

Johannes Herper

Dose-Painting Technik in der
Strahlentherapie: Machbarkeitsstudie
zur Bestrahlungsplanung und
Applikation am Linearbeschleuniger

MASTERARBEIT

zur Erlangung des akademischen Grades
Diplom-Ingenieur

Masterstudium Technische Physik



Technische Universität Graz

Betreuer:

Ao. Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Peter Kindl
Institut für Materialphysik

in Kooperation mit:

Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, LKH Graz

Graz, Dezember 2010

Kurzfassung

Unter Verwendung moderner Methoden der onkologischen Strahlentherapie lassen sich, bei gleichzeitiger Schonung nahe gelegener Risikoorgane, beliebig große bzw. kleine und hochgradig irreguläre Zielvolumina hoch konformal und homogen bestrahlen. Ein Standardverfahren um dies zu erreichen ist die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT). Unter zusätzlicher Verwendung drei-dimensionaler biologisch-funktioneller Bildgebung, in erster Linie mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET), lassen sich unter anderem in ihrer Strahlenempfindlichkeit differierende Substrukturen (z.B. hypoxische Regionen) innerhalb eines Zielvolumens (PTV) detektieren. Um ein schlechteres Ansprechen auf die Bestrahlung zu vermeiden, kann man das komplette Zielvolumen höher dosiert bestrahlen. Eine weitere Möglichkeit ist, nur in einem PET-aktiven Subvolumen („Boost Volumen“), also regional stark verschieden, eine höhere Dosis zu verschreiben. Dieses Konzept ist als „Dose-Painting“ oder „Dose-Sculpting“ bekannt.

Die vorliegende Arbeit stellt eine Machbarkeitsstudie zur Implementierung der Technik im klinischen Alltag dar. Mit zwei verschiedenen simulierten Arealen in einem Festkörperphantom, werden mit variierenden Boost Volumen-Größen ($d_{BV} = 0.5 - 5 \text{ cm}$) bis zu einer Energiedosis (D_{BV}) von 2.5 Gy/Fraktion (in 0.1 Gy-Schritten), Bestrahlungspläne mit dem Bestrahlungsplanungsprogramm *Pinnacle*³ (Philips) im Rahmen der IMRT-Technik erstellt. Eine detaillierte Auswertung der Ergebnisse und Analyse der Simulationsdaten in Abhängigkeit von d_{BV} und D_{BV} , u.a. mittels Dosisvolumenhistogramm-Analyse (DVH), wird durchgeführt. Eine Erhöhung der zwei genannten Parameter führt zu einer starken Inhomogenisierung in der Dosisabdeckung, leichten Überdosierungen im Zielvolumen bzw. Unterdosierungen im Boostvolumen, sowie einer Zunahme der Maximaldosis im Risikoorgan. Im Mittel werden die verschriebenen Dosen unter Isotoxizitätsbedingungen sehr gut erreicht.

Die Verifikation ausgewählter Pläne mittels Ionisationskammer- und Filmdosimetrie wird an einem Linearbeschleuniger durchgeführt. Aus den Ionisationsmessungen geht hervor, dass die mittlere Abweichung zwischen Messung und Planung $\Delta D = 1.81 \text{ cGy} = 0.97\%$ ($\sigma_{\Delta D} = 2.08 \text{ cGy}$) beträgt. Aus der Auswertung der Filmdosimetrie ergibt sich eine mittlere Differenz von $\Delta D = 2.96 \text{ cGy}$ ($\sigma_{\Delta D} = 1.92 \text{ cGy}$). Die Durchführung der Qualitätssicherung ist der des klinischen Alltags angelehnt.

Die klinische Umsetzung der Dose-Painting-Technik wird beispielhaft auf Grundlage eines realen kombinierten PET/CT-Patientendatensatzes (HNO-Bereich) präsentiert. Auswertung der Simulationsergebnisse und Qualitätssicherung am Linearbeschleuniger zeigen die prinzipielle Realisierbarkeit auf.

Abstract

Using modern methods of oncological radiotherapy it is possible to irradiate arbitrarily big (small) and highly irregular target volumes conformally and homogeneously whilst nearby organs at risk are spared. A standard procedure to succeed in doing so is the intensity-modulated radiotherapy (IMRT). If three-dimensional biological-functional imaging is additionally used, mainly through positron emission tomography (PET), regions with varying radiosensitivity (response to irradiation) within the planning target volume (PTV) can be detected (e.g. hypoxic regions). An option to compensate for this is applying a homogeneous dose escalation within the PTV. An alternative approach would be to prescribe higher doses only in PET-active subvolumes (boost volumes) - this gives a locally varying boost dose map. This concept is known as “dose painting” or “dose-sculpting”.

The master thesis at hand presents a feasibility study concerning the implementation of the technique within the clinical daily routine. With two differently designed areas within a solid state phantom radiotherapy plans are generated using the *Pinnacle*³ (Philips) radiotherapy treatment planning system. The IMRT-plans are created using varying boost volume sizes ($d_{BV} = 0.5 - 5$ cm) and prescription doses (D_{BV}) up to 2.5 Gy/fraction (0.1 Gy-steps). A detailed analysis of the simulation results in dependence of d_{BV} and D_{BV} , e.g. using the dose volume histograms (DVHs), is executed. An increase of any (or both) of the two parameters leads to a strong inhomogenisation in the dose coverage, slight over-dosages in the target volume as well as under dosages in the boost volume and an increase of the maximum dose in the organ at risk (OAR). On average, the prescribed doses are well achieved under the precondition of isototoxicity.

The verification of selected treatment plans using two dosimetry methods, ionisation chamber- and film dosimetry, is performed at a linear accelerator (LINAC). Ionisation chamber dosimetry indicates a mean difference between measurement and simulation of $\Delta D = 1.81$ cGy = 0.97% ($\sigma_{\Delta D} = 2.08$ cGy) whereas a mean difference of $\Delta D = 2.96$ cGy ($\sigma_{\Delta D} = 1.92$ cGy) is resulting from the film dosimetry. The procedure follows the clinical guidelines of the IMRT quality assurance (QA).

On basis of a given patient PET/CT-dataset (HNO-region) the implementation of the technique within the clinical routine is exemplarily shown. Analysis of the simulation data and quality assurances at the LINAC demonstrate the viability.

Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei Herrn Ao. Univ.-Prof. DI Dr. Peter Kindl bedanken, einerseits für die Betreuung und Hilfestellung bei allen Problemen, welche während der Erstellung dieser Masterarbeit auftauchten und andererseits für seine Unterstützung im organisatorischen Bereich. Durch seine guten Kontakte zur Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie des LKH Graz wurde es mir ermöglicht an dieser Stelle meine Masterarbeit zu verfassen.

Mein besonderer Dank gilt ebenso meinem Betreuer an der Universitätsklinik des LKH Graz, dem leitenden Medizinphysiker DI Dr. Peter Winkler, der mir jede, von mir benötigte Unterstützung trotz seines vollen Terminkalenders zukommen lies und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Ich hatte an seiner Seite über Monate hinweg die Möglichkeit, in einem sehr interessanten Umfeld meine Recherchen, Messungen und Datenanalysen durchzuführen. Im Zuge dessen würde ich mich auch sehr gerne bei der Leiterin der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie des LKH Graz, Frau Ao. Univ.-Prof. Karin Kapp bedanken, da es mir ermöglicht wurde, meine Tätigkeiten trotz des alltäglichen Arbeitsablaufs an der Klinik durchzuführen. Des weiteren würde ich mich sehr gerne bei allen Medizinphysikern/-innen, insbesondere DI Thomas Konrad und DI Stefan Odreitz, für ihre Unterstützung danken. Ich wurde sehr freundlich aufgenommen und habe mich in der Kollegenschaft sehr wohl gefühlt.

Deutsche Fassung:
Beschluss der Curricula-Kommission für Bachelor-, Master- und Diplomstudien vom 10.11.2008
Genehmigung des Senates am 1.12.2008

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen/Hilfsmittel nicht benutzt, und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommene Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

.....
(Unterschrift)

Englische Fassung:

STATUTORY DECLARATION

I declare that I have authored this thesis independently, that I have not used other than the declared sources / resources, and that I have explicitly marked all material which has been quoted either literally or by content from the used sources.

.....
date

.....
(signature)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	5
2.1	Physikalische Grundlagen	5
2.1.1	Photonwechselwirkung mit Materie	6
2.1.2	Überblick über die physikalischen Dosisgrößen	11
2.2	Die Strahlentherapie: der Ablauf einer strahlentherapeutischen Anwendung	12
2.2.1	Bildgebung, Planung, Simulation & Verifikation	12
2.2.2	Der Linearbeschleuniger (LINAC)	14
2.2.3	Dosimetrie: Ionisationskammer- und Filmdosimetrie	17
2.2.4	Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) für die funktionelle Bildgebung	18
2.3	Übersicht über die Bestrahlungstechniken: 3D-CRT, IMRT und Dose-Painting	19
2.3.1	Die 3D-konformale Radiotherapie (3D-CRT)	19
2.3.2	Die intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT)	20
2.3.3	Die Dose-Painting Technik	22
2.3.3.1	Idee und Realisierung	23
2.3.3.2	Wissenschaftliche Publikationen zum Thema Dose-Painting	24
2.3.3.3	Ableitung der Definition und Zielsetzung der vorliegenden Masterarbeit	28
2.4	Die biologische Wirkung der Strahlung	28
2.4.1	Die Radiosensitivität: Ursachen für Strahlenresistenz	30
3	Aufgabenstellung	32
4	Simulation und Dosisberechnung	34
4.1	Methodik	34
4.1.1	Geräte & Planungsprogramm	34
4.1.2	Durchführung	35

4.1.2.1	Die Zylindergeometrie (ZG)	38
4.1.2.2	Die Hufeisengeometrie (HG)	39
4.1.3	Auswertemethoden	39
4.2	Ergebnisse	40
4.2.1	Dosisquerprofile	40
4.2.2	ROI-Statistik (Mittelwert & Standardabweichung)	40
4.2.2.1	Zylindergeometrie	41
4.2.2.2	Hufeisengeometrie	41
4.2.3	Dosisvolumenhistogramme (DVH)	44
4.2.3.1	Zylindergeometrie	46
4.2.3.2	Hufeisengeometrie	48
4.2.4	Analyse der Isodosenabdeckung	49
4.2.4.1	Zylindergeometrie	51
4.2.4.2	Hufeisengeometrie	52
4.3	Diskussion	54
5	Messtechnische Verifikation	58
5.1	Methodik	58
5.1.1	Material & Messaufbau	58
5.1.2	Durchführung	59
5.1.3	Auswertung	61
5.1.3.1	Ionisationskammerdosimetrie	61
5.1.3.2	Filmdosimetrie	62
5.2	Ergebnisse	62
5.2.1	Ionisationskammerdosimetrie	62
5.2.2	Filmdosimetrie	66
5.2.3	Allgemeine Diskussion zur Messung	66
5.3	Diskussion zum Vergleich Planung/Messung	68
6	Implementierung im klinischen Alltag: ein Beispiel	70
6.1	Methodik	70
6.1.1	Geräte & Planung	70
6.1.2	Durchführung	70
6.2	Simulation	71
6.2.1	Ergebnisse	72
6.2.1.1	ROI-Statistik: Mittelwert und Standardabweichung	72
6.2.1.2	Dosisvolumenhistogramme (DVHs)	74
6.2.1.3	Analyse der Isodosenabdeckung	75

6.2.2	Diskussion	77
6.3	Messtechnische Verifikation	78
6.3.1	Ergebnisse	78
6.3.1.1	Ionisationskammerdosimetrie	78
6.3.1.2	Filmdosimetrie	79
6.3.2	Allgemeine Diskussion zur Messung	80
6.4	Diskussion zum Vergleich Planung/Messung	80
7	Zusammenfassung und kritische Reflexion	81
	Abbildungsverzeichnis	83
	Tabellenverzeichnis	86
	Literaturverzeichnis	88

Kapitel 1

Einleitung

Nach der Erfindung der Röntgenröhre durch den deutschen Physiker Wilhelm C. Röntgen (1845-1923) im Jahr 1895 und der nahezu gleichzeitigen Entdeckung der Radioaktivität durch Antoine Henri Becquerel (1852-1908), begann die Nutzung ionisierender Strahlung als sehr nützliches Instrument in Wissenschaft, Technik und Medizin. Neben Grundlagenforschungen im Bereich der Naturwissenschaften (Physik, Chemie, Biologie) kommen diverse Strahlenquellen natürlicher sowie künstlicher Art (Radionuklide, Ring-, Kreis- und Linearbeschleuniger, Synchrotrons) in zahlreichen industriellen und kommerziellen Anwendungen sowie im Bereich der Human- und Veterinärmedizin tagtäglich zum Einsatz. Neben der Röntgendiagnostik und der Nuklearmedizin ist die Strahlentherapie das dritte große Fachgebiet innerhalb der Medizin, in dem ionisierende Strahlung eine sehr bedeutende Rolle spielt [22].

Als *ionisierend* bezeichnet man im Allgemeinen energiereiche Strahlung, welche auf Grund ihrer Energie befähigt ist, in bestrahlter Materie Atome zu ionisieren. Diese wird im Bereich der Radioonkologie (Strahlentherapie) zur Behandlung von gut- und bösartigen Erkrankungen (Tumore) bei Menschen verwendet. Die Strahlentherapie ist zur Zeit in der Schulmedizin, neben chirurgischen Eingriffen und der Chemotherapie, die dritte sehr effektive Behandlungsmethode bei Tumoren. Ziel in der Strahlentherapie ist die komplette Zerstörung bzw. die Rückbildung von oder zumindest die Kontrolle über Tumoren. Man kann folgende drei Methoden der Bestrahlungstherapie - je nach Abstand zum Patienten - unterscheiden: die Teletherapie (gr. *tele* = fern), die Brachytherapie (aus kurzer Distanz, griech. *brachys* = kurz, nah) und die Kontakttherapiemethode. Das primäre Ziel einer jeden Behandlung ist stets, die beste Wirkung zu erzielen und dabei jedoch das gesunde Gewebe weitestgehend zu schonen. Je nach Anforderung wird die jeweilige Therapiemethode ausgewählt. Die von der Anzahl her meisten Bestrahlungen werden heutzutage jedoch „aus der Ferne“, mit Linearbeschleunigern als Strahlungsquelle, durchgeführt. Elektronen- und Photonenstrahlungen sind hier die zwei am häufigsten verwendeten Strahlungsarten. Desweiteren kommen in der Strahlentherapie noch Gammastrahlung, Neutronen, Protonen

und schwere Ionen (z.B. Kohlenstoff) zum Einsatz. Der Energiebereich erstreckt sich von einigen 100 keV bis hin zu ungefähr 20 MeV (für Elektronen) bzw. 25 MeV (für Photonen) [22].

Die vorliegende Masterarbeit befasst sich mit einem speziellen Gebiet innerhalb der onkologischen Strahlentherapie. Die Möglichkeit mit homogenen Feldern aus unterschiedlichen Richtungen auf einen im Körper gelegenen Strahlenschnittpunkt (Isozentrum) auf Basis einer Computertomographie-Aufnahme (CT) einzuwirken, ist als Standardverfahren weit verbreitet. Bei dieser Art der Bestrahlungsplanung besteht die Möglichkeit, unter anderem, über die Anzahl der Strahlrichtungen, die Einfallswinkel und Wichtung der einzelnen Strahlen und schließlich über Intensitätsveränderungen (mittels Keilen oder Kompensatoren) eine „optimale“ Dosisverteilung im Patienten zu erzielen. Wenn es im Besonderen darum geht ein hoch-komplex geformtes Zielgebiet zu bestrahlen und zeitgleich sehr nah angrenzende Risikoorgane zu schonen, so ist die Intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT) das Mittel der Wahl. Hier werden die Änderung der Feldgröße eines Strahls und die Modulation der Fluenzverteilung (Intensitätsverteilung jedes Strahlungsfeldes) in den einzelnen Feldern rechnergesteuert durchgeführt [19, 52]. So ist es möglich, ein Zielvolumen hochkonformal (exakt den anatomischen Abmessungen angepasst) und homogen zu bestrahlen. Eine genaue Beschreibung der Methode ist im Kapitel 2 nachzulesen.

Ohne genauere Kenntnis von Sub-Strukturen (z.B. variierende Strahlungsresistenz) innerhalb des zu bestrahlenden Zielvolumens, ist davon auszugehen, dass eine in der Dosisabdeckung homogene Bestrahlung mit definierter Energiedosis den gewünschten medizinischen Erfolg bringt. Methoden der biologisch-funktionellen Bildgebung, z.B. die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder die Magnetresonanztomographie (MRT), lassen sich heutzutage - wobei CT als Standard anzusehen ist - mit in die Bestrahlungsplanung einbeziehen. Diese kann z.B. Aufschluss über die lokale Radiosensitivität, also das Ansprechverhalten auf Strahlungsenergie des Gewebes geben. Als wichtigster Parameter für die lokale Radiosensitivität wird aktuell die Hypoxie, also der Sauerstoffmangel in menschlichem Gewebe angesehen. Es lässt sich daher mit regional differenzierter Dosisverschreibung, auf Grund ebendieser funktionellen Zusatzinformation, womöglich ein noch besseres Therapieansprechen erzielen. Höher zu bestrahlende Gebiete innerhalb eines Zielvolumens nennt man „Boost Volumen“ (BV, en. *to boost* = erhöhen). Das Konzept stark differenzierender Dosisverschreibung wird als „dose-painting-Technik“ bezeichnet.

Inhalt und Ziel dieser Arbeit ist es, eine Machbarkeitsstudie zur Dosisplanung und Applikation von regional differenzierten Dosisverschreibungen durchzuführen. Positive Resultate lassen sich aus Veröffentlichungen in Fachzeitschriften aus der nahen Vergangenheit ableiten (Kapitel 2.3.3). In dieser Arbeit wird untersucht, ob mit dem zur Verfügung stehenden gesamten Bestrahlungssystem (CT, Planungssystem, Linearbeschleuniger) der Universitätsklinik für Strahlentherapie- Radioonkologie des LKH Graz, die technische Umsetzbarkeit der „Dose-Painting-Technik“ im

klinischen Alltag gegeben ist. Als Planungsgrundlage werden zunächst simulierte Areale in einem Festkörperphantom herangezogen und in weiterer Folge funktionelle FDG-PET-Datensätze verwendet. Die anfängliche Planung und die Simulation erfolgt im Bestrahlungsplanungssystem *Pinnacle*³ (Philips). Die messtechnische Überprüfung wird an einem Linearbeschleuniger des Typs Clinax iX (Varian) durchgeführt. Als dosimetrische Verfahren stehen die Ionisationskammerdosimetrie und die Film dosimetrie zur Verfügung. Die statistische Auswertung aller Daten, Simulation und Messung, werden für sich und anschließend miteinander vergleichend ausgewertet. Der Ablauf der durchgeführten Tätigkeiten hält sich streng an die klinische Routine, um eine spätere Implementierung im klinischen Alltag zu ermöglichen.

Die Arbeit ist wie folgt gegliedert. Im Kapitel 2 wird auf die physikalischen Grundlagen eingegangen. Nach einer kurzen Charakterisierung der verschiedenen Strahlungsarten, werden die möglichen Wechselwirkungen von Photonen mit Materie, sowie die verschiedenen physikalischen Dosisgrößen besprochen. Danach wird der allgemeine Ablauf einer Strahlentherapie kurz erläutert. Die gängige Zielvolumendefinition und die Richtlinien zur Dosisverschreibung (laut International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU), [35]) wird angegeben. Vertiefend wird dann auf die zwei bereits erwähnten Bestrahlungstechniken (3-D konformale Bestrahlung und IMRT) eingegangen und schließlich die „Dose-Painting-Technik“ etwas näher erläutert. In erster Linie wird ein Überblick über die wissenschaftlichen Arbeiten der letzten Jahre gegeben und von da ausgehend die genaue Aufgabenstellung erläutert.

Das Kapitel 3 beinhaltet die offizielle Aufgabenstellung zur Masterarbeit.

Die Planung und Simulation der durchgeführten Messungen stehen im Kapitel 4 im Vordergrund. Anfänglich werden die zwei simulierten Zielvolumina mit darin enthaltenen höher zu dosierenden Sub-Volumina (Boost Volumina) vorgestellt. Die Methodik der verschiedenen Simulationsdurchläufe wird erläutert. Danach werden die Ergebnisse und die Auswertung der Simulationen dargestellt. Erste Schlüsse in Hinblick auf Probleme bei Planung und Simulation lassen sich bereits ziehen.

Im Kapitel 5 ist die messtechnische Verifikation einiger der zuvor geplanten und simulierten Zielvolumen-Anordnungen thematisiert. Ausgewählte Pläne werden am Linearbeschleuniger überprüft. Die Messungen erfolgen mit Hilfe eines Festkörperphantoms (MEDTEC). Die Qualitätssicherung erfolgt über Ionisationskammer- und Film dosimetrie. Die Auswertung der Kammernmessungen, Entwicklung und Bearbeiten der Filme ist ebenso Gegenstand dieses Kapitels. Die Simulationen werden mit den korrespondierenden durchgeführten Messungen verglichen. Die maximal erlaubte Abweichung sollte im gesamten Bestrahlungsplanungsprozess sollte 3% nicht überschreiten. Abschließend werden alle Ergebnisse diskutiert.

Im Kapitel 6 ist beispielhaft ein klinischer Fall beschrieben. Die Vorgehensweise ist dieselbe wie zuvor. Ein kombiniertes FDG-PET/CT-Bild bildet die Planungsgrundlage. Die PET-aktiven Gebiete stellen die höher zu bestrahlenden Boost Volumina dar. In definierten Dosis-Schritten wird die Energiedosis in diesen Sub-Strukturen erhöht. Die messtechnische Verifikation am Linearbeschleuniger erfolgt ebenfalls wieder mit dem Festkörperphantom und der Ionisationskammer- und Film dosimetrie. Eine abschließender Vergleich stellt die Übereinstimmung bis auf maximal 3% Abweichung sicher. Eine Diskussion der Ergebnisse rundet das Kapitel ab.

Den Schlusspunkt bildet das Kapitel 7 mit einer Zusammenfassung, kritischen Betrachtung und Reflexion der Ergebnisse.

Kapitel 2

Grundlagen

In diesem Kapitel werden die zu Grunde liegenden physikalisch-technischen Grundlagen herausgearbeitet. Anfänglich wird ein kurzer Überblick über die Strahlenphysik im Allgemeinen gegeben um dann tiefer in die Materie der Strahlentherapie einzugehen (Kapitel 2.1 & 2.2). Die Intensitäts-modulierte Strahlentherapie (IMRT) wird im Gegensatz zur 3D-konformalen Bestrahlungstechnik abgegrenzt (Kapitel 2.3) um dann die Methode des „Dose-Paintings“ näher zu besprechen. Im Abschnitt 2.4 wird die biologische Wirkung der ionisierenden Strahlung und die Thematik der Strahlenresistenz eingehend diskutiert.

2.1 Physikalische Grundlagen

„Unter Strahlung versteht man den nicht an Medien gebundenen Energie- und Massentransport.“ [23, S. 17]. Im Allgemeinen lässt sich Strahlung in Photonen- und Korpuskularstrahlung unterteilen. *Photonenstrahlung*, deren Strahlungsquanten Photonen genannt werden, transportiert elektromagnetische Energie und wird anhand ihrer Frequenz ν (oder Wellenlänge λ) charakterisiert. Der komplette Spektralbereich, also Radiowellen, sowie IR-, Licht- und UV-Spektrum bis hin zu Röntgen- und Gammastrahlung fallen in diesen Bereich. Die *Korpuskularstrahlung*, welche geladen oder ungeladen sein kann, ist mit Massentransport verbunden. Teilchen wie Elektronen, Positronen, Protonen, Pionen, Neutronen und Neutrinos sowie ganze Moleküle sowie schwere Ionen sind hier als Beispiele anzuführen [23].

Des weiteren lässt sich Strahlung in *ionisierend* und *nicht ionisierend* einteilen. Als *ionisierend* bezeichnet man Strahlung, die auf Grund ihrer Energie fähig ist, Ionisierungen in bestrahlter Materie auszulösen. Ein Atom gilt als ionisiert, wenn es nach der Wechselwirkung positiv oder negativ geladen ist. Dazu ist eine gewisse Mindestenergie erforderlich, die der Bindungsenergie der Elektronen in den äußersten Atomhüllen entspricht. Je nach Atomsorte sind das einige Elektronenvolt (eV) für äußere Elektronenhüllen und einige keV bis hin zu MeV näher an den

Atomkernen. Folgende Definition gilt:

$$1 \text{ eV} = 1e_0^1 \cdot 1V = 1,6022 \cdot 10^{-19} J \quad (2.1)$$

Geladene Teilchen (Elektronen, Protonen, α -Teilchen) werden des weiteren als *direkt ionisierend* bezeichnet. Diese haben genügend kinetische Energie um durch Stöße direkt Ionisation in der Materie auszulösen. Ungeladene Teilchen (Neutronen, Photonen) werden als *indirekt ionisierend* bezeichnet, da diese ihre Energie erst an einen Stoßpartner übertragen müssen, welcher dann erst in zweiter Instanz für die Ionisation sorgt. In Materie eindringende Photonen können zwar ebenso direkt ionisierend sein, der größte Anteil an Ionisationen wird allerdings durch die bei der Primärwechselwirkung erzeugten Sekundärelektronen verursacht [19, 23]. Da Photonen ungeladen sind, ist die Wahrscheinlichkeit für eine Wechselwirkung zum Beispiel kleiner als bei Elektronen. Photonenstrahlen können daher sehr weitreichend sein. Dies kann von Vorteil (tief liegende Tumore) aber auch von Nachteil (Strahlenschutz) sein [23].

2.1.1 Photonwechselwirkung mit Materie

Treffen Photonen auf Materie, so treten Absorption (teilweise oder vollständig) und Streuung auf, wodurch der Primärstrahl geschwächt wird. Durch verschiedene Wechselwirkungen können freie Sekundärelektronen entstehen, welche dann Energie im Absorber deponieren können. Es gibt 5 große Klassen der Wechselwirkung zwischen Photonen und den Atomen des bestrahlten Materials [23, S. 158]:

1. die klassische Streuung (kohärent)
2. der photoelektrische Effekt
3. der Compton-Effekt (inkohärent)
4. die Paarbildung
5. der Kernphotoeffekt.

Jeder dieser Prozesse hat seinen eigenen Schwächungskoeffizienten. Der gesamte Absorptionskoeffizient lässt sich als Summe der einzelnen Komponenten, also²

$$\mu/\rho = \sigma_{coh}/\rho + \tau/\rho + \sigma_c/\rho + \pi/\rho \quad (2.2)$$

darstellen. Sie tragen alle kummulativ zur Abschwächung des Photonenstrahls bei. Der Kernphotoeffekt wurde hier vernachlässigt, da dieser erst ab sehr hohen Energien Wichtigkeit erhält.

¹ $e_0 = 1,602176462 \cdot 10^{-19} C$

² σ_{coh} , τ , σ_c und π sind Schwächungskoeffizienten für koh. Streuung, Photo-, Compton- und Paarbildungseffekt

Allerdings gibt es für jeden Prozess eine Abhängigkeit von der Photonenenergie und den Materialeigenschaften [23, S. 158ff], [19, S. 59ff]. Die einzelnen Prozesse, über die letztendlich Energie im Absorber deponiert werden kann, werden nun besprochen.

Die kohärente Streuung

Bei diesem Prozeß wird keine Energie übertragen und ebenfalls kein Atom in dem bestrahlten Material ionisiert. Bei der klassischen Streuung, auch Rayleigh-Streuung genannt, werden Elektronen eines Atoms bestrahlter Materie zur Oszillation angeregt wodurch die Energie wieder mit der selben Frequenz abgegeben wird. Es kann zu einer Schwächung des einfallenden Strahlenbündels durch Aufstreuung (und nicht durch Energieabsorption). Der Streukoeffizient für die klassische Streuung lautet³

$$\sigma_{kl} \propto \rho \cdot \frac{Z^{2.5}}{A \cdot E_\gamma^2} \approx \rho \cdot \frac{Z^{1.5}}{E_\gamma^2}. \quad (2.3)$$

Es kommt maximal zu einer Schwächung von 10 – 15% des eingestrahnten Photonenbündels. Für Materialien mit niedrigem Z (wie der menschliche Körper) spielt die Rayleigh-Streuung nur bis ungefähr 20 keV eine Rolle.

Der photoelektrische Effekt

Ein Photon interagiert mit einem Atom des Materials und setzt durch einen Stoß ein Elektron aus einer inneren Schale (K, L, M, N) frei (Photoionisation). Die gesamte Energie des einfallenden Photons überträgt sich auf das Elektron. Das herausgeschlagene Elektron (Photoelektron) hat nunmehr die Differenz aus Photonenenergie und seiner Bindungsenergie als kinetische Energie zur Verfügung.

$$E_k = h\nu - E_b, \quad h\nu > E_b \quad (2.4)$$

Nachdem ein Elektron aus dem Atomverband gelöst wurde, befindet sich das Atom in einem angeregten (ionisierten) Zustand. Folgende weitere Prozesse können darauf folgend stattfinden: das entstandene Loch wird durch ein anderes Elektron aus einer äußeren Schale gefüllt (unter Emission charakteristischer Röntgenstrahlung) oder es werden Auger Elektronen ausgesandt (monoenergetische Elektronen auf Grund von Absorption der Röntgenstrahlung). Der Photoabsorptionskoeffizient τ beschreibt die Wahrscheinlichkeit für eine Photowechselwirkung. Er hängt von der Dichte ρ , von der Ordnungszahl Z und von der Photonenenergie E_γ wie folgt ab:

$$\tau/\rho \propto Z^3 \quad (2.5)$$

$$\tau/\rho \propto 1/E^3 \quad (2.6)$$

³ ρ = Dichte, Z = Ordnungszahl, A = Massenzahl des Absorbers, E_γ = eingestrahlte Photonenenergie

Für höhere Energien ($E_\gamma > 511 \text{ keV}$) besteht nur noch eine $\propto 1/E_\gamma$ -Abhängigkeit. Der Photoeffekt findet vor allem bei hohen Ordnungszahlen Z und niedrigen Energien statt (Verwendung von „Photoeffekt-Bleischürzen“ aus Strahlenschutzgründen in der Röntgendiagnostik).

Compton-Effekt

Dieser Effekt beruht auf einer inelastischen Wechselwirkung zwischen einem Photon und einem „quasi-freien“ - so genannt, weil es sehr schwach gebundenen ist - Elektron einer äußeren Atomhülle. Ein Teil der Energie und des Impulses des Photons wird auf das Elektron („Comptonelektron“) übertragen. Dessen Bewegungsrichtung ändert sich dadurch. Das Elektron wird aus dem Atomverband gelöst und verlässt diesen unter einem gewissen Winkel. Man kann den Prozess als klassischen Stoß zwischen zwei Teilchen, einem Photon und einem Elektron verstehen. Je höher die eingestrahelte Photonenenergie ist, desto eher werden die entstehenden Sekundärelektronen nach vorne gestreut. Nachdem das Photon einen Teil seiner Energie abgegeben hat, kann es natürlich noch weitere Wechselwirkungen mit anderen Atomen vollziehen.

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Effekts, wird wiederum durch einen Wechselwirkungskoeffizienten σ_c beschrieben. Dieser ist dem Verhältnis Z/A des Absorbers ungefähr proportional. Da bei fast allen leichten Elementen $N \approx Z$ ist, ist σ_c nahezu unabhängig von Z (da ja dann auch $Z/A \approx 1/2$). Ebenso ist σ_c abhängig von ρ . Eine triviale Abhängigkeit von der Photonenenergie lässt sich nicht angeben, leichter ist es mit Diagrammen zu arbeiten [19]. In grober Näherung kann man allerdings im Energiebereich $0.2 \text{ MeV} < E < 10 \text{ MeV}$ folgende Relation angeben:

$$\sigma_c \propto \rho \cdot \frac{Z}{A} \cdot \frac{1}{E_\gamma^n} \neq f(Z) \quad (n = 0.5 \dots 1). \quad (2.7)$$

Die eingestrahelte Photonenenergie muss sehr groß gegenüber der Bindungsenergie des Elektrons sein. Dies steht im Gegensatz zu dem photoelektrischen Effekt, bei dem die Photonenenergie der Bindungsenergie des Elektrons entsprach. Der Effekt nimmt mit zunehmender Energie ab. Die Unabhängigkeit von Z wurde bereits erwähnt. σ_c/ρ ist nahezu gleich für alle Materialien. In menschlichem Gewebe (niedriges Z) ist der Compton-Effekt im Energiebereich der bei medizinischen Anwendungen und damit auch der Strahlentherapie relevant ist ($30 \text{ keV} < E < 30 \text{ MeV}$) der bedeutenste Wechselwirkungsprozess [23].

Paarbildungs-Effekt

In diesem Fall wechselwirkt ein einfallendes Photon mit dem elektrischen Feld eines geladenen Teilchens, wie etwa mit dem des positiv geladenen Atomkerns oder eines negativ geladenen Elektrons. Hierbei gibt das Photon seine ganze Energie ab. Es wird spontan ein Elektron(e^-)-Positron(e^+)-Paar gebildet, wobei die Energie einerseits für die Ruhemassen des Teilchenpaares verwendet wird und andererseits zu kinetischer Energie umgewandelt wird. Die als Bewegungsenergie (E_k) zur Verfügung stehende Energie lässt sich im Fall der Wechselwirkung mit dem

Atomkern über

$$E_k = h\nu - 2 \cdot m_0 \cdot c^2 = h\nu - 1022 \text{ keV} \quad (2.8)$$

berechnen. Das heißt, dass der Effekt erst ab 1.022 MeV auftreten kann (dies entspricht den Ruheenergien des Teilchen-Antiteilchen-Paares). Der Paarbildungskoeffizient (für die Wechselwirkung mit dem Kernfeld) ist direkt proportional zur Dichte ρ , zur Ordnungszahl Z (für leichte Elemente) und proportional zum Logarithmus der Photonenenergie $\log \cdot (E_\gamma)$, also $\kappa_p = Z \cdot \rho \cdot \log \cdot (E_\gamma)$, mit $E_\gamma > 1.022 \text{ MeV}$ [23]. Bei Wechselwirkung mit einem Hüllenelektron ist eine Minimalenergie von 2.044 MeV erforderlich. Die entstehenden Positronen und Elektronen können sich nach Entstehung frei im absorbierenden Material bewegen und über darauffolgende Prozesse ihre Bewegungsenergie deponieren. Bei sehr hohen Energien und Ordnungszahlen dominiert der Paarbildungseffekt (Abb. 2.1).

Kernphoto-Effekt

Die Photonen treten über ihr elektromagnetisches Feld mit den Nukleonen des Atomkerns in Wechselwirkung. Der Kern wird durch die vom Photon absorbierte Energie angeregt. Wird eine gewisse Schwellenenergie überschritten (für die meisten Elemente zwischen 6 und 20 MeV), so kann es zur Freisetzung eines oder mehrerer Kernteilchen (Protonen oder Neutronen) kommen. Es lässt sich keine unmittelbare Abhängigkeit von Ordnungszahl und Photonenenergie angeben, wie in den vorhergegangenen Fällen. Im Allgemeinen ist der Kernphotoeffekt aber von Z unabhängig. Als Resultat werden die Atomkerne radioaktiv, da ihr Gleichgewicht in der Protonen-Neutronen-Anzahl gestört ist. Der Effekt ist, gegenüber den vorher besprochenen, in medizinisch-technischer Anwendung vernachlässigbar.

Übersicht

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die einzelnen Wahrscheinlichkeiten für die Photonen-Wechselwirkungsprozesse jeder für sich als Funktion von der Photonenenergie und der Ordnungszahl des Absorbers abhängig sind (siehe Tabelle 2.1).

Die in der Medizin- und Strahlenphysik verwendeten Absorber (menschliches Gewebe, Phantome) weisen mittlere Ordnungszahlen zwischen 7 und 8 auf. Materialien, die vor allem für den Strahlenschutz aber auch für den Bau technischer Geräte, wie zum Beispiel dem Linearbeschleuniger, Verwendung finden, haben dagegen sehr hohe Ordnungszahlen (Wolfram oder Blei). Der in der Medizin und vor allem in der Strahlentherapie verwendete Energiebereich erstreckt sich von einigen 100 keV bis hin zu ungefähr 20 MeV. Wie sich in Abbildung 2.1 erkennen lässt, sind je nach Photonenenergie und Ordnungszahl des durchstrahlten Materials die verschiedenen, zuvor besprochenen Wechselwirkungen für die überwiegende Schwächung, den Energieübertrag und die Energieabsorption der Photonenstrahlung verantwortlich. Abbildung 2.1 zeigt, dass bei niedri-

Wechselwirkung	$f(Z, A)$	$f(E_\gamma)$	Sekundärstrahlungen
Photoeffekt	$Z^{4-4.5}$	$1/E^{3.5} (E \ll 511 \text{ keV})$ $1/E (E \gg 511 \text{ keV})$	e^- , Röntgen-, UV-Strahlung, Auger-Elektronen
Comptoneffekt	Z/A	$1/E^{0.5-1}$	γ, e^-
klass. Streuung	$Z^{2.5}/A$	$1/E^2$	γ
Paarbildung	Z^2/A	$\log E_\gamma (E_\gamma > 1022 \text{ keV})$	e^-, e^+
Kernphotoeffekt	Resonanz	$E_\gamma > E_{Schwelle}$	n, p, γ

Tabelle 2.1: Näherungsweise Abhängigkeiten der Photonen-Wechselwirkungskoeffizienten von Photonenenergie, Ordnungszahl und Massenzahl des Absorbers der potentiellen Photonen-Wechselwirkungen. Die zusätzliche Abhängigkeit von der Dichte ρ des Absorbers wurde bereits im Text erwähnt [23, S. 190].

gen Energien der Photoeffekt dominiert. Wie man sieht, ist der Comptoneffekt bei Energien, die in der Strahlentherapie verwendet werden, vorherrschend. Paarbildung ($\approx 10 - 20 \text{ MeV}$) und Kernphotoeffekt (i.A. vernachlässigbar gegenüber den anderen) sind erst bei höheren Energien zu erwarten.

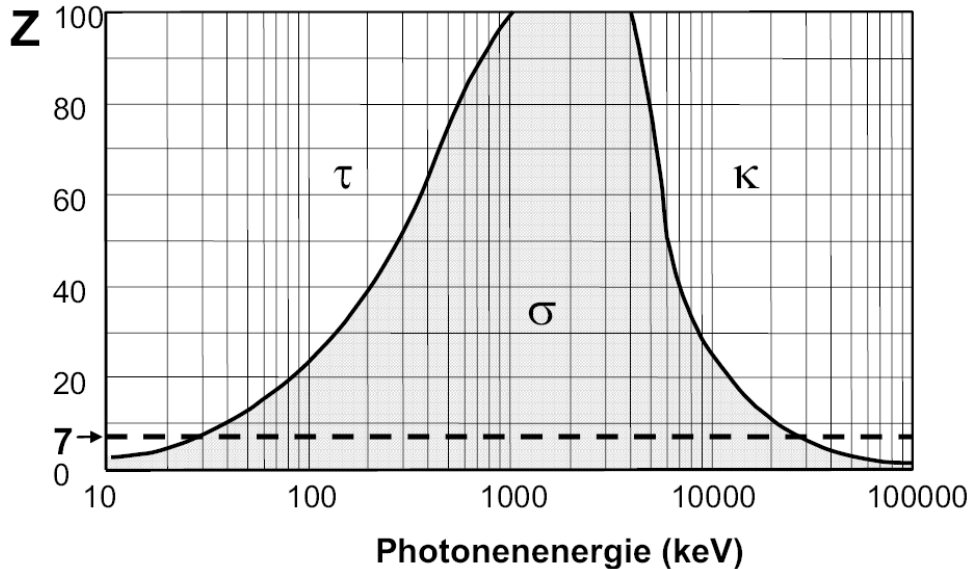


Abbildung 2.1: Darstellung der wichtigsten relativen Anteile der Photonen-Wechselwirkungswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Photonenenergie und Ordnungszahl des Absorbers als Flächendiagramm [23, S. 193]. Gestrichelt: Gewebe und Phantommaterialien mit Ordnungszahl $Z=7$ (τ Photoeffekt, σ Comptoneffekt und κ Paarbildung).

2.1.2 Überblick über die physikalischen Dosisgrößen

Die Wirkung der Strahlung resultiert aus der Absorption der Strahlungsenergie des Materials (des menschlichen Gewebes). Daher wird als Basisgröße die *Energiedosis* D , als absorbierte Energie/Massenelement, verwendet. Daraus werden andere Größen, wie die *Ionendosis* J (vor allem für die Messtechnik verwendet) oder das *Kerma* K (für Rechnungen bevorzugt) abgeleitet. Weitere Größen, die ihre Wichtigkeit im Strahlenschutz finden und sich ebenfalls aus der Energiedosis ableiten, sind zum Beispiel die Äquivalent- und Organdosen sowie die effektive Dosis (siehe z.B. [23, S. 311ff] oder [40, S. 95ff]).

Die *Energiedosis* D ist definiert als mittlere, vom absorbierenden Material (med) der Dichte ρ , an einem Ort aufgenommene Energie (dE_{abs}) dividiert durch die Masse m des bestrahlten Volumenelementes, also

$$D_{med} = \frac{dE_{abs}}{dm_{med}} = \frac{1}{\rho_{med}} \cdot \frac{dE_{abs}}{dV}. \quad (2.9)$$

Die SI-Einheit lautet *Joule/kg* ($1J/kg = 1 Gray$ (Gy)). Die veraltete Einheit ist das *rad*. Für den tatsächlichen Energieübertrag sind vor allem die Sekundärelektronen aus den bereits erwähnten Photonenwechselwirkungen (Kapitel 2.1.1) verantwortlich. Wichtig ist anzumerken, dass die Energiedosis keine Auskunft über die Gesamtmenge der absorbierten Energie liefert.

Die *Ionendosis* J stellt die Messbarkeit der Energiedosis sicher. Sie ist die, durch die Bestrahlung eines Luftvolumens erzeugte elektrische Ladung eines Vorzeichens dQ bezogen auf die Masse dm_{Luft} der bestrahlten Luft, also

$$J = \frac{dQ}{dm_{Luft}} = \frac{1}{\rho_{Luft}} \cdot \frac{dQ}{dV}. \quad (2.10)$$

Die SI-Einheit ist das Coulomb per Kilogramm (C/kg). Eine veraltete Einheit ist das *Röntgen*. Durch Umrechnungsfaktoren (Korrekturfaktoren) kann man aus der gemessenen Ionendosis (Energiedosis in Luft) auf die Energiedosis im menschlichen Körper schließen.

Das *Kerma* K ist ein Verhältnis zwischen der von Photonen auf geladene Sekundärteilchen (z.B. Comptonelektronen) übertragenen Bewegungsenergie E_{tran} (in einem bestrahlten Volumen m_{med}) zur Masse dm des bestrahlten Volumens. Hier gehen nur Sekundärteilchen der ersten Generation (also nach der 1. Wechselwirkung) mit ein.

$$K_{med} = \frac{dE_{tran}}{dm_{med}} = \frac{1}{\rho_{med}} \cdot \frac{dE_{tran}}{dV}. \quad (2.11)$$

Diese Größe wird vor allem als Rechengröße verwendet. SI-Einheit ist ebenfalls das *Gray* (Gy). Da die Dichte des Mediums (ρ_{med}) in die Gleichung eingeht, ist stets das Material anzugeben.

Eine weitere wichtige Größe zur Charakterisierung einer Strahlung, ist der *lineare Energie-Transfer (LET)*. Sie gibt den mittleren Verlust an Energie (ΔE) entlang des durchstrahlten Weges (Δs) eines primär ionisierenden Teilchens an.

$$\frac{\Delta E}{\Delta s} = LET \text{ (keV}/\mu\text{m)} \quad (2.12)$$

Die bereits erwähnte Ionendosis J kann man direkt aus dem LET berechnen, indem man durch die Energie, welche zur Bildung eines Ionenpaares erforderlich ist, dividiert [17, S. 18]. Anhand dieser Größe lässt sich eine Aussage über die biologische Wirkung der verschiedenen Strahlungstypen machen. Ein höherer LET -Wert, also ein höherer Wert an Energie-Deposition in Materie, bedeutet eine höhere Wirksamkeit der Strahlung. α -Strahlen, Neutronen und Protonen weisen ein sehr hohen LET auf, danach folgen in absteigender Reihenfolge Röntgenstrahlen, ^{60}Co - γ -Strahlen, β -Strahlung und Elektronen. Neben dem LET spielt natürlich für die Wirkung der Energiedeposition auch die Strahlensensitivität des Gewebes eine Rolle (Kapitel 2.4.1).

2.2 Die Strahlentherapie: der Ablauf einer strahlentherapeutischen Anwendung

Nach Indikation eines positiven onkologischen Befundes wird eine Behandlungsstrategie (chirurgischer Eingriff, Chemotherapie oder Strahlentherapie bzw. kombinierte Anwendung) erstellt. Hierzu werden mehr-dimensionale bildgebende Verfahren, wie CT, MRT oder PET verwendet um dem Arzt eine bestmögliche Darstellung über die gegebene Situation im menschlichen Körper zu geben. Anhand dieser Aufnahmen werden die Tumorgebiete (gross tumor volume, GTV) und die klinischen Zielvolumina definiert. Nach ausführlicher, rechnergestützter Planung und Verifikation der zu applizierenden Bestrahlung, verbunden mit festgelegten Normen für die Qualitätssicherung (Dosimetrie) wird die Therapie in mehreren Einheiten (Fraktionen, z.B. 25) durchgeführt.

2.2.1 Bildgebung, Planung, Simulation & Verifikation

Am Anfang steht die Immobilisation und Fixation des Patienten, die für die komplette Behandlungsdauer stets gleich erfolgen muss (Marker auf der Haut dienen als Einstellhilfe). Information über das Tumorgewebe im Inneren des menschlichen Körpers erlangt man durch mehr-dimensionale bildgebende Verfahren, wie Ultraschall, Computertomographie- (CT), Magnetresonanztomographie- (MRT) und/oder Positronen-Emissions-Tomographie-Aufnahmen (PET). Die Verwendung eines Therapie-Simulators (Röntgen-Anlage) zur Verbesserung der Lagerung und der darauf folgenden Planung ist möglich. In den meisten Fällen werden die CT-Schnittbilder (i.A. 2 mm-Abstand zwischen den CT-Ebenen) als Planungsgrundlage herangezogen. Anhand

der CT-Bilder werden die Zielvolumina durch Mediziner festgelegt. Die basiert auf dem ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) Report 50 [35], in dem die Definitionen zu Tumor-, Ziel- und Normalgewebe-volumina festgelegt sind (Abb. 2.2). Das sichtbare und gut definierbare makroskopische Ausmaß des Tumors wird als *gross tumor volume* (GTV) bezeichnet. Rechnet man mikroskopische Auswüchse mit ein (z.B. befallene Lymphknoten), so vergrößert sich das Zielgebiet zum *clinical target volume* (CTV) - es beinhaltet das GTV. Um möglichen kleinen Bewegungen (der Organe oder des ganzen Körpers) während der Behandlung vorzubeugen wird noch ein *internal margin* (IM) von 5-15 mm zum CTV dazugerechnet. Ebenso müssen Unsicherheiten in der täglichen Lagerung des Patienten berücksichtigt werden, welche als *safety margin* (SM) zusätzlich zum CTV hinzukommen. Aus dem CTV ergibt sich also mit IM & SM das *planning target volume* (PTV). Dieses wird, wie der Name verrät, zur Planung herangezogen. Dadurch ist sichergestellt, dass die vorgeschriebene Dosisleistung auch tatsächlich im CTV erreicht wird.

Des weiteren definiert man noch das *treated volume* (TV) als das, mit einer gewissen Energie-Isodose (meist die 95%-Isodose) abgedeckten Gebiets zur optimalen Behandlung des PTV und das *irradiated volume* (IR), als das bestrahlte Gebiet, das eine höhere Dosis erhält als das umliegende Normalgewebe. Da neben dem zu bestrahlenden Tumorgewebe stets auch normales gesundes Gewebe unvermeidbar eine gewisse Energiedosis erhält, werden ebenso mehrere Risikoorgane (*organs at risk*, OARs) definiert, die geschont werden müssen um ungewollte Komplikationen zu vermeiden (z.B. das Rückenmark, die Augen und/oder andere, je nach Lage des Tumors) [8].

Nachdem alle Zielregionen (*regions of interest*, ROI) in den CT-Schnittbildern konturiert wurden, erfolgt nach Auswahl der Bestrahlungstechnik die rechnergestützte Planung. Über Dosis-Berechnungs-Algorithmen verschiedenster Art (z.B. Monte-Carlo-Methoden oder collapsed-cone-convolution Algorithmus [1]) erfolgt die Planung mit dem Ziel, die Dosisvorgaben bestmöglich zu erfüllen. Das bedeutet, dass einerseits das PTV mit der geforderten Dosis abgedeckt ist und andererseits, dass bei dem Normalgewebe und den Risikoorganen ein definierter Energiedosis-Grenzwert nicht überschritten wird. Es gilt stets den Konflikt zwischen *tumor control probability* (TCP) und *normal tissue complication* (NTCP) - Kontrolle über den Tumor und Komplikation bei dem gesunden Gewebes - zu lösen. Dies wird über die Wahl der Anzahl der Felder, der Einstahlrichtungen, der unterschiedlichen Gewichtungen einzelner Felder, die Verwendung von Kompensatoren (Keilen aus Stahl) und Kollimatoren (*multi leaf collimator*, MLC) bewerkstelligt. Die Vorgaben der Dosisverschreibung sollten innerhalb eines gewissen „Spielraumes“, der durch den ICRU Report 50 gegeben ist, erfüllt werden [35]. Die deponierte Energiedosis in einem Zielvolumen (z.B. PTV) soll im Bereich

$$95\% < \text{verschriebene Dosis, } D_p^4 < 107\% \quad (2.13)$$

⁴ D_p = prescribed dose (verschriebene Dosis)

liegen. Werden einem Zielvolumen z.B. 50 Gy verschrieben, so sollte die deponierte Dosis in jedem Punkt in einem Bereich zwischen 47.5 Gy (95%) und 53.5 Gy (107%) liegen. Im Mittel sollten 50 Gy erreicht werden. Die angestrebte Gesamtdosis wird in einzelnen Fraktionen (meistens 2 Gy/Tag) erreicht. Die Gesamtdosis beträgt meist zwischen 50 und 70 Gy. Bevor die Bestrahlung dann tatsächlich durchgeführt wird, wird meist eine Verifikation bzw. Qualitätssicherung durchgeführt um die Planung zu überprüfen. Im Falle eines IMRT-Planes ist diese Pflicht (Kapitel 2.3.2). Die geplante Bestrahlung wird nach erfolgreichem Abschluss des Prozesses am Linearbeschleuniger (LINAC) durchgeführt. Ausführlichere Beschreibungen der Abläufe finden sich in der Literatur [8, 37, 40].

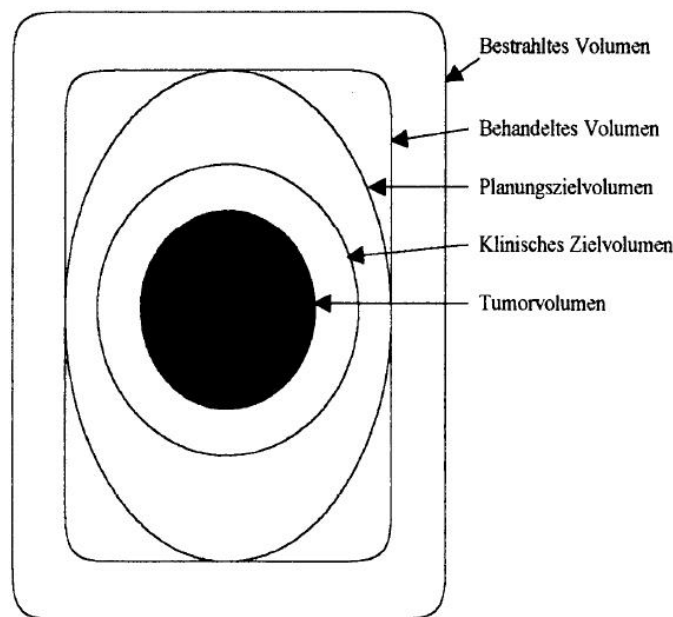


Abbildung 2.2: Skizze zur Zielvolumendefinition in der Strahlentherapie. Von innen nach außen: GTV (Tumervolumen), CTV (klinisches Zielvolumen), PTV (Planungszielvolumen), TR (behandeltes Volumen) und IR (bestrahltes Volumen).

2.2.2 Der Linearbeschleuniger (LINAC)

Um die geplante Bestrahlung mit einem definierten Strahl gewünschter Teilchensorte, Energie, Feldform und Intensitätsmuster (homogen/inhomogen) zu erhalten, müssen in erster Linie Teilchen (Elektronen) beschleunigt werden. Dies passiert mittels eines Elektronen-Linearbeschleunigers (*linear accelerator*, LINAC) [22, S. 173ff]. Im Allgemeinen lassen sich Elektronenstrahlungen mit einer Energie von 2-30 MeV und Photonenstrahlung von 4 bis ungefähr 25 MeV (als Grenzenergie) erzeugen. Die Elektronen werden mit Hilfe von hochfrequenten elektrischen Wechselfeldern beschleunigt. Neben Bauarten, die Protonen und Schwerionen beschleunigen (z.B. Ringbeschleuniger), wird für Elektronen eine rein lineare Anordnung verwendet, da Elektronen

so sehr leicht bis auf relativistische Geschwindigkeiten ($v \approx c$) beschleunigt werden können. Die benötigten Beschleunigungs-Frequenzen liegen im GHz-Bereich (Mikrowellen).

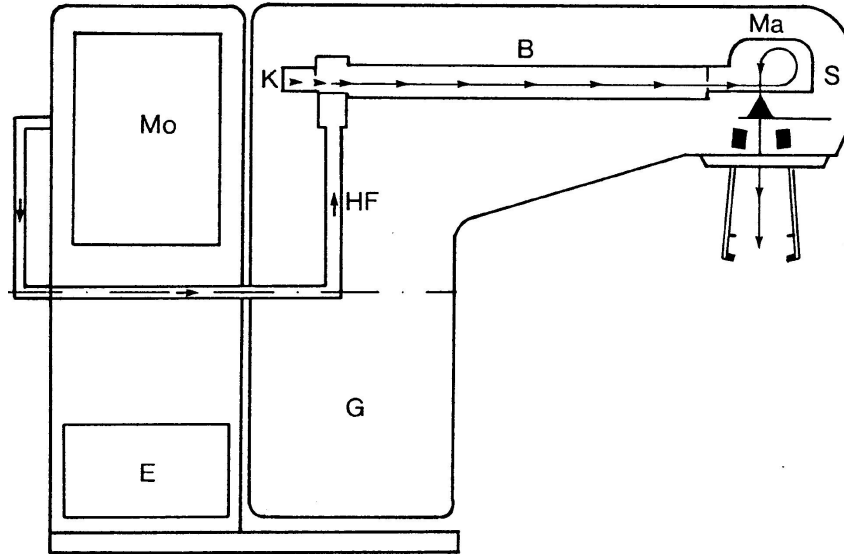


Abbildung 2.3: Prinzipieller Aufbau eines LINAC. M: HF-Modulator, HF: Hochfrequenz-Rohr, K: e -Kanone, B: Beschleunigungsrohr, Ma: Umlenkmagnetsystem, S: Strahlerkopf, G: Gantry (beweglicher Schwenkarm, komplette mechanische Verbauung) [22].

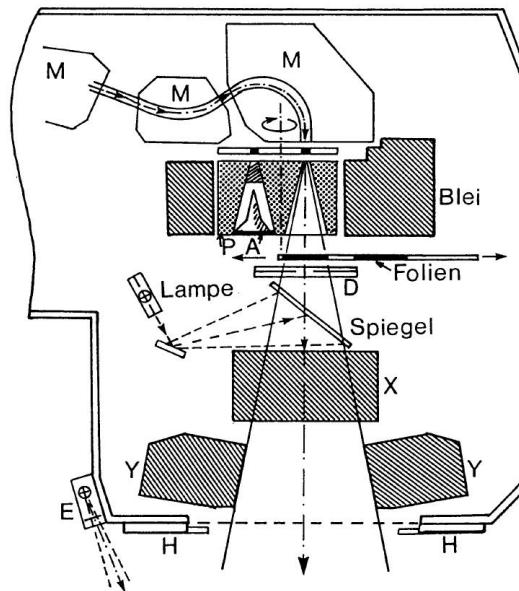


Abbildung 2.4: Typischer Strahlerkopf eines LINAC. Die wichtigsten Bauteile sind, M: Slalom-Magnete zur Strahlumlenkung, D: Doppeldosismonitor, P: Primärkollimator, A: Photonenungleichkörper, F: Folien zum Feldausgleich, X, Y: Kollimatorblenden [22].

Um Elektronen zu beschleunigen, gibt es zwei Möglichkeiten: das Wanderwellenprinzip (*travelling wave*) - Elektronen werden von den wandernden Maxima der Welle mitbefördert und so beschleunigt - und das Stehwellenprinzip (*standing wave*) - eine stehende Welle bildet sich aus, die ruckartige Beschleunigung findet in umgekehrt gepolten Resonanzräumen statt [11, 22]. Für die medizinische Verwendung ist es in weiterer Folge uninteressant, wie die Teilchen des primären Elektronennadelstrahls beschleunigt wurden. Bei beiden Verfahren steht als Output ein gepulster Strahl zu Verfügung [22].

Nun gilt es, aus dem gepulsten primären e^- -Nadelstrahl von wenigen mm Durchmesser ein therapeutisch verwendbares Strahlenbündel (definierte Energie, Größe und Homogenität des Feldes, Einstrahlrichtung, gewünschte Gesamtdosisleistung) zu konstruieren. Im Strahlerkopf (Abb. 2.4) befinden sich alle dazu benötigten technischen Hilfsmittel. Das Umlenkmagnetsystem (z.B. 270° -Magnete, Slalom-Umlenkensysteme) sorgt mit seinen elektrooptischen Eigenschaften dafür, dass der Elektronenstrahl nach seiner Energie aufgespalten wird, um so eine definierte Energie E (mit endlicher Breite ΔE) zu selektionieren. Als Resultat erhält man ein paralleles Strahlenbündel mit der Energie E (Durchmesser von einigen mm). Danach geht es darum, ein über eine bestimmte Feldgröße homogenes Strahlenbündel zu erlangen. Der Strahl muss also aufgeweitet und homogenisiert werden. Mögliche Methoden sind das Streufolienverfahren (mittels dünner Folien aus Wolfram oder Blei - durch Streuung der Elektronen wird Strahl aufgeweitet) und das magnetische Scanverfahren (berührungslos, Magnetfelder „führen“ e^- -Strahl periodisch über die gewünschte Feldgröße). Der nächste Schritt besteht in der Kollimation des Strahls, also in der Begrenzung der Feldgröße. Das Kollimatorensystem ist meist mehrstufig ausgeführt [22]. Unterschiedlich symmetrische Feldgrößen wie 5×5 cm, 10×10 cm bis hin zu 40×40 cm, aber auch asymmetrische Felder können so erzeugt werden [31].

Wird der Beschleuniger im Photonenbetrieb verwendet, so werden ebenfalls zuerst Elektronen beschleunigt, welche dann auf ein eingeschobenes Bremstarget zur Erzeugung von Bremsstrahlung (hochenergetische Photonenstrahlung) trifft. Materialien mit hohem Z finden hier Verwendung, da die Ausbeute $\propto Z^2$, die Schwächung durch das Target allerdings nur linear in Z ist. Bremstargets müssen allerdings stark gekühlt werden, da ein großer Teil der eingestrahelten Elektronenenergie als Stoßprozesse zu einer enormen Erwärmung führen. Die Bremsstrahlung weist ein kontinuierliches Spektrum auf mit der Energie der eingeschossenen Elektronen als Grenzenergie. Einschwenkbare Photonenausgleichkörper (Schichtanordnung von mehrere niedrig- Z -Materialien) sorgen wieder für ein homogenes Strahlenprofil. Auch der Photonenstrahl muss wieder mittels Kollimatoren auf die gewünschte Feldgröße gebracht werden. Hier steht neben den konventionellen Kollimatoren (Primär- und Sekundärkollimator), der Lamellenkollimator (*multi leaf collimator*, MLC) zur Verfügung. Da Zielvolumina i.A. sehr asymmetrische Formen aufweisen, ist es oft möglich mit letztgenanntem Kollimator eine optimale Feldbegrenzung zur Bestahlung

höchst irregulärer PTVs zu gewährleisten. Er besteht aus vielen (≈ 120) parallelen und aufeinander zu beweglichen Lamellen aus Wolfram. Die einzelnen Lamellen weisen Breiten von 0.5 (zentral gelegen) oder 1 cm (am Rand) auf. Sie werden rechnergesteuert bewegt und kommen bei der 3D-konformalen und IMRT-Bestrahlungstechnik zum Einsatz (Kapitel 2.3) - so können mittels Mehrfeldtechnik höchst komplizierte irreguläre Zielvolumina unter Schonung des umliegenden Gewebes optimal bestrahlt werden. Letztendlich besteht die Möglichkeit „per Hand“ auf die Intensitätsverteilung des Bestrahlungsfeldes einzuwirken, indem Keilfilter und spezielle Kompensatoren verwendet werden.

Ein Doppeldosismonitorsystem (zwei Durchstrahl-Ionisationskammern) sorgt für die Überwachung der Bestrahlung, also im Prinzip für die Einhaltung der genauen Anzahl der Monitor-einheiten (*monitor units*, MUs) - die MUs sind eine Einheit zur Definition des Outputs eines LINACs. Mit Hilfe eines Portal-Imaging-Systems lassen sich Röntgenbilder erstellen, welche zur Überprüfung der richtigen Lagerung des Patienten dienen.

2.2.3 Dosimetrie: Ionisationskammer- und Filmdosimetrie

Die Dosimetrie dient der Bestimmung der physikalischen Primärwirkung - also dem Feststellen der Energiedosis D . Im Laufe der Masterarbeit verwendete Methoden sind die Ionisationskammer- und die Filmdosimetrie [53].

Ionisationskammerdosimetrie ist die Absolutdosisbestimmung mit Hilfe einer Ionisationskammer (z.B. luftgefüllte Schlauchkammern oder auf Halbleiter-Basis) in einem Phantom (wasseräquivalent, z.B. MEDTEC-Phantom). Eine Sonde wird in ein Material eingeführt, wobei die Messungen für jeden Punkt einzeln durchgeführt werden. Kalibrierfaktoren und Einflussgrößen, wie Temperatur und Druck, sind von Bedeutung um eine Umrechnung von der Ionisation in Luft in Materie (Wasser) zu bewerkstelligen [53, S. 13ff]. Im Prinzip ist die Kammer ein elektrischer Plattenkondensator, in dem ionisierende Strahlung einfällt und durch Wechselwirkungen positive und negative Ladungsträger erzeugt, welche von den gegensätzlich aufgeladenen „Platten“ angezogen werden und einen elektrischen Impuls auslösen, der messbar ist [51, S. 103ff]. Ausführungen auf Halbleiterbasis (Ge, Si) sind realisierbar [51, S. 117ff].

Filmdosimetrie. Treffen direkt ionisierende Strahlen auf eine Photoemulsion und durchdringen diese, so bewirken sie Veränderungen in der Schicht, die bei Entwicklung des Films zur Entstehung von Licht-undurchdringbaren Silberkörnchen (Silberhalogenidkristalle) führt. Es ergibt sich dadurch eine zur Energie der einfallenden Strahlung proportionale Schwärzung (Zunahme der Dichte) des Films. Das Auswerteverfahren der sog. radiographischen Filme (Kalibrierung des Films mittels Stufenkeil, Entwicklung & Einscannen der Filme, Vergleich mit der Planung) ist

langwierig. Mit der Filmdosimetrie ist es möglich die Strahlenexposition einer kompletten Ebene (also zwei-dimensional) zu überprüfen.

2.2.4 Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) für die funktionelle Bildgebung

Wie bereits erwähnt, bietet neben Ultraschall-, CT- und MRT-Aufnahmen, auch die Positronen-Emissions-Tomographie eine sehr gute Möglichkeit um Tumore im menschlichen Körper nachzuweisen [24, S. 123ff]. Mit Hilfe dieser Technik ist es zusätzlich möglich molekulare und biologische (funktionelle) Prozesse in menschlichem Gewebe „in vivo“ darzustellen [32, 45]. So lassen sich metabolische (stoffwechselbezogene), funktionell-physiologische Daten erlangen. In weiterer Folge ist diese non-invasive Methode im Stande, neben den genauen Ausmaßen eines Tumors, u.a. den Glukose-Metabolismus, die Proliferation und vor allem die Sauerstoffversorgung innerhalb des Tumorgewebes darzustellen (die Wichtigkeit dieses Fakts ergibt sich aus Kapitel 2.4.1).

Eine radioaktive Marker-Substanz (Radionuklid) wird initiiert welche dann unter Positronen (β^+)-Ausendung zerfällt. Tritt dieses ausgesendete Positron mit einem Elektron in Wechselwirkung, so werden zwei Photonen in entgegengesetzter Richtung (180°) ausgesandt (Vernichtungsstrahlung). Diese Photonen werden dann über Detektoren (Koinzidenz-Messung, also koinzidierende, innerhalb weniger ns, Registrierung des entstandenen Photonenpaares) registriert. Um nun eine aussagekräftige Aufnahme zu erlangen muss das Radionuklid (in den meisten Fällen das Fluor-Isotop, ^{18}F - Halbwertszeit ≈ 110 min) an einen Träger gebunden werden, der regional stark verschieden verstoffwechselt wird. Ein noch optimaleres Ergebnis bekommt man, wenn CT- und PET-Aufnahmen überlagert werden (siehe Kapitel 6). Dies ist entweder mit einem kombinierten PET/CT-Gerät möglich oder mit automatischer bzw. manueller Überlagerung einzeln akquirierter Datensätze. Im Allgemeinen unterscheidet man noch die statischen und die dynamischen Aufnahmeverfahren. Bei der statischen Methode nützt man nahezu gleich bleibende Aktivität im Stoffwechsel aus, um lang andauernde (≈ 10 min) Messungen durchzuführen. Bei der dynamischen Methode ist man auf die Änderungen in der Stoffwechselaktivität fokussiert. Dies ermöglicht ein genaueres Bild über die physiologischen Abläufe. Es werden mehrere Scans durchgeführt, insgesamt kann diese Prozedur mehrere Stunden dauern.

Verwendet man nun speziell zusammengesetzte Radiopharmaka, wie zum Beispiel Fluor-18-Desoxyglucose (FDG) - im Prinzip Traubenzucker mit Fluor als radioaktivem Marker - so kann man damit Orte erhöhten Glukose-Stoffwechsels ausfindig machen. Da die meisten Tumorzellen mehr Glukose verstoffwechseln als gesunde Zellen, hat man so eine elegante Möglichkeit um Tumorgewebe von gesunden Zellen abzugrenzen. Je mehr Radiopharmakon in eine Zelle gelangt, desto mehr Intensität im PET-Signal ist in diesem Bereich die Folge. Neben FDG ist ein wei-

terer Tracer im Bereich der Onkologie [^{18}F]-Fluoromisonidazole (FMISO). Mit ihm es möglich Hypoxie-spezifische PET-Bilder zu erstellen. Als Gründe sind, die Bindungseigenschaften des FMISO-Moleküls anzuführen, welches je nach Sauerstoffgehalt unterschiedlich stark in einer Zelle gebunden wird [45]. Andere Tracer sind ebenfalls in Verwendung, immer so designt, dass sie sich aufgrund ihrer Eigenschaften in Tumorzellen anders (auf Grund differenter Physiologie) anreichern als in gesundem Gewebe. Grosu et al., 2005 [14] geben eine gute Übersicht über die immer wichtiger werdendere Rolle der PET in der Strahlentherapie.

2.3 Übersicht über die Bestrahlungstechniken: 3D-CRT, IMRT und Dose-Painting

Seit Mitte der 90er Jahre wird die *3D-konformierende Radiotherapie* (3D-CRT) als Standard angesehen. Hierbei ist es das Ziel die Region hoher Dosis mit dem Zielvolumen bestmöglich in Einklang zu bringen, also konformierend zu bestrahlen. Dies wird auf Grundlage 3-dimensionaler CT-Bilder mit homogenen Strahlungsfeldern durchgeführt. Dosisverteilungen im menschlichen Körper können so optimal angepasst (an Zielvolumina wie auch an Risikoorgane) werden und über Dosisvolumenhistogramme (DVH) graphisch dargestellt und dokumentiert werden. Diese geben an, welcher Teil des gesamten Volumens eine bestimmte Dosis erhält. Eine Weiterentwicklung stellt die *intensitätsmodulierte Radiotherapie* (IMRT) dar, welche inhomogene (=intensitätsmodulierte) Bestrahlungsfelder verwendet, wodurch neue Freiheitsgrade in der Bestrahlungsplanung gegeben sind [24]. Viele aus der IMRT abgeleitete Methoden kommen heutzutage im klinischen Betrieb zu Anwendung.

2.3.1 Die 3D-konformale Radiotherapie (3D-CRT)

Auf Grundlage einer drei-dimensionalen anatomischen Darstellung (CT, MRT) lässt sich im Prinzip eine 3D-konformierende Planung anstreben. Bei der 3D-CRT handelt es sich im konkreten Fall um eine auf CT-Aufnahmen basierende Mehrfeldtechnik, bei der durch Kombination mehrerer homogener Bestrahlungsfelder (unter optionaler Verwendung von intensitätsverändernden Ausblockungen zum Schutz der Risikoorgane, i.A. Keile beliebigen Winkels) eine optimale, mit dem Zielvolumen konformierende Dosisverteilung angestrebt wird [24, S. 175f]. Das bedeutet eine enge Begrenzung der einzelnen Strahlungsfelder an die jeweilige Projektionsfläche des Tumors. Nach Konturierung des Zielvolumens und der zu schonenden Risikoorgane in Verbindung mit Festlegung der gewünschten Dosis in den einzelnen *regions of interests* (ROIs), wird über Auswahl der Teilchenart und -energie, die Anzahl der Felder, die Wahl der Einstrahlrichtungen, die Gewichtung der einzelnen Felder und über die Verwendung verschiedenster Blöcke und Keile versucht, eine optimale Dosisverteilung zu erzielen. Dies wird primär rein aus dem Erfahrungsschatz des Planers heraus bewerkstelligt. Die mit einer Planungssoftware durchgeführte Tätigkeit nennt

man „*forward planning*“ (Vorwärts-Planung), da zuerst alle Parameter festgelegt werden und dann im „*trial and error*“-Verfahren die bestmögliche (konformierende) Lösung aufgesucht wird. Ist man mit einer Dosisverteilung nicht zufrieden, so müssen per Hand die erwähnten Parameter solange abgeändert werden (z.B. Verwendung anderer Keile, andere Wichtungen, etc.) bis eine zufriedenstellende Dosisverteilung erreicht wird. Die Bewertung eines Plans, der Vergleich mit anderen Plänen und die Qualitätsbeurteilung erfolgen dann über die Auswertung und Bewertung der Dosisvolumenhistogramme (DHVs).

2.3.2 Die intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT)

Die IMRT [3, 6, 52] stellt eine Weiterentwicklung und erhebliche Verbesserung der Bestrahlungsplanung dar, da es mit ihr möglich ist eine extreme hohe anatomische Konformität zu erreichen. Das bedeutet, dass die Dosisverteilung sehr eng an eine beliebige Form eines Tumors angepasst werden kann. Ermöglicht wird dies dadurch, dass die Intensitäten innerhalb der einzelnen Bestrahlungsfelder moduliert werden können. Das steht im Gegensatz zur 3D-CRT, bei der die einzelnen Felder eine gleichmäßige Intensität besitzen. Um die Intensitätsmodulation zu erreichen wird jedes Feld in mehrere kleine Einzelfelder (*beamlets*, Segmente) zerlegt und mit Hilfe eines voll-automatischen und motorisierten MLCs ein insgesamt sehr komplexes Intensitätsprofil unterschiedlichster Fluenz kreiert. Dies hat eben den Vorteil, extrem irreguläre Zielvolumina (PTV) hoch-konformal zu bestrahlen und dabei Risikoorgane im höchsten Ausmaß zu schonen.

Um eine IMRT-Planung durchzuführen, muss der Planer dem Bestrahlungsplanungsprogramm die Anzahl und die Einstrahlrichtung der Felder sowie die Energie und Teilchenart vorgeben. Meist kommen fünf bis neun Felder mit äquidistantem Winkelabstand zueinander zum Einsatz. Ebenso muss die maximale MLC-Öffnung und der Kollimator-Winkel spezifiziert werden, damit die konturierten Zielvolumina vollständig abgedeckt sind. Die wichtigste Information für die Planungssoftware sind die vom Planer gesetzten/definierten Bedingungen (*constraints*, Zwangsbedingungen) für die Planung. Diese beinhalten die verschriebenen und damit zu erreichenden Dosen im Zielvolumen aber auch zum Beispiel Dosis-Grenzwerte (Maximaldosen) in den Risikoorganen. Für diese Bedingungen können durch den Planer unterschiedliche Wichtungen definiert werden. Ebenso können mehrere Bedingungen für ein und dasselbe ROI gesetzt werden, welche nicht im Widerspruch zueinander stehen sollten. Die Planungssoftware (z.B. *Pinnacle*) minimiert dann die aus den *constraints* gebildete Ziel- bzw. Kostenfunktion (Glg. 2.14). Neben dieser physikalischen Art der Zielfunktion (bestimmte Dosisverteilung) existiert ebenfalls die Form einer biologischen (auf Grundlage von TCP-, NTCP-Modellen) Zielfunktion. Eine Möglichkeit für eine Zielfunktion lautet

$$ZF = \sum_i w_i \cdot (d_{ber} - d_{vor})_i^2, \quad (2.14)$$

mit ZF =Zielfunktion, w_i =Wichtungsfaktor für das i -te Voxel, d_{ber} =berechnete Dosis und w_{vor} =vorgeschriebene Dosis [11].

Andere Formen von Zielfunktionen sind ebenfalls möglich, zum Beispiel kann nur der Absolutbetrag der Abweichung in die Berechnung eingehen [3, 11]. Über einen Minimierungsprozess (deterministisch, z.B. konjugiertes Gradientenverfahren, oder stochastisch) wird das absolute Minimum der Zielfunktion durch den Optimierungsalgorithmus aufgesucht und so die Bedingungen bestmöglich erfüllt. Um dies zu erreichen hat das Programm die Möglichkeit Parameter, wie die Anzahl der Monitoreinheiten oder die MLC-Bewegung für jedes einzelne Feld zu verändern. Ist man nicht mit der resultierenden Dosisverteilung zufrieden (DVH-Analyse und Bewertung der Dosisverteilung), so kann man die gesetzten Bedingungen für die Planerstellung erweitern oder deren Wichtungen verändern. Da hier also das Ziel, definierte Dosen in den ROIs bzw. Maximaldosen in den OARs vorgegeben ist und auf Grund der Minimierung der Zielfunktion folglich die Intensität der einzelnen Felder verändert wird, nennt man diesen Prozess auch „*inverse planning*“ (inverse Planung).

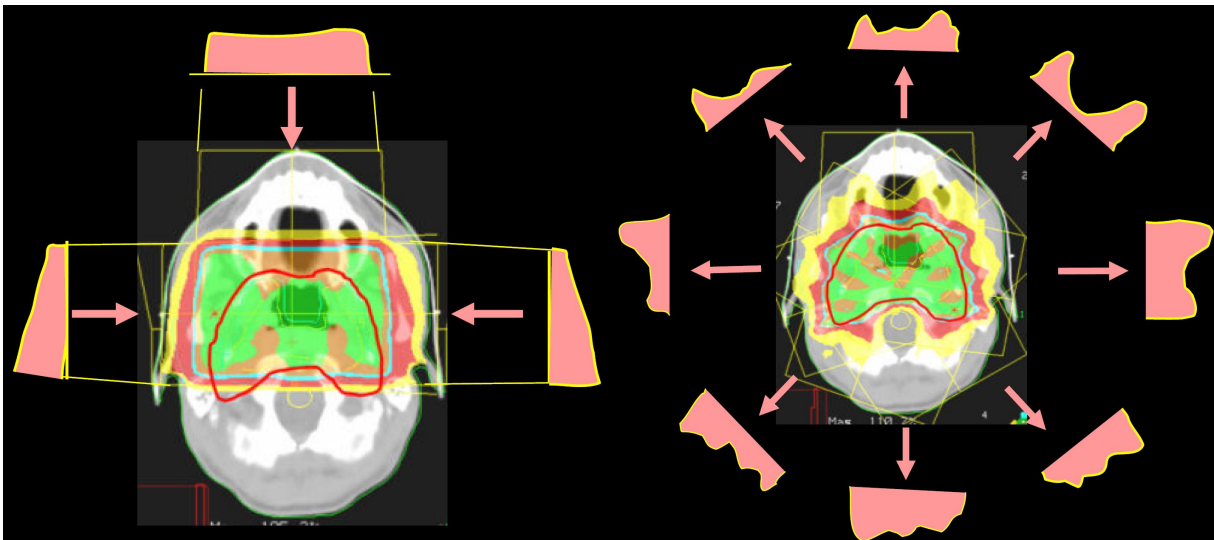


Abbildung 2.5: 3D-CRT und IMRT. Links: Vorwärts-Planung mit anfänglich homogenen Feldern und Keilen, rechts: Inverse Planung mittels 8-Feld-IMRT [6].

Die am Häufigsten angewandte Technik innerhalb der IMRT, ist die sogenannte „*step and shoot*“-Technik. Hier wird die Modulation der Intensität für jede Einstrahlrichtung durch segmentelle (und sequentielle) Bestrahlung von MLC-geformten Einzelfeldern erreicht. Die Strahlungsquelle wird während der MLC-Bewegung stets abgeschaltet (*stop*) und erst dann aktiviert, wenn ein neues, durch die MLC-Lamellen geformtes Feld eingestellt ist und die Lamellen gestoppt sind (*shoot*). Im Gegensatz dazu steht die „*sliding window*“-Technik, bei der die MLC-Lamellen

sich bewegen und währenddessen die Strahlenquelle stets aktiviert bleibt. Andere Methoden, die ebenfalls die Intensitätsmodulation ausnützen sind die „*Arc Therapy*“, das „*Cyberknife*“ und die *helikale Tomotherapie* [6].

Die IMRT ist von der Planung her komplexer, kostenintensiver und benötigt mehr Zeit als die 3D-CRT. Ein erheblicher Aufwand entsteht durch die Verifikation der Planung (Qualitätskontrolle, IMRT-QA). Dies ist, neben einigen anderen, einer der Hauptgründe dafür, dass die IMRT nicht für alle Bestrahlungen zum Einsatz kommt, obwohl Studien aufzeigen, dass aus dosimetrischer Sicht erhebliche Vorteile gegenüber 2D- und konventioneller 3D-CRT existieren [6]. Auf der anderen Seite gibt es einige limitierende Aspekte bei Verwendung der IMRT als Standardverfahren, allerdings liegen diese nicht bei der Planung (Minimierung der Zielfunktion) an sich. Vielmehr geht es darum, ob die, mit den aktuellen Bestrahlungsplanungsprogrammen, „simulierbare“ Präzision auf der Anwendungsseite erreicht werden kann oder nicht. Hier muss z.B. die Genauigkeit der Lokalisation und Konturierung der Zielvolumina und der Risikoorgane, das tägliche Patientensetup und ebenso die inter- und intrafraktionelle Organ- bzw. Patientenbewegungen genannt werden. Da die auftretenden Dosisgradienten sehr groß sein können, sind Fehler in der Patientenlagerung von größerer Bedeutung als in der 3D-CRT [3]. Anzumerken ist, dass ebenso mehr Monitoreinheiten abgegeben werden, als in einem vergleichbaren Bestrahlungsplan mittels 3D-CRT. Dies bedeutet auch eine höhere integrale Dosis im Normalgewebe [6].

2.3.3 Die Dose-Painting Technik

Ausgehend von einer Publikation aus dem ersten Jahr des neuen Jahrtausends ist eine neue Technik, welche „*Dose-painting*“ (DP) oder „*Dose-sculpting*“ genannt wird, in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Nachdem bereits die Idee geboren wurde, dass selektives Erhöhen der Dosis in manchen Bereichen des GTV (SIB) die TCP erhöhen kann [48] haben Ling und seine Gruppe [27] vorgeschlagen, zusätzliche bildgebende Verfahren (MRT und vor allem PET) zur Erlangung physiologischer und funktioneller Informationen über das physiologisch gesehen heterogene Tumorgewebe zu verwenden, um dann durch einen „Dosis-boost“ in diesen kleinen Sub-Voluminas (*biological target volume*, BTV) eine besser Tumor-Kontrolle zu erlangen. Von diesem Zeitpunkt an wird die Applikation von nicht-uniformen Dosisverteilungen „Dose-Painting“ oder „Dose-Sculpting“ genannt (eng. *to paint* = malen). Die verschriebene Dosisverteilung ist nun innerhalb des PTV nicht mehr homogen, sondern örtlich stark differierend geplant. Grund für eine differentielle Erhöhung in Sub-Bereichen (*boost-Volumen*, BV) des GTV ist die Radiosensitivität des Gewebes, die abhängig von einigen Parametern (siehe Kapitel 2.4.1), regional sehr verschieden sein kann. Geringere Radiosensitivität bedarf einer höheren Energiedosis um die gleiche Wirkung (TCP) zu erzielen. Mit zusätzlichen PET-Aufnahmen (z.B. FMISO) ist das Auffinden hypoxischer Areale in einem Tumor heutzutage möglich. Rein technisch gesehen,

lässt sich auf Grundlage der fusionierten CT- und PET-Bilder solch eine Planung realisieren. In den letzten Jahren wurden zahlreiche wissenschaftliche Veröffentlichungen zu diesem Thema publiziert [42].

2.3.3.1 Idee und Realisierung

Auf Grund der möglicherweise örtlich stark differenzierenden Strahlensensibilität ist im Gegensatz zu einer homogenen Bestrahlung mit definierter Dosis, eine erheblich bessere Tumor-Kontrolle zu erhalten, wenn strahlenresistenteren Sub-Volumina eine höhere Dosis verabreicht wird. Die Überlegung kleine Sub-Strukturen auf Basis zusätzlicher PET-Aufnahmen, höher dosiert zu bestrahlen als das umliegende primäre Tumervolumen (GTV), macht rein medizinisch gesehen Sinn - unter gegebener Isotoxizitäts-Bedingung (kein Ansteigen der NTCP). Eine weitere Möglichkeit wäre eine einheitlich höhere homogene Bestrahlung (*uniform dose escalation*) im gesamten Zielvolumengebiet. Studien, die einen Vergleich zwischen gängigem IMRT-Plan, einer „*uniform-dose-escalation*“-Planung und einer „*dose-painting*“-Planung ziehen, wurden bereits veröffentlicht [46]. Im Prinzip ist zur Realisierung eine konforme PET/CT-Aufnahme als Planungsgrundlage unumgänglich. Durch die PET-Aufnahmen werden die höher zu bestrahlenden Areal innerhalb des GTV definiert (z.B. Hypoxie-Areale). Für diese wird dem Planungssystem eine zusätzliche Bedingung gesetzt, um dann eine höhere Dosis zu erlangen. Das PTV erhält - ohne Veränderung - in weiterer Folge die Standarddosis (i.A. 2 Gy). Die Planung erfolgt mittels der IMRT-Bestrahlungstechnik in einem Bestrahlungsplanungsprogramm, mit derselben Verifikation und Qualitätssicherung wie innerhalb der IMRT. Über TCP-Modelle ließe sich die verbesserte Tumor-Kontrolle darstellen.

In Abbildung 2.6 sind die einzelnen Schritte zur Implementierung der Technik skizziert. Am Anfang steht die zusätzliche biologisch funktionelle Bildgebung (PET) welche dann in Verbindung mit einem CT-Bild als Grundlage dient. Hier ist es wichtig die Information, die in den PET-Bildern steckt (mit FDG oder FMISO als Radiopharmaka) richtig zu quantifizieren. Es gilt zu klären, was z.B. dunklere/hellere Bereiche in der PET-Aufnahme bedeuten und vor allem wie stabil solche Aufnahmen sind. Im Allgemeinen ändert sich die Stabilität der pO_2 -Verteilung [21], was bedeuten würde, dass man stets einen tagesaktuellen Datensatz haben muss um letztendlich auf Basis solcher Aufnahmen Bestrahlungen durchzuführen. Die Frage der Stabilität der gemessenen Parameter (wie Hypoxie) ist für die weitere Planung von enormer Bedeutung. Das Umrechnen der gewonnenen Informationen auf die Dosiserhöhung, die in gewissen Bereichen zu applizieren wäre bzw. das Resultat (TCP) daraus, gilt es zu verstehen und vor allem modellmäßig zu vereinheitlichen. Zusätzliche Massnahmen zur Qualitätssicherung, vor allem im PET-Bereich, wären ebenfalls notwendig. In weiterer Folge steht die Machbarkeit, also die strahlentherapeutische Applizierbarkeit im Vordergrund. Angefangen von der Planung bis hin zur Bestrahlung an sich,

muss überprüft werden, ob rein technische oder planungsbedingte (Planungssystem, Beschleuniger, Qualitätssicherung) Grenzen überschritten werden, die eine Applikation der Technik im Wege stehen würden. Der vorletzte Punkt (*feasibility*, Machbarkeit) ist Aufgabe dieser Masterarbeit (siehe Kapitel 3). Den Schlusspunkt bildet die Applikation der adaptierten Strahlentherapie.

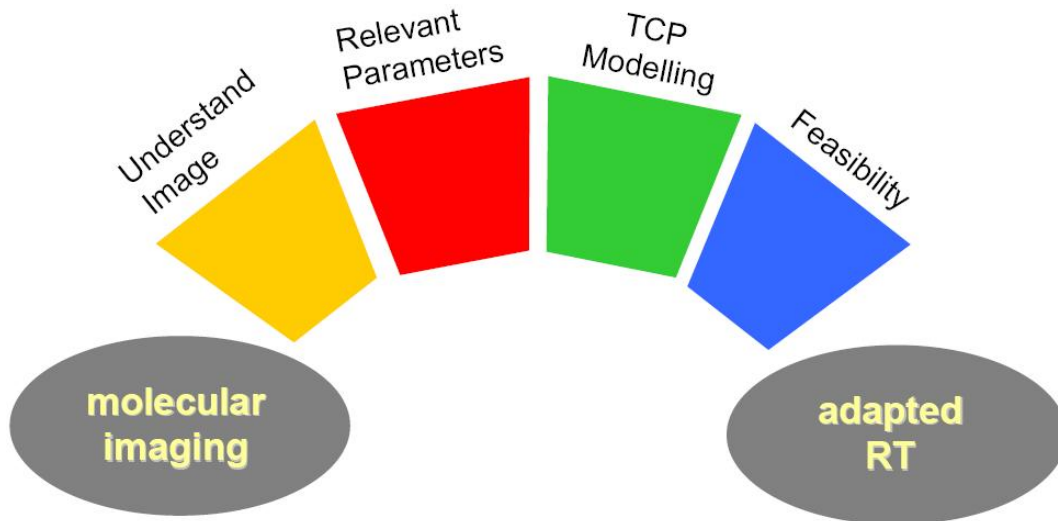


Abbildung 2.6: Die einzelnen Schritte zur Implementierung der Dose-Painting-Technik: vom PET-Bild (*molecular imaging*) zur Anwendung der Technik (*adapted RT*) [44].

2.3.3.2 Wissenschaftliche Publikationen zum Thema Dose-Painting

Während des letzten Jahrzehnts und vor allem den letzten Jahren wurde eingehend an dem Thema „Dose-Painting“ geforscht. Die Arbeit von Ling et al., 2000 [27], der die Idee hatte, biologische Bildgebung mit in die Planung ein zu beziehen, wurde bereits erwähnt. Chao et al., 2001 [5] nahm sich des Hypoxie-Themas etwas genauer an. Untersucht wurde die Möglichkeit mit Hilfe von PET-Aufnahmen (Cu-ATSM als Tracer) hypoxische Regionen (hGTV) innerhalb des Primärtumors (GTV) ausfindig zu machen und diese mittels IMRT höher dosiert zu bestrahlen. Beschrieben wird die erfolgreiche Bestrahlung mit 80 Gy im hGTV und gleichzeitig 70 Gy im GTV, was einer Dosiserhöhung um den Faktor ≈ 1.14 entspricht.

Eine weitere Studie, die sich mit der, aus einer Dosis-Eskalation in hypoxischen Sub-Volumina resultierenden Erhöhung der Tumor-Kontrolle befasst, wurde von Popple et al., 2002 [34] durchgeführt. Es wurde ein Monte-Carlo-Modell entwickelt, welches ein Tumorgebiet in 2 Teile teilt und drei verschiedene Zelleigenschaften annimmt: mit Sauerstoff gesättigt, zeitweise hypoxisch und permanent hypoxisch. Dosis-Boosts des gesamten stabilen hypoxischen Bereichs von 120%-150% wurden durchgeführt und so konnte mit dem Modell gezeigt werden, dass sich eine höhere

TCP erreichen lässt (Abb. 2.7).

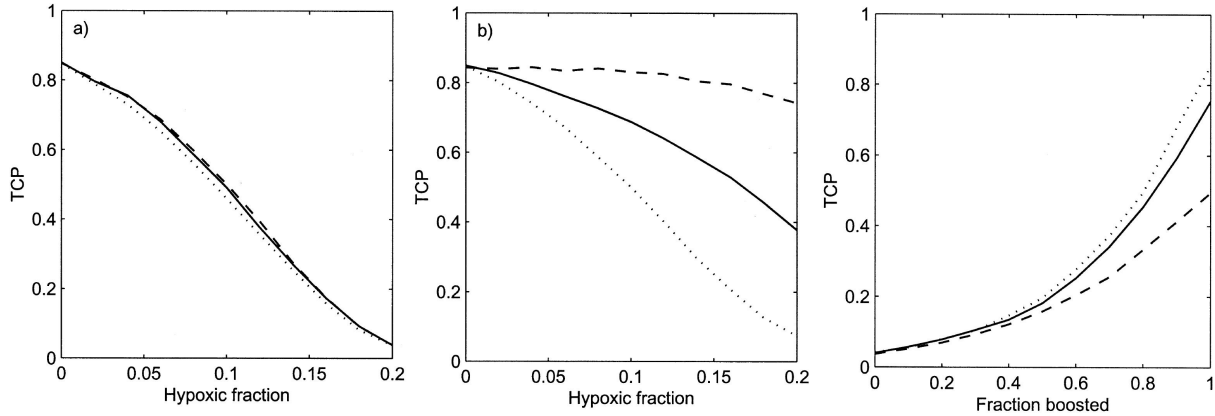


Abbildung 2.7: TCP vs. Hypoxie-Anteil bzw. Dosis Boost/Fraktion. Links: ohne Boost, mitte: mit 0.4Gy-Boost, rechts: 0.2Gy-Boost (strichliert), 0.4Gy (liniert) und 1 Gy (gepunktet) [34]. Bei hypoxischen Bereichen bringt ein Dosis-Boost eine höhere TCP (je nach Hypoxie-Art, versch. Linien links und in der Mitte). Je größer der „geboostete“ Anteil ist, desto höher ist die TCP.

Alber et al., 2003 [2] verwendeten FMISO-PET-Aufnahmen um eine Intensitäts-Karte zu erstellen. Kleine Bereiche wurden auf Grund unterschiedlicher PET-Intensitäten mit Dosen D_i , zwischen der Standard-Dosisverschreibung ($D_p = 70$ Gy) und einer gewählten Maximaldosis ($D_{max} = 87.5$ Gy) gelegen, also $D_p < D_i < D_{max}$, bestrahlt - die Maximaldosis stellt eine Erhöhung um den Faktor 1.25 dar. Es wurde in dieser Arbeit bereits der Versuch gewagt, direkt aus den PET-Intensitäten auf Dosiserhöhungs-Faktoren zu schließen. Solberg et al., 2004 [41] versuchten ebenfalls in den PET-aktiven Sub-Arealen des GTV höhere Dosiswerte zu verschreiben. Bei einer Dosis von 1.8-2 Gy/Fraktion wurden zusätzlich 10-20% appliziert. Eine DVH-Analyse ergab, dass einerseits das GTV und das PET-aktive BV sehr gut durch die geplante Isodose abgedeckt und andererseits die angenommenen OARs sehr gut geschont wurden.

Einen Überblick über das Gebiet und eine durchaus kritische Meinung liefert Bentzen, 2005 [4]. Er schlägt vor, dass nicht kleine sub-Volumina höher bestrahlt werden sollten, sondern eine - auf Grundlage von PET-Bildern - Art Dosis-Landkarte gezeichnet werden soll, die dann als Planungsgrundlage dient. Im Artikel wird darauf hingewiesen, dass, wenn man ein diskretes höher zu bestrahlendes Volumen herausgreift, dieses im Prinzip binär ist: Voxel (des PET/CT-Bildes) sind entweder innerhalb oder außerhalb des Volumens. Diese scharfen Grenzen lassen sich in realem Gewebe nicht ziehen, viel eher gibt es mehr oder weniger steile Gradienten in der Sauerstoffverteilung, wodurch auch die Dosiseskulation diese Gradienten berücksichtigen müsste. Der Autor schlägt daher vier-dimensionale (Ort und Zeit) Dosisverteilung vor, die er als „dose painting by numbers“ bezeichnet [4]. In den ersten Jahren des neuen Jahrtausend waren eher allgemeine und

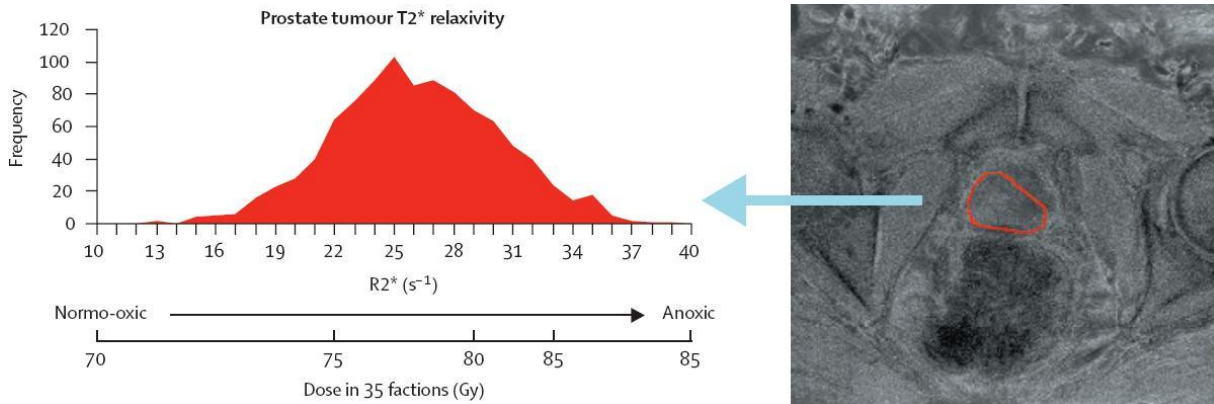


Abbildung 2.8: Histogramm zum Sauerstoffversorgungs-Status innerhalb eines ROIs (rot). Die Skala geht von normal-oxischen bis hin zu anoxischen Verhältnissen. Je weniger Sauerstoff vorhanden ist, desto mehr Dosis müsste verschrieben werden um denselben Effekt zu erhalten (die nicht-lineare Skala ist zu beachten) [4].

PET-spezifische Artikel zu dem Thema publiziert, ab dem Jahr 2007 gibt es einige Studien die auf Patientendaten beruhen, die einerseits Planung und Applikation wie auch direkte Vergleiche zu konventioneller (homogene Dosisabdeckung der ROIs) IMRT-Planung beinhalten. In der Studie von Vanderstraeten et al., 2006 [50] werden die Möglichkeiten einer PET-Konturen-basierten mit der einer PET-Voxel-basierten Planung in 2 Eskalationsstufen (2.5 and 3 Gy/Fraktion) verglichen. Für die Voxel-basierte IMRT wurde auf Grund des Fehlens einer detaillierten Kenntnis der radiobiologischen Bedeutung der einzelnen Intensitäten, ein proportionales Verhältnis zwischen PET-Intensitäten und zu applizierender Dosis angenommen. Die Dosiswerte werden linear mit der Intensität erhöht (zwischen D_{min} und D_{max}). Abbildung 2.9 zeigt den Vorgang der PET-Voxel-basierten IMRT-Planung.

Die Pläne in der Studie wurden anhand von 15 Patientendatensätzen erstellt. Es wurde festgestellt, dass die Voxel-Intensitäts-basierte IMRT sich sehr gut verwenden lässt, um innerhalb eines Zielvolumens eine gewünschte Dosisverteilung zu erhalten, während die Kontur-basierte IMRT besser geeignet ist, um anliegende OARs zu schonen. Eine wesentliche Verschlechterung der Dosisverschreibung ergibt sich, wenn eine starke Dosisescalation (bis ≈ 300 cGy) gewünscht ist [50]. Die Steilheit der zu applizierenden Dosisgradienten ist durch die Penumbra (Halbschatten) der einzelnen IMRT-Segmente begrenzt (abhängig vom verwendeten Linearbeschleuniger bzw. vom MLC).

In einer weiteren Studie wurden PET-Aufnahmen verwendet um, nach einer fraktionierten Bestrahlung von 50 Gy, im FDG-PET-aktiven Volumen eine zusätzliche Dosisescalation um 20 Gy durchzuführen [9]. Es wurde einerseits festgestellt, dass im Vergleich zu konventioneller IMRT-

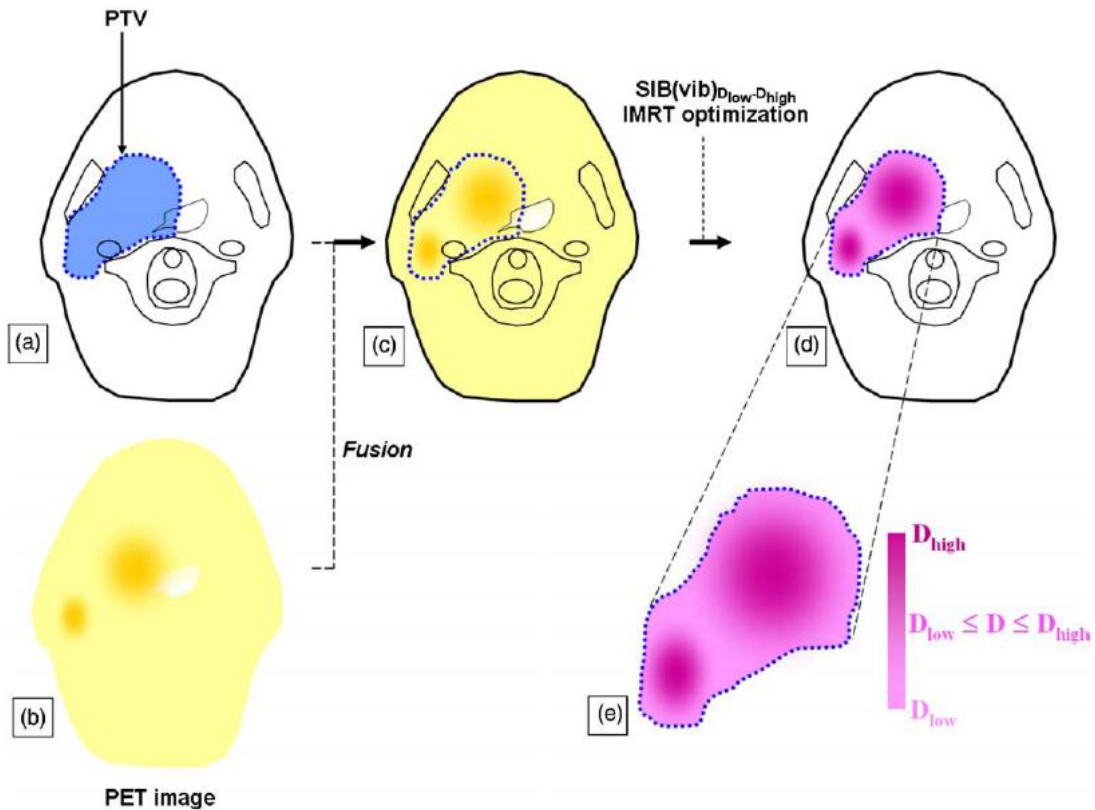


Abbildung 2.9: Voxel-Intensitäts-basierte IMRT. Konturierung des PTVs (a), PET-Information (b), Fusion CT+PET (c), Umrechnen der PET-Intensitäten auf Dosiswerte zwischen D_{low} - D_{high} und IMRT-Planung (d,e) [50].

Planung keine Verbesserung in der *overall survival* (Überlebensrate) noch in der geschätzten 1- oder 2-jährigen *progression-free-survival* resultiert. Allerdings wurde die Machbarkeit der Integration von PET-Aufnahmen in die Bestrahlungsplanung gezeigt. Eine gute Übersicht bietet ebenfalls Galvin und de Neve, 2007 [12] - der Unterschied zwischen rein anatomischer und biologischer Planung einerseits und voxel- und konturbasierte Planung andererseits gehen aus dieser Studie hervor.

In den letzten Jahren wurden einige Patientenstudien veröffentlicht - diese beinhalten ebenso meist den Vergleich mit konventioneller IMRT-Planung [15, 20, 25, 26, 30, 46, 49]. Thorwarth et al., 2007 [46] verglichen für 13 Patienten einen konventionellen IMRT-Plan, einen einheitlich in der Dosis erhöhten Plan (im FDG-PET-positivem Bereich, Dosiserhöhung 10%) und einen DP-IMRT-Ansatz. Es wird beschrieben, dass beide Dosiserhöhungs-Zugänge unter der Schonung der Risikoorgane erfolgreich waren, wobei der DP-Ansatz (voxel-basierte Erhöhung um den maximalen Faktor von 1.5) eine höhere TCP ($\approx 70\%$) nach sich zog. FMISO-PET-Bilder wurde in der Studie von Lee et al., 2008 [25] verwendet um die hypoxischen Sub-Volumina (hGTV) hö-

her dosiert zu bestrahlen. Während das PTV 70 Gy verabreicht bekam, wurden im hGTV 84 Gy (Faktor 1.2) verschrieben. Dies lies sich unter Schonung der Risikoorgane bei 10 Patienten durchführen. Bei zwei Patienten wurde sogar eine Dosiserhöhung auf bis zu 105 Gy erreicht.

Neuere Studien befassen sich bereits mit erweiterten Themen zur DP-Technik [7, 16, 33]. Hier werden einerseits Vergleiche zwischen den verschiedenen bildgebenden Verfahren, also FDG-PET, FMISO-PET und MRT angestellt [7], oder aber die Probleme der automatischen Umrechnung zwischen PET-Intensitäten und der darauf folgenden automatischen Konturierung des BVs diskutiert [16]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle genannten Studien die Applikation der DP-Technik als machbar erachten lassen. Die wissenschaftlichen Veröffentlichungen des letzten Jahrzehnts decken den gesamten Ablauf (Abbildung 2.6, S. 24) der Realisation der DP-Technik ab. Eine Studie über die Erweiterung der DP-Technik auf helikale Tomotherapie und Protonentherapie liefert ebenfalls sehr gute Ergebnisse [47].

2.3.3.3 Ableitung der Definition und Zielsetzung der vorliegenden Masterarbeit

Aus den Ergebnissen der diskutierten wissenschaftlichen Publikationen und angelehnt an weiterführende Arbeiten zu dem Thema [38, 45], ergeben sich die Zielsetzungen und die Aufgabenstellung dieser Masterarbeit. Eine umfassende Studie zur Planung, Simulation, Dosisberechnung und Applikation regional stark differenzierter Dosisverschreibung soll klären, welcher Parameter (z.B. Größe des BV oder Energiedosisesskalationswert) in welchem Ausmaß limitierend wirkt. Die Planung wird als Kontur-basierte IMRT-Planung durchgeführt.

2.4 Die biologische Wirkung der Strahlung

Die biologischen Folgen der Energieabsorption (die physikalischen Prozesse bzw. Photonen-Wechselwirkungen wurden in Kapitel 2.1.1 beschrieben) im menschlichen Gewebe stehen nun im Mittelpunkt. Aus diesem Abschnitt ergibt sich der Grund warum die Strahlentherapie heutzutage so erfolgreich in der Onkologie eingesetzt wird [13, 17, 40].

Der Einsatz ionisierender Strahlung führt zu Anregungen und Ionisationen im absorbierenden Material (menschlichem Gewebe). Neben dem erwähnten LET gehen ebenso der physiologische Zustand bestrahlter Materie, die zeitlich-räumliche Dosisverteilung und weitere Faktoren in die definitive Strahlungswirkung mit ein. Man unterscheidet zwischen direkter (im betreffenden Molekül) und indirekter (über Bildung freier Radikale, verschiedene Moleküle sind beteiligt) Wirkung. Die menschliche DNA erleidet durch Einwirkung ionisierender Strahlung Aberrationen, wie zum Beispiel Einzel- und Doppelstrangbrüche, wie auch Basenschäden [17]. Diese Schäden können über Reparaturenzyme repariert oder beseitigt werden, allerdings werden zum Beispiel nicht oder falsch reparierte Doppelstrangbrüche als wichtigster Mechanismus für die biologische

Wirkung angesehen. Strahlenwirkung auf Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel lässt sich ebenfalls gut beschreiben [17, S. 33f], [31, 36].

In weiterer Folge lässt sich die Strahlungswirkung auf die Zelle, die kleinste eigenständig lebensfähige Zelle des Körpers beschreiben. Mutationen der Zelle und der letztendliche klonogene Zelltod sind als die zwei wichtigsten Wirkungen zu nennen [17]. Der Zelltod (Nekrose oder Apoptose), also der Verlust der Teilungsfähigkeit einer Zelle, ist hier hervorzuheben. Um etwa in der kurativen Strahlentherapie einen Tumor komplett zu zerstören, müssen alle Tumorzellen abgetötet werden. Je höher die deponierte Energie im Gewebe ist, desto größer ist auch die Wahrscheinlichkeit dies zu bewerkstelligen. Zell-Überlebenskurven lassen sich über das Linear-Quadratische Modell (LQ-Modell, Kellerer und Rossi 1973) darstellen. Allerdings wurde der Konflikt zwischen Tumor-Kontrolle (TCP) und Schäden am Normalgewebe (NTCP) bereits erwähnt. Über TCP-Modelle lässt sich eine Aussage treffen wieviel Dosis benötigt wird um eine gewisse Wirkung bzw. Kontrolle zu erzielen. Das therapeutische Fenster (meist $D_1 - D_2 \approx 40 - 70$ Gy) für diese Überlegung ist in Abbildung 2.10 schematisch wiedergegeben. Man sieht, dass der

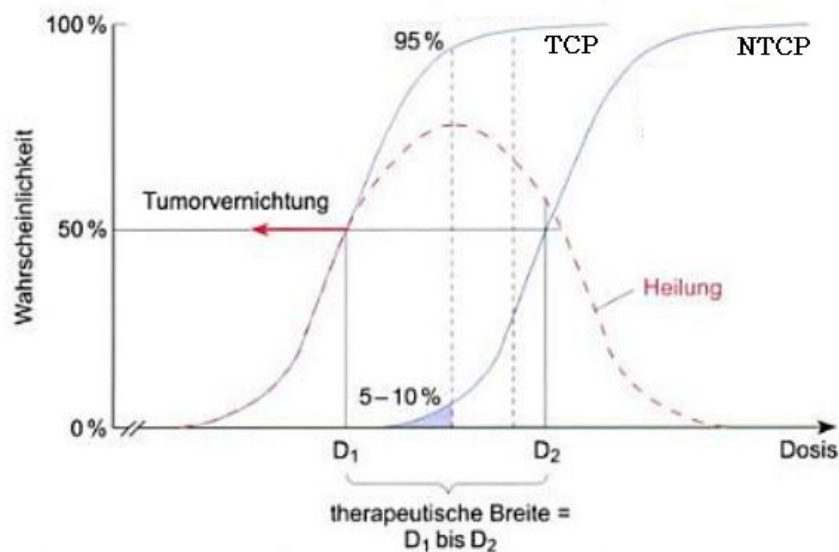


Abbildung 2.10: TCP & NTCP vs. Dosis: das therapeutische Fenster zur Behandlung in der kurativen Strahlentherapie (modifiziert nach Holthusen, 1936 [18])

Bereich in dem Kontrolle und Komplikation als „annehmbare“ gelten, sehr eng begrenzt ist. Da Tumore schneller wachsen als das Muttergewebe ist man i.A. an folgenden drei Reaktionen des Tumors interessiert:

- Tumorregression (Verkleinerung des Tumorgewebes)
- Tumorwachstumsverzögerung (Verlangsamung des Wachstums)

- Tumorkontrolle (Zerstörung des Tumors, kurative Strahlentherapie)

Einfluss auf die TCP haben u.a. Faktoren wie Tumorgröße (je größer der Tumor, desto mehr abzutötende Zellen), Histologie des Tumors (Tumorart), die Sauerstoffversorgung der Zellen (oxisch-hypoxisch-anoxisch), die Repopulation der Zellen (Neubildung während Behandlungspausen), die Höhe der Dosis pro Fraktion und die Zeitdauer zwischen den Fraktionen (zu kurz: keine Zeit zur Reoxygenierung, zu lang: Repopulation klonogener Zellen).

2.4.1 Die Radiosensitivität: Ursachen für Strahlenresistenz

Schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts haben Bergonié und Tribondeau (1906) ein Gesetz zur Strahlenresistenz menschlicher Zellen angenommen, das die primäre Tumorzellproliferation und die histologische Differenzierung des Tumors als Einflussgrößen für die Radiosensibilität annimmt. Es besagt, dass „die Empfindlichkeit einer Zelle mit steigender Proliferation (Teilungs- und Zellneubildungsrate) zunimmt und mit höherer Zelldifferenzierung (geringem Malignitätsgrad) abnimmt“ [40, S. 132]. Heutzutage weiß man, dass dies nur als Faustregel anzusehen ist, denn die Gründe für eine schlechtere Sensitivität sind mannigfaltiger Natur. Im Allgemeinen unterscheidet man 4 Faktoren für die Strahlenempfindlichkeit einer Zelle (auch die 4 „R“s genannt) [28] und zwar

- Reoxygenierung,
- Redistribution,
- Repopulierung,
- Recovery.

In den Bereich der *Reoxygenierung* fällt der sog. Sauerstoffeffekt. Das bedeutet, dass bei Bestrahlung von Zellen unter hypoxischen Bedingungen (Hypoxie = Sauerstoffmangel, Anoxie = vollständiges Fehlen von Sauerstoff) um einen Faktor 2-3 mehr Zellen überleben als unter normalen Sauerstoffbedingungen. Man gibt hier den OER-Wert (*oxygen-enhancement-ratio*, OER), über

$$OER = \frac{\text{Strahlendosis unter anoxischen Bedingungen}}{\text{Strahlendosis unter oxischen Bedingungen}} \quad (2.15)$$

an [17, S. 54]. Die Werte liegen zwischen 2.5 und 3.5 [21] - also sind anoxische Zellen bis zu einem Faktor 3.5 strahlenunempfindlicher als normoxische Zellen. Da komplett anoxische Bedingungen relativ selten vorliegen, gilt es die Strahlenempfindlichkeit als Abhängigkeit des Sauerstoffpartialdrucks pO_2 , also im hypoxischen Bereich, zu kennen. Aus den Ausführungen ergibt sich ein Grund für die Fraktionierung der Strahlenbehandlung: hypoxische Zellen können nach jeder Fraktion reoxygeniert werden (akute Hypoxie) und dadurch sensibler auf Strahlung reagieren. Bleibt dies aus (chronische Hypoxie), so muss man entweder mit der schlechteren TCP leben oder eine

höhere Dosis regional oder lokal applizieren. Die Möglichkeit hypoxische Areale innerhalb eines Tumors zu detektieren wurde bereits erwähnt (Kapitel 2.2.4).

Zellen sind während den vier verschiedenen Zell-Zyklusphasen (G1, S, G2, Mitose) unterschiedlich radio-sensibel. Während die Synthese-Phase die radioresistenteste ist, sind die G2-Phase und die Mitose am sensibelsten. Durch Bestrahlung werden die empfindlichsten Zellen abgetötet und nach einer gewissen Zeit werden alle Phasen des Zellzyklus wieder besetzt, was als *Redistribution* bezeichnet wird. Bei erneuter Strahlungseinwirkung mit derselben Dosis werden wiederum nur die empfindlichen Zellen zerstört, die resistenten Zellen überleben.

Die *Repopulierung* hat ebenfalls mit dem Zellzyklus zu tun. Es bezeichnet das Wiedereintreten der G₀-Phase in den Zellzyklus, also eine Proliferation mit klonogenen resistenten Tumorzellen. *Repair* oder *Recovery* meint das Reparieren von sub-letalen Chromosomenschäden zwischen zwei Bestrahlungen. Tumorzellen haben i.A. ein sehr hohes Reparaturvermögen. Im Allgemeinen kann man sagen dass durch erhöhte Proliferation (Wachstum und Vermehrung von Gewebe) nach einer Teilentfernung des Tumors, größere Strahlenresistenz als Ergebnis zu nennen ist.

Des weiteren wird in vielen Fällen noch eine intrinsische Strahlenempfindlichkeit (als fünftes *R* in der Aufzählung zuvor) angegeben. Sie ist für Zellen genetisch festgelegt und gibt die Empfindlichkeit der Zelle gegenüber ionisierender Strahlung an. Weitere Einflussgrößen wie z.B. das Tumolvolumen an sich und individuelle Parameter, wie Patientenalter, Allgemeinzustand, Nikotineinnahme etc., wirken sich ebenfalls auf die Radiosensitivität aus [36, 40]. Die einzelnen Gründe für die Strahlenresistenz stehen in Abhängigkeit zueinander und können in ihrer Ausprägung auf verschiedenen Zeitskalen an Wichtigkeit gewinnen aber auch verlieren.

Kapitel 3

Aufgabenstellung

Mit hochentwickelten Methoden der strahlentherapeutischen Dosisplanung und Applikation ist es möglich, komplex geformte Zielvolumina hochkonformal und homogen zu bestrahlen. Zu diesen Methoden zählen die intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT) und volumetrisch-modulierte „arc Therapie“ (VMAT), die im wesentlichen durch Modulation der Fluenzverteilungen in den eingestrahlten Feldern eine Optimierung der Dosisverteilung erzielen.

Ohne genauere Kenntnis über Sub-Strukturen innerhalb eines zu bestrahlenden Volumens (planning target volume, PTV) muss davon ausgegangen werden, dass eine homogene Dosisverteilung den bestmöglichen Therapieerfolg gewährleistet. Werden jedoch Methoden der biologisch/funktionellen Bildgebung in die Bestrahlungsplanung mit einbezogen, die Information über lokale Radiosensitivität des Gewebes beinhalten, so kann mit regional differenzierter Dosisverschreibung möglicherweise das Therapieansprechen noch verbessert werden. Dieses Konzept wird als „*dose painting*“ bezeichnet.

Als wahrscheinlich wichtigster biologischer Parameter für die lokale Radiosensitivität wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Hypoxie angesehen. Diese kann mit geeigneten Tracern mit Hilfe der Positronen-Emissions Tomographie (PET) oder mittels Magnetresonanz-Tomographie (MRT) dargestellt werden.

Inhalt dieser Arbeit ist es, eine Machbarkeitsstudie zur Dosisplanung und Applikation von regional differenzierten Dosisverschreibungen durchzuführen.

- Material:

Die Planungen und Dosisberechnungen werden an einem dedizierten Bestrahlungsplanungssystem (Pinnacle, Philips) durchgeführt. Als Planungsgrundlage werden zunächst simulierte Areale in Phantomen herangezogen, in weiterer Folge dann klinische PET-Hypoxie Datensätze. Für Bestrahlungen und Dosismessungen stehen Elektronenlinearbeschleuniger des Typs Clinac iX (Firma Varian) zur Verfügung. An dosimetrischen Verfahren sind Ionisationskammerdosimetrie (Einzeldetektor- und Array-Systeme) und Filmdosimetrie in verschiedenen Phantomen zu verwenden.

- Aufgabenstellung:

1. An simulierten Anordnungen von PTVs und Risikoorganen sind mit unterschiedlichen Bestrahlungstechniken Dosispläne zu erstellen. Diese Pläne werden hinsichtlich verschiedener Parameter analysiert (erreichbare Dosisgradienten, Dosisdifferenzen). Messtechnische Kontrollen dieser Phantomplanungen werden durchgeführt und ausgewertet. Die Ergebnisse werden diskutiert.

2. Die aus (1) gewonnenen Erkenntnisse werden für Dosisplanungen an klinischen Fällen umgesetzt. Die klinische Machbarkeit der regional adaptiven Dosisapplikation wird schwerpunktmäßig für Behandlungen im HNO-Bereich untersucht.

3. Kriterien für die Realisierbarkeit von Dose-Painting-Applikationen werden erarbeitet: Größe und Ausdehnung der speziell zu dosierenden Sub-Areale, Verhältnis von Hochdosis- zu Niedrigdosis-Verschreibung wird erarbeitet.

Kapitel 4

Simulation und Dosisberechnung

Zur detaillierten Untersuchung der Dose-Painting-Technik (DP) wird eine Reihe von Simulationen durchgeführt. In erster Linie geht es um den Einfluss der zwei Parameter, Größe des Boost Volumens (BV) und verschriebene Dosis im BV, auf die Dosisverteilung - dazu werden diese zwei Parameter in definierter Größenordnung variiert. Die Planung und Simulation erfolgt im Bestrahlungsplanungsprogramm *Pinnacle*³, Version 8.0m (Fa. Philips). CT-Aufnahmen (Aquilion LB, Fa. Toshiba) des IMRT-Festkörperphantoms MEDTEC bilden die Planungsgrundlage. Das Phantom wird dann auch später für die messtechnische Verifikation der Simulation benötigt.

Im Abschnitt 4.1 wird die allgemeine Methodik besprochen. Die verwendeten Geräte und Programme werden ebenso erwähnt, wie das Design und der Aufbau der künstlichen Areale, sowie die Durchführung der Simulationen. Die verschiedensten Auswerteverfahren und Darstellungsformen der akquirierten Daten werden erwähnt. Die Ergebnisse (Kapitel 4.2) und die Diskussion über die Simulationsergebnisse (Kapitel 4.3) folgen.

4.1 Methodik

4.1.1 Geräte & Planungsprogramm

Die Planungsgrundlage bilden 2 mm-CT-Schichtaufnahmen des Plattenphantoms MEDTEC (IMRT/RD QA Phantom MedTec, USA; Abb. 4.1). Es besteht aus nahezu wasseräquivalentem Kunststoff ($\rho_{Ph} \approx 1$). Neben einer Grundplatte ist es aus fünf weiteren unterschiedlich dicken Platten, welche durch Halterungsschrauben aneinander gepresst werden können, aufgebaut. Zwischen den Platten lassen sich radiographische Filme einbringen. Mehrere Bohrungen (Kammern) ermöglichen die Aufnahme von Detektoren (z.B. Semiflex-Schlauchkammern für die Ionisationsdosimetrie) - diese beiden Möglichkeiten lassen eine Durchführung der Film- und Ionisationskammerdosimetrie zu. Es wird nahezu ausschließlich zur Qualitätssicherung von IMRT-Bestrahlungsplänen eingesetzt [53].

Die Simulationen wurden mit dem Bestrahlungsplanungsprogramm (BPS) *Pinnacle Version 8.0m* (Philips Radiation Oncology Systems, Milpitas, CA) durchgeführt. Das Programm berechnet die Dosisverteilungen anhand des sogenannten „collapsed cone convolution“-Algorithmus [1]. Dies ist ein drei-dimensionaler Dosisberechnungsalgorithmus, mit dem es, ausgehend von einem externen Photonenstrahl möglich ist, die Dosisverteilung in Patienten zu modellieren. Mit ihm lassen sich IMRT-Bestrahlungen planen und simulieren. Daher lassen sich somit auch die DP-Simulationen realisieren.

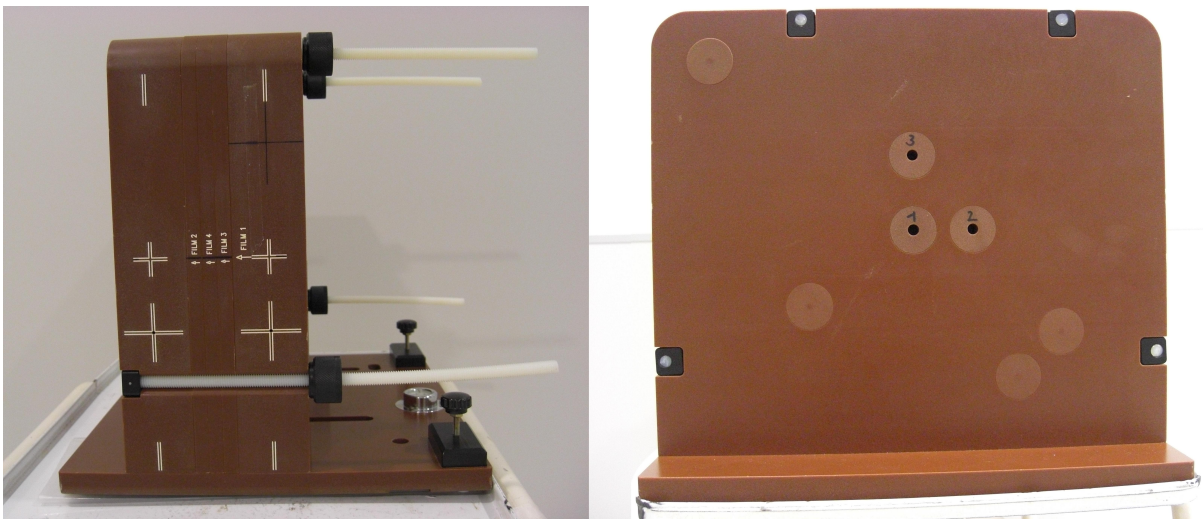


Abbildung 4.1: Das Plattenphantom MEDTEC. Links: laterale Ansicht. Zu sehen sind die einzelnen Platten für die Film-Aufnahme und die Feststellschrauben. Die Markierungen an der Seite dienen der Einstellung mit Hilfe der Laser-Lokalisation am LINAC (siehe Kapitel 5), rechts: frontale Ansicht. Die Bohrungen ((1)-(3)) dienen der Schlauchkammeraufnahme.

4.1.2 Durchführung

Mit dem Phantom als Planungsgrundlage wurden zwei verschiedene ROI-Geometrien (Areale) designt. Erstens, ein zylinderförmiges PTV, von nun an als „Zylindergeometrie“ (ZG) bezeichnet und zweitens, ein hufeisenförmiges PTV, von nun an „Hufeisengeometrie“ (HG) genannt. Zweiteres Areal wurde in seiner Form, und Dimension so angenommen, da im Allgemeinen die Form eines realen PTVs im HNO-Bereich, der eines Hufeisens entspricht. Abbildung 4.2 zeigt die beiden Geometrien.

Im jeweiligen PTV (ZG, HG) wurden zwei kleine Subvolumina - von nun Boost Volumina, BVa genannt - eingebettet. Diese sind als radialsymmetrische Objekte, also kugelförmig, ausgeführt, was einer starken Idealisierung der realen Situation entspricht. In beiden Geometrien wurden jeweils zwei BVa eingeplant (siehe Abb. 4.3 & 4.4). Für den Fall der HG wurde ebenso noch ein Risikoorgan (*organ at risk*, OAR) konturiert. Da ja letztendlich eine Situation im

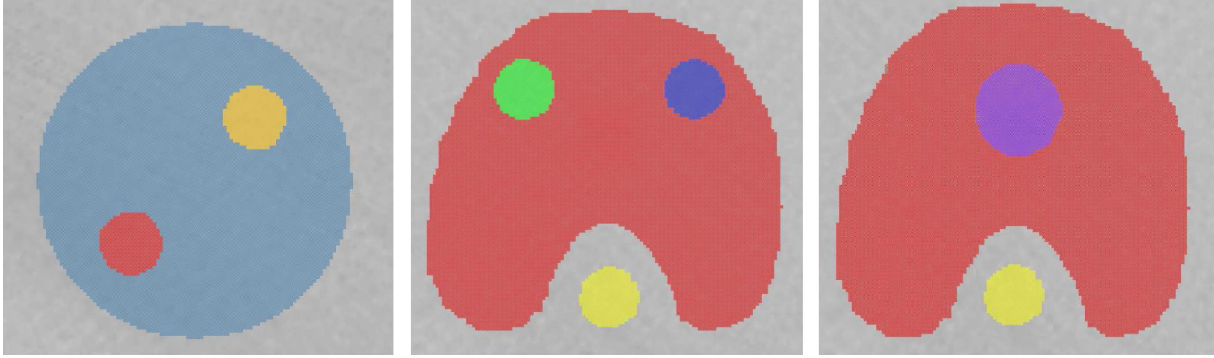


Abbildung 4.2: CT-Scan des MEDTEC-Phantoms mit eingezeichnetem PTV und den Boost Volumina (BVa, kreisrunde farbige Substrukturen). Links: Zylindergeometrie mit zwei BVa, Mitte: Hufeisengeometrie mit zwei BVa, rechts: Hufeisengeometrie mit einem BV. Das Risikoorgan (OAR) ist jeweils gelb eingezeichnet.

HNO-Bereich simuliert werden sollte, stellt das OAR hier das Myelon (Rückenmark) im realen Fall dar.

Für jeden IMRT-Plan müssen dem BPS *constraints* bzw. Zwangsbedingungen gesetzt werden, welche bei der Planung durch den Optimierungsalgorithmus erfüllt werden müssen - das sind die Parameter der biologischen bzw. (in dem Fall) physikalischen Zielfunktion (vgl. Gleichung 2.14). Folgende ROIs wurden konturiert:

- das PTV (Zylinder (ZG), Hufeisen-Form (HG))
- die BVa (zwei Boost Volumina)
- das OAR (Myelon)

Die in Tabelle 4.1 angegebenen *constraints* (Dosisverschreibungen) wurden gesetzt und in weiterer Folge im Rahmen der Simulationen variiert. Ein zweiter Parameter, der verändert werden kann, ist die Größe der BVa. In den Tabellen 4.2 & 4.3 sind die jeweiligen Durchmesser angegeben. Alle Pläne wurden im Rahmen der IMRT-Technik mit 7 Feldern in äquidistanten Winkelabständen (Gantry-Positionen: 0° , 52° , 104° , 156° , 208° , 260° , 312°) geplant. Der jeweilige Standard-Plan in der ZG und der HG, also $D_{PTV} = 2$ Gy und ohne zusätzliches BV, wird durch geschickt gewählte Bedingungen (z.B. Annahme eines Ringes um das PTV, damit die 95%-Isodose perfekt an das PTV angepasst werden kann) und Gewichtungen dieser, zuerst geplant. Diese Bedingungen werden in allen anderen simulierten Plänen nicht mehr verändert, einzig die Größe und die Dosis im BV wird abgeändert. So lassen sich die Ergebnisse aller Pläne miteinander vergleichen, gemeinsam auswerten und diskutieren.

Folgendes ist noch anzumerken: Bei der HG wurden ab einer Größe von $d_{BV} = 3$ cm nur noch ein einziges BV innerhalb des PTV angenommen. Dies war erforderlich, da die zwei BVa (mit $d_{BV} = 3$ cm) im konturierten PTV in einer Ebene nicht ausreichend Platz fanden. Durchgeführt

Bereich für Dosisverschreibungen D_p [Gy]			
	PTV	BV	OAR
Zylindergeometrie	2.0	2.0 - 2.5	-
Hufeisengeometrie	2.0	2.0 - 2.5	max. 1.5

Tabelle 4.1: Constraints für die ROIs (pro Fraktion). Die verschriebene Dosis für das BV, D_{BV} , wird in 0.1 Gy-Schritten (bis 2.5 Gy/Fraktion) erhöht.

Zylindergeometrie - Abmessungen				
	PTV	Boost Volumen		BV/PTV
Nr.	Volumen [cm ³]	Durchmesser [cm]	Volumen [cm ³]	Verhältnis [%]
1	648.20	1.28	1.09	0.168
2	646.87	1.61	2.17	0.336
3	644.25	2.02	4.34	0.674
4	630.51	3.17	16.67	2.643

Tabelle 4.2: Größe des PTV und des BV in der ZG. Durchmesser und Volumen sind gegeben. Man sieht, dass das PTV mit zunehmender Größe des BV kleiner wird - bei der Planung wird das BV innerhalb des PTV als eigenständiges ROI angesehen. Daher nimmt es auf Kosten des PTV an Größe zu. Das Verhältnis zwischen BV und PTV ist ebenfalls angegeben [%]. OAR wurde hier nicht angenommen.

Hufeisengeometrie - Abmessungen					
	PTV	Boost Volumen		BV/PTV	OAR
Nr.	Volumen [cm ³]	Durchmesser [cm]	Volumen [cm ³]	Verhältnis [%]	Volumen
1	832.04	0.5	0.07	0.008	25.84
2	831.38	1	0.52	0.063	25.84
3	829.77	1.5	1.77	0.213	25.84
4	826.74	2	4.34	0.525	25.84
5	823.66	2.5	8.17	0.992	25.84
6	815.74	3	14.13	1.732	25.84
7	806.67	3.5	22.45	2.783	25.84
8	794.76	4	33.51	4.217	25.84
9	779.58	4.5	47.71	6.120	25.84
10	760.74	5	65.45	8.604	25.84

Tabelle 4.3: Größe des PTV, des BV und des OAR in der HG. Durchmesser, Volumen und das Verhältnis BV/PTV sind gegeben. Man sieht, dass das PTV mit zunehmender Größe des BV kleiner wird - bei der Planung wird das BV innerhalb des PTV als eigenständiges ROI angesehen. Daher nimmt es auf Kosten des PTV an Größe zu.

wurden Simulationen in jeder möglichen Dosis-Kombination (z.B. BV I = 2-2.5 Gy & BV II = 2 Gy, dann wurde die Dosis im BV II um 0.1 Gy erhöht, also BV I = 2-2.5 Gy & BV II = 2.1 Gy, usw.). Dies wurde in 0.1 Gy-Schritten und innerhalb des angegebenen Größen- und Energie-

bereiches durchgeführt. Allerdings wurde aus bereits oben erwähntem Grund (kein Platz für das zweite BV in manchen Simulationsstufen), das zweite BV in weiterer Folge bei der Auswertung der Ergebnisse vernachlässigt. Es wurden also immer die Simulationen herangezogen, in denen das BV II eine Dosis von 2 Gy verschrieben bekam. Ab diesem Zeitpunkt ist von einem BV, als alleiniges, die Rede. Welcher Effekt zu erwarten ist, wenn zwei oder mehrere BVa angenommen werden wird im Kapitel 4.3 diskutiert.

In den Tabellen 4.2 & 4.3 ist die Größenzunahme des BV mit einer Verkleinerung des PTV verbunden. Dies ist deswegen der Fall, da das BV als eigenständiges ROI in der Planung konturiert wurde. Teilweise sind die Größenveränderungen des PTVs und des BVs allerdings nicht konform. Dies hängt damit zusammen, dass das BV kein perfektes kugelsymmetrisches Objekt ist. Dies lässt sich nämlich auf Grund der Diskretisierung der CT-Bilder nicht realisieren.

Es wurde stets eine einzelne Fraktion simuliert, welche sich aber leicht durch die Multiplikation mit der Gesamtanzahl an Fraktionen zur kumulierten Gesamtdosis einer Behandlung umrechnen lässt. Da zwei Parameter, BV Durchmesser (d_{BV}) und BV Dosis (D_{BV}), veränderlich sind, werden die Simulationsergebnisse daher entweder als $f(d_{BV})$ oder als $f(D_{BV})$ dargestellt und ausgewertet. So können die Abhängigkeiten der Dosisverteilung in den Zielvolumina getrennt voneinander analysiert werden.

4.1.2.1 Die Zylindergeometrie (ZG)

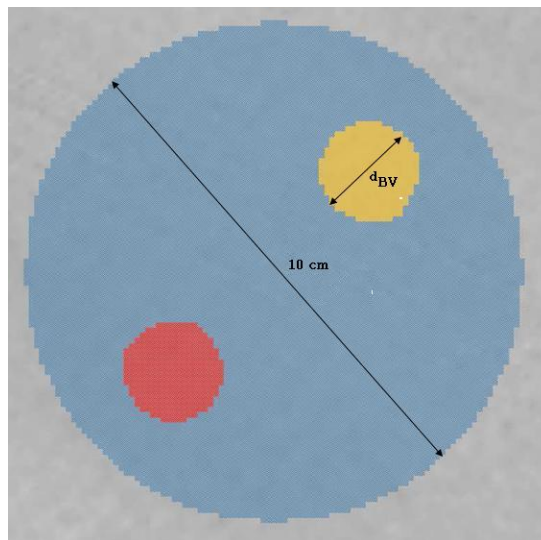


Abbildung 4.3: Die Zylindergeometrie. Die Größenabmessungen sind in der Abbildung ersichtlich. Der Zylinder hat eine Länge von ≈ 8 cm. d_{BV} wird laut Tab. 4.2 variiert. Ein OAR wurde hier nicht angenommen. Diese Simulation stellte den Ausgangspunkt für weitere Überlegungen dar.

4.1.2.2 Die Hufeisengeometrie (HG)

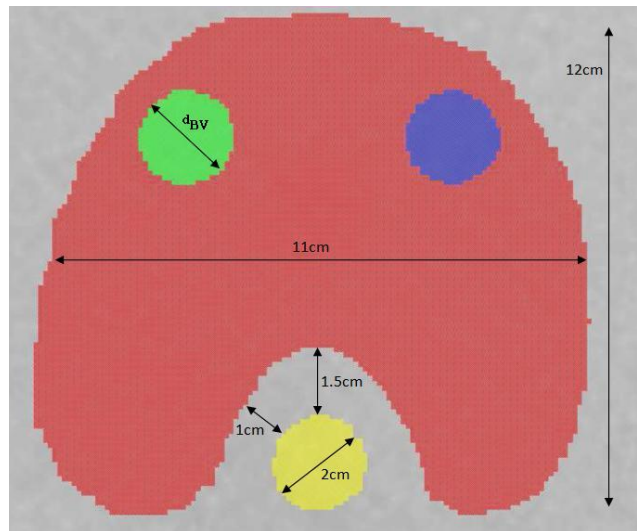


Abbildung 4.4: Die Hufeisengeometrie. Die Größenabmessungen sind in der Abbildung ersichtlich. Die „Hufeisenform“ hat eine Länge von ≈ 8 cm. d_{BV} wird laut Tab. 4.3 variiert. Die Größendimensionen sind den Ausmaßen einer realen HNO-Situation angepasst.

4.1.3 Auswertemethoden

Insgesamt wurden in der ZG 24 und in der HG 60, also zusammen 84 IMRT-DP-Pläne mit einem BV simuliert (Variation des d_{BV} und der D_{BV}). Weitere simulierte Pläne (mit zwei BVa) fließen in die Auswertungen nicht ein (276 Pläne). Die folgende Auswerte- und Analyseverfahren bzw. Darstellungen wurden verwendet.

- **Dosisquerprofile** Darstellung der Dosis in einer ausgewählten Ebene entlang einer definierten Linie quer durch das PTV (und BV). Diese dienen hauptsächlich zu Illustrationszwecken.
- **ROI-Statistik (Mittelwert & Standardabweichung)** gesammelte Statistik aller ROIs (PTV, BV, OAR). Vergleich zwischen simulierten und verschriebenen Dosen. Die Standardabweichung gibt Aufschluss über die Homogenität der Dosisabdeckung.
- **Kummulative Dosisvolumenhistogramme (DVHs)** Graphische Auswertung der Volumensanteile, die eine gewisse Dosis erhalten. Standardmäßige Darstellung ist Volumen [% , cm^3] gegenüber Dosis [Gy]. Dies wird für jedes ROI gemacht.
- **Analyse der Isodosenabdeckung („isodose coverage analysis“)** Darstellung der Volumensanteile der ROIs, die mit der 95%-, 100%- & 107%-Isodose der jeweiligen verschriebenen Dosis abgedeckt sind (laut ICRU-Vorgaben [35]).

Teilweise werden beispielhaft Ergebnisse und Diagramme für bestimmte BV Dosen bzw. Durchmesser angeführt. Wo möglich, wird eine Gesamtübersicht, entweder als $f(d_{BV})$ oder als $f(D_{BV})$, dargestellt. Dies erleichtert es, eine Aussage über den Einfluss der zwei Parameter (d_{BV} , D_{BV}) in Bezug auf die Planung & Simulation zu treffen.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Dosisquerprofile

Beispielhaft sind hier zwei Dosisquerprofile angeführt, jeweils eines für jede simulierte Geometrie (ZG, HG). In den Abbildungen 4.5 & 4.6 ist zusätzlich die Linie, entlang derer das Dosisprofil erzeugt wurde, eingezeichnet. Da die Information jeweils nur zwei-dimensional (also einer Ebene entnommen) ist, lässt sich aus dieser Darstellungsart nicht sehr viel allgemein gültige Information ableiten.

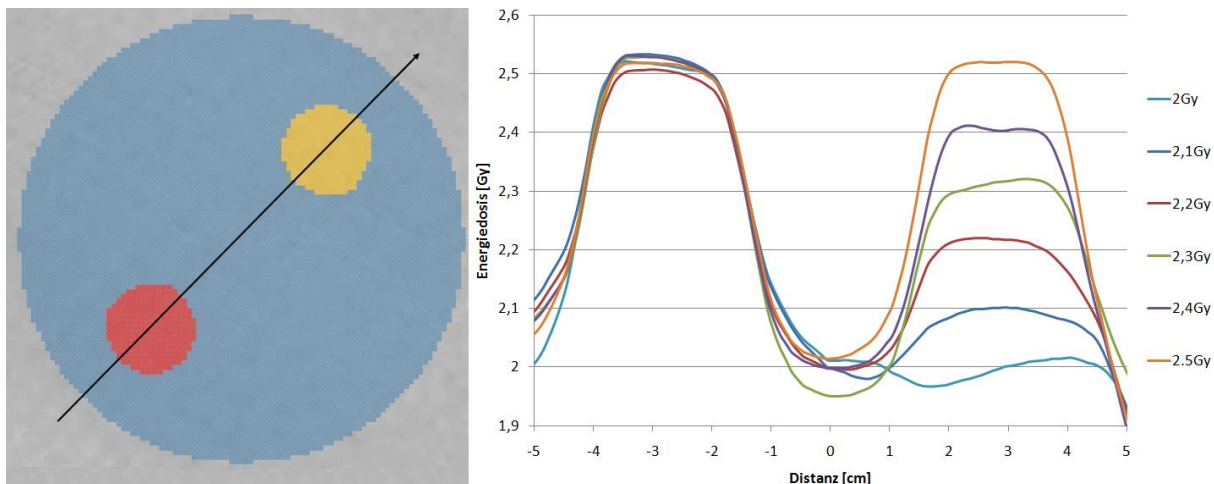


Abbildung 4.5: Beispiel eines Dosisquerprofils in der ZG. Links: Ebene entlang derer die Querprofile erzeugt wurden, rechts: Dosisquerprofil. Dem BV (rot) wurde in dieser Simulation stets 2.5 Gy verschrieben, während das zweite BV (gelb) von 2 - 2.5 Gy (in 0.1 Gy-Schritten) erhöht wurde. Die BVa sind jeweils 2 cm im Durchmesser. Man erkennt, dass ein Bereich außerhalb des BV ebenfalls eine höhere Dosis erhält. Idealiert würde das Profil zwei 2 cm-breiten Rechteckfunktionen entsprechen. Da die Werte nur einer Ebene entnommen sind, lassen sie noch keinen allgemeinen Schluss zu.

4.2.2 ROI-Statistik (Mittelwert & Standardabweichung)

Der Mittelwert der in jedem ROI deponierten Dosis sollte genau der verschriebenen (für das ROI vorgesehene) Dosis entsprechen. Abweichungen lassen sich als absolute [Gy] bzw. relative Werte [%] angeben. Die Darstellung kann entweder als $f(d_{BV})$ oder als $f(D_{BV})$ gewählt werden,

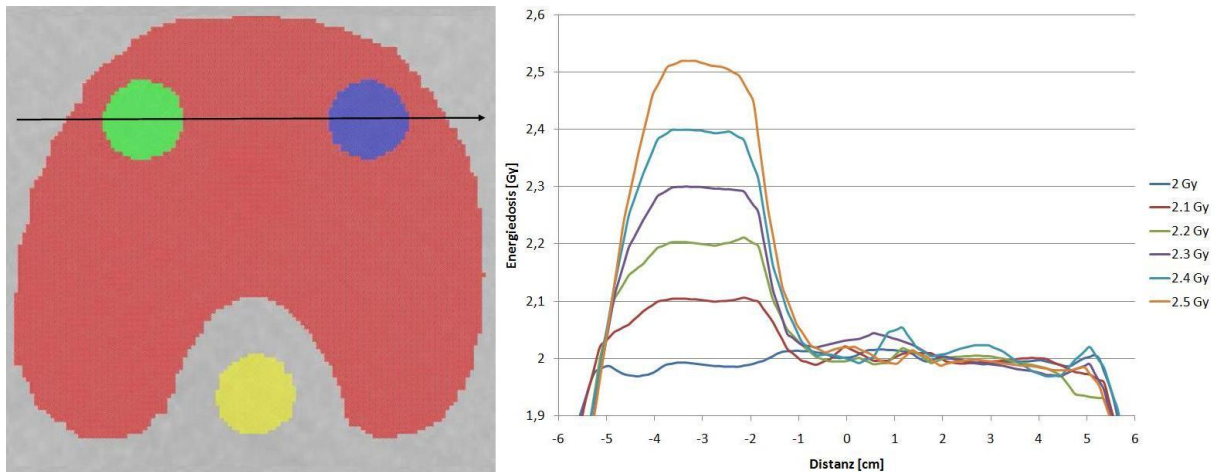


Abbildung 4.6: Beispiel eines Dosisquerprofils in der HG mit zwei BVa. Links: Ebene entlang derer die Querprofile erzeugt wurden, rechts: Dosisquerprofil. Im ersten BV (grün) wurde in dieser Simulation von 2 - 2.5 Gy (in 0.1 Gy-Schritten) erhöht, während im zweiten BV (blau) stets 2 Gy verschrieben wurden. Die BVa waren hier jeweils 2 cm im Durchmesser. Auch hier würde idealisiert das Profil einer 2 cm-breiten Rechtecksfunktion entsprechen. Da die Werte nur einer Ebene entnommen sind, lassen sie noch keinen allgemeinen Schluss zu.

um so die BV Größen- und Dosisabhängigkeit zu analysieren. Die Standardabweichung σ wird als Maß für die Homogenität in der Dosisverteilung in jedem ROI herangezogen. Je größer σ , desto inhomogener die Dosisverteilung. Es gilt zu klären, ob die intuitive Annahme, nämlich dass die deponierte Dosis im PTV (BV) inhomogener wird, je höher dosiert das BV geplant wird/je größer das BV ist zutrifft, oder ob das Gegenteil der Fall ist. Eine mögliche Unabhängigkeit gegenüber BV-Dosis und Größe steht ebenfalls zur Diskussion. Eine detaillierte Statistik für die ZG und die HG wurde für das PTV, das BV und das OAR erstellt. Für das OAR wird auch die maximal erreichte Dosis D_{max} diskutiert, da dieser Wert meistens als Grenzwert in der Planung angegeben wird. Die folgenden Abbildungen sind jeweils als $f(D_{BV})$ für alle BV-Größen (jeweils links) und als $f(d_{BV})$ für alle BV-Energiedosen (jeweils rechts) dargestellt. Die mittlere Abweichung (Standardabweichung) ist jeweils in schwarz eingezeichnet. In der HG wurde auch ein OAR angenommen, daher werden auch die in der Planung erreichten mittleren und maximalen Dosiswerte in diesem untersucht.

4.2.2.1 Zylindergeometrie

Abbildungen 4.7 - 4.10

4.2.2.2 Hufeisengeometrie

Abbildungen 4.11 - 4.17

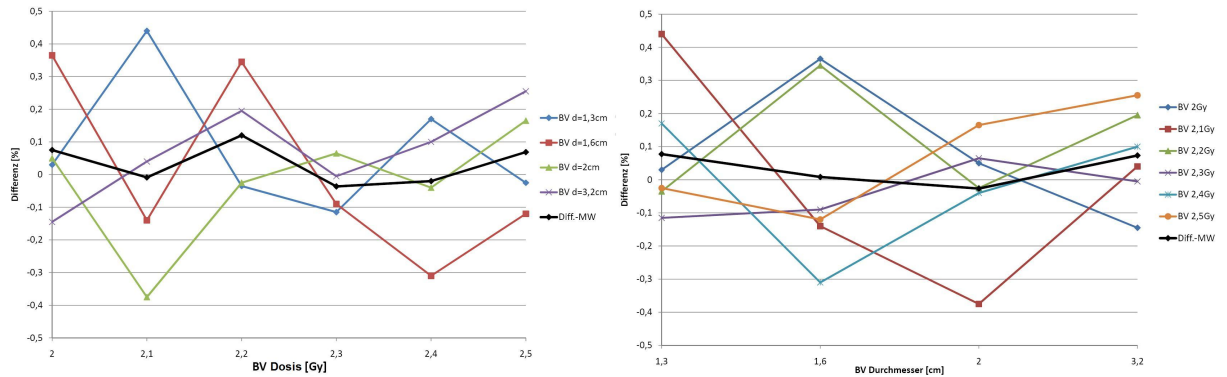


Abbildung 4.7: ZG - Differenz zwischen verschriebener und im PTV deponierter Dosis. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).

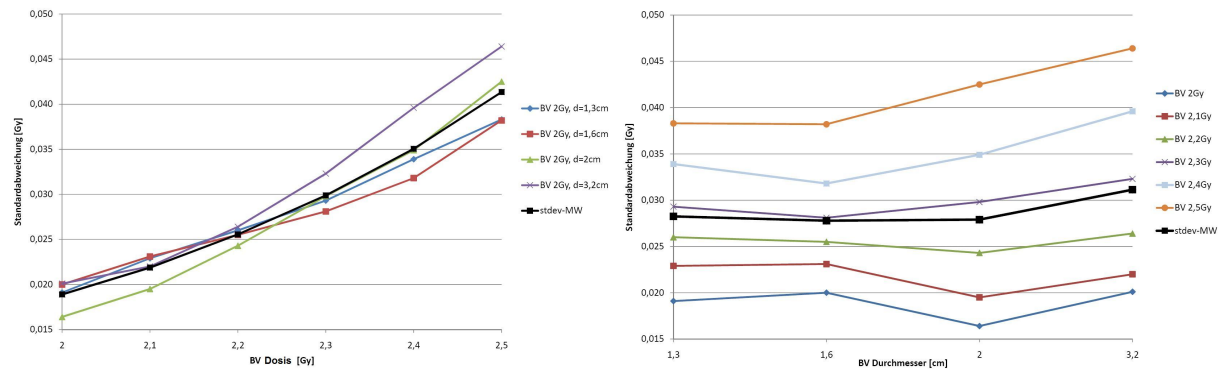


Abbildung 4.8: ZG - Standardabweichung für die Dosisverteilung im PTV. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).

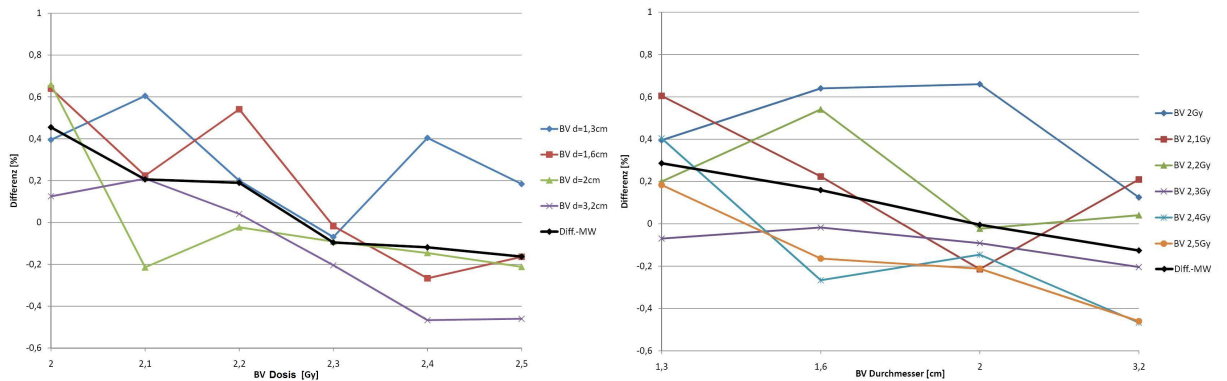


Abbildung 4.9: ZG - Differenz zwischen verschriebener und im BV deponierter Dosis. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).

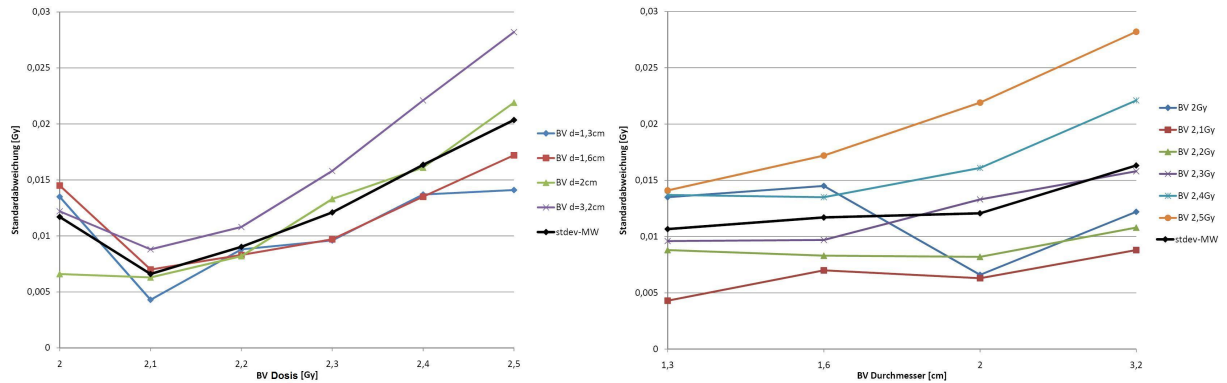


Abbildung 4.10: ZG - Standardabweichung für die Dosisverteilung im BV. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).

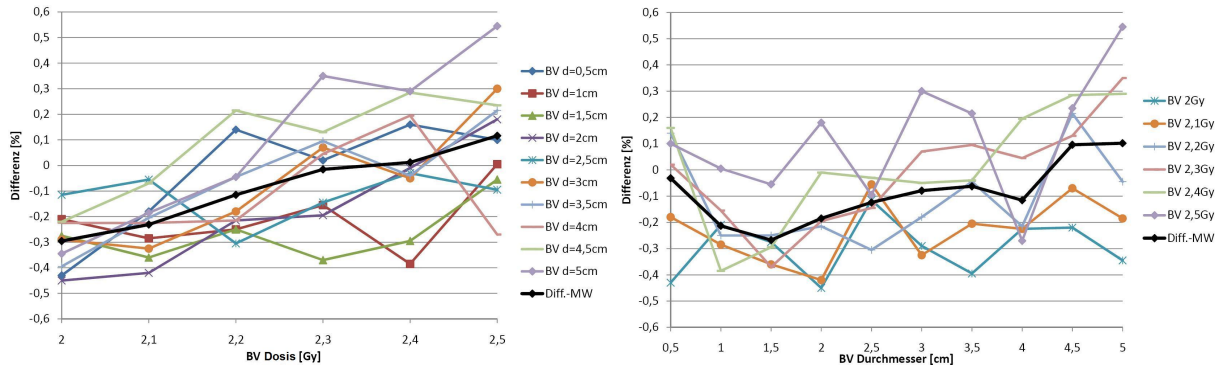


Abbildung 4.11: HG - Differenz zwischen verschriebener und im PTV deponierter Dosis. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).

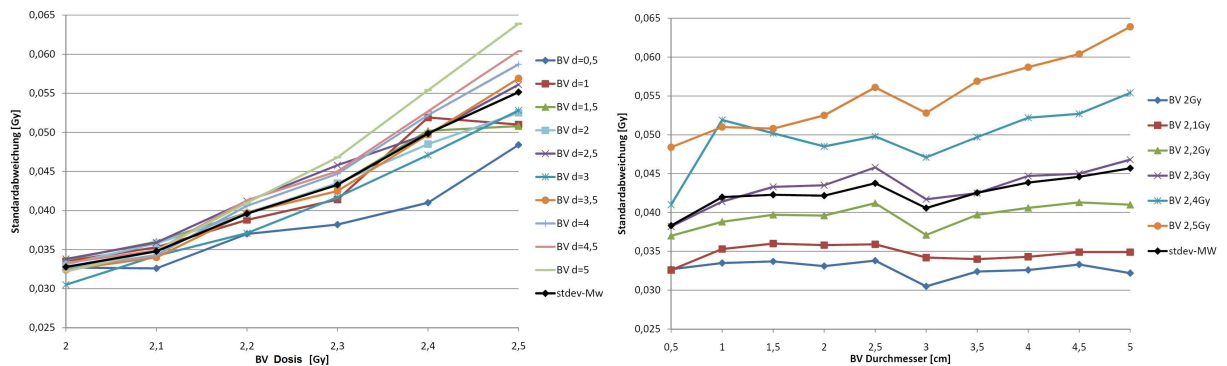


Abbildung 4.12: HG - Standardabweichung für die Dosisverteilung im PTV. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).

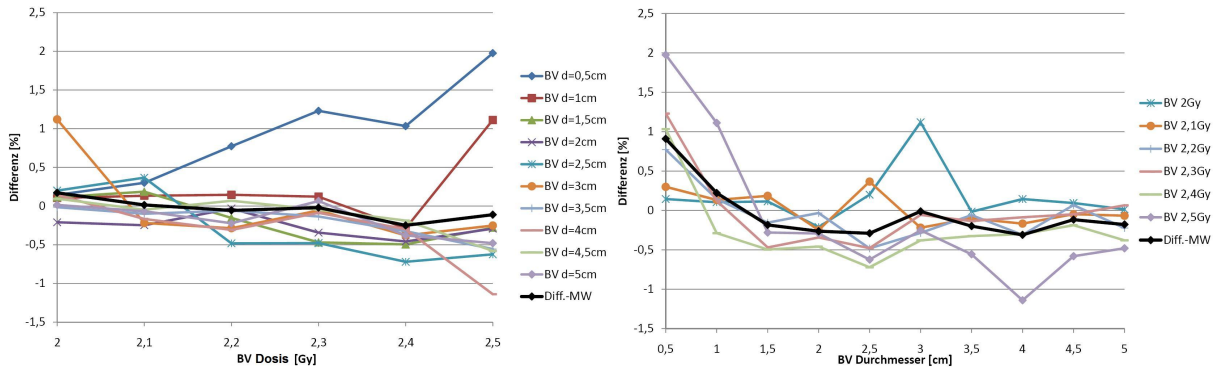


Abbildung 4.13: HG - Differenz zwischen verschriebener und im BV deponierter Dosis. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).

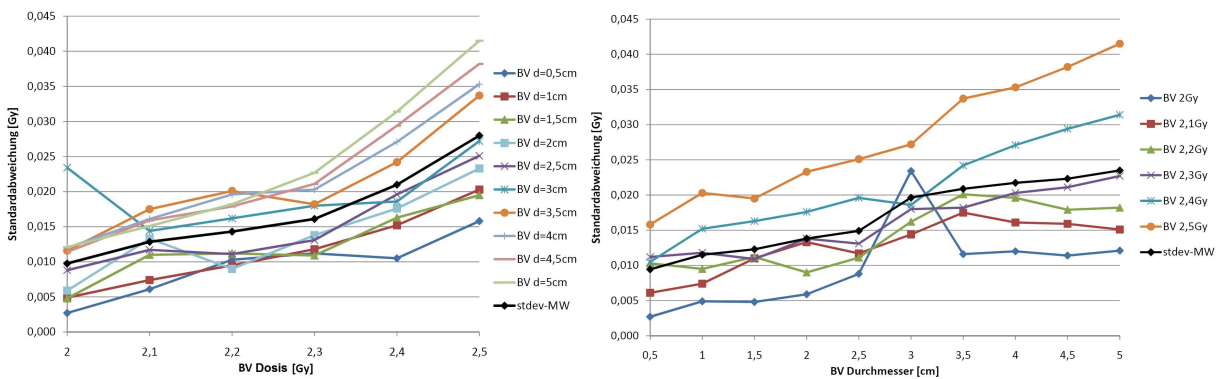


Abbildung 4.14: HG - Standardabweichung für die Dosisverteilung im BV. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).

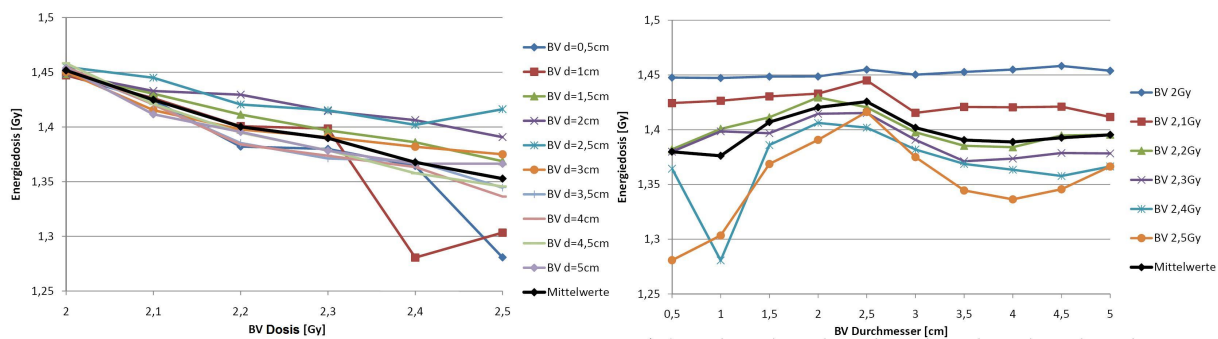


Abbildung 4.15: HG - Dosismittelwerte D_{mean} im OAR. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).

4.2.3 Dosisvolumenhistogramme (DVH)

An Hand der DVHs lässt sich ein simulierter Plan sehr gut bewerten [10]. Meist kann zwischen einer differentiellen und kumulativen Darstellungsweise gewählt werden. Es lässt sich feststellen, wie groß ein Volumensanteil ist, der mit einer bestimmten Dosis bestrahlt wurde. Dabei wird

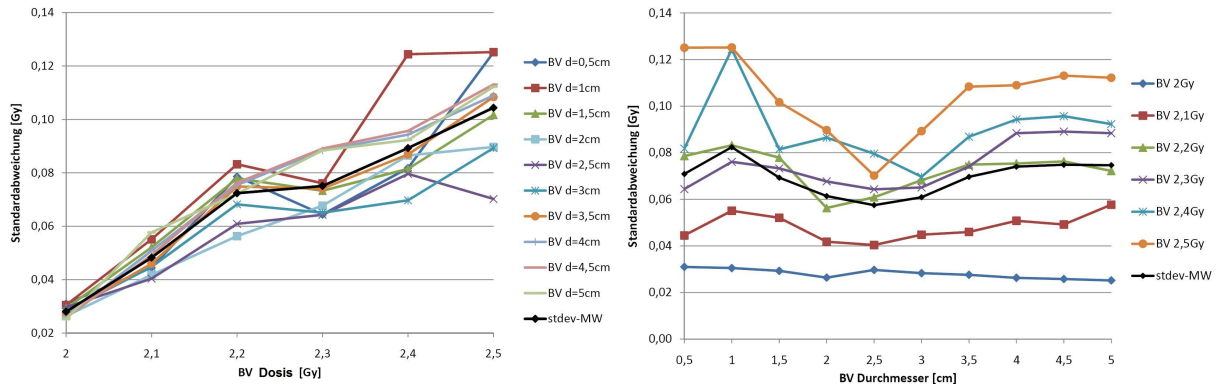


Abbildung 4.16: HG - Standardabweichung für die Dosisverteilung im OAR. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).

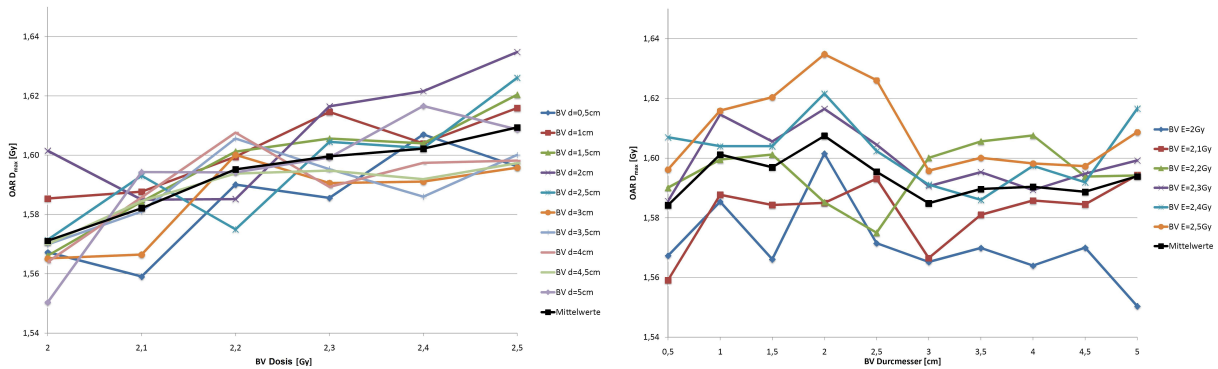


Abbildung 4.17: HG - Maximaldosis (D_{max}) für die Dosisverteilung im OAR. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).

ein Volumenanteil eines ROIs angeben, der mindestens eine gewisse Dosis erhält. Eine ideale (weil komplett homogene) Dosisverteilung wäre durch eine *step-function* (Stufenfunktion) bei dem verschriebenen Dosiswert (z.B. bei 2 Gy für das PTV) dargestellt. Dies lässt sich allerdings i.A. nicht erreichen. Über- und Unterdosierungen in einem beliebigen ROI (PTV, BV, OAR) lassen sich anhand der DVHs sehr gut feststellen. Die absolute (relative) Dosis in Gy (%) wird auf der Abszisse und der absolute (relative) Volumenanteil in cm^3 (%) auf der Ordinate aufgetragen wird. Hier werden ausschließlich kumulative DVHs verwendet. Anzumerken ist, dass die simulierten Daten aus dem BPS exportiert wurden um so eine eigene Aufbereitung und Datenanalyse zu ermöglichen. Die Möglichkeiten einer vergleichenden DVH-Analyse sind nämlich im *Pinnacle-BPS* sehr limitiert.

Wiederum lassen sich zwei unterschiedliche Betrachtungsweisen einnehmen. Die DVHs werden einerseits mit ansteigender BV Dosis (2 - 2,5 Gy) mit ein und derselben Größe des BV erstellt. Die zweite Möglichkeit ist das Definieren einer bestimmten Dosis im BV und die Darstellung über

alle Größen des BV (Durchmesser ZG: 1.3 - 3.2 cm, HG: 0.5 - 5 cm). Dies ermöglicht wiederum eine getrennte Analyse der zwei Parameter d_{BV} und D_{BV} (siehe Diskussion im Kapitel 4.3).

Beispielhaft werden für ZG und die HG zuerst jeweils 2 BV Größen herausgegriffen und alle BV Dosis-Boost-Stufen miteinander verglichen. Danach wird ein Vergleich für alle BV Größen bei $D_{BV} = 2$ Gy und $D_{BV} = 2.5$ Gy dargestellt.

4.2.3.1 Zylindergeometrie

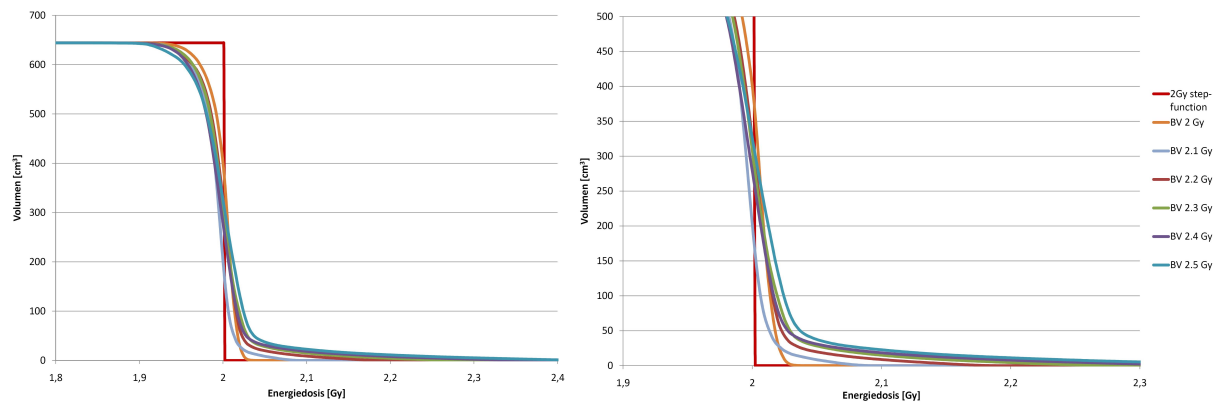


Abbildung 4.18: PTV-DVH für die ZG ($d_{BV} = 2$ cm) für alle Boost-Stufen (2 - 2.5 Gy). Links: DVH, rechts: Ausschnitt um den 2 Gy-Bereich. Die ideale (homogene) Dosisverteilung ist als *step-function* (rot) eingezeichnet.

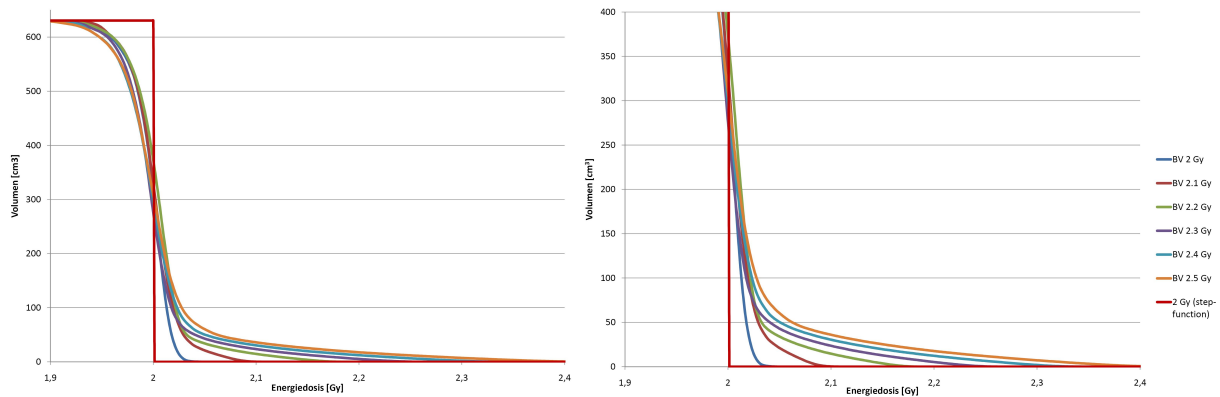


Abbildung 4.19: PTV-DVH für die ZG ($d_{BV} = 3.2$ cm) für alle Boost-Stufen (2 - 2.5 Gy). Links: DVH, rechts: Ausschnitt um den 2 Gy-Bereich. Die ideale (homogene) Dosisverteilung ist als *step-function* (rot) eingezeichnet.

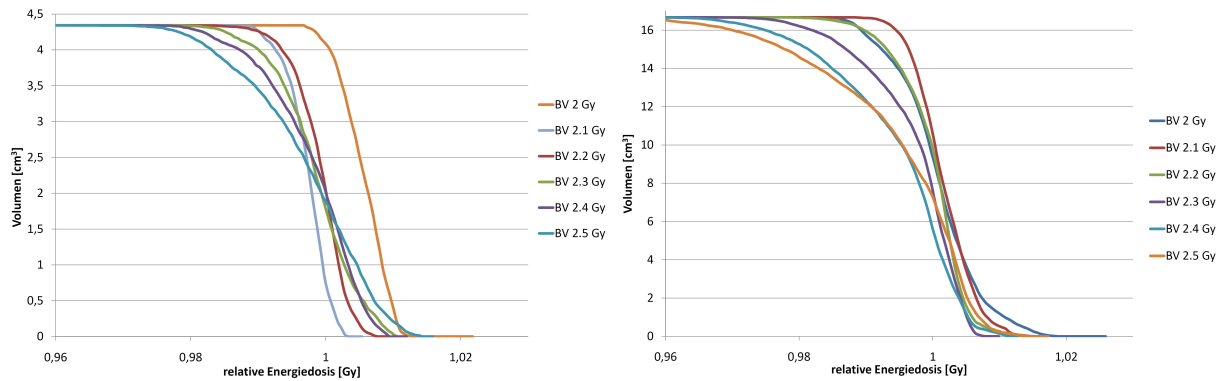


Abbildung 4.20: BV-DVH für die ZG für alle Boost-Stufen (2 - 2.5 Gy). Links: $d_{BV} = 2$ cm, rechts: $d_{BV} = 3.2$ cm.

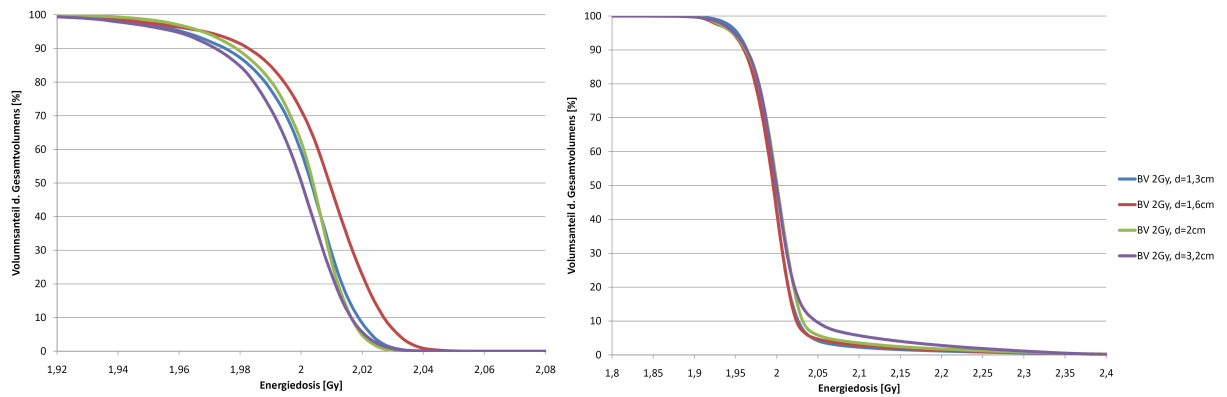


Abbildung 4.21: PTV-DVH für die ZG für alle $d_{BV} = 1.3-3.2$ cm. Links: $DBV = 2$ Gy, rechts: $DBV = 2.5$ Gy. Je größer das BV, desto eher sind Überdosierungen im PTV zu erwarten.

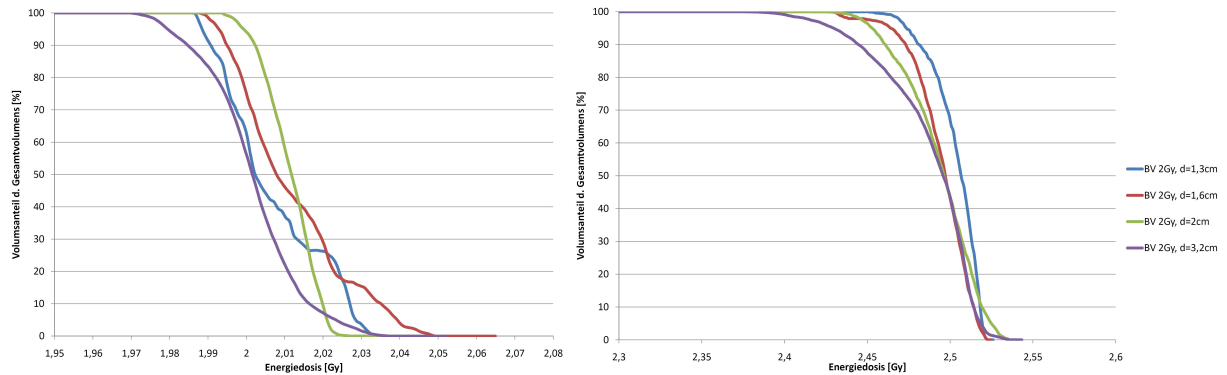


Abbildung 4.22: BV-DVH für die ZG für alle $d_{BV} = 1.3-3.2$ cm. Links: $D_{BV} = 2$ Gy, rechts: $D_{BV} = 2.5$ Gy. Unterdosierungen treten bei großem BV und hoher D_{BV} auf.

4.2.3.2 Hufeisengeometrie

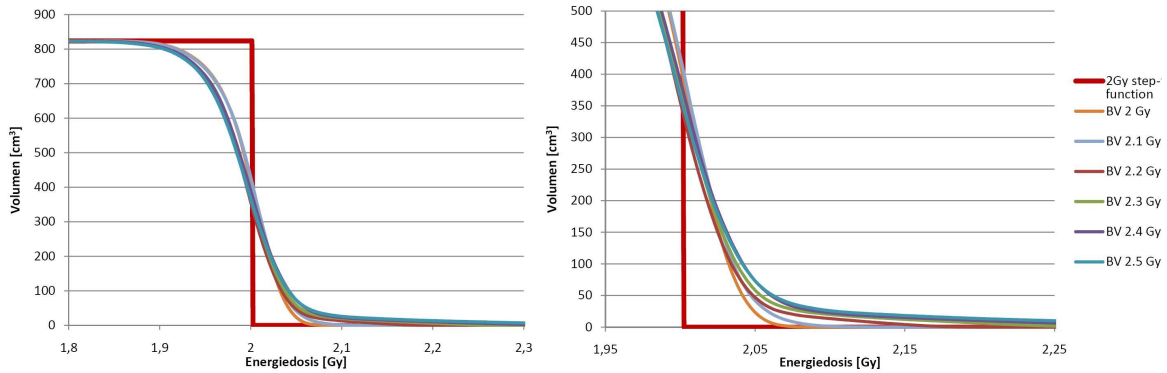


Abbildung 4.23: PTV-DVH für die HG ($d_{BV} = 2.5$ cm) für alle Boost-Stufen (2 - 2.5 Gy). Links: PTV, rechts: Ausschnitt um den 2 Gy-Bereich.

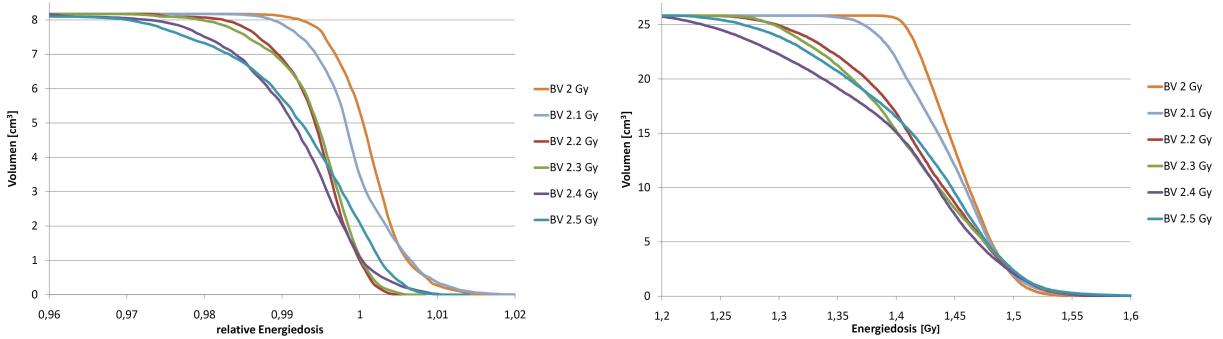


Abbildung 4.24: DVHs für die HG ($d_{BV} = 2.5$ cm) für alle Boost-Stufen (2 - 2.5 Gy). Links: für das BV, rechts: für das OAR.

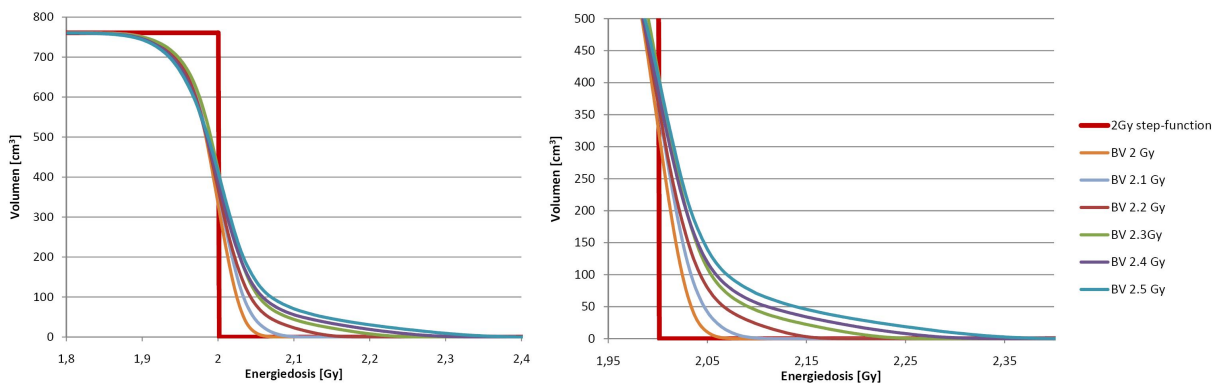


Abbildung 4.25: PTV-DVH für die HG ($d_{BV} = 5$ cm) für alle Boost-Stufen (2 - 2.5 Gy). Links: PTV, rechts: Ausschnitt um den 2 Gy-Bereich. Die ideale (homogene) Dosisverteilung ist als *step-function* (rot) eingezeichnet.

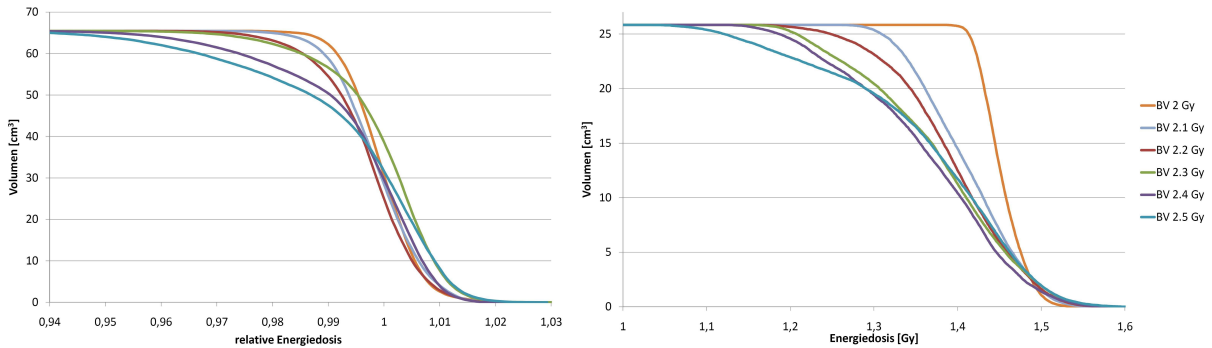


Abbildung 4.26: DVHs für die HG ($d_{BV} = 5$ cm) für alle Boost-Stufen (2 - 2.5 Gy). Links: für das BV, rechts: für das OAR.

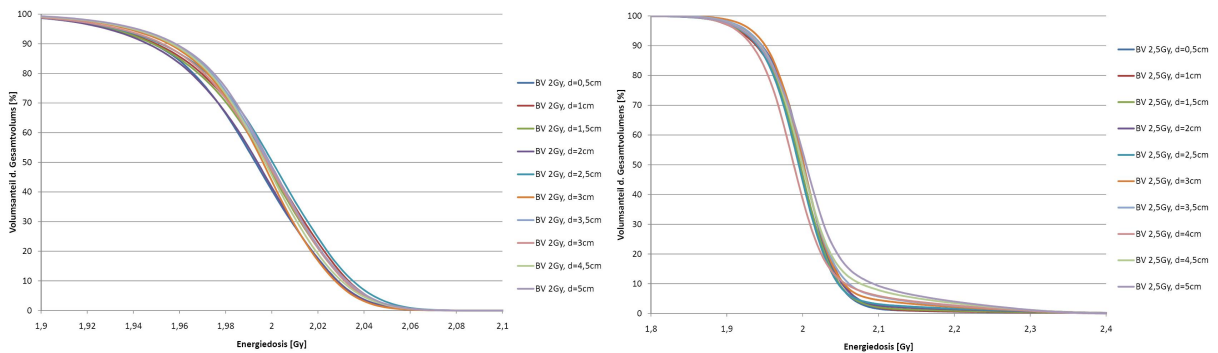


Abbildung 4.27: PTV-DVH für die HG für alle $d_{BV} = 0.5-5$ cm. Links: $D_{BV} = 2$ Gy, rechts: $D_{BV} = 2.5$ Gy. Je größer das BV ist, desto eher sind Überdosierungen im PTV zu erwarten.

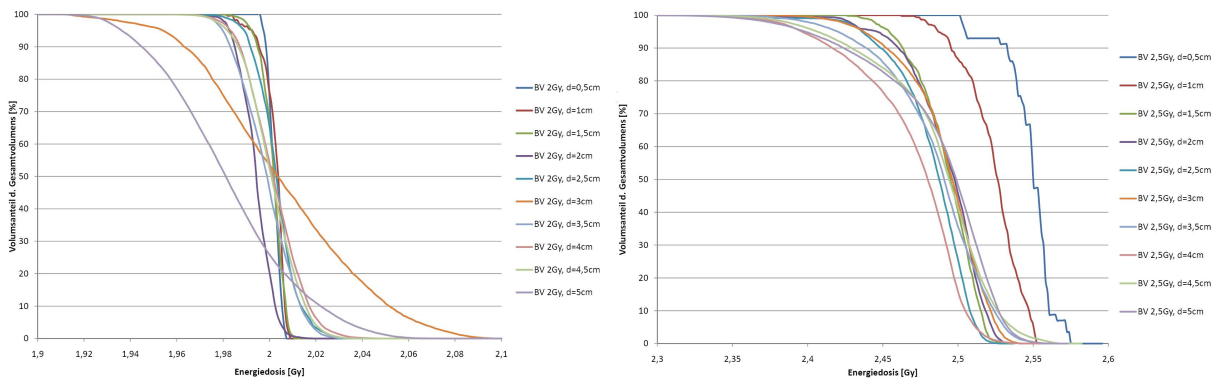


Abbildung 4.28: BV-DVH für die HG für alle $d_{BV} = 0.5 - 5$ cm. Links: $D_{BV} = 2$ Gy, rechts: $D_{BV} = 2.5$ Gy. Man erkennt, dass es sich bei den Daten um diskrete Werte handelt.

4.2.4 Analyse der Isodosenabdeckung

Mit den aus dem BPS exportierten Daten der jeweiligen Simulationsdurchläufe (DVH-Daten), wird eine tiefer greifende und genauere Untersuchung durchgeführt - eine Analyse der Isodosenabdeckungen in jedem einzelnen ROI. So lässt sich feststellen, wieviel Prozent des Gesamtvolumens

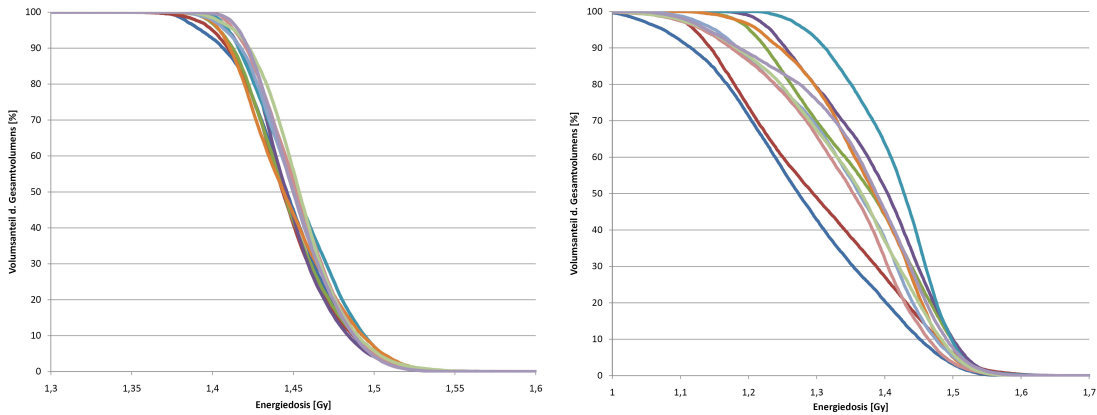


Abbildung 4.29: OAR-DVH für die HG für alle $d_{BV} = 0.5 - 5$ cm. Links: $D_{BV} = 2$ Gy, rechts: $D_{BV} = 2.5$ Gy.

lumens eines jeden ROIs (z.B. des BVs), durch die 95%-, 100%- oder 107%-Isodose der jeweiligen Dosisverschreibung, abgedeckt wird (siehe Abbildung 4.30). Die %-Werte richten sich nach den ICRU-Vorgaben [35]. Eine Analyse soll klären inwieweit die Abdeckungen als $f(d_{BV})$ oder $f(D_{BV})$ variieren (größer oder kleiner werden).

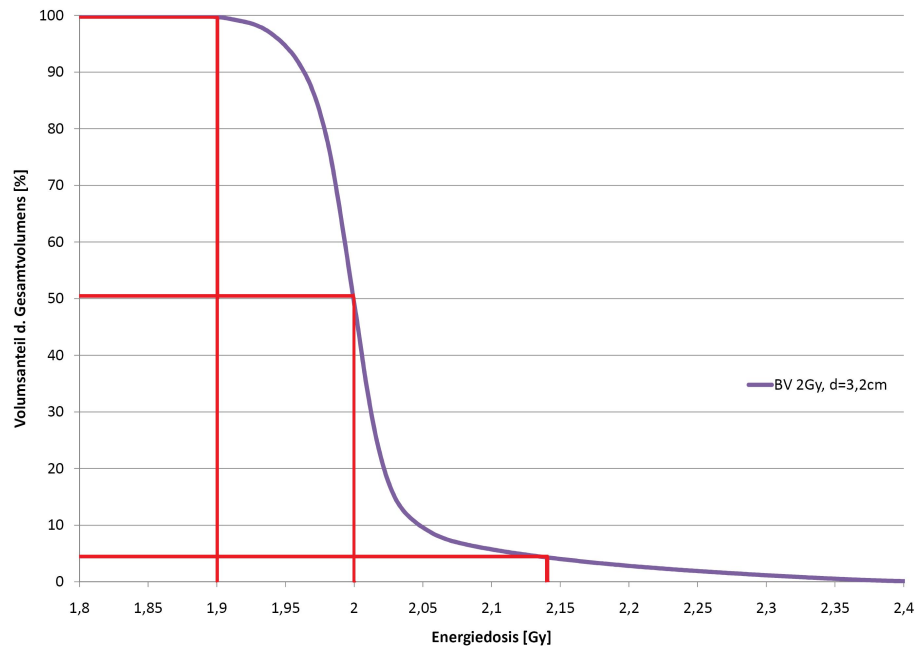


Abbildung 4.30: Auswertung eines DVHs zur Isodosenabdeckung. Die roten Linien entsprechen 95%, 100% und 107% der verschriebenen Dosis (hier 2 Gy im PTV). In diesem Fall sind $V_{95} = 99,7\% = 628,6 \text{ cm}^3$, $V_{100} = 51\% = 321,5 \text{ cm}^3$ und $V_{107} = 4,3\% = 27,1 \text{ cm}^3$. Die Volumensanteile (absolut), die durch die Dosen abgedeckt sind, kann man so sehr gut ablesen. In weiterer Folge werden diese als relative Werte des gesamten Volumens [in %] angegeben (Tab. 4.5-4.11).

In weiterer Folge werden für die ZG (4 Pläne) und die HG (10 Pläne) die Ergebnisse der Auswertungen der Isodosenabdeckung (jeweils 95%-, 100%- % 107%-Isodosen-Volumen) für PTV, BV und OAR - V_{95} , V_{100} , V_{107} - angeführt. In erster Linie in tabellarischer Form und in einigen ausgewählten Fällen, zur besseren Übersicht, als Diagramm. Tabelle 4.4 gibt die 95%-, 100%- & 107%-Werte der in den Simulationen verschriebenen Dosen an.

Zulässige Dosisbereiche laut ICRU [35]			
D_p	$D_{95\%}$	$D_{100\%}$	$D_{107\%}$
2	1.900	2.0	2.14
2.1	1.995	2.1	2.247
2.2	2.090	2.2	2.354
2.3	2.185	2.3	2.461
2.4	2.280	2.4	2.568
2.5	2.375	2.5	2.675

Tabelle 4.4: Angabe der 95%-, 100%- & 107%-Dosiswerte für die in den Simulationen verschriebenen Standard-Dosen D_p . Alle Werte sind in Gy angegeben.

4.2.4.1 Zylindergeometrie

Die Ergebnisse für PTV und BV sind angegeben. V_i ($i = 95, 100, 107$) steht für den prozentuellen Anteil des Gesamtvolumens, der mit der 95%-, 100%- & 107%-Isodose abgedeckt ist.

ZG - Planning target volume												
	V_{95} [%]				V_{100} [%]				V_{107} [%]			
	d_{BV} [cm]				d_{BV} [cm]				d_{BV} [cm]			
D_{BV} [Gy]	1.3	1.6	2	3.2	1.3	1.6	2	3.2	1.3	1.6	2	3.2
2	100	100	100	99,9	61.7	72.9	62.8	53.7	0	0	0	0
2.1	100	99.9	99.9	100	70.2	48.2	32.2	55.3	0	0	0	0
2.2	99.9	99.9	99.9	99.9	51.9	66.0	51.0	61.5	0.5	0.7	0.6	0.9
2.3	99.9	99.9	99.9	99.9	43.7	45.6	48.4	46.5	1.0	1.3	1.5	2.3
2.4	99.9	99.7	99.9	99.9	53.1	36.0	43.8	49.4	1.5	1.6	2.1	3.4
2.5	99.8	99.8	99.8	99.7	44.5	43.5	51.0	51.0	1.7	2.1	2.6	4.3

Tabelle 4.5: PTV-Volums-Abdeckung [%] der 95%-, 100%- und 107%-Isodose. Daten sind für alle BV-Größen (1.3 - 3.2 cm) gegeben, jeweils für alle BV-Boost-Stufen.

Dargestellt wird das V_{107} des PTV (Abb. 4.31). Wie aus Tabelle 4.5 hervorgeht, gibt es im Prizip kein Unterdosierung (V_{95} ist fast immer 100%) - das ganze PTV ist also sehr gut mit der 95%-Isodose abgedeckt. Bei der 100%-Isodose lässt sich keine Tendenz, weder als $f(d_{BV})$ noch $f(D_{BV})$, erkennen. Allerdings kommt es definitiv zu Überdosierungen im einstelligen Prozentbereich ab einer gewissen Größe bzw. Dosis im BV (Abb. 4.31).

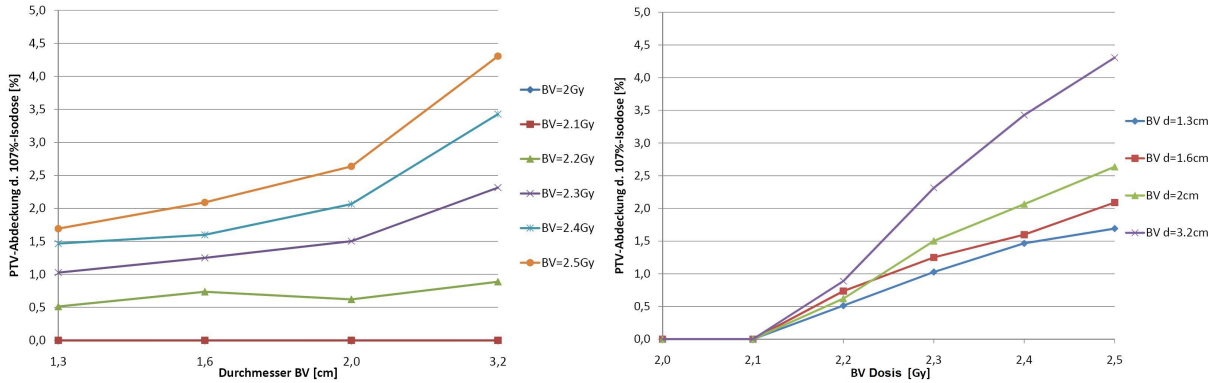


Abbildung 4.31: V_{107} für das PTV in der ZG. Links: als $f(d_{BV})$, rechts: als $f(D_{BV})$.

Wie in Tabelle 4.6 (S. 56) ersichtlich, wurde für das BV keine Unterdosierung ($V_{95} < 100$) und ebenfalls keine Überdosierung ($V_{107} > 0$) festgestellt. Dargestellt wird daher die BV-Energiedosis- und BV-Größenabhängigkeit des V_{100} (Abb. 4.32).

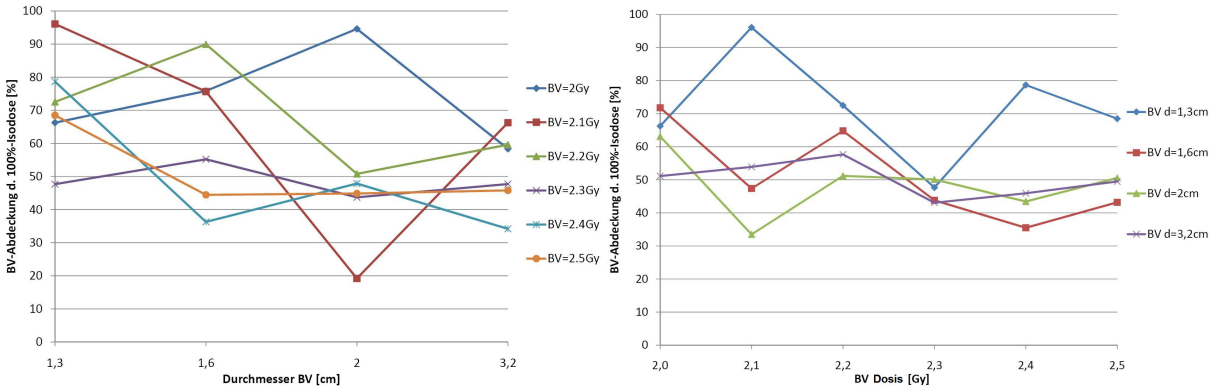


Abbildung 4.32: V_{100} für das BV in der ZG. Links: als $f(d_{BV})$, rechts: als $f(E_{BV})$.

4.2.4.2 Hufeisengeometrie

Die Werte für die 107%-Isodosenabdeckung im BV sind immer gleich Null ($V_{107}=0$). Es kommt also zu keiner Überdosierung im BV, daher wird auf die Angabe der Daten-Tabelle hier verzichtet. In Abbildung 4.33 ist V_{107} des PTV dargestellt. Wie aus Tabelle 4.7 (S. 56) hervorgeht, gibt es ebenfalls keine Unterdosierung (V_{95} ist fast immer 100%) - wiederum ist beinahe das ganze PTV mit der 95%-Isodose abgedeckt. Allerdings zeigt sich, dass bei sehr großem BV (ca. ab

$d_{BV} \approx 4$ cm) und hoher BV Dosis, bis zu 3% des PTV unterdosiert sein können, also weniger als 95% der verschriebenen Dosis erhalten. Wiederum kommt es zu Überdosierungen im einstelligen Prozentbereich (Abb. 4.33). Für das BV werden das V_{95} & das V_{100} dargestellt (Abb. 4.34 & 4.35). Wie aus Tabelle 4.10 (S. 57) hervorgeht, gibt es leichte Unterdosierungen ($V_{95} < 100$) allerdings kommt es nie zu Überdosierungen ($V_{107} > 0$). Bei sehr großem BV und hoher Energiedosis erhalten etwas mehr als 2% des Volumens weniger als 95% der verschriebenen Dosis.

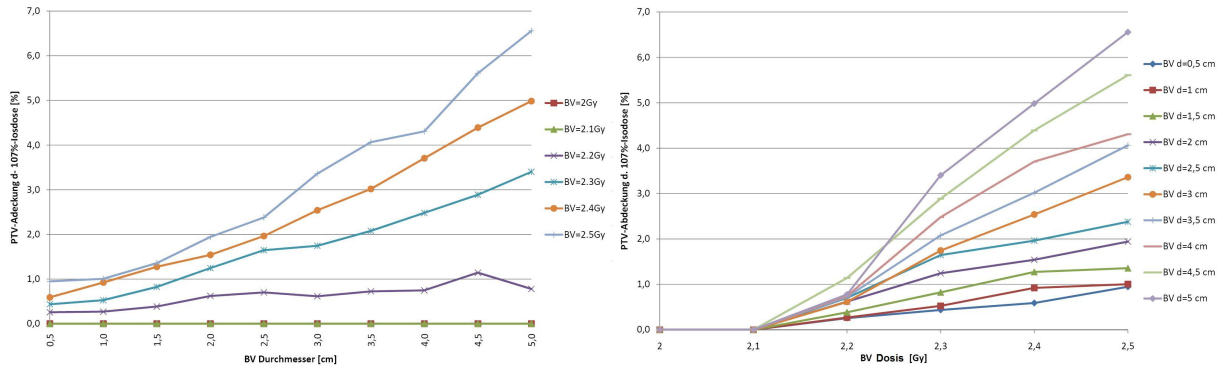


Abbildung 4.33: V_{107} für das PTV in der HG. Links: als $f(d_{BV})$, rechts: als $f(D_{BV})$.

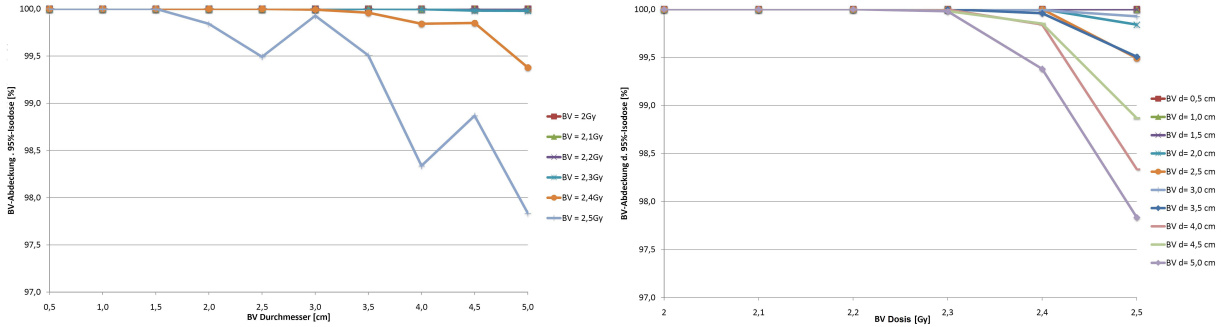


Abbildung 4.34: V_{95} für das BV in der HG. Links: als $f(d_{BV})$, rechts: als $f(D_{BV})$.

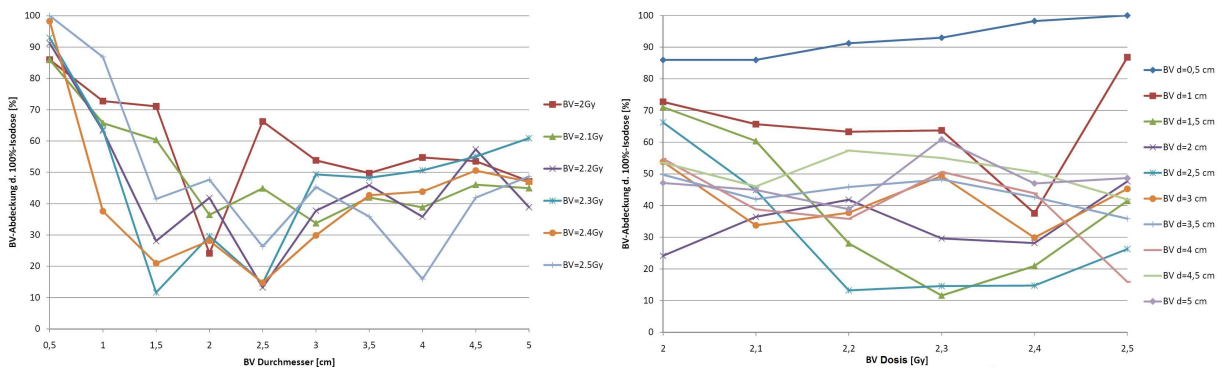


Abbildung 4.35: V_{100} für das BV in der HG. Links: als $f(d_{BV})$, rechts: als $f(D_{BV})$.

4.3 Diskussion

Die Simulationsergebnisse werden nun diskutiert. Dabei wird auf die Auswertung der ROI-Statistiken, der DVHs und der Analyse der Isodosen-Abdeckungen eingegangen.

Die Dosisquerprofile eignen sich nur für eine rein qualitative Diskussion, da sie die Daten für nur jeweils eine Ebene wiedergeben. Man kann aber durchaus folgern, dass je höher die verschriebene Dosis im BV ist, desto schwieriger wird ein ideales Profil (Rechtecksfunktion mit einer definierten Breite, die d_{BV} entspricht) erreicht (Abb. 4.5 & 4.6). Man erkennt eine „auseinanderfließende“ Rechtecksfunktion, was andeutet, dass es bei regional begrenzten höher dosierten Subvoluminas zu Überdosierungen im angrenzenden PTV kommen kann. Dies wird durch die anderen Auswertemethoden bestätigt. Das Plateau des BV-Profiles sollte ebenfalls genau der verschriebenen Dosis entsprechen. Man erkennt, dass Überdosierungen ausbleiben, Unterdosierungen - vor allem an den Rändern des BV - sehr wohl auftreten.

Aus der gesammelten ROI-Statistik (im Prinzip mittlere Dosiswerte und Standardabweichung) lassen sich einige sehr interessante Schlussfolgerungen ableiten (Abb. 4.7 - 4.17). Die Differenz zwischen verschriebener und im PTV deponierter Dosis zeigt in der ZG keine eindeutige Abhängigkeit von d_{BV} bzw. D_{BV} . In der HG allerdings schon (als $f(D_{BV})$). Bei der ZG und der HG liegen die Differenzen in einem Bereich zwischen -0.5 und 0.5%. Die Differenz im BV weist allerdings eine BV Größen- und BV Dosis-Abhängigkeit auf: Bei einem kleinen BV und geringen Dosiserhöhungen sind die simulierten Dosiswerte größer als die verschriebenen. Eine Zunahme im Durchmesser bzw. eine Erhöhung der BV-Dosis bewirkt allerdings, dass die tatsächlich erreichten gegenüber den verschriebenen Dosiswerten immer kleiner werden - im Mittel werden die Dosen also nicht mehr erreicht. Ein einheitlicheres Bild ergibt die Analyse der Homogenität der Dosisverteilung in jedem ROI. Dies wurde über die Auswertung der Standardabweichung durchgeführt. Eine proportionale Abhängigkeit zu d_{BV} und D_{BV} ist gegeben. In allen ROIs (PTV, BV und OAR) wird die Dosisverteilung inhomogener je größer das BV und je höher die verschriebene Dosis im BV ist. Ein interessanter Fakt ist, dass die mittlere im OAR deponierte Dosis $D_{mean,OAR}$ mit zunehmender D_{BV} abnimmt. Dieser Effekt tritt als $f(d_{BV})$ nicht auf. Ebenso wurde die maximale Dosis im OAR untersucht, da dieser Wert in der klinischen Anwendung als Grenzwert für Risikoorgan-Schonung in der IMRT-Planung angegeben wird. $D_{max,OAR}$ nimmt mit steigender D_{BV} zu, im Mittel (über alle Größen) von 1.57 Gy/Fraktion bis zu ungefähr 1.61 Gy/Fraktion. Also sind hier zwei gegensätzliche Effekte als $f(D_{BV})$ vorhanden: der mittlere Dosiswert im OAR nimmt ab, während die maximal erreichte Dosis zunimmt. Die Analyse in Bezug auf die Größe des BV ergab keine erkennbare Abhängigkeit bezüglich $D_{max,OAR}$. Die Inhomogenität (Verhalten der Standardabweichung) in der Dosisverteilung im OAR ist ähnlich der im PTV und BV.

Anhand der DVHs lassen sich die im Rahmen der Dosisquerprofile gewonnen qualitativen Aussagen eingehender diskutieren. Abbildung 4.18 zeigt beispielhaft ein DVH für das PTV in ZG ($d_{BV} = 2$ cm). Man erkennt, dass eine ideale (komplett homogene) Dosisverteilung nicht erreichbar ist. Selbst der triviale Fall, bei dem PTV und BV 2 Gy als Verschreibung erhalten (Abb. 4.18, orange Linie) kommt dem Idealfall zwar sehr nahe, erreicht diesen aber nicht. Es kommt stets zu leichten Unter- und Überdosierungen, welche aber, wenn sie zwischen 95% und 107% der verschriebenen Dosis liegen, als annehmbar zu akzeptieren sind. In weiterer Folge gilt es zu klären, in wie weit sich diese angedeutete Inhomogenisierung bzw. Über- und Unterdosierung verschlechtert, wenn Durchmesser und verschriebene BV-Dosis erhöht werden. Man erkennt in den Abbildungen des Kapitels 4.2.3, dass mit höherer BV-Dosis vermehrt Überdosierungen im PTV auftreten. Je größer das BV ist, desto stärker ausgeprägt werden diese (Abb. 4.21 bzw. 4.27). Im BV tritt eher das Problem der Unterdosierung auf - sehr hohe BV-Dosen werden nur sehr schlecht erreicht. Wiederum gilt, dass sich dieser Effekt mit zunehmender BV-Größe verstärkt (Abb. 4.22 bzw. 4.28). Für das OAR lässt sich an dieser Stelle noch keine eindeutige Aussage treffen.

Eine genauere Analyse der DVHs wurde in Kapitel 4.2.4 vollzogen. Nun kann eine detaillierte Aussage über die einzelnen ROIs getroffen werden. Sowohl in der ZG als auch in der HG lassen sich in Abhängigkeit von d_{BV} und D_{BV} Bereiche im PTV ausfindig machen, die mehr als 107% der 2 Gy-Verschreibung (also Dosis > 2.14 Gy/Fraktion) erhalten. Im extremsten Fall (größtmöglicher Durchmesser des BV und verschriebene Dosis) sind das in der ZG $\approx 4.3\%$ und in der HG $\approx 6.6\%$ des gesamten PTVs. Ebenso kann man sagen, dass im Fall der ZG praktisch keine Unterdosierungen im PTV und im BV auftreten. Hier werden also die Planungsvorgaben im Rahmen der ICRU-Verschreibung [35] sehr gut erreicht. Das BV wird ebenfalls nie überdosiert. Im Fall der HG bietet sich ein leicht differentes Bild. Das PTV erleidet neben den bereits erwähnten Überdosierungen (Tab. 4.10) auch Unterdosierungen von bis zu 3% (Tab. 4.8). Das BV wird zwar nie überdosiert, allerdings ergeben sich auch hier Schwierigkeiten einer ausreichenden Abdeckung, wenn man ein sehr großes BV-Volumen ($d_{BV} = 5$ cm) und eine sehr hohe Dosisverschreibung (2.5 Gy) annimmt. Unterdosierungen bis zu 3% ergaben sich aus den Simulationen (Tabelle 4.10).

Der Wechsel von der ZG zur HG ist mit einem Wechsel in der PTV-Geometrie verbunden. Dies und die zusätzliche Annahme eines OARs erklärt die teilweise schlechteren Ergebnisse (z.B. Abdeckung des BVs auch bei sehr hohen Dosisverschreibungen). Ebenfalls zu erwähnen ist, dass wenn die Analyse mit zwei BVa durchgeführt wird, die Effekte in einer stärkeren Ausprägung vorhanden sind. Eine stärkere Inhomogenisierung verbunden mit partiellen Unterdosierungen im PTV und BV und vermehrt Überdosierungen im PTV wären die Konsequenz.

ZG - Boost volume												
	V ₉₅ [%]				V ₁₀₀ [%]				V ₁₀₇ [%]			
	d _{BV} [cm]				d _{BV} [cm]				d _{BV} [cm]			
D _{BV} [Gy]	1.3	1.6	2	3.2	1.3	1.6	2	3.2	1.3	1.6	2	3.2
2	100	100	100	100	66.2	75.8	94.6	58.3	0	0	0	0
2.1	100	100	100	100	96.1	75.6	19.2	66.2	0	0	0	0
2.2	100	100	100	100	72.5	89.9	50.8	59.6	0	0	0	0
2.3	100	100	100	100	47.7	55.2	43.7	47.7	0	0	0	0
2.4	100	100	100	100	78.7	36.,3	47.8	34.2	0	0	0	0
2.5	100	100	100	100	68.5	44.5	44.8	45.8	0	0	0	0

Tabelle 4.6: BV-Volums-Abdeckung [%] der 95%-, 100%- und 107%-Isodose. Daten sind für alle BV-Größen (1.3 - 3.2 cm) gegeben, jeweils für alle BV-Boost-Stufen.

HG-PTV	V ₉₅ [%]									
	d _{BV} [cm]									
D _{BV} [Gy]	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5
2	99.15	98.87	98.83	98.79	98.93	99.14	99.22	99.12	99.24	99.31
2.1	98.90	98.40	98.38	98.33	98.76	98.52	98.75	98.73	98.86	98.65
2.2	98.93	98.08	98.32	98.33	97.82	98.76	98.71	98.33	98.71	98.34
2.3	98.85	98.14	97.56	98.23	97.89	98.78	98.83	98.55	98.51	98.59
2.4	98.99	96.05	96.72	97.79	97.98	98.62	98.42	98.47	98.47	98.04
2.5	98.12	97.16	97.46	98.13	97.61	98.83	98.21	97.27	97.89	97.74

Tabelle 4.7: PTV-V₉₅ in der HG. Daten sind für alle BV-Größen (0.5 - 5 cm) gegeben, jeweils für alle BV-Boost-Stufen.

HG-PTV	V ₁₀₀ [%]									
	d _{BV} [cm]									
D _{BV} [Gy]	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5
2	45.16	49.09	47.40	42.68	50.47	45.44	48.14	43.85	46.16	50.12
2.1	46.71	48.26	44.91	43.21	52.01	45.31	48.15	47.63	52.23	49.80
2.2	54.37	46.68	47.12	46.54	43.29	47.37	49.31	45.06	55.28	49.79
2.3	50.25	48.35	42.75	46.21	45.63	52.50	51.15	49.39	51.31	56.10
2.4	57.44	43.18	44.71	49.90	47.36	46.94	45.63	49.84	51.57	52.09
2.5	51.96	50.53	47.37	51.49	44.43	52.69	49.98	38.49	49.93	55.16

Tabelle 4.8: PTV-V₁₀₀ in der HG. Daten sind für alle BV-Größen (0.5 - 5 cm) gegeben, jeweils für alle BV-Boost-Stufen.

HG-PTV	V ₁₀₇ [%]									
	d _{BV} [cm]									
D _{BV} [Gy]	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2.2	0.26	0.27	0.38	0.62	0.70	0.61	0.72	0.75	1.14	0.78
2.3	0.44	0.53	0.82	1.25	1.65	1.75	2.08	2.48	2.89	3.40
2.4	0.59	0.92	1.27	1.54	1.96	2.54	3.02	3.71	4.39	4.98
2.5	0.95	1.01	1.36	1.94	2.38	3.36	4.06	4.31	5.61	6.56

Tabelle 4.9: PTV-V₁₀₇ in der HG. Daten sind für alle BV-Größen (0.5 - 5 cm) gegeben, jeweils für alle BV-Boost-Stufen.

HG-BV	V ₉₅ [%]									
	d _{BV} [cm]									
D _{BV} [Gy]	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5
2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2.1	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2.2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2.3	100	100	100	100	100	99.99	100	100	99.98	99.98
2.4	100	100	100	100	100	99.99	99.96	99.84	99.85	99.38
2.5	100	100	100	99.84	99.49	99.93	99.51	98.34	98.87	97.84

Tabelle 4.10: BV-V₉₅ in der HG. Daten sind für alle BV-Größen (0.5 - 5 cm) gegeben, jeweils für alle BV-Boost-Stufen.

HG-BV	V ₁₀₀ [%]									
	d _{BV} [cm]									
D _{BV} [Gy]	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5
2	85.96	72.75	71.08	24.16	66.25	53.83	49.75	54.76	53.54	47.14
2.1	85.96	65.71	60.38	36.43	44.89	33.77	42.00	38.82	46.05	44.95
2.2	91.23	63.30	28.07	41.85	13.24	37.75	45.88	35.81	57.34	38.86
2.3	92.98	63.74	11.62	29.63	14.60	49.35	48.26	50.63	55.05	60.91
2.4	98.25	37.58	20.95	28.17	14.76	29.87	42.66	43.85	50.57	46.99
2.5	100	86.81	41.51	47.65	26.30	45.28	35.88	15.92	41.93	48.69

Tabelle 4.11: BV-V₁₀₀ in der HG. Daten sind für alle BV-Größen (0.5 - 5 cm) gegeben, jeweils für alle BV-Boost-Stufen.

Kapitel 5

Messtechnische Verifikation

Nach erfolgter Planung und Simulation (Kapitel 4) im Rahmen der Zylinder- (ZG) und Hufeisen-geometrie (HG) als PTV und dem darin eingebetteten kugelförmigen BV, wurden ausgewählte IMRT-DP-Pläne messtechnisch verifiziert. Insgesamt wurde für 21 Pläne eine Verifikation durchgeführt. Diese messtechnische Verifikation am LINAC ist eng an den klinischen Alltag angelehnt - sie wird als Qualitätssicherung (*quality assurance*, QA) in der IMRT bezeichnet. Dazu wurden Pläne aus dem Bestrahlungsplanungsprogramm an die Steuereinheit des LINAC übertragen. Jeweils eine Fraktion der simulierten Pläne wurde unter Verwendung des MEDTEC-Phantoms und unter gleichzeitiger Durchführung der Ionisationskammer- und Filmdosimetrie, überprüft. Im Ganzen ermöglichen 21 radiographische Filme eine zwei-dimensionale und insgesamt 53 Ionisationskammermessungen (mehrere Kammern wurden verwendet) einen punktuellen Vergleich zwischen Planung und Messung. Ein Bestrahlungsplan wird zur Bestrahlung bzw. Behandlung freigegeben, wenn im ganzen Ablauf, Planung, Simulation und Verifikation, maximal 3% an Abweichung zwischen erfolgter Planung und messtechnischer Überprüfung auftreten. Dies wird in weiterer Folge einen Grenzwert darstellen, der nicht überschritten werden sollte.

In Abschnitt 5.1 wird kurz auf die allgemeine Methodik, die verwendeten Geräte und den Messaufbau eingegangen. Die Ergebnisse zu Ionisationskammer- und Filmmessungen (Kapitel 5.2) und eine allgemeine (die Messungen betreffend) sowie eine spezielle (Vergleich Messung-Planung) Diskussion (Kapitel 5.2.3) folgen.

5.1 Methodik

5.1.1 Material & Messaufbau

Folgende technische Geräte und sonstige Utensilien finden bei den hier durchgeführten Verifikationen von Bestrahlungsplänen (IMRT-QA) Verwendung:

- MEDTEC-IMRT Festkörperphantom [11, 53] (Abb. 4.1 & 5.1)
- Linearbeschleuniger (LINAC 4), Typ *Clinac iX* (Fa. Varian);
MLC: Ausmaße 40×40 cm (Lamellen: 40×0.5 cm innen, 20×1 cm außen)
- diverse Elektrometer (*Unidos*: Typ 10021/SNr: 0184; Typ 10001/SNr:10321;
Typ 10001/SNr:10495; Fa. PTW Freiburg)
- 3 Ionisationskammern (2 Semiflex-Schlauchkammern: Typ 31010/SNr: 1254 & 1276,
1 Diamantdetektor: M60003-9)
- radiographische Filme (Typ *EDR-2*, Fa. Kodak)
- Entwicklungsmaschine und CCD-Scanner (*VXR-12*, Vidar Systems, USA) zum Entwickeln
und Einscannen der Filme (Digitalisierung)
- *IDL*-Programm „*imrt-gui*“ zum Dosisdifferenzvergleich und γ -Kriterium [53].

Das MEDTEC-IMRT-Phantom wurde bereits in Kapitel 4.1.1 besprochen. Die Aufnahme radiographischer Filme ist zwischen den Platten des Phantoms möglich. Ionisationskammern können durch die Bohrungen im Phantom aufgenommen werden. Die Dosimetrie erfolgt über beide Verfahren gleichzeitig. Die drei Elektrometer ermöglichen die Messung der Energiedosis im Phantom. Die Filme des Typs *Typ EDR-2* gehen erst bei ungefähr 7 Gy in Sättigung wobei bis 5 Gy mit einer relativ günstigen Dosis-Schwärzungs-Beziehung zu rechnen ist [53]. Da die Planung so ausgelegt wurde, dass das höher zu dosierende BV genau in der Filmebene liegt, ist diese Eigenschaft von großer Bedeutung. Auf die Entwicklungsmaschine (Standort Unfallchirurgie, LKH Graz) und den CCD-Scanner wird nicht näher eingegangen.

Anzumerken ist, dass die Pläne so erstellt wurden, dass das BV in der Filmebene liegt. Die Dosiswerte der Ionisationskammern entsprechen daher nicht der jeweiligen Maximaldosis jedes Plans, sondern der zufällig durch die Planung in dieser Region des Phantoms erreichten Dosis. In einigen Plänen wurde aber bewusst so die Planung vollzogen, dass auch höhere Dosiswerte in diesen Punkten erreicht werden. So wird durch die Ionisationskammermessungen ein Dosisbereich von $\approx 1.25 - 2.44$ Gy abgedeckt (Abb. 5.3). Idealerweise sollte die Dosisverteilung im Kammerbereich keinen steilen Dosis-Gradienten aufweisen.

5.1.2 Durchführung

Ein ausgewählter auf das Bedienelement des LINAC (LINAC 4, LKH Graz) übertragener Plan (ZG oder HG) liegt zur Bestrahlung vor. Das MEDTEC-Phantom wird auf der Patientencouch in Position gebracht (Abb. 5.2). Mit Hilfe des Laserlokalisierungs-Systems im Behandlungsraum und den seitlichen Markierungen am Phantom erfolgt die Einstellung auf des Isozentrum. Die

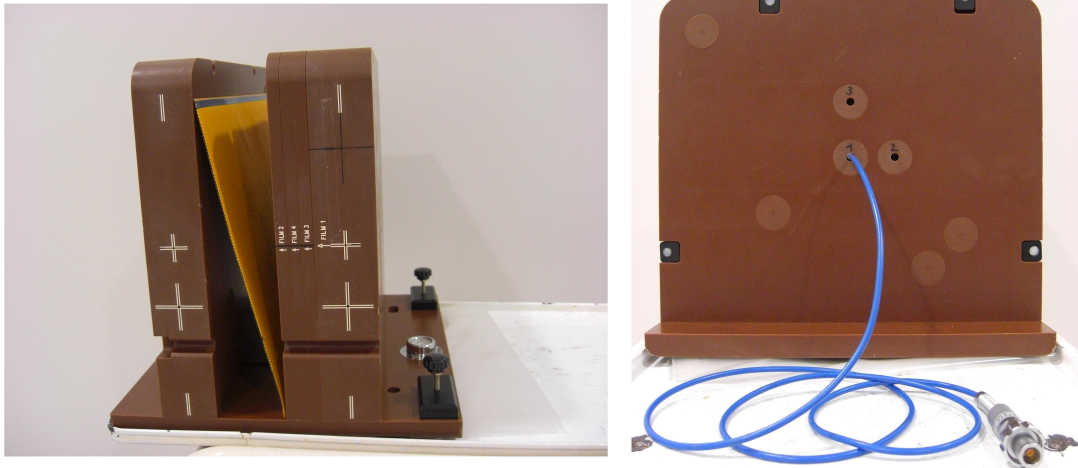


Abbildung 5.1: MEDTEC-IMRT Phantom. Links: radiographischer Film (*EDR-2*, Fa. Kodak) in Filmebene 4 (gelb), rechts: Schlauchkammer in Bohrung (Nr. 1) im Isozentrum eingeführt. Die Kammer kann direkt am Elektrometer angeschlossen werden. Man beachte, dass das Phantom im linken Bild noch nicht mit den Feststellschrauben fixiert ist.

Schlauchkammern (bis zu drei) werden in die vorgesehenen Bohrungen eingeführt, befestigt und an die Elektrometer angeschlossen. Eine Schlauchkammer wird in die zentrale Bohrung geführt (liegt direkt im Isozentrum). Aus frontaler Sicht gesehen, wird die zweite Kammer in die Bohrung 5 cm darüber und die dritte Kammer in die Bohrung 4 cm rechts neben der zentralen Bohrung (Abb. 5.1, rechts) geführt. Am Display der drei Elektrometer werden die von den Schlauchkammern gemessenen Dosiswerte ausgegeben. Luftdruck [mbar] und Temperatur [°C] müssen ebenfalls notiert werden. Die beiden Werte gehen als Korrekturfaktor k_{pt} in der Ionisationskammerdosimetrie mit ein (durchgeführt nach dem Protokoll ÖNORM S5234-3 [39]). Weitere Faktoren die berücksichtigt werden sind N_w (Kalibrierfaktor der jeweiligen Schlauchkammer) und k_q (Kalibrierfaktor für die Strahlenqualität der Photonenstrahlung mit einer Energie von 6 MeV am Messort in Bezug auf eine Referenzstrahlung - ^{60}Co -Gammastrahlung in Wasser). Weitere Faktoren (z.B. der Polarisations- oder Sättigungsfaktor) werden vernachlässigt. Für den Diamantdetektor wird vor jeder Messung ein Kalibrierfaktor bestimmt. Ein radiographischer Film wird in die Filmebene „Film 4“ eingelegt (Abb. 5.1, links). Für die Filmdosimetrie ist wichtig, dass zu jedem bestrahlten radiographischen Film ein sogenannter „Stufenkeil“ zur Filmkalibrierung erstellt werden muss (Abb. 5.6). Dabei wird ein einzelner Film in einem Plexiglas-Plattenphantom bestrahlt. In sechs Stufen wird eine gewisse Anzahl an *Monitoreinheiten* (*MUs*) appliziert, die so gewählt werden muss, dass der Dosisbereich der in den jeweiligen zu messenden Plänen abgedeckt ist. Dies ist notwendig, um die erfolgte Schwärzung der Filme durch die Bestrahlung letztendlich den dazugehörigen Dosiswerten zuordnen zu können. Dabei ist es irrelevant ob die Erstellung des Keils vor oder nach der eigentlichen Plan-Überprüfung erfolgt. Abbildung 5.2 zeigt den prinzipiellen Aufbau am LINAC. Die Schlauchkammern und Elektrometer zur Ionisationskammermessung

sind nicht dargestellt.



Abbildung 5.2: Das Mess-Setup am LINAC. Das MEDTEC-Phantom befindet sich auf der Patientencouch. Film (nicht sichtbar) befindet sich im Phantom. Die Einstellung mit Hilfe des Laserpositionierungssystems ist ebenfalls gezeigt (rechts).

Die Bestrahlung wird benutzergesteuert gestartet. Die sieben Einstrahlrichtungen (0° , 52° , 104° , 156° , 208° , 260° , 312°) werden von der *Gantry* aufeinanderfolgend eingenommen und die geplante Dosis in einzelnen Feldsegmenten (*beamlets*) verabreicht (gewisse Anzahl an *MUs*). Die, durch jede Ionisationskammer gemessene Dosis, wird dokumentiert. Nach Beendigung der Bestrahlung wird der Film entnommen und in weiterer Folge entwickelt und danach digitalisiert (eingescannt). Nachdem ein neuer Film eingelegt wurde kann ein neuer Plan verifiziert werden.

5.1.3 Auswertung

Durch die Daten der Film- und Ionisationskammerdosimetrie lassen sich Planung und Messung vergleichen. Die entwickelten und anschließend digitalisierten Filme bieten die Möglichkeit komplette Ebenen miteinander zu vergleichen (zwei-dimensional). Mit Hilfe der absolutdosimetrischen Ionisationskammermessungen lassen sich Vergleiche in einem Punkt (eigentlich Mittelwert über die Kammergröße) anstellen. Die genaue Lage der Ionisationskammer muss vorher im Planungssystem angegeben werden, damit ein exakter Vergleich der Dosiswerte möglich wird.

5.1.3.1 Ionisationskammerdosimetrie

Es wird entweder die absolute oder die relative Abweichung von den erwarteten geplanten Werten in bis zu drei Punkten angegeben. Dies lässt sich für jede *Gantry*-Position und als kumulierte Abweichung angeben (siehe Beispiele im Anhang, Tab. A.1 & A.2).

5.1.3.2 Filmdosimetrie

Mit Hilfe des *IDL*-Programms „imrt-gui“ (Abbildung 5.5, [53]) wird ein eingescannter (digitalisierter) radiographischer Film mit der, aus dem Planungssystem korrespondierenden, zuvor exportierten Ebene verglichen. Das Programm bietet zur Auswertung einige Möglichkeiten. Einerseits gibt es den Mittelwert und Median der gesamten Dosis-Differenz (der kompletten Ebene) an. Des Weiteren kann die Differenz in ausgewählten Punkten absolut (relativ) ausgelesen und entlang von horizontalen oder vertikalen Linien ausgewertet werden (z.B. quer durch ein angenommenes ROI). Das Gamma-Kriterium zur numerischen Auswertung kann ebenfalls angewandt werden [29]. Das Kriterium wurde im Rahmen dieser Arbeit mit den folgenden Parametern angewandt, Dosisdifferenz-Limit: $\Delta D = 5\%$, Distance-to-agreement (DTA): $\Delta d = 3 \text{ mm}$ [53].

5.2 Ergebnisse

5.2.1 Ionisationskammerdosimetrie

Insgesamt wurden für die ZG und die HG 38 Ionisationskammermessungen durchgeführt. Zusammen mit den IMRT-Qualitätssicherungen des klinischen Beispielfalls (siehe Kapitel 6) sind es 53 Ionisationskammermessungen. Da es letztendlich für die dosimetrischen Messungen irrelevant ist, welcher Plan zu Grunde liegt, gehen diese Messungen in der Gesamtübersicht (Tab. 5.1 (Teil 1: Nr. 1 - 40), Tab. 5.2 (Teil 2: Nr. 41 - 53) & Abb. 5.3) zusätzlich ein - so stehen mehr Datenpunkte zur Verfügung. Zwei Beispiele für die erfolgte Ionisationskammerdosimetrie, mit einer Kammer (Abb. A1 & Tab. A.1) und mit drei Kammern (Abb. A2, A3 & Tab. A.2), unter Angabe aller Daten und Korrekturfaktoren, folgen im Anhang.

Hier wird die Gesamtübersicht über alle ausgewerteten Kammermessungen präsentiert. Daraus geht hervor, dass die Messwerte gegenüber den Planungswerten stets leicht erhöht sind. Die Daten wurden ebenso als Funktion der Felder, also der Einstrahlrichtung, untersucht. Es lässt sich eine leichte Abhängigkeit der Differenz Messung-Planung von der Gantryposition erkennen (Abb. 5.4). Bei den Einstrahlrichtungen 156° und 208° werden im Mittel niedrigere Werte erreicht als in der Planung. Alle anderen Gantry-Positionen haben leicht erhöhte Werte gegenüber der Planung, so dass sich eine gesamte Abweichung von 1.81 cGy ergibt. Pro Feld ergibt sich eine mittlere Abweichung von 0.259 cGy. Bei Einzelmessungen treten teilweise Abweichungen im zweistelligen Prozentbereich auf, welche aber in absoluten Werten recht gering sind, da diese meist bei kleinen Dosisbeiträgen (der Gesamtdosis) auftreten.

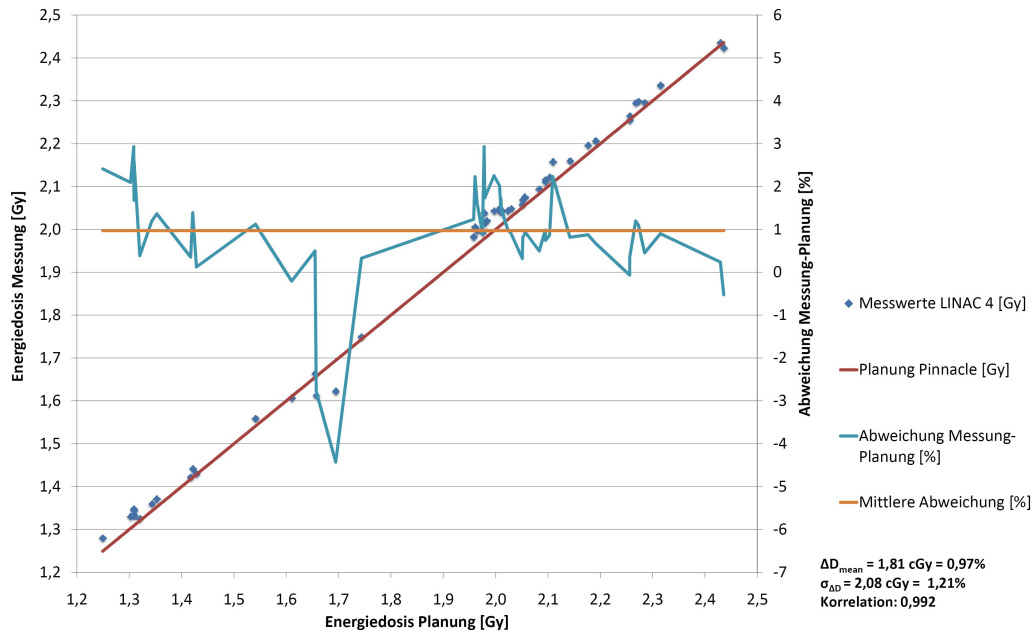


Abbildung 5.3: Gesamtübersicht zu den Messungen in der Ionisationskammerdosimetrie. Die mittlere Abweichung beträgt $\Delta_{mean} = 1.81 \text{ cGy}$ (0.97%) mit $\sigma_{\Delta} = 2.08 \text{ cGy}$ (1.21%). Die Messung weist über den gesamten gemessenen Dosisbereich leicht höhere Werte als die Planung auf. Eine Ausnahme bildet der Bereich um 1.7 Gy.

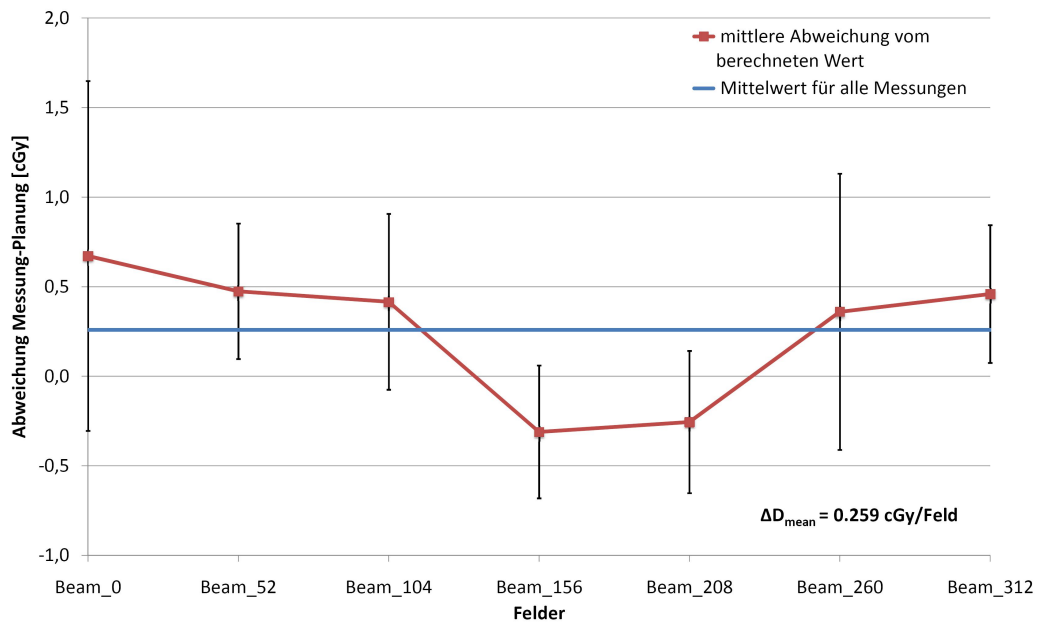


Abbildung 5.4: Felder-abhängige Abweichung zwischen Planung und Messung für alle Ionisationskammermessungen. Eine mittlere Abweichung von $\Delta_{mean} = 0.259 \text{ cGy/Feld}$ tritt auf. Die Fehlerbalken entsprechen einer Standardabweichung. Sehr hohe Schwankungen weisen die Einstrahlrichtungen aus 0° und 260° auf (große σ).

Nr.	Planung [Gy]	Messung [Gy]	Abs. Abweichung [cGy]	Rel. Abweichung [%]
1	1.249	1.280	3.085	2.410
2	1.303	1.330	2.789	2.096
3	1.309	1.348	3.952	2.932
4	1.309	1.334	2.548	1.909
5	1.309	1.332	2.238	1.681
6	1.309	1.344	3.465	2.578
7	1.320	1.325	0.511	0.386
8	1.343	1.360	1.636	1.203
9	1.352	1.371	1.868	1.362
10	1.417	1.422	0.503	0.353
11	1.421	1.441	2.006	1.392
12	1.428	1.430	0.179	0.125
13	1.541	1.559	1.747	1.121
14	1.610	1.607	-0.332	-0.206
15	1.655	1.663	0.823	0.495
16	1.657	1.612	-4.478	-2.778
17	1.695	1.623	-7.190	-4.431
18	1.744	1.749	0.567	0.324
19	1.958	1.983	2.444	1.233
20	1.961	2.005	4.473	2.230
21	1.965	1.997	3.185	1.595
22	1.975	1.993	1.804	0.905
23	1.978	2.038	5.971	2.930
24	1.980	2.014	3.495	1.735
25	1.983	2.020	3.717	1.840
26	1.997	2.043	4.600	2.252
27	2.008	2.049	4.132	2.016
28	2.010	2.040	3.032	1.486
29	2.010	2.046	3.542	1.731
30	2.011	2.041	2.979	1.460
31	2.024	2.044	2.013	0.985
32	2.030	2.048	1.867	0.912
33	2.051	2.057	0.659	0.320
34	2.052	2.069	1.693	0.818
35	2.056	2.074	1.833	0.884
36	2.056	2.074	1.885	0.909
37	2.056	2.075	1.979	0.954
38	2.083	2.094	1.041	0.497
39	2.095	2.116	2.083	0.984
40	2.095	2.111	1.571	0.744

Tabelle 5.1: Ergebnisse der Ionisationskammermessungen (Teil I). Angegeben sind die absolute und die relative Abweichung zwischen Planung und Messung für alle Messpunkte.

Nr.	Planung [Gy]	Messung [Gy]	Abs. [cGy]	Rel. Abweichung [%]
41	2.103	2.122	1.833	0.864
42	2.109	2.158	4.822	2.235
43	2.142	2.160	1.765	0.817
44	2.177	2.196	1.925	0.877
45	2.191	2.206	1.489	0.675
46	2.256	2.255	-0.149	-0.066
47	2.256	2.264	0.794	0.351
48	2.268	2.295	2.745	1.196
49	2.273	2.298	2.553	1.111
50	2.285	2.295	1.032	0.450
51	2.315	2.336	2.105	0.901
52	2.430	2.435	0.580	0.238
53	2.436	2.423	-1.276	-0.527
Mittelwert			1.81	0.97
Standardabweichung			2.08	1.21
Minimum			-7.19	-4.43
Maximum			5.97	2.93

Tabelle 5.2: Ergebnisse der Ionisationskammermessungen (Teil II). Angegeben sind die absolute und die relative Abweichung zwischen Planung und Messung für alle Messpunkte.

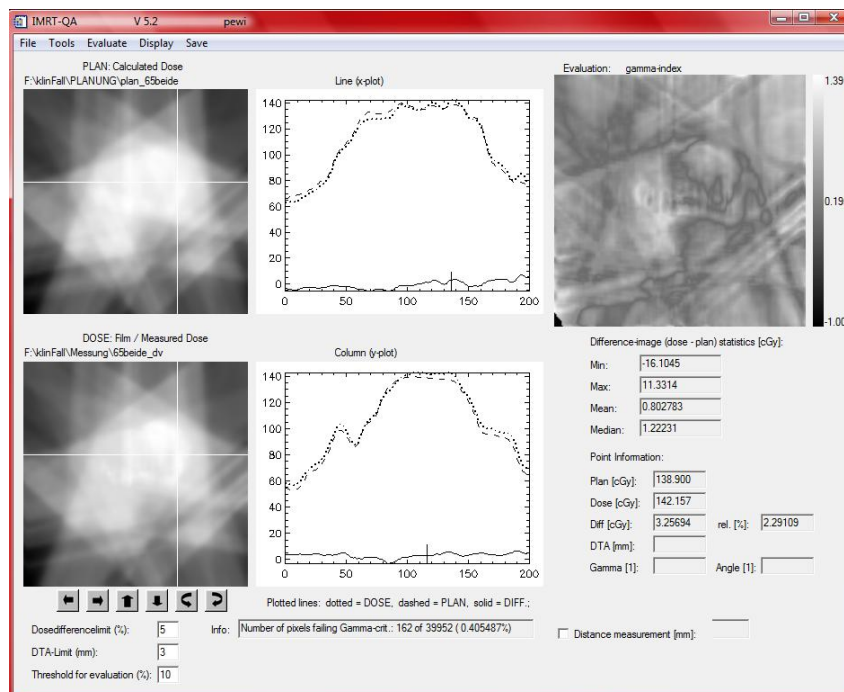


Abbildung 5.5: Benutzeroberfläche „imrt-gui“. Links oben: Plan, links unten: Messung, Mitte: Dosisprofile, rechts oben: Dosisdifferenz bzw. γ -Index, rechts unten: Statistik.

5.2.2 Filmdosimetrie

Mit Hilfe des *IDL*-Programms „*imrt-gui*“ wurden 21 digitalisierte Filme ausgewertet. Wiederum sind hier die fünf Filme von Plänen des klinischen Beispielfalls (Kapitel 6) enthalten um eine größere Anzahl an Werten für die Gesamtstatistik zu erhalten. Abbildung 5.6 zeigt einen bestrahlten, entwickelten und danach digitalisierten Film. Die Schwärzung lässt die HG mit eingebettetem BV erkennen. Die sieben Einstrahlrichtungen sind ebenfalls ersichtlich. Ebenso zu sehen ist ein Stufenkeil, der zur Filmkalibrierung dient. Tabelle 5.3 enthält Mittelwert und Median der Dosisdifferenzen der gesamten Ebene aller digitalisierten Filme. Der prozentuelle Anteil, der das γ -Kriterium nicht erfüllt, also $\gamma > 1$, ist ebenso für jeden Film angegeben. Mittelwert (bzw. der über alle Messungen gemittelte Median) der absoluten Dosisdifferenz mit dazugehöriger Standardabweichung und der γ -Werte wurde gebildet.

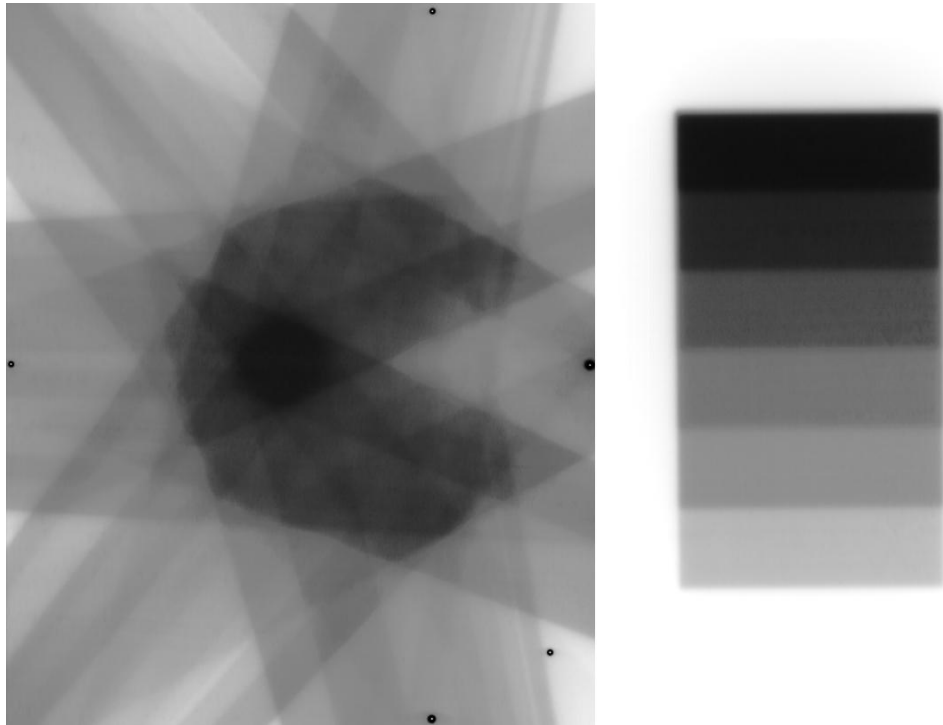


Abbildung 5.6: Beispiel eines digitalisierten Films, HG mit $d_{BV} = 5$ cm. Links: Die sieben Einstrahlrichtungen, die PTV-Hufeisengeometrie und die höhere Dosis im BV sind deutlich zu erkennen, rechts: Beispiel eines Stufenkeils zur Filmkalibrierung.

5.2.3 Allgemeine Diskussion zur Messung

Die mittleren Abweichungen und die Standardabweichungen lauten,

- Ionisationskammerdosimetrie: $\Delta_{mean} = 1.81$ cGy, $\Delta_{\sigma} = 2.08$ cGy
- Filmdosimetrie: $\Delta_{med} = 2.96$ cGy, $\Delta_{\sigma} = 1.87$ cGy, $\gamma_{mean} = 0.88\%$

Nr.	Mittelwert [cGy]	Median [cGy]	Anteil ($\gamma > 1$) [%]
1	-	-	-
2	5.70	5.31	0.216
3	4.31	3.98	0.108
4	4.18	3.77	0.260
5	4.25	5.02	1.143
6	4.68	5.32	1.511
7	4.75	5.26	0.220
8	5.75	6.11	2.045
9	3.81	4.08	0.305
10	3.38	3.16	0.767
11	1.69	1.75	0.276
12	2.35	1.79	0.014
13	2.22	1.82	0.711
14	1.36	1.61	0.133
15	1.92	1.76	0.022
16	0.63	0.14	0.047
17	1.79	2.33	0.919
18	-0.39	0.02	1.747
19	-0.19	0.36	1.483
20	0.81	1.22	0.405
21	4.06	4.39	5.343

Gesamt	Mittelwert [cGy]	Median [cGy]	Anteil ($\gamma > 1$) [%]
Δ_{mean}	2.86	2.96	0.884
Δ_{σ}	1.83	1.87	1.192

Tabelle 5.3: Ergebnisse der Filmdosimetrie. Die zweite (dritte) Spalte gibt den Mittelwert (Median) und die vierte Spalte den Anteil der Bildpunkte in %, die das γ -Kriterium verletzen, an. Des Weiteren sind noch Mittelwert (Δ_{mean}) und Standardabweichung (Δ_{σ}) aller Filme in den beiden letzten Zeilen angegeben. Film 1 wurde bei der Entwicklung beschädigt. Er steht zur Auswertung nicht zur Verfügung.

Für die Filmdosimetrie wird der Medianwert, gemittelt über alle Messungen, angegeben, da bei der Filmauswertung teilweise sehr große positive wie auch negative Abweichungen weit abseits des interessierenden Zielvolumens (z.B. an den Positionierungsmarkierungen des Phantoms) auftreten und diese Werte immer mit in die Berechnung mit einfließen. Da der Median robuster gegenüber Ausreißern in einem Datensatz ist als der Mittelwert, wird in weiterer Folge dieser Wert als die im Durchschnitt auftretende Abweichung verwendet.

Anmerkungen zu den Ionisationskammermessungen

Eine genaue Bestimmung der Kammerposition(en) im Planungssystem und eine exakte Lage des Phantoms sind unumgänglich. Abweichungen von der tatsächlichen Position in der Größenord-

nung von nur einigen Millimetern können das Ergebnis extrem beeinflussen. Ebenso wichtig ist es, zu vermeiden, dass die Punkte, in denen Kammermessungen durchgeführt werden, einen steilen Dosisgradienten beinhalten. Wie bereits erwähnt, erfolgt durch die Kammer eine Mittelung über ihre Ausdehnung - daher ist es wichtig, dass die Dosisverteilung im Kammerbereich ein gewisses Maß an Homogenität aufweist. Eine genaue Temperatur- und Druckmessung während der Qualitätssicherung ist ebenfalls von großer Bedeutung, da diese Werte als Korrekturfaktor k_{pt} in die Berechnung der Energiedosis eingehen. Neben den zwei Semiflex-Schlauchkammern (31010-1276 & 31010-1254) wurde ebenso der Diamantdetektor (M60003-9) verwendet. Bei der Ermittlung des Kalibrierfaktors ist auf eine exakte Bestimmung Wert zu legen. Ebenso muss der Diamantdetektor vor jeder Messung vorbestrahlt werden, bis er eine konstante Dosisrate misst. Eine mögliche Fehlerquelle ist die Positionierung des MEDTEC-Phantoms am Behandlungstisch mit Hilfe des installierten Laser-Systems. Die korrekte Lage ist, gerade wenn sehr kleine Boost Volumen angenommen werden, von enormer Bedeutung.

Anmerkungen zu den Filmmessungen

Auch hier gibt es einige potentielle Fehlerquellen, die zu diskutieren sind. Die Lokalisation der Filmebene im Planungssystem muss exakt erfolgen - die Abmessungen des Phantoms sind bekannt, von da her auch die Lage der Filmebene. Die Daten genau dieser Ebene müssen aus dem Planungssystem exportiert werden, um einen Vergleich mit dem digitalisierten Film anstellen zu können. Während des Prozesses der kompletten Filmbearbeitung (Entwicklung, Digitalisierung, Vergleich) sind sehr viele einzelne Schritte nötig. Die Entwicklung erfolgt in einer vollautomatischen Entwicklungsmaschine, in der alle Prozesse der Verarbeitung - entwickeln, fixieren und trocknen - ablaufen. Eine genaue Analyse der Entwicklung und des Digitalisierens ist nicht Aufgabe dieser Arbeit - so ist z.B. die Konstanz der Entwicklungsmaschine als gegeben vorausgesetzt. Das Programm „*imrt-gui*“ bietet die Möglichkeit eines automatischen *fusions* zwischen Film- und Planungsebene. Trotzdem muss die geplante und gemessene Ebene oft zusätzlich noch manuell exakt überlagert werden. Diese geometrischen Unsicherheiten können dazu führen, dass, wenn z.B. ein und derselbe Plan zweimal verglichen wird, minimale Änderungen in der Überlagerung zu großen Änderungen in der Dosisdifferenz führen können.

5.3 Diskussion zum Vergleich Planung/Messung

Wenn man die Ergebnisse der Kapitel 4.2 und 5.2 zusammen betrachtet, so sieht man, dass die stichprobenartigen Überprüfungen einiger Pläne, die dazugehörigen Simulationen sehr gut bestätigen. Bereits erwähnt wurde, dass die Abweichung zwischen Planung und Messung $\Delta \leq 3\%$ sein soll. Dies wurde im Rahmen der 53 Ionisationskammermessungen (IKD) und der 21 filmdosimetrischen (FD) Messungen eingehalten. In beiden Fällen ist die mittlere Abweichung $\leq 3\%$ ($\Delta_{IKD} = 1.81 \text{ cGy} = 0.97\%$; $\Delta_{FD} = 2.96 \text{ cGy}$). Die maximale Abweichung einer einzelnen Kammermes-

sung betrug +2.93% bzw. -4.43% (Tab. 5.1 & 5.2). Das heißt, dass für eine einzige Kammermessung eine höhere Abweichung als 3% besteht - in diesem Fall war der Messwert sogar kleiner als der Planungswert. Im Allgemeinen ergeben die Filmmessungen höhere Abweichungen. Punktuell werden Abweichungen von bis zu 10 cGy ausgegeben. Auf die verschriebene Standard-Dosis im PTV, D_{PTV} , bezogen sind dies maximal 5% an Abweichung. Stellt man einen Vergleich mit, in den ersten sechs Monaten des Jahres 2010 durchgeführten, Qualitätssicherungen von Patienten-IMRT-Plänen an der Universitätsklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des LKH Graz an, so zeigt sich, dass die innerhalb dieser Arbeit durchgeführten IMRT-Qualitätssicherungen ein sehr befriedigendes Ergebnis darstellen. Bis auf einen Plan ($\Delta_D = -4.43\%$) hätte im Prinzip jeder der überprüften Pläne zur Bestrahlung freigegeben werden können.

Die Applikation der Dose-Painting-Technik ist, wenn man die zwei simulierten Geometrien (ZG & HG) heranzieht, am Linearbeschleuniger (mit dem zur Verfügung stehenden MLC) applizierbar und ebenso verifizierbar. In dem BV Größen- und Energiebereich konnte die Qualitätssicherung erfolgreich, unter Einhaltung der max. erlaubten Abweichung, durchgeführt werden.

Kapitel 6

Implementierung im klinischen Alltag: ein Beispiel

Die Dose-Painting-Technik wird nun an einem klinischen Fallbeispiel, mit realen PET/CT-Bildern als Grundlage, angewandt. CT- und PET-Bilder eines Patienten liegen vor. Es handelt sich um einen Tumor im HNO-Bereich (Zungengrund). Die zwei PET-aktiven Bereiche werden als zwei eigenständige ROIs (BVa) konturiert und in mehreren Dosisstufen bis auf eine integrale Gesamtdosis von 70 Gy (in 2.5 Gy-Schritten) dosiert - dem PTV wurden 50 Gy verschrieben. Die Auswertung der Simulation (ROI-Statistik, DVHs & Analyse der Isodosenabdeckung) und die Qualitätssicherung erfolgt gleich wie bei den simulierten Arealen in Kapitel 4 und 5.

6.1 Methodik

6.1.1 Geräte & Planung

Siehe Kapitel 4.1.1.

6.1.2 Durchführung

Die PET- und CT-Aufnahmen wurden exakt überlagert (*fusing*, Abb. 6.1). Das PTV wurde durch einen Arzt auf Basis der CT-Bilder gezeichnet. Die zwei PET-aktiven Bereiche wurden als zwei BVa konturiert (Abb. 6.2). Anzumerken ist, dass die BVa keine kugelsymmetrische Geometrie mehr aufweisen. Sie wurden den PET-aktiven Bereichen konform konturiert. Der Standard-Plan entspricht einer 2 Gy/Fraktion-Verschreibung für das gesamte PTV. Für die Analyse der Abhängigkeit der Dosisverteilung von der Dosis in den BVa wurden dem Planungssystem folgende *constraints* gesetzt: das PTV soll 50 Gy (2 Gy/Fraktion in 25 Fraktionen), die zwei BVa sollen beide zugleich in 2.5 Gy-Schritten bis zu 70 Gy (2.8 Gy/Fraktion) erhalten. Als OAR wurde der Einfachheit halber nur das Rückenmark (Myelon) wie im Falle der HG angenommen. Weitere

mögliche OARs, wie z.B. die Ohrspeicheldrüsen (Paroten) oder Augen (Bulbi Oculi) wurden vernachlässigt. Die Simulationsergebnisse werden wie in Kapitel 4 ausgewertet. Im Ganzen ergibt dies 9 verschiedene Simulationsstufen. Eine messtechnische Qualitätssicherung wurde für fünf Pläne durchgeführt. Die messtechnische Verifikation am LINAC und die Auswertung der Daten erfolgt gleich wie zuvor beschrieben (Kapitel 5.1.2). Wiederum wurde die Ionisations- und die Film dosimetrie zur Überprüfung verwendet (15 Ionisationskammer- und 5 Filmmessungen).

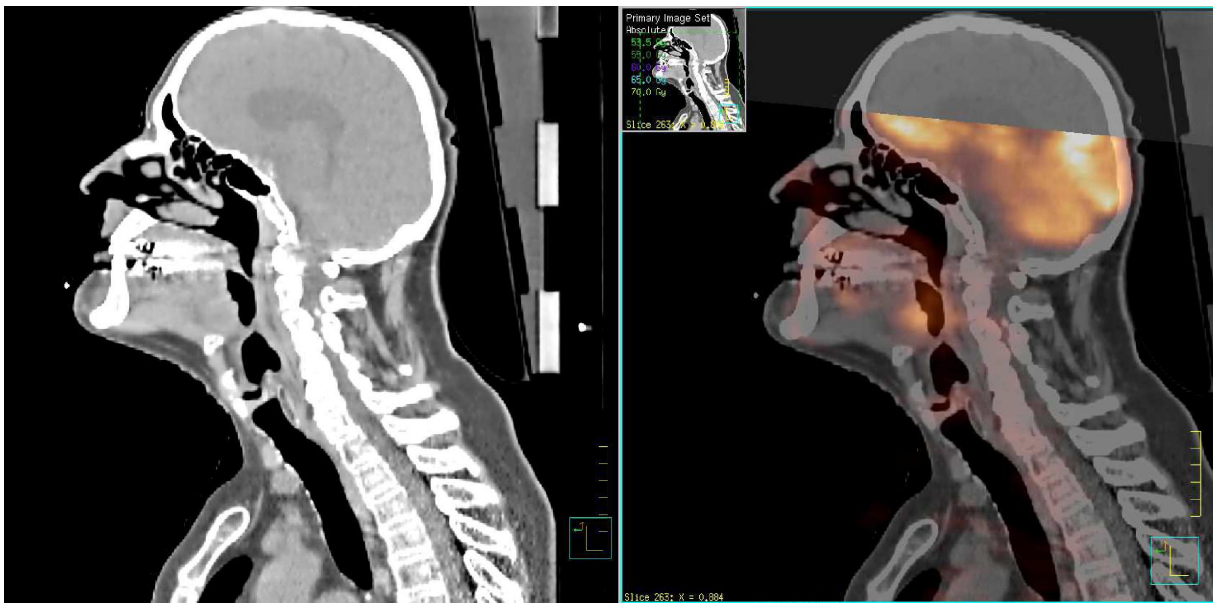


Abbildung 6.1: Beispiel einer PET/CT-Aufnahme. Links: laterale Ansicht des Patienten-CTs, rechts: laterale Ansicht der kombinierten PET/CT-Datensatzes (*fused image*). Die PET-aktiven (hellen) Bereiche sind im rechten Bild zu erkennen.

Bevor ein IMRT-Plan, der auf Basis von Patienten-CT-daten erstellt wurde, am Beschleuniger nachgemessen werden kann, muss die simulierte Dosisverteilung auf das MEDTEC-Phantom übertragen werden. Dies geschieht im Planungsprogramm *Pinnacle*. Dabei kommt es zu einer neuen Dosisverteilung (jetzt im Phantom), da ja nun eine im Phantom homogene Dichte (wasseräquivalent, $\rho_{Phantom} \approx 1$) gegeben ist und keine durch den menschlichen Körper vorgegebene inhomogene Dichteverteilung (Knochen, Weichteile).

6.2 Simulation

Da die Größe der BVa durch die PET-Aufnahmen vorgegeben ist und als fix gegeben zu betrachten ist, besteht die einzige Möglichkeit nun darin, die BV-Dosisverschreibung schrittweise (2.5 Gy-Schritten bzw. 0.1 Gy-Schritten/Fraktion) zu erhöhen. Die Abmessungen der konturierten ROIs (PTV, BV I & II, OAR) sind in Tabelle 6.1 angegeben.

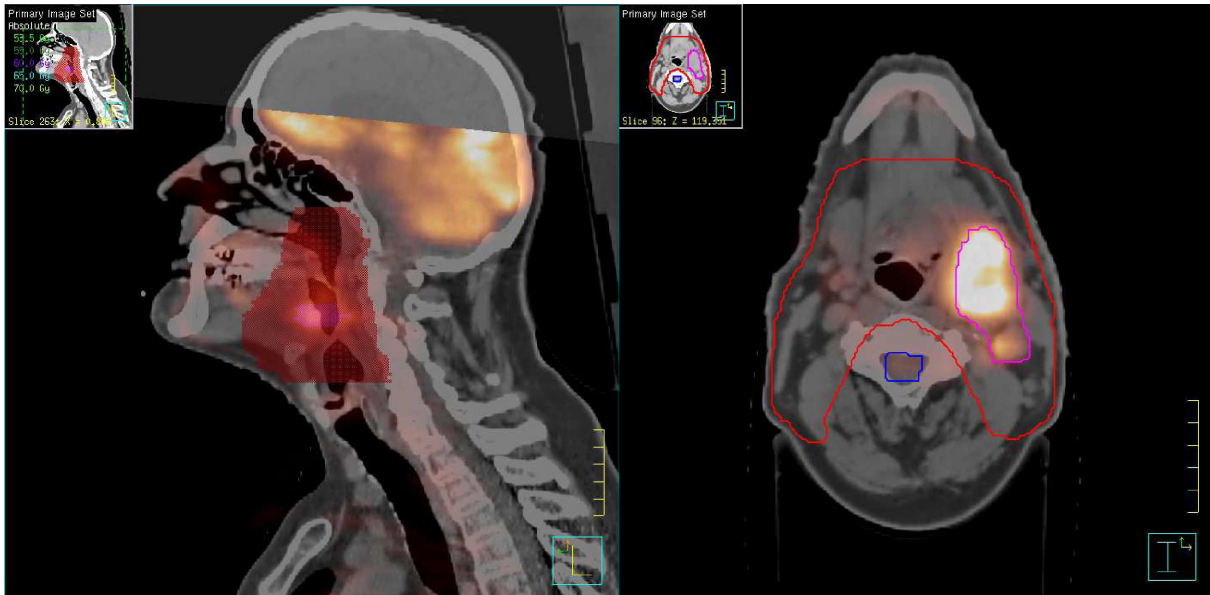


Abbildung 6.2: Konturierung der ROIs in den PET/CT-Aufnahmen. Links: laterale Ansicht. PTV (rot) und BV I (violett), rechts: inferior-posteriore Ansicht. PTV (rot), BV I (violett) und Myelon/OAR (blau). Das BV II befindet sich in einer anderen CT-Schicht, daher ist dieses hier nicht sichtbar.

6.2.1 Ergebnisse

6.2.1.1 ROI-Statistik: Mittelwert und Standardabweichung

Die mittlere erreichte Dosis in den ROIs zusammen mit der Standardabweichung (Abb. 6.3 - 6.5), die mittlere Abweichung von der jeweiligen verschriebenen Dosis in jedem ROI (Abb. 6.3) und die Maximaldosis ($D_{OAR,max}$) im OAR (Abb. 6.5) sind dargestellt.

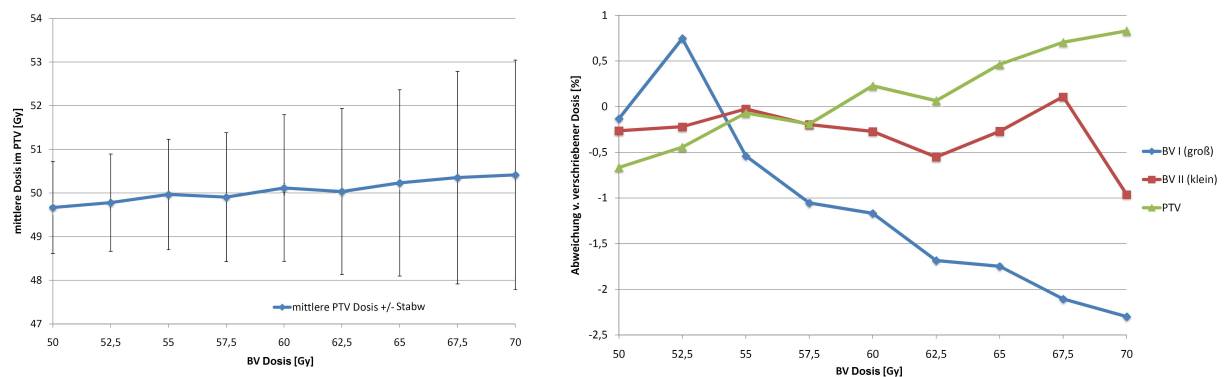


Abbildung 6.3: Mittlere Dosis im PTV (links) und relative Abweichung von der verschriebenen Dosis im PTV, BV I und BV II. Jeweils aufgetragen als Funktion der verschriebenen Dosis in den BVa. Die Fehlerbalken geben eine Standardabweichung an.

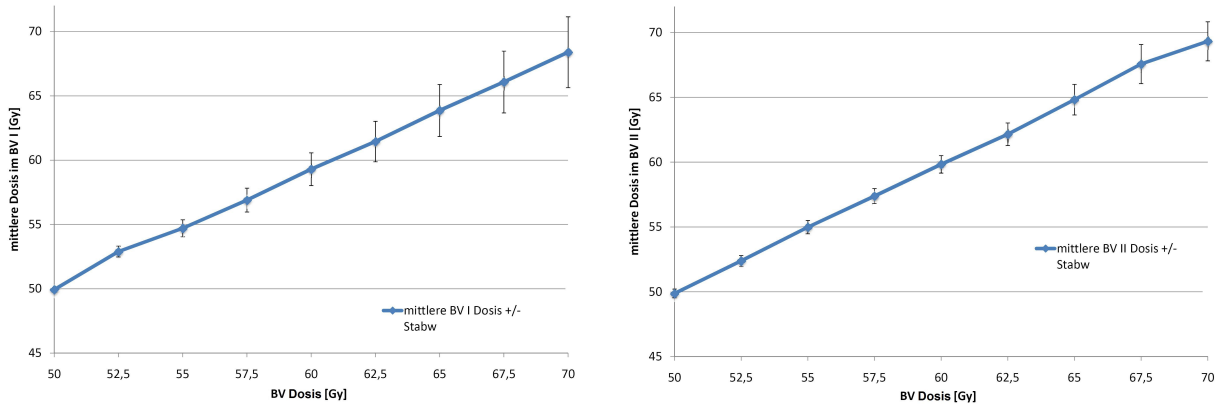


Abbildung 6.4: Mittlere Dosis im BV I (links) und BV II (rechts) als Funktion der verschriebenen Dosis in den BVa. Die Fehlerbalken geben eine Standardabweichung an. Man erkennt wiederum die zunehmende Inhomogenisierung bei höheren Dosiswerten.

	PTV	BV I (groß)	BV II (klein)	OAR (Myelon)
Volumen [cm ³]	889.69	44.23	5.37	64.70
Verhältnis BV/PTV [%]	-	4.97	0.60	7.27

Tabelle 6.1: Abmessungen der ROIs im klinischen Fallbeispiel.

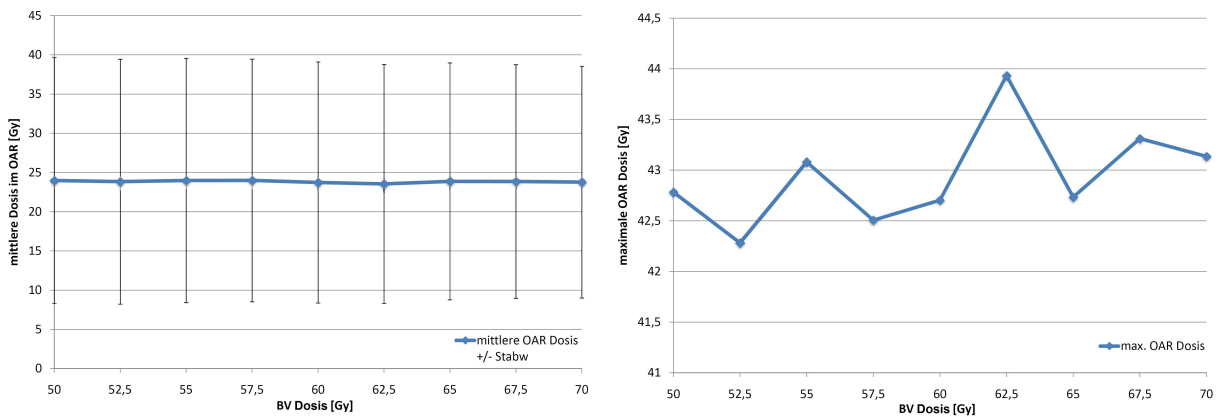


Abbildung 6.5: Mittlere Dosis im OAR (links) und $D_{OAR,max}$ (rechts) als Funktion der verschriebenen Dosis in den BVa. Die Fehlerbalken geben eine Standardabweichung an. Eine leichte Zunahme mit dem Dosis-Boost im $D_{OAR,max}$ -Wert ist zu erkennen.

Werte für die ROI-Statistik				
	PTV	BV I	BV II	OAR (Myelon)
Mittlere Abweichung [cGy]	0.21	-2.89	-0.74	-
Mittlere Abweichung [%]	0.10	-1.11	-0.29	-
σ_{mean} [Gy]	0.01	0.03	0.008	0.61
OAR: $D_{max,mean} = 42.94$ Gy (1.72 Gy/Fraktion); $D_{max,\sigma} = 0.49$ Gy				

Tabelle 6.2: Mittlere Abweichungen von der verschriebenen Dosis und mittlere Standardabweichungen im PTV, BV I, BV II & OAR. Die Werte für die mittlere Maximaldosis im OAR sind ebenfalls angegeben. Zur besseren Vergleichbarkeit zu vorherigen Ergebnissen, sind die Werte hier für eine einzelne Fraktion angegeben.

6.2.1.2 Dosisvolumenhistogramme (DVHs)

Diese wurden für das PTV, beide BVa und das OAR erstellt.

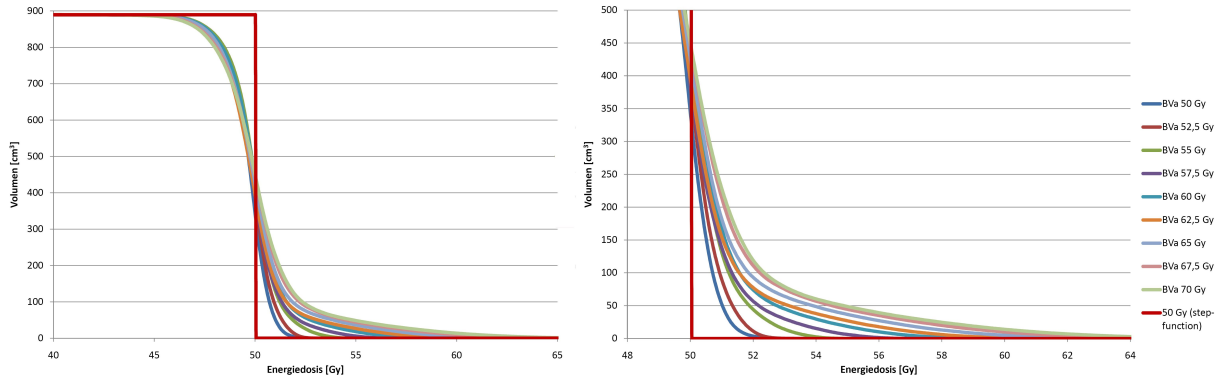


Abbildung 6.6: PTV-DVH dargestellt als $f(D_{BVa})$. Der Ausschnitt um den 50 Gy-Bereich (rechts) zeigt die Überdosierung mit zunehmender Dosis in den BVa.

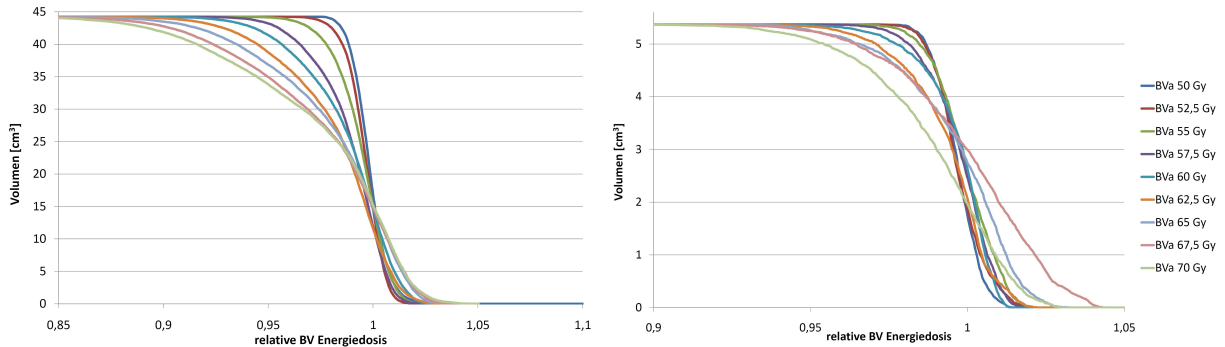


Abbildung 6.7: DVH für das BV I (links) & das BV II (rechts). Dargestellt als $f(D_{BVa})$.

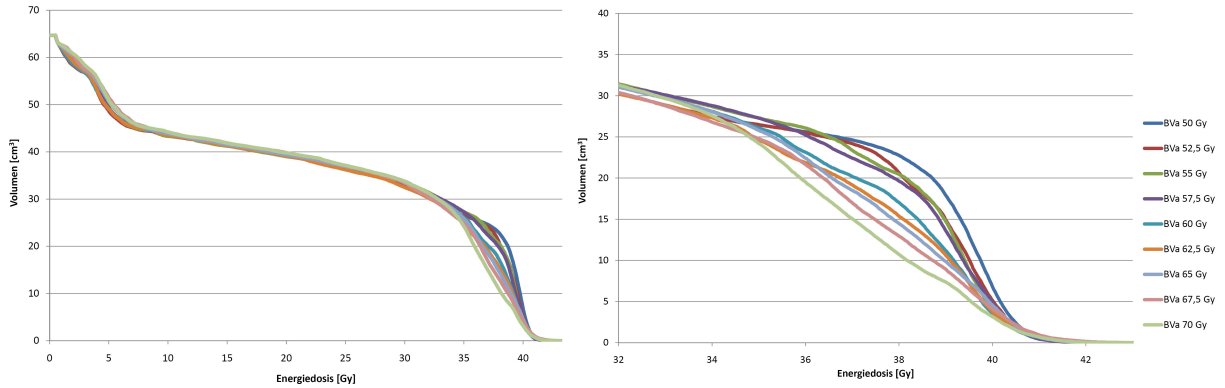


Abbildung 6.8: OAR-DVH dargestellt als $f(D_{BVa})$.

6.2.1.3 Analyse der Isodosenabdeckung

Die Isodosen-Darstellung der Ebene, in der das BV I liegt, ändert sich, je höher die verschriebene Energiedosis in den zwei BVa ist (Abb. 6.9). Man erkennt, dass vor allem das PTV nicht mehr komplett mit der 95%-Isodose ($D_{95,PTV} = 47.5$ Gy) abgedeckt ist. Neben qualitativen Aussagen wie dieser, die ja immer nur für eine Ebene gelten können, daher nicht repräsentativ für die kompletten ROIs ist, lässt sich diesselbe Isodosenabdeckungs-Analyse wie in Kapitel 4.2.4 durchführen. Die Daten der Auswertung sind in tabellarischer Form (Tab. 6.3) und in graphischer Darstellung (Abb. 6.10) wiedergegeben.

D_{BVa} [Gy]	PTV			Boost Volumen I			Boost Volumen II		
	V_{95}	V_{100}	V_{107}	V_{95}	V_{100}	V_{107}	V_{95}	V_{100}	V_{107}
50	96.16	39.30	0.001	100	39.26	0	100	33.99	0
52.5	96.33	44.27	0.003	100	34.10	0	100	35.42	0
55	96.48	49.45	0.80	99.80	34.42	0	100	48.78	0
57.5	95.58	44.09	2.47	97.74	27.49	0	100	46.73	0
60	96.17	49.85	4.12	93.79	32.87	0	99.72	49.37	0
62.5	95.07	44.79	5.04	87.58	27.00	0	99.23	40.12	0
65	95.65	47.99	6.26	83.46	34.25	0	97.98	51.25	0
67.5	94.40	50.32	7.34	79.16	33.55	0	97.67	55.88	0
70	93.82	51.00	7.69	76.52	34.60	0	94.78	36.88	0

Tabelle 6.3: V_{95} , V_{100} & V_{107} des PTV, BV I und BV II. Man erkennt keine Überdosierungen in den BVa ($V_{107} = 0$), allerdings erhebliche Tendenzen zur Underdosierung bei hohen Dosisverschreibungen ($V_{95} < 100$). Verbunden damit ist eine Überdosierung im PTV, $\approx 7\%$.

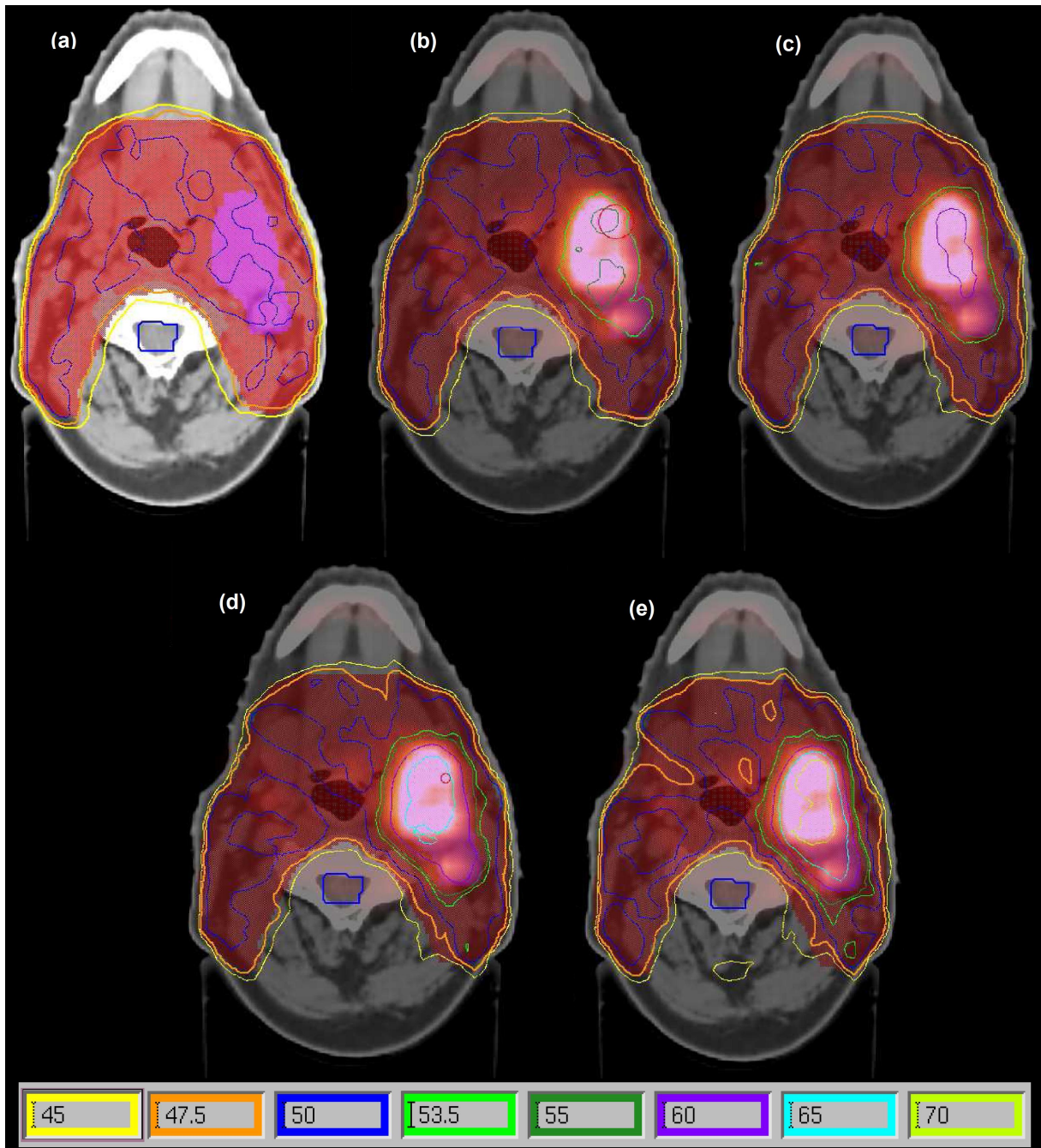


Abbildung 6.9: Isodosendarstellung für den klin. Beispielfall. Gezeigt ist die Ebene in der das PTV (rot), BV I (lila) und das OAR (blau) konturiert sind. Die Bilder entsprechen den BV-Energiedosisstufen in 5 Gy-Schritten: $D_{BV I/II} = 50 \text{ Gy}$ (a), $D_{BV I/II} = 55 \text{ Gy}$ (b), $D_{BV I/II} = 60 \text{ Gy}$ (c), $D_{BV I/II} = 65 \text{ Gy}$ (d), $E_{BV I/II} = 70 \text{ Gy}$ (e). Die Isodosenlinien entsprechen der Angabe in der Abbildung unten [in Gy].

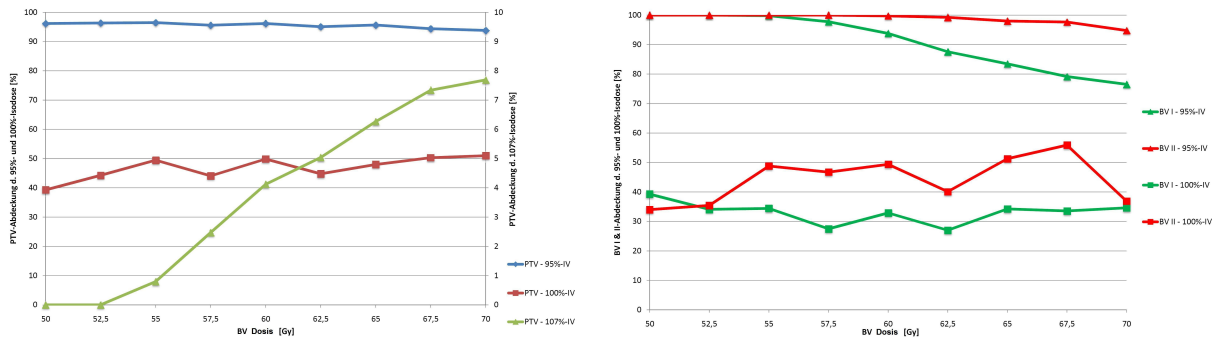


Abbildung 6.10: V_{95} , V_{100} & V_{107} des PTV, BV I und BV II. Links: Darstellung für das PTV, rechts: BV I (grün) und BV II (rot).

6.2.2 Diskussion

In diesem Beispielfall wurden zwei BVa gleichzeitig höher dosiert geplant. Aus den Ergebnissen wird deutlich, dass das kleine BV wesentlich besser durch die verschriebenen Dosen abgedeckt ist als das große BV (Abb. 6.3). Dies könnte nicht nur auf Grund der Größe sondern auch wegen der stark irregulären Form des BV I der Fall sein. Das BV II war eher kompakt und erinnert an die Form einer Kugel während das BV I im höchsten Ausmaße konvex war. Während das PTV bei höheren Dosen in den BVa im Mittel mehr Dosis als verschrieben erhält, wird vor allem das BV I nicht befriedigend abgedeckt. Eine Inhomogenisierung (höhere Standardabweichung bei höherer D_{BVa}) ist bei allen ROIs zu erkennen. Das OAR wird in allen Boost-Stufen höchstgradig inhomogen bestrahlt. Ebenso erwähnenswert ist die Zunahme der maximalen Dosis im OAR, hier werden, bei höchster Dosis-Booststufe, maximal 42.94 Gy erreicht.

Die Ergebnisse aus den DVHs und der Analyse der Isodosen-Abdeckung in den ROIs spiegeln die Resultate des Kapitels 4 wieder. Das PTV wird bei hoher Dosisverschreibung in den BVa partiell (hauptsächlich im Bereich um die BVa) überdosiert (bis zu 7.7%). Auffallend ist, dass die Abdeckung mit der 95% Isodose schon im Standardplan (ganzes PTV erhält 50 Gy) nicht konform mit der PTV-Geometrie ist. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass das gezeichnete PTV keinen Idealfall mehr darstellt. Schließlich ist das PTV nur in einigen aufeinanderfolgenden CT-Schnitten hufeisenförmig. So ist dieses u.a. in manchen CT-Schnitten sogar zweigeteilt. In Tabelle 6.4 erkennt man die bereits angesprochene Problematik mit der Größe des BV I. Ab einer verschriebenen Dosis von 62.5 Gy sind im BV I mehr als 10% des Volumens unterdosiert (knapp 25% bei 70 Gy). Die Dosisverteilung im BV II entspricht hingegen eher der Verschreibung.

Man erkennt, dass das Verlassen von idealisierten Arealen (Zylinder- bzw. Hufeisengeometrie, kugelförmiges BV) hin zu realen Geometrien einen enormen Unterschied in den Ergebnissen liefert. Im Allgemeinen werden die in den simulierten Arealen erkennbaren Tendenzen verstärkt

(z.B. Unterdosierung im BV, Überdosierung im PTV). Ebenso ist anzumerken, dass die Zunahme der Maximaldosis im OAR nicht dramatisch zu bewerten ist - der Grenzwert (45 Gy) wurde nie erreicht. Die Hinzunahme weiterer OARs wäre für zukünftige Untersuchungen empfehlenswert.

6.3 Messtechnische Verifikation

Die Liste der verwendeten Geräte und der Messaufbau ist dem Kapitel 5.1 zu entnehmen. Die Durchführung der Messung erfolgte nach dem selben bereits beschriebenen Prinzip.

6.3.1 Ergebnisse

Für diesen klinischen Beispielfall wurde für fünf Pläne eine IMRT-Qualitätssicherung durchgeführt (15 Ionisationskammer- und 5 Filmmessungen).

6.3.1.1 Ionisationskammerdosimetrie

Die Gesamtübersicht über die hier durchgeführten Messungen (Abb. 6.11) sowie eine Felderabhängige Darstellung der absoluten Abweichung von den Planungswerten. Die hier durchgeführten Kammermessungen wurden bereits in der Gesamtübersicht aller Ionisationsmessungen (Abb. 5.3) verwendet. In der Auswertung in diesem Abschnitt gehen allerdings nur die Werte des klinischen Beispielfalls ein - so kann der klinische Beispielfall für sich alleine ebenfalls ausgewertet werden. Die mittlere Abweichung ergibt sich zu $\Delta_{mean} = 1.86 \text{ cGy}$ (1.36%) mit $\sigma_{\Delta} = 1.17 \text{ cGy}$ (0.9%).

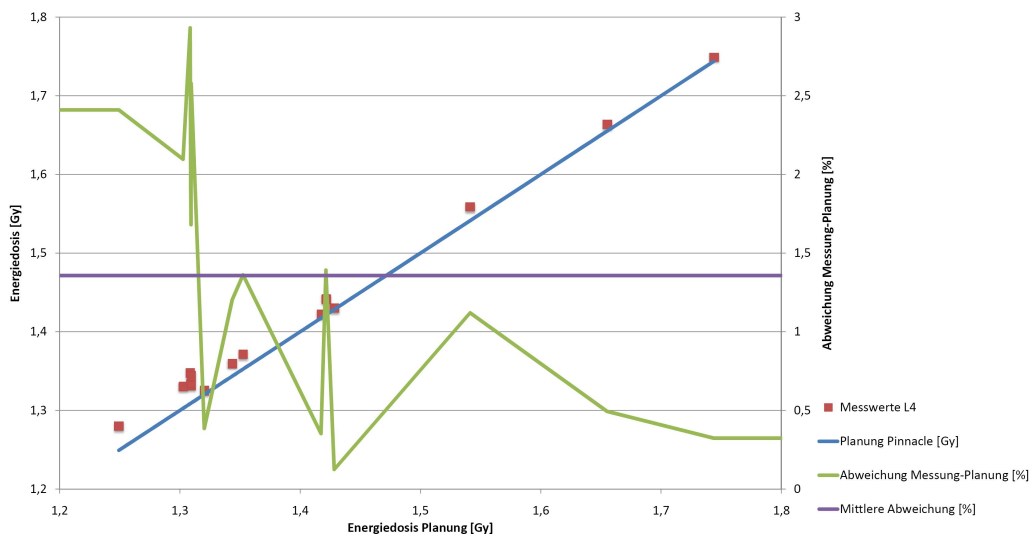


Abbildung 6.11: Gesamtübersicht der Ionisationskammermessungen im klinischen Beispielfall. $\Delta_{mean} = 1.86 \text{ cGy}$ (1.36%) mit $\sigma_{\Delta} = 1.17 \text{ cGy}$ (0.9%).

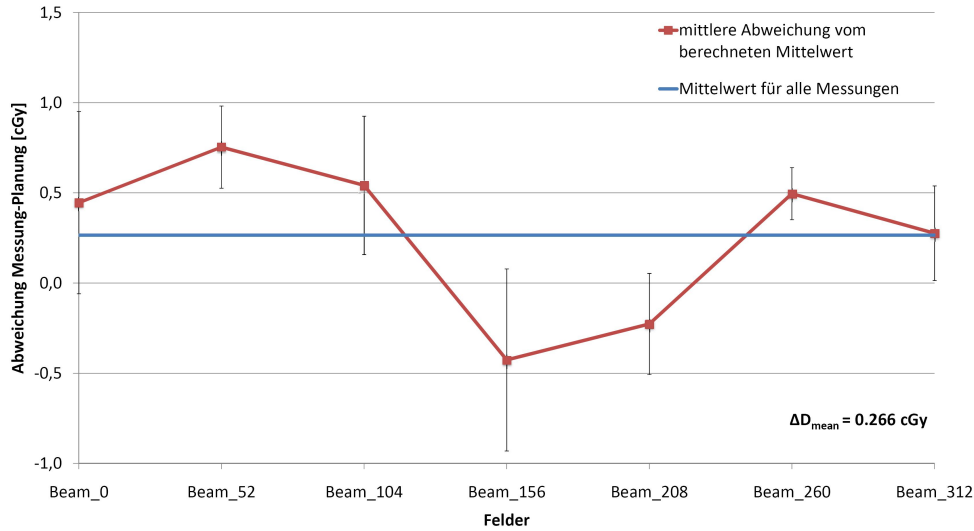


Abbildung 6.12: Feld-abhängige Abweichung zwischen Planung und Messung für den klinischen Fall: $\Delta_{mean} = 0.266$ cGy/Feld. Die Fehlerbalken entsprechen einer Standardabweichung.

6.3.1.2 Filmdosimetrie

Die Werte der fünf durchgeführten filmdosimetrischen Messungen sind in Tabelle 6.4 enthalten. Die hier durchgeführten Filmauswertungen wurden bereits in der Gesamtübersicht aller Messungen (Tab. 5.3) verwendet. In der folgenden Tabelle sind allerdings nur nur die Werte des klinischen Beispielfalls enthalten. Die mittlere Abweichung beträgt $\Delta_{mean} = 1.22$ cGy (Median 1.66 cGy) mit einer Standardabweichung von $\Delta_{\sigma} = 1.81$ cGy ($\sigma_{Median} = 1.979$ cGy). Im Mittel verletzen 1.98% der Bildpunkte das γ -Kriterium. Dies stellt einen wesentlich höheren Wert dar, als bei der ZG und HG erreicht wurde.

Nr.	Mittelwert [cGy]	Median [cGy]	Anteil ($\gamma > 1$)
1	1.79	2.33	0.919
2	-0.39	0.02	1.747
3	-0.19	0.36	1.483
4	0.81	1.22	0.405
5	4.06	4.39	5.343

Gesamt	Mittelwert [cGy]	Median [cGy]	Anteil ($\gamma > 1$)
Δ_{mean}	1.22	1.66	1.979
Δ_{σ}	1.81	1.77	1.95

Tabelle 6.4: Filmauswertung für den klinischen Beispielfall. Die zweite (dritte) Spalte gibt den Mittelwert (Median) und die vierte Spalte den Anteil der Bildpunkte in %, die das γ -Kriterium verletzen an. Des weiteren sind noch Mittelwert (Δ_{mean}) und Standardabweichung (Δ_{σ}) gegeben.

6.3.2 Allgemeine Diskussion zur Messung

Siehe Kapitel 5.2.3.

6.4 Diskussion zum Vergleich Planung/Messung

Die auftretenden Differenzen zwischen Messung und Planung sind in ihrer Höhe ähnlich den Simulationen und Messungen aus Kapitel 4 & 5. Aus den ionisationsdosimetrischen Messungen geht eine mittlere Abweichung von 1.86 cGy (1.36%) mit einer Standardabweichung von $\sigma_{\Delta} = 1.17$ cGy (0.90%), hervor. Das bedeutet, dass die Messwerte größer sind als die Planungswerte. Eine mittlere Abweichung von 1.22 cGy (Median 1.66 cGy) mit einer Standardabweichung von $\sigma_{\Delta} = 1.81$ cGy (1.77 cGy) und einem mittleren Anteil von 1.98% der Bildpunkte, die das γ -Kriterium verletzen, ist das Ergebnis der Filmdosimetrie. Simulationsbezogene Tendenzen, die sich schon bei der ZG und HG erkennen ließen, also z.B. Inhomogenisierung in der Dosisabdeckung aller ROIs, Überdosierungen im PTV sowie Unterdosierungen in den BVa, traten hier verstärkt auf. Erklärbar ist dies durch die Verwendung eines realen CT-Datensatzes (unterschiedliche Dichtewerte, kein Phantom mehr) und die stark irregulären Formen der ROIs (PTV wie auch BVa). Insgesamt ist die Abweichung aber auch hier innerhalb der tolerierbaren 3%. Die planungs- und simulationsbezogene Auswertung der Ergebnisse bildete bereits die Diskussionsgrundlage in Kapitel 6.2.2 und werden hier nicht mehr erwähnt. Wenn es rein um die durchgeführten Qualitätssicherungen geht, so sind die fünf messtechnisch überprüften Pläne anzunehmen und wären im klinischen Alltag zur Bestrahlung freigegeben.

Kapitel 7

Zusammenfassung und kritische Reflexion

Im Rahmen dieser Masterarbeit sollte eine Machbarkeitsstudie zur Applikation der Dose-Painting-Technik durchgeführt werden. In erster Linie ging es darum mittels Anwendung verschiedener Auswertemethoden die Grenzen einer Dosis-Eskalation in einem bzw. zwei Subvolumen des PTV zu erarbeiten. Dazu wurden simulierte Areale in einem Festkörperphantom erstellt und im Rahmen einer 7 Feld-IMRT-Bestrahlungstechnik, unter Veränderung der Parameter Durchmesser und Dosisverschreibung des Boost Volumens (BV), zahlreiche Bestrahlungspläne erstellt. Für ausgewählte Pläne wurde an einem Linearbeschleuniger die Qualitätssicherung durchgeführt. Die mögliche Implementation im klinischen Alltag zeigt ein Anwendungsbeispiel auf.

Im Rahmen der zahlreichen Simulationen konnte gezeigt werden, dass die Einbeziehung eines höher zu dosierenden Subvolumens in die IMRT-Planung möglich ist. Die im Mittel erreichten Werte in den ROIs entsprechen den ihnen verschriebenen Dosen. Eine zunehmende Inhomogenisierung ist allerdings in allen Regionen mit zunehmender Boost-Dosis festzustellen. Dies spiegelt sich in der durchgeführten DVH-Analyse wieder. Bei sehr hohen Boost-Dosen kommt es zu partiellen Überdosierungen im PTV (bis zu 7%) während hingegen das BV nicht mehr vollständig durch die 95%-Isodose abgedeckt ist. Laut ICRU-Richtlinien [35] sollte dies der Bereich sein in dem die verschriebene Dosis zu applizieren ist. Die zwei erwähnten Phänomene, im Allgemeinen kann man von zunehmender Inhomogenisierung in der Dosisabdeckung sprechen, weisen eine gleich geartete Abhängigkeit von der Größe bzw. der Dosisverschreibung des BVs auf. Allgemein gültige und quantitativ erfassbare Kriterien, um genau festzustellen in welchen Größen- und Dosisbereichen man in der Planung der Dosepainting-Technik an „Grenzen“ (Unter-, Überdosierungen, zu hohe Dosen in Risikoorganen, etc.) stößt, sind allerdings schwer zu erstellen - qualitative Richtlinien wurden allerdings in dieser Studie erarbeitet. Zusätzlich spielt (wo angenommen) die im OAR deponierte Dosis eine entscheidende Rolle. Eine Abnahme der mittleren

Dosis ist in Abhängigkeit der Boost Volumen Dosis erkennbar. Gleichzeitig ist eine leichte Zunahme der maximal im OAR erreichten Dosis $D_{max,OAR}$, verbunden mit einer zunehmenden Inhomogenisierung in der Dosisverteilung erkennbar.

Die IMRT-Qualitätssicherung (messtechnische Verifikation am Linearbeschleuniger) zeigt, basierend auf Daten der durchgeführten Ionisationskammer- und Filmmessungen, dass die gemessenen Werte zwar stets größer sind als die Planungswerte, die Abweichung im Mittel $< 3\%$ ist.

Beispielhaft konnte an Hand eines Patientendatensatzes gezeigt werden, dass sich die Technik auch auf Basis realer PET/CT-Datensätze realisieren lässt. Ab gewissen Dosisverschreibungen in den PET-aktiven Volumina ($\approx 65 \text{ Gy}$) werden Teile des PTV über- und beträchtliche Anteile des Boost Volumens unterdosiert. Der zweite Aspekt trifft eher auf größere Subvolumina zu. Messtechnische Überprüfung ergibt Abweichungen, die innerhalb des zu tolerierenden Bereichs liegen.

Eine Erweiterung der Studie wäre im Hinblick auf höhere Dosen im BV möglich. Ein Boost von 2 auf 2.5 Gy bedeutet eine Erhöhung um 25%. Diese würde, wenn man 25 Fraktionen annimmt, die Dosis im BV von 50 Gy auf 62.5 Gy erhöhen. Im klinischen Fall wurde ja bereits die Dosis bis 70 Gy erhöht (2.8 Gy/Fraktion). Allerdings muss man sich die Frage stellen, in wieweit eine so hohe Dosiserhöhung sinnbehaftet ist. In Abbildung 2.7 ist ersichtlich, dass ein Boost auf 3 Gy/Fraktion keine wesentlich höhere Tumorkontrollwahrscheinlichkeit nach sich zieht, als ein Boost auf lediglich 2.4 Gy/Fraktion. Ausgehend von den hier erarbeiteten Resultaten wäre eine weitere andenkbare Erweiterung, eine große Anzahl an realen Patientendatensätzen zu verwenden um die klinische Realisation der Dose-Painting-Technik aufzuzeigen. Da die einzelnen Feldsegmente in der IMRT mit Hilfe des MLC moduliert werden, ist dieser an der Stelle auch zu erwähnen. Die Frage der Realisation mit MLCs anderer Bauart (mehr/weniger Lamellen, andere Lamellenbreite) lässt sich an dieser Stelle nicht beantworten. Die hier gewonnenen Ergebnisse basieren auf der in Kapitel 5 beschriebenen Geräteliste. Die Planung und Messung mit mehr als sieben Feldern oder die Veränderung der Anzahl der Segmente pro Gantry-Position, um ein vielleicht besseres Ergebnis zu erzielen, ist andenkbar (wurde hier mit 25 beschränkt).

Abschließend sollte erneut auf die einzelnen Schritte zur Implementierung in klinischen Alltag (Abb. 2.6) eingegangen werden. Um eine adaptierte Strahlentherapie im Rahmen der Dose-Painting-Technik durchführen zu können, müssen alle angeführten Teilaspekte beherrscht werden. Themen, wie die Frage Stabilität der PET-Aufnahmen, die Einführung einer allgemein gültigen Quantifizierung von PET-Daten, erweiterte Qualitätssicherungsmaßnahmen aber auch die PET-Voxel-basierte Dosepainting-Technik, müssen weiter erforscht und analysiert werden. Ebenso bilden groß angelegte klinische Studien ein unerlässliches Fundament für die Implementierung im klinischen Alltag [43].

Abbildungsverzeichnis

2.1	Darstellung der wichtigsten relativen Anteile der Photonen-Wechselwirkungs- wahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Photonenenergie und Ordnungszahl des Absorbers als Flächendiagramm	10
2.2	Skizze zur Zielvolumendefinition in der Strahlentherapie	14
2.3	Prinzipieller Aufbau eines LINACs	15
2.4	Typischer Strahlerkopf eines LINAC	15
2.5	3D-CRT und IMRT. Links: Vorwärts-Planung mit anfänglich homogenen Feldern und Keilen, rechts: Inverse Planung mittels 8-Feld-IMRT [6].	21
2.6	Die einzelnen Schritte zur Implementierung der Dose-Painting-Technik: vom PET-Bild (<i>molecular imaging</i>) zur Anwendung der Technik (<i>adapted RT</i>) [44].	24
2.7	Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) vs. Hypoxie-Anteil bzw. Dosis Boost/Fraktion	25
2.8	Histogramm zum Sauerstoffversorgungs-Status innerhalb eines ROIs (rot)	26
2.9	Darstellung zur Voxel-Intensitäts-basierten IMRT	27
2.10	TCP & NTCP vs. Dosis: das therapeutische Fenster zur Behandlung in der kurativen Strahlentherapie (modifiziert nach Holthusen, 1936 [18])	29
4.1	Das Plattenphantom MEDTEC-IMRT/QA	35
4.2	CT-Scan des MEDTEC-Phantoms mit eingezeichnetem PTV und den Boost Volumina (BVa, kreisrunde farbige Substrukturen). Links: Zylindergeometrie mit zwei BVa, Mitte: Hufeisengeometrie mit zwei BVa, rechts: Hufeisengeometrie mit einem BV	36
4.3	Darstellung des zylindergeometrischen Areal (ZG)	38
4.4	Darstellung des hufeisengeometrischen Areal (HG)	39
4.5	Beispiel eines Dosisquerprofils in der ZG	40
4.6	Beispiel eines Dosisquerprofils in der HG	41
4.7	ZG - Differenz zwischen verschriebener und im PTV deponierter Dosis. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).	42

4.8	ZG - Standardabweichung für die Dosisverteilung im PTV. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).	42
4.9	ZG - Differenz zwischen verschriebener und im BV deponierter Dosis. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).	42
4.10	ZG - Standardabweichung für die Dosisverteilung im BV. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).	43
4.11	HG - Differenz zwischen verschriebener und im PTV deponierter Dosis. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).	43
4.12	HG - Standardabweichung für die Dosisverteilung im PTV. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).	43
4.13	HG - Differenz zwischen verschriebener und im BV deponierter Dosis. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).	44
4.14	HG - Standardabweichung für die Dosisverteilung im BV. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).	44
4.15	HG - Dosismittelwerte D_{mean} im OAR. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).	44
4.16	HG - Standardabweichung für die Dosisverteilung im OAR. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).	45
4.17	HG - Maximaldosis (D_{max}) für die Dosisverteilung im OAR. Als $f(D_{BV})$ (links) und als $f(d_{BV})$ (rechts).	45
4.18	PTV-DVH für die ZG ($d_{BV} = 2$ cm) für alle Boost-Stufen (2 - 2.5 Gy). Links: DVH, rechts: Ausschnitt um den 2 Gy-Bereich. Die ideale (homogene) Dosisverteilung ist als <i>step-function</i> (rot) eingezeichnet.	46
4.19	PTV-DVH für die ZG ($d_{BV} = 3.2$ cm) für alle Boost-Stufen (2 - 2.5 Gy). Links: DVH, rechts: Ausschnitt um den 2 Gy-Bereich. Die ideale (homogene) Dosisverteilung ist als <i>step-function</i> (rot) eingezeichnet.	46
4.20	BV-DVH für die ZG für alle Boost-Stufen (2 - 2.5 Gy). Links: $d_{BV} = 2$ cm, rechts: $d_{BV} = 3.2$ cm.	47
4.21	PTV-DVH für die ZG für alle $d_{BV} = 1.3-3.2$ cm. Links: $D_{BV} = 2$ Gy, rechts: $D_{BV} = 2.5$ Gy	47
4.22	BV-DVH für die ZG für alle $d_{BV} = 1.3-3.2$ cm. Links: $D_{BV} = 2$ Gy, rechts: $D_{BV} = 2.5$ Gy	47
4.23	PTV-DVH für die HG ($d_{BV} = 2.5$ cm) für alle Boost-Stufen (2 - 2.5 Gy). Links: PTV, rechts: Ausschnitt um den 2 Gy-Bereich	48
4.24	DVHs für die HG ($d_{BV} = 2.5$ cm) für alle Boost-Stufen (2 - 2.5 Gy). Links: für das BV, rechts: für das OAR.	48
4.25	PTV-DVH für die HG ($d_{BV} = 5$ cm) für alle Boost-Stufen (2 - 2.5 Gy). Links: PTV, rechts: Ausschnitt um den 2 Gy-Bereich	48

4.26 DVHs für die HG ($d_{BV} = 5$ cm) für alle Boost-Stufen (2 - 2.5 Gy). Links: für das BV, rechts: für das OAR.	49
4.27 PTV-DVH für die HG für alle $d_{BV} = 0.5-5$ cm. Links: $D_{BV} = 2$ Gy, rechts: $D_{BV} = 2.5$ Gy	49
4.28 BV-DVH für die HG für alle $d_{BV} = 0.5 - 5$ cm. Links: $D_{BV} = 2$ Gy, rechts: $D_{BV} = 2.5$ Gy	49
4.29 OAR-DVH für die HG für alle $d_{BV} = 0.5 - 5$ cm. Links: $D_{BV} = 2$ Gy, rechts: $D_{BV} = 2.5$ Gy.	50
4.30 Auswertung eines DVHs zur Isodosenabdeckung.	50
4.31 V_{107} für das PTV in der ZG. Links: als $f(d_{BV})$, rechts: als $f(D_{BV})$	52
4.32 V_{100} für das BV in der ZG. Links: als $f(d_{BV})$, rechts: als $f(E_{BV})$	52
4.33 V_{107} für das PTV in der HG. Links: als $f(d_{BV})$, rechts: als $f(D_{BV})$	53
4.34 V_{95} für das BV in der HG. Links: als $f(d_{BV})$, rechts: als $f(D_{BV})$	53
4.35 V_{100} für das BV in der HG. Links: als $f(d_{BV})$, rechts: als $f(D_{BV})$	53
5.1 Das MEDTEC Phantom mit radiographischem Film und Schlauchkammer	60
5.2 Das Mess-Setup am LINAC	61
5.3 Gesamtübersicht zu den Messungen in der Ionisationskammerdosimetrie	63
5.4 Felder-abhängige Abweichung zwischen Planung und Messung für alle Ionisationskammermessungen	63
5.5 Benutzeroberfläche des IDL-Programms „imrt-gui“	65
5.6 Beispiel eines digitalisierten Films in der HG mit $d_{BV} = 5$ cm	66
6.1 Beispiel einer PET/CT-Aufnahme	71
6.2 Konturierung der ROIs in den PET/CT-Aufnahmen	72
6.3 Mittlere Dosis im PTV (links) und relative Abweichung von der verschriebenen Dosis im PTV, BV I und BV II	72
6.4 Mittlere Dosis im BV I (links) und BV II (rechts) als Funktion der verschriebenen Dosis in den BVa	73
6.5 Mittlere Dosis im OAR (links) und $D_{OAR,max}$ (rechts) als Funktion der verschriebenen Dosis in den BVa	73
6.6 PTV-DVH dargestellt als $f(D_{BVa})$	74
6.7 DVHs der zwei Boost Volumina	74
6.8 DHV des OARs	75
6.9 Isodosendarstellung für den klin. Beispielfall	76
6.10 V_{95} , V_{100} & V_{107} des PTV, BV I und BV II	77
6.11 Gesamtübersicht der Ionisationskammermessungen im klinischen Beispielfall	78
6.12 Felder-abhängige Abweichung zwischen Planung und Messung für alle Ionisationskammermessungen im klinischen Beispielfall	79

Tabellenverzeichnis

2.1	Photonen-Wechselwirkungskoeffizienten und ihre Abhängigkeit von Photonenenergie, Ordnungszahl und Massenzahl des Absorbers	10
4.1	Constraints für die ROIs (pro Fraktion)	37
4.2	Größenangaben zu PTV und BV in der ZG	37
4.3	Größenangaben zu PTV, BV und OAR in der HG	37
4.4	Angabe der 95%-, 100%- & 107%-Dosiswerte für die in den Simulationen verschriebenen Standard-Dosen D_p in Gy	51
4.5	PTV-Volums-Abdeckung der 95%-, 100%- und 107%-Isodose. Für alle BV-Größen (1.3-3.2 cm) gegeben, jeweils für alle BV-Booststufen	51
4.6	BV-Volums-Abdeckung [%] der 95%-, 100%- und 107%-Isodose. Daten sind für alle BV-Größen (1.3 - 3.2 cm) gegeben, jeweils für alle BV-Boost-Stufen.	56
4.7	PTV- V_{95} in der HG. Daten sind für alle BV-Größen (0.5 - 5 cm) gegeben, jeweils für alle BV-Boost-Stufen.	56
4.8	PTV- V_{100} in der HG. Daten sind für alle BV-Größen (0.5 - 5 cm) gegeben, jeweils für alle BV-Boost-Stufen.	56
4.9	PTV- V_{107} in der HG. Daten sind für alle BV-Größen (0.5 - 5 cm) gegeben, jeweils für alle BV-Boost-Stufen.	57
4.10	BV- V_{95} in der HG. Daten sind für alle BV-Größen (0.5 - 5 cm) gegeben, jeweils für alle BV-Boost-Stufen.	57
4.11	BV- V_{100} in der HG. Daten sind für alle BV-Größen (0.5 - 5 cm) gegeben, jeweils für alle BV-Boost-Stufen.	57
5.1	Ergebnisse der Ionisationskammermessungen (Teil I)	64
5.2	Ergebnisse der Ionisationskammermessungen (Teil II)	65
5.3	Ergebnisse der Filmdosimetrie	67
6.1	Abmessungen der ROIs im klinischen Fallbeispiel.	73
6.2	Mittlere Abweichungen von der verschriebenen Dosis und mittlere Standardabweichungen im PTV, BV I, BV II & OAR	74

6.3	V_{95} , V_{100} & V_{107} des PTV, BV I und BV II im klinischen Beispielfall	75
6.4	Ergebnisse der Filmdosimetrie im klinischen Beispielfall	79
A.1	Verifikation eines ZG-Plans mit $D_{BV} = 2$ Gy ($d_{BV} = 2$ cm) mit einer Ionisationskammer (Schlauchkammer: 31010-1276)	94
A.2	Verifikation eines HG-Plans mit $D_{BV} = 2.5$ Gy ($d_{BV} = 3$ cm) mit drei Ionisationskammern (Schlauchkammern: 31010-1276, 31010-1254 und Diamantdetektor) .	95

Literaturverzeichnis

- [1] A. Ahnesjö. Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Med. Phys.*, 16(4):577–592, 1989.
- [2] M. Alber, F. Paulsen, S.M. Eschmann, and H.J. Machulla. On biologically conformal boost dose optimization. *Phys. Med. Biol.*, 48:N31–N35, 2003.
- [3] Howard I. Amols, C. Clifton Ling, and Steven A. Leibel. Overview of the IMRT process. In *A practical guide to intensity-modulated radiation therapy*. Medical Physics Publishing, Madison, Wisconsin, 2003.
- [4] S.M. Bentzen. Theragnostic imaging for radiatin oncology: dose-painting by numbers. *Lancet Oncol.*, 6:112–117, 2005.
- [5] K.S. Chao, W.R. Bosch, S. Mutic, et al. A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance: Cu-ATSM-guided IMRT. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 49, No. 4:1171–1182, 2001.
- [6] K.Y. Cheung. Intensity modulated radiotherapy: advantages, limitations and future developments. *Biomedical Imaging and Intervention Journal*, 2(1):e19, 2006
URL: <http://www.bijj.org/2006/1/e19/>, [23/11/2010].
- [7] P. Dirix, V. Vandecaveye, F. De Keyzer, et al. Dose Painting in Radiotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Value of Repeated Functional Imaging with ^{18}F -FDG PET, ^{18}F -Fluoromisonidazole PET, Diffusion-Weighted MRI, and Dynamic Contrast-Enhanced MRI. *The Journal of Nuclear Medicine*, 50(7):1020–1027, 2009.
- [8] J. Dobbs, A. Barrett, and D. Ash. *Practical radiotherapy planning*. Arnold, London, 3rd edition, 1999.
- [9] J.G. Douglas, K.J. Stelzer, D.A. Mankoff, et al. [F-18]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for targeting radiation dose escalation for patients with glioblastoma multiforme: Clinical outcomes and patterns of failure. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 64, No. 3:886–891, 2006.

- [10] R.E. Drzymala, R. Mohan, L. Brewster, et al. Dose-volume histograms. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 21(1):71–78, 1991.
- [11] M. Flitsch. *Einfluss der Positionierungsgenauigkeit des Multi-Leaf-Kollimators auf die intensitäts-modulierte Strahlentherapie*. Diplomarbeit, TU Graz, 2007.
- [12] J.M. Galvin and W. de Neve. Intensity modulating and other radiation therapy devices for dose painting. *Journal of clinical oncology*, Vol. 25, No. 8, 2007.
- [13] G. Goretzki. *Medizinische Strahlenkunde: Physikalisch-technische Grundlagen*. Urban & Fischer, München, 2. Auflage, 2004.
- [14] A.-L. Grosu, M. Piert, W.A. Weber, et al. Positron emission tomography for radiation treatment planning. *Strahlentherapie und Onkologie*, 181:483–499, 2005.
- [15] A.-L. Grosu, M. Souvatzoglou, B. Röper, et al. Hypoxia imaging with FAZA-PET and theoretical considerations with regard to dose painting for individualization of radiotherapy in patients with head and neck cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 69, No. 2:541–551, 2007.
- [16] M. Hatt, C. Cheze le Rest, P. Descourt, et al. Accurate automatic delineation of heterogeneous functional volumes in positron emission tomography for oncology applications. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 77(1):301–308, 2010.
- [17] T. Herrmann and M. Baumann. *Klinische Strahlenbiologie: kurz und bündig*. G. Fischer, Jena, 3. Auflage, 1997.
- [18] H. Holthusen. Erfahrungen über die Verträglichkeitsgrenze für Röntgenstrahlen und deren Nutzenanwendung zur Verhütung von Schäden. *Strahlentherapie und Onkologie*, 57:254–268, 1936.
- [19] Faiz M. Khan. *The Physics of radiation therapy*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 3rd edition, 2003.
- [20] Y. Kim and W.A. Thomé. Is it beneficial to selectively boost high-risk tumor subvolumes? a comparison of selectively boosting high-risk tumor subvolumes versus homogeneous dose escalation of the entire tumor based on equivalent eud plans. *Acta Oncol.*, Vol. 47, No. 5:906–916, 2008.
- [21] J.P. Kirkpatrick, L.I. Cárdenas-Navia, and M.W. Dewhirst. Predicting the effect of temporal variations in pO_2 on tumor radiosensitivity. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 59, No. 3:822–833, 2004.
- [22] H. Krieger. *Strahlungsquellen für Medizin und Technik*. Teubner Verlag, Wiesbaden, 2005.

- [23] H. Krieger. *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*. Teubner Verlag, Wiesbaden, 2. Auflage, 2007.
- [24] M.G. Krukemeyer and W. Wagner. *Strahlenmedizin: ein Leitfaden für den Praktiker*. de Gruyter, Berlin, 2004.
- [25] N.Y. Lee, J. Mechalakos, S. Nehmeh, et al. Fluorine-18-labeled fluoromisonidazole positron emission and computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: A feasibility study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 70, No. 1:2–13, 2008.
- [26] Z. Lin, J. Mechalakos, S. Nehmeh, et al. The influence of changes in tumor hypoxia on dose-painting treatment plans based on ^{18}F -FMISO positron emission tomography. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 70, No. 4:1219–1228, 2008.
- [27] C.C. Ling, J. Humm, S. Larson, et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47(3):551–60, 2000.
- [28] F. Lohr and F. Wenz. *Strahlentherapie kompakt*. Elsevier, München, 2. Auflage, 2007.
- [29] D.A. Low, W.B. Harms, S. Mutic, and J.A. Purdy. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys*, 25:656–661, 1998.
- [30] I. Madani, W. Duthoy, C. Derie, W. De Gerssem, et al. Positron emission tomography-guided, focal-dose escalation using intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 68, No. 1:126–135, 2007.
- [31] R. Mini. Medizinische Physik I. *ETH Zürich Vorlesungsskriptum*, HS 2007/08, URL: http://www.ams.unibe.ch/AMS_online/ams_lehre_unterl.html, [16/11/2010].
- [32] U. Nestle, W. Weber, M. Hentschel, and A.-L. Grosu. Biological imaging in radiation therapy: role of positron emission tomography. *Phys. Med. Biol.*, 54(1):R1–R25, 2009.
- [33] S.F. Petit, A. Dekker, R. Seigneuric, et al. Intra-voxel heterogeneity influences the dose prescription for dose-painting with radiotherapy: a modelling study. *Phys. Med. Biol.*, 54:2179–2196, 2009.
- [34] R.A. Popple, R. Ove, and S. Shen. Tumor control probability for selective boosting of hypoxic subvolumes, including the effect of reoxygenation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 54, No. 3:921–927, 2002.
- [35] Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. *Report 50, International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU)*. 1993.

- [36] H. Rabitsch. Health physics: Biokinetik und biologische wirkungen radioaktiver stoffe. *TU Graz Vorlesungsskriptum*, SS 2005.
- [37] E. Richter and T. Feyerabend. *Grundlagen der Strahlentherapie*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2. Auflage, 2002.
- [38] M. Rickhey. *Entwicklung einer biologisch adaptierten intensitätsmodulierten Strahlentherapieplanung auf der Basis molekularbiologischer Bildgebungsverfahren*. Dissertation, Universität Regensburg, 2008.
- [39] ÖNORM S5234-3. Klinische Dosimetrie - Ionisationskammerdosimetrie. *Österreichisches Normierungsinstitut*, 2001.
- [40] R. Sauer. *Strahlentherapie und Onkologie*. Urban & Fischer Verlag, München, 5. Auflage, 2010.
- [41] T.D. Solberg, N. Agazaryan, B.W. Goss, M. Dahlbom, and S.P. Lee. A feasibility study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography targeting and simultaneous integrated boost for intensity-modulated radiosurgery and radiotherapy. *J Neurosurg*, Vol. 101, Suppl 3:381–389, 2004.
- [42] A. Sovik, E. Malinen, and D.R. Olsen. Strategies for biologic image-guided dose escalation: A review. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 73, No. 3:650–658, 2009.
- [43] K. Tanderup, D.R. Olsen, and C. Graua. Dose painting: Art or science? *Radiotherapy and Oncology*, 79:245–248, 2006.
- [44] D. Thorwarth. Dose Painting By Numbers. Presentation given at 3rd Langendorff Symposium: Imaging in Radiation Oncology, Freiburg, 23.-24.10.2009.
- [45] D. Thorwarth. *Biologically Adapted Radiotherapy on the Basis of Hypoxia Imaging with Positron Emission Tomography*. Dissertation, Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen, 2007.
- [46] D. Thorwarth, S.-M. Eschmann, F. Paulsen, and M. Alber. Hypoxia dose painting by numbers: A planning study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 68, No. 1:291–300, 2007.
- [47] D. Thorwarth, M. Soukup, and M. Alber. Dose painting with impt, helical tomotherapy and imxt: A dosimetric comparison. *Radiotherapy and Oncology*, 86:30–34, 2008.
- [48] W.A. Tomé and J.F. Fowler. Selective boosting of tumor subvolumes. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 48, No. 2:593–599, 2000.
- [49] I. Toma-Dasu, A. Dasu, and A. Brahme. Dose prescription and optimisation based on tumour hypoxia. *Acta Oncologica*, 48:1181–1192, 2009.

- [50] B. Vanderstraeten, W. Duthoy, W. De Gerssem, et al. [^{18}F]fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (^{18}F]FDG-PET) voxel intensity-based intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 79:249–258, 2006.
- [51] H.-G. Vogt and H. Schultz. *Grundzüge des praktischen Strahlenschutzes*. Hanser Verlag, München, Wien, 4. Auflage, 2002.
- [52] S. Webb. *Intensity-modulated radiation therapy*. IOP Publishing Ltd, Bristol, 2001.
- [53] P. Winkler. *Dosimetrie kleiner und segmentierter Photonenfelder in der Präzisions-Strahlentherapie*. Dissertation, TU Graz, 2005.

ANHANG A

Beispiele zur Ionisationskammerdosimetrie

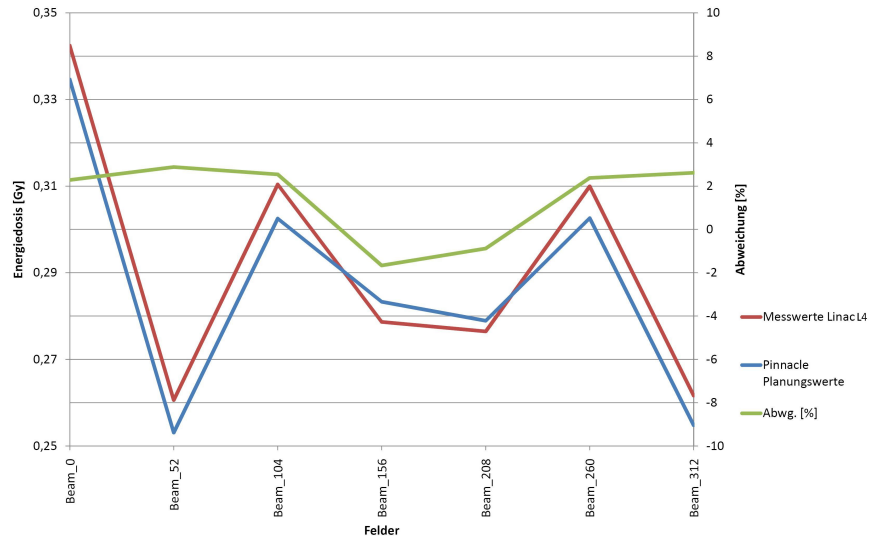


Abbildung A.1: Verifikation eines ZG-Plans mit $D_{BV} = 2 \text{ Gy}$ ($d_{BV} = 2 \text{ cm}$) mit einer Schlauchkammer (31010-1276). Die Messwerte sind in Tabelle A.1 zu finden.

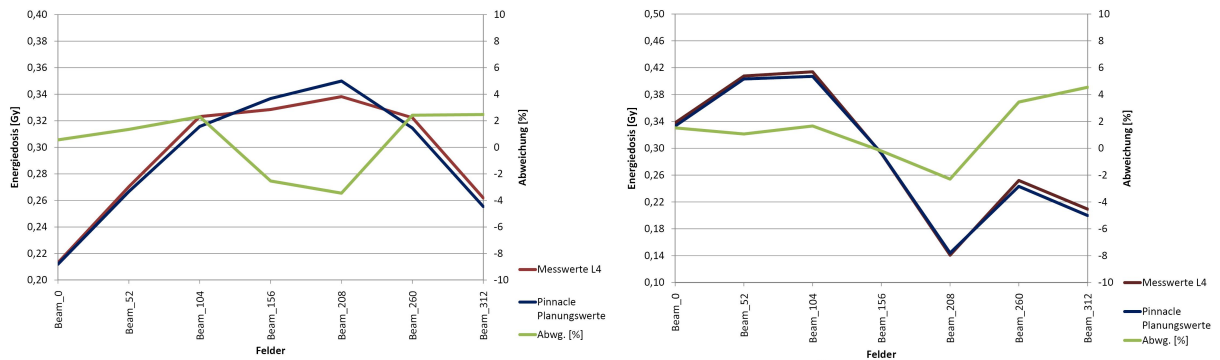


Abbildung A.2: Verifikation eines HG-Plans mit $D_{BV} = 2.5 \text{ Gy}$ ($d_{BV} = 3 \text{ cm}$) mit drei Schlauchkammern (31010-1276, 31010-1254 und Diamantdetektor). Links: Kammer im Isozentrum (1276), rechts: Kammer rechts vom Isozentrum (1254). Die dazugehörigen Messwerte sind in Tabelle A.2 zu finden.

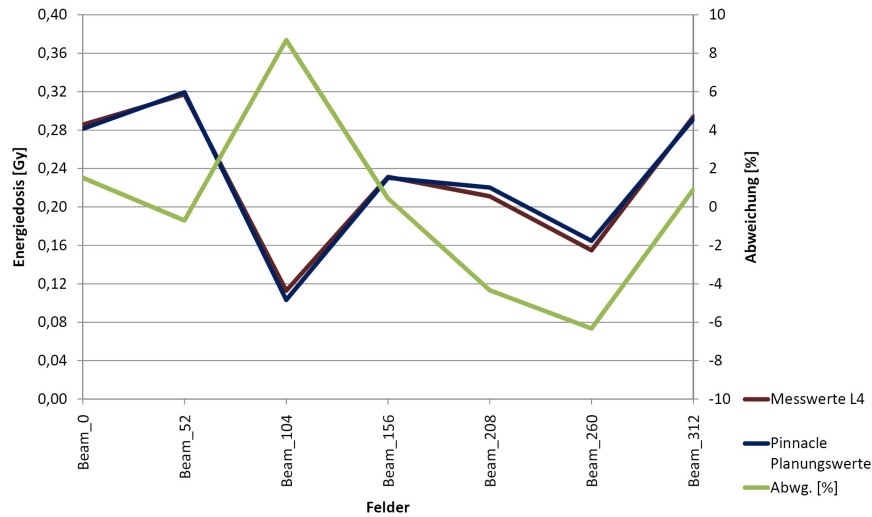


Abbildung A.3: Verifikation eines HG-Plans mit $D_{BV} = 2.5$ Gy ($d_{BV} = 3$ cm) mit drei Schlauchkammern (31010-1276, 31010-1254 und Diamantdetektor). Kammer oberhalb des Isozentrums (Diamantdetektor). Die dazugehörigen Messwerte sind in Tabelle A.2 zu finden.

ZG - BV = 2 Gy					06.04.2010
					T = 23.4°C
Kammer: 31010-1276, $N_w = 1,009$					p = 98.1 kPa
Unidos: Webline 10021-0184					$k_{pt} = 1.0445942$
Phantom: MEDTEC-IMRT QA, Beschleuniger: L4					$k_q = 0.9902$ (X6)
Feld	MW	M_{korrr} (Gy)	$M_{2.5mm}$ Gy	$\Delta_{(mess-rech)}\%$	$\Delta_{(mess-rech)}cGy$
Beam 0	0.3281	0.342	0.3346	2.28	0.78
Beam 52	0.2497	0.261	0.2531	2.88	0.75
Beam 104	0.267	0.310	0.3025	2.54	0.79
Beam 156	0.2649	0.279	0.2833	-1.67	-0.46
Beam 208	0.297	0.276	0.2789	-0.88	-0.24
Beam 260	0.2507	0.310	0.3026	2.38	0.74
Beam 312	1.9548	0.262	0.2548	2.61	0.68
Gesamt	1.9548	2.040	2.0098	1.49	3.03

Tabelle A.1: Verifikation eines ZG-Plans mit $D_{BV} = 2$ Gy ($d_{BV} = 2$ cm) mit einer Ionisationskammer (Schlauchkammer, 31010-1276). Die zweite Spalte (MW) beinhaltet die Messwerte, die dritte Spalte die korrigierten Werte (multipliziert mit den Korrekturfaktoren), die vierte Spalte die Daten aus der Planung. Die beiden letzten Spalten geben die absolute und die relative Differenz an. Die Daten sind für jede Gantry-Richtung gegeben (1. Spalte). In der letzten Zeile steht die kummulierte Abweichung. N_w ist der Kalibrierfaktor der Ionisationskammer, k_{pt} ein Korrekturfaktor aus Temperatur und Luftdruck, k_q berücksichtigt die Strahlenqualität.

HG - BV =2.5 Gy					14.04.2010
					T = 23.4°C
					p = 98.1 kPa
Phantom: MEDTEC-IMRT QA					$k_{pt}=1.0445942$
Beschleuniger: LINAC 4					$k_q = 0.9902$ (X6)
Kammer: 31010-1276, $N_w = 1.009$					
Feld	MW	M_{korrr} (Gy)	$M_{2.5mm}$ Gy	$\Delta_{(mess-rech)}\%$	$\Delta_{(mess-rech)cGy}$
Beam 0	0.201	0.213	0.2119	0.57	0.12
Beam 52	0.255	0.270	0.2667	1.35	0.37
Beam 104	0.3048	0.323	0.3157	2.31	0.75
Beam 156	0.3098	0.328	0.3368	-2.54	-0.83
Beam 208	0.319	0.338	0.3499	-3.46	-1.17
Beam 260	0.304	0.322	0.3145	2.42	0.78
Beam 312	0.247	0.262	0.2554	2.47	0.65
Gesamt	1.9406	2.057	2.0509	0.32	0.66
Kammer: 31010-1254, $N_w = 1.005$					
Feld	MW	M_{korrr} (Gy)	$M_{2.5mm}$ Gy	$\Delta_{(mess-rech)}\%$	$\Delta_{(mess-rech)cGy}$
Beam 0	0.3202	0.338	0.333	1.52	0.51
Beam 52	0.386	0.408	0.4033	1.06	0.43
Beam 104	0.392	0.414	0.4071	1.66	0.69
Beam 156	0.2768	0.292	0.2929	-0.20	-0.06
Beam 208	0.1333	0.141	0.144	-2.30	-0.32
Beam 260	0.2386	0.252	0.2433	3.44	0.87
Beam 312	0.1983	0.209	0.1999	4.54	0.95
Gesamt	1.9452	2.054	2.0235	1.49	3.07
Kammer: Diamantdetektor, Kalibrierfaktor = 0.9688					
Feld	MW	M_{korrr} (Gy)	$M_{2.5mm}$ Gy	$\Delta_{(mess-rech)}\%$	$\Delta_{(mess-rech)cGy}$
Beam 0	0.2945	0.286	0.2813	1.52	0.43
Beam 52	0.327	0.317	0.3194	-0.70	-0.22
Beam 104	0.1164	0.113	0.1031	8.68	0.98
Beam 156	0.2385	0.231	0.2303	0.44	0.10
Beam 208	0.2176	0.211	0.2202	-4.33	-0.91
Beam 260	0.1597	0.155	0.1647	-6.33	-0.98
Beam 312	0.3031	0.294	0.2913	0.91	0.27
Gesamt	1.6568	1.607	1.6103	-0.21	-0.33

Tabelle A.2: Verifikation eines HG-Plans mit $D_{BV} = 2.5$ Gy ($d_{BV} = 3$ cm) mit drei Ionisationskammern (Schlauchkammern: 31010-1276, 31010-1254 und Diamantdetektor). Die zweite Spalte (MW) beinhaltet jeweils die Messwerte der Kammern, die dritte Spalte die korrigierten Werte (multipliziert mit den Korrekturfaktoren der jeweiligen Kammer), die vierte Spalte die Daten aus der Planung. Die beiden letzten Spalten geben die absolute und die relative Differenz für jedes Feld an. In der letzten Zeile steht die kummulierte Abweichung für alle Felder. N_w ist der Kalibrierfaktor der jeweiligen Ionisationskammer, k_{pt} ein Korrekturfaktor aus Temperatur und Luftdruck, k_q berücksichtigt die Strahlenqualität.

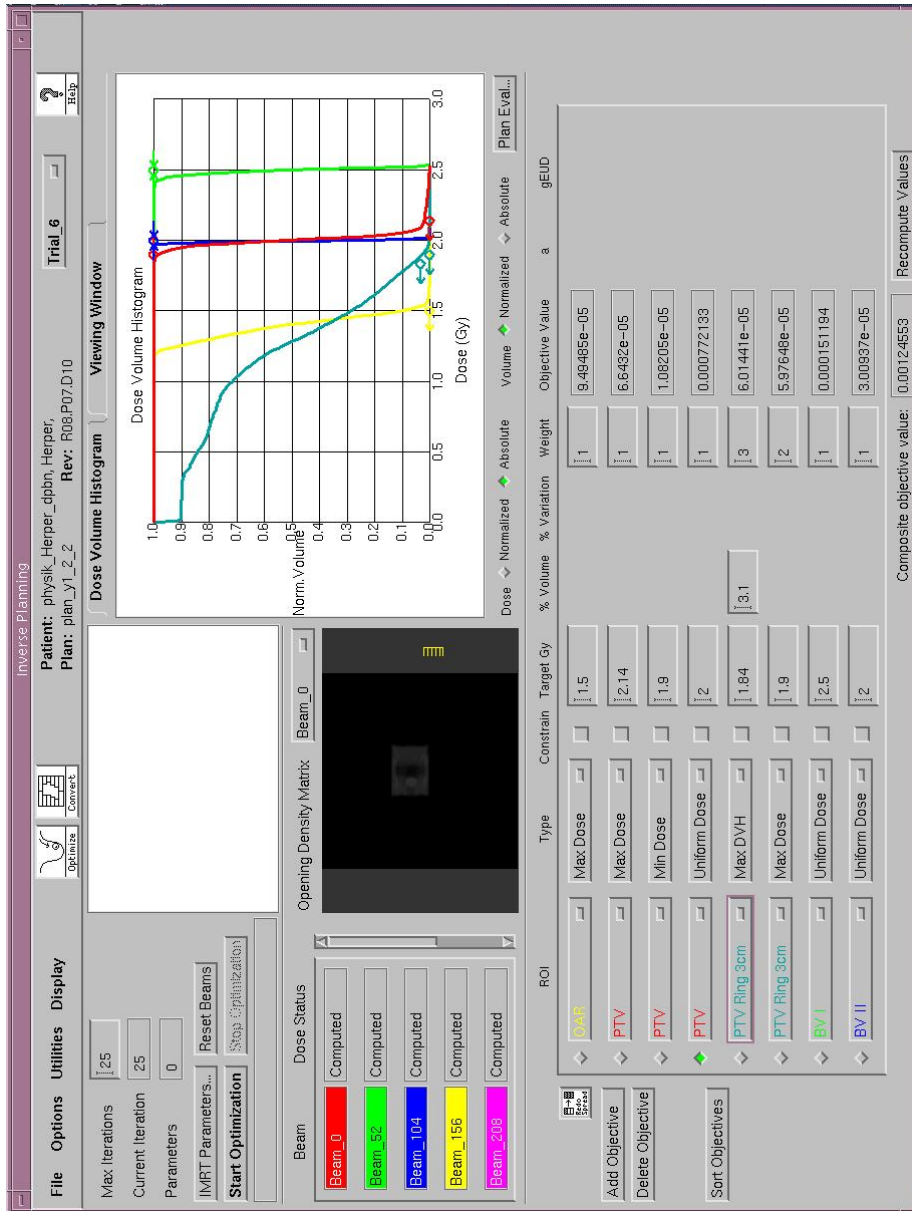


Abbildung A.5: Screenshot des Bestrahlungsplanungssystem *Pinnacle*. Man erkennt die gesetzten Bedingungen für das OAR, das PTV und die BVa. Ein Ring um das PTV dient der besseren Dosisanpassung an das PTV.

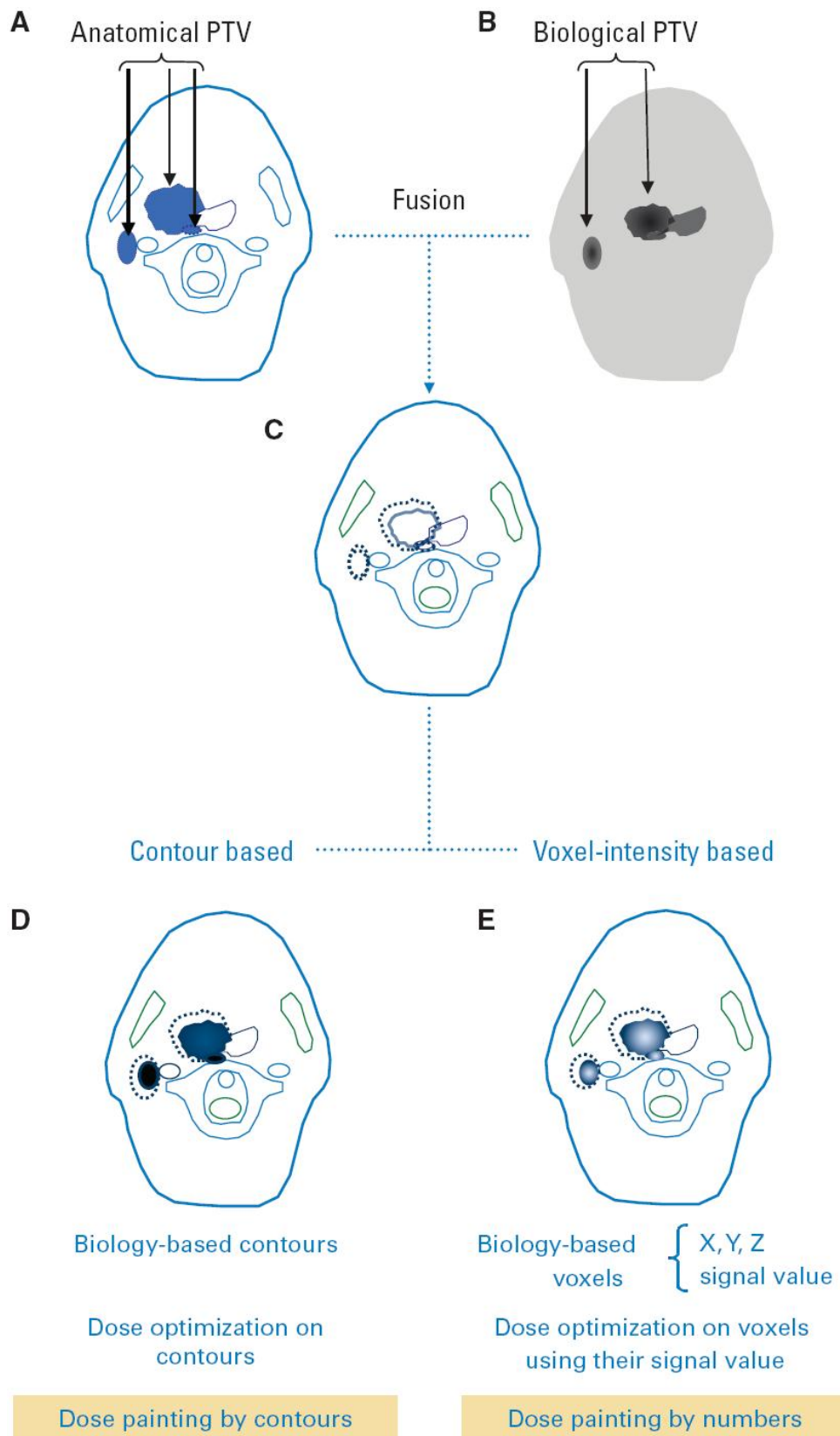


Abbildung A.6: Dose-Painting by contours und Dose-Painting by voxels [12].