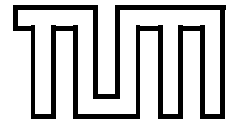


Institut für Informatik  
der Technischen Universität München



# **Inverse Bestrahlungsplanung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder mit Linearer Programmierung als Optimierungsmethode**

Dissertation

*Matthias Hilbig*



Institut für Informatik  
der Technischen Universität München  
Lehrstuhl Univ.-Prof. Dr. B. Radig

# **Inverse Bestrahlungsplanung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder mit Linearer Programmierung als Optimierungsmethode**

*Matthias Hilbig*

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Informatik der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brauer

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. A. Schweikard,  
Universität zu Lübeck
2. Univ.-Prof. Dr. Th. Huckle

Die Dissertation wurde am 31.10.2002 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Informatik am 20.02.2003  
angenommen.



Meiner Frau Sophie in Erwartung unserer Zwillinge.



# Kurzfassung

Bei der Strahlentherapie werden Tumore mit Hilfe einer externen Strahlenquelle aus mehreren Richtungen z. B. mit energiereicher Röntgenstrahlung gezielt bestrahlt. In den letzten Jahren ist verstärkt die Verwendung von intensitätsmodulierten Strahlenfeldern zur besonderen Schonung von Risikoorganen untersucht worden. Dabei wird im Gegensatz zu offenen Strahlenfeldern die Strahlintensität individuell über jedes Strahlenfeld variiert, um bessere Ergebnisse für die Patienten zu erhalten.

Vor der Strahlenbehandlung ist eine Bestrahlungsplanung erforderlich, bei der es um folgende Aufgabe geht: Gegeben sind die räumliche Form und Lage eines Tumors sowie der umliegenden Risikoorgane und eine vom Arzt geforderte Verteilung der Strahlendosis für diese Körperregionen. Gesucht werden die Bestrahlungsparameter wie z. B. Einstrahlrichtungen und Strahlungsintensitäten, um die geforderte Dosisverteilung zu erfüllen. Dafür bisher eingesetzte Optimierungsverfahren wie z. B. das Gradientenverfahren oder Simulated Annealing können nicht die Erfüllbarkeit vom Arzt vorgegebener Dosissschranken prüfen bzw. garantieren. Im Vordergrund steht bei ihnen die Optimierung einer subjektiv gewählten Zielfunktion, deren Optimum nur eine Näherungslösung darstellt und oft einige der gegebenen Dosissschranken verletzt.

Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Konzepte zur Bestrahlungsplanung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder verwenden die Lineare Programmierung als Optimierungsmethode. Deren Vollständigkeitseigenschaft garantiert, dass die berechneten Bestrahlungspläne die vom Arzt geforderten Dosissschranken einhalten. Die dabei oft auftretende Unlösbarkeit bei physikalisch nicht realisierbarer Dosisverteilung, die bisher die Grenzen dieses Optimierungsverfahrens zeigte, kann durch die neuen Ansätze erfolgreich aufgelöst werden. Durch diese Ansätze und die Verwendung effizienter Lösungsalgorithmen für die Lineare Programmierung können im Vergleich zu anderen Optimierungsverfahren qualitativ hervorragende Bestrahlungspläne in kurzen Planungszeiten erzielt werden. Der gesamte Lösungsprozess, der einen geeigneten Kompromiss zwischen der für den Tumor erforderlichen Strahlendosis und der Schonung von Risikoorganen treffen muss, erweist sich als robust und ist für den Arzt gut nachvollziehbar.

Die Implementierung der neuen Konzepte ergibt ein sehr flexibles Bestrahlungsplanungssystem, das im klinischen Umfeld erfolgreich anwendbar ist und mit Hilfe von umfangreichen Tests und einer klinischen Bestrahlungsbehandlung die Leistungsfähigkeit der entwickelten Verfahren und Ansätze demonstriert hat.





# Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Achim Schweikard danke ich für die Möglichkeit, diese Doktorarbeit in einer für mich sehr interessanten Thematik zu schreiben. Ohne seine Ideen und fruchtbaren Vorschläge wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Thomas Huckle für die bereitwillige Übernahme des Zweitgutachtens.

Besonderer Dank gilt auch meinen klinischen Kooperationspartnern aus dem Universitätsklinikum rechts der Isar, München, dem Universitätsklinikum Regensburg und dem Universitätsklinikum Großhadern, München. Ohne deren Hilfe wäre die Umsetzung meiner Konzepte im klinischen Alltag nicht möglich gewesen. Nennen möchte ich dabei vor allem Herrn Prof. Dr. Michael Molls, Herrn Prof. Dr. Peter Kneschaurek, Herrn Dr. med. Frank Zimmermann und Frau Dipl.-Phys. Sabine Schill aus dem Klinikum rechts der Isar, Herrn Dr. Michael Reiner, Herrn Dr. Helmut Weingand und Herrn Dipl.-Phys. Peter Lang aus dem Klinikum Großhadern und Herrn Dr. Ludwig Bogner und Herrn Dipl.-Phys. Matthias Hartmann aus dem Klinikum Regensburg.

Herrn Prof. Bernd Radig, Inhaber des Lehrstuhls Informatik IX der TU München, an dem ich während meiner Forschungstätigkeit auf diesem Gebiet beschäftigt war, meinem langjährigen Zimmerkollegen Thorsten Schmitt, den anderen Kollegen und früheren Kollegen dieses Lehrstuhls gilt ebenfalls mein Dank für die gute und freundschaftliche Atmosphäre und Zusammenarbeit.

Meinem Kollegen Robert Hanne möchte ich danken für die erfolgreiche Zusammenarbeit in meinem DFG-Projekt *Geometrie-basierte inverse Bestrahlungsplanung* und für die gemeinsamen Veröffentlichungen. Er stand aber wie vor allem auch mein Kollege Michael Roth, bei dem ich mich an dieser Stelle ebenfalls herzlich bedanken möchte, während der Entstehung meiner Arbeit als diskussionsfreudiger Ansprechpartner zur Verfügung. Allen Studenten, die im Rahmen ihres Interdisziplinären Projekts bzw. ihrer Diplomarbeit direkt oder indirekt am Entstehen dieser Arbeit mitgewirkt haben, danke ich auch herzlich. Stellvertretend seien meine jetzigen Kollegen Heiko Gottschling und Kajetan Berlinger genannt.

Für die orthographische Durchsicht meiner Arbeit möchte ich mich ganz herzlich bei meinen langjährigen Schulfreunden Sabine Zeitlmeir und Harald Trauthwein bedanken.

Meiner Mutter Helga und meinem Bruder Andreas gilt auch mein Dank, die mir immer familiären Halt vor allem nach dem sehr frühen Tod meines Vaters Günter gegeben haben.

Ganz herzlich danke ich zu guter Letzt meiner Frau Sophie, die sehr viel Verständnis in dieser auch für sie anstrengenden Zeit zeigte und mir ebenfalls nützliche Anregungen bei der Entstehung dieser Arbeit gab.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einführung</b>	<b>1</b>
1.1	Motivation . . . . .	1
1.2	Freiheitsgrade bei der Bestrahlungsplanung . . . . .	3
1.3	Mathematische Modellierungsaspekte . . . . .	6
1.4	Grundlegende Probleme bei der Bestrahlungsplanung . . . . .	7
1.5	Aufgabenstellung . . . . .	9
1.6	Lösungskonzept . . . . .	10
1.7	Übersicht . . . . .	11
<b>2</b>	<b>Stand der Forschung - Relevante Arbeiten</b>	<b>13</b>
2.1	Bewertungskriterien für Bestrahlungspläne . . . . .	13
2.1.1	Physikalische Zielfunktionen . . . . .	14
2.1.2	Biologische Zielfunktionen . . . . .	15
2.2	Dosismodelle . . . . .	16
2.2.1	Korrektur-basierte Verfahren . . . . .	17
2.2.2	Modell-basierte Verfahren . . . . .	18
2.3	Verfahren für die Invertierung des Dosisoperators . . . . .	21
2.3.1	Computertomographie-Rekonstruktionsverfahren . . . . .	22
2.3.2	Gradientenverfahren . . . . .	23
2.3.3	Simulated Annealing . . . . .	25
2.3.4	Genetische Algorithmen . . . . .	27
2.3.5	Lineare Programmierung . . . . .	29
2.3.6	Quadratische Programmierung . . . . .	31

2.3.7	Inverse Monte-Carlo-Verfahren . . . . .	32
<b>3</b>	<b>Klinisches Umfeld</b>	<b>33</b>
3.1	Ablauf der Strahlentherapie . . . . .	33
3.1.1	Bestimmung der Tumorausbreitung . . . . .	34
3.1.2	Segmentierung relevanter Körperstrukturen . . . . .	36
3.1.3	Bestrahlungsplanung . . . . .	37
3.1.4	Verifikation . . . . .	38
3.1.5	Bestrahlungsbehandlung . . . . .	39
3.2	Anwendungsszenario . . . . .	40
3.2.1	Tumorentitäten . . . . .	41
3.2.2	Bestrahlungsgeräte zur Intensitätsmodulation . . . . .	43
<b>4</b>	<b>Neue Konzepte zur inversen Planung</b>	<b>47</b>
4.1	Erstellung abstrakter Zwischenpläne für intensitätsmodulierte Strahlenfelder	47
4.2	Trennung der beiden Modellierungsaspekte . . . . .	49
4.3	Wahl der Linearen Optimierung zur Dosisoperatorinvertierung . . . . .	52
4.4	Lösen der Überlappungsproblematik . . . . .	54
4.5	Verarbeitung von Dosis-Volumen-Constraints . . . . .	57
4.6	Optimierung vorgegebener Dosissschranken . . . . .	60
4.7	Vermeidung von Dosissspitzen . . . . .	61
<b>5</b>	<b>Realisierung des inversen Planungssystems MIPART</b>	<b>65</b>
5.1	Erstellung von Patientenmodellen . . . . .	66
5.2	Auswahl von Einstrahlrichtungen . . . . .	68
5.3	Modellierung der Strahlenfelder . . . . .	75
5.4	Berechnung der Dosis-Koeffizienten . . . . .	79
5.4.1	Dosismodell von MIPART . . . . .	80
5.4.2	Dosismodell von IMCO . . . . .	85
5.5	Ermittlung der Teilstrahlengewichte . . . . .	86
5.6	Evaluierung des Zwischenplans . . . . .	91

5.7	Erstellung eines ausführbaren Plans . . . . .	93
<b>6</b>	<b>Evaluierung von MIPART</b>	<b>97</b>
6.1	Tests der entwickelten Konzepte . . . . .	98
6.1.1	Priorisierung von Körperstrukturen . . . . .	98
6.1.2	Eingabe von Dosis-Volumen-Constraints . . . . .	101
6.1.3	Optimierung von Dosisstrahlen . . . . .	102
6.1.4	Minimierung der Dosis in Körperstrukturen . . . . .	103
6.1.5	Vermeidung von Dosisstrahlen . . . . .	104
6.2	Vorklinische Studien . . . . .	106
6.2.1	Lungentumore . . . . .	108
6.2.2	Tumore der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) . . . . .	112
6.2.3	Prostatakarzinome . . . . .	115
6.2.4	Körperstereotaxie . . . . .	119
6.2.5	Tumore im Bereich der Kopf-Hals-Region . . . . .	123
6.3	Klinische Vergleiche mit anderen Systemen . . . . .	127
6.3.1	Vergleich mit dem kommerziellen System Helax-TMS . . . . .	128
6.3.2	Vergleich mit dem akademischen System IKO . . . . .	131
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>137</b>
<b>A</b>	<b>Grundlagen zur Strahlenphysik</b>	<b>139</b>
A.1	Wechselwirkungen zwischen Photonen und Materie . . . . .	139
A.2	Dosisbegriffe . . . . .	141
<b>B</b>	<b>Grundlagen zur Strahlenbiologie</b>	<b>143</b>
B.1	Strahlenbiologische Wirkungskette . . . . .	143
B.2	Parameter der Strahlenwirkung . . . . .	144
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>148</b>



# Abbildungsverzeichnis

1.1	(a) Offene Strahlenfelder (b) Intensitätsmodulierte Strahlenfelder. . . . .	2
1.2	Tiefendosiskurven verschiedener Strahlenarten. . . . .	3
1.3	(a) Linearbeschleuniger (b) Bestrahlungsroboter Cyberknife. . . . .	4
1.4	Vorwärtsplanung (links) vs. inverse Planung (rechts). . . . .	8
2.1	Zusammenhang zwischen dem primären Wechselwirkungsort und dem Ort der Dosisabgabe. . . . .	20
2.2	Einfacher Gradientenabstieg. . . . .	23
3.1	Ablauf der Strahlentherapie. . . . .	34
3.2	Hounsfieldeinheiten für verschiedene Gewebetypen. . . . .	35
3.3	(a) CT-Schichtbild (b) MR-Schichtbild (registriert zu CT-Bild). Im MR-Bild ist das Tumorgewebe (ungefähr in der Mitte) besser als im CT-Bild zu erkennen. . . . .	35
3.4	Behandlungsvolumina für die Planung. . . . .	37
3.5	Phantom zur Verifikation von Strahlenbehandlungen. . . . .	39
3.6	Schematische Darstellung eines stereotaktischen Rahmens. . . . .	40
3.7	Prinzipieller Aufbau von Elektronenlinearbeschleunigern. Mo.: Modulator, E: Energieversorgung, HF: Hochfrequenz, K: Elektronenkanone, B: Beschleunigerrohr, Ma: Umlenkmagnet, S: Strahlerkopf, Iso: Isozentrumsachse (Drehachse der Bestrahlungsanlage), G: Gantry (Beschleunigerarm). . . . .	45
3.8	(a) Klinische Linearbeschleunigeranlage (b) Blick von vorne auf den Strahlerkopf mit Kollimator, der gegenüber dem Rest des Strahlerkopfs drehbar ist. . . . .	45
3.9	(a) Multi-Leaf-Kollimator mit angefahrenen Rautenmuster (b) Blick von unten auf den Strahlerkopf mit Multi-Leaf-Kollimator. . . . .	46
4.1	Abstrakte Aufteilung in Teilstrahlenfelder. . . . .	49

4.2	Überlappung zwischen Planungsvolumen (rot) mit dem Rektum (gelb) und der Blase (orange). . . . .	55
4.3	(a) PV und kritische Struktur (b) PV und sehr kritische Struktur. . . . .	56
4.4	Geforderte Dosis-Volumen-Constraints (rote Kreuze) für die Leber. . . . .	58
4.5	(a) Abstandsheuristik (b) Strahlentrefferheuristik. . . . .	60
4.6	Mit Hilfe der 95%-Isodosislinie (orange) und der 105%-Isodosislinie (gelb) erkennbare Dosisspitzen in einem gegebenen CT-Schichtbild. Das Planungsvolumen ist in roter Farbe dargestellt. . . . .	62
5.1	Planungsablauf bei MIPART. . . . .	66
5.2	Segmentierte Körperstrukturen in einem beliebig gewählten Schichtbild (links) und 3D-Oberflächenmodelle dieser Körperstrukturen (rechts) eines Prostatapatienten. Das Planungsvolumen ist in roter, die Blase in grüner und der Enddarm in blauer Farbe dargestellt. . . . .	68
5.3	Konventionelle Bestrahlungsanlage ohne Rotation von Gantry und Tisch (links) und mit beliebig festgelegten Rotationen (rechts). . . . .	69
5.4	Richtung der Winkelzunahmen für Rotationen des Gantry (links) und des Behandlungstisches (rechts). . . . .	70
5.5	Strahlenquellpositionen für Tumore im Kopfbereich (links) und im Körperstammbereich (rechts). . . . .	70
5.6	Orientierung der Koordinatenachsen aus der Frontansicht auf den Gantry (links) und von oben auf den Patiententisch (rechts). . . . .	71
5.7	Erreichen einer Strahlenquellenposition für die beliebig festgelegten Gantryrotationswinkel $\gamma_1$ und Tischrotationswinkel $\tau_1$ . . . . .	72
5.8	Anfahrbare Strahlenquellpositionen für einen Patienten mit einem Tumor im Körperstammbereich. . . . .	72
5.9	Die Gantrywinkel ( $0^\circ, 30^\circ, \dots, 300^\circ, 330^\circ$ ), die bei einer Gantryschrittweite $\sigma_g$ von $30^\circ$ erreicht werden, und ihre entsprechenden Breitenkreise. . . . .	73
5.10	Modellierung eines intensitätsmodulierten Strahlenfeldes mit Zentralstrahl. . . . .	75
5.11	Schematische Darstellung von zwei Öffnungswinkeln des Kollimators bezüglich des Zentralstrahls (nach rechts $\alpha$ und nach oben $\beta$ ). . . . .	76
5.12	Querschnitt der Teilstrahlenfelder. . . . .	77
5.13	Projektion eines Tumors auf eine festgelegte Projektionsebene. . . . .	78
5.14	Abstandsdefinitionen für die Berechnung der Dosiskoeffizienten anhand eines zweidimensionalen Beispiels. . . . .	80



5.15	Tiefendosiskurve für ein Wasserphantom für 6 MeV-Photonen (links) bzw. für 15 MeV-Photonen (rechts) bei einer Feldgröße von 10 cm × 10 cm im Isozentrum. . . . .	81
5.16	Schematische Darstellung der Messung von Sternprofilen. . . . .	82
5.17	Sternprofile für 0° (links) bzw. für 90° (rechts) für ein offenes Photonenstrahlenfeld (6 MeV) bei einer Feldgröße von 10 cm × 10 cm, in einer Tiefe von 10 cm gemessen. . . . .	83
5.18	Schwächung eines Strahlenfeldes. . . . .	83
5.19	Inverser Kernel für einen gegebenen Voxel und für ein beliebiges Strahlenfeld bei einer Photonenenergie von 6 MeV. . . . .	85
5.20	Veranschaulichung der Überführung des inversen Bestrahlungsplanungsproblem in ein System linearer Ungleichungen. . . . .	87
5.21	Beam's Eye View eines beliebig ausgewählten Strahlenfeldes ohne (links) bzw. mit Anzeigen (rechts) der Zahlenwerte der ermittelten Teilstrahlengewichte für einen Prostatapatienten. . . . .	92
5.22	Dosis-Volumen-Histogramme für das Planungsvolumen (rot), die Blase (grün) und den Enddarm (blau) für einen Prostatapatienten. . . . .	93
5.23	95%-Isodosislinie (gelb) in einem repräsentativen Schichtbild (links) bzw. 95%-Isodosisoberfläche (gelb halbtransparent), die die Oberfläche des Planungsvolumens eines Prostatapatienten umhüllt (rechts). . . . .	93
5.24	Gussform zur Herstellung eines Kompensators. . . . .	94
5.25	Step-And-Shoot-Methode zur Erzeugung von Multi-Leaf-Kollimator-Sequenzen. . . . .	94
5.26	Dynamische Methode zur Erzeugung von Multi-Leaf-Kollimator-Segmenten. . . . .	95
6.1	2D-Ansicht eines Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle der Körperstrukturen (rechts) eines Prostatapatienten. Das Planungsvolumen ist in roter, die Blase in grüner und das Rektum in blauer Farbe dargestellt. . . . .	98
6.2	95%-Isodosislinie in gelber Farbe mit dem Rektum als kritischer Struktur (links) bzw. mit dem Rektum als sehr kritischer Struktur (rechts) für einen Prostatapatienten. Das Planungsvolumen ist in roter Farbe und das Rektum in blauer Farbe dargestellt. . . . .	99
6.3	Dosis-Volumen-Histogramm mit dem Rektum als kritischer Struktur (links) bzw. mit dem Rektum als sehr kritischer Struktur (rechts) für einen Prostatapatienten. Die Kurve für das Planungsvolumen ist in roter Farbe und die Kurve für das Rektum in blauer Farbe dargestellt. . . . .	100

6.4	2D-Ansicht eines Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle der Körperstrukturen (rechts) eines synthetischen Datensatzes. Das Planungsvolumen ist in roter, das Risikoorgan in grüner Farbe dargestellt. . . . .	100
6.5	Beam's Eye View eines beliebig festgelegten Strahlenfeldes (links) und 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im oben festgelegten Schichtbild (rechts) eines synthetischen Datensatzes. . . . .	101
6.6	2D-Ansicht eines Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle der Körperstrukturen (rechts) eines Pankreaspatienten. Das Planungsvolumen ist in roter, das Risikoorgan Magen in blauer Farbe dargestellt. . . . .	102
6.7	Dosis-Volumen-Histogramm ohne Angabe (links) und bei Angabe von Dosis-Volumen-Constraints (rechts) für die Planung eines Pankreaspatienten.	102
6.8	Dosis-Volumen-Histogramm bei der Angabe von Dosis-Volumen-Constraints mit festen, oberen Dosissschranken (links) bzw. mit variablen, oberen Dosissschranken (rechts) für die Planung eines Pankreaspatienten. .	103
6.9	2D-Ansicht eines Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle der Körperstrukturen (rechts) eines Lungenpatienten. Das Planungsvolumen ist in roter, die linke Lunge in blauer Farbe dargestellt. . . . .	104
6.10	Dosis-Volumen-Histogramm ohne Minimierung der Dosis in der linken Lunge (links) bzw. mit Minimierung der Dosis in dieser Lunge (rechts) für die Planung eines Lungenpatienten. . . . .	104
6.11	95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild (links) und Dosis-Volumen-Histogramm (rechts) für denselben Beispielplan eines Prostatapatienten. Links sind eindeutig Dosissspitzen im gesunden Gewebe erkennbar. . . . .	105
6.12	95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild bei der Einführung von Dosissschranken für das Restgewebe (links) bzw. bei der Minimierung des maximalen Strahlengewichts (rechts) für die Planung eines Prostatapatienten. Beide Verfahren zur Dosissspitzenvermeidung zeigen ungefähr die gleiche Schonung. . . . .	106
6.13	Dosis-Volumen-Histogramm bei der Einführung von Dosissschranken für das Restgewebe (links) bzw. bei der Minimierung des maximalen Strahlengewichts (rechts) für die Planung eines Prostatapatienten. . . . .	107
6.14	2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Lungenpatienten 1. . . . .	110
6.15	Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild (rechts) des Lungenpatienten 1. . . . .	110
6.16	2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Lungenpatienten 2. . . . .	111

6.17 Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild (rechts) des Lungenpatienten 2. . . . .	112
6.18 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Pankreaspatienten 1. . . . .	113
6.19 Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild des Pankreaspatienten 1. . . . .	114
6.20 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Pankreaspatienten 2. . . . .	115
6.21 Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild des Pankreaspatienten 2. . . . .	116
6.22 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Prostatapatienten 1. . . . .	117
6.23 Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild des Prostatapatienten 1. . . . .	118
6.24 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Prostatapatienten 2. . . . .	118
6.25 Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild (rechts) des Prostatapatienten 2. . . . .	119
6.26 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Körperstereotaxiepatienten 1. . . . .	121
6.27 Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 60%-Isodosislinie in grauer Farbe bzw. 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild (rechts) des Körperstereotaxiepatienten 1. . . . .	122
6.28 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Körperstereotaxiepatienten 2. . . . .	122
6.29 Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 60%-Isodosislinie in grauer Farbe bzw. 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild (rechts) des Körperstereotaxiepatienten 2. . . . .	123
6.30 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Kopf-Hals-Patienten 1. . . . .	125
6.31 Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild (rechts) des Kopf-Hals-Patienten 1. . . . .	125
6.32 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Kopf-Hals-Patienten 2. . . . .	126
6.33 Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild (rechts) des Kopf-Hals-Patienten 2. . . . .	128

- 6.34 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Körperstereotaxiepatienten im Klinikum rechts der Isar, München. . . . . 129
- 6.35 DVH-Kurven des Tumorkerns (links) und des Planungsvolumens (rechts) des Körperstereotaxiepatienten für den Helax-TMS-Plan in grüner Farbe und für den MIPART-Plan in roter Farbe. . . . . 130
- 6.36 DVH-Kurven der linken Lunge (links) und der rechten Lunge (rechts) des Körperstereotaxiepatienten für den Helax-TMS-Plan in grüner Farbe und für den MIPART-Plan in roter Farbe. . . . . 131
- 6.37 75%-(orange) bzw. 95%-Isodosislinie (gelb) für den MIPART-Plan des Körperstereotaxiepatienten. Der Tumorkern ist in lila Farbe und das Planungsvolumen in roter Farbe dargestellt. . . . . 131
- 6.38 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Kopf-Hals-Patienten im Universitätsklinikum Regensburg. . . . . 133
- 6.39 Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild (rechts) des Kopf-Hals-Patienten im Universitätsklinikum Regensburg. . . . . 134
- 6.40 DVH-Kurven des Planungsvolumens (links) und des Restgewebes (rechts) des Kopf-Hals-Patienten für den IKO-Plan in grüner Farbe und für den MIPART-Plan in roter Farbe. . . . . 135
- 6.41 DVH-Kurven der linken Ohrspeicheldrüse(links) und des Rückenmarks (rechts) des Kopf-Hals-Patienten für den IKO-Plan in grüner Farbe und für den MIPART-Plan in roter Farbe. . . . . 135

# Tabellenverzeichnis

4.1	Statistisch ermittelte Dosis-Volumen-Constraints einiger Risikoorgane. . . .	58
6.1	Strahlendosen, die keinesfalls bei großvolumiger Bestrahlung der gegebenen Risikoorgane überschritten werden dürfen. . . . .	109
6.2	Planvorgaben für die Risikoorgane des Lungenpatienten 1. . . . .	109
6.3	Planvorgaben für die Risikoorgane des Lungenpatienten 2. . . . .	111
6.4	Strahlendosen, die keinesfalls bei großvolumiger Bestrahlung der gegebenen Risikoorgane überschritten werden dürfen. . . . .	112
6.5	Planvorgaben für die Risikoorgane des Pankreaspatienten 1. . . . .	113
6.6	Planvorgaben für die Risikoorgane des Pankreaspatienten 2. . . . .	115
6.7	Strahlendosen, die keinesfalls bei großvolumiger Bestrahlung der gegebenen Risikoorgane überschritten werden dürfen. . . . .	116
6.8	Planvorgaben für die Risikoorgane des Prostatapatienten 1. . . . .	116
6.9	Planvorgaben für die Risikoorgane des Prostatapatienten 2. . . . .	118
6.10	Strahlendosen, die keinesfalls bei großvolumiger Bestrahlung der gegebenen Risikoorgane überschritten werden dürfen. . . . .	120
6.11	Planvorgaben für die Risikoorgane des Körperstereotaxiepatienten 1. . . .	121
6.12	Planvorgaben für die Risikoorgane des Körperstereotaxiepatienten 2. . . .	122
6.13	Strahlendosen, die keinesfalls bei großvolumiger Bestrahlung der gegebenen Risikoorgane überschritten werden dürfen. . . . .	124
6.14	Planvorgaben für die Risikoorgane des Kopf-Hals-Patienten 1. . . . .	124
6.15	Planvorgaben für die Risikoorgane des Kopf-Hals-Patienten 2. . . . .	126
6.16	Planvorgaben für die Risikoorgane des Körperstereotaxiepatienten im Klinikum rechts der Isar, München. . . . .	129
6.17	Planvorgaben für die Risikoorgane des Kopf-Hals-Patienten im Universitätsklinikum Regensburg. . . . .	132



# Kapitel 1

## Einführung

### 1.1 Motivation

Bösartige Tumore sind nach den Herz- und Kreislauferkrankungen die zweithäufigste Todesursache weltweit. Zur Behandlung von Patienten mit Tumoren weist die onkologische<sup>1</sup> Therapie zur Zeit drei Grundpfeiler auf, die auf die Entfernung oder Vernichtung aller bösartigen Zellen zielt:

- **Chirurgie**
- **Chemotherapie**
- **Strahlentherapie**

Jede Disziplin besitzt ihre speziellen Indikationen. Die Strahlentherapie wird vor allem bei lokalisierten Tumoren eingesetzt, die entweder eine hohe Strahlensensibilität aufweisen, nicht radikal operabel sind oder wenn die Strahlentherapie im Gegensatz zur Chirurgie organerhaltend ist [63]. In manchen Fällen werden auch Kombinationen der einzelnen Techniken angewendet, z. B. die Strahlentherapie als präoperative Behandlung zur Verkleinerung von Tumoren, die daraufhin chirurgisch entfernt werden, oder zur postoperativen Zerstörung von Tumorresten. Die Chemotherapie kann zur Verstärkung der Strahleneffekte verwendet werden.

Die Methoden der Strahlentherapie lassen sich in die *Brachytherapie*, bei der natürliche oder künstliche Radionuklide kleiner Abmessungen direkt in den Tumor gebracht werden, um das Tumorgewebe von innen durch die Strahlenwirkung abzutöten, und in die *Perkutanbestrahlung* unterteilen. Geräte zur perkutanen Bestrahlung geben Strahlen in unterschiedlicher Energie und Qualität (z. B. Photonen-, Elektronenstrahlung) von außen gezielt auf den Tumor ab, um dort eine Dosis zu erreichen, die hoch genug zur Zerstörung

---

<sup>1</sup>Adjektiv zu Onkologie (griech.): Lehre und Wissenschaft von den Geschwülsten.

aller Tumorzellen ist. Angrenzendes Gewebe und vor allem Organe, die sehr strahlensensibel sind wie das Rückenmark oder die Sehnerven, dürfen dabei nicht beschädigt werden und sollten idealerweise vollkommen von Strahlendosis verschont bleiben. Dieses Ziel ist vor allem dann besonders schwierig zu erreichen, wenn die strahlensensiblen Organe – auch *Risikoorgane* genannt – sehr dicht am Tumor liegen.

In den letzten Jahren ist zur besonderen Schonung von Risikoorganen bei gleichzeitiger Zerstörung des Tumorgewebes die Notwendigkeit einer tumorkonformen Strahlentherapie verstärkt diskutiert worden [62]. Bei dieser Methode soll sich die Form der Hochdosisregion, die durch die Bestrahlung erzeugt wird, der Tumorform möglichst gut annähern. Dafür muss ein steiler Dosisabfall zwischen dem Tumor und dem angrenzenden Gewebe erzielt werden. Ein großer Vorteil der tumorkonformen Strahlentherapie ist die Möglichkeit, sehr viel höhere Dosen als bisher (Dosisescalation) im Tumor abzugeben und durch den hohen Dosisabfall dennoch das gesunde Gewebe zu schonen. Durch die Dosisescalation soll der lokale Tumor komplett abgetötet und somit die Gefahr gebannt werden, dass ein Lokalrezidiv<sup>2</sup> entsteht, das Metastasen im Körper hervorrufen kann und damit die Heilungschancen der Patienten stark senkt [105] [46].

Die Verwendung von intensitätsmodulierten Strahlenfeldern – im Gegensatz zu offenen homogenen Strahlenfeldern – ist bei Tumoren mit unregelmäßiger Form oder mit konkaven Einbuchtungen, in denen sich Risikoorgane befinden, die Voraussetzung für eine tumorkonforme Strahlentherapie. Dabei wird die Intensität individuell über jedes Strahlenfeld variiert, um erfolgreich tumorkonform zu bestrahlen. Abb. 1.1(a) und Abb. 1.1(b) zeigen zur Veranschaulichung die Bestrahlung mit offenen bzw. mit intensitätsmodulierten Strahlenfeldern. Die Länge der Pfeile geben dabei die jeweilige Höhe der Intensitäten an.

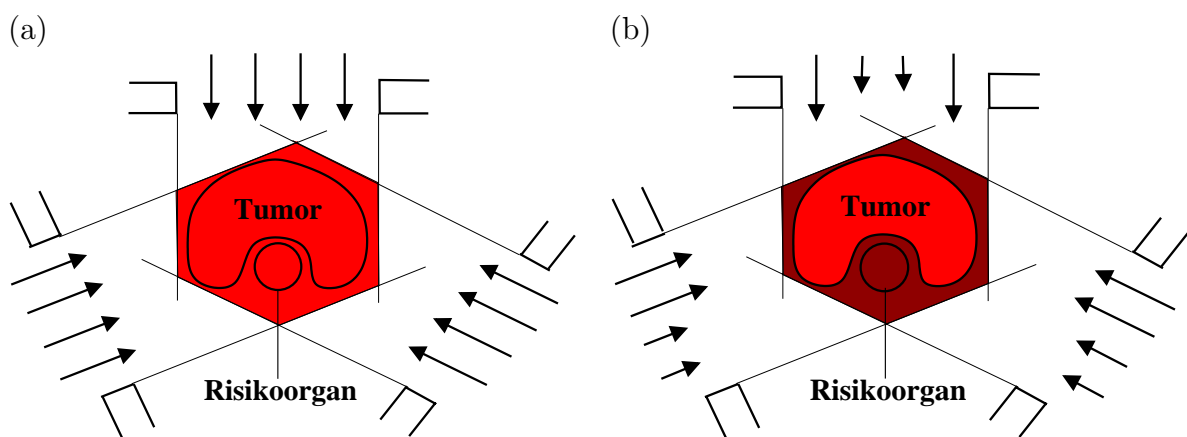


Abbildung 1.1: (a) Offene Strahlenfelder (b) Intensitätsmodulierte Strahlenfelder.

<sup>2</sup>Erneutes Auftreten des Tumors am selben Ort.



## 1.2 Freiheitsgrade bei der Bestrahlungsplanung

Vor jeder Bestrahlungsbehandlung muss eine präzise Planung erfolgen, die zu einer vom Arzt gewünschten Dosisverteilung im Patienten eine Reihe von Parametern wie z. B. Bestrahlungsmodalität, Einstrahlrichtungen, individuelle Strahlengewichte usw. bestimmt. Das Hauptziel dieser Arbeit besteht deswegen in der Entwicklung neuer und geeigneter Ansätze für die Planung von Bestrahlungsbehandlungen zur Erzielung einer tumorkonformen, perkutanen Strahlentherapie.

Für die Bestrahlungsplanung in der Perkutantherapie können dabei mehrere Bestrahlungsparameter frei vom Arzt gewählt werden. Die wichtigsten Freiheitsgrade werden im Folgenden beschrieben:

### Bestrahlungsmodalität

Für die Strahlentherapie gibt es ein breites Spektrum von verfügbaren Strahlenarten. Die wichtigsten sind Photonen-, Elektronen-, Neutronen- und Protonenstrahlen. Der Hauptunterschied bei diesen Strahlenarten liegt vor allem in der unterschiedlichen Art, Dosis im Patienten abzugeben. Um die Strahlenwirkung geeignet vergleichen zu können, werden die relativen Tiefendosen der unterschiedlichen Strahlenarten verglichen. Unter der Tiefendosis versteht man die im Patienten abgegebene Dosis entlang der Zentralstrahlachse des Strahlenfeldes. Der Verlauf der Tiefendosiskurve ist bei den verschiedenen Strahlenarten zum Teil sehr unterschiedlich. Bei Protonen ist die Dosis am Anfang noch sehr niedrig und steigt dann stark an, um danach rasch gegen Null zu fallen. Diese Dosispitze, deren Lage von der Protonenenergie abhängt, nennt man *Bragg Peak*. Elektronen haben eine definierte Reichweite, wohingegen Photonen nach Erreichen des Dosismaximums eine exponentielle Dosisabschwächung aufzeigen. Die Tiefendosiskurve ist bei allen Strahlenarten von der Feldgröße, der Teilchenenergie und dem Fokus-Haut-Abstand<sup>3</sup> abhängig. Abb. 1.2 zeigt beispielhaft Tiefendosiskurven für Elektronen, Photonen und Protonen.

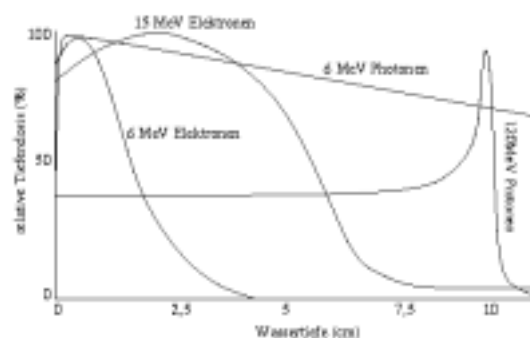


Abbildung 1.2: Tiefendosiskurven verschiedener Strahlenarten.

<sup>3</sup>Abstand der Strahlenquelle von der Hautoberfläche.

Elektronenstrahlen werden aufgrund ihrer geringen Reichweite überwiegend bei Tumoren an der Oberfläche eingesetzt. Protonen bieten durch den Bragg Peak die Möglichkeit, gesundes Gewebe vor und vor allem hinter dem Tumor sehr gut zu schonen, was besonders bei der Behandlung von Augentumoren ausgenutzt wird. Photonenstrahlen sind in der Bestrahlungstherapie für tiefliegende Tumore die am häufigsten verwendete Bestrahlungsmodalität, da der Einsatz von Protonenanlagen aufgrund ihrer hohen Anschaffungskosten sehr begrenzt ist. Eine ausführliche Diskussion über die optimale Auswahl der Bestrahlungsmodalität findet sich bei Brahme [22].

## Teilchenenergie

Die Wahl einer geeigneten Energie für die jeweilige Bestrahlungsmodalität hängt von der Lage und Form des Tumors ab. Bei geladenen Teilchen wie z. B. bei Elektronen und Protonen hängt die Reichweite von der Höhe der Energie ab. Dagegen wird bei ungeladenen Teilchen wie z. B. bei Photonen die exponentielle Abschwächung bei höherer Energie geringer.

## Strahlrichtungen

Bei der Strahlentherapie gibt die verwendete Bestrahlungsanlage die Flexibilität bezüglich der Wahl der Einstrahlrichtungen vor. Abb. 1.3(a) zeigt eine konventionelle Anlage zur Erzeugung von Elektronen- oder Photonenstrahlung, den sogenannten *Elektronenlinearbeschleuniger*, der fünf Freiheitsgrade besitzt.

Im Gegensatz dazu bieten Bestrahlungsgeräte wie der in der University of Stanford eingesetzte Roboter *Cyberknife* [1] mit sechs Freiheitsgraden, an dem eine Beschleunigerkanone befestigt ist, eine größere Flexibilität bei der Auswahl der Einstrahlrichtungen (siehe Abb. 1.3(b)).



Abbildung 1.3: (a) Linearbeschleuniger (b) Bestrahlungsroboter Cyberknife.

Die Auswahl von besonders geeigneten Einstrahlrichtungen kann die Qualität von Bestrahlungsplänen je nach Lage und Form von Tumor und kritischen Organen in erheblichem Umfang verbessern.

## Bestrahlungstechnik

Die Bestrahlung kann mit Hilfe von verschiedenen Bestrahlungstechniken durchgeführt werden. Die *Einzelfeldtechnik* stellt die einfachste Form der Strahlenapplikation dar. Sie findet aber nur Anwendung bei oberflächlich oder halbtief gelegenen Tumoren. Um das Gewebe zwischen Oberfläche und Tumor bei tiefer gelegenen Geschwülsten zu schonen, wird die *Mehrfelderbestrahlung* angewendet, bei der – wie bei einem Kreuzfeuer – Strahlung aus mehreren, fest vorgegebenen Richtungen auf den Patienten abgegeben wird. Die Weiterentwicklung der Kreuzfeuerbestrahlung führt zur *Rotationsbestrahlung*. Hierbei bewegt sich die Strahlenquelle bei gleichzeitiger, kontinuierlicher Strahlenabgabe um den Patienten. Welche Bestrahlungstechnik verwendet wird, hängt von der Größe, Form und Lage des jeweiligen Tumors ab.

## Strahlkollimation

Um das Strahlenfeld nach Verlassen der Strahlenquelle zu formen, werden sogenannte Kollimatoren verwendet. Die Strahlfeldformung wird dabei in zwei Stufen vorgenommen. Ein fester, runder Primärkollimator definiert das maximale Bestrahlungsfeld. Das tatsächliche Strahlenfeld in der Patientenebene wird durch einen sekundären Kollimator definiert, der z. B. bei Linearbeschleunigern aus zwei Paaren von rechteckigen Blenden besteht. Das resultierende Strahlenfeld wird als offenes Feld bezeichnet. Um die räumliche Dosisverteilung zu modifizieren, werden in der Strahlentherapie *Blöcke*, *Keilfilter*, *Kompensatoren* und *Lamellen-Kollimatoren* [40] – auch *Multi-Leaf-Kollimatoren* genannt – eingesetzt.

Blöcke werden individuell aus Blei hergestellt und sollen bei irregulärer Form des Tumors Teile des offenen Strahlenfeldes, die nicht den Tumor treffen, komplett ausblocken. Keilfilter bieten die Möglichkeit, Strahlenfelder einseitig zu schwächen, um dadurch entweder fehlendes Gewebe an bestimmten Stellen der Patientenoberfläche zu kompensieren oder überhöhte Dosiswerte im Patienten zu vermeiden. Sie haben ihren Namen aus dem nahezu dreieckigen Querschnitt.

Kompensatoren und Multi-Leaf-Kollimatoren sind die am meisten verwendeten Vorrichtungen, um intensitätsmodulierte Strahlenfelder zu erzeugen. Kompensatoren sind modellierte Blöcke, die durch verschieden dicke Teilbereiche die Strahlung unterschiedlich abschwächen. Allerdings müssen sie aufwändig und individuell gefertigt werden, was ihren Einsatz im klinischen Umfeld eingeschränkt hat. Deshalb haben sich die Multi-Leaf-Kollimatoren zur Intensitätsmodulation durchgesetzt. Sie bestehen aus Paaren von

Absorptions-Lamellen, die sich unabhängig voneinander in einer Richtung motorisch verschieben lassen.

## Zeitliche Dosisverteilung

Die zeitliche Dosisverteilung ist geeignet zu wählen, um verschiedene Effekte wie die unterschiedliche Erholung von Zellen bei Tumor und gesundem Gewebe sowie andere Erkrankungsaspekte auszunutzen (siehe Anhang B.2). Die zeitliche Verteilung der Strahlendosis wird durch zwei Methoden bewirkt:

Bei der *Protrahierung* wird die Strahlung mit niedriger Dosisleistung (siehe Anhang A.2) verabreicht. Mit sinkender Dosisleistung kommt es vermehrt zu Reparatureffekten in den Zellen (Zellrepair). Bei sehr geringen Dosisleistungen sinkt die Zahl der überlebenden Zellen linear mit ansteigender Gesamtdosis.

Die zweite Methode, die *Fraktionierung*, bedeutet die Aufteilung der Gesamtdosis in mehrere, zeitlich sinnvoll angeordnete Einzeldosen und ist in der perkutanen Strahlentherapie die wichtigste Technik der zeitlichen Dosisverteilung [63].

## 1.3 Mathematische Modellierungsaspekte

Auf dem Gebiet der Bestrahlungsplanung gibt es basierend auf der physikalischen und biologischen Grundlage der Strahlentherapie zwei prinzipielle Aspekte, die mathematisch modelliert werden müssen [31].

Der erste Aspekt ist die Berechnung der Strahlendosis als ein Maß für die Energie ionisierender Strahlung, die im bestrahlten Gewebe pro Einheitsmasse absorbiert wird (siehe Anhang A.2). Bei der Dosisberechnung werden die physikalischen Charakteristiken des bestrahlten Volumens und die relevanten Informationen über die gegebenen Bestrahlungsparameter wie z. B. Einstrahlrichtungen und Strahlintensitäten einer Bestrahlungsquelle berücksichtigt. Das Dosisberechnungsproblem in der Strahlentherapie kann mathematisch folgendermaßen beschrieben werden:

Sei  $d(p)$  die reelle nicht negative Funktion abhängig vom Punkt  $p \in \mathbb{R}^3$  im Patienten, deren Wert die absorbierte Dosis im jeweiligen Punkt  $p$  darstellt.  $d(p)$  wird auch als Dosisverteilung bezeichnet. Sei ferner  $\rho(i)$  die reelle nicht negative Funktion abhängig vom Strahl  $i \in \mathbb{N}$ , deren Wert die Strahlenintensität entlang dieses Strahls ist. Dann gilt:

$$d(p) = \Delta[\rho(i)](p) \quad \forall i \in \mathbb{N} \quad \forall p \in \mathbb{R}^3, \quad (1.1)$$

wobei  $\Delta$  der Dosisoperator sei.  $\Delta$  bringt die Dosisverteilung mit der Strahlenintensitätsfunktion in Beziehung.

Der zweite Modellierungsaspekt bei der Bestrahlungsplanung ist – mathematisch gesehen – das inverse Problem des ersten Aspekts:

$$\rho(i) = \Delta^{-1}[d(p)] \quad \forall i \in \mathbb{N} \quad \forall p \in \mathbb{R}^3, \quad (1.2)$$

wobei  $\Delta^{-1}$  die Invertierung des Dosisoperators darstellt.

Die beiden Modellierungsaspekte werden einzeln oder gemeinsam in zwei sehr unterschiedlichen Ansätzen für die Bestrahlungsplanung eingesetzt [19].

Bei der sogenannten *Vorwärtsplanung* gibt der Arzt für die zu verwendende Strahlenart aufgrund seiner Erfahrung Bestrahlungsparameter vor. Ein Dosisprogramm berechnet dann, basierend auf dem ersten Modellierungsaspekt, die Dosisverteilung im betrachteten Patientenvolumen, die sich aus der ausgewählten Konfiguration ergibt. Diese Verteilung wird mit der vom Arzt geforderten Dosisverteilung verglichen. Dabei muss diese Vorgehensweise solange wiederholt werden, bis sich die Abweichung der berechneten von der geforderten Dosisverteilung in einem akzeptablen Rahmen befindet.

Da die Vorwärtsplanung wegen der immer flexibleren Bestrahlungsgeräte und Kollimatoren äußerst komplex und auch sehr zeitintensiv geworden ist, wird in der Forschung versucht, zu der *inversen* Bestrahlungsplanung überzugehen, um die Nachteile der Vorwärtsplanung zu beseitigen. Bei der inversen Planung sollen ausgehend von der vom Arzt vorgegebenen Dosisverteilung mit Hilfe geeigneter mathematischer Verfahren die dafür benötigten Bestrahlungsparameter berechnet werden, was die umgekehrte Vorgehensweise im Vergleich zur Vorwärtsplanung (siehe Abb. 1.4) ist. Die inverse Planung muss im Gegensatz zur Vorwärtsplanung beide oben genannten Modellierungsaspekte beinhalten.

## 1.4 Grundlegende Probleme bei der Bestrahlungsplanung

Bei der inversen Bestrahlungsplanung müssen beide in Abschnitt 1.3 vorgestellten Modellierungsaspekte eingesetzt werden, um eine Lösung bzw. einen geeigneten Bestrahlungsplan für den jeweiligen Patienten zu finden. Dabei gibt es bei beiden Modellierungsaspekten grundlegende Probleme.

Bei der Dosisberechnung leiten sich Schwierigkeiten aus der Tatsache ab, dass es keine geschlossene analytische Repräsentation des Dosisoperators ohne drastisch vereinfachende Annahmen gibt [31]. Obwohl die Wechselwirkung zwischen Strahlung und Gewebe auf atomarer Ebene gemessen und verstanden wird, ist die gesamte Situation so komplex, dass in der Praxis ein Dosisberechnungsprogramm benötigt wird, das eine numerische Annäherung des Dosisoperators für ausreichend präzise Dosisberechnungen darstellt.

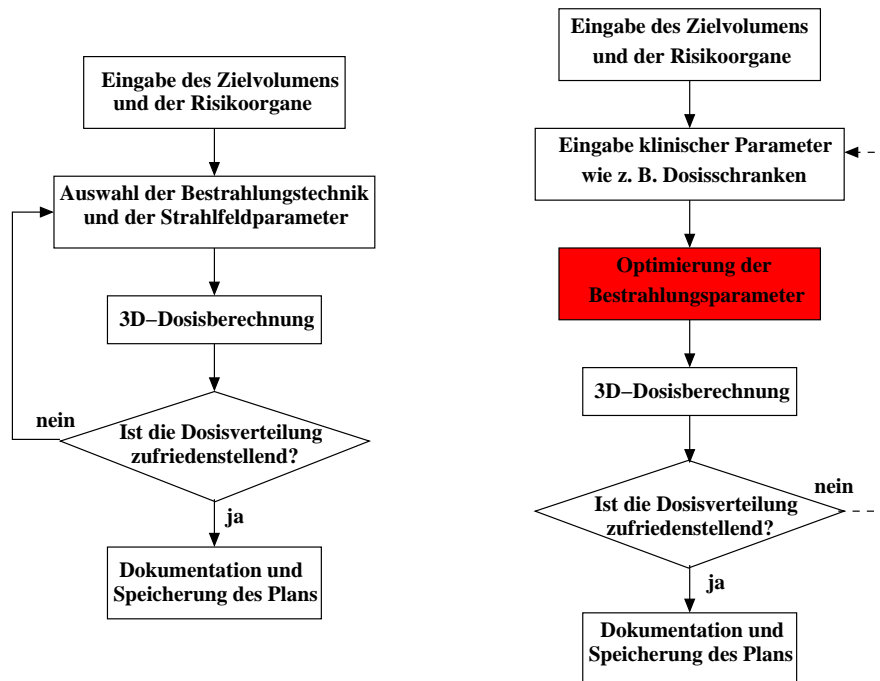


Abbildung 1.4: Vorwärtsplanung (links) vs. inverse Planung (rechts).

Für den zweiten Modellierungsaspekt besteht eine vollkommen andere Problematik. Bei der Behandlung von Tumorpatienten sollte im Idealfall der Tumor die zum Abtöten benötigte Strahlendosis und das umliegende Gewebe keine Dosis erhalten. Dies ist aber bei der perkutanen Strahlentherapie nicht möglich, da die Strahlung auf dem Weg zum Tumor auch Dosis an getroffenes Gewebe vor und hinter dem Tumor abgibt. Nur Bestrahlungspläne, die auch Strahlenfelder mit negativen Strahlgewichten enthielten, könnten eine Lösung des inversen Problems für den oben gegebenen Idealfall erreichen [42]. Dies ist physikalisch jedoch nicht möglich. Aber auch wenn die Idealbedingung, dass das umliegende Gewebe keine Dosis erhalten soll, gelockert wird, kann in vielen praxisrelevanten Fällen keine Lösung gefunden werden.

Dies ist vor allem bedingt durch die oft vorliegende räumlich enge Nähe von Tumor und sehr strahlensensiblen Risikoorganen, deren obere Toleranzdosis das Erzielen der benötigten minimalen Strahlendosis im gesamten Tumor nicht erlaubt. In diesem Fall muss für die inverse Planung eine Annäherungslösung gefunden werden, die eine Dosisverteilung erzeugt, die der gewünschten qualitativ möglichst nahe kommt. Für dieses Vorgehen muss es jedoch Kriterien geben, die die Güte erzielter Behandlungspläne bewerten, um die Qualität der Pläne miteinander vergleichen zu können.

Aber auch wenn alle Dosisschranken für den Tumor und die Risikoorgane erfüllt werden können und somit sogar eventuell mehrere Lösungen für das inverse Problem möglich sind, muss der Arzt sich aufgrund von allgemein anerkannten Kriterien für eine Lösung entscheiden, die qualitativ besser als die anderen Lösungen ist. Aufgrund der biologischen

und medizinischen Natur der Strahlentherapie ist ein Aufstellen solcher Kriterien jedoch subjektiv und schwierig mit mathematischen Verfahren zu formulieren.

## 1.5 Aufgabenstellung

Das Ziel dieser Arbeit besteht in der Untersuchung und Entwicklung geeigneter Ansätze zur inversen Planung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder zur Erzielung einer tumor-konformen Strahlentherapie. An das resultierende Gesamtsystem werden dabei die folgenden Anforderungen gestellt:

- **Lösung des inversen Bestrahlungsplanungsproblems**

Beide Modellierungsaspekte auf dem Gebiet der Strahlentherapie (siehe Abschnitt 1.3) müssen behandelt werden, um das inverse Planungsproblem zu lösen. Dies beinhaltet erstens die Erstellung eines Dosisoperators für die Berechnung von Dosisverteilungen, die von spezifizierten intensitätsmodulierten Strahlenfeldern im betrachteten Patientenvolumen appliziert werden. Zweitens müssen geeignete mathematische Methoden zur Invertierung dieses Dosisoperators entwickelt werden, um optimale Strahlfluenzen intensitätsmodulierter Strahlenfelder für die zur Tumorbehandlung erforderliche Dosisverteilung zu bestimmen.

- **Nachvollziehbarkeit des Lösungsprozesses**

Der gesamte Lösungsprozess, der einen geeigneten Kompromiss zwischen der für den Tumor erforderlichen Strahlendosis und der Schonung von Risikoorganen treffen muss, soll für den Arzt einfach nachvollziehbar sein. Eine Bestrahlungsplanermittlung aufgrund von subjektiven und zufälligen Kriterien kann vom Arzt schlecht gesteuert und beeinflusst werden.

- **Erstellung ausführbarer Behandlungspläne**

Die theoretisch ermittelte Lösung des inversen Bestrahlungsplanungsproblems soll außerdem von Bestrahlungsgeräten zur Erzeugung intensitätsmodulierter Strahlenfelder für eine tatsächliche Bestrahlungsbehandlung von Patienten ausgeführt werden können. Dafür sollen effiziente Algorithmen und Schnittstellen zu diesen klinischen Geräten entstehen, mit deren Hilfe Patienten optimal behandelt werden können.

- **Stabilität**

Das zu entwickelnde inverse Bestrahlungsplanungssystem muss stabil bzw. robust sein. Kleine Änderungen in den Anforderungen für den jeweiligen Patienten dürfen nicht in qualitativ stark unterschiedlichen Behandlungsplänen resultieren.

- **Qualitätskontrolle**

Die Qualität der berechneten Behandlungspläne soll für die Ärzte überprüfbar sein. Es müssen daher geeignete Maßnahmen zur Evaluierung der Qualität dieser Pläne entwickelt werden, die es dem Arzt ermöglichen, schnelle Entscheidungen zu treffen, ob Patienten wirksam behandelt werden können.

- **Anwendbarkeit im klinischen Umfeld**

Das resultierende Planungssystem soll im klinischen Umfeld anwendbar sein. Maßgebliche Faktoren sind hierbei die Geschwindigkeit des kompletten Planungsprozesses und vor allem die Qualität der ermittelten Behandlungspläne. Gegenüber der konventionellen Vorwärtsplanung und anderen existierenden inversen Planungssystemen müssen diese beide Faktoren bei der inversen Bestrahlungsplanung in jedem Fall verbessert werden, um eine Integration des Planungssystems in der klinischen Routine zu erreichen.

Im folgenden Abschnitt wird das in dieser Arbeit entwickelte Lösungskonzept vorgestellt.

## 1.6 Lösungskonzept

Die vorliegende Arbeit trennt zur Lösung des Problems der inversen Bestrahlungsplanung erstmals die Dosisberechnung vollständig von der Problematik der Invertierung des Dosisoperators. Dabei wird der Schwerpunkt auf die Entwicklung von Verfahren zur Dosisoperatorinvertierung gelegt.

Für diese Invertierung wird das mathematische Verfahren der Linearen Optimierung als Basismethode eingesetzt. Die Vollständigkeitseigenschaft dieses Verfahrens kann überprüfen, ob die vom Arzt geforderten Dosisstrahlen eingehalten werden können. Wenn dies der Fall ist, wird bei der Verwendung einer Zielfunktion im Gegensatz zu anderen mathematischen Methoden immer das globale Optimum bezüglich dieser Zielfunktion gefunden. Allerdings kann bei Verwendung der Linearen Programmierung zur Dosisoperatorinvertierung bei Nichterfüllbarkeit vorgegebener Dosisstrahlen keine Lösung bzw. kein Behandlungsplan angegeben werden.

Um trotzdem den großen Vorteil der Vollständigkeitseigenschaft und die Effizienz der Lösungsalgorithmen für die Lineare Optimierung bei der inversen Planung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder einsetzen zu können, wird folgender Ansatz entwickelt:

Es werden nur feste Dosisstrahlen für diejenigen Körperstrukturen vorgegeben, die hundertprozentig erfüllt sein sollten, um eine irreparable Schädigung dieser Strukturen zu vermeiden. Für die anderen verbleibenden Risikoorgane müssen keine expliziten Dosisstrahlen vorgegeben werden, sondern das resultierende Planungssystem selbst reduziert die obere Schranke in diesen Organen soweit wie möglich. Jede der Körperstrukturen



kann zusätzlich noch in geeignete Teilvolumina aufgeteilt werden, um für jede Struktur unterschiedliche Dosisstrahlen zur besseren Steuerung des Lösungsprozesses anzugeben. Eine im Rahmen dieser Arbeit entworfene Priorisierung aller gegebener Körperstrukturen unterstützt diesen Lösungsansatz.

Zur Vermeidung von unerwünscht hohen Dosiswerten (Dosispitzen) im gesunden Gewebe, die durch die Ermittlung sehr großer Strahlengewichte einzelner Teilstrahlen bei der inversen Bestrahlungsplanung häufig auftreten, wird ein neuer Ansatz vorgestellt, der durch die Minimierung des maximalen Strahlengewichts effizient solche Dosispitzen bei der Planberechnung verhindert.

Die beschriebenen Konzepte zur Dosisoperatorinvertierung werden in einem inversen Planungssystem realisiert. Für dieses System wird ein einfaches Dosismodell erstellt, dessen Genauigkeit für das Testen der entwickelten Konzepte ausreichend ist. Das sich ergebende Planungssystem wird anschließend mit Hilfe von geeigneten Schnittstellen zu anderen Systemen und Dosismodellen in den gesamten klinischen Ablauf der Strahlentherapie integriert, um somit mittelfristig die routinemäßige intensitätsmodulierte Strahlentherapie zu ermöglichen.

## 1.7 Übersicht

Die vorliegende Arbeit ist in die folgenden Kapitel aufgeteilt:

Kapitel 2 gibt einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung auf dem Gebiet der inversen Bestrahlungsplanung. Dabei werden wichtige bekannte Ansätze über Bewertungskriterien für Bestrahlungspläne, Dosismodelle und Verfahren zur Invertierung des Dosisoperators vorgestellt.

In Kapitel 3 wird das klinische Umfeld, in dem die inverse Bestrahlungsplanung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder durchgeführt werden soll, genauer beschrieben, da ein System zur inversen Planung von Bestrahlungsbehandlungen einfach in den gesamten klinischen Ablauf der Strahlentherapie integrierbar sein muss.

Kapitel 4 und Kapitel 5 bilden den Kern dieser Arbeit. In Kapitel 4 werden die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten neuen Konzepte zur Lösung des inversen Bestrahlungsplanungsproblems beschrieben. Diese Konzepte sollen die grundlegenden Probleme bei der inversen Planung erfolgreich lösen und deutliche Verbesserungen zu bekannten Ansätzen liefern.

Kapitel 5 beschreibt, wie die in Kapitel 4 entwickelten Konzepte zur Realisierung eines inversen Bestrahlungsplanungssystems eingesetzt werden. Das resultierende System ist in den gesamten Ablauf der Strahlentherapie integriert und bietet dafür Schnittstellen zu den zur Strahlentherapie eingesetzten Software- und Hardwaresystemen im Universitätsklinikum Regensburg und im Klinikum rechts der Isar, München.

In Kapitel 6 werden Leistungsfähigkeit und Grenzen des im Kapitel 5 vorgestellten inversen Planungssystems anhand von mehreren praxisrelevanten Anwendungsfällen mit realen Patientendatensätzen evaluiert. Dabei werden auch klinische Vergleiche zu einem kommerziellen und einem akademischen inversen Bestrahlungsplanungssystem durchgeführt.

Kapitel 7 gibt eine abschließende Zusammenfassung der entwickelten Konzepte und erzielten Ergebnisse.

# Kapitel 2

## Stand der Forschung - Relevante Arbeiten

In diesem Kapitel wird der Stand der Forschung auf dem Gebiet der inversen Bestrahlungsplanung anhand von relevanten Forschungsarbeiten aufgezeigt, um einen Eindruck über bekannte Algorithmen und Methoden zur Lösung des inversen Bestrahlungsplanungsproblems zu vermitteln. Außerdem werden in diesem Zusammenhang kurz die Vorteile und Nachteile der vorgestellten Arbeiten diskutiert.

Für eine erfolgreiche inverse Planung sind die drei folgenden Aspekte wichtig, an denen sich die Vorstellung der relevanten Forschungsarbeiten orientiert:

- **Bewertungskriterien für Bestrahlungspläne**
- **Dosismodelle**
- **Verfahren zur Invertierung des Dosisoperators**

### 2.1 Bewertungskriterien für Bestrahlungspläne

Wenn für geforderte Dosisschranken für Tumor und Risikoorgane mehrere mögliche Lösungen für das inverse Bestrahlungsplanungsproblem gefunden werden können, muss es Kriterien geben, die die Qualität erzielter Lösungen bzw. Bestrahlungspläne bewerten, um eine optimale Behandlung für den Patienten bereitzustellen (siehe Abschnitt 1.4).

*Zielfunktionen* sind ein geeignetes Maß für die Bewertung der Qualität von Bestrahlungsplänen [19]. Diese können mathematisch formuliert und neben vorgegebener Dosisschranken zur Lösung des inversen Problems mitberücksichtigt werden.

Welche Kriterien allerdings in die Zielfunktion miteinbezogen werden sollen, wird auf dem Gebiet der inversen Bestrahlungsplanung sehr kontrovers diskutiert wie z. B. von

Bortfeld et al. [16] und von Mohan et al. [81]. In den letzten Jahren haben sich die beiden folgenden Arten von Zielfunktionen für die Optimierung von Bestrahlungsplänen herauskristallisiert: die *physikalischen Zielfunktionen* und die *biologischen Zielfunktionen*.

### 2.1.1 Physikalische Zielfunktionen

Wird die Zielfunktion ausschließlich durch physikalische Größen definiert, spricht man von einer physikalischen Zielfunktion. Die Qualität eines Behandlungsplanes wird in diesem Zusammenhang häufig als eine einfache Funktion definiert, die von der Dosisverteilung abhängt. Brahme [24] gibt die folgenden physikalischen Größen an, die am häufigsten in der inversen Bestrahlungsplanung in den letzten Jahren in die Zielfunktionsoptimierung eingeflossen sind:

- **Durchschnittlich abgegebene Dosis im Patienten**

Die im Patienten abgegebene Dosis soll bei gleichzeitiger Einhaltung vorgegebener Dosisgrenzen für Tumor und Risikoorgane möglichst minimal sein, um den Patienten so wenig wie möglich mit Strahlung zu belasten.

- **Varianz der Dosis im Tumorzellen**

Die Minimierung der Varianz der Dosis im Tumorzellen soll eine möglichst homogene Dosisverteilung im Tumor garantieren, die oft aus medizinischen Gründen als Behandlungsziel empfohlen wird.

- **Minimale Tumordosis**

Eine untere Grenze für die Tumordosis soll verhindern, dass einzelne Tumorzellen die Strahlenbehandlung überleben und somit die Gefahr eines erneuten Tumorzellwachstums mit dem verbundenen Risiko von Metastasenstreuung unterbunden wird.

- **Maximale Dosis für Risikoorgane**

Aus klinischer Erfahrung gibt es Toleranzdosen für unterschiedliche Risikoorgane, die bei der Planung als obere Dosisgrenze verwendet werden sollten, um die Funktionsfähigkeit dieser Organe nicht zu beeinträchtigen.

- **Angleichung von bestrahltem Volumen und Tumorzellen**

Diese Art der Behandlung, die auch tumorkonforme Strahlentherapie genannt wird (siehe Abschnitt 1.1), wurde sehr durch den Einsatz intensitätsmodulierter Strahlenfelder vorangetrieben und zielt auf eine sehr präzise und schonende Behandlung des Patienten.

In neueren Ansätzen werden zusätzlich sogenannte *Dosis-Volumen-Schranken* – auch *Dosis-Volumen-Constraints* genannt – in die physikalische Zielfunktionen [18] [102] [43]

mitaufgenommen, weil es bei vielen Risikoorganen klinisch akzeptabel ist, für kleine Teilvolumina eine sehr viel höhere Dosis zuzulassen als die für das Restvolumen gewünschte Maximaldosis. Hierbei können die Risikoorgane in Organe mit einer seriellen oder einer parallelen Architektur eingeteilt werden [116]. Die Funktionsfähigkeit von Risikoorganen mit serieller Architektur wie z. B. dem Rückenmark oder den Sehnerven kann schon erheblich beschädigt werden, wenn ein kleines Volumen eine zu hohe Dosis erhält. Bei Risikoorganen mit paralleler Architektur wie z. B. der Lunge oder der Leber wird die Funktionsfähigkeit auch dann nicht eingeschränkt, wenn ein kleines Teilvolumen eine Dosis erhält, die das Organ bei hundertprozentiger Volumensbestrahlung zerstören würde.

Physikalische Zielfunktionen haben den Vorteil, dass sie nur auf messbaren Größen basieren, deren Bedeutung intuitiv verständlich ist und außerdem bei Berücksichtigung von Dosis-Volumen-Constraints sehr gute praxisrelevante Ergebnisse auch bei schwierigen Fällen ermöglichen [18].

### 2.1.2 Biologische Zielfunktionen

Biologische Zielfunktionen berücksichtigen im Gegensatz zu den physikalischen Zielfunktionen radiobiologische Aspekte bei der Strahlentherapie. Um die biologischen Effekte einer gegebenen Dosisverteilung zu quantifizieren, werden biologische Modelle vorgeschlagen, die die Reaktion von Tumorgewebe und Normalgewebe, d. h. gesundem Gewebe, auf die Bestrahlung zu beschreiben versuchen. Das Ziel dieser Modelle ist es – basierend auf der gegebenen physikalischen Dosisverteilung und radiobiologischen Parametern – die beiden folgenden Wahrscheinlichkeiten zuverlässig voraussagen:

- **Komplikationswahrscheinlichkeit im Normalgewebe (engl. NTCP)**

Diese Wahrscheinlichkeit soll die Möglichkeit von Komplikationen im Normalgewebe aufgrund der applizierten Bestrahlung modellieren. Bekannte NTCP-Modelle in der Strahlentherapie sind von Burman et al. [30], Lyman [66], Niemierko und Goitein [86] [88] und von Yorke et al. [121] [55] entwickelt worden. Während sich das Modell von Lyman nur auf eine gleichförmige Bestrahlung von Risikoorganen stützt, gibt Burman et al. eine Erweiterung für ungleichmäßig bestrahlte Organe an, was in der Praxis der Regelfall ist. Die Modelle von Yorke et al. und Niemierko und Goitein berücksichtigen außerdem die unterschiedliche Architektur von seriellen und parallelen Risikoorganen (siehe Abschnitt 1.4) in ihren Wahrscheinlichkeitsberechnungen.

- **Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (engl. TCP)**

Die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit modelliert die Wahrscheinlichkeit, dass keine Tumorzellen nach der Bestrahlung überlebt haben. Nur wenn bei lokalen Tumoren, d. h. ohne Metastasenstreuung, keine Tumorzellen überleben, wirkt man einem erneuten Wachsen des Tumors oder sogar der Metastasenbildung entgegen. Gängige

TCP-Modelle wurden von Niemierko und Goitein [87], Nahum und Tait [84] und von Webb und Nahum [114] aufgestellt.

Klinisch getestete biologische Zielfunktionen bestehen häufig aus einer Kombination der beiden oben vorgestellten Wahrscheinlichkeiten [24], wobei ein geeigneter Kompromiss aus dem Abtöten des Tumors zur Heilung und der Vermeidung von Komplikationen im Normalgewebe gefunden werden muss, um schwere Nebenwirkungen für den Patienten zu vermeiden.

Im Vergleich zu physikalischen Zielfunktionen korrelieren biologische Zielfunktionen zweifellos besser mit dem eigentlichen Ziel der Strahlenbehandlung. Denn ihr oberstes Ziel ist nicht nur die Applikation einer spezifizierten Dosis in eine gegebene Körperregion, sondern die Heilung des Patienten, die nicht nur von vorgegebenen Dosisgrenzen abhängt [81]. Allerdings basieren die oben genannten biologischen Wahrscheinlichkeitsmodelle immer noch auf sehr spärlichen Datenmengen [38] und auf zu großen Vereinfachungen aufgrund der Komplexität der biologischen Einflüsse bei der Strahlentherapie [18].

## 2.2 Dosismodelle

In diesem Abschnitt werden bekannte Dosismodelle vorgestellt, die numerische Annäherungen für den in Formel 1.1 beschriebenen Dosisoperator darstellen, für den es keine geschlossene mathematische Repräsentation gibt (siehe Abschnitt 1.4).

Wichtige Anforderungen an den Dosisoperator sind hohe Präzision und hohe Verlässlichkeit der vorhergesagten Dosis, die der Patient aufgrund gegebener Bestrahlungsparameter erhalten wird. Die Bewertung der Qualität von Bestrahlungsplänen wird oft aufgrund von Kriterien wie z. B. das Einhalten von Dosisgrenzen für Risikoorgane oder Dosishomogenität im Tumor bestimmt (siehe Abschnitt 2.1). Da die Beurteilung dieser Kriterien auf der erzielten Dosisverteilung basieren und den Erfolg einer Bestrahlungstherapie vorhergesagen sollen, ist eine sinnvolle Planung ohne präzise und zuverlässige Dosisberechnung nicht möglich.

Weiterhin muss die Dosisberechnung jedoch in einem vernünftigen Zeitrahmen erfolgen, weil sonst keine interaktive Planung durchgeführt werden kann. Daher sollten die Dosismodelle einen vernünftigen Kompromiss zwischen Präzision und Laufzeit bieten, um eine praktisch anwendbare inverse Bestrahlungsplanung zu ermöglichen.

Prinzipiell lassen sich Dosismodelle für Photon-Strahlenfelder laut Mackie et al. [69] in *korrektur-basierte* und *modell-basierte* Verfahren unterscheiden.

### 2.2.1 Korrektur-basierte Verfahren

Korrektur-basierte Dosisberechnungsalgorithmen [34] basieren auf der Korrektur von bereits gemessenen Dosisverteilungen. Es gibt für die Dosisberechnung mit Hilfe von korrektur-basierten Verfahren dabei die drei folgenden Schritte [68]:

#### 1. Dosismessungen in einem homogenem Medium

Die Dosismessungen werden in eigens dafür entwickelten Wasserphantomen, d. h. in nahezu homogenen Medien durchgeführt und üblicherweise zu relativen Werten normiert. Typische Größen solcher relativer Dosismessungen sind z. B. Tiefendosiskurven innerhalb des Mediums für eine große Anzahl von Strahlenfeldern, laterale Dosisprofile in mehreren Tiefen für dieselben Felder und Streustrahlungsmessungen. Oft werden die gemessenen Dosisverteilungen in Dosisfunktionen überführt, die die Dosis für mehrere Parameter repräsentieren sollen.

#### 2. Anpassung der Dosisfunktionen an die tatsächlich verwendeten Strahlenfelder

Die vorher aus den Dosismessungen entwickelten Funktionen werden an die bei der Bestrahlung tatsächlich verwendeten Strahlenfelder angepasst. Cunningham [33] beschreibt Methoden zur Anpassung am Beispiel von irregulären Strahlenfeldern. Auch der Einsatz von Keilfiltern oder Absorbern (siehe Abschnitt 1.2) wird in diesem Schritt berücksichtigt.

#### 3. Durchführung von Korrekturen aufgrund der Anatomie des Patienten

Hier werden in der Dosisberechnung Korrekturen durchgeführt, die aus der unterschiedlichen Anatomie des Patienten im Vergleich zu einem homogenen Medium resultieren. Es existieren bezüglich der irregulären Kontur bzw. Oberfläche des Patienten und des sehr inhomogenen Patientengewebes große Unterschiede verglichen mit den geometrisch regelmäßigen und homogenen Wasserphantomen, für die im ersten Schritt Dosismessungen zur Dosisvoraussage ausgeführt wurden. Cunningham und Beaudoin [35] beschreiben einen Algorithmus, um dreidimensional die Veränderung von Streustrahlung aufgrund von inhomogenen Gewebe zu schätzen. Sontag und Cunningham [101] geben die erste Implementierung eines Algorithmus zur Schätzung von Streustrahldosis mit Hilfe detaillierter Gewebeinformationen von CT-Scannern an. In späteren Arbeiten verbessern Wong und Henkelman [117] und Wong und Purdy [118] die früheren korrektur-basierten Verfahren, indem sie realistischere Photontransportmodelle einführen.

Korrektur-basierte Verfahren haben jedoch einige große Nachteile. Die vorgenommenen Korrekturen verändern Dosiswerte, die durch Messungen unter idealen reproduzierbaren Bedingungen bestimmt wurden. Darüber hinaus basieren diese Korrekturen auch auf Experimenten unter idealen Bedingungen. Korrekturen für inhomogenes Gewebe werden

z. B. mit Phantomen, die Korkschichten als Modellierung für Lungengewebe enthalten, und mit offenen rechtwinklig eintreffenden Strahlenfeldern simuliert. Bei nicht koplanaren und/oder intensitätsmodulierten Strahlenfeldern ist es nicht sehr wahrscheinlich, dass die traditionellen korrektur-basierten Methoden präzise die tatsächlich abgegebene Dosis vorhersagen, weil vor allem bei intensitätsmodulierten Strahlenfeldern radikale Abweichungen von den idealen Messungen für offene Felder bestehen.

Daher setzen sich bei komplexen Feldgeometrien immer mehr modell-basierte Dosisberechnungsmethoden [68] durch, die im folgenden Abschnitt genauer erläutert werden.

### 2.2.2 Modell-basierte Verfahren

Modell-basierte Verfahren für Photonenstrahlung benötigen das physikalische Verständnis über ionisierende Wechselwirkungen bei der Bestrahlung (siehe Anhang A.1). Im Gegensatz zu korrektur-basierten Verfahren, die vorher gemessene Dosisverteilungen für den konkret vorliegenden Fall korrigieren, werden die Dosisverteilungen bei diesen Verfahren von Beginn, d. h. vom Verlassen der Photonen aus der Strahlenquelle, modelliert. Gemessene Dosisverteilungen werden hierbei nur benötigt, um die Parameter für das verwendete Modell zu initialisieren und um später eine Überprüfung der berechneten Dosis zu erreichen. Dennoch gibt es keine feste Trennungslinie zwischen den beiden genannten Dosisberechnungsverfahren.

Der grundlegende Unterschied zwischen den beiden Methoden kann aufgrund der unterschiedlichen Vorgehensweise erklärt werden. Korrektur-basierte Verfahren erhalten Parameter durch Dosismessungen an Wasserphantomen und führen danach für die patientenspezifische Situation Korrekturen durch. Dagegen berechnen die modell-basierten Verfahren die Dosis direkt für den gegebenen Patienten, indem die Strahlen und dabei auftretende Wechselwirkungen elementarer Teilchen mit Hilfe von Phantommessungen für die gegebene Patientengeometrie modelliert werden.

Die erste wichtige Klasse von modell-basierten Dosisberechnungsalgorithmen ist die *Monte-Carlo-Methode*. Bei diesem Verfahren wird der Weg einzelner Photonen durch das absorbierende Medium mikroskopisch verfolgt. Dabei werden sowohl der erste Wechselwirkungsort der primären Photonen<sup>1</sup> und die Art der Wechselwirkung als auch der Streuwinkel bzw. die Wege der gestreuten Photonen bis zur nächsten Wechselwirkung durch Zufallszahlen bestimmt. Diese Zufallszahlen können mit Hilfe von Zufallszahlengeneratoren in Rechnern erzeugt werden. Sie werden in die physikalischen Formeln für die Wechselwirkungsorte und die Absorption oder Streuung der Photonen im Medium eingesetzt. Die Verwendung der Zufallszahlen hat dieser Methode den Namen gegeben.

Um vollständige makroskopische Dosisverteilungen mit vertretbar kleinen Fehlern zu be-

---

<sup>1</sup>Dies sind Photonen, die ursprünglich aus dem von der Strahlenquelle abgegebenen Strahl stammen und somit nicht durch spätere Wechselwirkungen mit Materie entstanden sind.



rechnen, müssen aus statistischen Gründen eine große Zahl von Photonen (in der Größenordnung  $10^6$ ) individuell durch das Medium verfolgt werden [59]. Dies resultiert in sehr langen Berechnungszeiten von mehreren Stunden. Dennoch hängt die Laufzeit nicht wie bei anderen analytischen Verfahren von der Anzahl der Strahlenfelder, sondern nur von der Anzahl der Photonen ab, die im Rahmen der Simulation durch das zu untersuchende Gewebe geschickt werden [68]. Eine detaillierte Beschreibung von Monte-Carlo-Verfahren in der Bestrahlungstherapie findet sich bei Andreo [9] und eine der am meisten verwendeten Implementierung für Monte-Carlo-Simulationen ist der EGS4 Code [85].

Die Monte-Carlo-Methode ist theoretisch das vollständigste und strengste dreidimensionale Dosisberechnungsverfahren [77], da sie sehr präzise inhomogenes Gewebe berücksichtigen kann, indem sie den Transport der Strahlung simuliert und die resultierenden Dosisabgaben genau auswertet. Dosisberechnungen mit Monte-Carlo-Simulationen sind theoretisch nur z. B. durch die tägliche Änderung der Patientenanatomie (verursacht durch Patientenbewegungen oder physiologische Änderungen), die Vollständigkeit der Modellierung der Strahlenquelle oder die Genauigkeit der gegebenen CT-Schnittbilder begrenzt.

Die sehr langen Berechnungszeiten behindern aber immer noch ihren Einsatz bei der inversen Bestrahlungsplanung, obwohl durch parallele Ausführung, Softwareverbesserungen im Vergleich zum EGS4 Code [108] [39] [99] und die immer leistungsfähigere Hardware die Laufzeiten von Monte-Carlo-Simulationen sehr verkürzt werden konnten. Ihre Bedeutung als Benchmark für weniger präzise Dosisberechnungsalgorithmen, um deren Genauigkeit zu überprüfen, wird jedoch immer öfter verwendet [108].

Die *Konvolution-Superposition-Methode* ist die zweite wichtige Klasse von modellbasierten Dosisberechnungsverfahren, die von vielen Forschern [70] [20] [21] [79] [4] [5] [90] [17] verwendet wird. Diese Methode modelliert die indirekte Natur der Dosisabgabe durch Photonenstrahlen. Wechselwirkungen von primären Photonen werden getrennt von dem Transport von gestreuten Photonen und von Elektronen behandelt, die durch Wechselwirkungen in Bewegung gesetzt werden.

Die Konvolution-Kernel repräsentieren die relative Energie, die in den Voxeln in Abhängigkeit vom Ort der primären Photon-Wechselwirkungen abgegeben wird (siehe Abb. 2.1). Diese Kernel kann man durch analytische Berechnungen [20] [21] oder sogar durch direkte Messungen [89] erhalten. Meistens werden die Kernel aber mit der Monte-Carlo-Methode für monoenergetische Strahlenfelder berechnet [4] [67], indem man eine große Anzahl von primären Photonen an einer festgelegten Stelle mit Materie wechselwirken lässt und bestimmt, wo Energie aufgrund von geladenen Teilchen, die durch primäre Photonen oder gestreuten Photonen bei den Wechselwirkungen erzeugt werden, absorbiert wird.

Neben der Bestimmung der Kernel muss aber auch die Energiefluenz der primären Photonen überall im Patienten berechnet werden. Für diese Berechnung müssen viele Eigenschaften der Strahlenfelder modelliert werden. Dies beinhaltet das Energiespektrum des Photonenstrahls und seine Änderung an den Rändern, Veränderungen des Strahls durch das Kollimatorenssystem, Streustrahlung außerhalb des Strahlenfeldes, Variation

der Strahlenintensität entlang des Strahls und viele andere Faktoren.

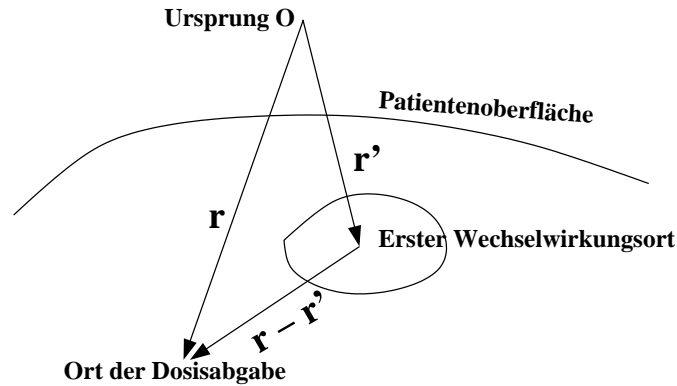


Abbildung 2.1: Zusammenhang zwischen dem primären Wechselwirkungsort und dem Ort der Dosisabgabe.

Die Dosis in einem homogenen Wasserphantom kann dann durch das folgende Konvolution-Integral berechnet werden [68]:

$$D(\mathbf{r}) = \int \int \int_{Vol} \frac{\mu}{\rho} \psi(\mathbf{r}') A(\mathbf{r} - \mathbf{r}') dV, \quad (2.1)$$

wobei  $\frac{\mu}{\rho}$  der Massenenergie-Absorptionskoeffizient ist,  $\psi(\mathbf{r}')$  die Energiefluenz an der Stelle  $\mathbf{r}'$  beschreibt und  $A(\mathbf{r} - \mathbf{r}')$  den Kernel in Abhängigkeit von der primären Wechselwirkung an der Stelle  $\mathbf{r}'$  angibt.

Eine Einschränkung bei der Verwendung der Konvolution-Kernel ist, dass die Kernel räumlich unverändert sind, d. h. dass sie nur von der relativen geometrischen Beziehung zwischen den Wechselwirkungs- und den Dosisabgabeorten abhängen. Damit kann das Konvolution-Integral im Fourierraum sehr schnell und effizient durchgeführt werden [78]. Eine Abhängigkeit von der absoluten Position im Phantom ist dann jedoch nicht gegeben. Gewebehomogenitäten im Patienten benötigen aber gerade diese Abhängigkeit und somit individuelle Kernel an jeder Position.

Da der Rechenaufwand zur Bestimmung dieser Kernel aber sehr groß ist, schlägt Ahnesjö [3] für inhomogenes Gewebe eine geeignete Modifikation der Kernel vor, die für homogene Medien berechnet worden sind. Diese Modifikation beruht auf der Annahme, dass die meiste Energie zwischen dem Wechselwirkungsort und dem Ort der Dosisabgabe auf direktem Weg zwischen den beiden Orten abgegeben wird und berücksichtigt die unterschiedlichen Gewebedichtewerte nur auf diesem Weg in der Konvolutionsgleichung. Die Berücksichtigung der verschiedenen Dichtewerte geschieht durch schnelle Raytracing-Verfahren [100]. Die Konvolutionsgleichung, die auf diese Art und Weise verändert wird, wird auch Superpositionsgleichung genannt, was den Namen Konvolution-Superposition-Methode erklärt.

Verglichen mit Monte-Carlo-Simulationen bieten die Konvolution-Superposition-Verfahren sehr viel kürzere Laufzeiten und somit einen realistischen Einsatz bei Bestrahlungsplanungen in der Klinik. Allerdings gibt es gerade bei sehr großen Dichteunterschieden im Gewebe wie z. B. bei Lungenpatienten relativ starke Abweichungen zwischen berechneter und gemessener Dosisverteilung, die oft einen klinisch tolerablen Bereich überschreitet.

## 2.3 Verfahren für die Invertierung des Dosisoperators

Für die Lösung des zweiten Modellierungsaspekts bei der Bestrahlungsplanung, der die Invertierung des Dosisoperators repräsentiert (siehe Abschnitt 1.3) und die wesentliche Grundlage für die inverse Bestrahlungsplanung ist, werden in den folgenden Abschnitten die bekanntesten mathematischen Verfahren auf diesem Gebiet vorgestellt.

Bei der Bestrahlungsplanung gibt es wegen der vielen Freiheitsgrade (siehe Abschnitt 1.2) eine große Anzahl von Bestrahlungsparametern, die zur Bestimmung eines für den Patienten optimalen Bestrahlungsplans eine sehr große Flexibilität bieten. Einige Bestrahlungsparameter wie z. B. Bestrahlungsmodalität, Teilchenenergie und Bestrahlungstechnik müssen aber schon aufgrund der Art und Lage des jeweiligen Tumors vor der eigentlichen Planung durch die Ärzte festgelegt bzw. eingeschränkt werden.

Zur Erzielung einer tumorkonformen Strahlentherapie mit Hilfe von intensitätsmodulierten Strahlenfeldern (siehe Abschnitt 1.1) verbleibt jedoch immer noch die Auswahlmöglichkeit der beiden wichtigsten Bestrahlungsparameter, Strahlrichtungen und Strahlgewichte, die eine sehr flexible Planung erlauben.

Da das inverse Bestrahlungsplanungsproblem nur bei sehr starken Vereinfachungen analytisch gelöst werden kann [27] [32], müssen mathematische Verfahren eingesetzt werden, die die optimalen Bestrahlungsparameter bestimmen.

Die in der Forschung verwendeten mathematischen Verfahren zur Bestimmung dieser Parameter können in zwei Kategorien eingeteilt werden:

Bei der ersten Kategorie handelt es sich um Methoden, für die die Erfüllbarkeit der vom Arzt vorgegebenen Dosissschranken für Tumor und Risikoorgane im Vordergrund steht und Zielfunktionen – wenn überhaupt – nur als zusätzliches Kriterium für die Güte der berechneten Behandlungspläne verwendet werden.

Die Verfahren der zweiten Kategorie benötigen dagegen unbedingt Zielfunktionen, die zur Lösungsermittlung – ausgehend von einem beliebigen Vektor von Strahlengewichten – iterativ durch Veränderung einzelner Strahlengewichte die jeweilige Zielfunktion optimieren. Die gegebenen Dosissschranken können dabei in die Zielfunktionsoptimierung miteinbezogen

werden, ohne deren Erfüllbarkeit garantieren zu können.

Wie auch bei den oben genannten Methoden zur Dosisberechnung sollten die Verfahren zur Lösung des inversen Problems einen vernünftigen Kompromiss zwischen der Qualität der erzielten Lösung und Laufzeit bieten, um eine praxisrelevante inverse Bestrahlungsplanung zu ermöglichen.

### 2.3.1 Computertomographie-Rekonstruktionsverfahren

In frühen Ansätzen in der inversen Bestrahlungsplanung wurden mathematische Algorithmen verwendet, die bei der Bildrekonstruktion im Computertomographie-Verfahren (CT-Verfahren) eingesetzt werden. Dies resultiert aus der gegebenen Analogie zur inversen Bestrahlungsplanung.

Bei der CT-Bildrekonstruktion werden für gemessene Projektionen von Röntgenstrahlen aus vielen verschiedenen Winkeln die existierenden Dichteverteilungen in den jeweiligen axialen Schichten des Patienten berechnet. Bei der inversen Bestrahlungsplanung sollen im Vergleich dazu aus einer gewünschten Dosisverteilung in den transversalen Schichten die Fluenzmatrizen der gegebenen Strahlenfelder bestimmt werden.

Brooks und DiChiro [28] unterteilen in der Bildverarbeitung die CT-Berechnungsverfahren in iterative und analytische Rekonstruktionsmethoden.

Brahme [23], Bortfeld et al. [14] und Holmes et al. [52] verwenden dabei für die Bestrahlungsplanung analytische Methoden, die Fourier Transformation bzw. die gefilterte Rückprojektion, um die Fluenzmatrizen der Strahlenfelder zu berechnen. Allerdings erweisen sich diese Methoden als problematisch. Bei der CT-Rekonstruktion gibt es immer – abgesehen von starkem Rauschen bei Ermittlung der Projektionen – eine exakte Lösung. Im Gegensatz dazu existiert für beliebig geforderte Dosisverteilungen bei der Bestrahlungsplanung nicht immer eine genaue Lösung (siehe Abschnitt 1.4), die keine negativen Strahlfluenzen enthält [25]. Aus diesem Grund wird von Bortfeld et al. [14] die erhaltene Lösung nur als Ausgangspunkt für weitere Optimierungsverfahren benützt (siehe Abschnitt 2.3.2).

Xing et al. untersuchen in [119] und in [120] die Eignung iterativer Algorithmen aus der CT-Bildrekonstruktion. Die dabei drei vorgestellten Verfahren für die Bestrahlungsplanung leiten sich direkt von den in [28] beschriebenen Algorithmen ab. Bei diesen Verfahren werden ausgehend von angenommenen Anfangsfluenzen iterativ diese Fluenzen so lange geändert, bis letztendlich eine Dosisverteilung erreicht ist, die der geforderten möglichst nahe kommt. Hierfür wird eine Zielfunktion benötigt, die die Summe der Quadrate der Dosisabweichungen in den gegebenen Voxeln darstellt und minimiert werden soll. Wie in der Bildverarbeitung erfolgt das Aktualisieren der Fluenzen entweder voxelweise oder strahlweise.

Der Vorteil dieser iterativen Verfahren ist die einfache Verständlichkeit und Erweiterbarkeit auf unterschiedliche Dosismodelle. Allerdings berechnen Xing et al. bei komplexeren Dosismodellen die sich aus den jeweils vorliegenden Fluenzmatrizen resultierende Dosisverteilung immer wieder nach jedem Iterationsschritt, was zu einem erheblichen Zeitaufwand führt. Im Gegensatz zu den analytischen Methoden kann jedoch das Auftreten negativer Strahlfluenzen durch Aufrunden negativer Werte auf 0 nach jeder Iteration verhindert werden. Die analytischen Verfahren benötigen aber zur Lösungsermittlung keine Zielfunktion und sind somit Methoden, bei denen die Erfüllbarkeit der vorgegebenen Dosis-schranken im Vordergrund steht.

### 2.3.2 Gradientenverfahren

Das Gradientenverfahren wird in vielen Gebieten erfolgreich für die Optimierung von multi-dimensionalen Funktionen eingesetzt und benötigt für den Einsatz in der inversen Bestrahlungsplanung eine Zielfunktion, die optimiert werden soll. Bei dieser iterativen Methode muss – wiederum ausgehend von beliebig gewählten Strahlfluenzen – in jedem Schritt entschieden werden, in welcher Richtung und mit welcher Schrittweite man sich dem Optimum der Zielfunktion nähert.

Bei dem einfachen Gradientenabstieg ist die Richtung immer der negative Gradient für den Vektor der jeweiligen Strahlfluenzen. Im gleichen Iterationsschritt muss dann das jeweilige Optimum der Funktion bezüglich dieser Richtung ermittelt werden, bevor der nächste negative Gradient für dieses gefundene Optimum bestimmt wird.

Brahme et al. [26] verwenden bei der inversen Bestrahlungsplanung diesen einfachen Gradientenabstieg, der zwar sehr intuitiv, aber leider auch sehr ineffizient ist, weil die Konvergenz dieses Verfahrens relativ langsam ist. Das Hauptproblem ist, dass man jedes Mal, wenn man in einer bestimmten Richtung bis zum Minimum abgestiegen ist, Fortschritte aus der Minimumsannäherung für vorhergehende Richtungen verliert. Der Gradientenabstieg gleicht dann einem Zick-Zack-Kurs (siehe Abb. 2.2).

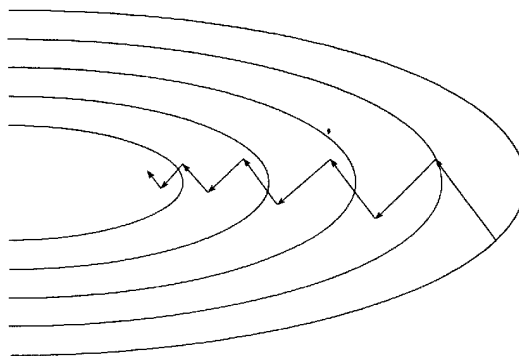


Abbildung 2.2: Einfacher Gradientenabstieg.

Neuere Arbeiten wie z. B. von Spirou und Chui [102] setzen das konjugierte Gradientenverfahren ein, das genauer in [91] und in [73] beschrieben wird. Bei diesem Verfahren müssen die Suchrichtungen der einzelnen Schritte untereinander konjugiert sein. Zwei Vektoren  $\mathbf{r}$  und  $\mathbf{s}$  sind konjugiert, wenn folgende Gleichung gilt:

$$\mathbf{r}^T \mathbf{H} \mathbf{s} = 0 \quad (2.2)$$

$\mathbf{H}$  ist dabei die Hessematrix der zweiten Ableitungen der zu minimierenden multidimensionalen Funktion. Durch diese Definition ergibt sich, dass jede Änderung im Gradienten, die aus der Minimierung bezüglich der aktuellen Suchrichtung resultiert, senkrecht zur vorangegangenen Suchrichtung ist. Dadurch werden Fortschritte aus der Minimumsannäherung für vorhergehende Suchrichtungen nicht mehr verloren, was die Konvergenz drastisch gegenüber dem einfachen Gradientenabstieg erhöht. Da aus Komplexitätsgründen wie bei der Newton Methode die Hessematrix für die zu minimierende Funktion nicht berechnet werden kann, bestimmen Spirou und Chui [102] die neue Suchrichtung als Kombination aus der alten Suchrichtung und dem aktuellen Gradienten.

Da Gradientenverfahren eine große Flexibilität bezüglich der zu optimierenden Zielfunktion bieten, werden sowohl physikalische [14] [18] [102] [43] als auch biologische Zielfunktionen [57] [109] [6] verwendet.

Bortfeld et al. [14] versuchen, mit ihrer physikalischen Zielfunktion die Homogenität von Dosiswerten im Tumor zu erreichen, indem sie das Quadrat der Differenz der Dosis von gewählten Tumorvoxeln und der vom Arzt verschriebenen Dosis in diesen Voxeln minimieren. Die Verletzung vorgegebener oberer Dosissschranken für die Risikoorgane sollen durch *Penalty*-Funktionen verhindert werden, die zur Zielfunktion hinzuaddiert werden und damit bei Nichteinhaltung von Dosissschranken den Funktionswert der Zielfunktion erhöhen. Für die einzelnen *Penalty*-Funktionen können außerdem Gewichte vergeben werden, um die Wahrscheinlichkeit der Erfüllung der Schranken für bestimmte Risikoorgane zu erhöhen. Die Auswahl geeigneter Gewichte ist jedoch ein zeitaufwändiger Prozess. Als Gradientenverfahren wird die sogenannte *skalierte* Gradientenmethode eingesetzt, bei der die Konvergenzgeschwindigkeit erhöht wird, indem der jeweilige Gradient mit dem Inversen der Diagonalelemente der Hessematrix skaliert wird.

Dosis-Volumen-Constraints für Risikoorgane werden z. B. von Bortfeld et al. [18] und von Spirou und Chui [102] aufgrund der Problematik von Volumen-Effekten (siehe Anhang B.2) in ihre physikalische Zielfunktionen für die inverse Planung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder mitaufgenommen. Hierbei werden nicht – wie bei oberen Dosissschranken – für alle Voxel, deren Dosis die obere Schranke überschreitet, Strafterme zur Zielfunktion hinzuaddiert, sondern nur für Voxel, die eine Verletzung der gegebenen Dosis-Volumen-Schranke verursachen. Die Auswahl solcher Voxel, die in jedem Iterationsschritt bestraft werden sollen, ist jedoch nicht eindeutig und willkürlich. Die Aufnahme

von Dosis-Volumen-Constraints erhöht allerdings in beiden Arbeiten die Qualität der Behandlungspläne im Vergleich zu Plänen, zu deren Optimierung nur obere Dosissschranken für Risikoorgane gefordert werden.

Källman et al. [57] und Wang et al. [109] zeigen die Eignung biologischer Terme wie TCP und NTCP (siehe Abschnitt 1.4) in ihren Zielfunktionen für die Optimierung intensitätsmodulierter Strahlenfelder bei bestimmten Tumorlokalisationen wie z. B. bei Lungentumoren, da kritische Organe in diesen Fällen große Volumen-Effekte zeigen, die von einfachen oberen Dosissschranken nicht adäquat behandelt werden können. In die biologische Zielfunktion von Wang et al. fließen aber auch physikalische Größen ein, die von klinischer Bedeutung sind.

Für die Implementierung ihres Tools Hyperion für die Planung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder optimieren Alber et al. [6] mit dem Gradientenverfahren eine biologische Zielfunktion, die ebenfalls die Wahrscheinlichkeit des Überlebens von Tumorzellen und Volumen-Effekte berücksichtigt [7].

Neben der Flexibilität bezüglich der Zielfunktion haben die schnellen Optimierungszeiten – vor allem bei dem konjugierten Gradientenverfahren – zu einer großen Verbreitung dieser Methode auf dem Gebiet der inversen Bestrahlungsplanung geführt.

Zur Erstellung von Bestrahlungsplänen muß aber bei den Gradientenverfahren unbedingt eine geeignete Zielfunktion gefunden werden, die optimiert wird. Die Einhaltung von Dosissschranken für Tumor und Risikoorgane, die als Constraints in die Zielfunktion oft aufgenommen werden, kann allerdings nicht mit diesem Verfahren garantiert werden. Negative Strahlfluenzen können wie bei den meisten anderen Verfahren auch nicht ausgeschlossen werden, sondern müssen bei jedem Iterationsschritt auf 0 gesetzt werden. Ein weiterer, großer Nachteil von Gradientenverfahren ist, dass sie in lokalen Minima bzw. Maxima der Zielfunktion hängen bleiben können, ohne das globale Optimum zu finden.

Das Problem von mehrfachen lokalen Minima in der Strahlentherapie vor allem bei der Verwendung von Dosis-Volumen-Constraints wird von Deasy [36] detailliert dargestellt.

### 2.3.3 Simulated Annealing

Simulated Annealing wurde zum ersten Mal von Kirkpatrick et al. [58] beschrieben und ist im Gegensatz zu den bisher vorgestellten deterministischen Optimierungsmethoden ein stochastisches Verfahren. Annealing ist dabei ein metallurgischer Begriff. Um Metall weich und verarbeitbar zu machen, wird es erst hoch erhitzt und danach langsam abgekühlt. Wenn das Metall erhitzt ist, bewegen sich die Atome sehr stark, so dass zu jedem Zeitpunkt ihre Anordnung sehr zufällig ist. Beim Rückgang der Temperatur gibt es eine Tendenz der Atome sich immer mehr so anzuordnen, wie es für dieses Metall charakteristisch ist. Die Abkühlung darf aber nicht zu schnell erfolgen, weil sonst das Metall nicht mehr verarbeitbar ist.

Dasselbe Prinzip kann auch bei der Funktionsoptimierung angewendet werden. Um das globale Minimum einer Funktion zu finden, die viele lokale Minima enthält, wird der Ausgangspunkt am Anfang sehr stark verändert, möglichst in Regionen, in denen der Funktionswert des neuen Punktes relativ niedrig ist. Die anfangs starken Veränderungen der jeweils auszuwertenden Punkte bieten so die Möglichkeit, aus der Umgebung eines lokalen Minimums herauszuspringen. Ein neuer Punkt wird dabei immer aufgrund einer berechneten Wahrscheinlichkeit akzeptiert, die von einem Parameter abhängt, der in Analogie zur Metallverarbeitung die aktuelle Temperatur repräsentiert. Bei anfänglich hohen Temperaturen werden auch Punkte akzeptiert, die einen viel höheren Funktionswert als der vorangegangene Punkt aufweisen. Danach wird der Grad der Veränderungen zur Suche eines neuen Punktes langsam verkleinert, weil man hofft, dass man sich schließlich in der Umgebung des globalen Minimums befindet. Gleichzeitig verringert sich auch die Wahrscheinlichkeit, zu Punkten zu springen, die nicht einen geringeren Funktionswert haben. Dies ist das Analogon zum Abkühlen der Temperatur. Erfolgt bei Simulated Annealing das Abkühlen allerdings zu schnell, kann es vorkommen, dass man sich in der Gegend eines lokalen Minimums befindet und man somit das globale Minimum nicht mehr finden kann.

Webb et al. setzten in einer Reihe von Arbeiten [111] [112] [113] Simulated Annealing als erste auf dem Gebiet der inversen Bestrahlungsplanung ein. Hierbei gibt es kontinuierliche Erweiterungen von der 2D-Planung zur 3D-Planung, von einfacheren Dosismodellen zu komplexeren, von der Optimierung von Strahlfluenzen bis hin zur Optimierung von Multi-Leaf-Kollimator-Stellungen. Bei der iterativen Veränderung von Strahlengewichten wird allerdings pro Schritt nur ein einzelnes Strahlengewicht verändert. Die resultierenden Optimierungszeiten bewegen sich daher im Bereich von vielen Stunden.

Morrill et al. [82] verwenden dagegen das sogenannte *ingeschränkte* Simulated Annealing, d. h. zusätzliche Constraints wie untere und obere Dosissschranken für den Tumor und für die Risikoorgane werden zusätzlich zur festgelegten Zielfunktion spezifiziert. Dabei werden in jedem Iterationsschritt die aktuell vorliegenden Strahlengewichte vor Berechnung der Akzeptanzwahrscheinlichkeit bei Nichteinhaltung der gegebenen Constraints sofort verworfen. Damit wird neben der Optimierung der Zielfunktion die Einhaltung klinisch relevanter Dosissschranken garantiert. Aus Effizienzgründen werden aber schnelle Temperaturabkühlungsschemata benützt, die das Erreichen eines globalen Optimums unmöglich machen.

Mohan et al. [80] setzen ebenfalls zusätzliche Constraints ein und unterscheiden zwischen *harten* und *weichen* Constraints. Harte Constraints entsprechen dabei den von Morrill et al. [82] eingesetzten Constraints. Bei Verletzung von weichen Constraints sinkt dagegen nur die Akzeptanzwahrscheinlichkeit der aktuellen Strahlengewichte.

In der Arbeit von Mageras und Mohan [71] werden unterschiedliche Einstellungen für den Optimierungsprozess von Simulated Annealing getestet. Als Generatoren für die zufällige Veränderung der jeweiligen Strahlengewichte wird neben der Gauss-Verteilung auch die



Cauchy-Verteilung eingesetzt, die sehr große Sprünge im Konfigurationsraum erlaubt. Im Gegensatz zu Webb werden im jeden Schritt zur Beschleunigung des Verfahrens nicht nur ein Strahlengewicht, sondern der gesamte Strahlengewichtsvektor verändert, was ein Herauspringen aus lokalen Minima erleichtert und die resultierende Anzahl der Iterationen drastisch verringert.

Bortfeld und Schlegel [15] und Stein et al. [104] verwenden die Simulated-Annealing-Methode, um bei der inversen Planung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder neben den Strahlengewichten auch die Strahlenrichtungen zu optimieren. Aufgrund der Tatsache, dass geeignete Zielfunktionen, die als Parameter die Wahl der Strahlrichtungen zulassen, in der Regel nicht konvex sind und daher mehrere lokale Minima enthalten, bietet sich diese Methode zur Optimierung von Strahlrichtungen an. Allerdings sind die Optimierungszeiten bei diesem Verfahren sehr lange. Daher werden bei dieser Optimierung relativ einfache Dosisberechnungsalgorithmen eingesetzt.

Die Simulated-Annealing-Methode hat ebenso wie Gradientenverfahren den Vorteil, sehr flexibel bezüglich der Zielfunktionswahl zu sein. Allerdings sind bei beiden Verfahren die Existenz einer Zielfunktion Voraussetzung für den Optimierungsprozess. Dosissschranken können von der Simulated-Annealing-Methode zwar auch in diesen Prozess aufgenommen werden, aber deren Erfüllbarkeit kann nur bei den oben genannten harten Constraints garantiert werden. Im Gegensatz zu Gradientenverfahren nähern sich bei Simulated-Annealing-Verfahren für die Optimumssuche jedoch die Sequenzen der akzeptierten Strahlengewichte dem globalen Optimum der Zielfunktion, wenn die Temperatur langsam genug sinkt [41].

Dies führt allerdings zu sehr langen Berechnungszeiten. Aber auch auf Laufzeitperformanz optimierte schnellere Simulated-Annealing-Methoden [106] benötigen Berechnungszeiten von mehreren Stunden bei realistischen Patientengeometrien. Ein weiterer Nachteil von dieser stochastischen Optimierungsmethode ist außerdem, dass die gefundenen Lösungen normalerweise nicht reproduzierbar sind, was den Einsatz im medizinischen Umfeld – vor allem bei Qualitätsschwankungen der ermittelten Bestrahlungspläne – erschwert.

### 2.3.4 Genetische Algorithmen

Genetische Algorithmen wurden von Holland [51] erfunden, um einige Prozesse der Darwinischen Evolution und Selektion nachzuahmen. In der Natur muss sich jede Spezies an eine komplizierte und sich ändernde Umwelt anpassen, um seine Überlebenswahrscheinlichkeit zu erhöhen. Das Wissen, das jede Spezies dazugewinnt, ist in seinen Chromosomen kodiert, die Transformationen durchleben, wenn die Reproduktion eintritt. Über lange Zeit gesehen, entstehen durch diese Veränderungen in den Chromosomen Spezies, die wahrscheinlicher überleben und somit eine größer Möglichkeit haben, ihre verbesserten Anlagen an weitere Generationen zu übertragen. Natürlich sind dabei nicht alle Veränderungen nutzbringend.

Der genetische Algorithmus von Holland versucht, den natürlichen genetischen Algorithmus folgendermaßen zu simulieren. Der erste Schritt besteht darin, eine Lösung für das Problem durch eine Zeichenkette von *Genen*, die gewisse Werte je nach Anwendungsgebiet annehmen können, zu repräsentieren. Diese Zeichenkette von Genen wird als *Chromosom* bezeichnet. Danach wird durch einen Zufallsgenerator eine initiale *Population* von Chromosomen erzeugt. In jeder *Generation* wird die Tauglichkeit jedes Chromosoms berechnet. Die besseren Chromosomen werden ausgesucht, um für die nächste *Generation Nachwuchs* zu erzeugen, der die Charakteristiken beider Eltern erbt. Nach zahlreichen Generationen mit Selektion der jeweils besten Chromosomen erhält man dann hoffentlich eine *Population* bzw. Lösung, die erheblich besser ist als die ursprüngliche.

Langer et al. [60] setzen einen genetischen Algorithmus für die inverse Bestrahlungsplanung für offene Strahlenfelder unter möglicher Verwendung von Keilfiltern ein. Sie prüfen dabei die Güte jedes einzelnen Lösungsvektors (Chromosoms), der die zu suchenden Strahlengewichte enthält, anhand von zwei Kriterien. Das erste Kriterium ist die minimale Dosis für den Tumor unter der Bedingung, dass alle vorgeschriebenen Dosis-Volumen-Schranken für gegebene Risikoorgane erfüllt sind. Das zweite Kriterium enthält eine Homogenitätsbedingung für die Dosis im Tumor, die die relative Differenz zwischen minimaler und maximaler Dosis in diesem Volumen begrenzen soll. Bei Verletzung des zweiten Kriteriums wird ein geeigneter Straffaktor ermittelt. Dadurch soll erreicht werden, dass sich im Laufe der Zeit Strahlengewichtsvektoren *genetisch* durchsetzen, bei denen die minimale Tumordosis möglichst hoch ist unter Einhaltung aller Dosis-Volumen-Schranken für die Risikoorgane und eine relativ homogene Dosiverteilung im Tumor erreicht wird.

Haas et al. [45] vergleichen bei der inversen Planung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder die Verwendung eines genetischen Algorithmus mit der eines iterativen Verfahrens aus der CT-Rekonstruktion (siehe Abschnitt 2.3.1) und kommen für Standardfälle auf vergleichbare Ergebnisse. Bei dem genetischen Algorithmus kommt es allerdings zu einer sehr viel höheren Anzahl von durchgeführten Iterationen.

Genetische Algorithmen für die inverse Bestrahlungsplanung sind wie Simulated Annealing stochastische Verfahren und versuchen ebenfalls, nicht in lokalen Minima hängen zu bleiben. Im Gegensatz zu anderen iterativen Verfahren (Gradientenverfahren, Simulated Annealing usw.) suchen sie aber nicht eine bessere Lösung, indem sie von dem aktuellen Strahlengewichtsvektor zu dem nächsten Vektor gemäß der in Abschnitt 2.3.2 und in Abschnitt 2.3.3 beschriebenen Vorgehensweisen iterativ fortschreiten. Ausgehend von einer großen Menge zufällig erzeugter Strahlengewichtsvektoren (Anfangspopulation) werden iterativ durch den oben beschriebenen genetischen Ausleseprozess immer neue gleichgroße Populationen reproduziert, deren Anzahl von guten Lösungsvektoren kontinuierlich erhöht werden soll. Das Erreichen einer nahezu optimalen Lösung ist somit ein Nebenprodukt dieses selektiven Prozesses.

Ein großer Vorteil bei der Verwendung genetischer Algorithmen auf dem Gebiet der inversen Bestrahlungsplanung ist die große Flexibilität bezüglich der Zielfunktion und die

Möglichkeit, diese Algorithmen aufgrund ihrer Natur zu parallelisieren.

Auch wenn Holland [51] gezeigt hat, dass genetische Algorithmen effiziente Verfahren sind, um komplexe Konfigurationsräume abzusuchen, ist das Erzielen eines globalen Optimums nicht garantiert. Für die Auswahl geeigneter Strahlengewichtsvektoren zur Reproduktion besserer Vektoren wird wiederum eine Zielfunktion zur Bewertung der Güte der einzelnen Strahlengewichtsvektoren benötigt. Die Erfüllung gegebener Dosissschranken kann überhaupt nicht garantiert werden. Ein weiterer Nachteil sind die langen Laufzeiten dieser Algorithmen.

### 2.3.5 Lineare Programmierung

Die Lineare Programmierung – auch Lineare Optimierung – genannt, wird vor allem in der Betriebswirtschaft schon länger als Standardwerkzeug eingesetzt. Dort dient diese zur Lösung von Planungsproblemen in vielen Branchen, da hierfür sehr effiziente Lösungsverfahren wie z. B. der Simplex-Algorithmus [13] existieren. Die Lineare Optimierung besteht aus der Suche nach einem Minimum bzw. Maximum einer gegebenen linearen Zielfunktion in einem durch lineare Constraints begrenzten Lösungsraum. Die gegebenen Constraints werden dabei als Gleichungen gegeben und können in Matrixnotation folgendermaßen ausgedrückt werden:

$$\begin{bmatrix} b_1 \\ \vdots \\ b_m \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{m1} & \cdots & a_{mn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix}, \quad (2.3)$$

wobei  $x_j \geq 0$  Variablen und  $a_{ij}$ ,  $b_i$ , Konstanten  $\forall i \in \{1, \dots, m\}$ ,  $\forall j \in \{1, \dots, n\}$  sind.

Die Zielfunktion  $z(x)$  muss ebenfalls als Linearkombination von ausgewählten Konstanten  $c_j$  und der Variablen  $x_j \forall j \in \{1, \dots, n\}$  angegeben werden:

$$z(x) = \sum_{j=1}^n c_j x_j, \quad (2.4)$$

Die ersten einfachen Ansätze zur inversen Bestrahlungsplanung mit Linearer Programmierung kommen von Bahr et al. [10] für offene Felder und von Mantel und Perry [72] für Rotationsbestrahlungen.

Rosen et al. [93] setzen die Lineare Programmierung für die inverse Planung für offene Strahlenfelder unter Verwendung von Keilfiltern ein. Als Constraints geben sie dem Tumor eine untere und eine obere Dosissschranke und den Risikoorganen eine obere Schranke.

Dadurch entsteht ein System linearer Ungleichungen, das dem in Formel 2.3 aufgestellten System sehr ähnlich ist, jedoch nicht genau eine jeweilige Dosis in allen Körpervoxeln vorschreibt, sondern durch die unteren und oberen Dosisgrenzen mehr Spielraum für die zu erzielende Dosis erlaubt.

In ihre physikalische Zielfunktion geht die Tumordosis und die Dosis der Risikoorgane als Funktionsterme ein. Durch Maximierung der Tumordosis soll eine möglichst gleichförmige Dosisverteilung im zu behandelnden Tumor erreicht werden. Dagegen wird die Dosis in den Risikoorganen minimiert, wobei den einzelnen Organen – basierend auf klinischer Erfahrung – Gewichte vergeben werden können. Es besteht in ihrem Ansatz aber leider keine Möglichkeit, Dosis-Volumen-Constraints für die betrachteten Körperstrukturen einzuführen.

Die Arbeiten von Morrill et al. [83] und Langer und Leong [61] beschreiben Verfahren, wie Dosis-Volumen-Constraints bei der Planung für offene Strahlenfelder mit der Linearen Programmierung behandelt werden können. Morrill et al. gehen davon aus, dass bei offenen Feldern diejenigen Voxel des jeweiligen Risikoorgans, die am nächsten am Tumor liegen, die höchste Dosis erhalten und teilen somit Risikostrukturen in die entsprechenden Teilvolumina auf, denen gemäß der Dosis-Volumen-Constraints unterschiedliche Dosisstrahlen zugewiesen werden. Im Gegensatz dazu berechnen Langer und Leong sämtliche Kombinationen von Voxeln innerhalb einer Körperstruktur, die den gewünschten Volumenanteil darstellen. Für alle möglichen Kombinationen muss der Vorgang der Linearen Programmierung neu gestartet werden und danach durch Vergleichen die beste Lösung bestimmt werden. Es ist klar ersichtlich, dass dieses Vorgehen nur bei einer sehr beschränkten Anzahl von ausgewählten Voxeln in einer akzeptablen Laufzeit erfolgen kann.

Schweikard et al. [98] und Tombropoulos [107] verwenden die Lineare Optimierung für den flexiblen Bestrahlungsroboter Cyberknife [2] für die stereotaktische Bestrahlung, die relativ kleine, runde Kollimatoren benützt. Dosis-Constraint-Punkte werden bei dieser Bestrahlung mit mehreren Isozentren gleichmäßig auf die Oberfläche des Tumors gesetzt und mit unteren und oberen Dosisstrahlen versehen.

Schweikard [97] beschreibt theoretisch die gute Eignung der Methode der Linearen Programmierung auch für intensitätsmodulierte Strahlenfelder. Durch die feine Aufteilung der Strahlenfelder in abstrakte Teilstrahlenfelder erhöht sich aber im Vergleich zur Planung mit offenen Felder die Anzahl der zu bestimmenden Strahlengewichte und das somit resultierende Ungleichungssystem für die vorgegebenen Constraints erheblich. Dennoch können effiziente Verfahren wie der Simplex-Algorithmus Behandlungspläne im Vergleich zu anderen Optimierungsmethoden auf deterministische Art und Weise sehr schnell berechnen und mit Hilfe intensitätsmodulierter Strahlenfelder damit eine konformale Strahlentherapie ermöglichen.

Die durch Lineare Programmierung gefundenen Lösungen enthalten keine negativen Werte, was in der Bestrahlungsplanung eine Grundvoraussetzung darstellt (siehe

Abschnitt 1.4). Im Gegensatz zu Gradientenverfahren und anderen Methoden erhält man immer das globale Optimum auch bei Existenz von vielen lokalen Minima der zugrundeliegenden Zielfunktion, sobald insgesamt eine Lösung des Problems möglich ist. Die Lineare Programmierung benötigt jedoch nicht unbedingt zur Lösungsbestimmung eine Zielfunktion wie die meisten anderen Verfahren und garantiert bei vorhandener Lösung – ob mit oder ohne Zielfunktionsoptimierung – die Erfüllung aller vorgegebenen Constraints.

Die Einschränkung auf lineare Zielfunktionen schließt allerdings komplexe Zielfunktionen, die biologische Modelle beinhalten, komplett aus. Ein weiteres Problem bei der Linearen Programmierung besteht darin, dass bei Nichterfüllung einer Dosisbeschränkung für ein einziges Körpervoxel keine Lösung ausgegeben wird und man dadurch normalerweise gezwungen ist, den kompletten Optimierungsvorgang mit gelockerten Constraints neu zu starten.

### 2.3.6 Quadratische Programmierung

Die Quadratische Programmierung ist eng mit der Linearen Programmierung verwandt. Jedoch können in der Zielfunktion neben linearen Termen auch quadratische Terme benutzt werden, was im Gegensatz zur Linearen Programmierung weitere medizinisch sinnvolle Optimierungsziele in der inversen Bestrahlungsplanung ermöglicht.

Redpath et al. [92] verwenden die Quadratische Programmierung für die Bestrahlungsplanung von offenen Feldern unter Verwendung von Keilfiltern. Um eine möglichst homogene Dosisverteilung im Tumor zu erreichen, minimiert er die Varianz der Dosis von ausgesuchten Tumorvoxeln.

McDonald und Rubin [74] und Starkschall [103] minimieren zur Erreichung des gleichen medizinischen Ziels das Quadrat der Differenz der Dosis von gewählten Tumorvoxeln und der vom Onkologen verschriebenen Dosis in diesen Voxeln.

Die durch die Quadratische Programmierung gefundenen Bestrahlungspläne enthalten ebenso wie bei der Linearen Programmierung keine negativen Strahlgewichte. Die Flexibilität bei der Auswahl einer geeigneten Zielfunktion ist durch die Erweiterung auf quadratische Zielfunktionen im Vergleich zur Linearen Programmierung besser, aber komplexe biologische Zielfunktionen können damit auch nicht eingesetzt werden.

Die Quadratische Programmierung ist aber ebenfalls eine Methode, bei der die Erfüllbarkeit vorgegebener Dosisbeschränkungen im Vordergrund steht. Da zur Lösung bei der Quadratischen Programmierung das Problem in eine Folge von linearen Problemen überführt werden muss, wird ein deutlich größerer Rechenaufwand als bei der Linearen Programmierung erzeugt. Dies ist wohl auch einer der Gründe, warum die Quadratische Programmierung im Gegensatz zur Linearen Programmierung auf dem Gebiet der inversen Bestrahlungsplanung bisher relativ selten eingesetzt worden ist.

### 2.3.7 Inverse Monte-Carlo-Verfahren

Monte-Carlo-Simulationstechniken werden in der Strahlentherapie vor allem eingesetzt, um für vorgegebene Strahlenrichtungen und -gewichte die im Körper resultierende Dosisverteilung zu berechnen. Dabei haben sie sich als Dosisberechnungsalgorithmen erwiesen, die sehr präzise den Transport von Strahlung simulieren (siehe Abschnitt 2.2.2).

Dunn et al. [37] verwendeten die Monte-Carlo-Methode erstmals auch bei der inversen Bestrahlungsplanung und führten dabei theoretisch einen nicht-iterativen inversen Monte-Carlo-Algorithmus für die Berechnung von Kompensationsfiltern zur Intensitätsmodulation ein, ohne aber eine Implementierung zu entwickeln.

In der Arbeit von Jeraj und Keall [56] wird eine Implementierung für einen inversen Planungsalgorithmus gegeben, der auf Monte-Carlo-Simulationstechniken beruht, aber mit Simulated Annealing kombiniert ist. Hierbei wird bei jeder Iteration die komplette Monte-Carlo-Simulation aufgerufen, was zu einer Vermischung zwischen Optimierungsmethode und Dosisberechnungsalgorithmus führt und äußerst lange Optimierungszeiten verursacht.

Bogner et al. [12] und Hartmann et al. [47] dagegen setzen in ihren Implementierungen die Monte-Carlo-Methode als Optimierungsmethode zur inversen Planung von Strahlengewichten für intensitätsmodulierte Strahlenfelder ein. Es handelt sich hierbei wie bei Dunn et al. um einen nicht-iterativen inversen Monte-Carlo-Ansatz, in dem ein Rückkopplungsprozess integriert ist, der die Optimierung einer physikalischen Zielfunktion während der Simulation regelt. Die Optimierung dieser Zielfunktion resultiert in der Einhaltung oberer Dosisgrenzen für Risikoorgane, der Minimierung der Dosisvarianz im Tumor und der Minimierung der Dosis im Normalgewebe. Dabei werden zum Vergleich verschiedene Monte-Carlo-Simulationsverfahren nach vorgegebener Anzahl simulierter Photonen regelmäßig unterbrochen und die Strahlengewichtprofile nach Abfrage und Bewertung gemäß der Zielfunktion moduliert. Obwohl der Prozess schrittweise abläuft, ist die Optimierungszeit vergleichbar mit der Laufzeit bei der direkten Monte-Carlo-Dosisberechnung, da die Laufzeit nur von der Anzahl der Photonen abhängt, die im Rahmen der Simulation durch das zu untersuchende Gewebe geschickt werden (siehe Abschnitt 2.2.2).

Ein großer Vorteil der inversen Monte-Carlo-Methode verglichen mit anderen inversen Optimierungsmethoden unter Verwendung einfacher Dosismodelle ist die genauere Dosisberechnung besonders bei Grenzschichtbereichen von Gewebeinhomogenitäten wie z. B. im HNO-Bereich, in der Lunge und bei großer Krümmung der Außenkonturen des Patienten. Ein weiterer Vorteil ist die Flexibilität bezüglich der eingesetzten Zielfunktion.

Dennoch ist eine Zielfunktion für die Rückkopplungsprozesse zur iterativen Anpassung der Strahlengewichte unabdingbar. Außerdem ist die immer noch hohe Laufzeit dieses Optimierungsverfahrens aufgrund der benötigten Monte-Carlo-Simulation ein großer Nachteil und Hindernis für einen klinischen Einsatz.

# Kapitel 3

## Klinisches Umfeld

In diesem Kapitel wird das klinische Umfeld, in dem die inverse Bestrahlungsplanung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder durchgeführt werden soll, genauer beschrieben.

Ein System zur inversen Planung von Bestrahlungsbehandlungen, für dessen Planungsvorgang neue Konzepte in dieser Arbeit entwickelt werden, muss in den gesamten klinischen Ablauf der Strahlentherapie einfach integrierbar sein. Ansonsten würde das resultierende Planungssystem eine Insellösung darstellen und eine Anwendbarkeit im klinischen Umfeld verhindern bzw. unmöglich machen. Daher wird in Abschnitt 3.1 zunächst der gesamte Ablauf der Strahlentherapie vorgestellt, in den die Bestrahlungsplanung eingebettet ist.

Das in dieser Arbeit zu realisierende inverse Planungssystem soll flexibel und erweiterbar für verschiedene Bestrahlungsgeräte und Planungsstrategien einsetzbar sein. Für die Entwicklung neuer Ansätze zur inversen Planung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder, die im nächsten Kapitel detailliert erläutert werden, wird in Abschnitt 3.2 ein geeignetes klinisches Anwendungsszenario festgelegt, dessen Komponenten dargestellt werden. Dies umfasst neben der Vorstellung von Tumorarten, für die sich der Einsatz intensitätsmodulierter Strahlenfelder besonders eignet, auch die Beschreibung der Bestrahlungsgeräte, die für die Erzeugung dieser speziellen Strahlenfelder benötigt werden und deren Charakteristika in dem inversen Planungsvorgang berücksichtigt werden müssen.

### 3.1 Ablauf der Strahlentherapie

Der Ablauf von Strahlentherapiebehandlungen kann in fünf große Schritte unterteilt werden, die in Abb. 3.1 dargestellt sind und in den folgenden Abschnitten beschrieben werden.

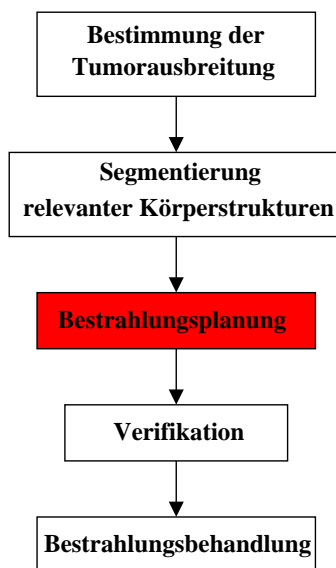


Abbildung 3.1: Ablauf der Strahlentherapie.

### 3.1.1 Bestimmung der Tumorausbreitung

Die Ausbreitung von Tumoren wird heutzutage mit Bildgebungsverfahren bestimmt. Die beiden wichtigsten Methoden sind hierbei die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT).

CT-Verfahren liefern für das betrachtete Patientenvolumen Schichtbilder, die in den meisten Fällen senkrecht zur Längsachse des Patienten (axial bzw. transversal) orientiert sind. Jedes Schichtbild hat eine vorgegebene Auflösung bis zu 0.3 mm und enthält die linearen Abschwächungskoeffizienten  $\mu$  des Körpergewebes, die vom Energiespektrum der jeweiligen CT-Anlagen abhängen. Um CT-Bilder von verschiedenen Anlagen vergleichen zu können, werden diese Koeffizienten mit Hilfe des Abschwächungskoeffizienten von Wasser in die sogenannten *Hounsfield-Units* (HU) nach folgender Formel skaliert [28]:

$$HU_{\text{Gewebe}} = \frac{\mu_{\text{Gewebe}} - \mu_{\text{Wasser}}}{\mu_{\text{Wasser}}} \cdot 1000 \quad (3.1)$$

Der Wertebereich dieser Einheiten liegt zwischen -1024 und 3071. Diese 4096 Einheiten werden dabei standardmäßig in 12-Bit Zahlen kodiert. Abb. 3.2 zeigt Hounsfield-Einheiten für verschiedene Gewebetypen.

MR-Anlagen basieren auf dem Prinzip der Magnetresonanz [44]. Diese Technik wurde ursprünglich verwendet, um chemische und physikalische Informationen über Moleküle zu erhalten. MR-Anlagen werden aber jetzt immer häufiger eingesetzt, um ebenfalls Schichtbilder von Patientengewebe zu erzeugen. Diese Bilder können in beliebigen Ebenen einfach gewonnen werden und haben eine Auflösungsgenauigkeit von bis zu 0,8 mm.



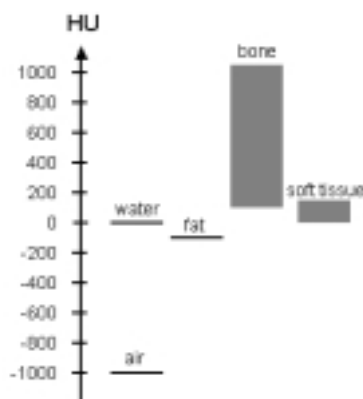


Abbildung 3.2: Hounsfield-Einheiten für verschiedene Gewebetypen.

Durch MR-Techniken erzeugte Bilder werden bei der Bestimmung der Tumorausbreitung immer wichtiger, da sie – im Gegensatz zu CT-Bildern – besser Weich- und Bindegewebe wiedergeben. Allerdings stellt die Computertomographie knöcherne Strukturen besser dar und hat für die spätere Bestrahlungsplanung den großen Vorteil, dass sie die physikalischen Eigenschaften des untersuchten Gewebes wie z. B. die Elektronendichte bestimmen kann, was bei Magnetresonanzverfahren nicht möglich ist. Die Information über die Elektronendichte ist bei der Bestrahlungsplanung eine wichtige Voraussetzung, um die Abschwächung der Strahlenfelder berechnen zu können (siehe Abschnitt 3.1.3).

Durch die sogenannte *Registrierung* von CT- und MR-Bildern [76] [115], die die Transformationsabbildung von einem CT-Datensatz zu einem MR-Datensatz für dasselbe Patientenvolumen berechnet, besteht die Möglichkeit, für dieselbe Region im Patienten die Ergebnisse beider Bildgeber vergleichen zu können und somit die Ausbreitung von Tumorgewebe besser zu erkennen. Abb. 3.3(a) und 3.3(b) zeigen für denselben Tumorpatienten ein transversales CT-Bild (links) und das dazu registrierte MR-Bild (rechts), in dem das Tumorgewebe besser ersichtlich ist.

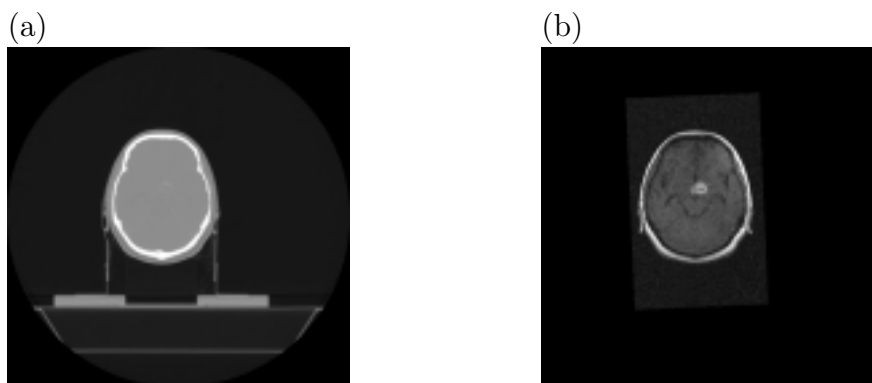


Abbildung 3.3: (a) CT-Schichtbild (b) MR-Schichtbild (registriert zu CT-Bild). Im MR-Bild ist das Tumorgewebe (ungefähr in der Mitte) besser als im CT-Bild zu erkennen.

Weitere Bildgebungsverfahren wie PET (engl.: Positron Emission Tomographie) [11] und SPECT (engl.: Single Photon Computed Emission Tomographie) [29] liefern zusätzlich zu den morphologischen<sup>1</sup> Informationen von CT und MR metabolische<sup>2</sup> Gewebeeinformationen und können ebenfalls mit CT- oder MR-Datensätzen registriert werden [115]. Diese beiden Verfahren werden jedoch bis jetzt noch relativ selten eingesetzt. Die Bedeutung dieser Techniken zur Bestimmung der Tumorausbreitung nimmt aber immer stärker zu. Dies liegt daran, dass Tumorgewebe aufgrund von Änderungen im Metabolismus des Körpers, die morphologischen Veränderungen im Gewebe vorangehen, durch diese Techniken oft früher erkannt wird.

### 3.1.2 Segmentierung relevanter Körperstrukturen

Nach der Erzeugung von Bilddatensätzen zur Bestimmung der Tumorausbreitung beginnt die Phase der Segmentierung relevanter Körperstrukturen. Hierbei muss der Arzt auf den einzelnen Schichtbildern Tumorgewebe und Gewebe von Risikoorganen umranden. Dieser Vorgang wird in der Bildverarbeitung als Segmentierung bezeichnet. Die Segmentierung kann dabei manuell, automatisch oder halbautomatisch ablaufen.

Bei der manuellen Segmentierung werden die relevanten Körperstrukturen vom Arzt in jeder Schicht manuell eingezeichnet. Dagegen nehmen bei der automatischen Segmentierung Algorithmen dem Arzt diese Aufgabe vollkommen ab. Automatische Segmentierungsalgorithmen sind jedoch nur bei Körperstrukturen mit hohem Kontrastunterschied zum umliegenden Gewebe wie z. B. bei Knochen oder Lunge erfolgreich. Daher haben sich in der letzten Zeit semiautomatische Algorithmen durchgesetzt, die auf das manuelle Einzeichnen des Arztes bei schwierig zu segmentierendem Gewebe wie z. B. dem Tumorgewebe angewiesen sind, leicht zu segmentierende Körperstrukturen jedoch automatisch bearbeiten können.

Vor der Segmentierung aller relevanten Körperstrukturen, die eine unerlässliche Voraussetzung für die spätere Bestrahlungsplanung darstellt, muss vom Arzt das Volumen bestimmt werden, das Tumorgewebe enthalten kann und für eine erfolgreiche Therapie auf jeden Fall abgetötet werden muss. In diesem Zusammenhang werden von der Kommission *International Commission on Radiation Units and Measurement* Behandlungsvolumina definiert [53] [54], die für die Planung festgelegt werden (siehe Abb. 3.4):

Der *Makroskopische Tumorbefall* beschreibt die Ausbreitung des Tumors, der auf den CT- oder MR-Bildern makroskopisch erkennbar ist. Jedoch gibt es meistens auch außerhalb des makroskopischen Befalls mikroskopischen Tumorbefall, der nicht durch die oben vorgestellten Bildgebungsverfahren erkannt werden kann. Das erweiterte Volumen, das

---

<sup>1</sup>Adjektiv zu Morphologie (griech.): Teilgebiet der Biologie, das sich mit der Form und Struktur von Organismen befasst.

<sup>2</sup>Adjektiv zu Metabolismus (griech.): die Summe aller biochemischen Prozesse in einem lebenden Organismus.

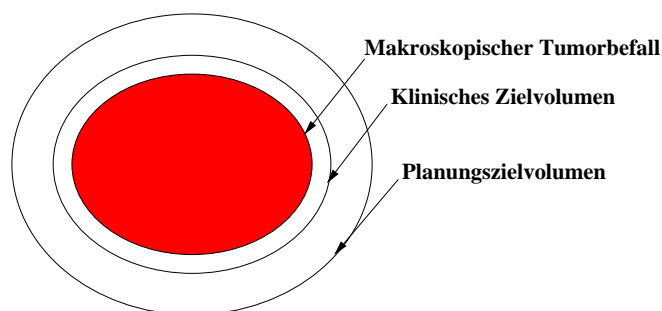


Abbildung 3.4: Behandlungsvolumina für die Planung.

den aus Erfahrung zu erwartenden mikroskopischen Tumorbefall zusätzlich noch umfasst, wird als *Klinisches Zielvolumen* bezeichnet.

Dieses Zielvolumen muss im Rahmen der Therapie zur Beseitigung des Tumors unbedingt bestrahlt werden. Allerdings gibt es zum Teil kleine Ungenauigkeiten bei der Patientenpositionierung (siehe 3.1.5), Bewegungen des Patienten und Organbewegungen während der Bestrahlung, die den Erfolg einer Therapie bei Verwendung des klinischen Zielvolumens für die Planung gefährden können. Daher wird um dieses Volumen noch ein Sicherheitsaum gelegt und somit das *Planungszielvolumen* – oder auch kurz *Planungsvolumen* – festgelegt, das für die Bestrahlungsplanung die entscheidende Rolle spielt und während der Segmentierphase eingezeichnet wird.

Die Festlegung der Grenzen, die dieses Planungsvolumen definieren, ist allerdings eher subjektiv und erfolgt von Fall zu Fall teilweise mit großen Abweichungen, da der Sicherheitsaum von vielen Faktoren wie z. B. der bestrahlten Region, der Fixationshilfen für die Patientenpositionierung und der Erfahrung des Arztes abhängt.

### 3.1.3 Bestrahlungsplanung

Nach der Segmentierung relevanter Körperstrukturen beginnt die eigentliche Bestrahlungsplanung. Wichtige Eingabeparameter für die Planung sind dabei die segmentierten Patientenschichtbilder, Eigenschaften der verwendeten Bestrahlungsanlage und die vom Arzt gewünschte Dosisverteilung bzw. Dosissschranken für das Planungsvolumen und die Risikoorgane.

Für die vorgegebene Auswahl von Strahlenrichtungen und räumliche Modellierung der Strahlenfelder werden die segmentierten Schichtbilder in ein dreidimensionales Oberflächenmodell überführt, um eine 3D-Sicht auf den Patienten aus beliebigen Orientierungen zu erhalten.

Die mit Hilfe dieser Modelle ausgesuchten Strahlenrichtungen müssen jedoch für das jeweilige Bestrahlungsgerät überprüft werden. So kann es z. B. für einige Einstrahlrichtungen zu Kollisionen zwischen dem Patienten und der Bestrahlungsanlage kommen, die von der

Lage des Tumors im Patienten abhängt. Da das Patientenmodell nur aus Körperregionen besteht, die durch die Computertomographie untersucht werden, ist es nicht möglich, eine automatische Routine zur Detektion von Kollisionen zu erstellen.

Ein dreidimensionales Volumenmodell, das aus gleich großen Voxeln besteht und ebenfalls aus den CT-Schichtbildern erzeugt werden kann, ist für die weitere Planung notwendig, da für jedes Voxel Informationen über die Gewebedichte und die Zugehörigkeit zu den relevanten Körperstrukturen vorhanden sein müssen. Das eingesetzte Dosismodell (siehe Abschnitt 2.2) verwendet das Volumenmodell und die vorgegebene Strahlenkonfiguration, um für jedes Voxel festzustellen, welchen relativen Dosisbeitrag es von den einzelnen Strahlenfeldern erhält. Mit dieser Information und den vom Arzt gewünschten Dosisgrenzen kann dann das für die inverse Planung verwendete mathematische Verfahren für intensitätsmodulierte Strahlenfelder die Gewichte der Teilstrahlen berechnen.

Bevor die Patienten mit den ermittelten Behandlungsplänen behandelt werden, muss mit Hilfe geeigneter Kriterien wie z. B. der Auswertung der vom Planungssystem vorhergesagten Dosisverteilung eine Evaluierung dieser Pläne erfolgen. Diese Evaluierung überprüft, ob die ermittelten Pläne medizinisch die Heilung des Tumorpatienten erwarten lassen, ohne unangenehme oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen zu verursachen.

Zur Evaluierung werden im klinischen Alltag vor allem Dosis-Volumen-Histogramme und Isodosiskurven bzw. -oberflächen verwendet:

Ein Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) ist ein kumulatives Histogramm, das für die relevanten Körperstrukturen anzeigt, welches Teilvolumen mindestens eine bestimmte Dosis erhält. Mit diesem Histogramm kann sehr leicht entschieden werden, ob gewisse Organe Unter- oder Überdosierungen im Vergleich zu den vorgegebenen Dosisgrenzen erhalten. Die Überprüfung der homogenen Bestrahlung von Planungsvolumina kann ebenso einfach durchgeführt werden.

Da Dosis-Volumen-Histogramme keine räumliche Information über die Dosisverteilung liefern, kommen Isodosislinien bzw. -oberflächen zum Einsatz. Isodosislinien werden für jede Körperstruktur und jedes zweidimensionale Schichtbild des Patienten berechnet und angezeigt. Die jeweiligen Isodosislinien geben dabei analog zu Höhenlinien auf Landkarten umrandete Bereiche an, die mindestens eine bestimmte Dosis erhalten. Ebenso werden für das dreidimensionale Patientenoberflächenmodell Isodosisoberflächen ermittelt und meist halbtransparent visualisiert.

### 3.1.4 Verifikation

Vor der endgültigen Bestrahlungsbehandlung muss aber auch noch eine Verifikation der evaluierten Behandlungspläne erfolgen, die prüft, ob die vom Planungssystem mit Hilfe von Dosisberechnungen vorausgesagte Dosisverteilung im Patienten auch der durch die Behandlung tatsächlich erzielten Dosisverteilung entspricht. Im Vergleich zur Behandlung

mit offenen Feldern ist die Verifikation bei der Verwendung von intensitätsmodulierten Feldern sehr wichtig, da eine Vorhersage der zu erwartenden Dosisverteilung schwieriger ist. Auch wenn genaue Dosisberechnungsalgorithmen wie z. B. die Monte-Carlo-Simulation (siehe Abschnitt 2.2.2) während der Bestrahlungsplanung die durch die Behandlung zu erwartende Dosisverteilung sehr genau ermitteln, muss dies – wenigstens stichprobenartig – experimentell durch Messungen verifiziert werden.

Diese Messungen werden mit dosimetrischen Methoden in Phantomen durchgeführt. Abb. 3.5 zeigt beispielhaft ein Phantom für die Kopf- und Halsregion zur Verifikation von Bestrahlungsbehandlungen. Im Prinzip stehen Methoden sowohl zur Dosimetrie einzelner intensitätsmodulierter Strahlenfelder als auch der gesamten Dosisverteilung bei der Überlagerung verschiedener intensitätsmodulierter Felder zur Verfügung. In den Phantomen werden dabei Filme eingespannt, belichtet und anschließend ausgewertet. Es stehen außerdem Softwaretools für die Auswertung der Filme zur Verfügung. Wang et al. [110] beschreiben in diesem Zusammenhang Verfahren zur dosimetrischen Verifikation von Bestrahlungen mit intensitätsmodulierten Strahlenfeldern.

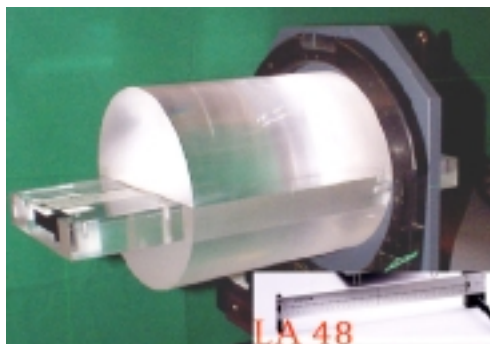


Abbildung 3.5: Phantom zur Verifikation von Strahlenbehandlungen.

### 3.1.5 Bestrahlungsbehandlung

Nach der Verifikationsphase kann mit der Bestrahlungsbehandlung der Patienten fortgeschritten werden. Einer der wichtigsten Punkte bei der Behandlung ist eine geeignete Positionierung der Patienten.

Während der Bestrahlungsplanung wird in vielen Fällen ein einziger Zielpunkt bestimmt, in dem sich die Zentralstrahlen aller Strahlenfelder treffen sollen. Dieser Zielpunkt wird in der Regel im Zentrum des Planungsvolumens ausgewählt und spielt eine wesentliche Rolle während der Planungsphase zur Bestimmung eines optimalen Behandlungsplanes. Um tatsächlich die berechnete Dosisverteilung für den erstellten Plan im Patienten durch die Bestrahlung zu erreichen, muss der Zielpunkt der Planung sehr genau ins Isozentrum<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup>Zielpunkt der Bestrahlungsanlage, in dem sich die Zentralstrahlen aller Strahlenfelder treffen.

der Bestrahlungsanlage gelegt werden. Bei größeren Abweichungen ist der Erfolg der Behandlung sehr in Frage gestellt. Vor allem bei der tumorkonformen Bestrahlungstherapie (siehe Abschnitt 1.1), bei der die Form der Hochdosisregion sich der Tumorform sehr gut annähern soll, besteht die Gefahr, dass es bei Abweichungen zu Unterdosisbereichen im Tumor und zu Überdosisbereichen in Risikoorganen kommen kann.

Das grundsätzliche Problem bei der Patientenpositionierung ist die Tatsache, dass der Zielpunkt der Planung sich im Körperinneren befindet. Nur bei der sogenannten *stereotaktischen Methode* ist es möglich, eine exakte Patientenpositionierung vor der Behandlung zu erzielen. Bei dieser Methode wird dem Patienten z. B. für das Erstellen von CT-Schichtbildern ein stereotaktischer Rahmen aufgesetzt, der ein Referenzkoordinatensystem enthält. Die Planung mit der Bestimmung des Zielpunkts wird bezüglich dieses Referenzkoordinatensystems durchgeführt. Abb. 3.6 stellt schematisch einen stereotaktischen Rahmen dar, der am Kopf des Patienten montiert ist.

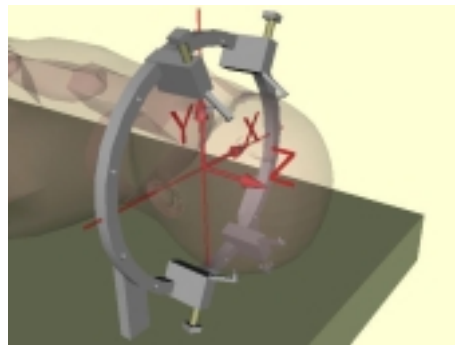


Abbildung 3.6: Schematische Darstellung eines stereotaktischen Rahmens.

Vor der Behandlung kann dann mit Hilfe optischer Positioniergeräte und des stereotaktischen Rahmens der Patient in der Bestrahlungsanlage so ausgerichtet werden, dass das Isozentrum der Anlage mit dem Zielpunkt der Planung genau übereinstimmt. Genauere Informationen zur Stereotaxie finden sich bei Schlegel et al. [96]. In den Anfängen der Stereotaxie wurden die stereotaktischen Rahmen mit Referenzkoordinatensystem nur bei Patienten mit Tumoren im Kopfbereich eingesetzt, da es in diesem Bereich weder außen noch im Inneren des Patienten zu starken Bewegungen kommen kann. Heutzutage werden stereotaktische Behandlungen aber auch im Körperbereich mit adäquaten Geräten für die äußere Immobilisierung der Patienten durchgeführt. Abweichungen des Zielpunkts der Planung vom Isozentrum der Bestrahlungsanlage, die durch Organbewegungen im Körperinneren verursacht werden, können aber nicht ausgeschlossen werden.

## 3.2 Anwendungsszenario

Dieser Abschnitt beschreibt ein geeignetes Anwendungsszenario für die Strahlentherapie für intensitätsmodulierte Strahlenfelder, mit dessen Hilfe neue Konzepte zur inversen

Bestrahlungsplanung (siehe Kapitel 4) und die Realisierung eines sehr leistungsfähigen inversen Planungssystem (siehe Kapitel 5) entwickelt werden. Die im Folgenden dazu beschriebenen Tumorentitäten<sup>4</sup> und Bestrahlungsgeräte zur Intensitätsmodulation stammen dabei vom Klinikum rechts der Isar, München.

### 3.2.1 Tumorentitäten

In diesem Abschnitt werden Tumorentitäten vorgestellt, die sich im Klinikum rechts der Isar als besonders geeignet für eine Strahlentherapie mit intensitätsmodulierten Strahlenfeldern herausgestellt haben. Die Ergebnisse der konventionellen Vorwärtsplanung für offene Strahlenfelder, die individuell mit Blöcken oder Keilfiltern (siehe Abschnitt 1.2) versehen werden können, zeigen oft einen nicht zufriedenstellenden Kompromiss zwischen der Schonung von Risikoorganen und der erreichten Tumordosis. Die sehr komplizierte Form der folgenden Tumorentitäten oder die ungünstige Nähe zu strahlensensiblen Risikostrukturen lässt die konventionelle Planung deutlich an ihre Grenzen stoßen und fordert eine bessere Bestrahlungsbehandlung, die nur mit dem Einsatz von intensitätsmodulierten Strahlenfeldern realisiert werden kann.

Die jeweilige Charakteristik dieser komplexen und klinisch sehr bedeutsamen Tumorentitäten, anhand derer durch spätere Tests (siehe 6.2) eine ausführliche Evaluierung des zu entwickelnden inversen Bestrahlungsplanungssystems erfolgt, wird in den folgenden Abschnitten kurz beschrieben.

#### Lungentumore

Tumore der Lunge stellen die häufigste Krebserkrankung des Menschen dar. Nur bei etwa 25% der Patienten kommt eine Operation mit dem Ziel einer dauerhaften Heilung in Frage. Für alle anderen Patienten werden kombinierte Therapien gewählt, die z. B. aus einer prä- oder postoperativen Strahlentherapie bzw. kombinierter Radiochemotherapie mit anschließender oder vorangehender Operation vorgenommen werden.

Die zu bestrahlenden Zielgebiete sind durch den Einschluß eines peripher in der Lunge liegenden Tumors und der zentralen Lymphbahnen im mittleren Brustbereich unregelmäßig geformt. Das umgebende Lungengewebe, das Rückenmark und das Herz sind sehr strahlenempfindlich. Diese Organe dürfen nicht soviel Strahlendosis erhalten, wie für eine effektive Strahlenbehandlung des Lungenkrebses erforderlich ist. Hier bietet sich sehr der Einsatz intensitätsmodulierter Strahlenfelder an, die in allen Abschnitten eine dem Planungsvolumen eng anliegende Dosisverteilung erzielen können.

---

<sup>4</sup>Synonym für Tumorarten.

### **Tumore der Bauchspeicheldrüse (Pankreas)**

Der bösartige Tumor der Bauchspeicheldrüse kann in mehr als 75 % der Patienten nur palliativ<sup>5</sup> behandelt werden, wobei der Strahlenbehandlung durch einen guten schmerzstillenden Effekt eine entscheidende therapeutische Bedeutung zukommt. Für längerfristige Effekte und lokale Tumorkontrolle sind allerdings Strahlendosen von mehr als 54 Gy (Gray) erforderlich, die bei weitem die Toleranzdosen der benachbarten Gewebe (Darm, Leber, Niere) übersteigen. Hier muss durch die intensitätsmodulierte Strahlentherapie in alle Richtungen ein guter Dosisabfall erreicht werden.

### **Prostatakarzinome**

Das Prostatakarzinom ist der häufigste Tumor des älteren Mannes (> 60 Jahre). Als Therapie kommen die operative Entfernung und die Strahlentherapie in Frage. Der Behandlungserfolg ist bei der Strahlentherapie dosisabhängig: mit Strahlendosen im Tumor von über 74 Gy werden deutlich höhere Heilungsraten erzielt als mit Dosen unter 70 Gy.

Ziel der Behandlung ist es, diese hohen Dosen eng an den Tumor anzuschmiegen, da die Prostata ebenfalls von sehr strahlenempfindlichen Organen wie dem Enddarm (Rektum) und der Harnblase umgeben ist. Vor allem zum Rektum hin muss ein sehr steiler Dosisabfall erzielt werden. Da gleichzeitig auch eine Schonung der seitlich liegenden Hüftköpfe vorgenommen werden muss, um späte Nebenwirkungen zu vermeiden, ist eine Strahlenbehandlung mit herkömmlichen Techniken bis zu hohen Strahlendosen nicht durchführbar. Deswegen bietet sich für diese Tumore aufgrund der komplexen Anatomie mit großen Überschneidungen von Planungsvolumen und Risikoorganen der Einsatz intensitätsmodulierter Strahlenfelder besonders an.

### **Körperstereotaxie**

Ziel der stereotaktischen Strahlentherapie im Bereich des Körpers ist es, innerhalb weniger Therapiesitzungen hohe Strahlendosen in vergleichsweise kleine Tumoren einzustrahlen. Hierbei könnten möglicherweise in Zukunft einige der bisher etablierten chirurgischen Verfahren oder – zumindest im Bereich der Leber – üblichen Brachytherapie durch die unblutige perkutane, stereotaktisch geführte Strahlentherapie ersetzt werden.

Dies ist nur dann sicher möglich, wenn der den Tumor erfassende Hochdosisbereich der Strahlenbehandlung sicher und scharf vom Niedrigdosisbereich im umliegenden Gewebe getrennt werden kann. Das bedeutet, dass ein steiler Dosisabfall innerhalb weniger Millimeter erzielt werden muss. Bei zum Teil sehr unregelmäßig (nicht-konvex) geformten Zielvolumina gelingt es mit den herkömmlichen Planungsmethoden bislang nicht, diesen steilen Dosisabfall in allen Randstrukturen des zu bestrahlenden Tumors zu erreichen.

---

<sup>5</sup>schmerzlindernd, aber nicht die Ursachen einer Krankheit bekämpfend.



Dadurch ist der Einsatz der stereotaktischen Strahlentherapie im Bereich des Körpers limitiert.

Somit ergibt sich hier ein weiteres Einsatzgebiet für die intensitätsmodulierte Strahlentherapie. Der Nachteil einer inhomogenen Dosisverteilung im Bereich des Planungsvolumens, der als Kompromiss zu einer besseren Schonung der Risikoorgane oft aus einer Planung mit intensitätsmodulierten Strahlenfeldern resultiert, spielt in diesen Fällen immer dann keine Rolle, wenn sich innerhalb des zu bestrahlenden Planungsvolumens keine kritischen, strahlenempfindlichen Strukturen wie z. B. Nervenbahnen befinden.

### **Tumore im Bereich der Kopf-Hals-Region**

Im Bereich der Kopf-Hals-Region ist die große Nähe von Tumoren zu besonders kritischen, strahlenempfindlichen gesunden Geweben typisch. Zu diesen strahlenempfindlichen Strukturen zählen neben dem Rückenmark und Hirnstamm vor allem die Speicheldrüsen und der Unterkieferknochen, die bereits unterhalb der Strahlendosen für den Tumor mit Funktionsausfall bzw. schwerwiegenden Frakturen reagieren. Vor allem die Speicheldrüsen sind dabei für die Lebensqualität der Patienten von größter Bedeutung, da infolge eines Funktionsausfalles neben dem Geschmackverlust auch gehäufte Infektionen der Mundschleimhaut, der Zahntaschen und des Unterkieferknochens auftreten.

Mit herkömmlichen Bestrahlungsplanungsverfahren können diese sehr strahlenempfindlichen Körperstrukturen nur unzureichend geschont werden. Deswegen bietet sich auch hier der Einsatz der inversen Planung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder an.

### **3.2.2 Bestrahlungsgeräte zur Intensitätsmodulation**

In diesem Abschnitt werden die klinischen Hardware-Komponenten vorgestellt, die zur Erzeugung von intensitätsmodulierten Strahlenfeldern erforderlich sind.

#### **Elektronenlinearbeschleuniger**

Moderne Elektronenlinearbeschleuniger sind für die Erzeugung therapeutischer Elektronenstrahlung von 2 - 30 MeV und ultraharter Photonenstrahlung von 4 bis maximal 50 MeV Grenzenergie ausgelegt. Typische therapeutische Photonengrenzenergien liegen wegen der Dosisverteilungen im menschlichen Gewebe jedoch nur bei maximal 25 MeV. Um Nebenwirkungen der Therapie auf benachbarte Körperregionen auf ein Minimum zu reduzieren, muss das Bestrahlungsfeld individuell auf die erforderliche Größe einstellbar sein. Diesem Zweck dienen die Strahlkollimatoren mit variabler Öffnung, die heute auch als asymmetrische und sogar während der Bestrahlung verstellbare, dynamische Blenden-systeme konstruiert werden.

Die Dosisverteilungen sollen für alle verfügbaren, therapeutisch verwendeten Strahlungsarten und Strahlungsqualitäten einen reproduzierbaren Tiefendosisverlauf, einen scharfen Abfall der Dosisleistung an den Feldrändern und ausreichende Symmetrie und Homogenität innerhalb des Bestrahlungsfeldes aufweisen. Diese Parameter und die Dosisleistung müssen während der Applikation aus Sicherheitsgründen ständig mit einem Monitorsystem überwacht werden.

Der im Klinikum rechts der Isar eingesetzte Elektronenlinearbeschleuniger ist aus den fünf wesentlichen Baugruppen zusammengesetzt, die in Abb. 3.7 dargestellt werden.

#### 1. **Modulator**

Der Modulator enthält als wichtigstes Bauteil die Quelle zur Hochfrequenzerzeugung sowie die Steuerelektronik und die elektrische Versorgung. Die Hochfrequenz wird über ein Hohlwellenleitersystem von der Hochfrequenzquelle in das Beschleunigungsrohr transportiert.

#### 2. **Energieversorgung**

#### 3. **Beschleunigungseinheit**

Die Beschleunigungseinheit befindet sich im drehbaren Beschleunigerarm (engl. Gantry). Sie besteht aus der Elektronenquelle (Elektronenkanone) und einem oder mehreren hintereinander geschalteten Beschleunigungsrohren sowie den Kühlaggregaten und der Vakuumpumpe für das Strahlführungssystem und das Beschleunigungsrohr.

#### 4. **Strahlerkopf**

Der Strahlerkopf enthält die Umlenkeinheit, das Photonentarget und die Feldausgleichfilter, das Kollimatorsystem, das Lichtvisier und den Strahlmonitor. Strahlerzeugungs- und Strahlführungssystem einschließlich Strahlerkopf sind aus Strahlenschutzgründen abgeschirmt.

#### 5. **Bedienungspult**

Vom Bedienungspult aus wird der Betrieb des Beschleunigers durch das Personal gesteuert und vom Verifikationssystem überwacht.

Der Strahlerkopf kann im Elektronenbetrieb oder im Photonenbetrieb zur Erzeugung von Elektronen- bzw. von Photonenstrahlung laufen.

Die in Abschnitt 3.2.1 vorgestellten Tumorentitäten können von dem im Klinikum rechts der Isar eingesetzten Elektronenbeschleuniger mit ultraharter Photonenstrahlung von entweder 6 MeV oder 15 MeV Energie behandelt werden. Die Anwendung von therapeutischer Elektronenstrahlung ist bei diesen im Patienten tieferliegenden Tumoren nicht möglich. Abb. 3.8(a) zeigt die gesamte Bestrahlungsanlage im Klinikum, die neben dem Elektronenlinearbeschleuniger zusätzlich den Patiententisch beinhaltet, auf dem die Tumorpä-

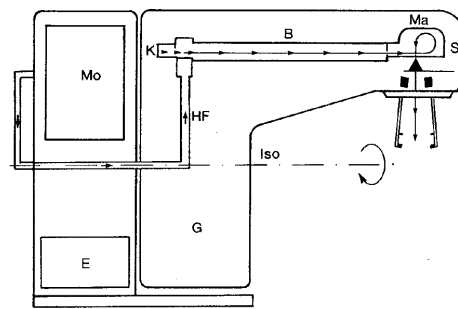


Abbildung 3.7: Prinzipieller Aufbau von Elektronenlinearbeschleunigern. Mo.: Modulator, E: Energieversorgung, HF: Hochfrequenz, K: Elektronenkanone, B: Beschleunigerrohr, Ma: Umlenkmagnet, S: Strahlerkopf, Iso: Isozentrumsachse (Drehachse der Bestrahlungsanlage), G: Gantry (Beschleunigerarm).

tienten zur Bestrahlung positioniert werden. In Abb. 3.8(b) ist der Strahlerkopf dieses Beschleunigers mit dem Blick von vorne dargestellt, in dem der Kollimator zur Definition der Form des Strahlenfeldes enthalten ist. Der Kollimator kann gegenüber dem Rest des Strahlerkopfs um  $360^\circ$  gedreht werden, um abhängig von der Tumorform bei offenen Strahlenfeldern den Tumor bzw. das Planungsvolumen mit einer möglichst kleinen Kollimatoröffnung komplett zu umschließen. Durch geeignete Drehung des Kollimators kann die Größe des Strahlenfeldes dabei teilweise beträchtlich verkleinert werden.

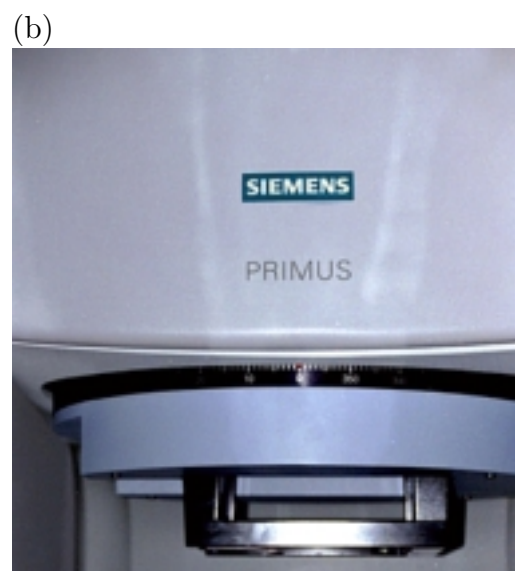


Abbildung 3.8: (a) Klinische Linearbeschleunigeranlage (b) Blick von vorne auf den Strahlerkopf mit Kollimator, der gegenüber dem Rest des Strahlerkopfs drehbar ist.

### Multi-Leaf-Kollimator

Zur Intensitätsmodulation der nahezu homogenen Strahlenfelder, die nach dem Verlassen der Photonen aus dem Strahlerkopf mithilfe der Backenkollimatoren geformt werden, wurde in den letzten Jahren ein neues Kollimatorprinzip entwickelt, der Multi-Leaf-Kollimator. Er besteht aus blattförmigen, parallel laufenden Wolframlamellen, die je zur Hälfte links und rechts des Zentralstrahls opponierend zueinander angeordnet sind. Sie können rechnergesteuert einzeln von Schrittmotoren aufeinander zu bewegt werden und dadurch fast beliebig geformte intensitätsmodulierte Bestrahlungsfelder definieren. In den Bereichen des Strahlenfeldes, die nicht durch die Lamellen abgeschirmt werden, wird die Strahlung ungeschwächt appliziert. Die durch die Lamellen abgedeckten Bereiche lassen nahezu – bis auf Leckstrahlung – keine Strahlung durch. Für das Erzielen einer vorgegebenen Intensitätsmodulation müssen daher für eine Einstrahlrichtung mehrere Stellungsmuster angefahren werden. Abb. 3.9(a) zeigt den im Strahlerkopf des oben vorgestellten Linearbeschleunigers integrierten Multi-Leaf-Kollimator, dessen Lamellen zu Testzwecken ein Rautenmuster bilden. In Abb. 3.9(b) wird dieser Multi-Leaf-Kollimator mit dem Blick von unten auf den Strahlerkopf gezeigt.

(a)



(b)

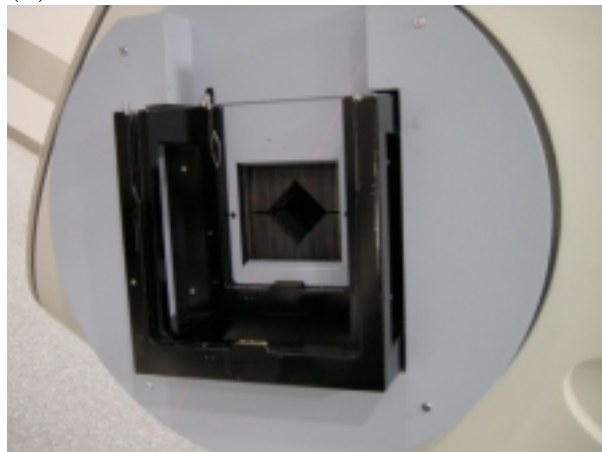


Abbildung 3.9: (a) Multi-Leaf-Kollimator mit angefahrenen Rautenmuster (b) Blick von unten auf den Strahlerkopf mit Multi-Leaf-Kollimator.

# Kapitel 4

## Neue Konzepte zur inversen Planung

Dieses Kapitel beschreibt die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Konzepte zur Lösung des inversen Bestrahlungsplanungsproblems. Im nachfolgenden Kapitel 5 wird die Realisierung eines inversen Bestrahlungsplanungssystems detailliert vorgestellt, in das die in diesem Kapitel beschriebenen Konzepte und andere bekannte Verfahren und Algorithmen einfließen.

Die entwickelten Konzepte sollen die in Abschnitt 1.4 beschriebenen Probleme bei der inversen Bestrahlungsplanung erfolgreich lösen, deutliche Verbesserungen im Vergleich zu den bekannten Ansätzen liefern, die in Kapitel 2 dargestellt wurden, und die klinische Anwendbarkeit der intensitätsmodulierten Strahlentherapie mittelfristig ermöglichen.

### 4.1 Erstellung abstrakter Zwischenpläne für intensitätsmodulierte Strahlenfelder

Das Ziel eines inversen Bestrahlungsplanungssystems ist die Ermittlung der gesuchten Bestrahlungsparameter wie z. B. der Einstrahlrichtungen oder der Gewichte für die einzelnen Strahlenfelder.

Bei der Planerstellung für offene Strahlenfelder besteht bei vorher ausgesuchten Strahlrichtungen die eigentliche Aufgabe der Planung somit in der geeigneten Gewichtung dieser homogenen Felder, um eine optimale Dosisverteilung im Patienten zu erzielen. Die Planungsergebnisse können dabei etwas durch den Einsatz von Keilfiltern zur einseitigen Schwächung oder von Blöcken zur Ausblockung von Teilen der Strahlenfelder (siehe Abschnitt 1.2) verbessert werden.

Nach der Planermittlung kann der resultierende Bestrahlungsplan mit den vorgegebenen Strahlrichtungen, ermittelten Keilfilterstellungen und berechneten Gewichten der Strahlenfelder mit in Abschnitt 3.1.3 und in Abschnitt 3.1.4 erwähnten Methoden evaluiert

und verifiziert werden. Anschließend kann der jeweilige Patient mit der in Abschnitt 3.2.2 vorgestellten Linearbeschleunigeranlage sofort behandelt werden.

Intensitätsmodulierte Strahlenfelder, die eine bessere tumorkonforme Bestrahlung ermöglichen (siehe Abschnitt 1.1), bieten im Vergleich zu offenen Strahlenfeldern eine erheblich erhöhte Flexibilität bei der Bestrahlungsbehandlung. Allerdings ist dafür aber auch die Planung und schließlich die Erzeugung intensitätsmodulierter Strahlenfelder sehr viel komplexer und schwieriger. Für die Erzeugung dieser Strahlenfelder haben sich in der klinischen Routine der Einsatz von Kompensatoren und in der letzten Zeit immer mehr Multi-Leaf-Kollimatoren durchgesetzt (siehe Abschnitt 3.2.2).

Erste Ansätze im Bereich der inversen Planung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder konzentrierten sich auf die Verwendung entweder von Kompensatoren [111] oder von Multi-Leaf-Kollimatoren [113] und machten das Verfahren für die Planermittlung von der gewählten Vorrichtung abhängig. Dabei müssen aber gerätespezifische Parameter der jeweiligen Vorrichtung in die Planung einbezogen werden. Daraus resultiert eine Abhängigkeit des gesamten Planungsvorgangs von dem jeweils eingesetzten Gerät zur Erzeugung der Intensitätsmodulation.

Der in dieser Arbeit entwickelte Ansatz teilt im Gegensatz dazu den kompletten Planungsvorgang für intensitätsmodulierte Strahlenfelder in zwei Schritte auf. Der erste Schritt berechnet ausgehend von den Patientendaten, den vorgegebenen Dosisstrahlen und ausgewählter Einstrahlrichtungen einen abstrakten Zwischenplan, der unabhängig von den Eigenschaften der Vorrichtungen zur Intensitätsmodulation ist. Im zweiten Schritt wird dieser abstrakte Zwischenplan in einen Plan überführt, der mit Hilfe von Kompensatoren, Multi-Leaf-Kollimatoren oder anderen Geräten intensitätsmoduliert ausgeführt werden kann.

Für die Erstellung des abstrakten Zwischenplans wird jedes Strahlenfeld, dessen räumlicher Verlauf durch den beim Elektronenlinearbeschleuniger eingesetzten Sekundärkollimator geometrisch modelliert werden kann, abstrakt in Teilstrahlenfelder unterteilt. Abb. 4.1 zeigt zur Veranschaulichung die Aufteilung von pyramidenförmigen Strahlenfeldern in Teilstrahlenfelder beim Einsatz von Kollimatoren, die einen rechteckigen Querschnitt der Felder verursachen. Die sich daraus ergebenden Teilstrahlenfelder können geometrisch in diesem Fall wieder als Pyramiden modelliert werden.

Die Auflösung dieser Einteilung muss sich dabei nicht nach der später tatsächlich verwendeten Auflösung der Vorrichtungen zur Intensitätsmodulation, sondern nach der für den jeweiligen Patienten optimalen Dosisverteilung richten. Verglichen mit der Geräteauflösung sollte sie jedoch für eine optimale Ausnützung des Geräts kleiner oder zumindest gleichgroß sein.

Für die festgelegten Teilstrahlenfelder werden bei der Planoptimierung Strahlengewichte berechnet, die eine optimale Dosisverteilung erzielen. Erst im zweiten Schritt der Planung werden dann Algorithmen angewendet, die diesen abstrakten Zwischenplan in

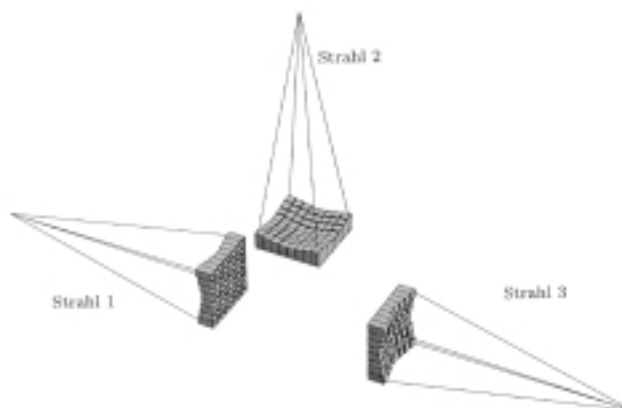


Abbildung 4.1: Abstrakte Aufteilung in Teilstrahlenfelder.

den endgültigen Behandlungsplan transformieren, der von den eingesetzten Bestrahlungsgeräten ausgeführt werden kann.

## 4.2 Trennung der beiden Modellierungsaspekte

Auf dem Gebiet der Strahlentherapie müssen zwei Modellierungsaspekte geeignet behandelt werden, um das inverse Planungsproblem zu lösen (siehe Abschnitt 1.3).

Dies beinhaltet erstens die Entwicklung eines Dosisoperators für die Berechnung von Dosisverteilungen, die von vollständig spezifizierten, intensitätsmodulierten Strahlenfeldern im betrachteten Patientenvolumen appliziert werden. Zweitens müssen geeignete mathematische Methoden zur Invertierung dieses Dosisoperators entwickelt werden, um für die vom Arzt geforderte Dosisverteilung optimale Teilstrahlengewichte der intensitätsmodulierten Strahlenfelder zu bestimmen.

Diese beiden Modellierungsaspekte werden von den zur Zeit existierenden inversen Bestrahlungsplanungssystemen nicht vollständig voneinander getrennt. Vor allem die iterativen Optimierungsmethoden (siehe Abschnitt 2.3) wie Gradientenverfahren, die immer noch am häufigsten eingesetzt werden, rufen zur Auswertung ihrer Zielfunktion in jedem Iterationsschritt die Implementierung ihres Dosisoperators auf. Dadurch ist die verwendete mathematische Optimierungsmethode nicht unabhängig vom eingesetzten Dosisoperator, was die Erweiterbarkeit dieser Planungssysteme sehr stark einschränkt. Außerdem erhöht der wiederholte Aufruf des Dosisoperators die Laufzeit der Planoptimierung erheblich.

Der in dieser Arbeit entwickelte Ansatz trennt zur Lösung des Problems der inversen Bestrahlungsplanung erstmals die Dosisberechnung vollständig von der Problematik der Dosisoperatorinvertierung. Daraus resultiert eine erhöhte Flexibilität des entwickelten Bestrahlungsplanungssystems, da es keine Verzahnung zwischen der Implementierung des

Dosisoperators und dem eingesetzten Optimierungsverfahren zur Invertierung des Dosisoperators gibt. Die Trennung der beiden Modellierungsaspekte wird folgendermaßen erreicht:

Zuerst wird die Dosisberechnung, die im betrachteten Patientenvolumen theoretisch auch kontinuierlich durchgeführt werden könnte, diskretisiert [31]. Die in Abschnitt 3.1.1 vorgestellten medizinischen Bildgeber haben eine technisch vorgegebene Auflösung, die das Patientenvolumen in einzelne Voxel diskretisiert. Bestrahlungsgeräte können ebenso keine kontinuierlichen bzw. beliebig feine Intensitätsverteilungen für die jeweiligen Teilstrahlenfelder erzeugen. Daraus folgt bei einer Anzahl von  $m$  berücksichtigten Voxeln des Patientenvolumens und  $n$  vorgegebenen Teilstrahlenfeldern für die Dosisberechnung  $d_i$  im Voxel  $i$  folgende Formel:

$$d_i = \sum_{j=1}^n d_{ij} \quad \forall i \in \{1, \dots, m\} \quad \forall j \in \{1, \dots, n\}, \quad (4.1)$$

wobei  $d_{ij}$  die Dosis im Voxel  $i$  ist, die vom Teilstrahlenfeld  $j$  appliziert wird.

Sei weiterhin  $a_{ij}$  die Dosis, die im Voxel  $i$  vom Teilstrahlenfeld  $j$  mit einer gegebenen Einheitsintensität abgegeben wird und  $x_j$  das Gewicht dieses Teilstrahlenfelds, dann gilt:

$$d_{ij} = a_{ij}x_j \quad \forall i \in \{1, \dots, m\} \quad \forall j \in \{1, \dots, n\} \quad (4.2)$$

Somit kann die Dosisberechnung als ein System von linearen Gleichungen formuliert werden, das in Matrixnotation folgendermaßen lautet:

$$\begin{bmatrix} d_1 \\ \vdots \\ d_m \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{m1} & \cdots & a_{mn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix} \quad (4.3)$$

Bei der konventionellen Vorwärtsplanung (siehe Abschnitt 1.3) sind die Informationen über das betrachtete Patientenvolumen, die Einstrahlrichtungen und Gewichte  $x_j \forall j \in \{1, \dots, n\}$  der Strahlenfelder vorgegeben. Es besteht somit nur noch die Aufgabe, ein Dosismodell zu implementieren, das die Dosiswerte  $d_i \forall i \in \{1, \dots, m\}$  für alle Voxel bestimmt.

Bei der inversen Bestrahlungsplanung sind im Gegensatz dazu die vom Arzt geforderten Dosiswerte  $d_i \forall i \in \{1, \dots, m\}$  für alle Voxel bekannt. Gesucht sind hier die Teilstrahlengewichte  $x_j \forall j \in \{1, \dots, n\}$ , um diese Dosiswerte im Patientenvolumen zu erzielen. Aus der Formel 4.3 ist sofort ersichtlich, dass für die Berechnung der Teilstrahlengewichte



zuerst die Koeffizienten  $a_{ij} \forall i \in \{1, \dots, m\}, \forall j \in \{1, \dots, n\}$  ermittelt werden müssen. Dafür wird ein Dosismodell benötigt, das diese Koeffizienten für ein gegebenes Patientenvolumen und vorgegebene Teilstrahlenfelder berechnet. Da die Gewichte der Teilstrahlen gesucht sind, wird für diese Berechnung den Teilstrahlen jeweils eine gegebene Einheitsintensität zugewiesen.

Die Berechnung der abstrakten Zwischenpläne (siehe Abschnitt 4.1) wird somit in zwei aufeinanderfolgende Schritte unterteilt. Im ersten Schritt werden durch das verwendete Dosismodell die Koeffizienten  $a_{ij}$  bestimmt. Danach ermittelt das eingesetzte mathematische Optimierungsverfahren zur Dosisoperatorinvertierung (siehe Abschnitt 2.3) die Gewichte der Teilstrahlenfelder  $x_j$ .

Durch die daraus erreichte strikte Trennung der beiden Modellierungsaspekte auf dem Gebiet der Bestrahlungsplanung können verschiedene Implementierungen zur Dosisberechnung mit unterschiedlichen Optimierungsmethoden paarweise getestet werden. Der Aspekt der Dosisberechnung ist dabei schon in vielen Forschungsarbeiten im Bereich der Physik sehr genau untersucht worden (siehe Abschnitt 2.2).

Die dabei entwickelten korrektur-basierten (siehe Abschnitt 2.2.1) oder modell-basierten Dosismodelle (siehe Abschnitt 2.2.2) berechnen je nach Einsatzgebiet für offene oder intensitätsmodulierte Strahlenfelder die Dosis mehr oder weniger präzise. Die Genauigkeit der Dosisberechnungen hängt von den Anforderungen bezüglich der tolerierten Laufzeiten ab. Die modell-basierten Monte-Carlo-Simulationen, die die genauesten Ergebnisse liefern und sehr gut mit Phantommessungen zur Verifikation von berechneten Behandlungsplänen (siehe Abschnitt 3.1.4) übereinstimmen, werden aufgrund ihrer langen Berechnungszeiten immer noch sehr selten bei der inversen Bestrahlungsplanung eingesetzt. Ihr Schwerpunkt liegt mehr bei der Evaluierung von Behandlungsplänen (siehe Abschnitt 3.1.3), die mit Hilfe von anderen Dosisberechnungsalgorithmen berechnet worden sind.

Daher werden in den zur Zeit existierenden Bestrahlungsplanungssystemen überwiegend korrektur-basierte Methoden oder Konvolution-Superposition-Verfahren (siehe Abschnitt 2.2.2) bei der inversen Planung verwendet. Hierbei wird ein Kompromiss zwischen der Genauigkeit der Dosisberechnungen und der Berechnungsdauer eingegangen, um kürzere Planungszeiten für einen klinischen Einsatz zu erreichen. Die Phasen der Evaluierung und der Verifikation berechneter Behandlungspläne ist dann sehr wichtig, da es Abweichungen zwischen der vom Dosismodell vorausgesagten Dosisverteilung und der durch Messungen ermittelten Dosisverteilung geben kann. Diese Abweichungen beim Einsatz einfacherer Dosismodelle wie z. B. bei Lungenpatienten aufgrund der sehr unterschiedlichen Gewebedichte von Lunge und Umgebung können unter Umständen die Durchführung der Bestrahlungsbehandlung verhindern und genauere Dosismodelle verlangen.

Da bis auf die Problematik der Laufzeit keine größeren konzeptionellen Schwierigkeiten – unter der Voraussetzung strahlenphysikalischer Kenntnisse – bei der Realisierung von in der Praxis einsetzbaren Dosisoperatoren bestehen, wird bei der Entwicklung eines in-

versen Bestrahlungsplanungssystem der Schwerpunkt in dieser Arbeit auf geeignete mathematische Verfahren und Algorithmen zur Invertierung des Dosisoperators gesetzt.

### 4.3 Wahl der Linearen Optimierung zur Dosisoperatorinvertierung

Die Dosisoperatorinvertierung ist wie die Erstellung von Dosisberechnungsalgorithmen ebenfalls in zahlreichen Forschungsarbeiten untersucht worden (siehe Abschnitt 2.3). Dennoch existieren immer noch beträchtliche Nachteile der jeweils eingesetzten Verfahren, die aus den grundlegenden Problemen bei dieser Invertierung resultieren (siehe Abschnitt 1.4).

Bei räumlich enger Nähe zwischen Risikoorganen und dem Planungsvolumen oder sogar bei deren Überlappung muss ein geeigneter Kompromiss zwischen der erforderlichen Mindestdosis für das Planungsvolumen und der nicht zu überschreitenden Maximaldosis für die einzelnen Risikoorgane getroffen werden. Die meisten bisher auf diesem Gebiet eingesetzten mathematischen Verfahren wie z. B. das Gradientenverfahren oder Simulated Annealing (siehe Abschnitt 2.3) können nicht die Erfüllbarkeit vorgegebener Dosissschranken prüfen bzw. garantieren. Im Vordergrund steht bei ihnen die Optimierung einer gewählten Zielfunktion, deren Optimum nur eine Annäherungslösung des Problems darstellt und oft einige der gegebenen Dosissschranken verletzt. Dadurch hängt die Qualität der resultierenden Behandlungspläne vorrangig von der Wahl der Zielfunktion ab (siehe Abschnitt 2.1), die immer noch subjektiv erfolgt.

Deswegen besteht noch ein wesentlicher Forschungsbedarf darin, die mathematische Formulierung eines allgemein anerkannten Qualitätsmaßes zu finden, das medizinisch eindeutig die besten Behandlungsergebnisse erzielen kann. Außerdem besteht bei vielen Verfahren wie z. B. dem Gradientenverfahren die Gefahr, in lokalen Optima der eingesetzten Zielfunktion hängen zu bleiben. Dies ist der Fall bei nicht konvexen Zielfunktionen. Gerade bei der Verwendung von Dosis-Volumen-Constraints [36] oder bei der Optimierung von Einstrahlrichtungen [15] weisen die sich ergebenden Zielfunktionen viele lokale Optima auf.

Im Gegensatz zur Optimierung einer gegebenen subjektiven Zielfunktion ist jedoch die Erfüllbarkeit der vom Arzt gewünschten Dosissschranken das primäre Ziel einer jeden Bestrahlungsplanung, um die Zerstörung des gesamten Tumors zu erreichen und die Risikoorgane adäquat vor irreparablen Schäden zu schützen. Neben dieser Erfüllbarkeit soll für den Patienten darüber hinaus eine optimale Lösung, d. h. ein optimaler Behandlungsplan gefunden werden. Die optimale Lösung ist dabei aus der Menge aller erfüllbaren Lösungen diejenige, die nach Vorgabe eines Qualitätsmaßes für Behandlungspläne den für den Patienten besten Plan darstellt.

Da die Lineare Optimierung die Erfüllbarkeit aller vorgegebenen Dosissschranken bei

Lösbarkeit garantiert und dafür sehr effiziente Lösungsverfahren wie z. B. der Simplexalgorithmus existieren, verwenden die in dieser Arbeit entwickelten Verfahren und Algorithmen die Lineare Optimierung, deren Haupteigenschaften im Folgenden kurz beschrieben werden, als Basismethode zur Invertierung des Dosisoperators.

Die Lineare Optimierung besteht aus der Suche nach einem Minimum bzw. Maximum einer gegebenen linearen Zielfunktion in einem durch lineare Constraints begrenzten Lösungsraum (siehe Abschnitt 2.3.5). Diese Constraints werden dabei als Gleichungen oder/und Ungleichungen vorgegeben. Die Lösungsverfahren der Linearen Optimierung wie z. B. der Simplexalgorithmus weisen folgende Charakteristika auf, die eine sehr gute Eignung für den medizinisch-physikalischen Kontext der intensitätsmodulierten Strahlentherapie darstellen:

- **Determinismus**

Es besteht keine Zufallsabhängigkeit. Für dieselben Eingabeparameter sind die Ergebnisse reproduzierbar. Der Lösungsprozess ist somit einfacher nachvollziehbar und steuerbar als bei stochastischen Verfahren.

- **Vollständigkeit**

Wird keine Lösung gefunden, so ist das Problem bezüglich der vorgegebenen Constraints nicht lösbar. Sind die Constraints erfüllbar, so wird vom Algorithmus mit Sicherheit eine Lösung ermittelt.

- **Optimallösung**

Ist das Problem lösbar, so wird bei der Verwendung einer Zielfunktion immer das globale Minimum bzw. Maximum hinsichtlich dieser Funktion gefunden.

- **Effizienz**

Lösungen können im Vergleich zu anderen Optimierungsmethoden sehr schnell und effizient erzielt werden.

- **Zusammenspiel von linearen Constraints und der Zielfunktion**

Die gegebenen Constraints spannen einen Lösungsraum auf. Ist dieser nicht leer, so wählt die Zielfunktion die Optimallösung daraus aus. Im Gegensatz zu anderen Optimierungsverfahren werden gegebene Constraints also sogar ohne (bzw. mit beliebiger) Zielfunktion erfüllt.

Für die in Abschnitt 2.3.5 erwähnten Nachteile der Linearen Optimierung auf dem Gebiet der inversen Bestrahlungsplanung wie vor allem die Problematik, dass bei Nichterfüllbarkeit vorgegebener Dosissschranken keine Lösung gefunden wird, werden neue Verfahren und Ansätze in den folgenden Abschnitten genauer beschrieben.

Die Lineare Optimierung garantiert die Erfüllbarkeit aller vorgegebenen Dosissschranken bei Lösbarkeit, kann jedoch nicht beliebige Zielfunktionen unterstützen, sondern nur sol-

che, die eine lineare Charakteristik aufweisen. Dennoch können damit auch in medizinischer Hinsicht sinnvolle Zielfunktionen definiert werden.

Die in Abschnitt 2.1.1 vorgestellten physikalischen Zielfunktionen, in die wichtige physikalische Größen wie z. B. die durchschnittlich abgegebene Dosis im Patienten, minimale Tumordosis oder maximale Dosis für Risikoorgane [24] einfließen, zeigen sehr gute praxisrelevante Ergebnisse und können durch lineare Funktionsterme aufgestellt werden. Das in vielen Arbeiten verwendete physikalische Optimierungsziel, die Minimierung der Varianz der Dosis im Planungsvolumen zur Erreichung einer möglichst homogenen Dosisverteilung in diesem Volumen, kann nicht mit Hilfe von linearen Zielfunktionen erreicht werden. Die Garantie von eingehaltenen unteren und oberen Dosissschranken bei der Linearen Optimierung erzielt jedoch ein ähnliches Resultat. Außerdem hat sich herausgestellt, dass sehr homogene Dosisverteilungen im Planungsvolumen mit einer kleinen Dosisvarianz eine bessere Schonung von Risikoorganen bei einer größeren, tolerierbaren Dosisvarianz im Planungsvolumen verhindern.

Bei der Invertierung des Dosisoperators mit der Linearen Optimierung ist es außerdem sinnvoll, mehrere Optimierungsziele in einer Zielfunktion nach dem folgenden Schema zu kombinieren:

$$f(x) = \alpha \cdot f_1(x) + \beta \cdot f_2(x) + \dots + \nu \cdot f_n(x), \quad (4.4)$$

wobei  $\alpha, \beta, \dots, \nu$  die Gewichtungsfaktoren der jeweiligen – gegebenenfalls auch konkurrierenden – Ziele darstellen. Die Gewichtungsfaktoren geben dabei an, mit welcher Priorität das jeweilige Optimierungsziel verfolgt werden soll.

## 4.4 Lösen der Überlappungsproblematik

Die einfachste Art für den Arzt, Dosissschranken zu vergeben, ist die Einführung jeweils einer unteren und einer oberen Dosissschranke für das Planungsvolumen und für die restlichen segmentierten Risikostrukturen, wobei bei letzteren die untere Schranke in der Regel gleich 0 gesetzt wird.

Somit ergibt sich für jedes Voxel  $i$  einer Körperstruktur  $s$  die folgende Doppelungleichung:

$$d_s^{lb} \leq a_{i1}x_1 + \dots + a_{in}x_n \leq d_s^{ub}, \quad (4.5)$$

wobei  $d_s^{lb}$  die konstante untere Dosissschranke und  $d_s^{ub}$  die konstante obere Dosissschranke aller Voxel der Körperstruktur  $s$  sind.

Wenn jedoch Risikoorgane mit niedrigen oberen Dosisschranken in der unmittelbaren Umgebung des Planungsvolumen mit einer höheren unteren Dosisschranke liegen oder sich sogar mit diesem überlappen, so gibt es aufgrund von strahlenphysikalischen Gründen keine Lösung, die die Dosisschranken für alle Voxel der betrachteten Körperstrukturen erfüllt. Abb. 4.2 zeigt für einen Prostatapatienten die Überlappung des Planungsvolumens jeweils mit der Blase und mit dem Rektum. Ursache dieser Überlappung ist, dass das Planungsvolumen aus mehreren Gründen ein größeres Volumen darstellt als das makroskopisch festgestellte Tumervolumen (siehe Abschnitt 3.1.2).

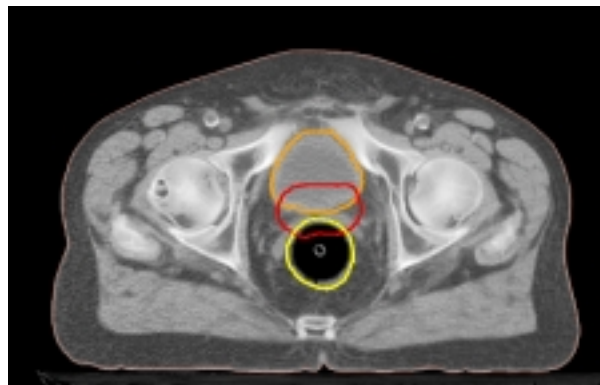


Abbildung 4.2: Überlappung zwischen Planungsvolumen (rot) mit dem Rektum (gelb) und der Blase (orange).

Eine wichtige und erwünschte Eigenschaft der Linearen Optimierung ist aber die Garantie einer exakten Einhaltung von vorgegebenen Dosisschranken. Ist dies jedoch aus den gerade erwähnten Gründen nicht möglich, so liefert ein Bestrahlungsplanungssystem auf der Basis von Linearer Optimierung aufgrund seiner Vollständigkeitseigenschaft keine Lösung. Andere Optimierungsmethoden wie z. B. das Gradientenverfahren geben für dieses Problem eine Annäherungslösung an.

Es ist aber nicht möglich vorherzusehen, ob die dazu notwendigen Verletzungen der Dosisschranken klinisch akzeptabel sind. Dies hängt entscheidend von der gewählten Zielfunktion ab, die von diesen Verfahren optimiert wird. Wie die Lineare Optimierung bei dieser Überlappungsproblematik als mathematisches Verfahren zur Invertierung des Dosisoperators angewendet werden kann, zeigt unser folgender Ansatz.

Zuerst werden die vom Arzt segmentierten Strukturen (siehe Abschnitt 3.1.2) in die folgenden vier Kategorien mit absteigender Priorität eingeteilt:

1. **Boostvolumen**
2. **Sehr kritische Strukturen**
3. **Planungsvolumen (PV)**
4. **Kritische Strukturen**

Das Boostvolumen, das die höchste Priorität erhält, umfasst in der Regel den inneren Kern des Planungsvolumens, für den schon sicher Tumorgewebe nachgewiesen werden konnte. Daher werden für dieses Boostvolumen in einigen Fällen noch höhere Dosiswerte gefordert als für das in Abschnitt 3.1.2 eingeführte Planungsvolumen, um sicher bestehendes Tumorgewebe abzutöten.

Die zweithöchste Priorität wird der Kategorie der sehr kritischen Strukturen zugewiesen. Der Unterschied zwischen kritischen und sehr kritischen Strukturen, die beide nur segmentierte Risikostrukturen enthalten können, liegt in der Toleranz der Überschreitung von Dosissschranken. Die obere Dosissschranke von sehr kritischen Strukturen wie z. B. vom Rückenmark darf unter keinen Umständen überschritten werden, da sonst der Funktionsausfall der kompletten Struktur daraus resultiert. Bei kritischen Strukturen wie z. B. der Leber darf die obere Dosissschranke für ein kleines Teilvolumen leicht überschritten werden, ohne dass irreparable Schäden eintreten. Damit wird medizinischen Erkenntnissen Rechnung getragen, die belegen, dass Risikostrukturen unterschiedliche Volumeneffekte (siehe Anhang B.2) zeigen und daher in Strukturen mit serieller und paralleler Architektur (siehe Abschnitt 2.1.1) eingeteilt werden können [116].

Aus dieser Einteilung ergeben sich die folgende Konsequenzen für ein Planungsvolumen, das sehr eng an (sehr) kritischen Strukturen liegt oder sogar mit diesen Strukturen überlappt. Bei sehr kritischen Strukturen muss ein geeignetes Teilvolumen des Planungsvolumens ermittelt werden, für das die untere Dosissschranke des Planungsvolumens unterschritten werden kann. Somit geht man den Kompromiss ein, dass das ausgewählte Teilvolumen des Planungsvolumens eine Unterdosierung erhält, um auf keinen Fall die obere Dosissschranke der sehr kritischen Struktur zu verletzen.

Im Gegensatz dazu muss bei kritischen Körperstrukturen ein günstiges Teilvolumen bestimmt werden, für das die obere Dosissschranke überschritten werden darf. Damit geht man hierbei den Kompromiss ein, dass dieses Teilvolumen eine Überdosierung bekommt, um die untere Dosissschranke für das gesamte Planungsvolumen zu garantieren. Somit besitzen die kritischen Strukturen eine kleinere Priorität als das Planungsvolumen. Abb. 4.3 veranschaulicht die Lockerung von Dosissschranken zur Lösung der Überlappungsproblematik.

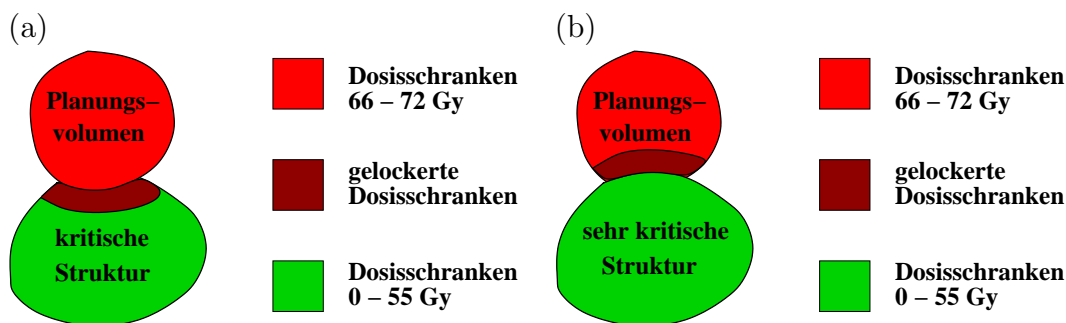


Abbildung 4.3: (a) PV und kritische Struktur (b) PV und sehr kritische Struktur.

Durch die Aufteilung segmentierter Körperstrukturen in die vier vorgestellten Kategorien entscheidet für Voxel, die bei Überlappung zu zwei oder evtl. mehreren Körperstrukturen gehören, die höchste Priorität die Zuweisung zu einer einzigen Kategorie, von der die untere und obere Dosissschranke abhängt.

Um eine geeignete Lockerung von Dosissschranken bei kritischen Strukturen bzw. beim Planungsvolumen gemäß Abb. 4.3 zu erreichen, gibt es mehrere Methoden. Eine erste Möglichkeit ist die Angabe unterschiedlicher Dosissschranken für festzulegende Teilvolumina der betroffenen Körperstrukturen aufgrund von empirischen Daten. Im folgenden Abschnitt wird die Verwendung solcher Dosissschranken für festgelegte Teilvolumina eingeführt und die konzeptionelle Vorgehensweise genauer erläutert. Wird jedoch eine einzige Dosissschranke für ein festgelegtes Teilvolumen zu streng gesetzt, findet die Lineare Optimierung immer noch keine Lösung.

Eine weitere Möglichkeit, die Dosissschranken vorgegebener Teilvolumina schrittweise zu optimieren, ist daher die folgende:

Man überprüft für anfangs willkürlich ausgewählte strenge Dosissschranken der Teilvolumina deren Erfüllbarkeit durch die Lineare Optimierung und verringert bei Nichtlösbarkeit Schritt für Schritt diese Dosissschranken, bis eine Lösung möglich wird. Dieses Vorgehen erhöht allerdings erheblich die Optimierungszeit, da die Lineare Optimierung iterativ einige Male bis zur Lösungsfindung aufgerufen werden muss.

Da die beiden vorgestellten Möglichkeiten Schwächen aufweisen, bietet ein in dieser Arbeit entwickelte Ansatz die sehr flexible Möglichkeit, problematische Dosissschranken automatisch in einem Durchlauf der Linearen Programmierung optimieren zu lassen. Dieser Ansatz wird detailliert in Abschnitt 4.6 vorgestellt.

## 4.5 Verarbeitung von Dosis-Volumen-Constraints

In neueren Ansätzen zur inversen Bestrahlungsplanung werden zusätzlich Dosis-Volumen-Constraints für einzelne Körperstrukturen berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.1.1). Dosis-Volumen-Constraints der Form  $(x\%, d)$  geben für Risikoorgane dabei an, dass höchstens das Teilvolumen  $x\%$  eine Dosis von mehr als  $d$  erhalten darf. Vor allem für Risikoorgane mit paralleler Architektur wie z. B. die Leber oder die Lunge werden diese Constraints angegeben, um die Qualität von Behandlungsplänen teilweise deutlich zu verbessern. Bei diesen Organen ist die Funktionsfähigkeit auch dann nicht eingeschränkt, wenn bestimmte Teilvolumina eine Dosis erhalten, die sehr viel höher als die Toleranzdosis für die Bestrahlung des gesamten Volumen ist.

Aus vielen klinischen Testreihen wurden statistisch Daten ermittelt, die geeignete Dosis-Volumen-Constraints für untersuchte Risikoorgane für neue Planungen vorgeben. Solche statistisch ermittelten Dosis-Volumen-Constraints werden in der Tabelle 4.1 für einige

Organ	Volumen	Dosis	Volumen	Dosis	Volumen	Dosis
Lunge	20%	50 Gy	30%	40 Gy	50%	15 Gy
Nieren	20%	50 Gy	30%	25 Gy	50%	15 Gy
Leber	20%	60 Gy	30%	40 Gy	50%	25 Gy
Speicheldrüse	20%	50 Gy	30%	35 Gy	50%	30 Gy
Enddarm	20%	60 Gy	30%	55 Gy	50%	50 Gy
Harnblase	20%	70 Gy	30%	65 Gy	50%	55 Gy

Tabelle 4.1: Statistisch ermittelte Dosis-Volumen-Constraints einiger Risikoorgane.

wichtige Risikoorgane aufgelistet.

Der Arzt kann daher bei vielen Planungssystemen vor der inversen Planung die vorgeschlagenen Dosis-Volumen-Constraints grafisch punktweise einzeichnen, um den aus der Planung resultierenden Kurvenverlauf unterhalb dieser Constraints zu fordern. Abb. 4.4 zeigt für das Risikoorgan Leber vom Arzt geforderte Dosis-Volumen-Constraints (rote Kreuze), die von der inversen Planung garantiert werden sollen. Der schraffierte Bereich gibt dabei an, wo die DVH-Kurve der Leber verlaufen muss.

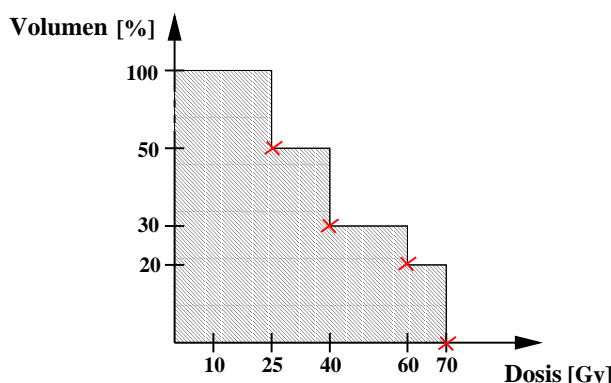


Abbildung 4.4: Geforderte Dosis-Volumen-Constraints (rote Kreuze) für die Leber.

Für das Planungsvolumen können vom Arzt auch Dosis-Volumen-Constraints vergeben werden. Hierbei bedeutet der Dosis-Volumen-Constraint der Form  $(x\%, d)$  jedoch, dass mindestens das Teilvolumen  $x\%$  eine Dosis von mehr als  $d$  erhalten soll. Die DVH-Kurve muss dann über dem geforderten Dosis-Volumen-Constraint verlaufen.

Bei der Verwendung von Optimierungsmethoden wie z. B. dem Gradientenverfahren können vom Arzt zwar Dosis-Volumen-Schranken vorgegeben werden [18] [102], diese können aber aufgrund der zugrundeliegenden Optimierung einer Zielfunktion, die diese Constraints nur zusätzlich berücksichtigt, nicht garantiert werden (siehe Abschnitt 2.3.2).

Die Lineare Optimierung kann aufgrund ihrer Vollständigkeitseigenschaft bei Lösbarkeit vorgegebene Dosis-Volumen-Constraints garantieren und erlaubt dadurch eine geeignete Steuerung des Optimierungsprozesses aufgrund dieser Constraints, die zu qualitativ besseren Behandlungsplänen führt. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn Risikoorgane in



unmittelbarer Nähe zum Planungsvolumen liegen. Der in dieser Arbeit entwickelte Ansatz zur geeigneten Verarbeitung von Dosis-Volumen-Constraints [49] sieht dabei folgendermaßen aus:

Die Einführung von Dosis-Volumen-Constraints für bestimmte Risikoorgane erfordert eine Aufteilung dieser Organe in disjunkte Teilvolumina, denen unterschiedliche Dosis-schranken zugewiesen werden. Kennzeichen der Dosis-Volumen-Constraints ist, dass die Voxel eines Teilvolumens an beliebiger Stelle im Volumen der Körperstruktur liegen können. Diese räumliche Verteilung steht aber erst nach dem Optimierungsschritt fest.

Bei der Linearen Programmierung ist es allerdings vor dem Optimierungsvorgang notwendig, die Verteilung aller Voxel mit gleichen Dosis-schranken in den gewünschten Teilvolumina zu kennen. Da jedoch erst die Optimierung die gesuchten Strahlengewichte ermittelt und danach die Berechnung der abgegebenen Dosis in jedem Voxel ermöglicht, wird für die Aufteilung der kritischen Körperstrukturen in die geforderten Teilvolumina vor der eigentlichen Optimierung eine Heuristik benötigt. Die in dieser Arbeit gewählte Heuristik verwendet die beiden folgenden Kriterien:

- **Entfernung zum Planungsvolumen**

Voxel einer kritischen Struktur, die nahe am Planungsvolumen liegen, erhalten üblicherweise eine höhere Dosis als entferntere Voxel.

- **Anzahl der auftreffenden Strahlen**

Voxel einer kritischen Struktur, die von vielen Strahlen getroffen werden, erhalten üblicherweise eine höhere Dosis als Voxel, die von wenig Strahlen getroffen werden.

Abhängig von den beiden Heuristiken werden die Voxel von kritischen Strukturen den gewünschten Teilvolumina für die Dosis-Volumen-Constraints zugewiesen. Die Dosis-schranken für Voxel mit höheren Heuristikwerten erhalten dabei höhere Werte. Abb. 4.5 zeigt schematisch für den zweidimensionalen Fall die Abstands- und die Strahlentrefferheuristik.

Morrill et al. [83] verwenden bei der Planung für offene Strahlenfelder unter Verwendung der Linearen Optimierung nur den Abstand vom Planungsvolumen als Heuristik und vernachlässigen den Einfluss von der Anzahl der auftreffenden Strahlen. Für Voxel von Risikoorganen, die z. B. von keinem Strahlenfeld getroffen werden, jedoch relativ nahe am Planungsvolumen liegen, würde somit eine hohe zu erwartende Strahlendosis vorausgesagt werden, was aber nicht der Fall ist.

Die Verarbeitung von Dosis-Volumen-Constraints auch für das Planungsvolumen sind bei der Existenz von Risikoorganen mit serieller Architektur wie z. B. dem Rückenmark ebenso wünschenswert. Um die obere Dosis-schranke dieser Risikoorgane zu garantieren, erhält ein gewisser Teil des Planungsvolumens eine geringere als die geforderte Mindestdosis (siehe Abschnitt 4.4). Ein einziger Dosis-Volumen-Constraint genügt für das Planungsvolumen in den meisten Fällen. Für die Ermittlung des unterdosierten Teilvolumens wird

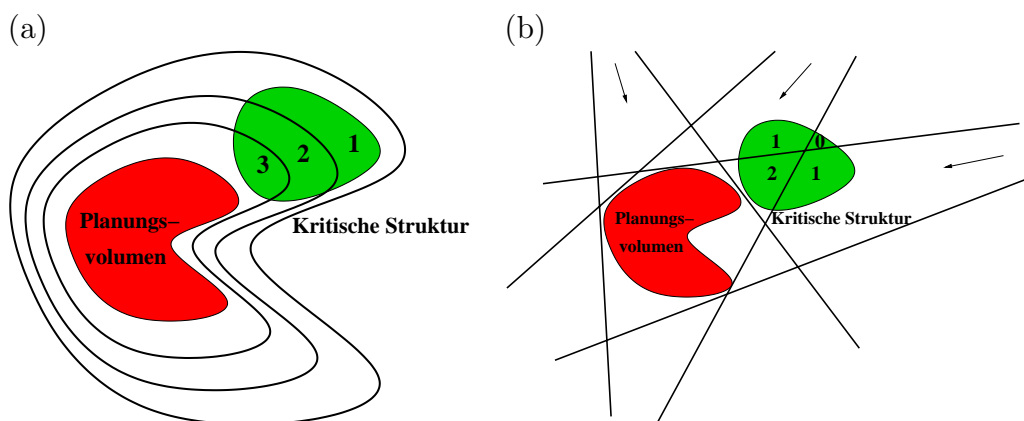


Abbildung 4.5: (a) Abstandsheuristik (b) Strahlentrefferheuristik.

der Abstand der Voxel des Planungsvolumens von dem Risikoorgan mit serieller Architektur benützt. Dies ist bei diesem speziellen Fall ausreichend, da das Planungsvolumen von allen Strahlenfelder umschlossen wird.

## 4.6 Optimierung vorgegebener Dosisschranken

Die Einführung von Teilvolumina bei räumlich enger Nähe zwischen Planungsvolumen und Risikoorganen ist bei der Verwendung der Linearen Programmierung als Optimierungsmethode die Grundvoraussetzung zur Ermittlung geeigneter Behandlungspläne für Tumorpatienten (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

Inverse Planungssysteme, die auf der Linearen Programmierung zur Dosisoperatorinvertierung basieren und keine Unterteilung von Körperstrukturen in Teilvolumina vornehmen [93], erzielen bei schwierigen Tumorgeometrien entweder keine Lösung oder nur qualitativ schlechte Behandlungspläne. Die Wahl von geeigneten Teilvolumina zeigt daher große Vorteile und Verbesserungen in der Qualität von Behandlungsplänen. Aufgrund bekannter Volumeneffekte (siehe Anhang B.2) von Risikoorganen hängt die Angabe von Dosis-Volumen-Constraints von den jeweiligen Risikoorganen ab. Aus statistischen Daten können diese Prozentzahlen ermittelt werden (siehe Tabelle 4.1).

Die in das System eingeführten Dosis-Volumen-Constraints erhöhen allerdings auch die Anzahl unterschiedlich zu wählender Dosisschranken. Bei schwierigen Tumorgeometrien besteht bei diesen fest vorgegebenen strengen Schranken die Gefahr, dass nicht alle Constraints eingehalten werden können und somit die Lineare Optimierung keine Lösung liefert.

Die beiden ersten Ansätze zur Lockerung von Dosisschranken zur Erreichung einer Lösung, die am Ende des Abschnitts 4.4 als mögliche Lösungsansätze erwähnt wurden, verwenden feste Dosisschranken und benötigen erhöhte Laufzeiten, um gute Lösungen für das inverse

Bestrahlungsplanungsproblem zu erhalten. Daher können bei dem in dieser Arbeit entwickelten Ansatz erstmals zur Lösung der Lockerung von Dosisschranken auch variable Dosisschranken für Teilvolumina angegeben werden. Das Planungssystem selbst optimiert dann diese variablen Schranken unter Berücksichtigung der restlichen fest vorgegebenen Dosisschranken, die medizinisch unbedingt erforderlich sind.

Ausgehend vom oben vorgestellten linearen (Un-)Gleichungssystem (siehe Formel 4.3), das zur Ermittlung der Gewichte der Teilstrahlenfelder durch Algorithmen der Linearen Optimierung gelöst werden kann, werden für die vom System automatisch zu optimierenden Dosisschranken jedes Teilvolumens jeweils neue Variablen in das (Un-)Gleichungssystem eingeführt. Diese Variablen werden mit Hilfe der gegebenen Zielfunktion minimiert. Diese Erweiterung erhöht die Rechenzeit nur unwesentlich.

Somit wird zur Ermittlung qualitativ hochwertiger Behandlungspläne unter Verwendung der Linearen Programmierung in dieser Arbeit vorgeschlagen, nur feste Dosisschranken für diejenigen Körperstrukturen vorzugeben, die z. B. bei Organen mit serieller Architektur hundertprozentig erfüllt sein müssen, um eine irreparable Schädigung dieser Strukturen zu vermeiden. Aus diesem Grund ist z. B. bei der von uns eingeführten Klassifikation von sehr kritischen Strukturen nur die Eingabe von festen, nicht überschreitbaren Dosisschranken zulässig.

Für die anderen verbleibenden Risikoorgane in räumlicher Nähe zum Planungsvolumen müssen zumindest nicht für alle spezifizierten Teilvolumina explizite Dosisschranken vorgegeben werden, sondern der inverse Planungsvorgang selbst reduziert die obere Dosis-schranke in diesen Organen soweit wie möglich. Analog maximiert der Planungsprozess die untere Schranke eines angegebenen Teilvolumens des Planungsvolumens bei gleichzeitiger Existenz von sehr kritischen Strukturen in unmittelbarer Umgebung. Für kritische Strukturen, die nicht sehr strahlensensibel oder nicht sehr nah am Planungsvolumen liegen, empfiehlt sich die Eingabe einer einzigen Dosisschranke, die nach Bedarf auch automatisch optimiert werden kann.

## 4.7 Vermeidung von Dosisspitzen

Für die inverse Bestrahlungsplanung werden vom Arzt für das Planungsvolumen und die restlichen eingezeichneten Körperstrukturen für das gesamte Volumen Dosisschranken oder die in Abschnitt 4.5 beschriebenen Dosis-Volumen-Constraints gefordert. Oft ist das Einhalten aller gegebenen Dosisschranken in praxisrelevanten Fällen sehr schwierig, weil der Arzt eher strenge Dosisvorgaben für alle Körperstrukturen wünscht, um bei Patienten das gesamte Tumorgewebe durch die abgegebene Strahlung zerstören zu können und gleichzeitig die Funktionsfähigkeit von Risikoorganen bestmöglichst zu schützen. Sind nicht alle Forderungen des Arzts erfüllbar, muss ein Kompromiss gefunden werden, an welchen Stellen zu hohe Dosiswerte bei Risikoorganen bzw. zu niedrige Dosiswerte beim

Planungsvolumen toleriert werden können. Abschnitt 4.6 beschreibt in diesem Zusammenhang Ansätze zur Kompromissfindung mit Hilfe von automatischer Optimierung variabler Dosisschranken.

Aber selbst wenn die Lineare Optimierung oder auch andere Optimierungsverfahren einen Behandlungsplan ermitteln können, der alle vom Arzt geforderten Dosisschranken erfüllen kann, besteht bei vielen Tumorgeometrien die Möglichkeit, dass der berechnete Behandlungsplan klinisch nicht akzeptabel ist. Dies wird dadurch verursacht, dass bei der inversen Planung Dosisspitzen im gesundem Gewebe auftreten können. Solche Dosisspitzen treten dann im gesunden Gewebe auf, wenn dieses nicht als Risikoorgan vom Arzt segmentiert wird. Der Arzt segmentiert normalerweise gesundes Gewebe bzw. Organe nur, wenn diese ausdrücklich geschont werden sollen und Komplikationen bei der Überschreitung von gewissen Dosisschranken zu erwarten sind. Gesundes Gewebe, das Dosiswerte in der Nähe der Minstdosis vom Planungsvolumen ohne Risiken vertragen kann, wird somit nicht explizit in den CT- bzw. MR-Bildern eingezeichnet.

Dosisspitzen mit Werten sogar über der oberen Dosisschranke für das Planungsvolumen können von den Ärzten bei der Planevaluierung durch Analyse der Isodosislينien bzw. -oberflächen (siehe Abschnitt 3.1.3) einfach entdeckt werden. In den Dosis-Volumen-Histogrammen ist es leider nicht möglich, diese Dosisspitzen zu erkennen, da nur Kurven von segmentierten Körperstrukturen darin ersichtlich sind. Meistens sind die Histogrammkurven der Risikostrukturen bei der Existenz von Dosisspitzen sogar besser als die Kurven ohne Dosisspitzen im gesunden Gewebe. Dies liegt an der Tatsache, dass die Risikostrukturen zu Lasten von Dosisspitzen im restlichen gesunden Gewebe besser geschont werden, weil für wenige Teilstrahlen, die diese Strukturen nicht treffen, außerordentlich hohe Strahlengewichte durch die Optimierungsmethode berechnet werden. In Abb. 4.6, einem CT-Bild, sind bei einem Beispielplan Dosisspitzen im gesunden Gewebe durch Anzeige der 95%-Isodosislينie (orange) und vor allem der 105%-Isodosislينie (gelb) erkennbar. Das Planungsvolumen ist in roter Farbe dargestellt.

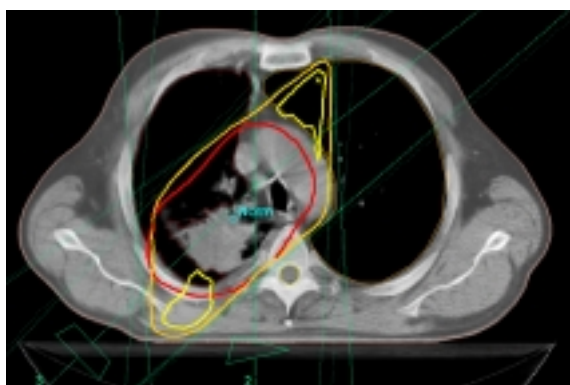


Abbildung 4.6: Mit Hilfe der 95%-Isodosislينie (orange) und der 105%-Isodosislينie (gelb) erkennbare Dosisspitzen in einem gegebenen CT-Schichtbild. Das Planungsvolumen ist in roter Farbe dargestellt.

Um in resultierenden Behandlungsplänen Dosisspitzen zu verhindern, die große Komplikationsrisiken für die Tumorpatienten darstellen, bietet der im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Ansatz die beiden folgenden Möglichkeiten:

- **Dosisschranken für das Restgewebe**

Diese Möglichkeit führt das gesamte Patientenvolumen abzüglich vom Planungsvolumen und segmentierter Risikostrukturen als neue Körperstruktur ein und definiert es als *Restgewebe*. Diesem Restgewebe können dann ebenso wie den Risikostrukturen medizinisch sinnvolle Dosisschranken bzw. Dosis-Volumen-Constraints zugewiesen werden.

- **Minimierung des maximalen Strahlengewichts**

Die Minimierung des maximalen Strahlengewichts stellt die zweite Möglichkeit dar, Dosisspitzen im gesunden Gewebe zu vermeiden. Durch diese Minimierung werden sehr hohe Strahlengewichte nur weniger Teilstrahlen verhindert, die die Dosisspitzen verursachen.

Das maximale Strahlengewicht ist dabei definiert durch  $\max_j x_j$  und kann durch Einführung einer zusätzlichen Variablen  $g_{max}$  und Ergänzung der Constraints  $x_j \leq g_{max}$ ,  $j = 1, \dots, n$  in der gegebenen Zielfunktion minimiert werden.

Beim Setzen von Dosisschranken für das Restgewebe wird durch die Betrachtung von vielen weiteren Voxeln der Rechenaufwand je nach Tumorentität teilweise deutlich erhöht. Trotzdem bieten die effizienten Lösungsalgorithmen der Linearen Programmierung im Gegensatz zu anderen Optimierungsmethoden das Potenzial, dieses erweiterte Problem in kurzer Zeit zu bewältigen.

Bei der Minimierung des maximalen Strahlengewichts ist der Rechenaufwand geringer und lässt in der Regel durch direkte Vermeidung dominanter Teilstrahlen homogenere Dosisverteilungen im betrachteten Gesamtvolumen erwarten. Diese Annahme wird in Abschnitt 6.1.5 genauer untersucht.



# Kapitel 5

## Realisierung des inversen Planungssystems MIPART

Dieses Kapitel beschreibt, wie die in Kapitel 4 entwickelten Konzepte im Rahmen dieser Arbeit zur Realisierung des inversen Planungssystems MIPART (**M**unich **I**nverse **P**lanning **A**nd **R**adiotherapy **T**reatment) [50] eingesetzt werden. Um ein Höchstmaß an Erweiterbarkeit, Plattformunabhängigkeit und Wiederverwendbarkeit zu erzielen, orientiert sich die Implementierungsarchitektur an einem objektorientierten Ansatz. MIPART ist außerdem in den gesamten Ablauf der Strahlentherapie (siehe Abschnitt 3.1) integriert und bietet dafür auch Schnittstellen zu den zur Strahlentherapie eingesetzten Software- und Hardwaresystemen des Universitätsklinikums Regensburg und des Klinikum rechts der Isar, München.

Aufgrund seines objektorientierten Ansatzes kann MIPART darüberhinaus im Gegensatz zu den zur Zeit existierenden inversen Planungssystemen für unterschiedliche Bestrahlungsgeräte, Dosismodelle und Planungsstrategien erweitert und eingesetzt werden. Die Leistungsfähigkeit von MIPART soll durch eine umfassende Erprobung in mehreren praxisrelevanten Anwendungsfällen evaluiert werden, die im Kapitel 6 vorgestellt werden.

Abb. 5.1 zeigt die wesentlichen Schritte, die MIPART bei der inversen Planung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder durchläuft. Diese Schritte werden in den folgenden Abschnitten detailliert vorgestellt.

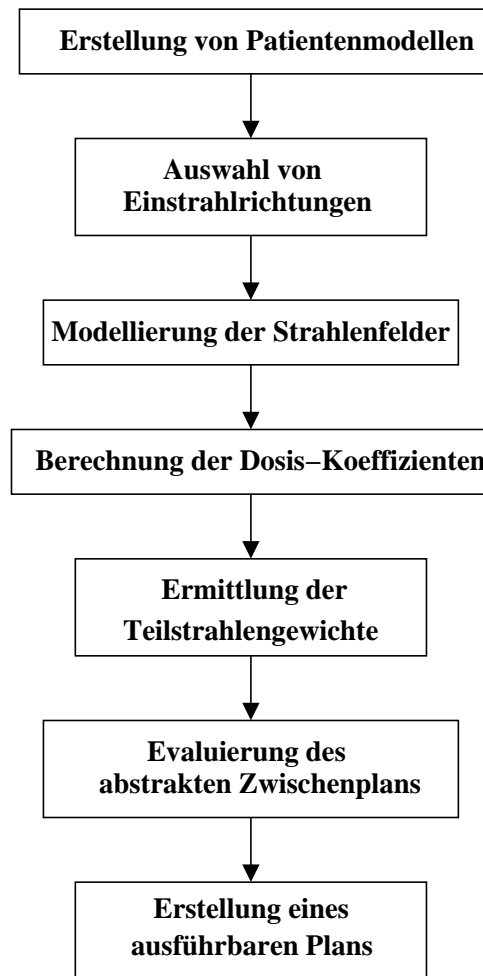


Abbildung 5.1: Planungsablauf bei MIPART.

## 5.1 Erstellung von Patientenmodellen

Die Eingabeparameter, die für die inverse Bestrahlungsplanung benötigt werden, sind die segmentierten Patientenschichtbilder, Eigenschaften der verwendeten Bestrahlungsanlage und die vom Arzt geforderte Dosisverteilung bzw. Dosisschranken für das Planungsvolumen und die Risikoorgane (siehe Abschnitt 3.1.3).

MIPART ermöglicht den Import segmentierter Schichtbilder von verschiedenen klinischen Softwaresystemen. Zur Zeit ist der Import für das kommerzielle System Helax-TMS der Firma MDS Nordion und für das akademische System IKO[48] des Universitätsklinikums Regensburg realisiert. Der flexible Import von unterschiedlichen Softwaresystemen wird dabei durch ein internes Dateiformat von MIPART erzielt, das die für die inverse Planung notwendigen Patienteneingabedaten enthält. Somit besteht für jeden Tumorpatienten eine projektinterne Datei, die die folgenden Abschnitte umfasst:



- **Allgemeine Daten**

Hierunter werden Vor-, Nachname, Geschlecht, Geburtsort und andere allgemeinen Informationen über den Patienten abgelegt.

- **Matrixparameter**

Das betrachtete Patientenvolumen wird für die inverse Planung in einer dreidimensionalen Matrix abgelegt, die in gleich große Voxel diskretisiert ist. Die Matrixparameter geben die Anfangskoordinaten dieser Matrix bezüglich des Koordinatensystems der eingesetzten medizinischen Bildgeberanlage, die Dimension der Matrix in allen Koordinatenrichtungen und die räumlichen Ausdehnungen der Voxel an.

- **Label der segmentierten Körperstrukturen**

In diesem Abschnitt sind die Label der Risikoorgane und des Planungsvolumen, die vom Arzt für die Planung segmentiert sind, verzeichnet.

- **Gewebedichtewerte**

Dieser Abschnitt beinhaltet für jedes Voxel den Dichtewert des betreffenden Gewebes, der vom eingesetzten Dosismodell zur Berechnung der Absorption der Strahlenfelder im Patientengewebe benötigt wird. Diese Dichtewerte können aus den Schwächungskoeffizienten von CT-Bildern, die in Hounsfieldzahlen angegeben sind, einfach umgerechnet werden.

- **Gewebetypen**

Hier wird für jedes Voxel der Matrix angegeben, zu welchen segmentierten Gewebetyp(en)<sup>1</sup> es gehört. Aus Effizienzgründen werden nur diejenigen Voxel erfasst, die zu mindestens einer segmentierten Körperstruktur gehören.

Wenn für einen Tumorpatienten ein Planungsvorgang mit MIPART durchgeführt werden soll, wird die projektinterne Patientendatei eingelesen und in mehrere Objekte überführt. Wichtigstes Objekt ist dabei die Repräsentation einer dreidimensionalen Voxelmatrix, die die oben aufgezählten Dichte- und Gewebetypinformationen des Patienten enthält. Diese Voxelmatrix stellt also ein dreidimensionales Volumenmodell des Patienten dar, das für die weitere Planung essenziell ist.

Neben dem Volumenmodell wird außerdem ein dreidimensionales Oberflächenmodell für alle segmentierten Körperstrukturen aus den Matrixdaten mit Hilfe einer Implementierung erstellt, die auf dem bekannten Marching-Cubes-Algorithmus basiert [64] und in einigen Aspekten Verbesserungen enthält. Diese Oberflächenmodelle werden in MIPART visualisiert und können aus beliebigen Orientierungen betrachtet werden. Somit erhält der Arzt eine dreidimensionale Sicht auf den Patienten, was sehr hilfreich für die weiteren Planungsschritte und die spätere Evaluierung von Behandlungsplänen ist.

---

<sup>1</sup>Ein Voxel kann auch zu mehr als einem Gewebetyp gehören, z. B. bei Überlappung vom Planungsvolumen mit einem Risikoorgan.

Abb. 5.2(a) und Abb. 5.2(b) zeigen für einen Prostatapatienten die segmentierten Körperstrukturen in einem beliebig gewählten Schichtbild bzw. die 3D-Oberflächenmodelle dieser Körperstrukturen aus einer festgelegten Blickrichtung.

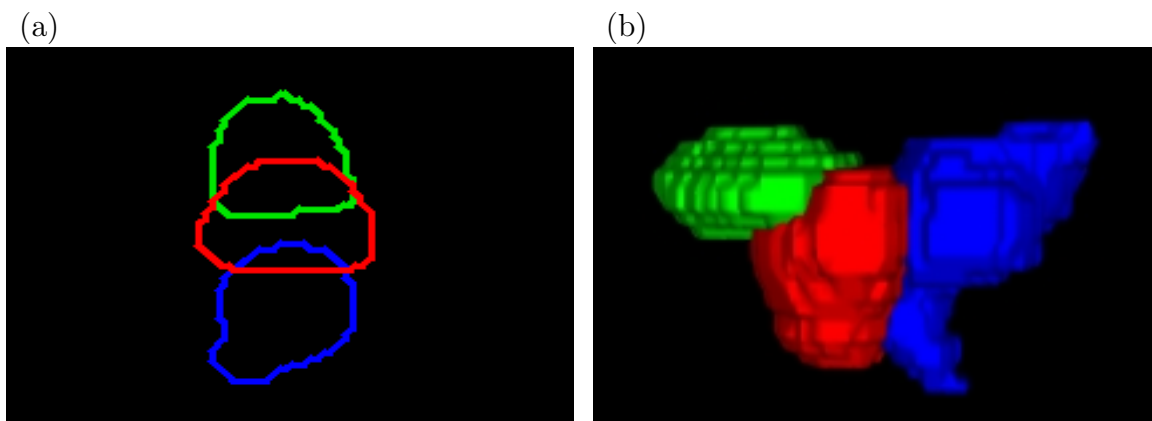


Abbildung 5.2: Segmentierte Körperstrukturen in einem beliebig gewählten Schichtbild (links) und 3D-Oberflächenmodelle dieser Körperstrukturen (rechts) eines Prostatapatienten. Das Planungsvolumen ist in roter, die Blase in grüner und der Enddarm in blauer Farbe dargestellt.

## 5.2 Auswahl von Einstrahlrichtungen

Nach der Erstellung von Patientenmodellen mit Hilfe der segmentierten Schichtbilder besteht die nächste Aufgabe der Planung in der Auswahl geeigneter Einstrahlrichtungen, die anhand einstellbarer Geräteparameter der eingesetzten Bestrahlungsanlage berechnet werden müssen. Die für die jeweilige Bestrahlungsanlage spezifischen Geräteparameter können bei MIPART entweder manuell ausgewählt bzw. vorgeschlagen werden.

Für die Bestimmung der Einstrahlrichtungen werden zuerst die Positionen der Strahlenquelle für die jeweiligen Geräteparameter der verwendeten Bestrahlungsanlage als Punkte in einem dreidimensionalen Raum berechnet. Danach werden die Richtungen der Zentralstrahlen für die Positionen der Strahlenquelle ermittelt. Nur diese Transformation der Geräteparameter in Punkte und Vektoren eines dreidimensionalen Raums hängt von den charakteristischen Eigenschaften der jeweils eingesetzten Bestrahlungsanlage ab. Alle weiteren geometrischen Betrachtungen für die inverse Planung in MIPART sind somit geräteunabhängig.

Um Erweiterbarkeit und Flexibilität zu ermöglichen, bietet MIPART eine Schnittstelle zur Transformation von Geräteparametern in Einstrahlrichtungen an, die für jede einsetzbare Bestrahlungsanlage spezifisch angegeben werden muss. Für den in Kapitel 3.2.2 vorgestellten Elektronenlinearbeschleuniger zur Erzeugung von hochenergetischen Elektronen- und Photonenstrahlen geschieht die Berechnung der Einstrahlrichtungen folgendermaßen.

Die Linearbeschleunigeranlage setzt sich hauptsächlich aus drei Teilen zusammen, die das Gesamtsystem bilden:

- **Beschleunigerarm mit der Strahlenquelle**
- **Kollimator zur Strahlfeldformung**
- **Behandlungstisch**

Alle drei Bestandteile können um ihre Achse rotieren. Der Beschleunigerarm (engl. Gantry), der die Strahlenquelle beinhaltet, und der an dem Beschleunigerarm angebrachte Kollimator können mit einer Fernsteuerung jeweils vollständig im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn um  $360^\circ$  rotiert werden, während der Behandlungstisch aus der Nullstellung im oder gegen den Uhrzeigersinn um jeweils  $90^\circ$  gedreht werden kann. Abb. 5.3(a) und Abb. 5.3(b) zeigen schematisch die konventionelle Bestrahlungsanlage in Nullstellung bzw. mit beliebig festgelegten Rotationen von Gantry und Behandlungstisch.

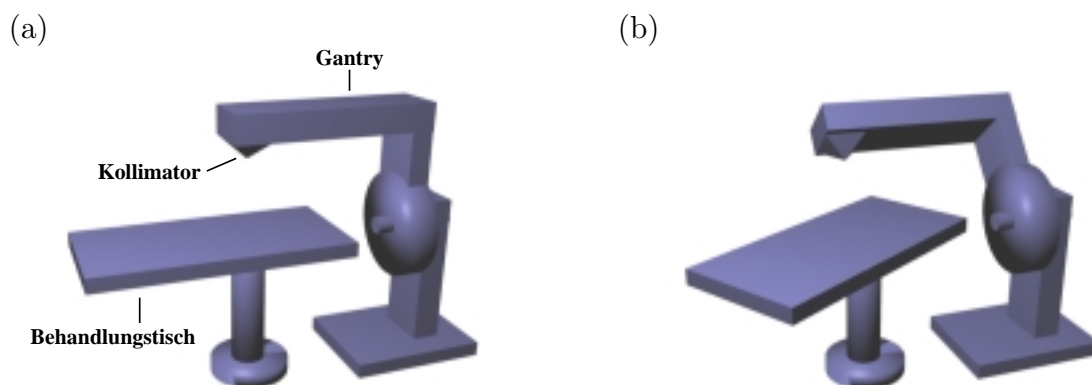


Abbildung 5.3: Konventionelle Bestrahlungsanlage ohne Rotation von Gantry und Tisch (links) und mit beliebig festgelegten Rotationen (rechts).

Am Behandlungstisch können zusätzlich noch Translationen in drei Raumrichtungen ausgeführt werden. In der Regel wird durch Translationsbewegungen des Tisches der Zielpunkt der Planung mit dem Isozentrum der Bestrahlungsanlage in Deckung gebracht. Während der Bestrahlung finden dann aber keine Tischtranslationen statt, um eine Behandlung mit einem einzigen Isozentrum zu garantieren. Daher werden für diese Art der Bestrahlung nach der Patientenpositionierung (siehe Abschnitt 3.1.5) für die Ermittlung der Positionen der Strahlenquelle bezüglich des Patienten nur noch Rotationen am Gantry und am Behandlungstisch durchgeführt. Abb. 5.4(a) und 5.4(b) zeigen zur Veranschaulichung eine beliebig festgelegte Rotation des Gantry um seine Rotationsachse bzw. des Behandlungstisches um das Isozentrum und die Richtung der Winkelzunahmen.

Durch Kombination eines Gantrywinkels mit einem Tischwinkel wird eindeutig die Position der Strahlenquelle bezüglich des Patienten festgelegt. Alle möglichen Positionen der Strahlenquelle, die sich aus beliebigen Kombinationen der beiden Rotationswinkel

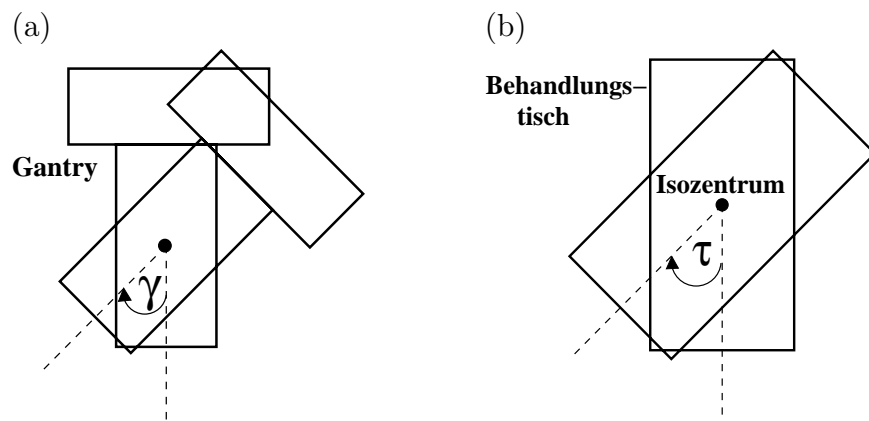


Abbildung 5.4: Richtung der Winkelzunahmen für Rotationen des Gantry (links) und des Behandlungstisches (rechts).

ergeben, liegen auf einer Kugel mit geräteabhängigen Radius um den Patienten herum, wobei der Mittelpunkt der Kugel bei exakter Patientenpositionierung gleichzeitig der Zielpunkt der Planung und das Isozentrum der Bestrahlungsanlage ist. Abb. 5.5(a) und Abb. 5.5(b) zeigen alle theoretisch möglichen Positionen der Strahlenquelle einer konventionellen Bestrahlungsanlage nach der Patientenpositionierung für Tumore im Kopf- bzw. im Körperstammbereich.

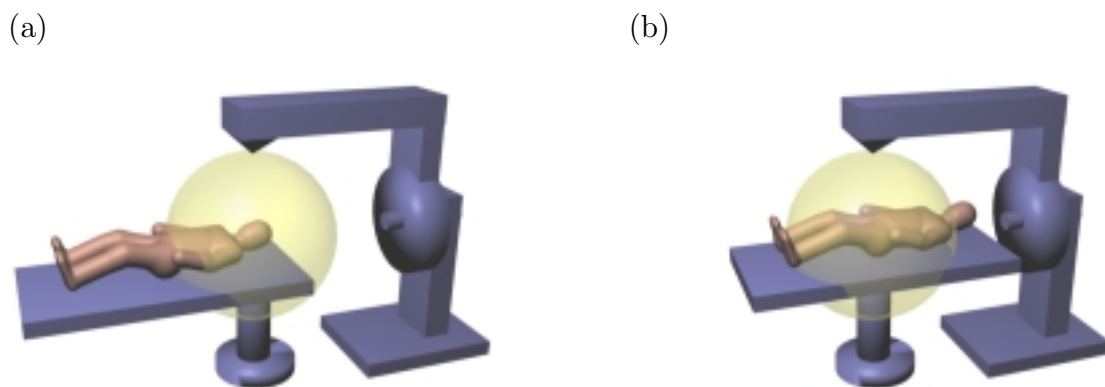


Abbildung 5.5: Strahlenquellenpositionen für Tumore im Kopfbereich (links) und im Körperstammbereich (rechts).

Für die Berechnung der Positionen der Strahlenquellen als dreidimensionale Koordinaten verwendet MIPART ein kartesisches Rechtskoordinatensystem, das seinen Ursprung im Isozentrum der Bestrahlungsanlage hat und genauso orientiert ist wie das Koordinatensystem der zu der Erstellung der Patientenschichtbilder eingesetzten CT-Anlage. Abb. 5.6(a) und 5.6(b) zeigen die Orientierung der Koordinatenachsen  $x$ ,  $y$  und  $z$  aus der Frontansicht auf den Gantry bzw. von oben auf den Patiententisch (rechts). Wenn keine Gantry- bzw. Tischrotationen vorliegen, lautet somit die Koordinate für die Posi-

tion der Strahlenquelle bezüglich dieses Koordinatensystems  $(0, -1, 0)$ , weil der Abstand der Position der Strahlenquelle vom Isozentrum bei der in Abschnitt 3.2.2 vorgestellten Linearbeschleunigeranlage genau einen Meter beträgt.

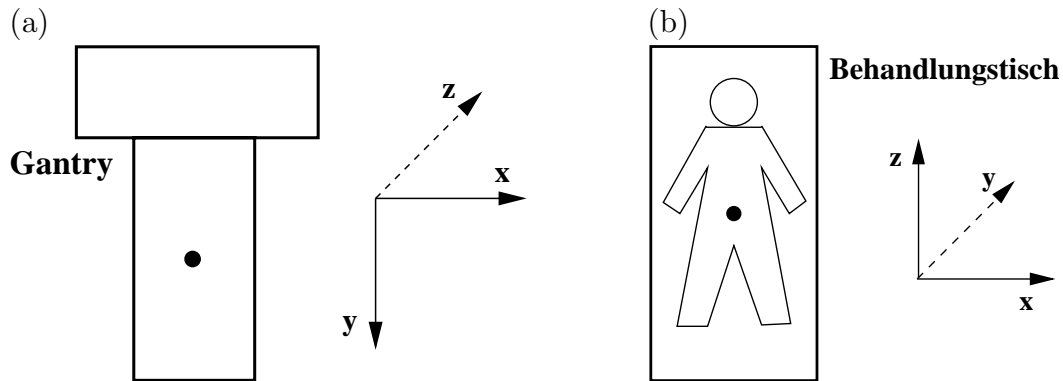


Abbildung 5.6: Orientierung der Koordinatenachsen aus der Frontansicht auf den Gantry (links) und von oben auf den Patiententisch (rechts).

Unter Verwendung dieses Koordinatensystems und der oben definierten Rotationsmöglichkeiten ergeben sich alle möglichen Raumpositionen  $Q = (q_x, q_y, q_z) \in \mathbb{R}^3$  der Strahlenquellen mit Hilfe der Rotationsmatrizen für die Gantryrotation bezüglich der  $z$ -Koordinatenachse und für die Behandlungstischrotation bezüglich der  $y$ -Koordinatenachse folgendermaßen:

$$\begin{bmatrix} q_x \\ q_y \\ q_z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos(\tau) & 0 & -\sin(\tau) \\ 0 & 1 & 0 \\ \sin(\tau) & 0 & \cos(\tau) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos(\gamma) & -\sin(\gamma) & 0 \\ \sin(\gamma) & \cos(\gamma) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 \\ -1 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad (5.1)$$

wobei  $\tau$  der Winkel der Tischrotation und  $\gamma$  der Winkel der Gantryrotation ist. Abb. 5.7 veranschaulicht das Erreichen einer Strahlenquellenposition für die beliebig festgelegten Gantryrotationswinkel  $\gamma_1$  und Tischrotationswinkel  $\tau_1$ .

Nach der Berechnung der Positionen für die Strahlenquellen ergibt sich die Richtung der Zentralstrahlen für diese Positionen einfach aus der Tatsache, dass die Zentralstrahlen aller Strahlenfelder, wenn Translationsbewegungen des Patiententisches ausgeschlossen werden, sich im Ursprung des eingeführten Koordinatensystems treffen.

Allerdings gibt es noch eine Einschränkung für die möglichen Strahlenquellenpositionen für den Elektronenlinearbeschleuniger. Bei gewissen Kombinationen von Gantrywinkel und Tischwinkel kann es zu Kollisionen des Gantrysystems entweder mit dem Behandlungstisch oder mit dem Patienten selbst kommen. Diese Kombinationen dürfen natürlich von dem inversen Planungssystem bei der Strahlenauswahl nicht berücksichtigt bzw. müssen frühzeitig erkannt und ausgeschlossen werden. Das Problem der Kollisionsbestimmung für

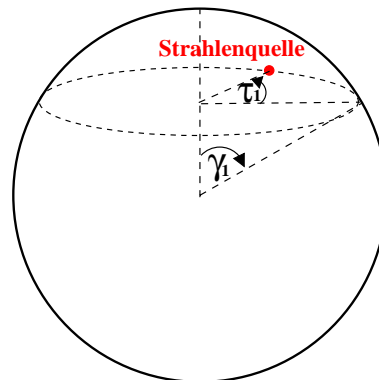


Abbildung 5.7: Erreichen einer Strahlenquellenposition für die beliebig festgelegten Gantryrotationswinkel  $\gamma_1$  und Tischrotationswinkel  $\tau_1$ .

die beiden Geräteparameter Gantry- und Tischwinkel ist jedoch nicht trivial zu lösen, da Kollisionen von mehreren Faktoren abhängen (siehe Abschnitt 3.1.5).

Als wichtigste Faktoren sind dabei die Körpermaße des Patienten und die Position des Tumors im Patienten zu nennen. Für zwei verschiedene Tumorentitäten und einen Durchschnittspatienten<sup>2</sup> mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand wurden direkt an der in Abschnitt 3.2.2 vorgestellten Linearbeschleunigeranlage eine diskrete Menge von anfahrbaren Strahlenpositionen ausgemessen und in einer Konfigurationsdatei abgespeichert. Dabei wurden bei einer Gantrywinkelschrittweite von  $5^\circ$  für den jeweiligen Gantrywinkel die erlaubten Tischwinkel bestimmt. Es hat sich herausgestellt, dass es für jeden Gantrywinkel ein einziges zusammenhängendes Intervall möglicher Tischwinkel gibt.

Abb. 5.8 visualisiert die abgespeicherten Strahlenquellpositionen für den Durchschnittspatienten mit einem Tumor im Körperstammbereich.

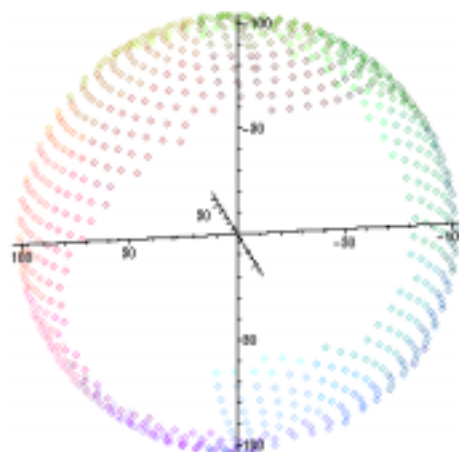


Abbildung 5.8: Anfahrbare Strahlenquellpositionen für einen Patienten mit einem Tumor im Körperstammbereich.

<sup>2</sup>Männlich; 1,75 Meter groß; 80 Kilogramm schwer.

Ein im Rahmen dieser Arbeit entwickelter Algorithmus wählt für den inversen Planungsprozess die Positionen der Strahlenquellen unter Berücksichtigung der folgenden Einschränkungen aus:

- Die Positionen dürfen nur aus den für die gegebene Tumorentität vorgegebenen Bereich gültiger Gantry- und Patiententischkombinationen (siehe Abb. 5.8) gewählt werden.
- Die Anzahl der Positionen soll mit der vom Arzt gewünschten Anzahl von zu verwendenden Strahlenfeldern für die Planung übereinstimmen.
- Die Strahlenquellpositionen sollen in dem gültigen Bereich möglichst gleichverteilt sein.

Für diese Aufgabe wird die Funktion  $range()$  definiert, die für einen gegebenen Gantrywinkel  $\gamma$  das durch Messungen bestimmte Intervall erlaubter Tischwinkel zurückgibt:

$$\begin{aligned} range : [0^\circ, 360^\circ[ &\rightarrow \{[\tau_1, \tau_2] : -90^\circ \leq \tau_1 < \tau_2 \leq 90^\circ\} \\ \gamma &\rightarrow [\tau_{min_\gamma}, \tau_{max_\gamma}] \end{aligned} \quad (5.2)$$

Die Gleichverteilung der Positionen der Strahlenquellen wird dann dadurch erreicht, dass alle Strahlenquellpositionen auf äquidistante Breitenkreise der Kugel<sup>3</sup> verteilt werden. Auf jedem Breitenkreis wird der Abstand  $d$  von zwei Positionen dem Abstand von zwei benachbarten Breitenkreisen gleichgesetzt<sup>4</sup> (siehe Abb. 5.9). Auf diese Art und Weise werden die Positionen der Strahlenquellen annähernd auf der gesamten Kugel gleichverteilt.

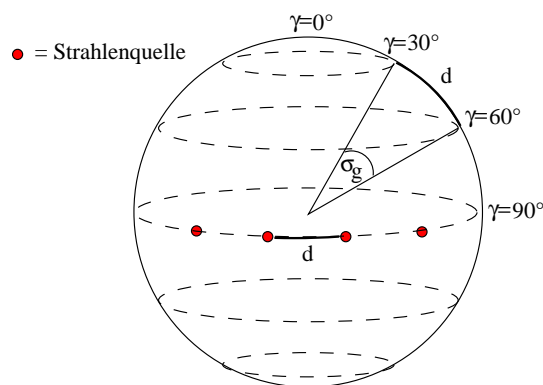


Abbildung 5.9: Die Gantrywinkel ( $0^\circ, 30^\circ, \dots, 300^\circ, 330^\circ$ ), die bei einer Gantrytrittweite  $\sigma_g$  von  $30^\circ$  erreicht werden, und ihre entsprechenden Breitenkreise.

<sup>3</sup>Ein Breitenkreis ist ein Kreis, der durch den Schnitt der Kugel mit einer Ebene, die parallel zur Äquatorebene ist, erzeugt wird.

<sup>4</sup>Der Abstand  $d$  wird immer auf der Oberfläche der Kugel gemessen und ist daher nicht mit dem Euklidischen Abstand identisch.

Für die gegebene Bestrahlungsanlage hängt die Lage des Breitenkreises, auf den Strahlenquellpositionen gelegt werden sollen, von dem Gantrywinkel  $\gamma$  ab. Die tatsächliche Position der Strahlenquelle auf dem jeweiligen Breitenkreis ist dann vom Patiententischwinkel  $\tau$  abhängig. Da  $\tau$  nur Werte zwischen  $-90^\circ$  und  $90^\circ$  annehmen kann, können für einen gegebenen Gantrywinkel Strahlenquellpositionen nur auf dem halben Breitenkreis platziert werden. Um auch auf der anderen Hälfte des Breitenkreises Strahlenquellpositionen zu erreichen, muss der Gantry um  $180^\circ$  rotiert werden.

Bei diesem Algorithmus wird die Gantryschrittweite  $\sigma_g$  als Parameter eingeführt, damit die Anzahl der erzeugten Positionen kontrolliert werden kann. Für alle Werte von  $\gamma$  zwischen  $0^\circ$  und  $359^\circ$  wird dann mit der gewählten Schrittweite  $\sigma_g$  iterativ über eine Anzahl von Breitenkreisen fortgeschritten; und für jeden Breitenkreis wird bei jedem Iterationsschritt die geeignete Anzahl von Strahlenquellpositionen bestimmt (siehe unten). Die Summe aller auf der Kugel somit verteilten Positionen wird durch die Funktion  $bnum()$  angegeben:

$$\begin{aligned} bnum : [0^\circ, 360^\circ[ &\rightarrow \mathbb{N} \\ \sigma_g &\rightarrow \text{Anzahl der verteilten Strahlenquellpositionen für } \sigma_g \end{aligned} \quad (5.3)$$

Bei obigem Algorithmus fehlt noch die Beschreibung, wie auf den sich durch die Gantryschrittweite  $\sigma_g$  ergebenden Breitenkreisen die Anzahl der zu verteilenden Strahlenquellpositionen bestimmt wird. Diese Anzahl hängt von dem jeweiligen Gantrywinkel  $\gamma$  und der Gantryschrittweite  $\sigma_g$  ab. Da die Distanz  $d$  zwischen zwei Positionen auf jedem Breitenkreis mit dem Abstand zwischen zwei benachbarten Breitenkreisen übereinstimmen soll, kann  $d$  abhängig von  $\sigma_g$  und dem Kugelradius  $r$  folgendermaßen berechnet werden:

$$d = \frac{2\pi r \sigma_g}{360} \quad (5.4)$$

Mit  $[\tau_{min}, \tau_{max}] = range(\gamma)$  wissen wir, dass Strahlenquellpositionen nur auf einen bestimmten Bereich des gegebenen Breitenkreises platziert werden können. Mit Hilfe des Breitenkreisradius  $r_l = r \cdot \sin(\gamma)$  kann die Länge dieses Bereichs  $l$  bestimmt werden:

$$l = \frac{\tau_{max} - \tau_{min}}{360} \cdot 2\pi r_l \quad (5.5)$$

Somit ergibt sich die Anzahl der Positionen der Strahlenquellen, die auf die Länge dieses Bereichs  $l$  in einem Abstand von  $d$  verteilt werden können, als  $\lfloor \frac{l}{d} \rfloor + 1$ .

Mit Hilfe der Funktion  $bnum()$  können wir dann die Anzahl der Strahlenquellpositionen bestimmen, die vom Parameter  $\sigma_g$  abhängt. Dies kann durch eine binäre Suche erreicht



werden, die für  $\sigma_g$  einen Wert findet, so dass  $bnum(\sigma_g)$  die vom Arzt gewünschte anfängliche Anzahl von Strahlenquellpositionen ermittelt, die nahezu gleichverteilt auf dem Bereich anfahrbarer Positionen sind.

### 5.3 Modellierung der Strahlenfelder

Der eingesetzte Kollimator formt das resultierende Strahlenfeld mit einem rechteckigen Querschnitt, der durch den Schnitt des Strahlenfeldes mit einer Ebene entsteht, auf der die Richtung des Zentralstrahls senkrecht steht. Somit kann jedes Strahlenfeld als eine Pyramide mit einer rechteckigen Grundfläche und mit der Position der Strahlenquelle als Spitze modelliert werden.

Jedes Strahlenfeld kann für eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie – wie in 4.1 vorgestellt – abstrakt in mehrere Teilstrahlenfelder unterteilt werden, deren Intensitäten unabhängig voneinander eingestellt werden können. Im Querschnitt des gesamten Strahlenfeldes formen diese Teilstrahlen ein Gitter von rechteckigen Zellen. Die Größe dieser Zellen hängt von dem Abstand von der Strahlenquelle ab, in der der Querschnitt erzeugt wird. Aufgrund des verwendeten Multi-Leaf-Kollimators zur Intensitätsmodulierung und der eingesetzten Bestrahlungsanlage (siehe Abschnitt 3.2.2), in der das Isozentrum immer einen Meter von den möglichen Strahlquellpositionen entfernt ist, ist die Breite und die Länge der soeben beschriebenen Zellen fest vorgegeben und beträgt in der Querschnittsebene, die das Isozentrum enthält, jeweils einen Zentimeter. Abb. 5.10 zeigt die Modellierung eines intensitätsmodulierten Strahlenfeldes mit der Visualisierung seines Zentralstrahls.

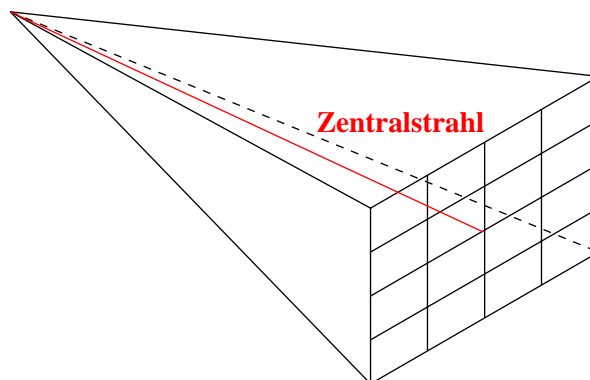


Abbildung 5.10: Modellierung eines intensitätsmodulierten Strahlenfeldes mit Zentralstrahl.

Zuerst soll das geometrische Modell des gesamten, offenen Strahlenfeldes durch geeignete Parameter vollständig spezifiziert und repräsentiert werden, was z. B. durch die folgenden Größen erreicht werden kann:

- **Position der Strahlenquelle**
- **Richtung des Zentralstrahls**
- **Rotationswinkel des Kollimators**
- **Vier Öffnungswinkel des Kollimators bezüglich des Zentralstrahls**

Es müssen vier Öffnungswinkel bestimmt werden, weil die beiden Paare der Kollimatorblenden, die das Strahlenfeld begrenzen, asymmetrisch bezüglich des Zentralstrahls geöffnet werden können. Abb. 5.11 zeigt schematisch zwei der vier Öffnungswinkel des Kollimators bezüglich des Zentralstrahls. Die anderen beiden Öffnungswinkel ergeben sich analog.

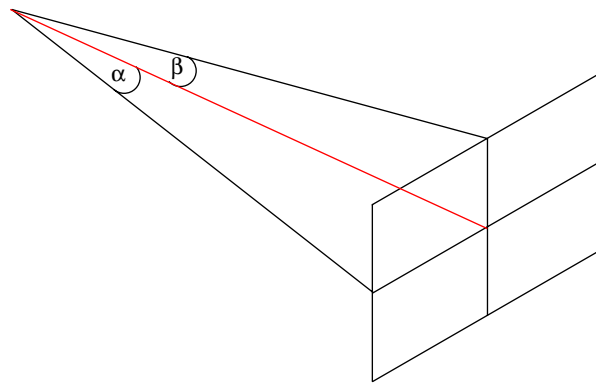


Abbildung 5.11: Schematische Darstellung von zwei Öffnungswinkeln des Kollimators bezüglich des Zentralstrahls (nach rechts  $\alpha$  und nach oben  $\beta$ ).

Für den weiteren Planungsprozess unter Berücksichtigung der abstrakten Aufteilung der Strahlenfelder in Teilstrahlenfelder wird in MIPART jedoch eine andere Repräsentation für das eingesetzte Modell verwendet. Anstelle des Rotationswinkel des Backenkollimators und der vier Öffnungswinkel des Kollimators wird das oben definierte Querschnittsrechteck des jeweiligen Strahlenfeldes benützt.

Dieses Rechteck  $R$  kann durch eine Ecke  $R_0$  und die Kantenvektoren  $\mathbf{e}_x$  und  $\mathbf{e}_y$ , die zu seinen Nachbarecken zeigen, vollständig spezifiziert werden. Abb. 5.12 zeigt für die Linearbeschleunigeranlage in Nullstellung, d. h. weder Gantry-, noch Patiententisch-, noch Kollimatorrotationen wurden ausgeführt, die willkürlich festgelegte Anordnung und Ausrichtung von  $R_0$ ,  $\mathbf{e}_x$  und  $\mathbf{e}_y$  und die Aufteilung des Querschnittsrechtecks in Zellen für die Teilstrahlenfelder. Für die spätere Planung werden die Teilstrahlenfelder als ein Paar von Zahlen  $(x, y)$  identifiziert, wobei  $x$  seinen Spaltenindex und  $y$  seinen Zeilenindex darstellt. Beide Indizes beginnen mit Null und werden in Richtung der Kantenvektoren größer. Somit wird das in der Abb. 5.12 markierte Teilstrahlenfeld als  $(1, 3)$  bezeichnet.

Die Ausrichtung der Kantenvektoren  $\mathbf{e}_x$  und  $\mathbf{e}_y$  ist von den gegebenen Gantry-, Patiententisch- und Kollimatorrotationen abhängig und kann mit Hilfe von Rotationsmatrizen folgendermaßen bestimmt werden:

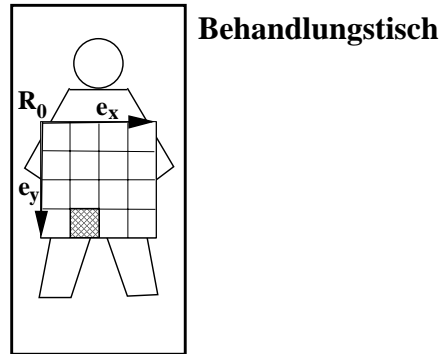


Abbildung 5.12: Querschnitt der Teilstrahlenfelder.

$$\mathbf{e} = \begin{bmatrix} \cos(\tau) & 0 & -\sin(\tau) \\ 0 & 1 & 0 \\ \sin(\tau) & 0 & \cos(\tau) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos(\gamma) & -\sin(\gamma) & 0 \\ \sin(\gamma) & \cos(\gamma) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos(\kappa) & 0 & -\sin(\kappa) \\ 0 & 1 & 0 \\ \sin(\kappa) & 0 & \cos(\kappa) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix}, \quad (5.6)$$

wobei  $\tau$  der Winkel der Tischrotation,  $\gamma$  der Winkel der Gantryrotation und  $\kappa$  der Winkel der Kollimatorrotation ist. Zur Ermittlung der Richtung von  $\mathbf{e} = \mathbf{e}_x$  werden für die Komponenten  $x$ ,  $y$  und  $z$  der Vektor  $(1, 0, 0)^T$  und für die Richtung von  $\mathbf{e} = \mathbf{e}_y$  der Vektor  $(0, 0, -1)^T$  eingesetzt. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass in der Nullstellung der Bestrahlungsanlage  $\mathbf{e}_x$  in Richtung der positiven x-Koordinatenachse und  $\mathbf{e}_y$  in Richtung der negativen z-Koordinatenachse des zugrundeliegenden dreidimensionalen Koordinatensystems (siehe Abb. 5.6) orientiert sind.

Nach der Berechnung der Richtungen von  $\mathbf{e}_x$  und  $\mathbf{e}_y$  muss nur noch – abhängig von der Tumorform – deren jeweilige Länge und  $R_0$  ermittelt werden. Dazu werden im Folgenden die Einheitsvektoren, die dieselbe Richtung wie  $\mathbf{e}_x$  bzw.  $\mathbf{e}_y$  haben als  $\mathbf{e}'_x$  und  $\mathbf{e}'_y$  bezeichnet.

Die Form jedes Strahlenfeldes soll so bestimmt werden, dass der Tumor möglichst eng vom Strahlenfeld umschlossen wird. Mit Hilfe von  $\mathbf{e}'_x$  und  $\mathbf{e}'_y$  kann eine Projektionsebene  $P$  definiert werden, die das gesuchte Projektionsrechteck enthält. Diese Ebene wird durch  $\mathbf{e}'_x$  und  $\mathbf{e}'_y$  aufgespannt. Die gegebene Richtung des Zentralstrahls steht dadurch senkrecht auf dieser Projektionsebene, die folgendermaßen angegeben werden kann:

$$P : x = O + \lambda \mathbf{e}'_x + \mu \mathbf{e}'_y \quad (5.7)$$

Die Projektionsebene soll dabei das Isozentrum  $O = (0, 0, 0)$  der Linearbeschleunigeranlage enthalten. Abb. 5.13 zeigt beispielhaft einen Tumor und seine Projektion auf eine Ebene, die parallel zu  $P$  ist<sup>5</sup>.

<sup>5</sup>Aus Übersichtlichkeitsgründen wird nicht die Projektionsebene  $P$  in dieser Abbildung dargestellt, da sie das Isozentrum enthält und damit direkt durch den Tumor verläuft.

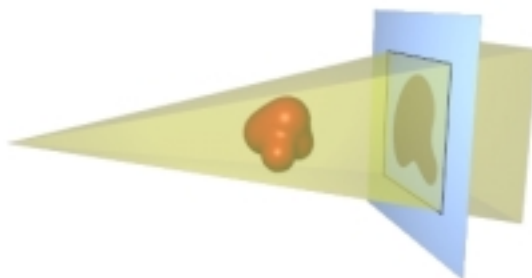


Abbildung 5.13: Projektion eines Tumors auf eine festgelegte Projektionsebene.

Um die Form der Strahlenfelder zu definieren, muss nun das Projektionsrechteck mit den Parametern  $R_0$ ,  $\mathbf{e}_x$  und  $\mathbf{e}_y$  (siehe Abb. 5.12) bestimmt werden. Die Richtungen von  $\mathbf{e}_x$  und  $\mathbf{e}_y$  entsprechen dabei den Richtungen der oben ermittelten Vektoren  $\mathbf{e}'_x$  und  $\mathbf{e}'_y$ . Nur die Länge von  $\mathbf{e}_x$  bzw. von  $\mathbf{e}_y$ , die von der Größe des Tumors abhängen, ist noch unbekannt. Diese Länge kann jedoch sehr einfach durch folgenden Algorithmus ermittelt werden:

Das gesuchte Projektionsrechteck soll so gewählt werden, dass das daraus resultierende Strahlenfeld den Tumor so eng wie möglich umschließt. Um dies zu erreichen, wird der Tumor auf die bekannte Projektionsebene  $P$  mit Hilfe einer Zentralprojektion mit der Strahlenquellposition als Zentrum projiziert. Danach wird das Rechteck so bestimmt, dass es die berechnete Tumorprojektion vollständig umfasst und dabei möglichst klein ist.

Für die Durchführung der Tumorprojektion wird die Menge  $\mathcal{T}$  aller Repräsentanten der Tumorvoxel ermittelt. Jeder Punkt  $T(t_1, t_2, t_3) \in \mathcal{T}$  repräsentiert hierbei einen Voxel. Danach muss nur noch jeder Punkt  $T \in \mathcal{T}$  auf die Projektionsebene  $P$  projiziert werden. Somit ergibt sich der Punkt  $\hat{T}$ . Da  $\hat{T}$  auf der Projektionsebene liegt, kann eine Funktion  $proj()$  folgendermaßen definiert werden:

$$\begin{aligned} proj : \quad \mathbb{R}^3 &\rightarrow \mathbb{R}^2 \\ T(t_1, t_2, t_3) &\rightarrow (\lambda, \mu), \text{ so dass } \hat{T} = O + \lambda \mathbf{e}'_x + \mu \mathbf{e}'_y \end{aligned} \quad (5.8)$$

Daher erhält man für jeden Repräsentanten  $T$  eines Tumorvoxels ein Koordinatenpaar  $(\lambda, \mu)$ , das die Lage von  $\hat{T}$  auf der Ebene  $P$  in einem zweidimensionalen Koordinatensystem mit dem Ursprung  $O$  und den Vektoren  $\mathbf{e}'_x$  und  $\mathbf{e}'_y$  spezifiziert. Für die vollständige Bestimmung der gesuchten Parameter des Projektionsrechtecks müssen nur noch die minimalen und maximalen Werte von  $\lambda$  und  $\mu$  während des Projektionsvorgangs gefunden werden.

$$\begin{aligned}
\lambda_{\min} &= \min\{\lambda : \exists \mu, \text{ so dass } (\lambda, \mu) \in \text{proj}(\mathcal{T})\} \\
\lambda_{\max} &= \max\{\lambda : \exists \mu, \text{ so dass } (\lambda, \mu) \in \text{proj}(\mathcal{T})\} \\
\mu_{\min} &= \min\{\mu : \exists \lambda, \text{ so dass } (\lambda, \mu) \in \text{proj}(\mathcal{T})\} \\
\mu_{\max} &= \max\{\mu : \exists \lambda, \text{ so dass } (\lambda, \mu) \in \text{proj}(\mathcal{T})\}
\end{aligned} \tag{5.9}$$

Es ergibt sich damit für den gesuchten Parameter  $R_0$  die folgende Formel:

$$R_0 = O + \lambda_{\min} \mathbf{e}'_{\mathbf{x}} + \mu_{\min} \mathbf{e}'_{\mathbf{y}}, \tag{5.10}$$

womit die noch verbleibenden Parameter  $\mathbf{e}_{\mathbf{x}}$  und  $\mathbf{e}_{\mathbf{y}}$  ermittelt werden können:

$$\mathbf{e}_{\mathbf{x}} = (\lambda_{\max} - \lambda_{\min}) \mathbf{e}'_{\mathbf{x}} \tag{5.11}$$

$$\mathbf{e}_{\mathbf{y}} = (\mu_{\max} - \mu_{\min}) \mathbf{e}'_{\mathbf{y}} \tag{5.12}$$

Mit diesem Verfahren wird bezüglich der vier Öffnungswinkel des Strahlenfeldes das kleinste Feld ermittelt, das den Tumor bzw. das Planungsvolumen vollständig umschließt. Dennoch muss das Strahlenfeld bei der Verwendung von Teilstrahlen eventuell ein bisschen vergrößert werden, da die Teilstrahlen aufgrund der verwendeten Geräte zur Intensitätsmodulation wie z. B. dem Multi-Leaf-Kollimator fest vorgegebene Ausmaße haben und somit die Größe des insgesamten Strahlenfeldes ein Vielfaches von der Größe der Teilstrahlen sein muss.

## 5.4 Berechnung der Dosis-Koeffizienten

Nach der Auswahl der Einstrahlrichtungen und der anschließenden Modellierung der Strahlenfelder (siehe Abschnitte 5.2 und 5.3) wird in MIPART für jedes Voxel des erstellten Patientenvolumenmodells (siehe Abschnitt 5.1) berechnet, welchen relativen Dosisbeitrag es von den einzelnen Teilstrahlenfeldern erhält. Diese relativen Dosisbeiträge, auch *Dosis-Koeffizienten* genannt, entsprechen den in Abschnitt 4.2 vorgestellten Koeffizienten  $a_{ij} \forall i \in \{1, \dots, m\}, \forall j \in \{1, \dots, n\}$ , die die Dosiswerte darstellen, die das Voxel  $i$  vom Teilstrahlenfeld  $j$  mit einer gegebenen Einheitsintensität erhält.

Die Berechnung dieser Dosis-Koeffizienten ist Aufgabe des für die inverse Planung eingesetzten Dosismodells. Für die Realisierung von MIPART kommen dabei zwei konzeptionell sehr unterschiedliche Dosismodelle zum Einsatz, die wahlweise verwendet werden können und in den beiden folgenden Abschnitten beschrieben werden. Das erste Dosismodell ist ein im Rahmen dieser Arbeit entwickeltes korrektur-basiertes Verfahren, dessen Genauigkeit für das Testen der in Kapitel 4 beschriebenen Konzepte und für vorklinische Studien

(siehe Abschnitt 6.2) ausreichend ist. Dagegen ist das zweite Dosismodell ein effizientes modell-basiertes Verfahren vom Universitätsklinikum Regensburg [12], das die Monte-Carlo-Simulation durchführt und durch seine sehr hohe Genauigkeit sicher eine spätere klinische Anwendbarkeit garantiert.

### 5.4.1 Dosismodell von MIPART

Für die Entwicklung des korrektur-basierten Dosismodells (siehe Abschnitt 2.2.1) wurden vom Klinikum rechts der Isar für den in Abschnitt 3.2.2 vorgestellten Elektronenlinearbeschleuniger Dosismessungen durchgeführt, die Querprofile und Tiefendosiskurven für verschiedene Feldgrößen und Energien von Photonenstrahlen im Phantom bestimmen. Unter der Tiefendosis versteht man dabei die absolute oder die auf einen Normpunkt normierte relative Energiedosis im Phantom oder Patienten entlang des Zentralstrahls des Strahlenfeldes.

Abb. 5.14 zeigt zum besseren Verständnis des folgenden Abschnitts die für diese Dosismessungen verwendeten Abstandsdefinitionen anhand eines zweidimensionalen Beispiels.

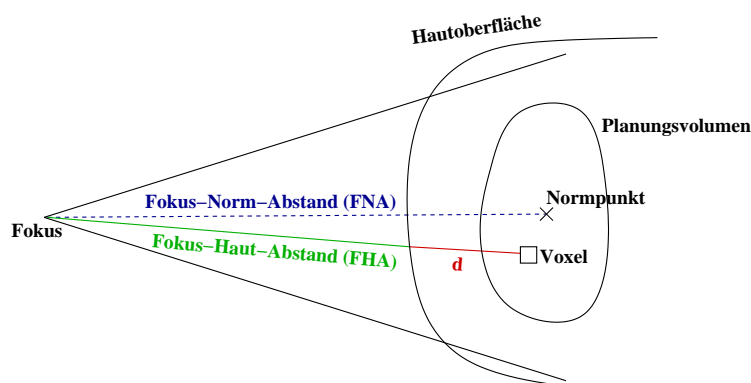


Abbildung 5.14: Abstandsdefinitionen für die Berechnung der Dosiskoeffizienten anhand eines zweidimensionalen Beispiels.

Der Verlauf der Tiefendosiskurven hängt von den Eigenschaften des bestrahlten Mediums (Dichte, Ordnungszahl) sowie von der Strahlenqualität, also der Energie der Photonen und des Photonenenergiespektrums, ab. Darüber hinaus wird dieser Verlauf auch von der Bestrahlungsgeometrie durch folgende Faktoren beeinflusst:

- **Abstandsquadratgesetz**

Perkutane Strahlungsquellen können näherungsweise als Punktquellen beschrieben werden. Bei der Ausbreitung der Strahlung einer punktförmigen Quelle nimmt die Intensität der Strahlung im Vakuum mit dem Quadrat der Entfernung ab (Abstandsquadratgesetz). Die Schwächung des Strahls kann gemäß der Definitionen in Abb. 5.14 mit dem Faktor  $\frac{(FNA)^2}{(FHA+d)^2}$  beschrieben werden.

- **Gewebeabsorption + Streuung**

Die von der Energie abhängige Absorption und Streuung der Photonen in Materie hat ebenso einen Einfluss auf die Tiefendosis. Während die Absorption des primären Photonenstrahlbündels – unabhängig von der Wechselwirkungsart im gesamten bestrahlten Volumen – zu einer Verminderung des primären Photonenflusses in der Tiefe des Phantoms führt, ist die Wirkung der Streuung der Transport von Photonenenergie in andere Bereiche des durchstrahlten Volumens. Durch Streuung entsteht somit sogar in seitlichen Bereichen außerhalb des geometrischen Bestrahlungsvolumens eine Dosisleistung.

Beide Effekte zusammen verursachen einen mit der Tiefe zunehmenden Dosisleistungsverlust auf dem Zentralstrahl. Der Schwächungsfaktor für ein homogenes Gewebe mit der Dicke  $d$  lautet dabei  $e^{-\mu d}$ , wobei die Proportionalitätskonstante  $\mu$  der lineare Schwächungskoeffizient des Gewebes ist.

Abb. 5.15(a) und Abb. 5.15(b) zeigen für den Elektronenlinearbeschleuniger die für ein Wasserphantom gemessenen Tiefendosiscurven für 6 MeV-Photonen bzw. für 15 MeV-Photonen bei einer Feldgröße von  $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$ . Die beiden Kurven sind dabei auf das jeweilige Dosismaximum der Messungen normiert. Im Bereich von der Oberfläche des Wasserphantoms (Wassertiefe = 0 cm) bis zum jeweiligen Dosismaximum wird in beiden Tiefendosiscurven der sogenannte *Aufbaueffekt* ersichtlich. Er entsteht aus dem Wechselspiel der Schwächung des primären Strahlenbündels durch Streuung und Absorption und der Übertragung der Bewegungsenergie der dabei entstehenden Sekundärteilchen auf das Phantommaterial.

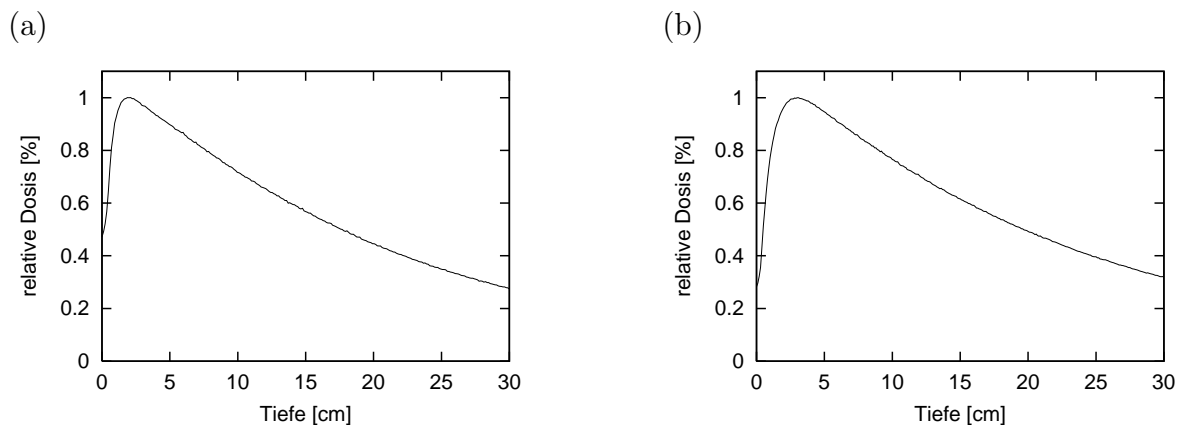


Abbildung 5.15: Tiefendosiskurve für ein Wasserphantom für 6 MeV-Photonen (links) bzw. für 15 MeV-Photonen (rechts) bei einer Feldgröße von  $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$  im Isozentrum.

Aus den Tiefendosiscurven kann das Abstandsquadratgesetz herausgerechnet werden. Die gemessenen Tiefendosiscurven werden dann nach der folgenden Formel durch mathematische Funktionsterme angepasst. Die resultierende Funktion  $t()$  gibt somit für jede Tiefe  $d$

in einem Körper die relative Dosis eines Strahlenfeldes entlang seines Zentralstrahls ohne Berücksichtigung des Abstandsquadratgesetzes zurück:

$$t(d) = (1 - \alpha \exp^{\beta d})(\gamma + \delta \exp^{\epsilon d}), \quad (5.13)$$

wobei der erste Faktor den Aufbaueffekt und der zweite Faktor die Gewebeabsorption beschreibt. Die Parameter  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  und  $\epsilon$  hängen dabei von der Photonenenergie, der Feldgröße und der durchstrahlten Materie ab.

Da die Tiefendosiskurven nur die abgegebene Dosis entlang des Zentralstrahls messen, wurden zur Entwicklung des korrektur-basierten Dosismodells außerdem noch sogenannte *Sternprofile* für offene Strahlenfelder in einer festgelegten Tiefe für unterschiedliche Feldgrößen im Phantom gemessen. Diese Sternprofile zeigen die Querprofile senkrecht zum Zentralstrahl von Strahlenfeldern, die für verschiedene Winkel sternförmig bestimmt werden (siehe Abb. 5.16). Der Verlauf der Querprofile wird einerseits von den geometrischen Verhältnissen wie Strahldivergenz, Fokus-Haut-Abstand und Strahlenquellengröße bestimmt. Andererseits hängt die Form der Profile u. a. von Streufohlen im Strahlerkopf und von der Streuung im bestrahlten Medium und der dadurch bedingten Aufweitung des Strahlenbündels ab.

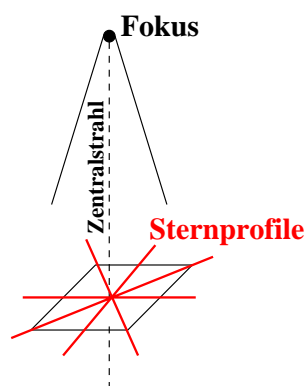


Abbildung 5.16: Schematische Darstellung der Messung von Sternprofilen.

Abb. 5.17(a) und Abb. 5.17(b) zeigen das Querprofil für ein offenes Photonenstrahlenfeld (6 MeV) bei einer Feldgröße von  $10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$  in der Ebene, in der sich das Isozentrum befindet, für die Winkel  $0^\circ$  und  $90^\circ$ . Mit Hilfe dieser Querprofile kann für jeden Ort im Strahlenfeld die relative Dosis des Strahlenfeldes im Vergleich zum Isozentrum – gegebenenfalls durch Interpolation – bestimmt werden.

Man erkennt eindeutig, dass der Elektronenlinearbeschleuniger kein vollständig homogenes Querprofil mit der Form eines Rechteckes erzeugt. Die Intensität des Strahlenfeldes ist an den Rändern niedriger als in der Nähe des Zentralstrahls.

$(x, y)$  sei nun der Ort in der Ebene, in der sich das in Abb. 5.12 definierte Projektionsrechteck des Strahlenfeldes bezüglich der oben definierten Vektoren  $\mathbf{e}_x$  und  $\mathbf{e}_y$  befindet.



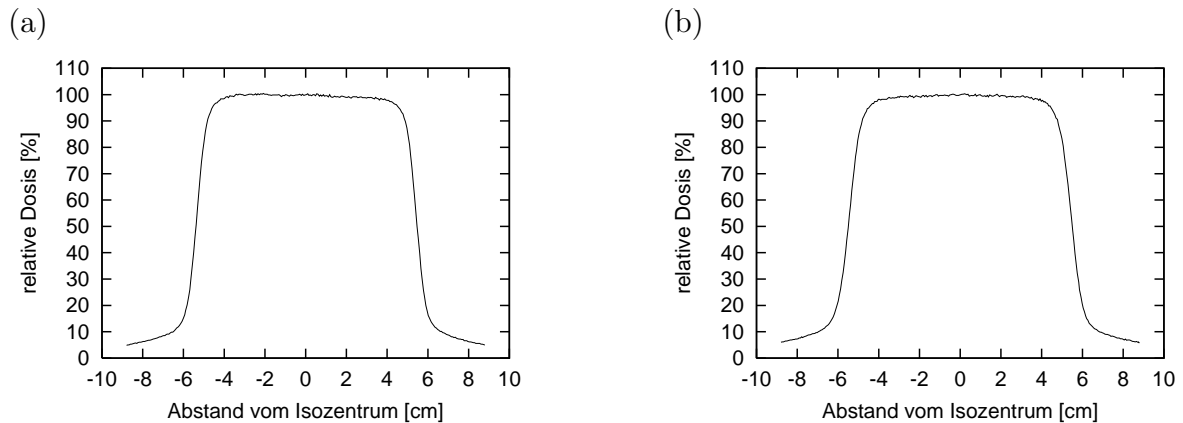


Abbildung 5.17: Sternprofile für  $0^\circ$  (links) bzw. für  $90^\circ$  (rechts) für ein offenes Photonenstrahlenfeld (6 MeV) bei einer Feldgröße von  $10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$ , in einer Tiefe von 10 cm gemessen.

$profile(x, y)$  sei weiter eine Funktion, die die durch die Querprofile gemessene relative Dosis zurückgibt. Dann berechnet das in dieser Arbeit entwickelte Dosismodell die relative Dosis für einen gegebenen Voxel unter Berücksichtigung des Abstandsquadratgesetzes, des Aufbaueffektes, der Absorption und der Streuung durch die folgende Funktion  $relDose()$ :

$$relDose(FHA, d, x, y) = \frac{(FNA)^2}{(FHA + d)^2} (1 - \alpha \exp^{\beta d}) (\gamma + \delta \exp^{\epsilon d}) profile(x, y) \quad (5.14)$$

Abb. 5.18 zeigt schematisch die vom Dosismodell berücksichtigten Schwächungskurven für ein beliebiges Photonenstrahlenfeld.

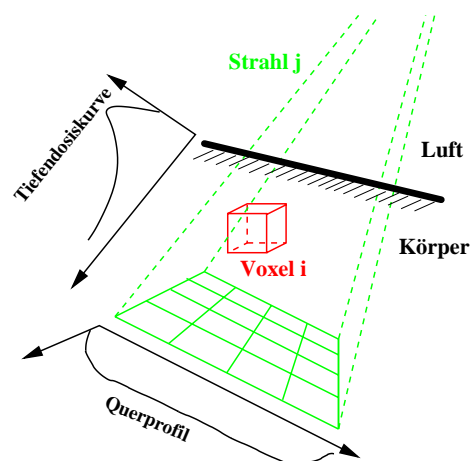


Abbildung 5.18: Schwächung eines Strahlenfeldes.

Nach der Bestimmung der vom Dosismodell berücksichtigten Schwächungsfaktoren können die gesuchten Dosiskoeffizienten berechnet werden. Dafür muss für jedes Voxel

des betrachteten Patientenvolumens ermittelt werden, welchen relativen Dosisbeitrag es von jedem Teilstrahlenfeld erhält. Da Voxel ein diskretes Volumen darstellen, können sie – geometrisch betrachtet – von mehreren Teilstrahlen eines gegebenen Strahlenfeldes getroffen werden.

Zur Vereinfachung wird in unserem Modell ein Voxel nur dann von einem Teilstrahlenfeld getroffen, wenn das Teilstrahlenfeld den Repräsentanten<sup>6</sup> des Voxels enthält. Daraus folgt, dass bei dem Dosismodell von MIPART ein gegebener Voxel von höchstens einem Teilstrahl eines Gesamtstrahlenfeldes Dosisbeiträge erhalten kann. Da die Größe der Voxel bei den Berechnungen sehr viel kleiner als die Teilstrahlenfeldergröße ist, ist diese Vereinfachung zulässig. Nach diesem einfachen Modell erhalten Voxel allerdings auch keine Dosisbeiträge von Teilstrahlen, die das Voxel zwar nicht treffen, aber durch Streustrahlung Dosisbeiträge in diesem Voxel verursachen.

Trotz dieser Einschränkungen erzielt das Dosismodell von MIPART eine Genauigkeit, die zum Testen der für die entwickelten Konzepte (siehe Kapitel 4) mit dem Schwerpunkt auf der mathematischen Methode der Linearen Programmierung zur Dosisoperatorinvertierung ausreicht. Für einen späteren klinischen Einsatz mit Patientenbehandlungen sollte aufgrund der Komplexität physikalischer Wechselwirkungen bei intensitätsmodulierten Strahlenfeldern ein modell-basiertes Dosismodell (siehe Abschnitt 2.2.2) verwendet werden. Ein solches Dosismodell, das auf der Monte-Carlo-Methode beruht, wird im folgenden Abschnitt vorgestellt und kommt ebenfalls in MIPART zum Einsatz.

Der folgende Algorithmus beschreibt, wie in MIPART für ein gegebenes Strahlenfeld bestimmt wird, welcher Teilstrahl einen gegebenen Voxel trifft.

Sei das Strahlenfeld durch die Position der Strahlenquelle  $Q$ , sein Projektionsrechteck  $R$  mit dem Ursprung  $R_0$  und seinen Kantenvektoren  $\mathbf{e}_x$  und  $\mathbf{e}_y$  gegeben, dann können alle Punkte in dem Projektionsrechteck folgendermaßen definiert werden:

$$R : x = R_0 + \chi \mathbf{e}_x + \psi \mathbf{e}_y \quad \forall \chi, \psi \in [0, 1[ \quad (5.15)$$

Sei weiter  $\hat{V}$  die Projektion von dem betrachteten Voxel  $V$  auf die in Abschnitt 5.3 definierte Ebene  $P$ , die das Projektionsrechteck  $R$  enthält, dann wird  $V$  vom gegebenen Strahlenfeld getroffen, wenn in Formel 5.15 für  $\hat{V}$  (anstelle von  $x$ ) ein  $\chi_V$  und ein  $\psi_V \in [0, 1[$  gefunden werden kann. Der gesuchte Index  $(x, y)$  des Teilstrahlenfeldes, das den gegebenen Voxel trifft, kann dann folgendermaßen bestimmt werden:

$$x = \lfloor \chi_V n_x \rfloor \quad (5.16)$$

$$y = \lfloor \psi_V n_y \rfloor, \quad (5.17)$$

---

<sup>6</sup>Der Repräsentant eines Voxel entspricht in MIPART dem Mittelpunkt des Voxels.

wobei  $n_x$  und  $n_y$  die Anzahl der Teilstrahlenfelder in Richtung von  $\mathbf{e}_x$  bzw. von  $\mathbf{e}_y$  sind.

Anschließend wird für dieses Voxel die relative Dosis dieses Teilstrahls von der Strahlenquelle bis zum Voxel nach Formel 5.14 berechnet und abgespeichert. Dafür müssen durch einfache geometrische Berechnungen die Werte der oben definierten Größen  $FHA$  und  $d$  bestimmt werden.

### 5.4.2 Dosismodell von IMCO

Das zweite Dosismodell, das von MIPART eingesetzt wird, beruht auf der Arbeit von Scherer [95] und verwendet die Monte-Carlo-Methode (siehe Abschnitt 2.2.2). Dieses Dosismodell wird vom Universitätsklinikum Regensburg im Rahmen des Projekts IMCO [12] entwickelt.

Für die Berechnung der Dosis-Koeffizienten wird das 3D-Patientenvolumen ebenfalls in  $n$  Voxel mit beliebiger Voxelgröße eingeteilt. Um die Diskretisierung jedes Strahlenfeldes in Teilstrahlen vorzunehmen, wird jeweils eine *Strahlmodulationsebene* benutzt, die der in MIPART verwendeten Querschnittsebene (siehe Abb. 5.12) ähnlich ist. Danach berechnet die Monte-Carlo-Simulation für jedes Voxel den sogenannten *inversen Kernel* [47], der angibt, welche Teilstrahlen eines Strahlenfeldes zur Energieabgabe in dem jeweilig betrachteten Voxel beitragen. Dies geschieht dadurch, dass die Photonen und deren Sekundärteilchen, die zu einer Energieabgabe in einem bestimmten Voxel  $V$  führen, bis zu den jeweiligen Teilstrahlen zurückverfolgt und in dem inversen Kernel dieses Voxels  $V$  gespeichert werden. Abb. 5.19 zeigt zur Veranschaulichung einen ermittelten Kernel, der die Depositionsenergie aller Teilstrahlenfelder eines gewählten Strahlenfeldes für ein festgelegtes Voxel bei einer Photonenenergie von 6 MeV angibt [47].

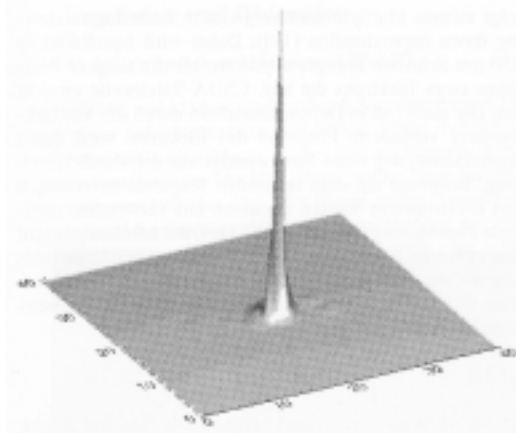


Abbildung 5.19: Inverser Kernel für einen gegebenen Voxel und für ein beliebiges Strahlenfeld bei einer Photonenenergie von 6 MeV.

## 5.5 Ermittlung der Teilstrahlengewichte

Die Dosis  $d_i$ , die ein Voxel  $i$  von  $n$  Teilstrahlenfeldern mit gegebenen Gewichten  $x_j \geq 0 \quad \forall j \in \{1, \dots, n\}$  erhält, ist die folgende (siehe Abschnitt 4.2):

$$d_i = \sum_{j=1}^n d_{ij} = a_{i1}x_1 + \dots + a_{in}x_n, \quad (5.18)$$

wobei  $d_{ij}$  die Dosis ist, die im Voxel  $i$  vom Teilstrahlenfeld  $j$  appliziert wird und  $a_{ij}$  die vom eingesetzten Dosismodell ermittelten Dosis-Koeffizienten sind (siehe Abschnitt 5.4).

Für die inverse Planung von Bestrahlungsbehandlungen, bei der die Teilstrahlengewichte  $x_j$  mit Hilfe der Linearen Programmierung bestimmt werden sollen, wird die zugelassene Dosis für jedes Voxel  $i$  auf das Intervall  $[d_i^{lb}, d_i^{ub}]$  beschränkt. Dabei können Voxel derselben Körperstruktur unterschiedliche Werte für die Dosisschranken erhalten, wenn Dosis-Volumen-Constraints vom Arzt vorgegeben werden. Die beiden Heuristiken, die zur Aufteilung der Voxel in die für die Dosis-Volumen-Constraints benötigten Teilvolumina verwendet werden, wurden in Abschnitt 4.5 beschrieben. Somit gilt nach dieser Aufteilung für jedes Voxel  $i$  die folgende Doppelungleichung:

$$d_i^{lb} \leq a_{i1}x_1 + \dots + a_{in}x_n \leq d_i^{ub}, \quad (5.19)$$

wobei  $d_i^{lb}$  die konstante untere Dosisschranke und  $d_i^{ub}$  die konstante obere Dosisschranke des Voxels  $i$  sind.

Da für jedes Voxel des in Abschnitt 5.1 erstellten Volumenmodells des Patienten eine lineare Doppelungleichung nach Formel 5.19 aufgestellt werden kann, wird das inverse Bestrahlungsplanungsproblem in das folgende System linearer Ungleichungen überführt:

$$\begin{aligned} V_1 : d_1^{lb} &\leq a_{11}x_1 + \dots + a_{1n}x_n &&\leq d_1^{ub} \\ & &&\dots \\ V_i : d_i^{lb} &\leq a_{i1}x_1 + \dots + a_{in}x_n &&\leq d_i^{ub} \\ & &&\dots \\ V_m : d_m^{lb} &\leq a_{m1}x_1 + \dots + a_{mn}x_n &&\leq d_m^{ub} \end{aligned} \quad (5.20)$$

Abb. 5.20 zeigt das in Voxel unterteilte Patientenvolumen und beispielhaft den Voxel  $i$ , der von dem Teilstrahlenfeld  $j$  einen Dosisbeitrag erhält. Die für dieses Voxel resultierende Ungleichung ist ebenfalls in Abb. 5.20 dargestellt.

Es ist offensichtlich, dass die Anzahl der Doppelungleichungen ( $m$ ) genau der Anzahl der Voxel entspricht. Ebenso ist die Anzahl der zu optimierenden Variablen ( $n$ ) gleich der

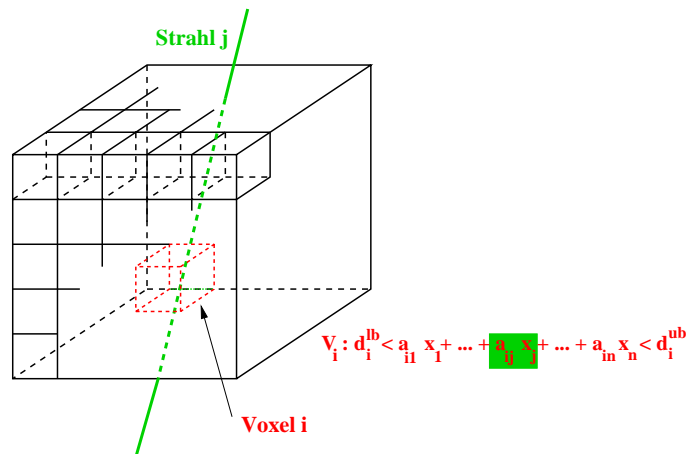


Abbildung 5.20: Veranschaulichung der Überführung des inversen Bestrahlungsplanungsproblem in ein System linearer Ungleichungen.

Summe der zu bestimmenden Teilstrahlengewichte. Das lineare Ungleichungssystem kann auch in Matrixnotation folgendermaßen geschrieben werden:

$$\mathbf{d}^{lb} \leq \mathbf{A}\mathbf{x} \leq \mathbf{d}^{ub}, \quad (5.21)$$

wobei  $\mathbf{d}^{lb} = (d_1^{lb}, \dots, d_m^{lb})^T$ ,  $\mathbf{d}^{ub} = (d_1^{ub}, \dots, d_m^{ub})^T$  Spaltenvektoren der unteren und oberen Dosissschranken und  $\mathbf{A} = (a_{ij})$  die Matrix der Dosis-Koeffizienten darstellen.

Bei automatischer Optimierung ausgewählter Dosissschranken (siehe Abschnitt 4.6) werden in dieses lineare Ungleichungssystem zusätzliche Variablen eingeführt.

Wenn es  $n_p$  automatisch zu minimierende obere Dosissschranken von kritischen Strukturen gibt, so ergibt sich für jedes Voxel  $i \in \{1, \dots, m\}$  mit der variablen oberen Dosissschranke  $p \in \{1, \dots, n_p\}$  die folgende lineare Doppelungleichung:

$$V_i : d_i^{lb} \leq a_{i1}x_1 + \dots + a_{in}x_n \leq s_p^{min}, \quad (5.22)$$

wobei  $s_p^{min}$  die variable obere Dosissschranke darstellt, die minimiert werden soll.

Die Doppelungleichung aus Formel 5.22 wird mathematisch umgeformt, da der Spaltenvektor  $\mathbf{d}^{ub}$  aus Formel 5.21 nur konstante Elemente enthalten darf, und wird in die beiden folgenden linearen Ungleichungen aufgeteilt, um eine Minimierung der Variablen  $s_p^{min}$  mit Hilfe der Zielfunktion (siehe unten) zu ermöglichen:

$$d_i^{lb} \leq a_{i1}x_1 + \dots + a_{in}x_n \quad (5.23)$$

$$a_{i1}x_1 + \dots + a_{in}x_n - s_p^{min} \leq 0 \quad (5.24)$$

Analog ergeben sich für jedes Voxel  $i \in \{1, \dots, m\}$  eines Planungsvolumens mit einer zu maximierenden unteren Dosissschranke  $q \in \{1, \dots, n_q\}$  für insgesamt  $n_q$  variable untere Dosissschranken die beiden folgenden linearen Ungleichungen:

$$a_{i1}x_1 + \dots + a_{in}x_n \leq d_i^{ub} \quad (5.25)$$

$$0 \leq a_{i1}x_1 + \dots + a_{in}x_n - s_q^{max} \quad (5.26)$$

Für die Vermeidung von Dosissspitzen im gesunden Gewebe wurden im Abschnitt 4.6 zwei Lösungskonzepte entwickelt. Das zweite Konzept – die Minimierung des maximalen Strahlengewichts – führt mit  $g_{max}$  eine weitere Variable ein, die das maximale Teilstrahlengewicht darstellt, und erweitert das lineare Ungleichungssystem um die folgenden Ungleichungen:

$$\begin{aligned} x_1 \leq g_{max} &\Rightarrow x_1 - g_{max} \leq 0 \\ x_2 \leq g_{max} &\Rightarrow x_2 - g_{max} \leq 0 \\ &\dots \\ x_n \leq g_{max} &\Rightarrow x_n - g_{max} \leq 0 \end{aligned} \quad (5.27)$$

Um das resultierende Ungleichungssystem zu lösen, verwendet MIPART den kommerziellen LP-Solver<sup>7</sup> *Cplex* von der Firma *Ilog*. *Cplex* bietet dafür zwei Lösungsalgorithmen an, den *Simplex-Algorithmus* [13] und den *Barrier-Algorithmus* [65].

Zur Lösung des linearen Ungleichungssystems durch *Cplex* müssen neben den in Abschnitt 5.4 berechneten Dosis-Koeffizienten, die die Matrix  $\mathbf{A} = (a_{ij}) \forall i \in \{1, \dots, m\}, \forall j \in \{1, \dots, n\}$  enthält, weitere Koeffizienten für die eingeführten Variablen zur Minimierung des maximalen Strahlengewichts und zur Minimierung bzw. Maximierung von Dosissschranken bestimmt werden, die geeignet in einer einzigen Matrix  $\mathbf{L}$  dem LP-Solver *Cplex* übergeben werden müssen.

Aufgrund der unterschiedlichen mathematischen Formulierung der Ungleichungen für konstante und variable Dosissschranken (siehe Formeln 5.19, 5.23 - 5.26) wird die komplette Dosis-Koeffizienten-Matrix  $\mathbf{A}$  in die folgenden Teilmatrizen aufgeteilt:

- **Matrix für konstante untere und obere Dosissschranken**

Sei  $m_1$  die Anzahl der Voxel mit einer festen unteren und oberen Dosissschranke, dann wird laut Formel 5.19 für die sich ergebenden Doppelungleichungen die Matrix  $\mathbf{A}_1 = (a_{ij}) \forall i \in \{1, \dots, m_1\}, \forall j \in \{1, \dots, n\}$  benötigt, die für diese Voxel die berechneten Dosis-Koeffizienten enthält.

---

<sup>7</sup>Software zum Lösen von linearen (Un-)Gleichungssystemen.

- **Matrix für variable untere Dosisschranken**

Gemäß der Formeln 5.25 und 5.26 ist für eine Anzahl von  $m_2$  Voxeln mit einer variablen unteren Dosisschranke für die jeweils sich ergebenden Paare von linearen Ungleichungen die Matrix  $\mathbf{A}_2 = (a_{ij}) \forall i \in \{m_1 + 1, \dots, m_1 + m_2\}, \forall j \in \{1, \dots, n\}$  mit den entsprechenden Dosis-Koeffizienten erforderlich.

- **Matrix für variable obere Dosisschranken**

Analog zur Matrix  $\mathbf{A}_2$  muss für eine Anzahl von  $m_3$  Voxeln mit einer variablen oberen Dosisschranke gemäß der Formeln 5.23 und 5.24 für die jeweils resultierenden Paare von linearen Ungleichungen die Matrix  $\mathbf{A}_3 = (a_{ij}) \forall i \in \{m_1 + m_2 + 1, \dots, m_1 + m_2 + m_3 (= m)\}, \forall j \in \{1, \dots, n\}$  mit den entsprechenden Dosis-Koeffizienten bestimmt werden.

Für die Variablen  $s_i^{min} \forall i \in \{1, \dots, n_p\}$ , die zur Minimierung variabler oberer Dosisschranken eingeführt wurden, muss laut Formel 5.24 die Matrix  $\mathbf{S}^{min} = (s_{ij}) \forall i \in \{1, \dots, m_2\}, \forall j \in \{1, \dots, n_p\}$  bestimmt werden, die die folgende Form hat:

$$\mathbf{S}^{min} = \begin{bmatrix} -1 & 0 & \vdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ -1 & 0 & \vdots & \vdots \\ 0 & -1 & \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \vdots & -1 & \vdots & \vdots \\ \vdots & 0 & \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & -1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \vdots & -1 \end{bmatrix} \quad (5.28)$$

Die Anzahl der Werte -1 in den jeweiligen Spalten entspricht dabei der Anzahl der Voxel, die dieselbe variable obere Dosisschranke haben, d. h. die im selben Teilvolumen einer gewissen kritischen Struktur liegen, das eine zu minimierende Dosisschranke besitzt.

Analog dazu muss für die Variablen  $s_i^{max} \forall i \in \{1, \dots, n_q\}$ , die zur Maximierung variabler unterer Dosisschranken in das lineare Ungleichungssystem aufgenommen worden sind, nach Formel 5.26 die Matrix  $\mathbf{S}^{max} = (s_{ij}) \forall i \in \{1, \dots, m_3\}, \forall j \in \{1, \dots, n_q\}$  ermittelt werden.

Für die Minimierung des maximalen Strahlengewichts  $g_{max}$  müssen als Koeffizienten für  $g_{max}$  durch die Einführung neuer Ungleichungen nach Formel 5.27  $n$  Elemente mit dem

Wert -1 angegeben werden. Zur Vereinfachung wird der folgende Vektor  $\mathbf{g}$ , der diese Elemente enthält, in der Matrix  $\mathbf{L}$  eingesetzt.

$$\mathbf{g} = \begin{bmatrix} -1 \\ \vdots \\ -1 \end{bmatrix} \quad (5.29)$$

Außerdem erhalten die Variablen für die Teilstrahlengewichte  $(x_1, \dots, x_n)$  nach Formel 5.27 eine Einheitsmatrix  $\mathbf{E}$  mit  $n \times n$  Elementen als Koeffizienten, so dass die komplette Matrix  $\mathbf{L}$ , die dem LP-Solver Cplex übergeben wird, mit  $(m_1 + 2m_2 + 2m_3 + n) \times (n + n_p + n_q + 1)$  Elementen folgendermaßen lautet:

$$\mathbf{L} = \begin{bmatrix} \mathbf{A}_1 & \mathbf{O} & \mathbf{O} & \mathbf{o} \\ \mathbf{A}_2 & \mathbf{O} & \mathbf{O} & \mathbf{o} \\ \mathbf{A}_2 & \mathbf{S}^{min} & \mathbf{O} & \mathbf{o} \\ \mathbf{A}_3 & \mathbf{O} & \mathbf{O} & \mathbf{o} \\ \mathbf{A}_3 & \mathbf{O} & \mathbf{S}^{max} & \mathbf{o} \\ \mathbf{E} & \mathbf{O} & \mathbf{O} & \mathbf{g} \end{bmatrix}, \quad (5.30)$$

wobei die Matrizen der ersten Spalte von  $\mathbf{L}$  alle Koeffizienten der Variablen  $(x_1, \dots, x_n)$ , die Matrizen der zweiten Spalte die Koeffizienten der Variablen  $(s_1^{min}, \dots, s_{n_p}^{min})$ , die Matrizen der dritten Spalte die Koeffizienten der Variablen  $(s_1^{max}, \dots, s_{n_q}^{max})$  und die Vektoren der vierten Spalte die Koeffizienten der Variable  $g_{max}$  darstellen. Die Matrizen  $\mathbf{O}$  sind dabei Nullmatrizen mit den entsprechenden Dimensionen und die Vektoren  $\mathbf{o}$  sind Nullvektoren mit einer entsprechenden Anzahl von Nullelementen, die gleich der Anzahl der Zeilen der Matrizen in der jeweiligen Zeile der Matrix  $\mathbf{L}$  sind.

Nach der Übergabe von  $\mathbf{L}$ , die alle Koeffizienten des zu lösenden Ungleichungssystem enthält, verbleibt nur noch die Aufgabe, eine geeignete Zielfunktion zur Optimierung aufzustellen, die aus der Anzahl der möglichen Lösungen bzw. Behandlungsplänen den optimalen Behandlungsplan zu ermitteln.

In MIPART werden dazu die folgenden linearen Optimierungsziele zur Ermittlung optimaler Behandlungspläne berücksichtigt:

### 1. Minimierung der mittleren Voxeldosis:

Die mittlere Voxeldosis ist definiert durch  $\frac{1}{n} \sum_{i=1}^m d_i$ , wobei  $d_i = \sum_{j=1}^n a_{ij} x_j$  die Dosis im Voxel  $i$  darstellt, und kann über die Zielfunktion  $f_1(x) = \sum_{i=1}^m d_i$  minimiert werden.



## 2. Minimierung des maximalen Strahlengewichts:

Das maximale Strahlengewicht ist definiert durch  $\max_j x_j$  und kann durch die oben eingeführte Variable  $g_{max}$  und hinzugefügten linearen Ungleichungen (siehe Formel 5.27) über die Zielfunktion  $f_2(x) = x_{max}$  minimiert werden.

## 3. Optimierung variabler Dosisschranken:

Obere variable Dosisschranken für Voxel kritischer Strukturen und untere variable Dosisschranken für Voxel des Planungsvolumens können durch die oben eingeführten Variablen  $(s_1^{min}, \dots, s_{n_p}^{min})$  und durch die Variablen  $(s_1^{max}, \dots, s_{n_q}^{max})$  über die Zielfunktion  $f_3(x) = \sum_{p=1}^{n_p} s_p^{min} - \sum_{q=1}^{n_q} s_q^{max}$  optimiert werden.

Diese drei Optimierungsziele können in der folgenden Zielfunktion  $f(x)$  kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.3), die zur Optimierung dieser Ziele minimiert werden muss. Damit wird aus der Menge der möglichen Lösungen bzw. Bestrahlungsplänen der – bezüglich der soeben aufgezählten Optimierungsziele – optimale Bestrahlungsplan ausgewählt.

$$f(x) = \alpha \cdot \sum_{i=1}^m d_i + \beta \cdot g_{max} + \gamma \cdot \sum_{p=1}^{n_p} s_p^{min} - \delta \cdot \sum_{q=1}^{n_q} s_q^{max} \quad (5.31)$$

Die Gewichtungsfaktoren  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  und  $\delta$ , die angeben, mit welcher Priorität das jeweilige Optimierungsziel verfolgt werden soll, können vom Benutzer von MIPART frei gewählt werden. In der Praxis ergeben sich hierfür schnell Erfahrungswerte für die unterschiedlichen Tumorentitäten.

## 5.6 Evaluierung des Zwischenplans

Nach der Berechnung des abstrakten Zwischenplans, der die berechneten Gewichte der Teilstrahlen für die einzelnen Strahlenfelder enthält (siehe Abschnitt 4.1), stehen in MIPART für die Evaluierung dieses Zwischenplans mehrere Möglichkeiten zur Verfügung:

Die sogenannte *Beam's Eye View* zeigt für jedes Strahlenfeld zur Veranschaulichung der ermittelten Strahlengewichte den Querschnitt des betreffenden Strahlenfeldes, der durch den Schnitt des Strahlenfeldes mit einer Ebene entsteht, auf der die Richtung des Zentralstrahls senkrecht steht (siehe Abb. 5.12). In diesem Querschnitt formen die verschiedenen Teilstrahlen für den Kollimator des in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen Elektronenlinearbeschleunigers ein Gitter von rechteckigen Zellen, das in der *Beam's Eye View* dargestellt ist. Die Höhe der Gewichte der Teilstrahlen wird dabei durch verschiedene Helligkeitsstufen visualisiert. Je größer die Gewichte sind, desto heller werden die jeweiligen rechteckigen Zellen angezeigt. Es können zusätzlich auch die Zahlenwerte ein- und ausgeblendet werden.

Ferner besteht die Möglichkeit, die auf diese Querschnittsebene projizierten Körperstrukturen darstellen zu lassen, um damit einen Eindruck zu vermitteln, welche Teilstrahlen zur Schonung von strahlensensiblen Risikoorganen weniger gewichtet sind. Abb. 5.21(a) und Abb. 5.21(b) zeigen beispielhaft für den in Abb. 5.2 vorgestellten Prostatapatienten die Beam's Eye View eines beliebig ausgewählten Strahlenfeldes ohne bzw. mit Anzeigen der Zahlenwerte für die ermittelten Teilstrahlengewichte.

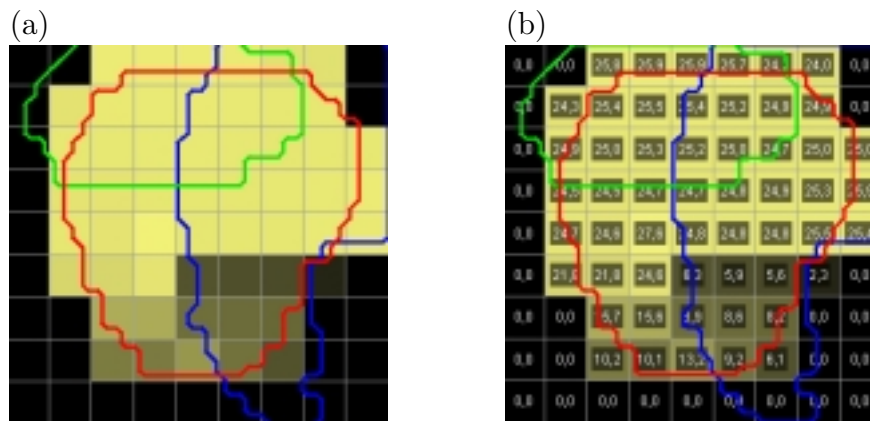


Abbildung 5.21: Beam's Eye View eines beliebig ausgewählten Strahlenfeldes ohne (links) bzw. mit Anzeigen (rechts) der Zahlenwerte der ermittelten Teilstrahlengewichte für einen Prostatapatienten.

Zur Analyse der Dosisverteilung, die durch die ermittelten Teilstrahlengewichte im Patienten bewirkt wird, können in MIPART Dosis-Volumen-Histogramme, Isodosislinien und Isodosisoberflächen angezeigt werden. Dabei gibt das Dosis-Volumen-Histogramm einer gegebenen Körperstruktur für die einzelnen Kurvenpunkte an, welches Volumen dieser Körperstruktur mindestens eine bestimmte Dosis erhält. Daher kann mit Hilfe dieser Histogramme sehr gut überprüft werden, ob die vom Arzt geforderten Dosisstrahlen bzw. Dosis-Volumen-Constraints für die einzelnen Körperstrukturen eingehalten werden konnten (siehe Abschnitt 3.1.3). Abb. 5.22 zeigt anhand eines Beispielplans für den soeben genannten Prostatapatienten die Dosis-Volumen-Histogramm-Kurven (DVH-Kurven) für das Planungsvolumen und die beiden Risikoorgane.

Da Dosis-Volumen-Histogramme aber keine räumliche Information über die Dosisverteilung angeben, können in MIPART Isodosislinien und Isodosisoberflächen für beliebige Dosiswerte dargestellt werden. Isodosislinien umranden in den vorhandenen Patientenschichtbildern die Bereiche, die mindestens eine festgelegte Dosis erhalten (siehe Abschnitt 3.1.3). Analog umhüllen die Isodosisoberflächen das Volumen, das mindestens eine bestimmte Dosis erhält. Um verschiedene Behandlungspläne mit unterschiedlich geforderten absoluten Dosiswerten vergleichen zu können, werden die Isodosislinien bzw. -oberflächen oft bezüglich eines bestimmten Dosiswertes (z. B. Dosis in einem Referenzpunkt) normiert und somit relativ in Prozentzahlen angegeben. Abb. 5.23(a) zeigt beispielhaft für den Prostatapatienten die 95%-Isodosislinie in gelber Farbe in einem re-

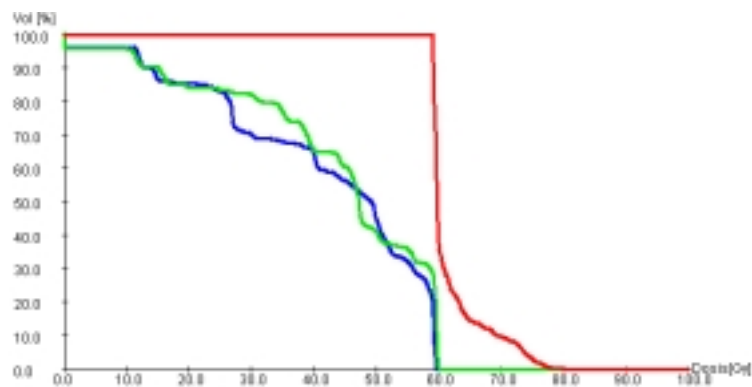


Abbildung 5.22: Dosis-Volumen-Histogramme für das Planungsvolumen (rot), die Blase (grün) und den Enddarm (blau) für einen Prostatapatienten.

präsentativen Schichtbild. In Abb. 5.23(b) ist für das dreidimensionale Oberflächenmodell des Planungsvolumens dieses Patienten die 95%-Isodosisoberfläche halbtransparent in gelber Farbe dargestellt. In der klinischen Praxis wird vor allem die Visualisierung der Isodosislينien eingesetzt, um sich einen verlässlichen Eindruck über die räumliche Dosisverteilung in den einzelnen Patientenschichtbildern zu verschaffen und somit eventuelle Dosispitzen im gesunden Gewebe zu erkennen.

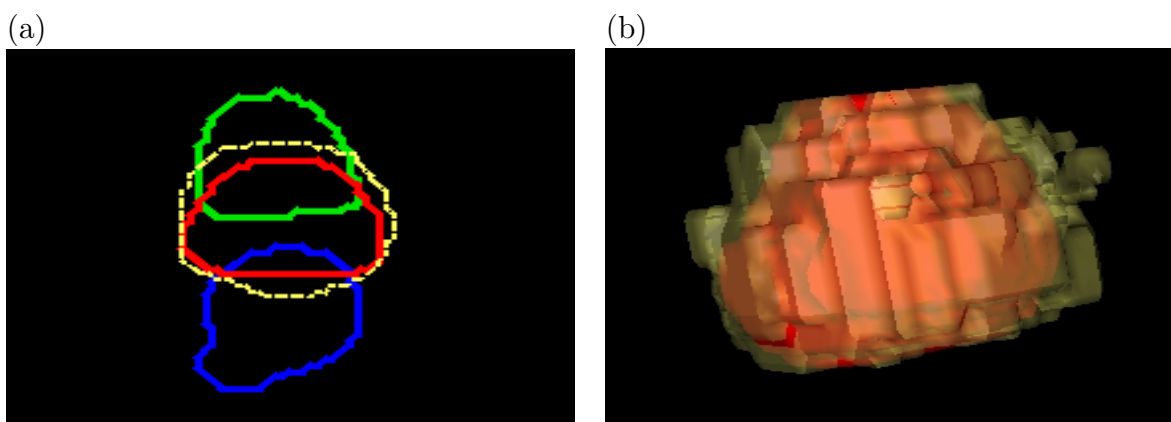


Abbildung 5.23: 95%-Isodosislينie (gelb) in einem repräsentativen Schichtbild (links) bzw. 95%-Isodosisoberfläche (gelb halbtransparent), die die Oberfläche des Planungsvolumens eines Prostatapatienten umhüllt (rechts).

## 5.7 Erstellung eines ausführbaren Plans

Zur Bestrahlungsbehandlung der Tumorpatienten muss der durch MIPART ermittelte abstrakte Zwischenplan in einen Plan überführt werden, der durch den in Abschnitt 3.2.2 vorgestellten Elektronenlinearbeschleuniger ausführbar ist. Linearbeschleuniger werden technisch so ausgelegt, dass die von ihnen erzeugten Strahlenfelder möglichst homogen

sind. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die Planung und Therapie mit offenen Strahlenfeldern. Um jedoch intensitätsmodulierte Strahlenfelder zu applizieren, stehen entweder Kompensatoren oder Multi-Leaf-Kollimatoren zur Verfügung (siehe Abschnitt 1.2).

Zur Erstellung von Kompensatoren stellt das kommerzielle Planungssystem TMS der Firma MDS Nordion eine Schnittstelle zur Verfügung, die die ermittelten Teilstrahlengewichte importiert und die eingelesenen Daten in eine Steuerungsdatei für eine Maschine zum Fräsen der jeweiligen Kompensatoren überführt. Abb. 5.24 zeigt die Gussform zur Herstellung eines Kompensators. Da jedoch die Erstellung von individuellen Kompensatoren sowohl material- als auch sehr zeitaufwändig ist, werden die von MIPART berechneten abstrakten Zwischenpläne in Pläne transformiert, die durch den in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen Multi-Leaf-Kollimator ausgeführt werden können.

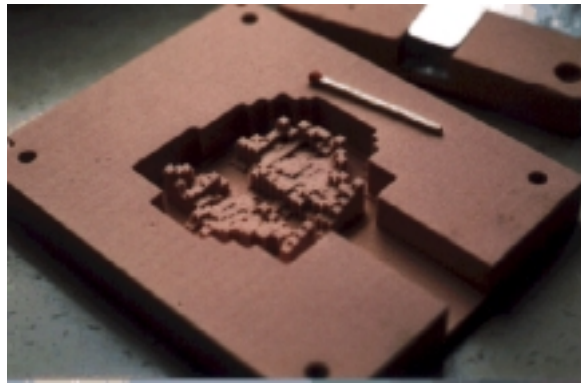


Abbildung 5.24: Gussform zur Herstellung eines Kompensators.

Für den Einsatz von Multi-Leaf-Kollimatoren stehen zwei unterschiedliche Techniken zur Applikation von intensitätsmodulierten Strahlenfelder zur Verfügung [19]. Bei der sogenannten *Step-and-Shoot-Methode* wird die Intensitätsverteilung des jeweiligen Strahlenfeldes durch die Überlagerung von einer Anzahl von irregulär geformten Strahlenfeldern, den sogenannten *Segmenten* erzeugt, die teilweise überlappende Feldbereiche haben. Der Strahl wird dabei für eine bestimmte Einstrahlrichtung immer abgeschaltet, während die Lamellen des Multi-Leaf-Kollimators für das nächste Segment eingestellt werden. Abb. 5.25 verdeutlicht diesen Sachverhalt an einem einfachen Beispiel.

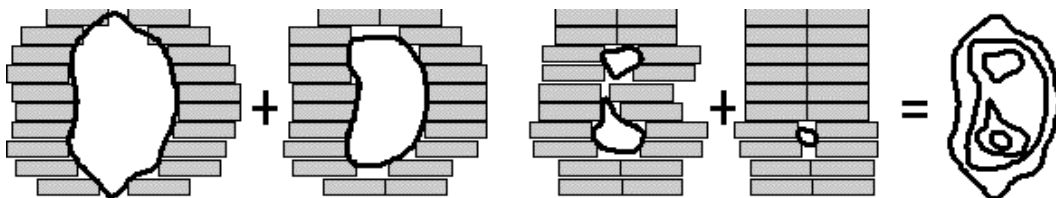


Abbildung 5.25: Step-And-Shoot-Methode zur Erzeugung von Multi-Leaf-Kollimator-Sequenzen.

Bei der *dynamischen Methode* bleibt der Strahl eingeschaltet, während sich die Lamellen bewegen, um die notwendigen Segmente für die Intensitätsverteilung zu erzeugen [94].

Abb. 5.26 zeigt beispielhaft den Ablauf der dynamischen Methode zur Erzeugung derselben Fluenzverteilung wie in Abb. 5.25.

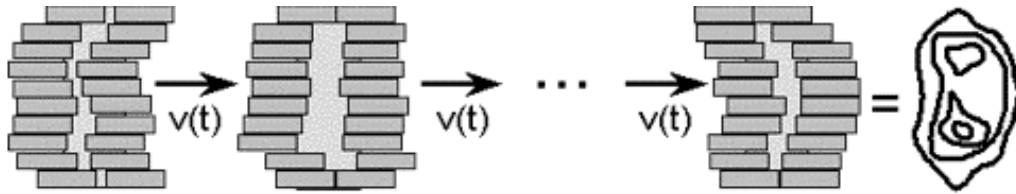


Abbildung 5.26: Dynamische Methode zur Erzeugung von Multi-Leaf-Kollimator-Segmenten.

Für die Realisierung der Step-and-Shoot-Methode wird das kommerzielle Softwaresystem IMFAST der Firma Siemens eingesetzt. IMFAST beruht auf der Arbeit von Alfredo und Siochi [8]. Durch die Auswahl von verschiedenen Parametern kann Einfluss auf die Anzahl der entstehenden Segmente genommen werden. Dies beinhaltet z. B. die Anzahl zulässiger, diskreter Werte, die die Teilstrahlenfelder als Gewichte annehmen dürfen oder die Berücksichtigung von technischen Eigenheiten des eingesetzten Multi-Leaf-Kollimators.

Da es bei der Erstellung der Segmente aus den jeweiligen Intensitätsmatrizen zu Abweichungen im Vergleich zu den ursprünglichen Intensitätsmatrizen kommen kann, muss die endgültige Beurteilung der Dosisverteilung für eine Behandlung des Patienten nach diesem Schritt erfolgen. Vor allem, wenn die Anzahl der Segmente aus klinischen Gründen klein gehalten werden soll, besteht die Gefahr, dass größere Dosisabweichungen im Vergleich zum abstrakten Zwischenplan auftreten. Erste Erfahrungen mit IMFAST im Klinikum rechts der Isar in München zeigen aber, dass sich meist mit sechs bis acht Segmenten pro Strahlenfeld die ursprüngliche Intensitätsmatrix gut nachbilden läßt.

Dadurch dass MIPART Schnittstellen zu den klinisch zugelassenen Softwaresystemen TMS und IMFAST zur Verfügung stellt, kann der gesamte Ablauf der Strahlentherapie (siehe Abschnitt 3.1) – von der Bestimmung der Tumorausbreitung über die inverse Bestrahlungsplanung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder durch MIPART bis hin zur Bestrahlungsbehandlung – im Klinikum rechts der Isar durchgeführt werden. Die Verifikation der ermittelten Behandlungspläne, die den letzten Schritt vor der Bestrahlungsbehandlung darstellt (siehe Abschnitt 3.1.4), wird in diesem Zusammenhang von den Medizinphysikern des Klinikum rechts der Isar mit Hilfe von Phantommessungen durchgeführt.



# Kapitel 6

## Evaluiierung von MIPART

Dieses Kapitel evaluiert die Leistungsfähigkeit des im letzten Kapitel vorgestellten inversen Planungssystems MIPART. In Abschnitt 6.1 werden dafür zuerst anhand von realen Patientendatensätzen des Klinikums rechts der Isar die in MIPART eingeflossenen Konzepte und Ansätze (siehe Kapitel 4) getrennt auf ihre Durchführbarkeit überprüft.

Danach werden in Abschnitt 6.2 für die in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen Tumorentitäten repräsentativ jeweils zwei reale Patientendatensätze des Klinikums rechts der Isar ausgewählt, bei denen die konventionelle Planung deutlich an ihre Grenzen stößt und für die sich deswegen die inverse Planung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder sehr gut eignet. Durch die strenge Vorgabe ärztlicher Dosissschranken bzw. Dosis-Volumen-Constraints für diese Patientenfälle soll geprüft werden, ob MIPART in der Lage ist, Behandlungspläne zu erzeugen, die praxisrelevante Anforderungen erfüllen und mittelfristig die klinische Anwendbarkeit der intensitätsmodulierten Strahlentherapie mit MIPART ermöglichen.

Abschließend wird in Abschnitt 6.3 dieses Kapitels ein Vergleich der durch MIPART erzielbaren Behandlungspläne mit zwei anderen inversen Bestrahlungsplanungssystemen durchgeführt, die beide als Methode zur Invertierung des Dosisoperators (siehe Abschnitt 2.3) das Gradientenverfahren einsetzen. Das erste System ist das kommerzielle Programm Helax-TMS der Firma MDS Nordion [75], dessen klinische Anwendbarkeit im Klinikum rechts der Isar in München getestet wird. Das akademische inverse Bestrahlungsplanungssystem IKO [48], das im Universitätsklinikum Regensburg entwickelt wird, ist das zweite System, dessen Leistungsfähigkeit mit der von MIPART in dieser Arbeit verglichen wird.

## 6.1 Tests der entwickelten Konzepte

### 6.1.1 Priorisierung von Körperstrukturen

Eines der größten Probleme bei der inversen Bestrahlungsplanung für die perkutane Strahlentherapie ist die räumliche enge Nähe oder sogar Überlappung vom Planungsvolumen und strahlensensiblen Risikoorganen (siehe Abschnitt 1.4). Dadurch dass bei der Strahlenbehandlung auf dem Weg des Strahls zum Tumor auch Dosis an gesundes, durchstrahltes Gewebe vor und hinter dem Tumor abgibt, ist ein sehr steiler Dosisabfall zwischen Tumorgewebe und Gewebe von Risikoorganen oft nicht möglich. Bei der Verwendung der Linearen Programmierung stellt sich dann das Problem, dass bei der Verletzung der Dosissschranke nur eines einzigen Voxels keine Lösung für das Bestrahlungsplanungsproblem zurückgegeben wird.

Die in Abschnitt 4.2 vorgestellte Priorisierung von den vom Arzt segmentierten Körperstrukturen löst dieses Problem jedoch auf. Die Risikoorgane werden je nach der Toleranz der Überschreitung ihrer Dosissschranken in kritische oder sehr kritische Körperstrukturen eingeteilt. Folgendes Beispiel eines Prostatapatienten zeigt die Wirksamkeit dieses Konzepts. Bei fast allen Prostatapatienten kommt es aufgrund der räumlich engen Nähe zwischen Prostata, Harnblase und Enddarm (Rektum) zu einer Überlappung vom Planungsvolumen mit der Harnblase bzw. mit dem Rektum. Abb. 6.1(a) zeigt ein Schichtbild eines Prostatapatienten, auf dem diese Überlappung deutlich erkennbar ist. Abb. 6.1(b) stellt zur räumlichen Veranschaulichung die Oberflächenmodelle des Planungsvolumens (rot), des Rektums (blau) und der Harnblase (grün) des Patienten dar.

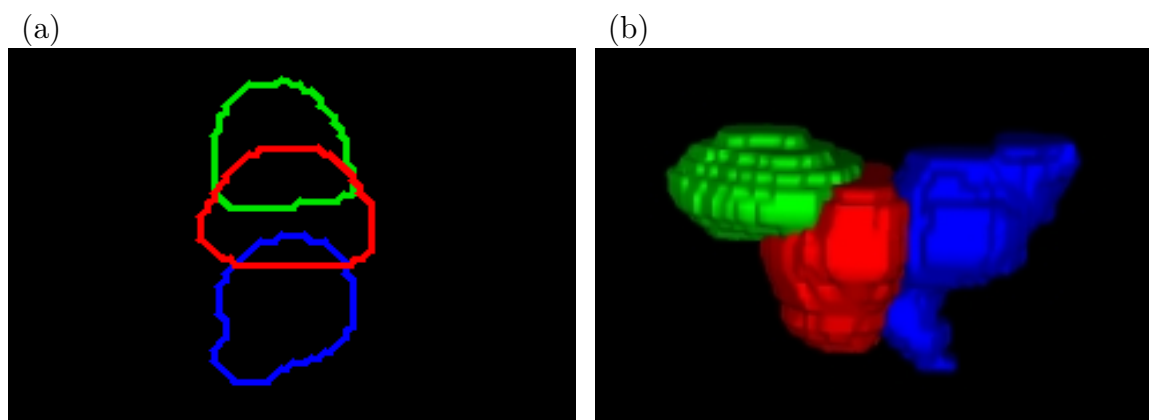


Abbildung 6.1: 2D-Ansicht eines Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle der Körperstrukturen (rechts) eines Prostatapatienten. Das Planungsvolumen ist in roter, die Blase in grüner und das Rektum in blauer Farbe dargestellt.

Bei den linken Darstellungen der Abb. 6.2 und der Abb. 6.3 wurde das Rektum zum Test als kritische Struktur klassifiziert. Dagegen wurde bei den rechten Darstellungen das Rektum als sehr kritische Struktur gekennzeichnet. Für beide Fälle wurden fünf äquidistante,



koplanare Strahlenfelder<sup>1</sup> zur inversen Planung mit MIPART verwendet.

Im Fall der kritischen Struktur erkennt man in Abb. 6.2(a), dass die 95%-Isodosislinie das gesamte Planungsvolumen, aber auch einen Teil des Rektums enthält. Somit wird der Kompromiss eingegangen, dass dieser Teil des Rektums eine zu hohe Strahlendosis erhält, um die untere Dosissschranke für das ganze Planungsvolumen zu garantieren. Abb. 6.2(b) zeigt hingegen die Annäherung der 95%-Isodosislinie an die Form des Rektums als sehr kritische Struktur. Hier geht man den Kompromiss ein, dass der Teil des Planungsvolumens, der mit dem Rektum überlappt, eine Unterdosierung erhält, um eine strengere, obere Dosissschranke für das gesamte Rektum zu gewährleisten. Die beiden Dosis-Volumen-Histogramme in Abb. 6.3(a) und in Abb. 6.3(b) zeigen zu hohe Dosiswerte für ein Teilvolumen des Rektums als kritische Struktur bzw. die Unterdosierung eines Teils des Planungsvolumens, wenn das Rektum als sehr kritische Struktur angegeben wird.

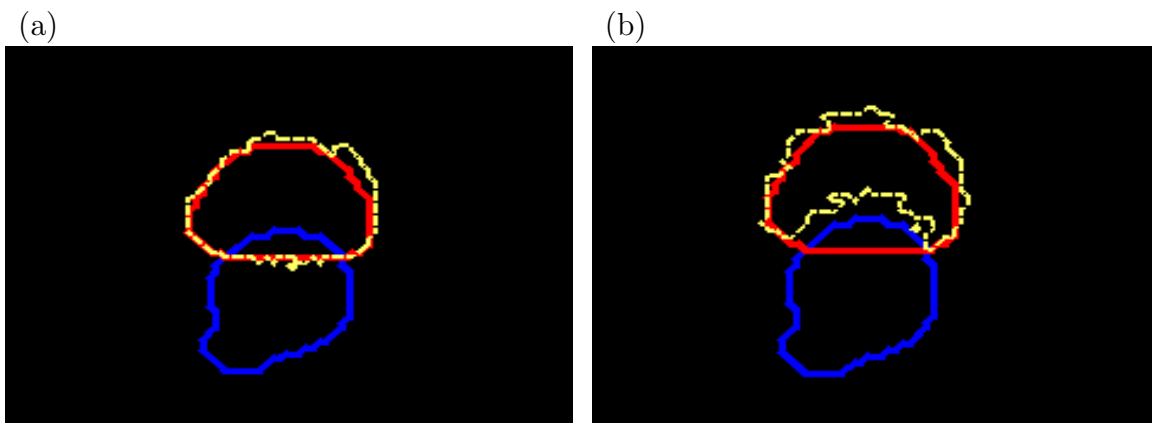


Abbildung 6.2: 95%-Isodosislinie in gelber Farbe mit dem Rektum als kritischer Struktur (links) bzw. mit dem Rektum als sehr kritischer Struktur (rechts) für einen Prostatapatienten. Das Planungsvolumen ist in roter Farbe und das Rektum in blauer Farbe dargestellt.

Das strikte Einhalten einer oberen Dosissschranke für das gesamte Volumen im Fall der sehr kritischen Struktur ist vor allem für Risikoorgane mit einer seriellen Architektur wie z. B. dem Rückenmark oder den Sehnerven (siehe Abschnitt 2.1.1) von großer Bedeutung, da deren Funktion schon dann erheblich beschädigt wird, wenn ein kleines Volumen eine zu hohe Dosis erhält.

Konkave Formen des Planungsvolumen, in dessen Einbuchtung sich eine sehr kritische Körperstruktur befindet, ist neben der Überlappung eine weitere sehr schwierige Planungskonstellation. Abb. 6.4(a) und Abb. 6.4(b) zeigen exemplarisch für einen synthetischen Datensatz ein beliebig festgelegtes Schichtbild bzw. die Oberflächenmodelle eines

<sup>1</sup>Bei koplanaren Strahlenfeldern liegen die Zentralstrahlen dieser Felder in einer einzigen Ebene. In der klinischen Praxis werden für die konventionelle Strahlentherapie wie auch für die intensitätsmodulierte Strahlentherapie überwiegend koplanare Strahlenfelder bei einem Behandlungstischwinkel von 0° eingesetzt.

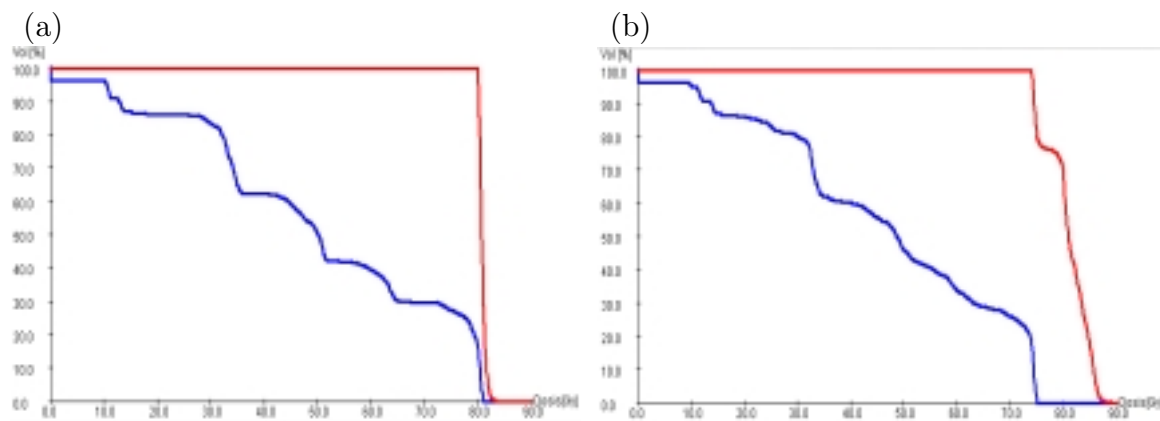


Abbildung 6.3: Dosis-Volumen-Histogramm mit dem Rektum als kritischer Struktur (links) bzw. mit dem Rektum als sehr kritischer Struktur (rechts) für einen Prostatapatienten. Die Kurve für das Planungsvolumen ist in roter Farbe und die Kurve für das Rektum in blauer Farbe dargestellt.

konkaven Planungsvolumens (rot) und eines Risikoorgan (grün) in dessen unmittelbarer Umgebung.

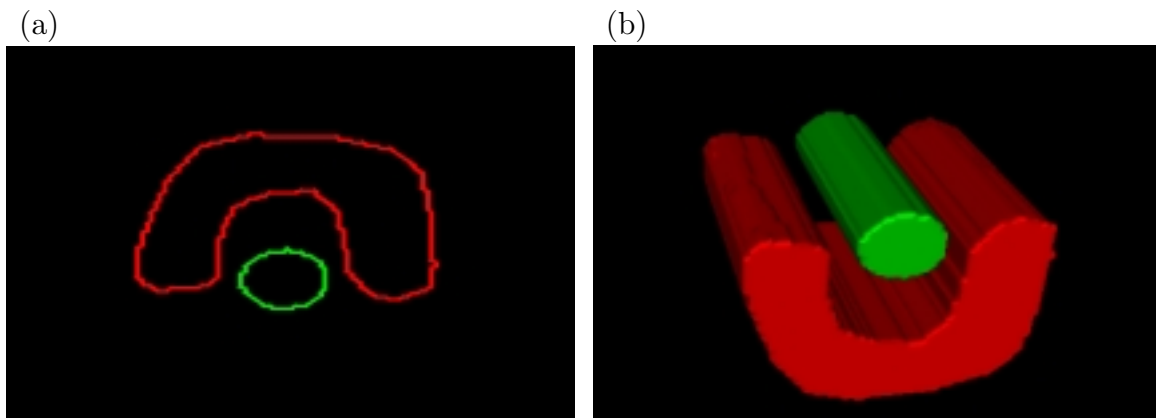


Abbildung 6.4: 2D-Ansicht eines Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle der Körperstrukturen (rechts) eines synthetischen Datensatzes. Das Planungsvolumen ist in roter, das Risikoorgan in grüner Farbe dargestellt.

In diesem Beispiel wird neben dem Konzept der Priorisierung der Körperstrukturen die Bedeutung des Einsatzes intensitätsmodulierter Strahlenfelder ersichtlich, der eine Voraussetzung für die Schonung eines sehr strahlensensiblen Risikoorgans bei dieser schwierigen geometrischen Konstellation ist. In Abb. 6.5(a) wird für einen von MIPART berechneten Plan die Beam's Eye View eines beliebig festgelegten Strahlenfeldes dargestellt. Im Inneren der Projektion des Risikoorgans erkennt man sehr geringe Gewichte für die betreffenden Teilstrahlen, um eine Schonung dieses Organs zu erreichen. Diese Tatsache wird auch durch die 95%-Isodosislinie deutlich, die in Abb. 6.5(b) in dem oben festgelegten Schichtbild in gelber Farbe dargestellt ist.

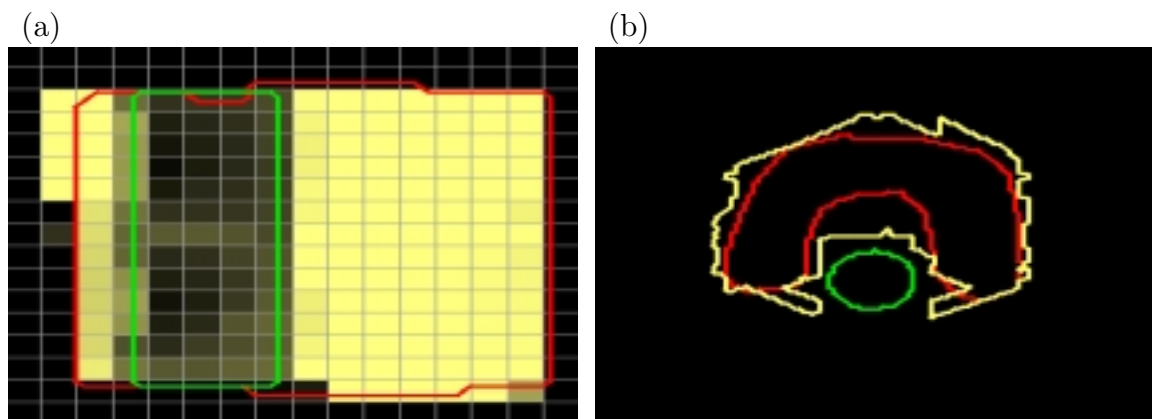


Abbildung 6.5: Beam's Eye View eines beliebig festgelegten Strahlenfeldes (links) und 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im oben festgelegten Schichtbild (rechts) eines synthetischen Datensatzes.

### 6.1.2 Eingabe von Dosis-Volumen-Constraints

Bei Risikoorganen mit paralleler Architektur wie z. B. der Leber oder der Lunge werden Dosis-Volumen-Constraints angegeben, um die Qualität von Behandlungsplänen teilweise deutlich zu verbessern. Diese Organe zeigen eine volumen- und eine dosisabhängige Toleranz. Kleinere Volumina können fast beliebig hohe Strahlendosen erhalten, da andere Organabschnitte die Funktionsausfälle vollständig kompensieren (siehe Abschnitt 4.5).

Anstatt nur eine einzige obere Dosissschranke für diese Risikoorgane anzugeben, kann der Arzt mehrere Dosis-Volumen-Constraints angeben, die fordern, dass gewisse Teilmolumina nicht mehr als eine jeweils vorgegebene Dosis erhalten sollen. Mit Hilfe dieser Dosis-Volumen-Constraints, die für viele Risikoorgane in etwa bekannt sind, kann man den Planungsvorgang genauer steuern und bessere Behandlungspläne erhalten. Dieser Sachverhalt wird im folgenden Beispiel veranschaulicht.

Abb. 6.6(a) und Abb. 6.6(b) zeigen für einen Pankreaspatienten das Planungsvolumen (rot) und den Magen (blau) als ein Risikoorgan mit paralleler Architektur. Für die Erzeugung des ersten Beispielplans wurde nur eine einzige obere Dosissschranke für den Magen vorgegeben. Diese Schranke muss aufgrund der Nähe zum Planungsvolumen relativ hoch im Bereich der unteren Dosissschranke des Planungsvolumens liegen. Die Abb. 6.7(a) zeigt für diesen ersten Beispielplan die DVH-Kurven des Planungsvolumen und des Magens.

Für die Ermittlung eines zweiten Beispielplans erhielt die Risikostruktur Magen die beiden Dosis-Volumen-Constraints (5%, 60 Gy) und (20%, 40 Gy). Die aus diesem Plan resultierenden DVH-Kurven für das Planungsvolumen und den Magen mit den vorgegebenen Dosis-Volumen-Constraints sind in Abb. 6.7(b) dargestellt. Die DVH-Kurve für den Magen mit Angabe von Dosis-Volumen-Constraints zeigt hierbei einen etwas besseren Verlauf als die DVH-Kurve ohne Angabe solcher Constraints.

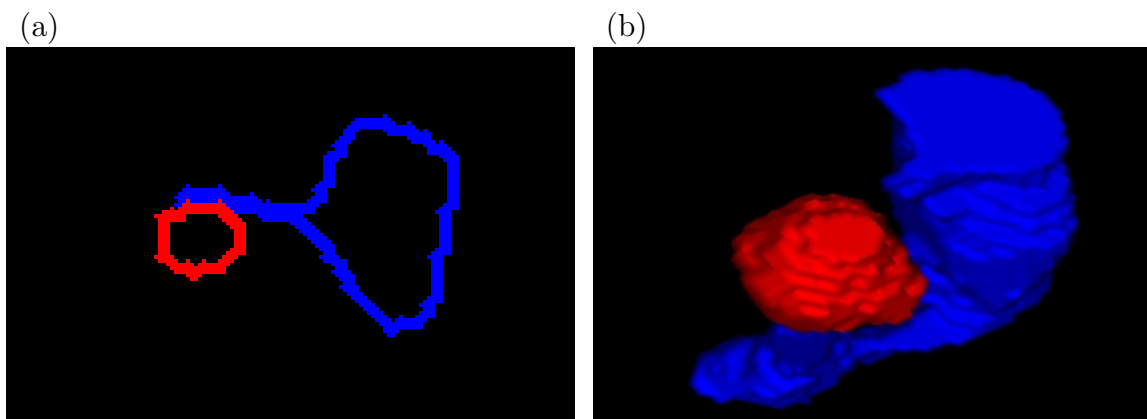


Abbildung 6.6: 2D-Ansicht eines Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle der Körperstrukturen (rechts) eines Pankreaspatienten. Das Planungsvolumen ist in roter, das Risikoorgan Magen in blauer Farbe dargestellt.

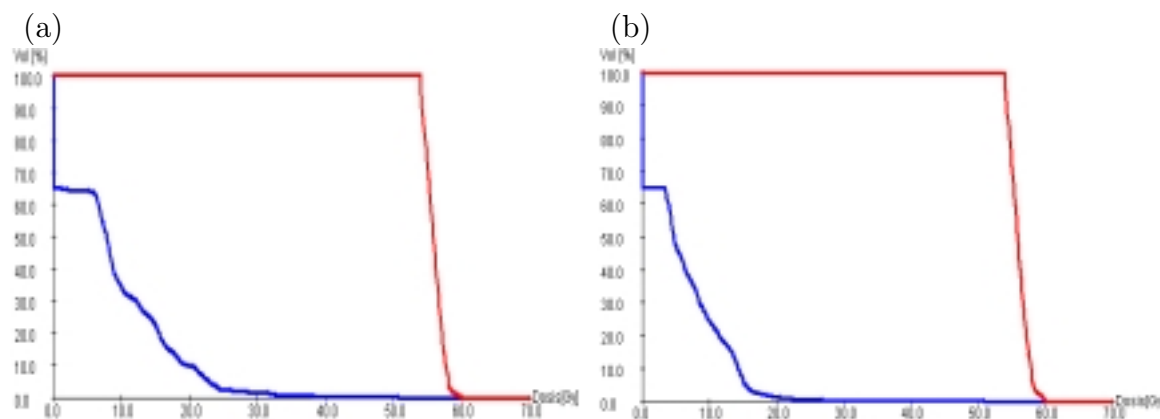


Abbildung 6.7: Dosis-Volumen-Histogramm ohne Angabe (links) und bei Angabe von Dosis-Volumen-Constraints (rechts) für die Planung eines Pankreaspatienten.

### 6.1.3 Optimierung von Dosisschranken

Bei der Verwendung der Linearen Programmierung besteht bei der Vergabe fester Dosisangaben für die Dosis-Volumen-Constraints der Nachteil, dass diese Optimierungsmethode keine Lösung des Problems liefert, wenn vom Arzt die Dosisangaben zu streng, d. h. physikalisch nicht realisierbar, gewählt werden. Im Gegensatz dazu werden bei zu großzügig geforderten Dosisschranken die Optimierungsmöglichkeiten nicht voll ausgeschöpft. Daher besteht durch das in Abschnitt 4.6 entwickelte Konzept die Möglichkeit, den Wert oberer Dosisschranken von Risikoorganen für das gesamte Volumen oder für Teilvolumina bei der Angabe von Dosis-Volumen-Constraints automatisch minimieren zu lassen. Abb. 6.8 zeigt bei Verwendung von Dosis-Volumen-Constraints den Vergleich der schon oben gezeigten DVH-Kurven bei festen, oberen Dosisschranken (links) und variabeln, oberen Dosisschranken (rechts), die automatisch von MIPART minimiert wurden. Die DVH-Kurve des Ma-

gens weist im rechten Dosis-Volumen-Histogramm einen deutlich besseren Kurvenverlauf auf.

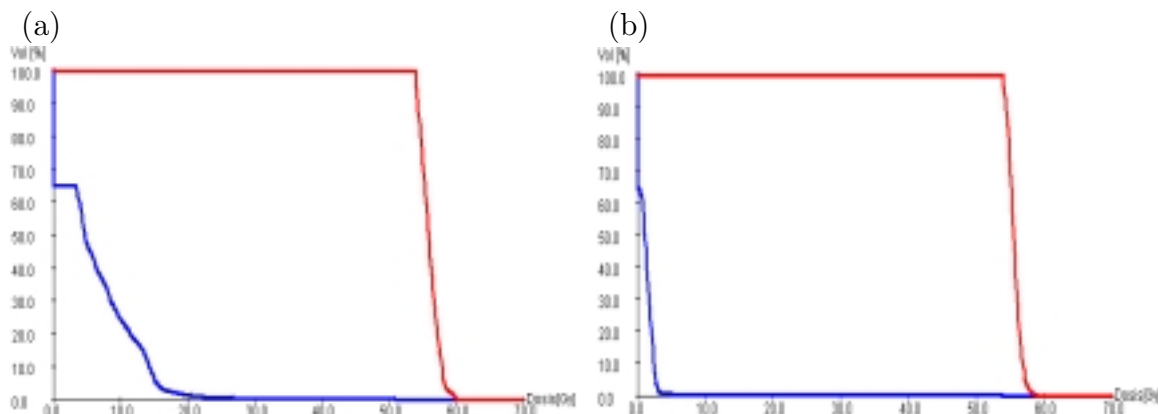


Abbildung 6.8: Dosis-Volumen-Histogramm bei der Angabe von Dosis-Volumen-Constraints mit festen, oberen Dosisschranken (links) bzw. mit variablen, oberen Dosisschranken (rechts) für die Planung eines Pankreaspatienten.

#### 6.1.4 Minimierung der Dosis in Körperstrukturen

In MIPART wird in der Zielfunktion neben der Minimierung des maximalen Strahlengewichts zur Vermeidung von Dosispitzen und der Optimierung variabler Dosisschranken auch die Minimierung der mittleren Voxeldosis in ausgewählten Körperstrukturen als Optimierungsziel berücksichtigt (siehe Abschnitt 5.5). Wie dieses Optimierungsziel den Verlauf der DVH-Kurven einzelner Risikoorgane verbessern kann, wird anhand des folgenden Lungenpatienten demonstriert.

Abb. 6.9(a) und Abb. 6.9(b) zeigen für einen beliebig gewählten Lungenpatienten das Planungsvolumen (rot) und die linke Lunge (blau) als ein Risikoorgan mit paralleler Architektur.

Für diese beiden Organe wurden zwei Behandlungspläne von MIPART berechnet. Für die Berechnung des ersten Plans erhielt die Lunge eine feste, obere Dosisschranke, während für den zweiten Plan noch zusätzlich die mittlere Dosis in diesem Organ mit Hilfe der Zielfunktion minimiert wurde. Die DVH-Kurve für die Lunge weist beim zweiten Plan in Abb. 6.10(b) einen besseren Verlauf als beim ersten Plan in Abb. 6.10(a) auf. Allerdings erhält die Lunge dabei für ein kleines Teilvolumen höhere Dosiswerte als im ersten Plan. Dies resultiert daraus, dass bei der Minimierung der mittleren Voxeldosis einer Körperstruktur im DVH die Fläche unter der betreffenden DVH-Kurve minimiert wird. Daher besteht die Gefahr von höheren Dosiswerten für kleine Teilvolumina. Einige Risikoorgane mit paralleler Architektur wie die Lunge tolerieren jedoch kleinvolumig solche Dosispitzen, wenn dafür die Strahlenbelastung im Rest möglichst gering gehalten werden kann.

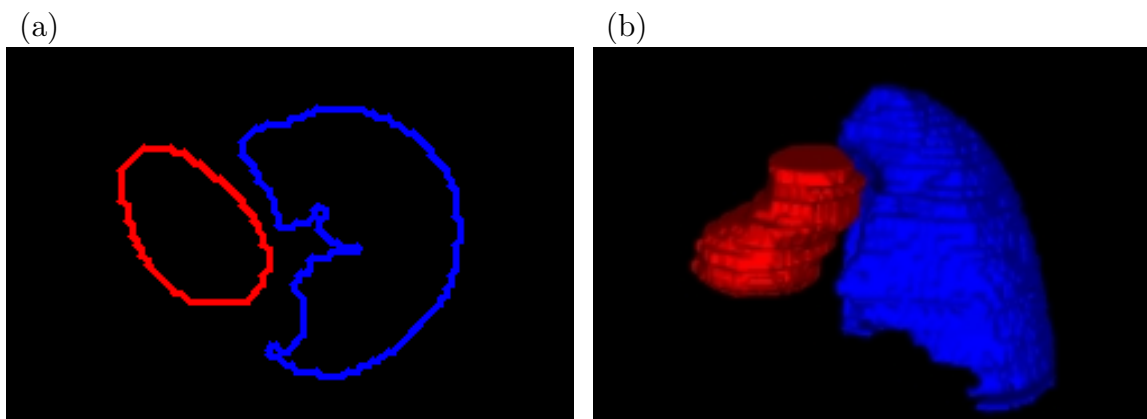


Abbildung 6.9: 2D-Ansicht eines Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle der Körperstrukturen (rechts) eines Lungenpatienten. Das Planungsvolumen ist in roter, die linke Lunge in blauer Farbe dargestellt.

Daher lohnt sich für diese Organe diese Dosisminimierung. Im Gegensatz zu der Vergabe von Dosis-Volumen-Constraints können bekannte Volumeneffekte (siehe Anhang B.2) von Risikoorganen aber nicht berücksichtigt werden und somit kann der Verlauf der aus dem Behandlungsplan resultierenden DVH-Kurven schlechter gesteuert werden.

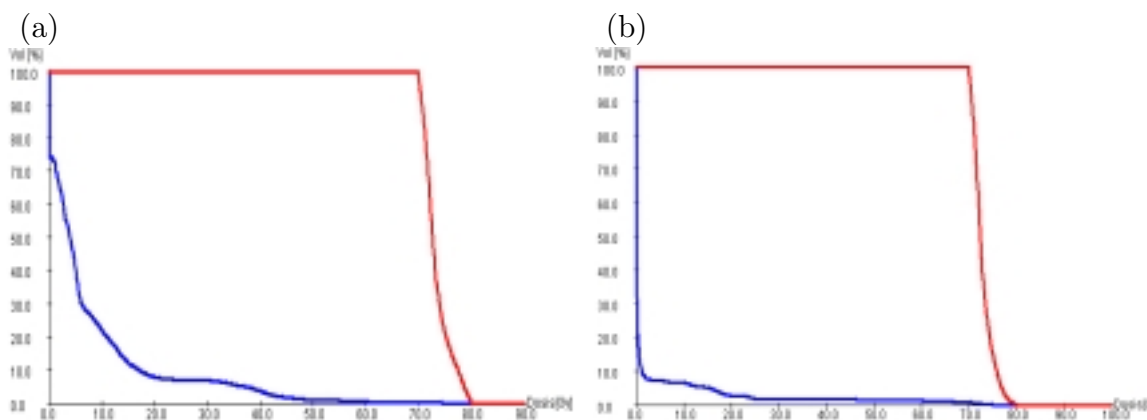


Abbildung 6.10: Dosis-Volumen-Histogramm ohne Minimierung der Dosis in der linken Lunge (links) bzw. mit Minimierung der Dosis in dieser Lunge (rechts) für die Planung eines Lungenpatienten.

### 6.1.5 Vermeidung von Dosispitzen

Bei einigen Tumorgeometrien besteht die Möglichkeit, dass die durch die inverse Planung berechneten Behandlungspläne zwar alle vom Arzt geforderten Dosisstrahlen erfüllen, aber Dosispitzen im gesunden Gewebe auftreten. Dies ist möglich, weil der Arzt nur gesundes Gewebe bzw. Organe segmentiert, die ausdrücklich geschont werden sollen und

Komplikationen bei der Überschreitung von gewissen Dosisstrahlen zu erwarten sind. Restliches gesundes Gewebe (Knochen, Bindegewebe, Muskulatur) wird nicht explizit eingezeichnet und somit existieren keine vom Arzt vorgegebenen Dosisstrahlen für dieses Gewebe (siehe Abschnitt 4.7). Dennoch sollte gesundes Gewebe großflächig nicht Dosiswerte erhalten, die im Bereich der Dosis für das Planungsvolumen liegen.

Vor allem, wenn keine Risikoorgane durch ein Strahlenfeld getroffen werden, werden diesem Strahlenfeld von der Linearen Programmierung oder auch von anderen Optimierungsverfahren sehr hohe Gewichte zugewiesen, die Dosisstrahlen im gesunden, nicht segmentierten Gewebe verursachen. Der in Abb. 6.1 vorgestellte Prostatapatient veranschaulicht diesen Sachverhalt. In Abb. 6.11(a) sind für einen von MIPART ermittelten Beispielplan die 95%-Isodosislinie in gelber Farbe in einem festgelegten Schichtbild abgebildet. In diesem Schichtbild sind eindeutig Dosisstrahlen im gesunden Gewebe zu erkennen. Abb. 6.11(b) zeigt das sich ergebende Dosis-Volumen-Histogramm für diesen Beispielplan.

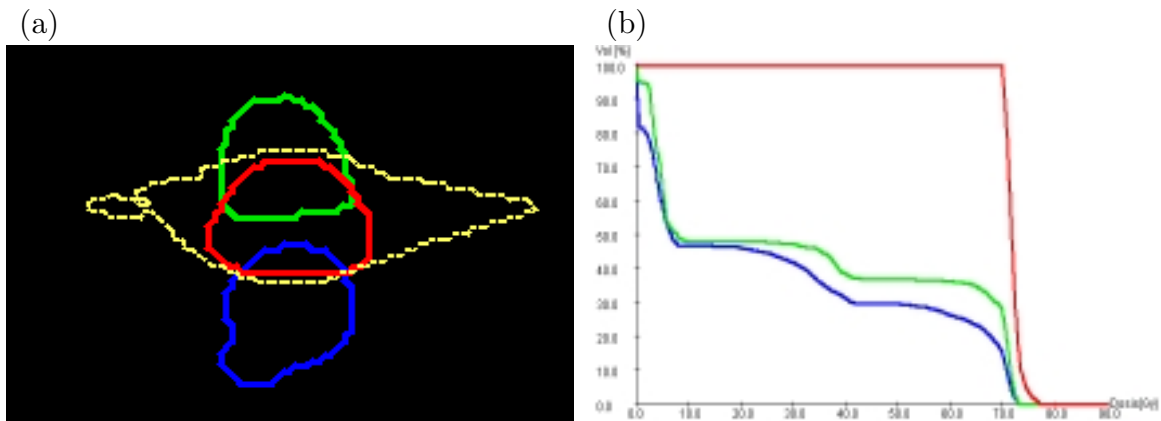


Abbildung 6.11: 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild (links) und Dosis-Volumen-Histogramm (rechts) für denselben Beispielplan eines Prostatapatienten. Links sind eindeutig Dosisstrahlen im gesunden Gewebe erkennbar.

Im Abschnitt 4.7 werden zwei Ansätze vorgestellt, die Dosisstrahlen im gesunden Gewebe verhindern sollen. Der erste Ansatz führt die neue Körperstruktur *Restgewebe* ein, das das gesamte Patientenvolumen abzüglich des Planungsvolumens und der segmentierten Risikoorgane beinhaltet. Diesem Restgewebe können dann ebenfalls obere Dosisstrahlen bzw. Dosis-Volumen-Constraints zugewiesen werden. Beim zweiten Ansatz wird das maximale Strahlengewicht mit Hilfe der Zielfunktion minimiert, was sehr hohe Strahlengewichte nur weniger Teilstrahlen verhindert. In den linken Darstellungen der Abb. 6.12 und der Abb. 6.13 sind die 95%-Isodosislinie im ausgewählten Schichtbild des Prostatapatienten und die DVH-Kurven für einen Plan dargestellt, der von MIPART anhand der Einführung des Restgewebes ermittelt wurde. In den rechten Darstellungen sind analog die 95%-Isodosislinie und die DVH-Kurven für einen Plan abgebildet, der mit Hilfe der Minimierung des maximalen Strahlengewichts von MIPART berechnet wurde.

Bei den durch die beiden Ansätze erzeugten Behandlungsplänen nähert sich die 95%-



Isodosislinie der Form des Planungsvolumen sehr viel besser als beim in Abb. 6.11 vorgestellten Plan an. Allerdings ist bei diesem Plan der Verlauf der DVH-Kurven der segmentierten Risikoorgane besser als bei den beiden Plänen zur Dosisspitzenvermeidung. Dies wird dadurch verursacht, dass durch die Vergabe hoher Gewichte an Teilstrahlen, die nicht die Risikoorgane treffen, die geforderte Tumordosis mit einer besseren Schonung der Risikoorgane erreicht werden kann. Dennoch ist der dabei resultierende Behandlungsplan aufgrund der Dosisspitzen im gesunden Gewebe in diesem Fall klinisch nicht akzeptabel. Die Darstellung der DVH-Kurve für das Restgewebe ist in diesem Zusammenhang eine Möglichkeit, diese Dosisspitzen auch ohne Analyse geeigneter Isodosislinien zu erkennen. Vom Rechenaufwand ist die Einführung von Dosisschranken für das Restgewebe in den meisten Fällen aufwändiger als die Minimierung des maximalen Strahlengewichts (siehe Abschnitt 4.7), da die Anzahl der zusätzlichen Constraints für die Voxel des Restgewebes in den meisten Fällen sehr viel höher als die Anzahl der Teilstrahlengewichte ist, für die bei der Minimierung des maximalen Strahlengewichts neue Ungleichungen eingeführt werden (siehe Abschnitt 5.5).

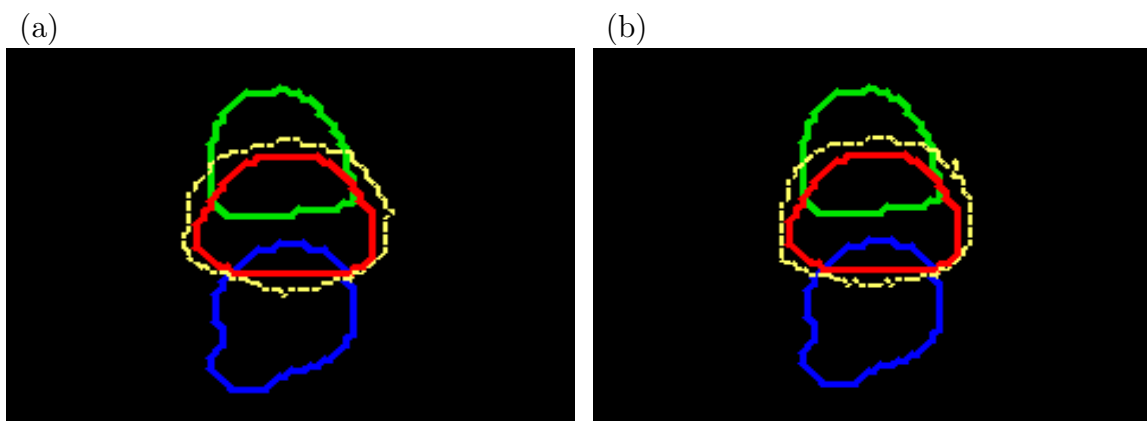


Abbildung 6.12: 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild bei der Einführung von Dosisschranken für das Restgewebe (links) bzw. bei der Minimierung des maximalen Strahlengewichts (rechts) für die Planung eines Prostatapatienten. Beide Verfahren zur Dosisspitzenvermeidung zeigen ungefähr die gleiche Schonung.

## 6.2 Vorklinische Studien

In den folgenden Abschnitten wird MIPART für die in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen Tumorentitäten anhand von jeweils zwei repräsentativen Patientendatensätzen des Klinikums rechts der Isar in München getestet, bei denen die konventionelle Planung deutlich an ihre Grenzen stößt und für die sich deswegen die inverse Planung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder sehr gut eignet. Durch die Vorgabe klinisch relevanter Dosisschranken bzw. Dosis-Volumen-Constraints wird die Qualität der von MIPART berechneten Behandlungspläne geprüft. Damit soll ermittelt werden, ob die Anwendbarkeit von MIPART



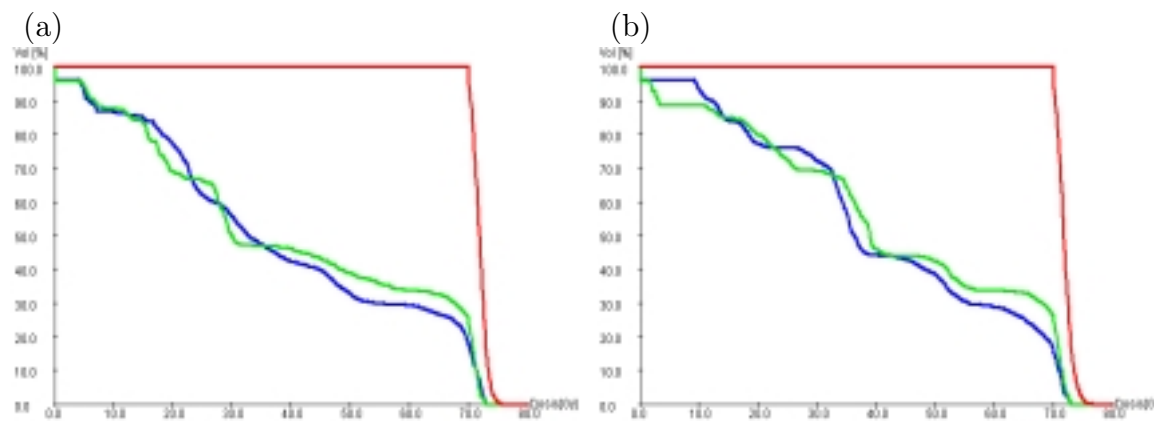


Abbildung 6.13: Dosis-Volumen-Histogramm bei der Einführung von Dosisrestriktionen für das Restgewebe (links) bzw. bei der Minimierung des maximalen Strahlengewichts (rechts) für die Planung eines Prostatapatienten.

im klinischen Umfeld mittelfristig erreicht werden kann. Ein Vergleich mit Behandlungsplänen, die durch die konventionelle Vorwärtsplanung (siehe Abschnitt 1.3) im Klinikum rechts der Isar berechnet werden, findet aus den folgenden Gründen nicht statt:

Um zwei Behandlungspläne objektiv vergleichen zu können, die von zwei verschiedenen Planungssystemen bzw. menschlichen Planern ermittelt werden, müssen erstens die gleichen Planungsvoraussetzungen bzw. -eingaben für die beiden Planungen existieren. Dies umfasst neben identischer Patientendaten vor allem die Verwendung desselben Dosismodells zur inversen Planung und zur späteren Berechnung der erwarteten Dosisverteilung, die durch den jeweiligen Behandlungsplan im Patienten erzielt wird. MIPART verwendet entweder das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte korrektur-basierte Dosisverfahren (siehe Abschnitt 5.4.1) oder das vom Universitätsklinikum Regensburg zur Verfügung gestellte Dosismodell (siehe Abschnitt 5.4.2), das auf Monte-Carlo-Simulationen beruht. Im Klinikum rechts der Isar wird für die konventionelle Vorwärtsplanung aber das modellbasierte Dosismodell des Softwaresystems Helax-TMS der Firma MDS-Nordion eingesetzt, das auf der Arbeit von Ahnesjö [5] beruht. Da diese drei genannten Dosismodelle jeweils unterschiedlich präzise sind, ist dadurch ein objektiver Vergleich von MIPART-Plänen und von Plänen, die durch die konventionelle Vorwärtsplanung ermittelt werden, nur schwierig durchführbar.

Vor allem aber die Möglichkeit, für jedes Strahlenfeld eine – im Rahmen der Möglichkeit der eingesetzten Geräte – beliebige Intensitätsmodulierung durchführen zu können, muss als Planungsvoraussetzung für einen Vergleich identisch sein. MIPART verwendet bei der Planermittlung intensitätsmodulierte Strahlenfelder, die durch den in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen Multi-Leaf-Kollimator realisiert werden können. Die Intensitätsmodulation von Strahlenfeldern kann jedoch bei der konventionellen Planung im Klinikum rechts der Isar – abgesehen vom Einsatz von Keilfiltern und Blöcken – nicht genutzt werden. Daher ist es schwierig zu beurteilen, ob die unterschiedliche Qualität von Behandlungsplänen

beim Vergleich von MIPART und konventioneller Planung auf diese Tatsache oder andere Faktoren zurückzuführen ist.

Zweitens muss es ein allgemein anerkanntes Qualitätsmaß geben, das eindeutig bestimmen kann, welcher Behandlungsplan qualitativ besser ist. Durch die Analyse von Dosis-Volumen-Histogrammen und Isodosislinien bzw. -oberflächen (siehe Abschnitt 3.1.3) können zwar Schlüsse auf die allgemeine Qualität von Behandlungsplänen gezogen werden, aber trotzdem ist es schwierig, ein objektives Urteil über die Planqualität vor allem im Vergleich zu anderen Alternativplänen zu treffen.

Es ist aber aufgrund einiger Planmerkmale feststellbar, ob ein ermittelter Behandlungsplan klinisch nicht ausgeführt werden sollte, weil mit einer hohen Wahrscheinlichkeit Komplikationen in Risikoorganen bzw. das Überleben des behandelten Tumors erwartet werden. Nur mit Hilfe von Auswertungen langjähriger klinischer Ergebnisse kann die Qualität von Behandlungsplänen bzw. die Heilungschance für Tumorpatienten ohne gravierende Nebenwirkungen festgestellt werden. Solche Langzeitergebnisse existieren aber auf dem Gebiet der intensitätsmodulierten Strahlentherapie noch nicht, da sie weltweit nur in wenigen klinischen Zentren - überwiegend in den USA - seit ein paar Jahren für die Behandlung ausgewählter Patienten eingesetzt wird.

Eine Überprüfung, ob und wie gut die von MIPART berechneten Behandlungspläne die für eine klinische Anwendbarkeit vom Arzt vorgegebenen Dosisstrahlen bzw. Dosis-Volumen-Constraints erfüllen, wird für die folgenden Patientenfälle mit Hilfe der Evaluierung von DVH-Kurven und von Isodosislinien in repräsentativen Patientenschichtbildern durchgeführt. Neben den geforderten oberen Dosisstrahlen und Dosis-Volumen-Constraints werden bei den einzelnen Patientenfällen für die jeweiligen Risikoorgane deren Farbdarstellung in den Ergebnisabbildungen und deren Architektur angegeben. Die Architektur klassifiziert die Risikoorgane in serielle und parallele Organe (siehe Abschnitt 2.1.1). Da bei seriellen Risikoorganen die Funktionsfähigkeit schon erheblich beschädigt wird, wenn ein kleines Volumen eine zu hohe Dosis erhält, wird für diese Körperstrukturen nur eine obere Dosisstrahle angegeben, die keinesfalls überschritten werden darf. Da im Klinikum rechts der Isar Behandlungen meist ohne Patiententischrotationen durchgeführt werden, verwendet MIPART für die inverse Planung der folgenden Patienten fünf äquidistante, koplanare Strahlenfelder, d. h. die Gantrywinkel liegen bei  $0^\circ$ ,  $72^\circ$ ,  $144^\circ$ ,  $216^\circ$  und  $288^\circ$ .

### 6.2.1 Lungentumore

Bei diesen Tumoren muss für eine dauerhafte Heilung eine Dosis von mehr als 70 Gy im Planungsvolumen angestrebt werden. Zu schonende Risikoorgane sind die Lungen, das Herz und das Rückenmark, da ein Funktionsausfall schwerwiegende Folgen hätte. Tabelle 6.1 zeigt die Höhe der Strahlendosis, die keinesfalls für diese Risikoorgane überschritten

werden darf, wenn sie großvolumig bestrahlt werden und die Gefahr schwerer Komplikationen nicht über 5% liegen soll.

Risikoorgan	Strahlendosis
Lunge	17,5 Gy
Herz	45 Gy
Rückenmark (Myelon)	47 Gy

Tabelle 6.1: Strahlendosen, die keinesfalls bei großvolumiger Bestrahlung der gegebenen Risikoorgane überschritten werden dürfen.

### Lungenpatient 1

Der 71-jährige Patient mit einem Lungenkrebs wurde mit einer aggressiven Chemotherapie behandelt. Hierbei kam es zu einer guten Verkleinerung des Tumors. Ziel der anschließenden Strahlentherapie ist die vollständige Zerstörung des Tumors, um die Chancen auf Heilung optimal zu nutzen. Dabei müssen allerdings das gesunde Lungengewebe und das Herz geschont werden, um Wechselwirkungen mit der vorangegangenen Chemotherapie und schwere Nebenwirkungen zu vermeiden. Tabelle 6.2 zeigt für diesen Fall die für die Planung notwendigen Angaben über die Risikoorgane. Die Dosis-Volumen-Constraints sind bei der linken Lunge strenger als bei der rechten Lunge gewählt, da sich der Tumor in der rechten Lunge befindet und diese somit schwieriger zu schonen ist. Ziel muss es sein, jedwedes Risiko einer radiogenen Lungenentzündung auf der linken Seite auszuschließen, um den Patienten nicht vital zu gefährden.

Organ	Farbe	Architektur	Max. Dosis	Vol.	Dosis	Vol.	Dosis
Myelon	Grün	Seriell	47 Gy				
Linke Lunge	Blau	Parallel	71 Gy	20%	30 Gy	50%	15 Gy
Rechte Lunge	Orange	Parallel	75 Gy	20%	45 Gy	50%	25 Gy
Herz	Cyan	Parallel	71 Gy	5%	60 Gy	20%	50 Gy

Tabelle 6.2: Planvorgaben für die Risikoorgane des Lungenpatienten 1.

Abb. 6.14(a) und Abb. 6.14(b) zeigen die 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes bzw. die 3D-Oberflächenmodelle des Lungenpatienten 1 zur Veranschaulichung.

Für das Rückenmark als einziges seriellles Risikoorgan wurde die obere Dosissschranke fest vorgeschrieben. Die linke Lunge, die rechte Lunge und das Herz wurden entsprechend der geforderten Dosis-Volumen-Constraints in Teilvolumina aufgeteilt. Die für diese Constraints vorgegebenen Dosissschranken wurden automatisch mit Hilfe der Zielfunktion optimiert (siehe Abschnitt 6.1.3). Maßnahmen zur Vermeidung von Dosispitzen (siehe Abschnitt 6.1.5) mussten nicht vorgenommen werden.

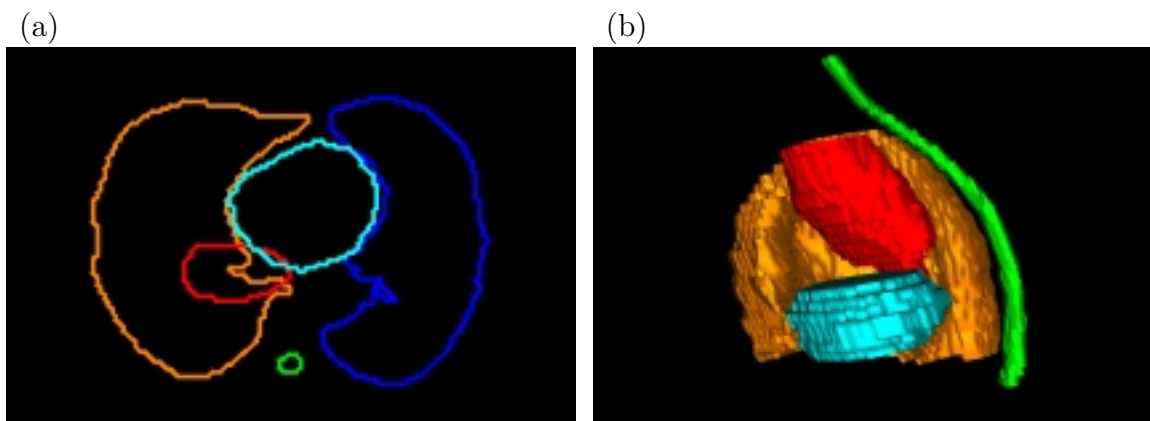


Abbildung 6.14: 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Lungenpatienten 1.

Abb. 6.15(a) zeigt das Dosis-Volumen-Histogramm für den durch MIPART berechneten Behandlungsplan. Die Dosis-Volumen-Constraints, die für die beiden Lungen und das Herz vorgegeben wurden, werden sehr gut erfüllt. Die DVH-Kurven der entsprechenden Organe liegen weit unter diesen geforderten Constraints. Die 95%-Isodosislinie, die in Abb. 6.15(b) im ausgewählten Schichtbild in gelber Farbe dargestellt ist, nähert sich fast vollständig der Form des Planungsvolumens an.

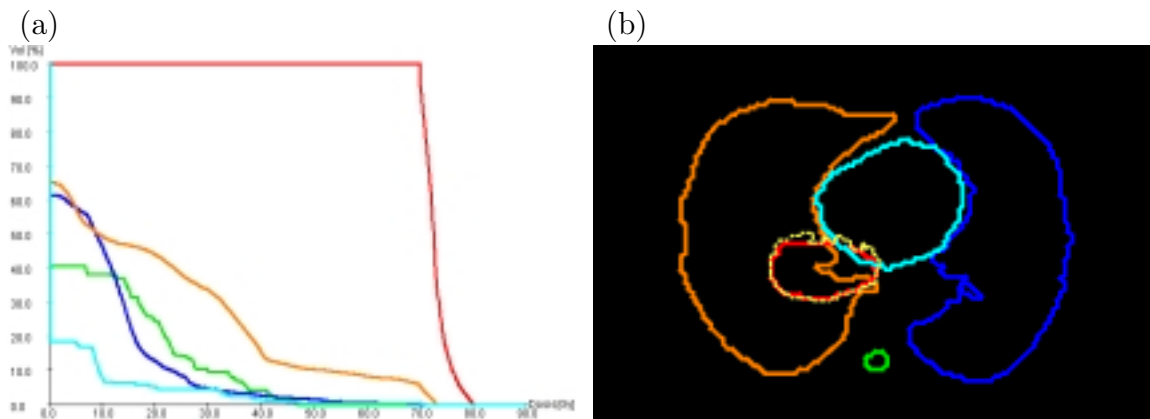


Abbildung 6.15: Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild (rechts) des Lungenpatienten 1.

## Lungenpatient 2

Bei diesem Patienten wurde ein weit fortgeschrittenes Lungenkarzinom mit Lymphknotenmetastasen und einem Teilverschluss des rechten Bronchialbaumes festgestellt. Die kombinierte Strahlen- und Chemotherapie ist dann sicher durchführbar, wenn die umliegenden Lungen-, Herz- und Nervengewebe gut geschont werden. Aufgrund der Größe des Tumors

ist es mit der herkömmlichen Bestrahlungsplanung schwierig, einen steilen Dosisabfall mit gleichzeitiger Schonung der genannten Organe zu verwirklichen. Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie bietet eine sehr gute Möglichkeit, die Strahlenbehandlung von außen ohne schwere Nebenwirkungen trotz der begleitenden, die Gefahr von strahlenbedingten Gewebeschäden steigernde Chemotherapie vorzunehmen. Tabelle 6.3 gibt für diesen Patienten die für die Planung notwendigen Informationen an.

Organ	Farbe	Architektur	Max. Dosis	Vol.	Dosis	Vol.	Dosis
Rechte Lunge	Orange	Parallel	80 Gy	10%	72 Gy	50%	30 Gy
Linke Lunge	Blau	Parallel	71 Gy	20%	30 Gy	50%	15 Gy
Myelon	Grün	Seriell	47 Gy				

Tabelle 6.3: Planvorgaben für die Risikoorgane des Lungenpatienten 2.

In Abb. 6.16(a) und Abb. 6.16(b) sind die 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes bzw. die 3D-Oberflächenmodelle des Lungenpatienten 2 dargestellt.

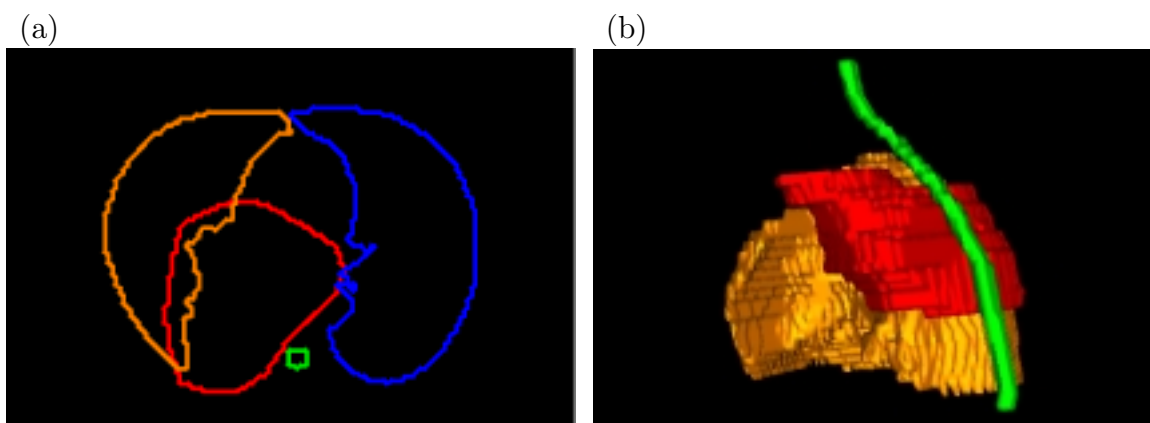


Abbildung 6.16: 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Lungenpatienten 2.

Die obere Dosissschranke des Rückenmarks als einziges seriell es Risikoorgan wurde fest vorgeschrieben. Für die beiden Lungen wurden die Dosissschranken der gegebenen Dosis-Volumen-Constraints von MIPART automatisch mit Hilfe der Zielfunktion optimiert (siehe Abschnitt 6.1.3). Für das Planungsvolumen wurde für ein kleines Teilvolumen ( $< 5\%$ ) die untere Dosissschranke zur Optimierung variabel angegeben, da die vorgegebene feste untere Schranke (70 Gy) nicht für das gesamte Planungsvolumen eingehalten werden konnte. Maßnahmen zur Vermeidung von Dosisstippen (siehe Abschnitt 6.1.5) mussten nicht durchgeführt werden.

Abb. 6.17(a) zeigt das Dosis-Volumen-Histogramm für den durch MIPART berechneten Behandlungsplan. Der vom Arzt gegebene Dosis-Volumen-Constraint (10%, 72 Gy) der rechten Lunge wird gerade noch erfüllt, während alle anderen geforderten Dosis-Volumen-Constraints ohne Probleme eingehalten werden können. Die DVH-Kurven für die Lungen

liegen eindeutig unter diesen zuletzt genannten Constraints. Für das Planungsvolumen wird die untere Dosisschranke nur leicht verletzt. Dieser Kompromiss wird eingegangen, weil dadurch die obere Dosisschranke des Rückenmarks nicht verletzt wird. Die 95%-Isodosislinie, die in Abb. 6.17(b) im gewählten Schichtbild in gelber Farbe dargestellt ist, nähert sich wie beim Lungenpatienten 1 fast vollständig der Form des Planungsvolumens an. Im Bereich des Rückenmarks verläuft diese Isodosislinie aber aufgrund der notwendigen Schonung des Rückenmarks leicht im Inneren des Planungsvolumens.

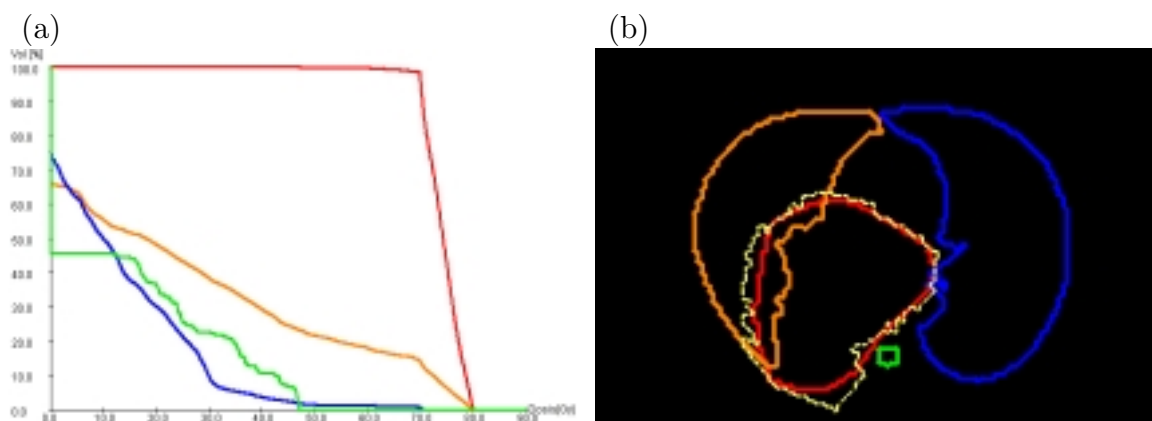


Abbildung 6.17: Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild (rechts) des Lungenpatienten 2.

## 6.2.2 Tumore der Bauchspeicheldrüse (Pankreas)

Bei diesen Tumoren muss für eine dauerhafte Heilung eine Dosis von mehr als 54 Gy im Planungsvolumen erzielt werden. Zu schonende Risikoorgane sind die Nieren, die Leber, der Darm, der Magen und das Rückenmark. Tabelle 6.4 zeigt die Höhe der Strahlendosis, die keinesfalls für diese Risikoorgane überschritten werden darf, wenn sie großvolumig bestrahlt werden und die Gefahr schwerer Komplikationen nicht über 5% liegen soll.

Risikoorgan	Strahlendosis
Niere	25 Gy
Leber	30 Gy
Darm/Magen	45 Gy
Rückenmark (Myelon)	47 Gy

Tabelle 6.4: Strahlendosen, die keinesfalls bei großvolumiger Bestrahlung der gegebenen Risikoorgane überschritten werden dürfen.

### Pankreaspatient 1

Der 75-jährige Patient leidet an einem lokal fortgeschrittenen Krebs der Bauchspeicheldrüse von 8 cm Durchmesser, der mit einer kombinierten Strahlen- und Chemotherapie behandelt wird. Problematisch ist die Nähe zu den strahlenempfindlichen Nieren, Dünndarm und Leber, so dass eine optimale Bestrahlungsplanung mit einem steilen Dosisabfall zu den umgebenden Organen erforderlich ist. Ziel der Behandlung ist die Rückbildung des Tumors, ohne dass eine schwere Darmreizung oder ein Nierenversagen auftreten. Tabelle 6.5 zeigt für diesen Patientenfall die für die Planung notwendigen Informationen.

Organ	Farbe	Architektur	Max. Dosis	Vol.	Dosis	Vol.	Dosis
Myelon	Grün	Seriell	47 Gy				
Linke Niere	Blau	Parallel	55 Gy	10%	45 Gy	30%	25 Gy
Rechte Niere	Orange	Parallel	55 Gy	10%	45 Gy	30%	25 Gy
Leber	Cyan	Parallel	60 Gy	10%	45 Gy	30%	30 Gy
Darm/Magen	Lila	Parallel	55 Gy	5%	50 Gy	20%	45 Gy

Tabelle 6.5: Planvorgaben für die Risikoorgane des Pankreaspatienten 1.

In Abb. 6.18(a) und Abb. 6.18(b) sind die 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes bzw. die 3D-Oberflächenmodelle des Pankreaspatienten 1 dargestellt.

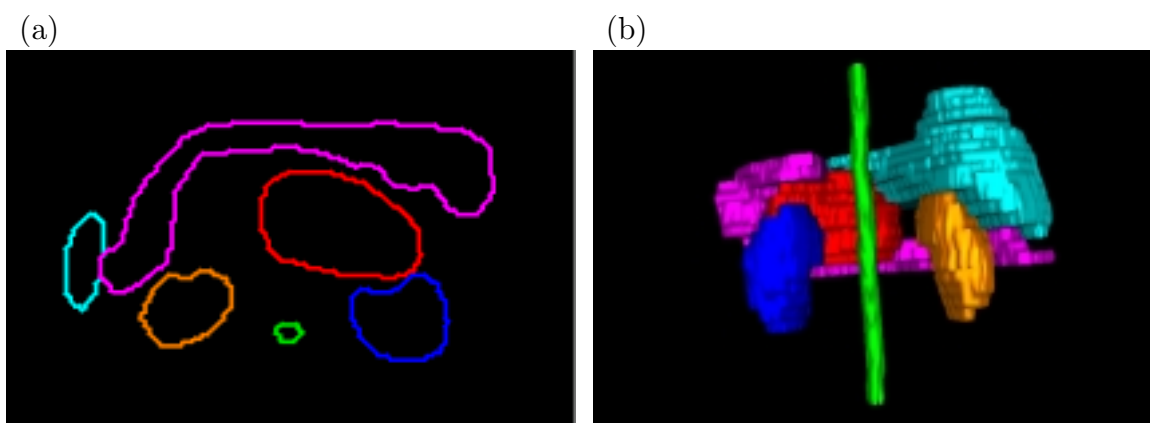


Abbildung 6.18: 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Pankreaspatienten 1.

Für das Rückenmark als einziges seriell riskantes Organ wurde die obere Dosisgrenze für die Planung verbindlich festgelegt. Die linke Niere und die Körperstruktur Darm/Magen, die sehr nahe am Planungsvolumen liegen, wurden in geeignete Teilvolumina aufgeteilt. Die Dosisgrenzen für diese Teilvolumina wurden vom MIPART automatisch mit Hilfe der Zielfunktion optimiert (siehe Abschnitt 6.1.3). Maßnahmen zur Vermeidung von Dosispeaks (siehe Abschnitt 6.1.5) mussten nicht durchgeführt werden.

Das Dosis-Volumen-Histogramm für den durch MIPART ermittelten Behandlungsplan wird in Abb. 6.19(a) dargestellt. Die Dosis-Volumen-Constraints aller vorgegebenen Risikoorgane werden – auch für die in diesem Fall schwierig zu schonende linke Niere – sehr gut erfüllt. Die DVH-Kurven der entsprechenden Organe liegen weit unter allen geforderten Constraints. Die 95%-Isodosislinie, die in Abb. 6.19(b) im ausgewählten Schichtbild in gelber Farbe dargestellt ist, nähert sich fast vollständig der Form des Planungsvolumens an. Gut zu erkennen ist, dass diese Isodosislinie eng angrenzende Risikoorgane wie z. B. die linke Niere nicht einschließt.

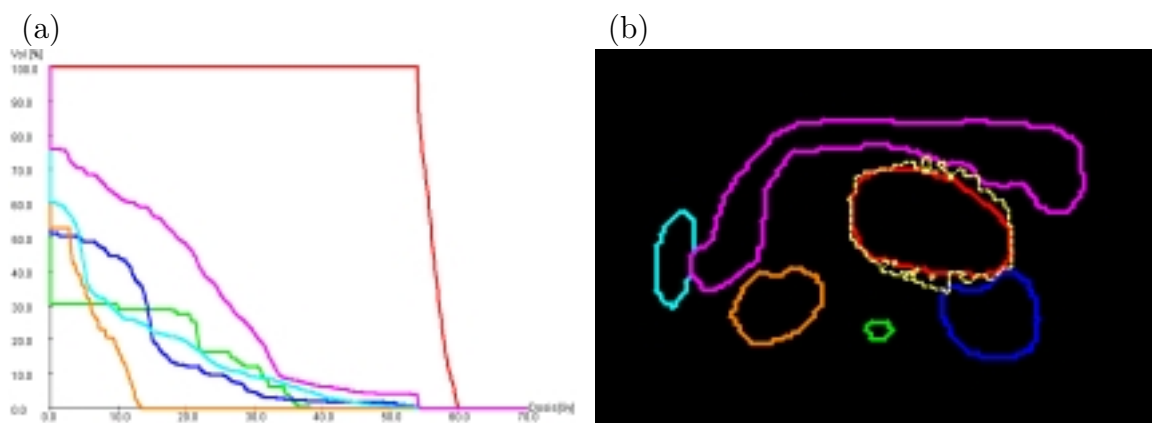


Abbildung 6.19: Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild des Pankreaspatienten 1.

## Pankreaspatient 2

Die 60-jährige Patientin ist an einem lokal fortgeschrittenen bösartigen Tumor der Bauchspeicheldrüse mit umgebenden tumorbefallenen Lymphknoten erkrankt. Ziel einer aggressiven kombinierten Chemo- und Strahlentherapie ist die Rückbildung des Tumors, um anschließend eine operative Entfernung des Tumorrestes vornehmen zu können. Gleichzeitig darf die Strahlen-Chemotherapie die umliegenden Organe (Nieren, Leber, Dünndarm) nicht zu sehr zu belasten, da ansonsten die Gefahr schwerwiegender Komplikationen während und direkt nach der Operation zu befürchten sind. Ein steiler Dosisabfall um den Tumor herum, wie er mit der intensitätsmodulierten Strahlentherapie erreichbar ist, garantiert die gute Verträglichkeit und Sicherheit der gesamten Behandlung. Tabelle 6.6 gibt für diesen Fall die für die Planung notwendigen Informationen.

Abb. 6.20(a) und Abb. 6.20(b) zeigen die 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes bzw. die 3D-Oberflächenmodelle des Pankreaspatienten 2.

Für diesen Fall wurde die rechte Niere, die in unmittelbarer Umgebung zum Planungsvolumen liegt, in Teilvolumina aufgeteilt. Mit Hilfe der Zielfunktion optimierte MIPART die Dosissschranken für diese Teilvolumina (siehe Abschnitt 6.1.3). Zur Vermeidung von



Organ	Farbe	Architektur	Max. Dosis	Vol.	Dosis	Vol.	Dosis
Myelon	Grün	Seriell	47 Gy				
Leber	Cyan	Parallel	60 Gy	10%	45 Gy	30%	30 Gy
Linke Niere	Blau	Parallel	55 Gy	10%	45 Gy	30%	25 Gy
Rechte Niere	Orange	Parallel	55 Gy	10%	45 Gy	30%	25 Gy

Tabelle 6.6: Planvorgaben für die Risikoorgane des Pankreaspatienten 2.

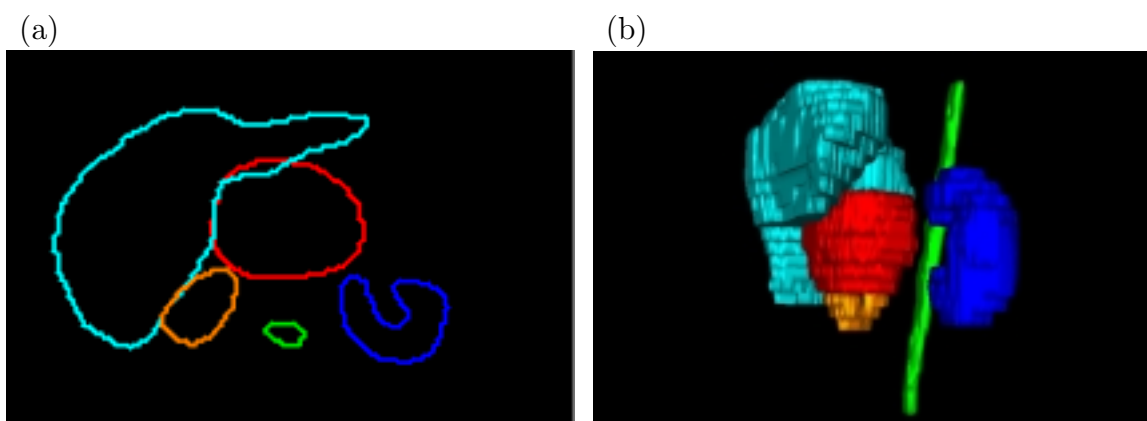


Abbildung 6.20: 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Pankreaspatienten 2.

Dosisspitzen wurde ebenfalls die Minimierung des maximalen Strahlengewichts in der Zielfunktion berücksichtigt (siehe Abschnitt 6.1.5).

Das Dosis-Volumen-Histogramm für den durch MIPART ermittelten Behandlungsplan wird in Abb. 6.21(a) dargestellt. Die Dosis-Volumen-Constraints aller vorgegebenen Risikoorgane werden sehr gut erfüllt. Die DVH-Kurven der entsprechenden Organe liegen weit unter allen geforderten Constraints. Die 95%-Isodosislinie, die in Abb. 6.21(b) im ausgewählten Schichtbild in gelber Farbe dargestellt ist, nähert sich fast vollständig der Form des Planungsvolumens an.

### 6.2.3 Prostatakarzinome

Bei Prostata Tumoren muss zur Erzielung einer dauerhaften Heilung im Planungsvolumen eine Dosis von mehr als 70 Gy erzielt werden. Zu schonende Risikoorgane sind der Enddarm, die Harnblase und die Hüftköpfe. Tabelle 6.7 zeigt die Höhe der Strahlendosis, die keinesfalls für diese Risikoorgane überschritten werden darf, wenn sie großvolumig bestrahlt werden und die Gefahr schwerer Komplikationen nicht über 5% liegen soll.

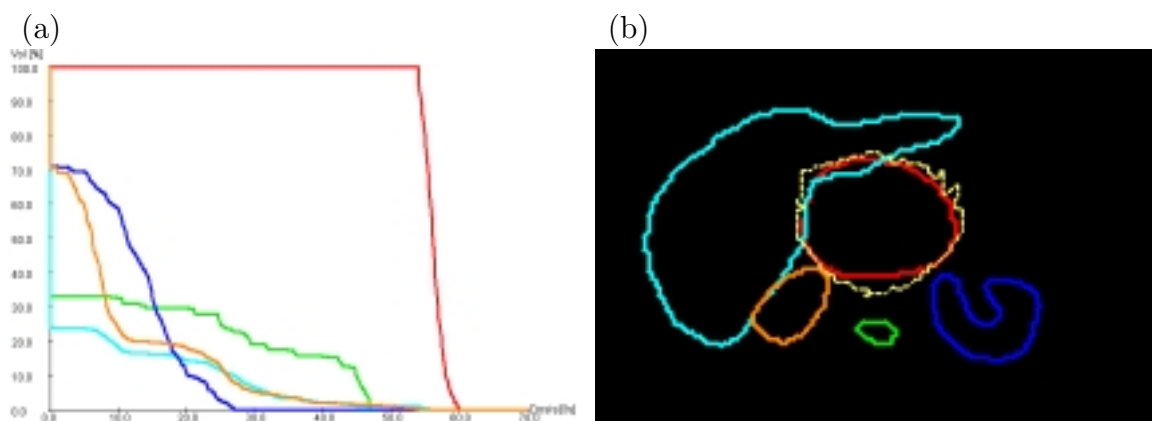


Abbildung 6.21: Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild des Pankreaspatienten 2.

Risikoorgan	Strahlendosis
Enddarm (Rektum)	60 Gy
Harnblase	60 Gy
Hüftkopf	65 Gy

Tabelle 6.7: Strahlendosen, die keinesfalls bei großvolumiger Bestrahlung der gegebenen Risikoorgane überschritten werden dürfen.

### Prostatapatient 1

Bei diesem 78-jährigen Patienten wurde ein Prostatakrebs in einem frühen Tumorstadium diagnostiziert. Ziel der Strahlenbehandlung ist die Rückbildung des Tumors und eine dauerhafte Heilung. Die dabei erforderlichen hohen Strahlendosen (mindestens 70 Gy) können nur dann sicher und verträglich eingestrahlt werden, wenn eine gute Schonung von Enddarm und Harnblase gesichert ist. Die enge Lage der Prostata zwischen diesen Organen erlaubt eine gute Verträglichkeit solch hoher Strahlendosen nur beim Einsatz moderner Bestrahlungsplanungen. Die Planung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder führt dabei zu deutlichen Verbesserung der Dosisverteilung gegenüber der konventionellen Planung für offene Strahlenfelder. Tabelle 6.8 zeigt für diesen Patienten die für die Planung notwendigen Angaben über die Risikoorgane.

Organ	Farbe	Architektur	Max. Dosis	Vol.	Dosis	Vol.	Dosis
Rektum	Blau	Parallel	75 Gy	25%	70 Gy	50%	50 Gy
Blase	Grün	Parallel	75 Gy	25%	70 Gy	50%	50 Gy
Rechter Hüftkopf	Orange	Seriell	65 Gy				
Linker Hüftkopf	Cyan	Seriell	65 Gy				

Tabelle 6.8: Planvorgaben für die Risikoorgane des Prostatapatienten 1.

In Abb. 6.22(a) und Abb. 6.22(b) sind die 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes

bzw. die 3D-Oberflächenmodelle des Prostatapatienten 1 dargestellt.

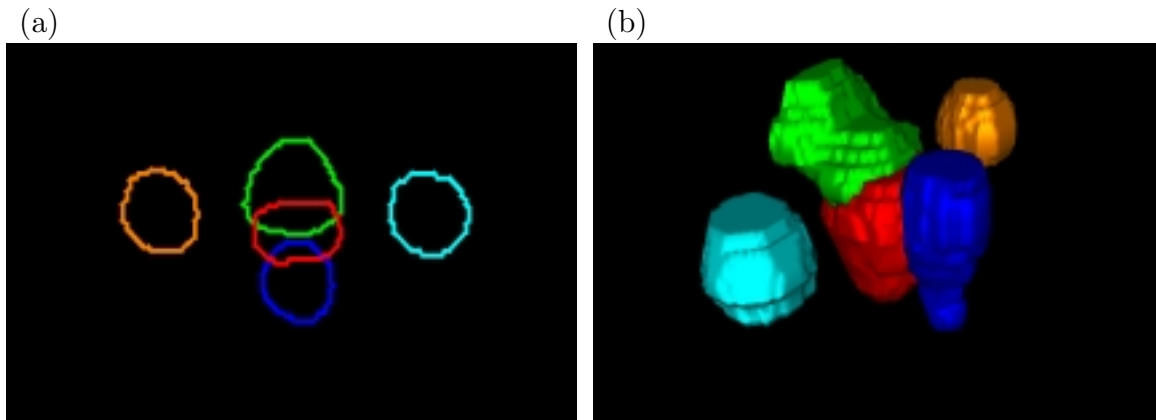


Abbildung 6.22: 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Prostatapatienten 1.

Zur besonderen Schonung des Rektums wurde für diesen Fall die Dosis im Rektum mit Hilfe der Zielfunktion minimiert (siehe Abschnitt 6.1.4). Zusätzlich erfolgte die Aufteilung der Harnblase und des Rektums, die sich sehr mit dem Planungsvolumen überlappen, in geeignete Teilvolumina. Die Dosisstrahlen für diese Teilvolumina wurden dabei optimiert. Maßnahmen zur Vermeidung von Dosispitzen (siehe Abschnitt 6.1.5) mussten nicht durchgeführt werden.

Abb. 6.23(a) zeigt das Dosis-Volumen-Histogramm für den durch MIPART berechneten Bestrahlungsplan. Der geforderte Dosis-Volumen-Constraint (25%, 70 Gy) kann leider – wenn auch knapp – nicht erreicht werden. In diesem speziellen Fall umschließt das Planungsvolumen in einigen Schichtbildern die Harnblase, was das Erreichen dieses Constraints unmöglich macht. Die anderen Dosis-Volumen-Constraints können aber gut erfüllt werden. Dies wird aus den DVH-Kurven von Rektum und Harnblase ersichtlich. Auch die oberen Dosisstrahlen für die beiden Hüftköpfe werden eingehalten. Die 95%-Isodosislinie, die in Abb. 6.23(b) im oben festgelegten Schichtbild in gelber Farbe dargestellt ist, nähert sich gut der Form des Planungsvolumens an. Allerdings vergrößert sich bei diesem Patienten der Abstand dieser Isodosislinie von der Außenkontur des Planungsvolumens im Überlappungsbereich mit der Harnblase.

## Prostatapatient 2

Der 67-jährige Patient wurde vor vier Jahren wegen eines Prostatakrebses operiert. Jetzt ist es zu einem lokalen Tumorrezidiv gekommen, das mit einer hochdosierten Strahlentherapie zurückgedrängt werden soll. Die im und nahe dem bestrahlten Gebiet liegenden Organe (Enddarm, Harnblase) müssen dabei soweit wie möglich aus dem Bereich der hohen Strahlendosis herausgehalten werden, um spätere schwere Nebenwirkungen zu

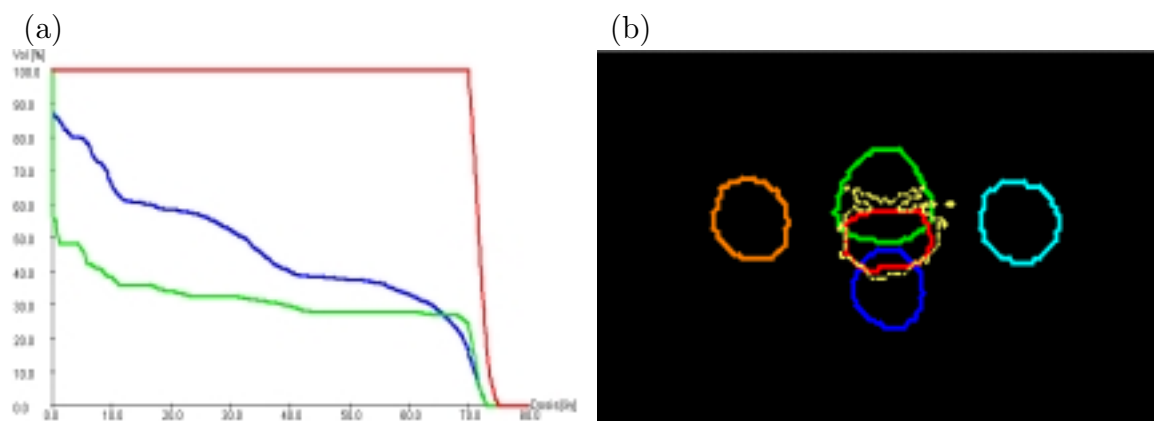


Abbildung 6.23: Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild des Prostatapatienten 1.

vermeiden. Dabei ist ein extrem steiler Dosisabfall um das bestrahlte Zielgebiet Grundvoraussetzung, wie er mit der intensitätsmodulierten Strahlentherapie erzielbar ist. Tabelle 6.9 gibt für diesen Fall die für die Planung notwendigen Informationen an.

Organ	Farbe	Architektur	Max. Dosis	Vol.	Dosis	Vol.	Dosis
Rektum	Blau	Parallel	75 Gy	25%	70 Gy	50%	50 Gy
Harnblase	Grün	Parallel	75 Gy	25%	70 Gy	50%	50 Gy

Tabelle 6.9: Planvorgaben für die Risikoorgane des Prostatapatienten 2.

Abb. 6.24(a) und Abb. 6.24(b) zeigen die 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes bzw. die 3D-Oberflächenmodelle des Prostatapatienten 2 zur Veranschaulichung.

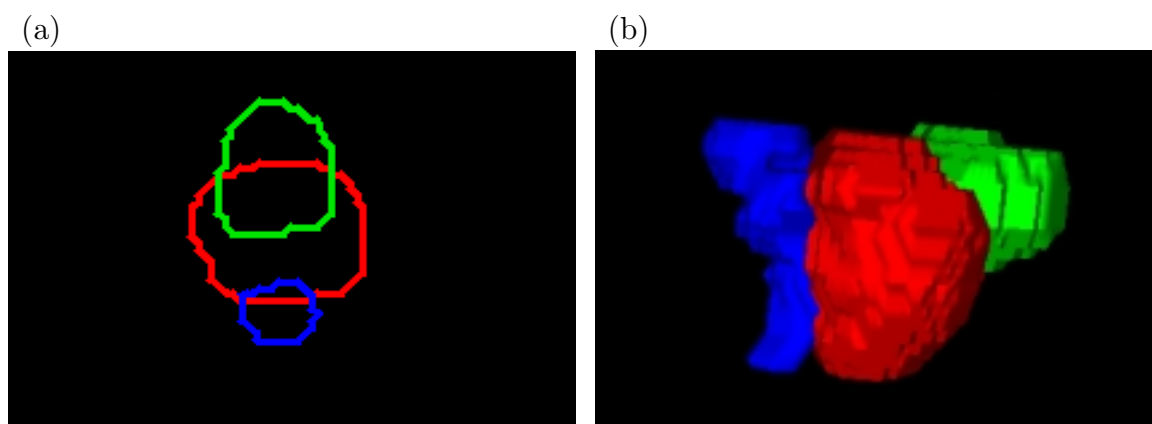


Abbildung 6.24: 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Prostatapatienten 2.

Zur besonderen Schonung der Harnblase, die sich bei diesem Patienten sehr mit dem Planungsvolumen überlappt, wurde die Dosis in der Harnblase mit Hilfe der Zielfunk-

tion minimiert (siehe Abschnitt 6.1.4). Zusätzlich erfolgte die Aufteilung der Harnblase und des Rektums in geeignete Teilvolumina. Die Dosisschranken für diese Teilvolumina wurden dabei optimiert. Zur Vermeidung von Dosisspitzen wurde dem in Abschnitt 6.1.5 eingeführten Restgewebe eine obere Dosisschranke zugeteilt.

Abb. 6.25(a) zeigt das Dosis-Volumen-Histogramm für den durch MIPART ermittelten Bestrahlungsplan. Der geforderte Dosis-Volumen-Constraint (25%, 70 Gy) kann leider weder für die Harnblase noch für das Rektum erreicht werden. Durch die jeweils große Überlappung des Planungsvolumens mit diesen beiden Risikoorganen sind für diesen Patienten die geforderten Dosis-Volumen-Constraints nicht erreichbar, wenn eine zur Zerstörung des Tumors nötige Dosis im Planungsvolumen appliziert werden soll. Die restlichen Dosis-Volumen-Constraints können aber erfüllt werden. Die 95%-Isodosislinie, die in Abb. 6.23(b) im ausgewählten Schichtbild in gelber Farbe dargestellt ist, nähert sich fast vollständig der Form des Planungsvolumens an.

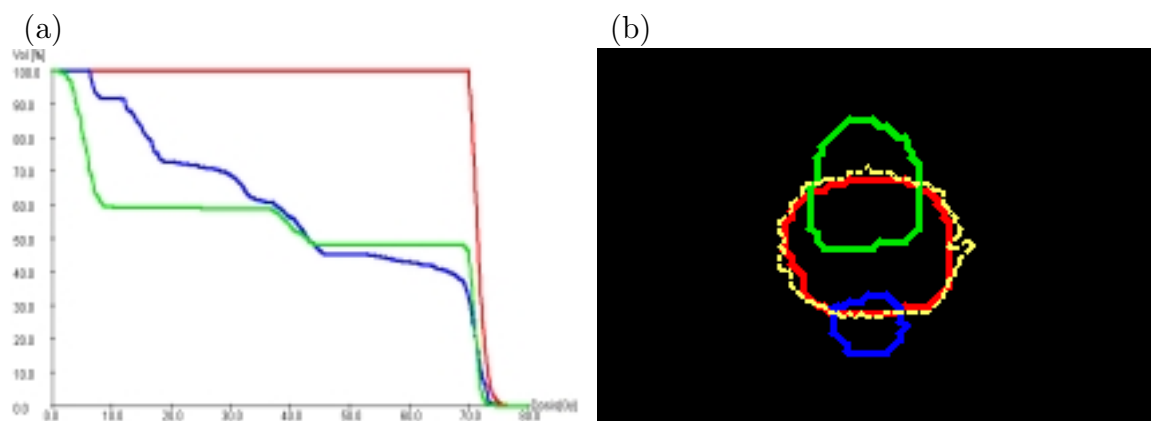


Abbildung 6.25: Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild (rechts) des Prostatapatienten 2.

### 6.2.4 Körperstereotaxie

Bei Patienten mit Tumoren der Lunge und der Leber werden kleinräumige, fokussierte Strahlenbehandlungen in einigen wenigen Sitzungen durchgeführt (1 - 5 Bestrahlungen). Es werden sehr hohe Einzeldosen verwendet, um das Tumorgewebe sicher und dauerhaft zu zerstören. Für Tumore der Lunge werden in konventioneller Fraktionierung (2 Gy Einzeldosis pro Behandlungstag) Gesamtdosen von 70 Gy und mehr eingesetzt, um eine dauerhafte Heilung zu erzielen. Wenn man dies mit strahlenbiologischen Modellen auf die stereotaktische Strahlenbehandlung im Bereich des Körpers umrechnet, ergibt dies eine biologisch gleichwirksame Gesamtdosis von 37,5 Gy bei einer Einzeldosis von 12,5 Gy. Das Konzept der Körperstereotaxie wird nur bei kleinen Tumoren eingesetzt. Auf eine homogene Dosisverteilung muss daher im Gegensatz zur herkömmlichen Planung keine

Rücksicht genommen werden. Es wird sogar bewusst eine deutlich höhere Dosis im Bereich des Tumorkerns angestrebt (hier:  $> 117$  Gy nach herkömmlicher Fraktionierung). Diese Art der Behandlung soll an den zwei folgenden Beispielen vorgestellt werden. Um einen Vergleich zu den oben beschriebenen Patienten mit Lungenkrebs zu ermöglichen, werden die Dosisschranken der konventionell fraktionierten Strahlenbehandlung eingesetzt. Das Planungsvolumen soll mindestens 70 Gy erhalten. Für den Tumorkern, der bei beiden folgenden Patienten in den CT-Schichtbildern im Inneren des Planungsvolumens lila eingezeichnet ist, soll mindestens eine Dosis von 117 Gy erzielt werden. Zu schonende Risikoorgane sind die Lungen, das Herz, die Thoraxwand und das Rückenmark. Tabelle 6.10 zeigt die Höhe der Strahlendosis, die keinesfalls für diese Risikoorgane überschritten werden darf, wenn sie großvolumig bestrahlt werden und die Gefahr schwerer Komplikationen nicht über 5% liegen soll.

Risikoorgan	Strahlendosis
Lunge	17,5 Gy
Herz	45 Gy
Rückenmark (Myelon)	47 Gy
Thoraxwand	60 Gy

Tabelle 6.10: Strahlendosen, die keinesfalls bei großvolumiger Bestrahlung der gegebenen Risikoorgane überschritten werden dürfen.

### Körperstereotaxiepatient 1

Der 73-jährige Patient ist an einem Lungenkrebs erkrankt. In den Jahren 1994 und 1998 waren bereits Lungenoperationen und 2001 eine Strahlenbehandlung bei Tumoren in der gegen- und gleichseitigen Lungenhälfte erfolgt, so dass das funktionstüchtige Lungengewebe auf weniger als die Hälfte des Normalwertes verringert ist. Ziel dieser Bestrahlungsbehandlung ist die optimale Schonung des verbliebenen Lungengewebes und des zuvor bestrahlten Gebietes (Herz, Brustwand), um eine hohe und effektive Strahlendosis sicher und verträglich einzustrahlen. Vor allem die Abgrenzung zur vorbestrahlten Brustwand und zum Herzen können mit der intensitätsmodulierten Strahlentherapie ideal erreicht werden. In Kombination mit einer hochpräzisen Lagerung bei der stereotaktischen Strahlenbehandlung kann der Tumor so gezielt mit hohen Einzeldosen behandelt werden. Tabelle 6.11 zeigt für diesen Patienten die für die Planung notwendigen Informationen.

Abb. 6.26(a) und Abb. 6.26(b) zeigen die 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes bzw. die 3D-Oberflächenmodelle des Körperstereotaxiepatienten 1.

Die obere Dosisschranke wurde für das Rückenmark als einziges serielles Risikoorgan fest vorgeschrieben. Der Kern des Planungsvolumens, der segmentierte Tumor, wurde von MIPART als Boostvolumen klassifiziert (siehe Abschnitt 4.4), damit diesem Volumen eine noch höhere untere Dosisschranke als dem Planungsvolumen zugewiesen werden kann.

Organ	Farbe	Architektur	Max. Dosis	Vol.	Dosis	Vol.	Dosis
Linke Lunge	Blau	Parallel	120 Gy	20%	50 Gy	50%	25 Gy
Rechte Lunge	Orange	Parallel	50 Gy	20%	30 Gy	50%	15 Gy
Herz	Cyan	Parallel	80 Gy	5%	70 Gy	10%	60 Gy
Myelon	Grün	Seriell	47 Gy				
Thoraxwand	Dunkelblau	Parallel	120 Gy	25%	60 Gy		

Tabelle 6.11: Planvorgaben für die Risikoorgane des Körperstereotaxiepatienten 1.

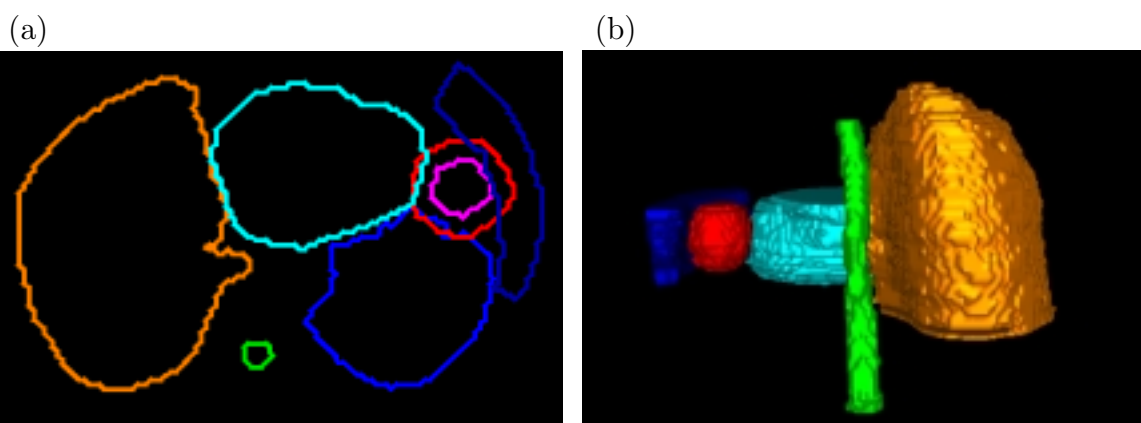


Abbildung 6.26: 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Körperstereotaxiepatienten 1.

Die oberen Dosissschranken der restlichen Risikoorgane waren variabel und wurden automatisch mit Hilfe der Zielfunktion optimiert (siehe Abschnitt 6.1.3). Zur Vermeidung von Dosissspitzen wurde ebenfalls die Minimierung des maximalen Strahlengewichts in der Zielfunktion berücksichtigt (siehe Abschnitt 6.1.5).

Abb. 6.27(a) zeigt das Dosis-Volumen-Histogramm für den durch MIPART ermittelten Behandlungsplan. Die Dosis-Volumen-Constraints aller Risikoorgane werden sehr gut erfüllt. Die DVH-Kurven der entsprechenden Organe liegen weit unter diesen geforderten Constraints. Abb. 6.27(b) stellt im ausgewählten Schichtbild die 60%- und die 95%-Isodosislinie dar. Wie vom Arzt gefordert, nähert sich die 60%-Isodosislinie (grau dargestellt) gut der Form des Planungsvolumens an, während sich die 95%-Isodosislinie (gelb dargestellt) gut der Form des Tumorkerns annähert.

## Körperstereotaxiepatient 2

Die 67-jährige Patientin wurde vor zwei Jahren wegen eines Lungenkrebses in der rechten Lunge operiert. Es wurde der obere Lungenlappen entfernt. Jetzt trat ein Rezidiv im selben Lungenflügel auf. Daher muss aufgrund einer durch die vorangegangene Operation eingeschränkten Funktion der verbliebenen Lunge gezielt kleinräumig stereotaktisch bestrahlt werden. Um die Schonung des restlichen Lungengewebes zu optimieren, wird die

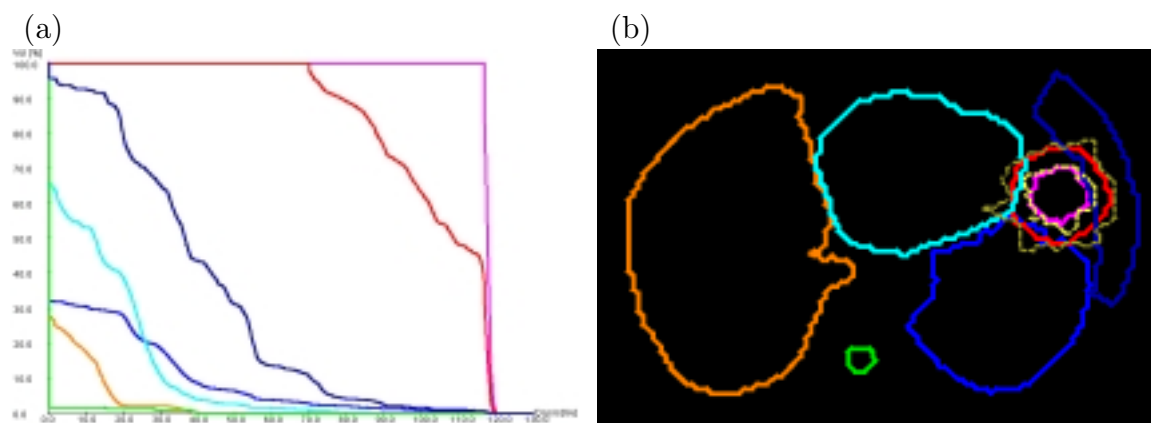


Abbildung 6.27: Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 60%-Isodosislinie in grauer Farbe bzw. 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild (rechts) des Körperstereotaxiepatienten 1.

intensitätsmodulierte Strahlentherapie eingesetzt. Ziel ist ein steiler Dosisabfall um den Tumor zum gesunden Lungengewebe hin. Tabelle 6.12 zeigt für diesen Patienten die für die Planung notwendigen Informationen.

Organ	Farbe	Architektur	Max. Dosis	Vol.	Dosis	Vol.	Dosis
Rechte Lunge	Orange	Parallel	120 Gy	20%	50 Gy	50%	25 Gy
Linke Lunge	Blau	Parallel	50 Gy	20%	30 Gy	50%	15 Gy
Myelon	Grün	Seriell	47 Gy				

Tabelle 6.12: Planvorgaben für die Risikoorgane des Körperstereotaxiepatienten 2.

In Abb. 6.28(a) und Abb. 6.28(b) sind die 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes bzw. die 3D-Oberflächenmodelle des Körperstereotaxiepatienten 2 dargestellt.

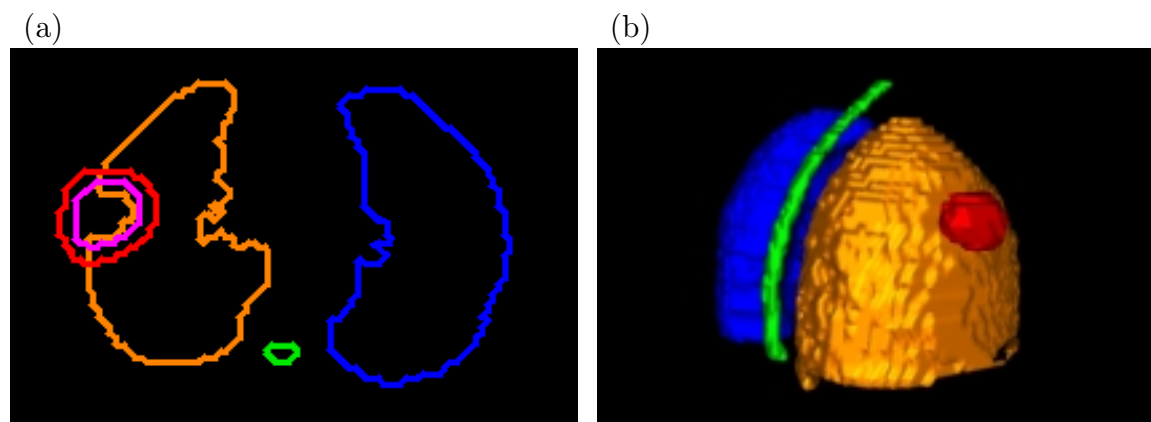


Abbildung 6.28: 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Körperstereotaxiepatienten 2.



Für das Rückenmark wurde als einziges serielles Risikoorgan eine obere Dosisschranke fest vorgeschrieben. Der Kern des Planungsvolumens, der segmentierte Tumor, wurde von MI-PART als Boostvolumen klassifiziert (siehe Abschnitt 4.4). Die oberen Dosisschranken der restlichen Risikoorgane waren variabel und wurden automatisch mit Hilfe der Zielfunktion optimiert (siehe Abschnitt 6.1.3). Zur Vermeidung von Dosisspitzen (siehe Abschnitt 6.1.5) wurde ebenfalls die Minimierung des maximalen Strahlengewichts in der Zielfunktion berücksichtigt.

Abb. 6.29(a) zeigt das Dosis-Volumen-Histogramm für den berechneten Behandlungsplan. Die Dosis-Volumen-Constraints aller Risikoorgane werden sehr gut erfüllt. Die DVH-Kurven der entsprechenden Organe liegen weit unter diesen geforderten Constraints. Abb. 6.29(b) stellt im ausgewählten Schichtbild die 60%- und die 95%-Isodosislinie dar. Die 60%-Isodosislinie (grau dargestellt) nähert sich gut der Form des Planungsvolumens an, während sich die 95%-Isodosislinie (gelb dargestellt) gut der Form des Tumorkerns annähert.

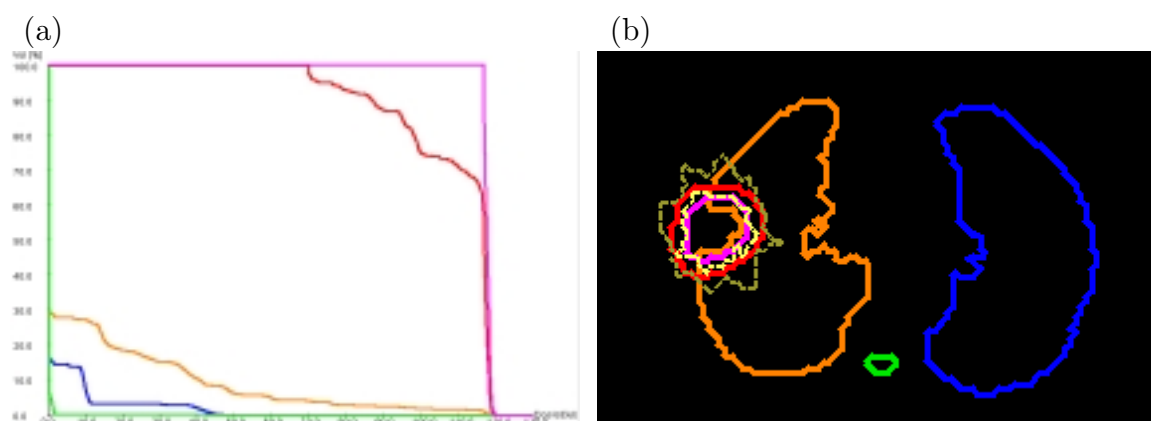


Abbildung 6.29: Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 60%-Isodosislinie in grauer Farbe bzw. 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild (rechts) des Körperstereotaxiepatienten 2.

### 6.2.5 Tumore im Bereich der Kopf-Hals-Region

Bei diesen Tumoren muss für eine dauerhafte Heilung eine Dosis von mehr als 60 Gy im Planungsvolumen erzielt werden. Zu schonende Risikoorgane sind die Augen, die Sehnerven, das Chiasma, die Speicheldrüsen und das Rückenmark. Tabelle 6.13 zeigt die Höhe der Strahlendosis, die keinesfalls für diese Risikoorgane überschritten werden darf, wenn sie großvolumig bestrahlt werden und die Gefahr schwerer Komplikationen nicht über 5% liegen soll.

Risikoorgan	Strahlendosis
Auge	45 Gy
Sehnerv	50 Gy
Chiasma	54 Gy
Ohrspeicheldrüse (Parotis)	25 Gy
Hirnstamm	54 Gy
Rückenmark	47 Gy

Tabelle 6.13: Strahlendosen, die keinesfalls bei großvolumiger Bestrahlung der gegebenen Risikoorgane überschritten werden dürfen.

### Kopf-Hals-Patient 1

Die 83-jährige Frau leidet an einem Tumor der Tränendrüse, der operativ nicht komplett entfernt werden konnte. Da sie bereits das linke Auge verloren hat, muss das Ziel der Strahlenbehandlung neben einem Zurückdrängen des postoperativen Tumorrestes auch der Erhalt des Augenlichtes auf der rechten Seite sein. Hierbei müssen das Auge, die Sehbahnen (Sehnerv rechts, Sehkreuzung, Sehrinde) und der Hirnstamm durch einen steilen Dosisabfall geschont werden, wie er mit der intensitätsmodulierten Strahlentherapie erreichbar ist. Tabelle 6.14 zeigt für diesen Patienten die für die Planung notwendigen Angaben über die Risikoorgane.

Organ	Farbe	Architektur	Max. Dosis	Vol. Dosis
Auge rechts	Lila	Seriell	45 Gy	
Sehnerv rechts	Grün	Seriell	50 Gy	
Chiasma	Blau	Seriell	54 Gy	
Hirnstamm	Orange	Parallel	60 Gy	15% 54 Gy

Tabelle 6.14: Planvorgaben für die Risikoorgane des Kopf-Hals-Patienten 1.

In Abb. 6.30(a) und Abb. 6.30(b) sind die 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes bzw. die 3D-Oberflächenmodelle des Kopf-Hals-Patienten 1 dargestellt.

Die obere Dosissschranke des Rückenmarks, des rechten Auges, des rechten Sehnervs und des Chiasma, die alle serielle Risikoorgane sind, wurden für die Planung fest vorgegeben. Für den Hirnstamm wurden die Dosissschranken der gegebenen Dosis-Volumen-Constraints von MIPART automatisch mit Hilfe der Zielfunktion optimiert (siehe Abschnitt 6.1.3). Für das Planungsvolumen wurde für ein kleines Teilvolumen ( $< 10\%$ ) die untere Dosissschranke zur Optimierung variabel vorgegeben, da die vorgegebene feste untere Schranke (60 Gy) nicht für das gesamte Planungsvolumen – aufgrund der strengen oberen Dosissschranken für die seriellen Risikoorgane – eingehalten werden konnte. Maßnahmen zur Vermeidung von Dosispitzen (siehe Abschnitt 6.1.5) mussten nicht durchgeführt werden.

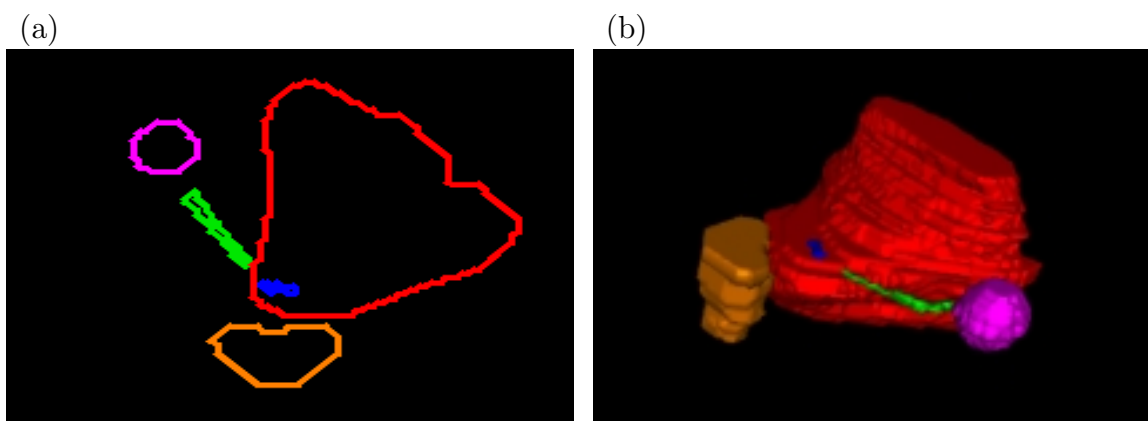


Abbildung 6.30: 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Kopf-Hals-Patienten 1.

Abb. 6.31(a) zeigt das Dosis-Volumen-Histogramm für den durch MIPART ermittelten Bestrahlungsplan. Alle gegebenen oberen Dosisschranken für die seriellen Risikoorgane Auge, Sehnerv und Chiasma werden nicht verletzt. Der geforderte Dosis-Volumen-Constraint (15%, 54 Gy) für den Hirnstamm kann gerade noch erreicht werden. Für das Planungsvolumen wird der für die Planung geforderte Dosis-Volumen-Constraint (90%, 60 Gy) nicht verletzt, der als Kompromiss zum Einhalten aller oberen Dosisschranken der seriellen Risikoorgane eingegangen wird. Die 95%-Isodosislinie, die in Abb. 6.31(b) im ausgewählten Schichtbild in gelber Farbe dargestellt ist, veranschaulicht diesen Sachverhalt. Sie umschließt so gut wie möglich das Planungsvolumen, ohne die sehr strahlenempfindlichen Risikoorgane, den rechten Sehnerv, das rechte Auge und das Chiasma, miteinzuschließen.

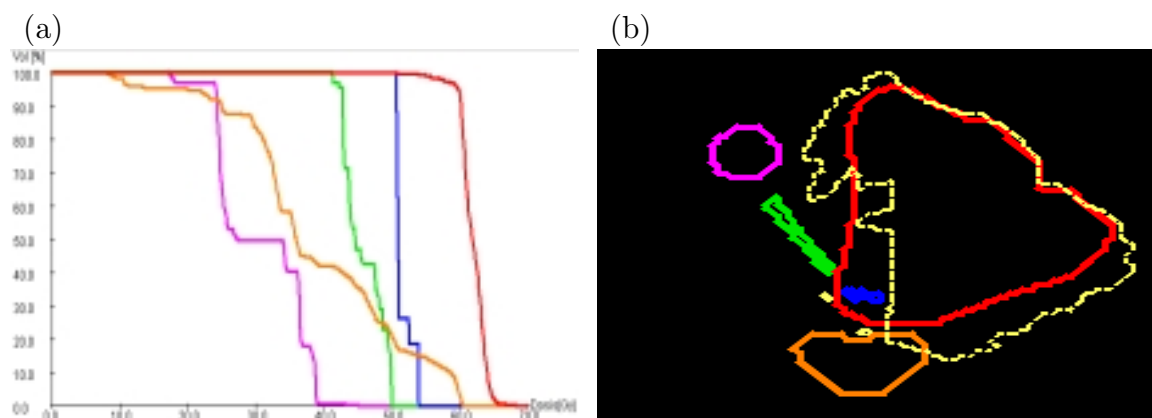


Abbildung 6.31: Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild (rechts) des Kopf-Hals-Patienten 1.

## Kopf-Hals-Patient 2

Bei dem 46-jährigen Patienten liegt ein weit fortgeschrittener Tumor des Nasenrachenraumes vor: Tumorgroße 4 cm, Metastasen in beidseitigen Halslymphknoten. In der Nähe finden sich eine Vielzahl strahlenempfindlicher Organe (Rückenmark, Augen, Ohrspeicheldrüsen), deren uneingeschränkte Funktion entweder aus vitalen Gründen oder für den Erhalt einer guten Lebensqualität gesichert werden sollte. Dies wird dadurch erschwert, dass neben der hohen Strahlendosis eine gleichzeitige Chemotherapie erforderlich ist, um bei diesem Tumorstadium eine Heilung zu ermöglichen. Tabelle 6.15 gibt für diesen Patienten die für die Planung notwendigen Informationen über die Risikoorgane an. Aufgrund des sehr großen Planungsvolumens, in dessen konkaver Einbuchtung sich das Rückenmark befindet, sind die Dosis-Volumen-Constraints der Ohrspeicheldrüsen nicht so streng gewählt wie bei technisch einfacher zu bestrahlenden Planungsvolumina. Dabei wird eine eventuelle, leichte funktionale Beeinträchtigung bei den Speicheldrüsen als Kompromiss für das Erzielen einer effektiven Tumordosis und für das Schonen lebenswichtiger Organe wie des Rückenmarks in Kauf genommen.

Organ	Farbe	Architektur	Max. Dosis	Vol.	Dosis
Myelon	Grün	Seriell	47 Gy		
Linkes Auge	Cyan	Seriell	45 Gy		
Rechtes Auge	Lila	Seriell	45 Gy		
Rechte Parotis	Orange	Parallel	70 Gy	50%	40 Gy
Linke Parotis	Blau	Parallel	70 Gy	50%	40 Gy

Tabelle 6.15: Planvorgaben für die Risikoorgane des Kopf-Hals-Patienten 2.

In Abb. 6.32(a) und Abb. 6.32(b) sind die 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes bzw. die 3D-Oberflächenmodelle des Kopf-Hals-Patienten 2 dargestellt.

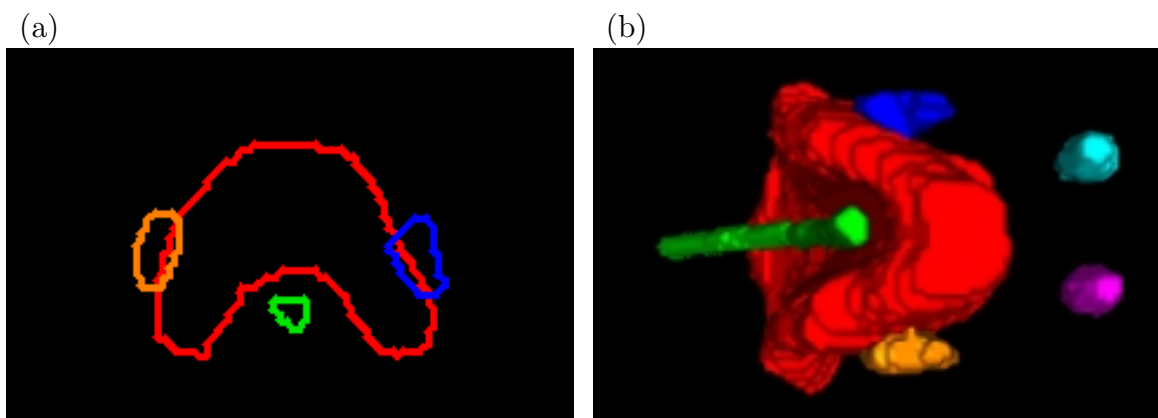


Abbildung 6.32: 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Kopf-Hals-Patienten 2.

Für die Planung wurde die obere Dosissschranke des Rückenmarks und der beiden Augen,

die beide serielle Risikoorgane darstellen, fest vorgegeben. Zur besonderen Schonung der Ohrspeicheldrüsen, die sich mit dem Planungsvolumen überlappen, wurde die Dosis in diesen beiden Risikoorganen mit Hilfe der Zielfunktion minimiert (siehe Abschnitt 6.1.4). Für das Planungsvolumen wurde für ein kleines Teilvolumen ( $< 10\%$ ) die untere Dosis-schranke zur Optimierung variabel vorgegeben, da die vorgegebene feste untere Schranke (60 Gy) nicht für das gesamte Planungsvolumen aufgrund der oberen Dosis-schranke des sich in der unmittelbaren Umgebung befindenen Rückenmarks (47 Gy) eingehalten werden konnte. Maßnahmen zur Vermeidung von Dosis-spitzen (siehe Abschnitt 6.1.5) wurden nicht durchgeführt.

Abb. 6.33(a) zeigt das Dosis-Volumen-Histogramm für den durch MIPART berechneten Bestrahlungsplan. Die oberen Dosis-schranken für die seriellen Risikoorgane Rückenmark und Augen werden wie gefordert nicht verletzt. Für das Planungsvolumen wird der für die Planung geforderte Dosis-Volumen-Constraint (90%, 60 Gy) ebenfalls eingehalten. Die für die Ohrspeicheldrüsen vorgegebenen Dosis-Volumen-Constraints werden jedoch eindeutig verletzt. Dies liegt daran, dass es bei diesem sehr schwierigen Fall nicht möglich ist, sehr hohe Strahlendosen im Planungsvolumen bei gleichzeitiger guter Schonung des Rückenmarks und der Speicheldrüsen zu erzielen. Deswegen zeigt dieser Patientenfall, dass auch die intensitätsmodulierte Strahlentherapie ihre Grenzen hat. Bei solchen Fällen muss der Arzt, wenn die Funktionsfähigkeit der Speicheldrüsen nicht zu stark eingeschränkt werden soll, etwas weniger Dosis als geplant im Planungsvolumen applizieren. Zumeist werden aber Funktionsausfälle der Speicheldrüsen in Kauf genommen, um mit einer höheren Tumordosis die Chancen auf Heilung zu verbessern. Die 95%-Isodosislinie, die in Abb. 6.33(b) im ausgewählten Schichtbild in gelber Farbe dargestellt ist, nähert sich der Form des Planungsvolumens, ohne dabei das Rückenmark einzuschließen. Im vorderen Bereich des Schichtbildes ist eine Dosis-spitze erkennbar. Dies bedeutet eine erhöhte Strahlenbelastung der vor dem Nasen- und Mundrachenraum liegenden Strukturen (Lippen, Zähne, Nasenhöhle). Diese Belastung wird aufgrund einer stark ansteigenden Nebenwirkungsrate in der klinischen Praxis nicht akzeptiert.

### 6.3 Klinische Vergleiche mit anderen Systemen

In diesem Abschnitt wird die Qualität der MIPART-Pläne mit der von Plänen von zwei anderen inversen Bestrahlungsplanungssystemen verglichen. Der Vergleich wird dabei jeweils an einem repräsentativen Patienten durchgeführt.

Das erste System ist das kommerzielle Programm Helax-TMS der Firma MDS Nordion, dessen klinische Anwendbarkeit im Klinikum rechts der Isar in München getestet wird. Das akademische inverse Bestrahlungsplanungssystem IKO [48], das im Universitätsklinikum Regensburg entwickelt wird, ist das zweite System, dessen Leistungsfähigkeit mit der von MIPART in dieser Arbeit verglichen wird.

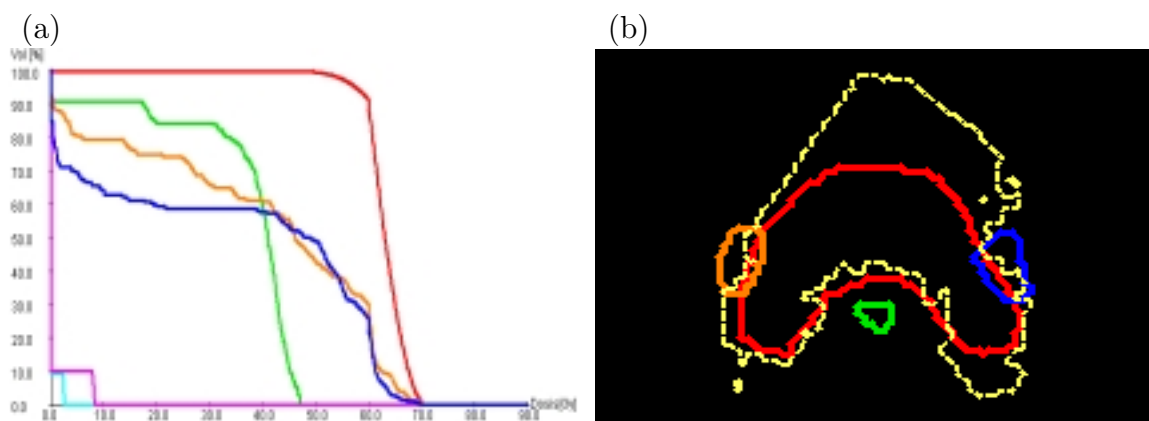


Abbildung 6.33: Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild (rechts) des Kopf-Hals-Patienten 2.

### 6.3.1 Vergleich mit dem kommerziellen System Helax-TMS

Das kommerzielle Planungssystem Helax-TMS der Firma MDS Nordion bietet ab der Version 5.0 ein Zusatzmodul zur inversen Bestrahlungsplanung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder. Als Optimierungsverfahren wird ein Gradientenverfahren verwendet, bei dem eine Zielfunktion minimiert wird, in die im Wesentlichen die quadratischen Abweichungen zwischen gewünschter und applizierter Dosis eingehen [75]. Die gewünschte Dosisverteilung im Planungsvolumen und in den Risikoorganen kann über Dosis-Volumen-Constraints eingegeben werden. Die Leistungsfähigkeit dieses inversen Planungsmoduls wird dabei seit 2001 im Klinikum rechts der Isar getestet.

Anhand des folgenden, repräsentativen Körperstereotaxiepatienten (siehe Abschnitt 6.2.4) wurde im Sommer 2001 im Klinikum rechts der Isar ein Vergleich zwischen der Qualität der durch Helax-TMS und MIPART berechneten Behandlungspläne für intensitätsmodulierte Strahlenfelder durchgeführt, um den Patienten danach mit dem qualitativ besseren Behandlungsplan zu bestrahlen.

#### Körperstereotaxiepatient im Klinikum rechts der Isar, München

Der 72-jährige Patient mit einem Lungenkrebs konnte aufgrund einer durch langjähriges Rauchen stark eingeschränkten Lungenfunktion weder operiert noch mit einer herkömmlichen, fraktionierten Strahlentherapie behandelt werden. Ziel der fokussierten, stereotaktischen Strahlentherapie war in diesem Fall, eine hohe, heilende Strahlendosis bei gleichzeitig optimaler Schonung der umliegenden, tumorfreien Lunge einzustrahlen.

Für diesen Patienten wurden die folgenden Dosisstrahlen bzw. Dosis-Volumen-Constraints gefordert, die in Tabelle 6.16 angegeben werden. Die Dosiswerte sind für diesen Vergleich relativ in Prozent angegeben. 100% der Dosis entsprechen dabei dem

Wert der unteren Dosisgrenze für den Tumorkern. Der Rand des Planungsvolumens soll in diesem Fall bei dem geplanten, steilen Dosisabfall mindestens 75% der Dosis erhalten.

Organ	Farbe	Architektur	Max. Dosis	Vol.	Dosis
Rechte Lunge	Orange	Parallel	100%	5%	50%
Linke Lunge	Blau	Parallel	40%	15%	10%
Myelon	Grün	Seriell	40%		

Tabelle 6.16: Planvorgaben für die Risikoorgane des Körperstereotaxiepatienten im Klinikum rechts der Isar, München.

In Abb. 6.34(a) und Abb. 6.34(b) sind die 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes bzw. die 3D-Oberflächenmodelle dieses Körperstereotaxiepatienten dargestellt.

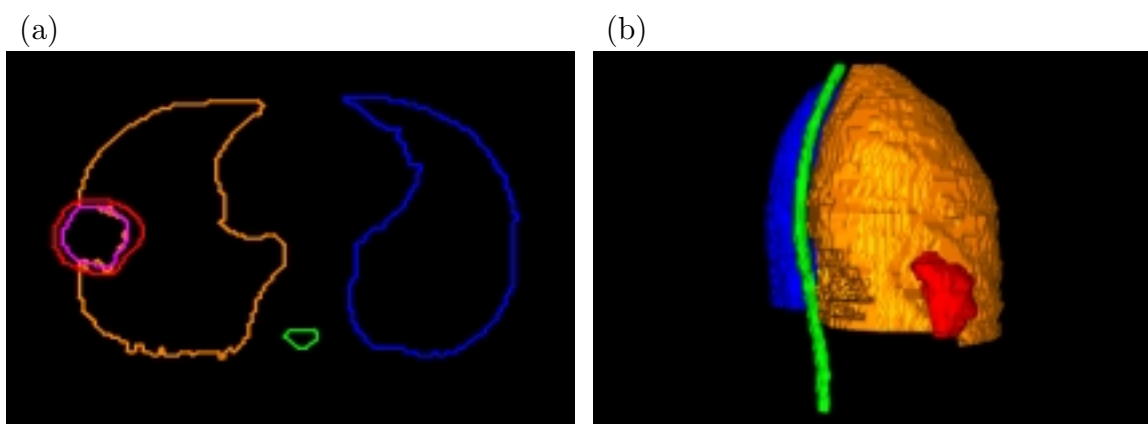


Abbildung 6.34: 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Körperstereotaxiepatienten im Klinikum rechts der Isar, München.

Für die inverse Planung verwendete Helax-TMS sein modell-basiertes Dosisberechnungsverfahren, während in MIPART das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte korrekturbasierte Dosismodell (siehe Abschnitt 5.4.1) eingesetzt wurde. Da im Klinikum rechts der Isar Behandlungen meist ohne Patiententischrotationen durchgeführt werden, wurden für die Planung beider Systeme fünf koplanare Strahlenfelder vorgegeben, die fast äquidistant verteilt waren. Die Gantrywinkel waren dabei  $0^\circ$ ,  $72^\circ$ ,  $144^\circ$ ,  $216^\circ$  und  $280^\circ$ .

Die von MIPART ermittelten Teilstrahlengewichte wurden nach Helax-TMS exportiert. Danach wurde im Patienten die Dosisverteilung, die aufgrund dieser Gewichte resultiert, mit dem Dosisberechnungsverfahren von Helax-TMS berechnet. Mit diesem Verfahren wurde auch für den inversen Plan von Helax-TMS die Dosisverteilung ermittelt, um die sich ergebenden Dosis-Volumen-Histogramme besser miteinander vergleichen zu können.

Die Abbildungen 6.35 und 6.36 zeigen den Vergleich zwischen den resultierenden DVH-Kurven für die einzelnen gegebenen Körperstrukturen für beide Behandlungspläne. Die DVH-Kurven für den Helax-TMS-Plan sind dabei jeweils in grüner Farbe und für den

MIPART-Plan in roter Farbe dargestellt. Für das Rückenmark sind die Kurven nicht abgebildet, da dieses Risikoorgan bei beiden Plänen zu vernachlässigende Dosiswerte erhält.

Die DVH-Kurven für den Tumorkern in Abb. 6.35(a) weisen einen sehr ähnlichen Verlauf auf. Beim Planungsvolumen, das den Tumorkern enthält, unterscheiden sich die Kurven in Abb. 6.35(b) aber erheblich. Für den MIPART-Plan ergeben sich deutlich höhere Dosiswerte für einen beträchtlichen Teil des Planungsvolumens. Der Verlauf der DVH-Kurve der linken Lunge in Abb. 6.36(a) ist ebenso für den Helax-TMS-Plan deutlich schlechter als für den MIPART-Plan. Während bei dem durch MIPART berechneten Plan diese Lunge höchstens 20% Dosis erhält, werden in dem durch Helax-TMS ermittelten Plan Dosis Spitzen bis über 40% Dosis erreicht. Die DVH-Kurve der rechten Lunge in Abb. 6.36(a) weist dagegen einen geringfügig besseren Verlauf für den Helax-TMS-Plan auf.

Aufgrund der besseren Schonung der gesunden, linken Lunge und der sehr viel höheren Dosiswerte für einen beträchtlichen Teil des Planungsvolumens wurde der durch MIPART berechnete Plan von den Ärzten im Klinikum rechts der Isar zur klinischen Behandlung des in Abb. 6.34 vorgestellten Körperstereotaxiepatienten eingesetzt, die im Sommer 2001 durchgeführt wurde.

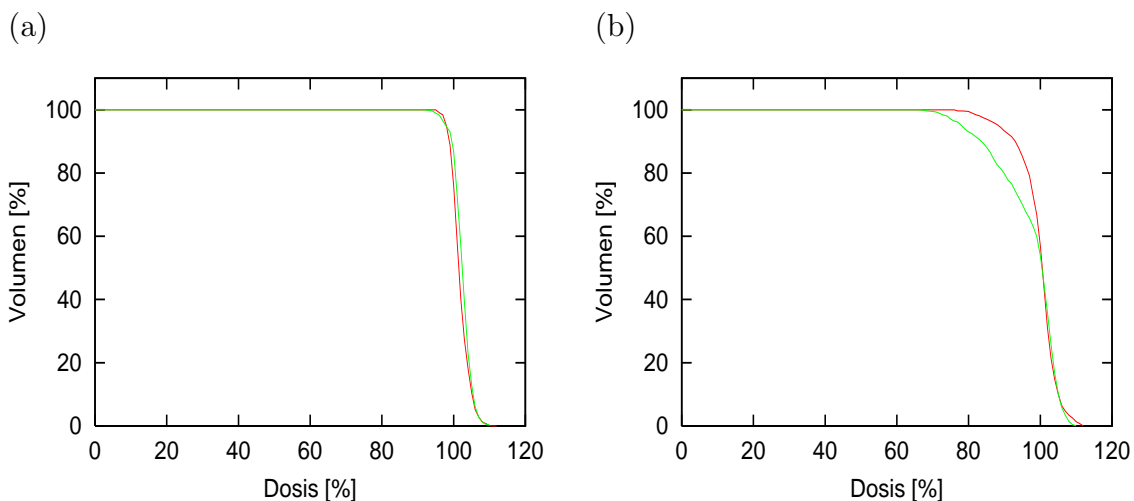


Abbildung 6.35: DVH-Kurven des Tumorkerns (links) und des Planungsvolumens (rechts) des Körperstereotaxiepatienten für den Helax-TMS-Plan in grüner Farbe und für den MIPART-Plan in roter Farbe.

In Abb. 6.37 sind für den Plan von MIPART die 75%- und die 95%-Isodosislinie in einem repräsentativen Schichtbild vom Helax-TMS-System abgebildet. Die 95%-Isodosislinie (gelb) umschließt dabei bis auf sehr kleine Teilbereiche vollständig den Tumorkern, während die 75%-Isodosislinie (orange) komplett das Planungsvolumen umfasst. Die Kontur des Tumorkerns und des Planungsvolumens ist in in lila bzw. in roter Farbe abgebildet.

Die Planberechnungszeit von MIPART lag dabei für diesen Patienten wie auch für die in Abschnitt 6.2 vorgestellten Patientenfälle auf einem Pentium III-PC 700 MHz mit 512 MByte-Hauptspeicher immer im einstelligen Minutenbereich. Bei Helax-TMS dauerte die



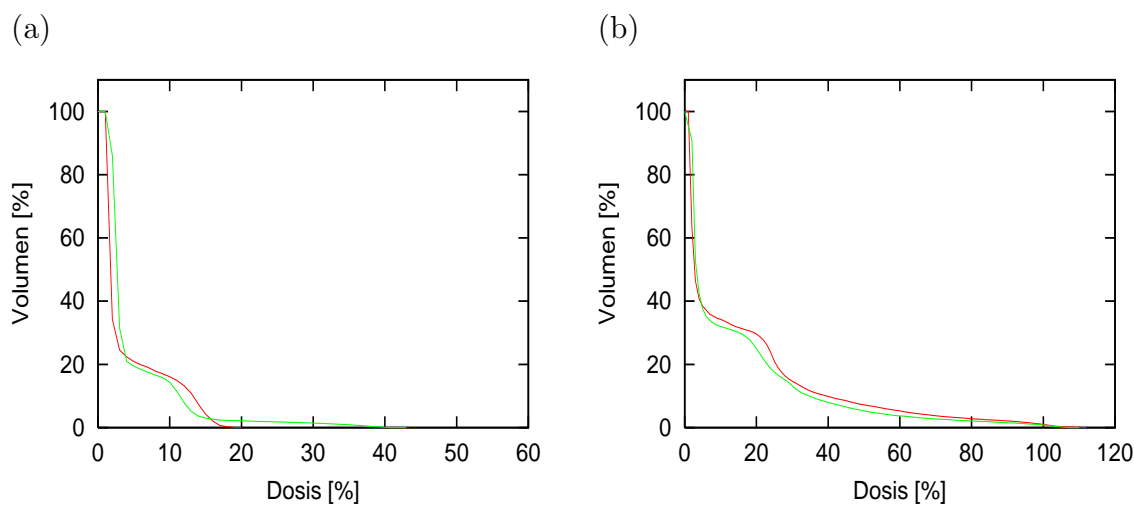


Abbildung 6.36: DVH-Kurven der linken Lunge (links) und der rechten Lunge (rechts) des Körperstereotaxiepatienten für den Helax-TMS-Plan in grüner Farbe und für den MIPART-Plan in roter Farbe.

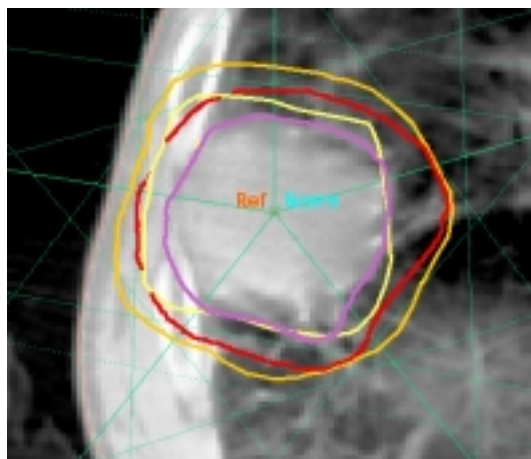


Abbildung 6.37: 75%-(orange) bzw. 95%-Isodosislinie (gelb) für den MIPART-Plan des Körperstereotaxiepatienten. Der Tumorkern ist in lila Farbe und das Planungsvolumen in roter Farbe dargestellt.

Planerstellung auf einer Alpha Workstation 667 MHz und 128 MB RAM ungefähr 45 Minuten und war somit deutlich langsamer als die MIPART-Berechnung.

### 6.3.2 Vergleich mit dem akademischen System IKO

Im Rahmen des Projekts IKO [48] wird seit 2001 im Universitätsklinikum Regensburg ein Gradientenverfahren zur Invertierung des Dosisoperators (siehe Abschnitt 2.3) bei der inversen Bestrahlungsplanung eingesetzt. Das für diese Planung verwendete Dosismodell ist das in Abschnitt 5.4.2 beschriebene Monte-Carlo-Verfahren. Für das Gradientenverfahren

kann die gewünschte Dosisverteilung über Dosis-Volumen-Constraints eingegeben werden. Anhand des folgenden, repräsentativen Kopf-Hals-Patienten (siehe Abschnitt 6.2.5) wurde im Sommer 2002 im Universitätsklinikum Regensburg ein Vergleich zwischen der Qualität der durch IKO und MIPART ermittelten Behandlungspläne für intensitätsmodulierte Strahlenfelder durchgeführt. Der Patient war schon vor dem Vergleich durch konventionelle Strahlentherapie behandelt worden.

### Kopf-Hals-Patient im Universitätsklinikum Regensburg

Der Patient litt an einem Krebs des Nasenrachenraumes. Gleichzeitig wurden Tumormetastasen in beidseitigen Lymphknoten des Halses und der Achselhöhlen gefunden. Ziel der Behandlung musste der Erhalt der Lebensqualität sein, da eine Heilung nicht mehr möglich ist. Dies bedeutet, dass auch ein Erhalt der Funktion der Speicheldrüse sinnvoll ist, da ansonsten eine ausgeprägte Mundtrockenheit resultiert.

Für diesen Patienten wurden zum Vergleich der beiden inversen Bestrahlungsplanungssysteme IKO und MIPART die folgenden Dosisstrahlen bzw. Dosis-Volumen-Constraints gefordert, die in Tabelle 6.17 angegeben werden. Die Dosiswerte sind für diesen Vergleich relativ in Prozent angegeben. 100% der Dosis entsprechen dabei der Dosis in einem durch das Universitätsklinikum Regensburg vorgegebenen Dosisreferenzpunkt, der sich im Planungsvolumen befindet. Für das Planungsvolumen wurden für beide Systeme zwei wichtige Constraints gefordert. Mindestens 95% des Volumens sollte mehr als 95% Dosis und höchstens 2% des Volumens mehr als 107% Dosis erhalten.

Organ	Farbe	Architektur	Max. Dosis	Vol.	Dosis
Rückenmark	Grün	Seriell	80%		
Linke Ohrspeicheldrüse	Blau	Parallel	100%	30%	43%

Tabelle 6.17: Planvorgaben für die Risikoorgane des Kopf-Hals-Patienten im Universitätsklinikum Regensburg.

In Abb. 6.38(a) und Abb. 6.38(b) sind die 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes bzw. die 3D-Oberflächenmodelle dieses Kopf-Hals-Patienten dargestellt.

IKO und MIPART verwendeten für diesen Patienten das in Abschnitt 5.4.2 beschriebene Monte-Carlo-Verfahren. Die für die Planung erforderlichen inversen Kernel wurden beiden Optimierungsverfahren zur Invertierung des Dosisoperators zur Verfügung gestellt. Vom Universitätsklinikum Regensburg wurden für die Planung beider Systeme ohne Patiententischrotationen sieben koplanare Strahlenfelder vorgegeben. Die Gantrywinkel waren  $90^\circ$ ,  $120^\circ$ ,  $150^\circ$ ,  $180^\circ$ ,  $210^\circ$ ,  $240^\circ$  und  $270^\circ$ . Aufgrund der identischen Eingaben und der Verwendung desselben Dosismodells für beide inverse Planungssysteme war somit ein objektiver Vergleich der Leistungsfähigkeit der beiden unterschiedlichen Ansätze zur Dosisoperatorinvertierung möglich.

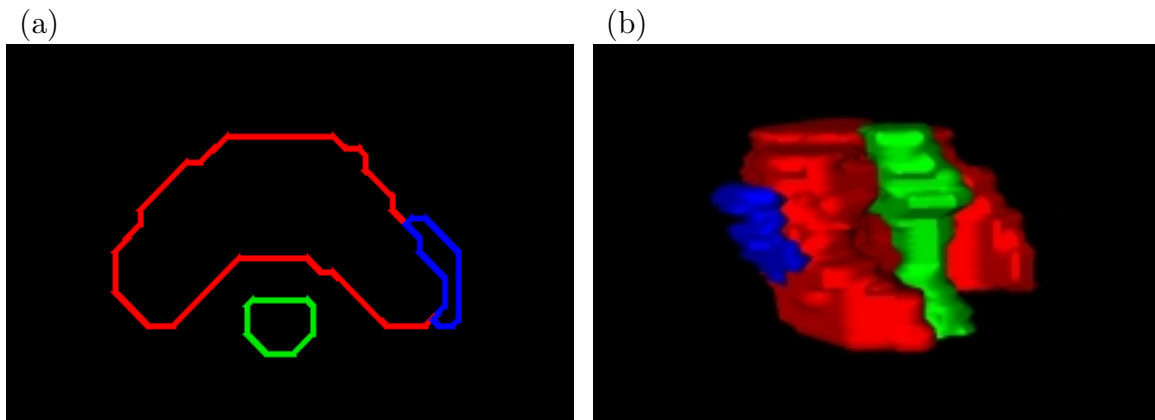


Abbildung 6.38: 2D-Ansicht eines repräsentativen Schichtbildes (links) und 3D-Oberflächenmodelle (rechts) des Kopf-Hals-Patienten im Universitätsklinikum Regensburg.

In MIPART wurde für das Rückenmark als einziges serielles Risikoorgan die geforderte obere Dosisgrenze fest vorgeschrieben, weil bei Verletzung dieser Schranke ein Funktionsausfall schwerwiegende Folgen für den Patienten hätte. Aufgrund der unmittelbaren Nähe des Rückenmarks zum Planungsvolumen wurde das Rückenmark für die Planung außerdem als sehr kritisches Organ in MIPART klassifiziert. Die linke Ohrspeicheldrüse, die ebenfalls in unmittelbarer Umgebung zum Planungsvolumen liegt, wurde gemäß des vorgegebenen Dosis-Volumen-Constraints in zwei Teilvolumina mit variablen, oberen Dosisgrenzen aufgeteilt. Mit Hilfe der Zielfunktion minimierte MIPART diese Dosisgrenzen für die Teilvolumina (siehe Abschnitt 6.1.3). Zur besonderen Schonung der Ohrspeicheldrüse wurde zusätzlich die Dosis in diesem Risikoorgan mit Hilfe der Zielfunktion minimiert (siehe Abschnitt 6.1.4). Zur Vermeidung von Dosispitzen erhielt das Restgewebe, das vom Universitätsklinikum Regensburg für den Vergleich genau vorgegeben wurde, eine obere Dosisgrenze von 100% Dosis.

Abb. 6.39(a) zeigt das Dosis-Volumen-Histogramm für den durch MIPART berechneten Behandlungsplan. In Abb. 6.39(b) wird die 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im oben festgelegten Schichtbild dargestellt. Sie nähert sich gut der Form des Planungsvolumens, ohne dabei das Rückenmark oder die Ohrspeicheldrüse einzuschließen. In der Nähe des Rückenmarks verläuft diese Isodosislinie allerdings ein wenig im Inneren des Planungsvolumens. Dieser Kompromiss wird für die unbedingt notwendige Schonung des Rückenmarks eingegangen.

Die von MIPART ermittelten Teilstrahlengewichte wurden für den Ergebnisvergleich nach IKO exportiert. Danach wurde die Dosisverteilung im Patienten, die aufgrund dieser Gewichte resultiert, mit dem Monte-Carlo-Verfahren von IKO berechnet. Mit diesem Verfahren wurde auch für den inversen Plan von IKO die Dosisverteilung ermittelt. Abb. 6.40 und Abb. 6.41 zeigen den Vergleich zwischen den sich ergebenden DVH-Kurven für die einzelnen gegebenen Körperstrukturen für beide Behandlungspläne. Die DVH-Kurven

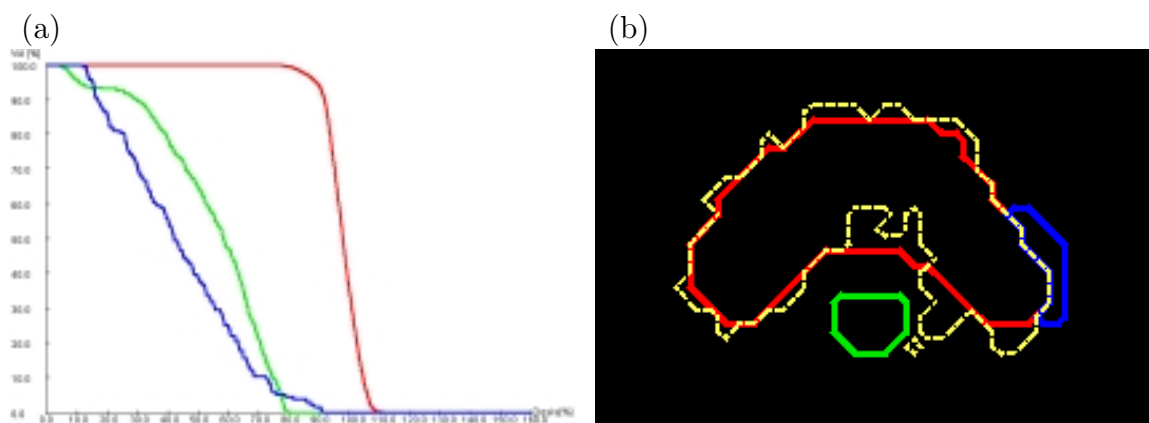


Abbildung 6.39: Dosis-Volumen-Histogramm (links) und 95%-Isodosislinie in gelber Farbe im ausgewählten Schichtbild (rechts) des Kopf-Hals-Patienten im Universitätsklinikum Regensburg.

für den IKO-Plan sind dabei jeweils in grüner Farbe und für den MIPART-Plan in roter Farbe dargestellt.

Die vorgegebenen Dosis-Volumen-Constraints für das Planungsvolumen sind bei beiden Plänen erfüllt. Die DVH-Kurve für das Planungsvolumen in Abb. 6.40(a) zeigt eine etwas homogenere Dosisverteilung in diesem Volumen für den IKO-Plan. In Abb. 6.40(b) sind die DVH-Kurven für das Restgewebe dargestellt. Dabei ist eine bessere Schonung dieses Gewebes durch den MIPART-Plan ersichtlich. Die DVH-Kurven für die linke Ohrspeicheldrüse als paralleles Risikoorgan in Abb. 6.41(a) sind für beide Behandlungspläne aus medizinischer Sicht ungefähr gleichwertig. Der geforderte Dosis-Volumen-Constraint für die linke Ohrspeicheldrüse kann für den MIPART-Plan im Gegensatz zum IKO-Plan nicht eingehalten werden. Großvolumig ( $> 50\%$ ) erhält dieses Organ aber bei beiden Plänen eine Dosis von mehr als  $40\%$ , was in einem leichten Funktionsverlust der Ohrspeicheldrüse (Mundtrockenheit) resultieren könnte. Der Verlauf der DVH-Kurve des Rückenmarks in Abb. 6.41(b) ist für den IKO-Plan allerdings deutlich schlechter als für den MIPART-Plan. Größtes Problem ist dabei das eindeutige Überschreiten der oberen Dosissschranke dieses sehr strahlensensiblen Risikoorgans bis sogar über  $90\%$ , was klinisch aufgrund der Gefahr eines schwerwiegenden Funktionsausfalls des Rückenmarks nicht akzeptiert werden kann. Für den MIPART-Plan kann diese wichtige Dosissschranke für das sehr strahlensensible Rückenmark eingehalten werden. Somit konnte nur der Plan von MIPART für die klinische Behandlung des Patienten in Betracht gezogen werden.

Die Planberechnungszeiten waren dabei für beide Planungssysteme vergleichbar und lagen zwischen 35 und 45 Minuten. Die inverse Planung von MIPART lief dabei auf einem Pentium III-PC 700 MHz mit 512 MByte-Hauptspeicher. IKO setzte für die Planermittlung einen Pentium III-PC 1000 MHz mit 1 GByte-Hauptspeicher ein. Aufgrund der sehr präzisen Dosisberechnungsmethode und des daraus bedingten großen Datenvolumens der vorberechneten inversen Kernel ist bei MIPART die Laufzeit verglichen zur Verwendung

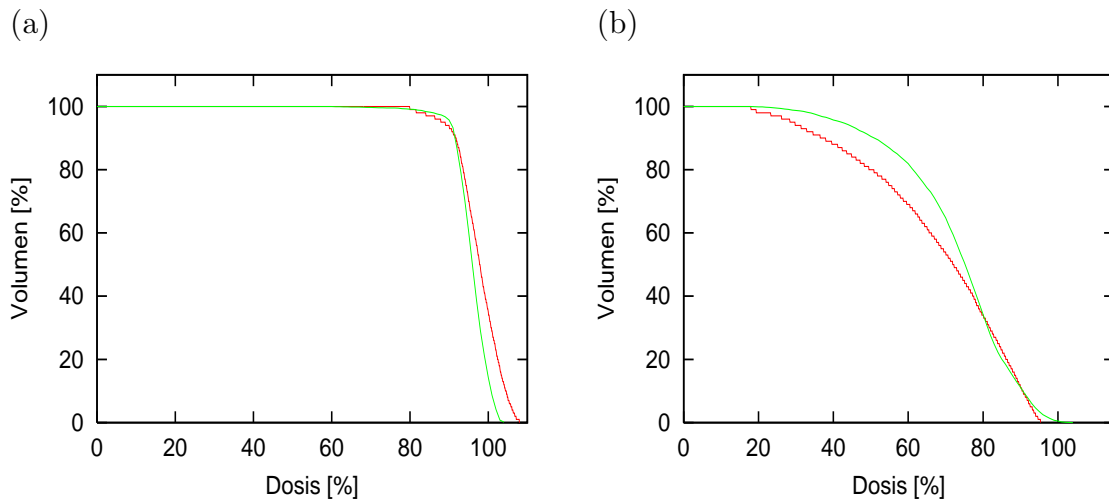


Abbildung 6.40: DVH-Kurven des Planungsvolumens (links) und des Restgewebes (rechts) des Kopf-Hals-Patienten für den IKO-Plan in grüner Farbe und für den MIPART-Plan in roter Farbe.

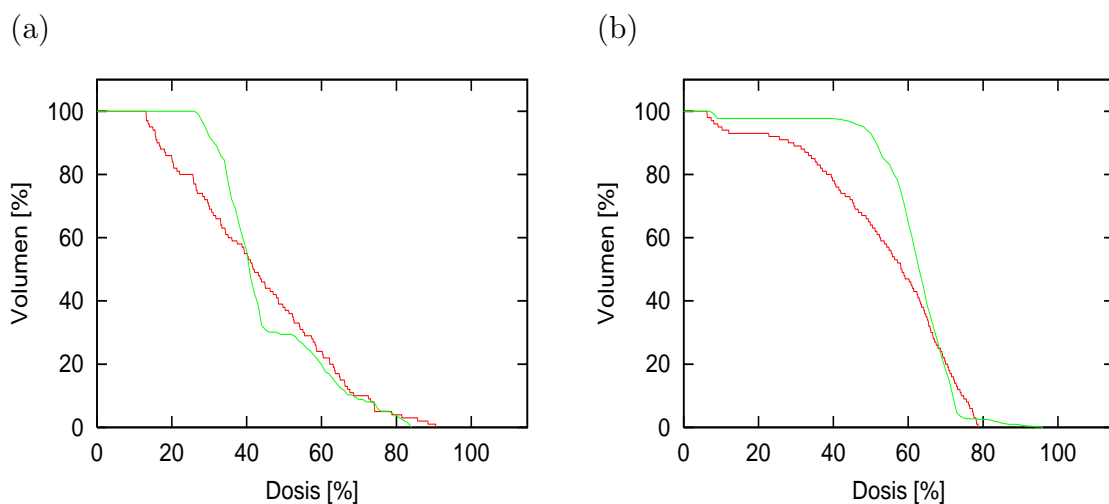


Abbildung 6.41: DVH-Kurven der linken Ohrspeicheldrüse (links) und des Rückenmarks (rechts) des Kopf-Hals-Patienten für den IKO-Plan in grüner Farbe und für den MIPART-Plan in roter Farbe.

des einfachen, korrektur-basierten Dosismodells (siehe Abschnitt 5.4.1) eindeutig gestiegen. Dies liegt daran, dass das für die Planung eingesetzte lineare Ungleichungssystem sehr viel dichter als beim einfachen Dosismodell besetzt ist. Die Genauigkeit der vorausgesagten Dosis im Vergleich zu Messungen für die einzelnen Körperstrukturen setzt aber für die mittelfristige klinische Anwendbarkeit eines inversen Bestrahlungsplanungssystems ein präzises modell-basiertes Dosismodell voraus.



# Kapitel 7

## Zusammenfassung

Auf dem Gebiet der Strahlentherapie für Tumorpatienten ist in den letzten Jahren zur besonderen Schonung von Risikoorganen bei gleichzeitiger Zerstörung des Tumorgewebes die Notwendigkeit einer neuen Therapie mit intensitätsmodulierten Strahlenfeldern verstärkt diskutiert worden. Vor der Therapie muss eine präzise Planung erfolgen. Ausgehend von der vom Arzt geforderten Dosisverteilung sollen mit Hilfe geeigneter mathematischer Verfahren die für die Behandlung notwendigen Bestrahlungsparameter wie z. B. die Gewichte der einzelnen Teilstrahlen effizient bestimmt werden. Im Mittelpunkt dieser Arbeit stand die Entwicklung geeigneter Konzepte für die Bestrahlungsplanung und die Realisierung eines Planungssystems, das im klinischen Umfeld erfolgreich angewendet werden kann.

Das Problem der inversen Bestrahlungsplanung wurde dabei in die beiden wichtigen Aspekte, die Erstellung eines Dosisoperators und die Invertierung dieses Operators, unterteilt und vollständig getrennt gelöst. Da der Aspekt der Dosisberechnung schon in vielen Forschungsarbeiten im Bereich der Physik untersucht worden ist, existieren mehr oder weniger präzise Verfahren, die bis auf die Problematik der Laufzeit bei sehr genauen Dosisberechnungsmethoden keine größeren konzeptionellen Schwierigkeiten darstellen. Daher lag der Schwerpunkt dieser Arbeit auf der Entwicklung effizienter mathematischer Ansätze und Algorithmen zur Invertierung des Dosisoperators, da immer noch beträchtliche Nachteile der bisher bekannten Verfahren bestehen. Die meisten eingesetzten mathematischen Verfahren können nicht die Erfüllbarkeit vom Arzt vorgegebener Dosissschranken prüfen bzw. garantieren. Im Vordergrund steht bei ihnen die Optimierung einer subjektiv gewählten Zielfunktion, deren Optimum nur eine Annäherungslösung darstellt und oft einige der gegebenen Dosissschranken verletzt. Außerdem können viele dieser Verfahren wie z. B. das bislang am häufigsten eingesetzte Gradientenverfahren bei der Optimierung der eingesetzten Zielfunktion in lokalen Minima hängenbleiben.

Mit der Wahl der Linearen Programmierung als Basismethode zur Invertierung des Dosisoperators kann aufgrund ihrer Vollständigkeitseigenschaft bei Lösbarkeit des Problems die Erfüllbarkeit von Dosissschranken garantiert werden, um strahlensensible Risikoorgane bei gleichzeitiger Zerstörung des Tumors adäquat zu schützen. Die allerdings oft auftretende

Unlösbarkeit bei vom Arzt geforderten, physikalisch nicht realisierbaren Dosisverteilungen, die bisher die Grenzen dieses Optimierungsverfahren auf diesem Gebiet zeigte, konnte durch die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Ansätze erfolgreich aufgelöst werden. Die Priorisierung von Körperstrukturen erlaubt die Vergabe von unbedingt einzuhaltenden Dosisstrahlen, da sonst ein Funktionsausfall sehr strahlensensibler Organe schwerwiegende Folgen für den Patienten hätte. Für die anderen verbleibenden Risikoorgane müssen im Gegensatz zu anderen Verfahren keine expliziten Dosisstrahlen vorgegeben werden. Das resultierende System reduziert die obere Dosisstranke selbst soweit wie möglich. Neue Ansätze zur Vermeidung von unerwünschten Dosisstrahlen im gesunden Gewebe, die allgemein immer noch ein erhebliches Problem bei der inversen Bestrahlungsplanung darstellen, erhöhen zusätzlich die Schonung der Patienten.

Die entworfenen Konzepte flossen in die Realisierung des inversen Planungssystem MIPART ein, das in den gesamten Ablauf der Strahlentherapie integriert wurde. Dabei konnte die Durchführbarkeit der neuen Konzepte und die insgesamt Leistungsfähigkeit von MIPART anhand von realen Patientendaten in vorklinischen Studien nachgewiesen werden. Bei klinischen Vergleichen zu einem kommerziellen und einem akademischen inversen Bestrahlungsplanungssystem wurde gezeigt, dass MIPART aufgrund der sehr effizienten Lösungsmethoden für die Lineare Optimierung und der in dieser Arbeit entwickelten Konzepte schneller als die anderen Systeme qualitativ bessere Behandlungspläne ermittelte. Deshalb konnte schon im Sommer 2001 ein Tumorpatient im Klinikum rechts der Isar in München durch einen von MIPART ermittelten Bestrahlungsplan erfolgreich behandelt werden.



# Anhang A

## Grundlagen zur Strahlenphysik

### A.1 Wechselwirkungen zwischen Photonen und Materie

Photonen sind indirekt ionisierende Strahlen, die bei einem primären Wechselwirkungsprozess hochenergetische geladene Teilchen freisetzen, die umliegendes Gewebe entlang ihrer Spur ionisieren. Bei einem primären Wechselwirkungsprozess wird das Photon entweder absorbiert oder gestreut. Die verschiedenen Wechselwirkungsprozesse sind dabei die folgenden:

- **Kohärente oder klassische Streuung**

Bei der kohärenten oder klassischen Streuung wird nur die Richtung des einfallenden Photons geändert. Es wird daher keine Energie übertragen. Somit werden auch keine ionisierenden geladenen Teilchen freigesetzt. Die klassische Streuung spielt für die Abschwächung ionisierender Photonenstrahlung nur eine untergeordnete Rolle.

- **Photoeffekt**

Beim Photoeffekt setzt ein Photon durch Stoß ein Elektron aus inneren Schalen der Atomhülle frei. Dabei wird die gesamte Energie des einfallenden Photons auf das Hüllenelektron übertragen. Dieses wird aus dem Atom mit einer kinetischen Energie herausgeschleudert, die der Differenz der Energie des einfallenden Photons und der Bindungsenergie dieses Elektrons entspricht. Damit kann der Photoeffekt nur stattfinden, wenn die Photonenenergie größer als die Bindungsenergie des gestoßenen Elektrons ist. Bei niedrigen Photonenenergien (z. B. 50 keV) wird das Elektron in einem großen Winkel zum einfallenden Photon emittiert. Bei zunehmender Photonenenergie wird das Elektron mehr und mehr in Vorwärtsrichtung hinausgeschleudert. Das beim Photoeffekt entstehende positiv geladene Ion hat eine Elektronenlücke in einer inneren Schale. Diese Lücke wird durch ein weniger

stark gebundenes Hüllelektron aufgefüllt. Dabei entsteht charakteristische Röntgenstrahlung mit einer Energie, die der Differenz der Bindungsenergien entspricht. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Photoeffekts hängt sowohl von der Energie des einfallenden Photons als auch von der Ordnungszahl der bestrahlten Atome ab.

- **Comptoneffekt**

Der Comptoneffekt ist die Wechselwirkung eines Photons mit einem äußeren, schwach gebundenen (quasi freien) Hüllenelektron der bestrahlten Atome. Dabei überträgt das Photon einen Teil seiner Energie und seines Impulses auf das Elektron. Die restliche Energie wird von einem Photon geringerer Energie fortgetragen. Das gestreute Photon kann dabei jede Richtung bezüglich der Einfallsrichtung des primären Photons haben, während das Elektron stets in Vorwärtsrichtung abgestrahlt wird. Je höher die Energie des Primärphotons, desto mehr werden das gestreute Photon und das Elektron nach vorwärts gestreut. Dies gilt vor allem für Photonen im Megavoltbereich, wie sie in der Strahlentherapie eingesetzt werden.

- **Paarbildung**

Der Paarbildungseffekt kann erst oberhalb des Schwellwertes von 1022 keV stattfinden. Im starken Coulomb-Feld nahe einem Atomkern kann das eingestrahlte Photon direkt in Materie umgewandelt werden. Dabei entstehen ein negativ geladenes Elektron und ein positiv geladenes Positron, die beide eine Ruhemasse von 511 keV besitzen. Die Photonenenergie wird dabei teilweise für die Ruhemassen des Elektrons und des Positrons verwendet, teilweise wird sie in kinetische Energie der beiden Teilchen verwandelt. Das Photon wird bei der Paarbildung vollständig absorbiert. Die während der Paarbildung nicht zur Teilchenerzeugung benötigte Photonenrestenergie wird als kinetische Energie beliebig auf die beiden Teilchen verteilt. Nach der Abbremsung des Positrons rekombiniert es mit einem Elektron, wobei zwei Photonen mit je 0,51 MeV entstehen, die in entgegengesetzter Richtung abgestrahlt werden.

- **Kernphotoeffekt**

Photonen können über ihre elektromagnetischen Eigenschaften auch mit den Nukleonen in Atomkernen wechselwirken. Die Energie des einfallenden Photons wird vom Kern absorbiert, der Kern wird dabei angeregt. Übertrifft die Anregungsenergie die Schwellenenergie zur Freisetzung eines Kernchenteilchens (Neutron oder Proton), so kann es in der Folge zur Emission eines oder mehrerer dieser Nukleonen kommen. Dazu muss das Photon allerdings mindestens die Bindungsenergie des letzten Nukleons auf den Kern übertragen haben. Diese Energie liegt bei den meisten Elementen zwischen etwa 6 und knapp 20 MeV. In Analogie zum Photoeffekt in der Atomhülle nennt man diesen Prozess Kernphotoeffekt.

## A.2 Dosisbegriffe

Wie strahlenbiologische und klinische Erfahrungen gezeigt haben, kann das Ausmaß der Wirkung ionisierender Strahlung auf Gewebe durch die Angabe der physikalischen Dosis beschrieben werden. Dabei gibt es die folgenden Dosisbegriffe:

- **Ionendosis**

Bei der Wechselwirkung von hochenergetischer Strahlung mit Materie wird diese ionisiert. Die Menge der ionisierten Atome bzw. Moleküle kann – insbesondere in Gasen – relativ einfach gemessen werden. Aus praktischen Gründen wird als Messgas Luft verwendet. Die Ionendosis  $J$  gibt dabei an, welche Ladungsmenge  $dQ$  in einem luftgefüllten Volumen mit der Masse  $dm$  von der ionisierenden Strahlung erzeugt wird.

$$J = \frac{dQ}{dm} \quad (\text{A.1})$$

- **Energiedosis**

In der Medizin interessiert die Strahlenwirkung in den verschiedenen biologischen Geweben und nicht die Ionisation von Luft. Deshalb benutzt man zur Dosisangabe die Energiedosis  $D$ . Sie ist definiert als die im jeweiligen Gewebe absorbierte Energie  $dW$  der ionisierenden Strahlen in einem kleinen Volumen der Masse  $dm$ .

$$D = \frac{dW}{dm} \quad (\text{A.2})$$

Die SI-Einheit ist das Gray [Gy].

- **Kerma**

Für indirekt ionisierende Teilchen wurde der Dosisbegriff Kerma (**K**inetic **e**nergy **r**elaxed in **m**atter) eingeführt. Er ist definiert als die Summe der kinetischen Energien  $dW$  aller geladenen Teilchen, die von indirekt ionisierender Strahlung in einem Material der Masse  $dm$  freigesetzt werden.

$$K = \frac{dW}{dm} \quad (\text{A.3})$$

Die SI-Einheit ist ebenfalls das Gray.

- **Dosisleistung**

Die pro Zeiteinheit eingestrahlte Dosis wird als Dosisleistung bezeichnet. Ihre Einheit wird meist in  $\frac{Gy}{min}$  angegeben. Bei Beschleunigeranlagen wird die Strahlungsintensität nicht auf die Zeit bezogen, sondern auf die Anzeige der Monitorkammer. Ihre Einheit ist dann  $\frac{Gy}{Monitoreinheit}$ .

# Anhang B

## Grundlagen zur Strahlenbiologie

### B.1 Strahlenbiologische Wirkungskette

Die Kette der Wechselwirkungen ionisierender Strahlungen mit Geweben beginnt mit der *physikalischen Phase*. In ihr kommt es zur primären Wechselwirkung der Strahlungsquanten mit Atomen oder Molekülen des bestrahlten Organismus. Anhang A.1 beschreibt die verschiedenen Wechselwirkungen von Photonen mit Materie. Die zugehörige Zeitspanne erstreckt sich von  $10^{-16}$  Sekunden bis etwa  $10^{-13}$  Sekunden, was ungefähr der Transferzeit der Strahlungsquanten durch die entsprechenden Strukturen entspricht. Ergebnis der physikalischen Wechselwirkungen sind ionisierte oder angeregte Atome und Moleküle am Ort der physikalischen Wechselwirkung.

Zwischen etwa  $10^{-13}$  Sekunden und  $10^{-2}$  Sekunden kommt es zu einer Verteilung der absorbierten Energie in die nähere Umgebung des Wechselwirkungsortes durch thermodynamischen Energieausgleich. Dies geschieht entweder über eine intramolekulare Energiewanderung oder durch einen intermolekularen Energietransfer. Der intramolekulare Energietransport kann zu Veränderungen der Struktur oder zur Zerstörung der Biomoleküle durch Abspalten von funktionellen Gruppen oder auch zu Brüchen in den Kettenmolekülen führen. Die Phase dieser Wechselwirkungen wird als *physikalisch-chemische Phase* bezeichnet. Das Resultat der Vorgänge in der physikalisch-chemischen Phase sind letztlich strukturelle und funktionelle Veränderungen der in der Zelle vorhandenen Biomoleküle.

Die anschließende *biologische Phase* umspannt den Zeitbereich von wenigen hundertstel Sekunden bis zu mehreren Jahren oder Jahrzehnten. Zunächst wird die intermolekulare Energieleitung und die Diffusion von Bioradikalen fortgesetzt, bis der thermodynamische Ausgleich endgültig vollzogen ist. Durch die Veränderungen in den Biomolekülen kommt es zur Beeinflussung des Zellstoffwechsels, zu Modifikationen der Erbsubstanz der Zelle und zu Veränderungen der Proteinsynthese. Dadurch entstehen submikroskopische und gegebenenfalls sogar sichtbare Schäden an den Zellen und ihren Organellen. Sichtbare Zeichen

sind Zerstörungen der Kern- oder Zellmembran bei hohen Dosen sowie Chromosomenbrüche und Ringchromosomenbildungen. In die biologische Phase fallen auch die in der Zelle durchgeführten Strahlenschadensreparaturen und der eventuelle Tod des betroffenen Organismus durch eine Krebserkrankung oder durch die Folgen einer Strahlenkrankheit.

## B.2 Parameter der Strahlenwirkung

- **Sauerstoffeffekt**

Die bei der Strahlenexposition durch direkte oder indirekte Wirkung entstandenen hochaktiven freien Radikale reagieren bei Anwesenheit von Sauerstoff mit den Target-Molekülen (z. B. DNS), so dass ein chemisch fixierter Schaden entsteht. In Abwesenheit von Sauerstoff oder in Anwesenheit von reduzierenden Substanzen können die Radikale mit Wasserstoff reagieren und so ihre ursprüngliche Form wiedergewinnen. Daher hängt die Strahlensensibilität von Zellen und Geweben von der im Augenblick der Strahlenexposition vorhandenen Sauerstoffspannung ab. Eine große Bedeutung hat dieser Sauerstoffeffekt bei der Bestrahlungsbehandlung von soliden Tumoren, da diese oft eine im Vergleich zum gesunden Gewebe schlechtere Sauerstoffversorgung in ihrem Zentrum aufweisen und dort deshalb weniger strahlensensibel sind. Überleben einige der hypoxischen (sauerstoffarmen) Zellen wegen ihrer verminderten Strahlensensibilität, so können sie Ausgangspunkt eines Tumorrezidivs werden. Dieser Sachverhalt ist einer der Gründe für die fraktionierte Strahlentherapie. Wird die zur Tumorvernichtung benötigte Dosis nicht in einer einmaligen Behandlung, sondern in ausreichendem zeitlichen Abstand in mehreren Fraktionen verabreicht, so kommt es in vielen Tumoren in den Bestrahlungspausen zur Reoxigenierung von vorher hypoxischen und deshalb weniger strahlenempfindlichen Zellen. Auf diese Gefahr kann dann teilweise die Gefahr von Lokalrezidiven vermindert werden.

- **Zellzyklusphase**

Teilungsaktives Gewebe wie z. B. proliferierende Tumorzellen durchlaufen einen Generationszyklus mit verschiedenen Phasen. In der *G1-Phase* wachsen die Zellen und bereiten sich auf die *S-Phase* vor. In der *S-Phase* erfolgt die Synthese der DNS, die während dieser Phase verdoppelt wird. Anschließend folgt die *G2-Phase*, die wiederum eine Art Ruhepause vor der *M-Phase*, der Mitose-Phase, darstellt. Diese Phasen werden jedoch nur von proliferierenden Zellen durchlaufen, während sich nichtproliferierende Zellen in der *G0-Phase* befinden. Zellen in der *G0-Phase* können jedoch jederzeit wieder in den Zellzyklus eintreten. Proliferierende Zellen halten sich unterschiedlich lange in den verschiedenen Zyklusphasen auf. Besonders die Dauer der *G1-Phase* variiert. Normalerweise verteilen sich die Zellen entsprechend der Dauer der Phasen völlig asynchron. Die Zellen weisen in den verschiedenen Phasen eine

unterschiedliche Strahlensensibilität auf. Zellen in der M-Phase sind am empfindlichsten. Auch Zellen in der G<sub>2</sub>-Phase und der frühen S-Phase sind sensibel. Die Empfindlichkeit der Zellen in der späten S-Phase und zumindest der frühen G<sub>1</sub>-Phase ist sehr gering. Im Tumorgewebe befinden sich viele Zellen im aktiven Zellzyklus, da sie eine hohe Wachstumsfraktion aufweisen. Bei ihrer Bestrahlung werden also vergleichbar mehr Zellen in den empfindlichen Phasen angetroffen als in weniger teilungsaktiven Geweben.

- **Chemische Modifikatoren**

Durch chemische Substanzen kann die Wirkung einer Bestrahlung entweder vermindert oder verstärkt werden. Die sogenannten *Strahlenschutzstoffe* sollen möglichst selektiv Nichttumorzellen vor den Effekten der Strahlung schützen, indem sie sich stärker und schneller in gesundem Gewebe anreichern als im Tumor. Sie fangen dabei freie Radikale ab und müssen in einer hohen Konzentration im Gewebe vorhanden sein, um eine ausreichende Schutzfunktion zu erzielen. In der Strahlentherapie können solche Strahlenschutzstoffe aber nur dann eingesetzt werden, wenn sie nicht gesundes Gewebe und Tumorzellen in gleicher Weise schützen, da sonst der therapeutische Effekt der Bestrahlung konterkariert würde. Erforderlich ist also eine selektive Anreicherung in den zu schützenden gesunden Geweben oder eine gewebespezifische Wirkung, die in Tumoren weniger ausgeprägt ist als in gesunden Zellen.

Die entgegengesetzten Wirkungen, also eine Steigerung der Schadensrate, sind von Substanzen zu erwarten, die die Wirkung einer Strahlendosis auf Zellen heraufsetzen. Diese *Radiosensitizer* oder auch *Radiosensibilisatoren* werden nach ihrem Wirkungsmechanismus in Stoffe, die die Radikalausbeute im Zellplasma erhöhen, solche die die Reparatur von Schäden erschweren, solche die den Zellzyklus synchronisieren und in DNS-modifizierende Substanzen unterschieden.

- **Zeitliches Bestrahlungsmuster**

Je nach dem zeitlichen Verlauf der Bestrahlung unterscheidet man kurzzeitige oder langzeitige (protrahierte) Bestrahlungen sowie einzeitige oder fraktionierte Strahlenexpositionen. *Protrahierung* bedeutet dabei Dosisapplikation bei niedriger Dosisleistung und *Fraktionierung* die Aufteilung der Gesamtdosis in mehrere, zeitlich sinnvoll angeordnete Einzeldosen. Dabei treten Phänomene auf, die als die *4R* bezeichnet werden:

Zellen weisen sehr wirksame Mechanismen zur **R**eparatur auf. Wenn daher Zellen auf eine zeitliche Verdünnung der Dosis durch Protrahierung oder durch Fraktionierung reagieren, ist dies ein Beweis für einen anderen Schädigungsmechanismus als den des singulären letalen Eintreffermodells. Die gesetzten Schäden kommen durch wie auch immer geartete Mehrfacheffekte (multiple Realisierungen) zustande, deren Wahrscheinlichkeit natürlich von der zeitlichen Schadensdichte abhängt.

Nach einer hohen Einzeldosis sinkt die Zahl der strahlensensiblen euoxischen (sauerstoffreichen) Zellen stark ab, so dass der Anteil der weniger strahlensensiblen sauerstoffarmen Zellen 100% erreichen kann. Durch verschiedene Maßnahmen, die unter dem Begriff der **Reoxygenierung** zusammengefasst werden, reduziert sich dieser Prozentsatz vor allem in den Bestrahlungspausen bei fraktionierter Bestrahlung, da es zur Reoxygenierung der sauerstoffarmen Zellen kommt. Eine schnelle Reoxygenierung ergibt sich durch Rezirkulation infolge Wiedereröffnung temporär verschlossener Gefäße und verminderter Zellatmung.

Bestrahlung von Zellpopulationen trifft wie oben schon erwähnt die besonders strahlensensiblen Zellen. Bei fraktionierter Bestrahlung befinden sich nach der ersten Fraktion die überlebenden Zellen vorwiegend in weniger sensiblen Phasen, weil die Zellen in den sensiblen Phasen inaktiviert worden sind. Da jedoch in den Tumoren Zellen mit recht unterschiedlicher Zyklusdauer vorhanden sind, kommt es in den Bestrahlungspausen schnell zu einer Beseitigung der partiellen Synchronisation, d. h. zu einer frühen **Redistribution**. Mit der Zeit gelangen mehr Tumorzellen in sensible Phasen als unmittelbar nach der ersten Fraktion.

Unter **Repopulation** versteht man eine Neubevölkerung von Geweben oder Zellkulturen mit aktiven Zellen. Diese Repopulation entsteht entweder durch den Wiedereintritt von G<sub>0</sub>-Zellen in den aktiven Zellzyklus nach einer Leistungsanforderung oder durch Einschwemmung gesunder, nicht geschädigter Zellen aus der unbestrahlten Umgebung. In Tumoren führt die Repopulation zu einer erhöhten Proliferationsrate nach einer Bestrahlung. Bei manchen Tumorarten dürfen deshalb keine Bestrahlungspausen eingelegt werden, da die in der Pause nach Repopulation entstehenden Volumenvergrößerungen den Tumor wegen der dann zu seiner Vernichtung benötigten höheren Dosen und der damit verbundenen Nebenwirkungen auf das gesunde Gewebe inkurabel machen würden.

- **Volumeneffekte**

Für die biologische Strahlenwirkung spielt auch die räumliche Verteilung der Strahlung eine wesentliche Rolle. So findet man bei der Bestrahlung von Geweben oder Zellsystemen eine deutliche Abhängigkeit der Strahlenwirkung vom gleichzeitig mitbestrahlten benachbarten Volumen. Volumeneffekte hängen mikroskopisch mit Störungen der interzellulären Kommunikation über die Oberflächenproteine zusammen. Von Bedeutung sind auch die durch Bestrahlung veränderten Umgebungsbedingungen wie Sauerstoff- und Nährstoffversorgung, die u. a. über den Energiehaushalt ebenfalls Auswirkungen auf die Immunantwort und das Reparatur- und Stoffwechselsystem der Zellen haben. Aus der klinischen Erfahrung vor allem zu Beginn der modernen Radiologie sind eine ganze Reihe solcher Volumeneffekte bekannt geworden, die zu einer überproportionalen Zunahme der Nebenwirkungen mit der Zunahme des bestrahlten Volumen geführt haben. Dazu zählen Hautveränderungen, Funktionsausfälle von Geweben und Organsystemen, die Schädigungen peripherer



Nerven und die radiogene Querschnittslähmung.

- **Temperatureffekte**

Aus experimentellen Untersuchungen und medizinischer Erfahrung ist schon lange bekannt, dass eine auf über 42° Celsius erhöhte Temperatur eine Schädigung von Zellen zur Folge haben kann. So kann extrem erhöhtes, langanhaltendes Fieber zu spontanen Tumoremisionen führen. Die Wirkung beruht vor allem auf der Schädigung von Kernen, Zellmembranen und anderen zytoplasmatischen Elementen. Der Ausmaß des Schadens hängt von der Temperaturhöhe und der Einwirkungsdauer ab. Gleichzeitige Übererwärmung von Geweben erhöht in diesem Zusammenhang den Strahleneffekt auf Zellen. Dies ist bedingt durch eine direkte Erhöhung der Strahlensensibilität und reduzierte Reparaturmechanismen von subletalen und letalen Schäden. Die Übererwärmung ist dabei vor allem in den gering strahlensensiblen Zellphasen wirksam.



# Literaturverzeichnis

- [1] J. R. Adler, S. D. Chang, M. J. Murphy, J. Doty, P. Geis, and S. L. Hancock. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 69:124–128, 1997.
- [2] J. R. Adler and R. S. Cox. Preliminary clinical experience with the cyberknife: Image-guided stereotactic radiosurgery. *Radiosurgery*, pages 316–326, 1995.
- [3] A. Ahnesjö. Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Med. Phys.*, 16:577–592, 1989.
- [4] A. Ahnesjö, P. Andreo, and A. Brahme. Calculation and application of point spread functions for treatment planning with high energy photon beams. *Acta Oncol.*, 26:49–55, 1987.
- [5] A. Ahnesjö, M. Saxner, and A. Trepp. A pencil beam model for photon dose calculation. *Med. Phys.*, 19:263–273, 1992.
- [6] M. Alber, M. Birkner, W. Laub, and F. Nüsslin. Hyperion - An integrated IMRT planning tool. In W. Schlegel and T. Bortfeld, editors, *Proceedings of the 13th International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy, Heidelberg*, pages 46–48. Springer Verlag, 2000.
- [7] M. Alber and F. Nüsslin. An objective function for radiation treatment optimization based on local biological measures. *Phys. Med. Biol.*, 44:479–493, 1999.
- [8] R. Alfredo and C. Siochi. Minimizing static intensity modulation delivery time using an intensity solid paradigm. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, pages 671–680, 1999.
- [9] P. Andreo. Monte Carlo techniques in medical radiation physics. *Phys. Med. Biol.*, 36:861–920, 1991.
- [10] G. K. Bahr, J. G. Kereiakes, H. Horowitz, R. Finney, J. Galvin, and K. Goode. The method of linear programming applied to radiation treatment planning. *Radiology*, 91:686–693, 1968.
- [11] R. Bar-Shalom, A. Y. Valdivia, and M. D. Blafox. PET Imaging in Oncology. *Semin. Nucl. Med.*, 30:150–185, 2000.

- [12] L. Bogner, J. Scherer, and M. Herbst. An inverse Monte Carlo optimization algorithm for conformal radiotherapy. *Physica Medica*, 15:111–119, 1999.
- [13] I. M. Bomze and W. Grossmann. *Optimierung - Theorie und Algorithmen*. BI-Wiss.-Verlag, 1993.
- [14] T. Bortfeld, J. Bürkelbach, R. Boesecke, and W. Schlegel. Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy. *Phys. Med. Biol.*, 35:1423–1434, 1990.
- [15] T. Bortfeld and W. Schlegel. Optimization of beam orientations in radiation therapy: Some theoretical considerations. *Phys. Med. Biol.*, 38:291–304, 1993.
- [16] T. Bortfeld, W. Schlegel, C. Dykstra, S. Levegrün, and K. Preiser. Physical vs Biological Objectives for Treatment Plan Optimization [letter; comment]. *Radiother. Oncol.*, 40:185–185, 1996.
- [17] T. Bortfeld, W. Schlegel, and B. Rhein. Decomposition of pencil beam kernels for fast dose calculations in three-dimensional treatment planning. *Med. Phys.*, 20:311–318, 1993.
- [18] T. Bortfeld, J. Stein, and K. Preiser. Clinically relevant intensity modulation optimization using physical criteria. In D. D. Leavitt and G. Starkschall, editors, *Proceedings of the 12th International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy, Salt Lake City*, pages 13–15. Medical Physics Publishing, Madison, WI, 1997.
- [19] T. Bortfeld, J. Stein, and W. Schlegel. *Strahlenphysik für die Radioonkologie*, chapter Inverse Planung und Bestrahlungstechniken mit intensitätsmodulierten Feldern, pages 121–129. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1997.
- [20] A. L. Boyer and E. C. Mok. A photon dose distribution model employing convolution calculations. *Med. Phys.*, 12:169–177, 1985.
- [21] A. L. Boyer and E. C. Mok. Calculation of photon dose distributions in an inhomogeneous medium using convolutions. *Med. Phys.*, 13:503–509, 1986.
- [22] A. Brahme. Physical and biologic aspects of the optimum choice of radiation modality. *Acta Radiologica Oncology*, 21:469–479, 1982.
- [23] A. Brahme. Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radiother. Oncol.*, 12:129–140, 1988.
- [24] A. Brahme. *Medical Radiology: Radiation Therapy Physics*, chapter Treatment optimization using physical and radiological objective functions, pages 209–246. Springer-Verlag, Berlin, Germany, 1995.
- [25] A. Brahme. Similarities and differences in radiation therapy optimization and tomographic reconstruction. *Int. J. Imag. Syst. Technol.*, 6:6–13, 1995.

- [26] A. Brahme, B. Lind, and Källman. Inverse radiation therapy planning as a tool for 3D dose optimization. *Physica Medica*, 4:53–68, 1990.
- [27] A. Brahme, J. Roos, and I. Lax. Solution of an integral equation encountered in rotation therapy. *Phys. Med. Biol.*, 27:1221–1229, 1982.
- [28] R. A. Brooks and G. Di Chiro. Principles of computer assisted tomography (CAT) in radiographic and radioisotopic imaging. *Phys. Med. Biol.*, 21:689–732, 1976.
- [29] P. P. Bruyant. Analytic and Iterative Reconstruction Algorithms in SPECT. *J. Nucl. Med.*, 43:1391–1397, 2002.
- [30] C. Burman, G. J. Kutcher, B. Emami, and M. Goitein. Fitting normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 21:123–135, 1991.
- [31] Y. Censor. Mathematical aspects of radiation therapy treatment planning: Continuous inversion versus full discretization and optimization versus feasibility. *Computational Radiology and Imaging*, 110:101–112, 1999.
- [32] A. Cormack. A problem in rotation therapy with x-rays. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 13:623–630, 1987.
- [33] J. R. Cunningham. Scatter-air ratios. *Phys. Med. Biol.*, 17:42–51, 1972.
- [34] J. R. Cunningham. *Progress in Medical Radiation Physics: Volume 1*, chapter Tissue inhomogeneity corrections in photon-beam treatment planning. 1982.
- [35] J. R. Cunningham and L. Beaudoin. Calculations for tissue inhomogeneities with experimental verification. In *Proceedings of the XIII International Congress of Radiology, Madrid*, 1973.
- [36] J. O. Deasy. Multiple local minima in radiotherapy optimization problems with dose-volume constraints. *Med. Phys.*, 24:1157–1161, 1997.
- [37] W. L. Dunn, V. C. Boffi, and F. O’Foghludha. Applications of the inverse Monte Carlo method in photon beam physics. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, A255:147–151, 1987.
- [38] B. Emami, J. T. Lyman, and A. et al. Brown. Tolerances of normal tissues to therapeutic radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 21:109–122, 1991.
- [39] M. Fippel. Fast Monte Carlo dose calculation for photon beams based on the VMC electron algorithm. *Med. Phys.*, 26:1466–1475, 1999.
- [40] J. M. Galvin, A. R. Smith, and B. Lally. Characterization of a multileaf collimator system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 25:181–192, 1993.
- [41] S. Geman and D. Geman. Stochastic relaxation, gibbs distributions, and bayesian restoration of images. *IEEE Trans. Patt. Anan. Mach. Int.*, 16:721–741, 1984.

- [42] M. Goitein. The Inverse Problem. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 18:489–491, 1990.
- [43] A. Gustafsson and M. Langer. Dose-volume constrained radiotherapy optimization for a clinical treatment planning system. In W. Schlegel and T. Bortfeld, editors, *Proceedings of the 13th International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy, Heidelberg*, pages 14–16. Springer Verlag, 2000.
- [44] E. M. Haacke, R. W. Brown, M. R. Thompson, and R. Venkatesan. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. John Wiley and Sons, New York, 1999.
- [45] O. C. L. Haas, K. J. Burnham, M. H. Fisher, and J. A. Mills. Genetic algorithm applied to radiotherapy treatment planning. In *Proc. Int. Conf. Artificial Neural Networks and Genetic Algorithms, ICANNGA95*, pages 432–435, 1995.
- [46] G. E. Hanks, A. L. Hanlan, T. E. Schultheiss, W. H. Piouer, B. Mousas, B. E. Epstein, and M. A. Hunt. Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 41:501–510, 1998.
- [47] M. Hartmann, L. Bogner, M. Fippel, J. Scherer, and S. Scherer. IMCO++ - Ein Monte-Carlo-basiertes System für die IMRT. *Medizinische Physik*, 12:97–108, 2002.
- [48] M. Hartmann, L. Bogner, J. Scherer, and S. Scherer. IMRT optimization based on a new inverse Monte-Carlo code. In Elsevier Science, editor, *Radiotherapy & Oncology 2001*, page 127. European Society for Therapeutic Radiology & Oncology, 2001.
- [49] M. Hilbig, R. Hanne, P. Kneschaurek, and A. Schweikard. Verarbeitung von Dosis-Volumen-Constraints bei der inversen Bestrahlungsplanung mit linearer Optimierung. In *Medizinische Physik 2001*, pages 181–182. Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik, Jahrestagung, Berlin, 23.-26. Sept., 2001.
- [50] M. Hilbig, R. Hanne, F. Zimmermann, P. Kneschaurek, and A. Schweikard. Entwicklung eines inversen Bestrahlungsplanungssystems mit linearer Optimierung. *Medizinische Physik*, 12:89–96, 2002.
- [51] J. H. Holland. *Adaption in Natural and Artificial Systems*. The University of Michigan Press, Ann Arbor, 1975.
- [52] T. W. Holmes, T. R. Mackie, D. Simpkin, and P. Reckwerdt. A unified approach to the optimization of brachytherapy and external beam dosimetry. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 20:859–873, 1991.
- [53] ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Technical Report 50, International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.

- [54] ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). Technical Report 62, International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.
- [55] A. Jackson, G. J. Kutcher, and E. D. Yorke. Probability of radiation-induced complications for normal tissues with parallel architecture subject to non-uniform irradiation. *Med. Phys.*, 20:613–625, 1993.
- [56] R. Jeraj and P. Keall. Monte Carlo-based inverse treatment planning. *Phys. Med. Biol.*, 44:1885–1896, 1999.
- [57] P. Källman, B. K. Lind, and A. Brahme. An algorithm for maximizing the probability of complication-free tumour control in radiation therapy. *Phys. Med. Biol.*, 37:871–890, 1992.
- [58] S. Kirkpatrick, C. D. Jr. Gelatt, and M. P. Vecchi. Optimization by simulated annealing. *Science*, 220:671–680, 1983.
- [59] H. Krieger. *Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz: Band 2*, pages 311–312. Teubner Verlag, Stuttgart, 1997.
- [60] M. Langer, R. Brown, S. Morill, R. Lane, and O. Lee. A generic genetic algorithm for generating beam weights. *Med. Phys.*, 23:965–971, 1996.
- [61] M. Langer and J. Leong. Optimization of beam weights under dose-volume restrictions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 13:1255–1260, 1987.
- [62] S. A. Leibel, C. C. Ling, G. J. Kutcher, R. Mohan, C. Cordon-Cordo, and Z. Fuks. The biological basis for conformal three-dimensional radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 21:805–811, 1991.
- [63] H. Lindner and P. Kneschaurek. *Radioonkologie*, chapter 2, pages 21–40. Schattauer Verlag, 1996.
- [64] W. E. Lorensen and H. E. Cline. Marching cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm. In *Proceedings of the 14th International Conference on Computer Graphics and Interactive Techniques*, pages 163–169. ACM Press New York, NY, USA, 1987.
- [65] I. J. Lustig, R. Marsten, and D. F. Shanno. Interior Point Methods for Linear Programming: Computational State of the Art. *ORSA Journal on Computing*, 6:1–14, 1994.
- [66] J. T. Lyman. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat. Res.*, 104:13–19, 1985.
- [67] T. R. Mackie, A. F. Bielajew, D. W. O. Rogers, and J. J. Battista. Generation of photon energy deposition kernels using the EGS Monte Carlo code. *Phys. Med. Biol.*, 33:1–20, 1988.

- [68] T. R. Mackie, P. Reckwerdt, and T. McNutt. *Teletherapy: present and future*, chapter Photon beam dose computations, pages 103–112. 1996.
- [69] T. R. Mackie, P. Reckwerdt, and N. Papanikolaou. *3-D radiation therapy planning and conformal therapy*, chapter 3-D photon beam dose algorithms. Madison: Medical Physics Publishing, 1995.
- [70] T. R. Mackie, J. W. Scrimger, and J. J. Battista. A convolution method of calculation dose for 15-MV x-rays. *Med. Phys.*, 12:188–196, 1985.
- [71] G. S. Mageras and R. Mohan. Application of fast simulated annealing to optimization of conformal radiation treatments. *Med. Phys.*, 20:639–647, 1993.
- [72] J. Mantel, H. Perry, and J. J. Weinkamm. Automatic variation of field size and dose rate in rotation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2:697–704, 1977.
- [73] T. Masters. *Advanced algorithms for neural networks*, chapter Deterministic Optimization, pages 1–47. Wiley-Verlag, 1995.
- [74] S. McDonald and P. Rubin. Optimization of external beam radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2:307–317, 1977.
- [75] MDS Nordion. Helax-TMS. Optimization Algorithms, Uppsala. Technical report, 2000.
- [76] C. R. Meyer, J. L. Boes, B. Kim, P. H. Bland, K. R. Zasadny, P. V. Kison, K. Koral, K. A. Frey, and R. L. Wahl. Demonstration of accuracy and clinical versatility of mutual information for automatic multimodality image fusion using affine and thin-plate spline warped geometric deformations. *Medical Image Analysis*, 1:195–206, 1996.
- [77] R. Mohan. Why Monte Carlo? In D. D. Leavitt and G. Starkschall, editors, *Proceedings of the 12th International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy, Salt Lake City*. Medical Physics Publishing, Madison, WI, 1997.
- [78] R. Mohan and C.-S. Chui. Use of fast Fourier transforms in calculation dose distributions for irregularly shaped fields for three-dimensional treatment planning. *Med. Phys.*, 14:70–77, 1987.
- [79] R. Mohan, C.-S. Chui, and L. Lidofsky. Differential pencil beam dose calculation model for photons. *Med. Phys.*, 13:64–73, 1986.
- [80] R. Mohan, G. S. Mageras, B. Baldwin, L. J. Brewster, and G. J. Kutcher. Clinically relevant optimization of 3-D conformal treatments. *Med. Phys.*, 19:933–944, 1992.
- [81] R. Mohan and X.-H. Wang. Response to Bortfeld et al. re Physical vs Biological Objectives for Treatment Plan Optimization [letter; comment]. *Radiother. Oncol.*, 40:186–187, 1996.



- [82] S. M. Morrill, R. G. Lane, G. Jacobson, and I. I. Rosen. Treatment planning optimization using constrained simulated annealing. *Phys. Med. Biol.*, 36:1341–1361, 1991.
- [83] S. M. Morrill, R. G. Lane, J. A. Wong, and I. I. Rosen. Dose-volume considerations with linear programming optimization. *Med. Phys.*, 18:1201–1210, 1991.
- [84] A. E. Nahum and D. M. Tait. *Advanced radiation therapy tumor response monitoring and treatment planning*, chapter Maximizing local control by customized dose prescription for pelvic tumours, pages 425–431. Springer-Verlag, Heidelberg, 1992.
- [85] W. R. Nelson, H. Hirayama, and D. W. O. Rogers. The EGS4 Code System. Technical Report SLAC-265, SLAC, 1985.
- [86] A. Niemierko and M. Goitein. Calculation of normal tissue complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissues with a critical element architecture. *Radiother. Oncol.*, 20:166–176, 1991.
- [87] A. Niemierko and M. Goitein. Implementation of a model for estimating tumor control probability for an inhomogeneously irradiated tumor. *Radiother. Oncol.*, 29:140–147, 1993.
- [88] A. Niemierko and M. Goitein. Modeling of normal tissue response to radiation: the critical volume model. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 25:135–145, 1993.
- [89] J. E. O'Connor and D. E. Malone. A cobalt-60 primary dose spread array derived from measurements. *Phys. Med. Biol.*, 34:1029–1042, 1989.
- [90] N. Papanikolaou, T. R. Mackie, and C. Meger-Welss. Investigation of the convolution method for polyenergetic spectra. *Med. Phys.*, 20:1327–1336, 1993.
- [91] W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, and B. P. Flannery. *Numerical Recipes in C*. Cambridge U. P., New York, 1992.
- [92] A. T. Redpath, B. Vickery, and D. H. Wright. A new technique for radiation therapy planning using quadratic programming. *Phys. Med. Biol.*, 21:781–791, 1976.
- [93] I. Rosen, R. Lane, S. Morrill, and J. Belli. Treatment plan optimization using linear programming. *Med. Phys.*, 18:141–152, 1991.
- [94] J. P. C. van Santvoort and B. J. M. Heijmen. Dynamic multileaf collimation without 'tongue-and-groove' underdosage effects. *Phys. Med. Biol.*, 41:2091–2105, 1996.
- [95] J. Scherer. Monte-Carlo-Methoden zur Berechnung von 3D-Dosisverteilungen bei Photonenfelder in der Strahlentherapie. *Medizinische Physik*, 8:87–95, 1998.
- [96] W. Schlegel, O. Pastyr, T. Bortfeld, G. Becker, L. Schad, G. Gademann, and W. J. Lorenz. Computer systems and mechanical tools for stereotactically guided confor-

- mation therapy with linear accelerators. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 24:781–787, 1992.
- [97] A. Schweikard. Resolution-Complete Inverse Treatment Planning in Radiosurgery. In H. U. Lemke, M. W. Vannier, and K. Inamura, editors, *Computer Assisted Radiology and Surgery: Proceedings of the 11th International Symposium and Exhibition*, pages 361–368. Elsevier Science B. V., 1997.
- [98] A. Schweikard, M. Bodduluri, R. Z. Tombropoulos, and J. R. Adler. Planning, Calibration and Collision Avoidance for Image-Guided Radiosurgery. In *Proceedings IEEE Int. Workshop Intelligent Robots and Systems (IROS)*, pages 854–861, 1994.
- [99] J. Sempau, S. J. Wilderman, and A. F. Bielajew. DPM: a fast, accurate Monte Carlo code optimized for photon and electron radiotherapy treatment planning dose calculations. *Phys. Med. Biol.*, 45:2263–2291, 2000.
- [100] R. L. Siddon. Fast calculation of exact radiological path for a three-dimensional CT array. *Med. Phys.*, 12:252–255, 1985.
- [101] M. R. Sontag and J. R. Cunningham. The equivalent tissue-air ratio method for making absorbed dose calculations in a heterogeneous medium. *Radiology*, 129:787–794, 1978.
- [102] S. V. Spirou and C.-S. Chui. A gradient inverse planning algorithm with dose-volume constraints. *Med. Phys.*, 25:321–333, 1998.
- [103] G. Starkschall. A constrained least-squares optimization method for external beam radiation therapy treatment planning. *Med. Phys.*, pages 659–665, 1984.
- [104] J. Stein, R. Mohan, X.-H. Wang, T. Bortfeld, Q. Wu, K. Preiser, C. C. Ling, and W. Schlegel. Number and orientation of beams in intensity-modulated radiation treatments. *Med. Phys.*, 24:149–160, 1997.
- [105] H. D. Suit and S. J. Westgate. Impact of improved local control on survival. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 12:453–458, 1986.
- [106] H. Szu. Fast simulated annealing. In *AIP Conf. Proc. Neural Networks for Computing*, pages 420–425, 1987.
- [107] R. Tombropoulos, A. Schweikard, J.-C. Latombe, and J. Adler. Treatment planning for image-guided robotic radiosurgery. In *Computer Vision, Virtual Reality and Robotics in Medicine*, pages 131–137. Springer Verlag, 1995.
- [108] L. Wang, C. S. Chui, and M. Lovelock. A patient specific Monte Carlo dose calculation method for photon beams. *Med. Phys.*, 25:867–878, 1998.
- [109] X.-H. Wang, R. Mohan, A. Jackson, S. A. Leibel, Z. Fuks, and C. C. Ling. Optimization of intensity modulated 3 D conformal treatment plans based on biological indices. *Radiother. Oncol.*, 37:140–152, 1995.

- [110] X.-H. Wang, S. Spirou, T. LoSasso, J. Stein, C. S. Chui, and R. Mohan. Dosimetric verification of an intensity modulated treatment. *Med. Phys.*, 23:317–327, 1996.
- [111] S. Webb. Optimization of conformal radiotherapy dose distributions by simulated annealing. *Phys. Med. Biol.*, 34:1349–1370, 1989.
- [112] S. Webb. Optimization by simulated annealing of three-dimensional conformal treatment planning for radiation fields defined by a multi-leaf collimator. *Phys. Med. Biol.*, 36:1201–1226, 1991.
- [113] S. Webb. Optimization by simulated annealing of three-dimensional conformal treatment planning for radiation fields defined by a multi-leaf collimator: II. Inclusion of two-dimensional modulation of the x-ray intensity. *Phys. Med. Biol.*, 37:1689–1704, 1992.
- [114] S. Webb and A. E. Nahum. A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density. *Phys. Med. Biol.*, 38:653–666, 1993.
- [115] W. M. Wells, P. Viola, H. Atsumi, S. Nakajima, and R. Kikinis. Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. *Medical Image Analysis*, 1:35–51, 1996.
- [116] H. R. Withers, J. M. G. Taylor, and B. Maciejewski. Treatment volume and tissue tolerance. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 14:751–759, 1988.
- [117] J. W. Wong and R. M. Henkelman. A new approach to CT pixel-based photon dose calculation in heterogeneous media. *Med. Phys.*, 10:199–207, 1983.
- [118] J. W. Wong and J. A. Purdy. On methods of inhomogeneity corrections for photon transport. *Med. Phys.*, 17:807–814, 1990.
- [119] L. Xing and G. T. Y. Chen. Iterative methods for inverse treatment planning. *Phys. Med. Biol.*, 41:2107–2123, 1996.
- [120] L. Xing, R. J. Hamilton, D. Spelbring, A. Pelizzari, G. T. Y. Chen, and A. L. Boyer. Fast iterative algorithms for three-dimensional inverse treatment planning. *Med. Phys.*, 25:1845–1849, 1998.
- [121] E. D. Yorke, G. J. Kutcher, A. Jackson, and C. C. Ling. Probability of radiation-induced complications in normal tissues with parallel architecture under conditions of uniform whole or partial organ irradiation. *Radiother. Oncol.*, 26:226–237, 1993.