033>. – DOI 10.1016/j.ijrobp.2005.02.033
- [112] THORWARTH, D. ; ESCHMANN, S. M. ; PAULSEN, F. ; ALBER, M. : A kinetic model for dynamic [18F]-Fmiso PET data to analyse tumour hypoxia. In: *Phys Med Biol* 50 (2005), May,

- Nr. 10, 2209–2224. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/50/10/002>. – DOI 10.1088/0031-9155/50/10/002
- [113] THORWARTH, D. ; ESCHMANN, S.-M. ; PAULSEN, F. ; ALBER, M. : Hypoxia dose painting by numbers: a planning study. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68 (2007), May, Nr. 1, 291–300. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.11.061>. – DOI 10.1016/j.ijrobp.2006.11.061
- [114] THORWARTH, D. ; ESCHMANN, S.-M. ; SCHEIDERBAUER, J. ; PAULSEN, F. ; ALBER, M. : Kinetic analysis of dynamic 18F-fluoromisonidazole PET correlates with radiation treatment outcome in head-and-neck cancer. In: *BMC Cancer* 5 (2005), 152. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-5-152>. – DOI 10.1186/1471-2407-5-152
- [115] THORWARTH, D. ; SOUKUP, M. ; ALBER, M. : Dose painting with IMPT, helical tomotherapy and IMXT: a dosimetric comparison. In: *Radiother Oncol* 86 (2008), Jan, Nr. 1, 30–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2007.11.003>. – DOI 10.1016/j.radonc.2007.11.003
- [116] TURKBEY, B. ; ALBERT, P. S. ; KURDZIEL, K. ; CHOYKE, P. L.: Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. In: *AJR Am J Roentgenol* 192 (2009), Jun, Nr. 6, 1471–1480. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.09.2527>. – DOI 10.2214/AJR.09.2527
- [117] VALLABHAJOSULA, S. : (18)F-labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization. In: *Semin Nucl Med* 37 (2007), Nov, Nr. 6, 400–419. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2007.08.004>. – DOI 10.1053/j.semnuclmed.2007.08.004
- [118] WANG, J. Z. ; LI, X. A. ; MAYR, N. A.: Dose escalation to combat hypoxia in prostate cancer: a radiobiological study on clinical data. In: *Br J Radiol* 79 (2006), Nov, Nr. 947, 905–911. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr/18700614>. – DOI 10.1259/bjr/18700614
- [119] WANG, J. Z. ; GUERRERO, M. ; LI, X. A.: How low is the alpha/beta ratio for prostate cancer? In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55 (2003), Jan, Nr. 1, S. 194–203
- [120] WANG, J. Z. ; LI, X. A. ; YU, C. X. ; DiBIASE, S. J.: The low alpha/beta ratio for prostate cancer: what does the clinical outcome of HDR brachytherapy tell us? In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57 (2003), Nov, Nr. 4, S. 1101–1108
- [121] WEBB, S. ; NAHUM, A. E.: A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density. In: *Phys Med Biol* 38 (1993), Jun, Nr. 6, S. 653–666
- [122] WIDESOTT, L. ; STRIGARI, L. ; PRESSELLO, M. C. ; BENASSI, M. ; LANDONI, V. : Role of the parameters involved in the plan optimization based on the generalized equivalent uniform dose and radiobiological implications. In: *Phys Med Biol* 53 (2008), Mar, Nr. 6, 1665–1675. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/53/6/011>. – DOI 10.1088/0031-9155/53/6/011

- [123] WIKIPEDIA: *Pareto efficiency* — *Wikipedia, The Free Encyclopedia*. Online. http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Pareto_efficiency&oldid=313664534. Version: 7. September 2009. – abgerufen am 17. September 2009
- [124] WU, Q. ; DJAJAPUTRA, D. ; LIU, H. H. ; DONG, L. ; MOHAN, R. ; WU, Y. : Dose sculpting with generalized equivalent uniform dose. In: *Med Phys* 32 (2005), May, Nr. 5, S. 1387–1396
- [125] WU, Q. ; DJAJAPUTRA, D. ; WU, Y. ; ZHOU, J. ; LIU, H. H. ; MOHAN, R. : Intensity-modulated radiotherapy optimization with gEUD-guided dose-volume objectives. In: *Phys Med Biol* 48 (2003), Feb, Nr. 3, S. 279–291
- [126] WU, Q. ; MOHAN, R. ; NIEMIERKO, A. ; SCHMIDT-ULLRICH, R. : Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 (2002), Jan, Nr. 1, S. 224–235
- [127] YAMAGUCHI, T. ; LEE, J. ; UEMURA, H. ; SASAKI, T. ; TAKAHASHI, N. ; OKA, T. ; SHIZUKUISHI, K. ; ENDOU, H. ; KUBOTA, Y. ; INOUE, T. : Prostate cancer: a comparative study of 11C-choline PET and MR imaging combined with proton MR spectroscopy. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32 (2005), Jul, Nr. 7, 742–748. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-004-1755-y>. – DOI 10.1007/s00259-004-1755-y
- [128] YANG, Y. ; XING, L. : Towards biologically conformal radiation therapy (BCRT): selective IMRT dose escalation under the guidance of spatial biology distribution. In: *Med Phys* 32 (2005), Jun, Nr. 6, S. 1473–1484
- [129] YOSHIDA, S. ; NAKAGOMI, K. ; GOTO, S. ; FUTATSUBASHI, M. ; TORIZUKA, T. : 11C-choline positron emission tomography in prostate cancer: primary staging and recurrent site staging. In: *Urol Int* 74 (2005), Nr. 3, 214–220. <http://dx.doi.org/10.1159/000083551>. – DOI 10.1159/000083551
- [130] YOSHIMOTO, M. ; WAKI, A. ; OBATA, A. ; FURUKAWA, T. ; YONEKURA, Y. ; FUJIBAYASHI, Y. : Radiolabeled choline as a proliferation marker: comparison with radiolabeled acetate. In: *Nucl Med Biol* 31 (2004), Oct, Nr. 7, 859–865. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2004.05.002>. – DOI 10.1016/j.nucmedbio.2004.05.002

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während meiner Diplomarbeit unterstützt haben. Insbesondere danke ich meinem Betreuer, Prof. Dr. Ludwig Bogner, ohne dessen Vorlesung über die Grundlagen der Strahlentherapie ich wohl nie mit diesem interessantem Fachbereich in Berührung gekommen wäre. Seine zahlreichen Ideen und Ratschläge waren eine große Hilfe bei dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Oliver Kölbl, Leiter der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität Regensburg, danke ich für die Möglichkeit, praktische Erfahrungen in der Strahlentherapie zu sammeln. Ich bedanke mich auch bei Prof. Dr. Ingo Morgenstern. Seine kurzweilige Vorlesung über Simulationsmethoden in der Physik war für diese Arbeit von großem Wert.

Großer Dank gebührt auch meinem Kollegen, Dr. Mark Rickhey, für seine Hilfsbereitschaft, Geduld und Unterstützung bei allen Problemen, die im Laufe dieser Diplomarbeit auftauchten. Ich danke auch meiner Kollegin Judith Alvarez-Moret, für die Zusammenarbeit und Unterstützung. Für seine Hilfe bei der Filmdosimetrie und die Zusammenarbeit danke ich Dr. Christian Gröger. Meinen ehemaligen Kollegen Marco Alt und Wolfgang Hösl danke ich für ihre Hilfe bei allen Problemen der Programmierung.

Dr. Barbara Dobler, Petra Härtl, Dr. Thomas Götzfried und Marius Treutwein danke ich für ihre Hilfe bei allen Fragen zur angewandten Strahlentherapie und zur Qualitätssicherung. Ich möchte mich auch bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie der Uniklinik Regensburg bedanken für freundliche und kollegiale Zusammenarbeit.

Ich danke auch meinen Freunden und Kommilitonen für die wertvolle Zusammenarbeit während meines Studiums und die zahlreichen und interessanten Diskussionen.

Danksagung

Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mir dieses Studium ermöglicht haben und ich immer auf ihre Hilfe zählen konnte.

Meiner Freundin Regina danke ich für die Kraft, die sie mir während dieser Arbeit gegeben hat. Auf ihre liebevolle Unterstützung konnte ich mich stets verlassen.

ERKLÄRUNG

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

Regensburg, den 22. September 2009

.....

Thomas Dirscherl