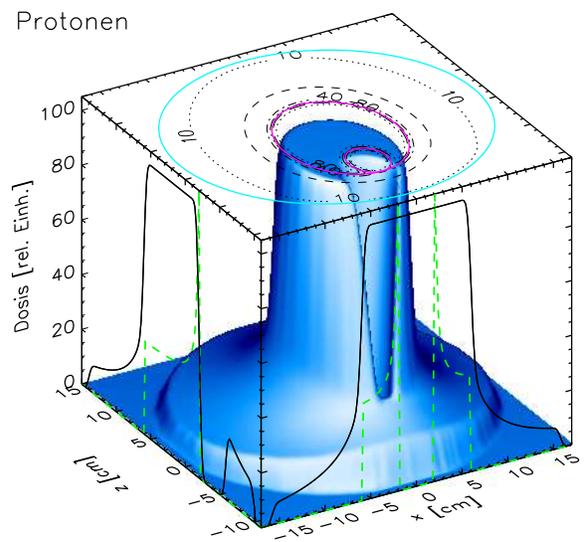
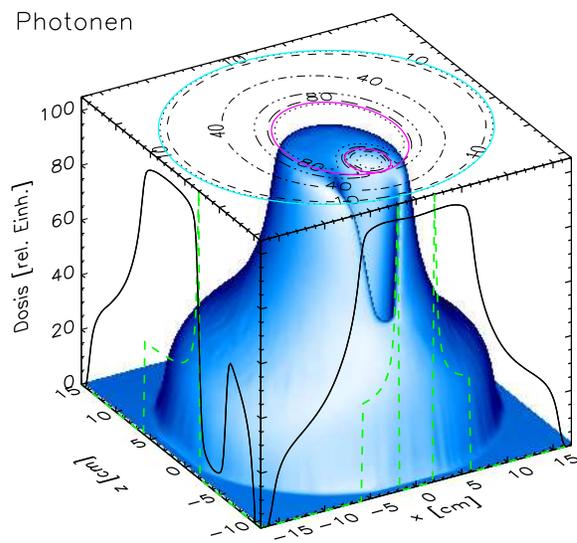


Dosiskonformation in der Tumorthherapie mit externer ionisierender Strahlung: Physikalische Möglichkeiten und Grenzen

Thomas Bortfeld



H a b i l i t a t i o n s s c h r i f t
zur
Erlangung der Venia legendi
für das Fach Physik
der
Ruprecht–Karls–Universität
Heidelberg

vorgelegt von
Thomas Bortfeld
aus Hannover
1995

Dosiskonformation in der Tumorthherapie
mit externer ionisierender Strahlung:
Physikalische Möglichkeiten und Grenzen

(Textlich unveränderte PDF Version, Dezember 2007)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Ziel der Arbeit	8
1.2	Alternative Ansätze	9
2	Theoretische Abschätzungen	11
2.1	Dosisberechnungsmodelle	12
2.1.1	Bestrahlung mit ungeladenen Teilchen	12
2.1.2	Bestrahlung mit geladenen Teilchen	16
2.2	Ad-hoc-Ansätze zur Dosiskonformation	21
2.3	Analytische Berechnung der Strahlprofile	24
2.3.1	Mathematische Formulierung des Problems	24
2.3.2	Lösung über die Theorie der Radontransformation	26
2.3.3	Beispiel 1: Runde Solldosisverteilung	28
2.3.4	Beispiel 2: Dreieckige Solldosisverteilung	30
2.3.5	Negativität der Strahlprofile	32
2.4	Erzeugung komplexer Dosisverteilungen	34
3	Praktische Aspekte	37
3.1	Optimierte Konformations-Strahlentherapie	37
3.1.1	Optimierungskriterien	37
3.1.2	Die Zielfunktion	46
3.1.3	Zu optimierende Parameter	50
3.1.4	Der Optimierungsalgorithmus	54
3.2	Bestrahlungen mit ungeladenen Teilchen	56
3.2.1	Erzeugung von Photonenstrahlung für die Tumorthherapie	57
3.2.2	Strahlformung und Fluenzmodulation	58
3.3	Bestrahlungen mit schweren geladenen Teilchen	71

3.3.1	Erzeugung von Protonenstrahlung für die Tumorthherapie	71
3.3.2	Die Protonengantry	73
3.3.3	Strahlformung, Energie- und Fluenzmodulation	73
4	Experimentelle Ergebnisse	78
4.1	Fluenzmodulation für Photonen	78
4.1.1	Eindimensionale Beispiele	78
4.1.2	Zweidimensionales Beispiel	80
4.1.3	Linearität und Stabilität eines Linearbeschleunigers	81
4.2	Optimierte Fluenzmodulation für einen klinischen Fall	81
4.2.1	Optimierung und Realisierung der Fluenzverteilung	82
4.2.2	Die Phantommessung	83
4.2.3	Auswertung der Messung	85
5	Vergleich Photonen/Protonen	90
5.1	Fall 1	92
5.2	Fall 2	94
5.3	Fall 3	96
5.4	Fall 4	97
6	Diskussion	99
7	Zusammenfassung	103
A	Herleitungen zur Dosisberechnung	105
A.1	Ungeladene Teilchen	105
A.1.1	Lösung der Diffusionsgleichung für den Streubeitrag	105
A.2	Geladene Teilchen	107
A.2.1	Berechnung der Wichtungsfunktion	107
A.2.2	Berechnung des SOBP	108
B	Berechnungen von Strahlprofilen	110
B.1	Beispielfall eines runden Zielvolumens	110
B.1.1	Radontransformation	110
B.1.2	Fouriertransformation und Multiplikation	111
B.1.3	Inverse Fouriertransformation	112
B.1.4	Aufhebung der Singularität	113
B.2	Beispielfall eines dreieckigen Zielvolumens	114

C	Berechnungen zur Optimierung	116
C.1	Beweis der Konvexität der Zielfunktion	116

Kapitel 1

Einleitung

Genau 100 Jahre nach der Entdeckung der nach ihm benannten Strahlung durch Wilhelm Conrad Röntgen im Jahre 1895 spielt die Röntgenstrahlung heute nicht nur in der medizinischen Diagnostik, sondern auch bei der Krebstherapie eine entscheidende Rolle. Die erste Tumorthherapie mit Röntgenstrahlung wurde bereits kurz nach der Entdeckung durchgeführt [82]. Heute erhalten etwa 50% aller Krebspatienten im Verlauf ihrer Behandlung mindestens einmal eine Strahlentherapie. Statistische Untersuchungen [13, 68, 10, 30] zeigen, daß trotz aller Verbesserungen der Behandlungsmöglichkeiten auf den Gebieten der Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie [59] derzeit nur etwa die Hälfte aller Krebspatienten geheilt werden können. Bei einem Drittel der Patienten hat bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eine Metastasierung eingesetzt, so daß lokale Methoden der Tumorthherapie zwangsläufig fehlschlagen. Hier können nennenswerte Verbesserungen nur über eine frühere Diagnose erwartet werden.

Bei etwa einem Fünftel der Patienten kann der Tumor trotz lokalen Wachstums mit den derzeit verfügbaren Behandlungsmethoden nicht unter Kontrolle gebracht werden. Dies betrifft allein in Deutschland jährlich über 70000 Menschen. Eine Optimierung der lokalen Tumorthherapie ist daher ein äußerst lohnenswertes Ziel. Der Grund für die bisherigen teilweisen Mißerfolge der Strahlentherapie ist darin zu sehen, daß es in verschiedenen Fällen nicht gelingt, eine zur Vernichtung aller Tumorzellen ausreichende physikalische Strahlendosis im zu bestrahlenden *Zielvolumen* zu applizieren, ohne die Toleranzdosis im gesunden Gewebe und insbesondere in strahlensensiblen *Risikoorganen* zu überschreiten. Das Zielvolumen enthält den makroskopisch z. B. in computertomographischen (CT) oder magnetresonanztomographischen (MR) Schnittbildern sichtbaren Tumor sowie abzuschätzende mikroskopische Tumorausläufer und mitzubestrahlende Lymphabflußwege. Ferner wird ein Sicherheitsrand einbezogen, der u. a. etwaige Positionierungsfehler berücksichtigt [45].

Das Ziel der aktuellen Forschungen und Entwicklungen auf dem Gebiet der Strahlentherapiephysik ist es, eine bessere Anpassung („Konformation“) der räumlichen Dosisverteilung an die Lage und Form des Zielvolumens zu erreichen. Gelingt dies, so kann die Dosis im Zielvolumen erhöht werden, ohne die Toleranz im *umgebenden* gesunden

Gewebe und in den Risikoorganen zu überschreiten. Die Dosis wird dann im wesentlichen nur noch durch den geringen Anteil gesunden Gewebes *innerhalb* des Zielvolumens limitiert. Es wird erwartet, daß durch konformierende Bestrahlungen eine signifikante Erhöhung der Heilungsrate erzielt werden kann [98, 57]. Dies wird u. a. dadurch begründet, daß Optimierungen der räumlichen Dosisverteilung durch die Verfügbarkeit besserer physikalisch-technischer Möglichkeiten in der Vergangenheit mehrfach zu sprungartigen Verbesserungen der Therapieerfolge geführt haben [105]. In diesem Zusammenhang ist insbesondere die schrittweise Erhöhung der mittleren Energie und die damit verbundene bessere Tiefendosischarakteristik der Photonenstrahlung zu nennen. Durch Einführung der ^{60}Co -Bestrahlungsanlagen in den 50er/60er Jahren dieses Jahrhunderts konnten zunächst 1,25 MeV erreicht werden. Heute werden durch Elektronen-Linearbeschleuniger über Bremsstrahlung Photonen mit mittleren Energien zwischen 2 MeV und 10 MeV erzeugt. Auch 100 Jahre nach der Entdeckung der Röntgenstrahlung sind die Grenzen der Dosiskonformation mit Photonen jedoch noch nicht erreicht worden, und es wird ein wesentlicher Bestandteil der vorliegenden Arbeit sein, das erhebliche Potential zur weiteren Optimierung der räumlichen Dosisverteilungen aufzuzeigen.

Nun ist hochenergetische Photonenstrahlung zwar die mit großem Abstand am häufigsten eingesetzte, aber keineswegs die einzige Strahlenart, die für die Strahlentherapie in Frage kommt. Vielmehr wird heute auch mit Neutronen, Elektronen, negativen Pionen, Protonen und Ionen schwererer Elemente wie Kohlenstoff bestrahlt. Grob läßt sich zwischen Bestrahlungen mit ungeladenen und geladenen Teilchen unterscheiden. Ungeladene Teilchen erzeugen einen exponentiellen Abfall der Dosis in der Tiefe. Bei geladenen Teilchen steigt die Dosis dagegen bis zum *Bragg-Peak* an und fällt dann abrupt auf sehr kleine Werte ab. Eine Ausnahme bilden die Elektronen, die sich aufgrund ihrer kleinen Masse für die Therapie tiefliegender Tumoren generell wenig eignen (vgl. Abschnitt 2.1.2). Schwere geladene Teilchen sind aus physikalischen Gründen besser für die Tumorthherapie geeignet als ungeladene Teilchen. Andererseits ist der apparative Aufwand hierfür wesentlich größer, denn zur Therapie tiefliegender Tumoren werden Energien von 200 MeV bis 400 MeV pro Nukleon und dementsprechend große Beschleuniger benötigt. In der Vergangenheit sind bereits einige Untersuchungen zu Kosten-Nutzen-Abschätzungen der Therapie mit schweren geladenen Teilchen [4] und Vergleiche der erreichbaren Dosisverteilungen mit Photonen-Dosisverteilungen durchgeführt worden [89, 108, 100]. Allerdings beziehen sich diese Vergleiche auf konventionelle Standard-Bestrahlungstechniken mit Photonen und gelten daher nur für den zum Zeitpunkt der Untersuchung gültigen Stand der Technik.

1.1 Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die physikalischen Möglichkeiten und Grenzen der Dosiskonformation mit hochenergetischen Photonen zu ermitteln, wobei ne-

ben theoretischen Aspekten insbesondere auch praktische und experimentelle Gesichtspunkte berücksichtigt werden sollen. Die Ergebnisse sollen den bestmöglichen konformierenden Dosisverteilungen mit geladenen Teilchen gegenübergestellt werden. Dementsprechend ist die Arbeit wie folgt strukturiert:

- In Kapitel 2 wird das Problem theoretisch angegangen. Es wird versucht, anhand von Modellen und losgelöst von technischen Randbedingungen bis an die Grenze des physikalisch Machbaren vorzustoßen.
- In Kapitel 3 wird der Schwerpunkt auf praktische Aspekte verlagert. Hier wird zunächst die Frage behandelt, wodurch sich die bestmögliche Dosisverteilung auszeichnet. Daran schließen sich Abschnitte über die physikalisch-technischen Möglichkeiten zur Erzielung der bestmöglichen Dosisverteilung mit Photonen und mit Protonen als wichtigsten Vertretern der Therapie mit ungeladenen bzw. schweren geladenen Teilchen an.
- In Kapitel 4 wird die erste praktische Umsetzung und experimentelle Verifikation einer dreidimensional geplanten fluenzmodulierten Bestrahlung mit Photonen beschrieben, wobei es sich um die beste denkbare Bestrahlungstechnik mit dieser Strahlenart handelt.
- Schließlich wird in Kapitel 5 anhand klinischer Fälle ein Vergleich der mit Photonen und Protonen erzielbaren Dosisverteilungen durchgeführt.

1.2 Alternative Ansätze zur Verbesserung der Strahlentherapie

Die verbesserte räumliche Anpassung der physikalischen Dosisverteilung an das Zielvolumen ist zwar die derzeit vielversprechendste, aber sicher nicht die einzige Möglichkeit, um eine erhöhte Wirksamkeit der Strahlentherapie bei geringeren Nebenwirkungen zu erreichen. Es gibt eine ganze Reihe weiterer Ansätze, von denen hier nur einige kurz erwähnt werden sollen. Ein wichtiger Forschungszweig untersucht Möglichkeiten zur Verbesserung der *biologischen Wirksamkeit* der Therapie. Einige Strahlenarten (Neutronen, Ionen schwererer Elemente) haben bei gleicher physikalischer Dosis von vornherein eine höhere biologische Wirksamkeit, und zwar aufgrund eines höheren linearen Energietransfers (LET). Davon verspricht man sich insbesondere bei der Therapie mit schwereren Ionen bessere klinische Heilungsraten [39]. In die gleiche Richtung zielt die selektive Erhöhung der Sauerstoffversorgung des Tumors, wodurch die Tumorzellen gegenüber der Strahlentherapie sensitiviert werden sollen. In diesem Zusammenhang ist auch die vielversprechende Kombination von Strahlentherapie und lokaler Erwärmung des Zielvolumens, der *Hyperthermie*, zu nennen.

Bei einem anderen Ansatz wird versucht, selektiv im Tumor Bor anzureichern. Bei der Bestrahlung mit thermischen Neutronen macht man sich dann die Reaktion $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ zunutze. Diese *Neutroneneinfangtherapie* ist nach einigen Fehlschlägen in den 50er Jahren heute wieder von größerem Interesse, weil man glaubt, die Gründe für die damaligen Mißerfolge zu kennen [36]. Der wesentliche Vorteil dieser Therapieform besteht in der lokalen Wirkung der in der (n,α) -Reaktion entstehenden α -Strahlung. Probleme bereitet es jedoch, tiefliegende Tumoren mit den thermischen Neutronen überhaupt zu erreichen und eine ausreichende Bor-Konzentration selektiv im Tumor zu erzielen.

Neben der räumlichen spielt natürlich auch die *zeitliche Dosisverteilung* eine Rolle. Aus strahlenbiologischen Gründen wird die Dosis i. allg. über einen ausgedehnten Zeitraum in kleinen Fraktionen appliziert. Bei der Standardfraktionierung wird an fünf aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine Dosisfraktion von etwa 2 Gy (am Referenzpunkt) im Zielvolumen verabreicht, gefolgt von einer zweitägigen Bestrahlungspause am Wochenende. Insgesamt wird, je nach gewünschter Gesamtdosis, bis zu sechs Wochen bestrahlt. Seit geraumer Zeit wird vielerorts untersucht, ob und wie durch Änderung und Individualisierung des Fraktionierungsschemas bessere Heilungsraten erzielt werden können. Dies ist aufgrund der komplizierten und in den verschiedenen Organen unterschiedlichen biologischen Wirkungsmechanismen der Strahlung im Gewebe eine schwierige Fragestellung [101]. Spätestens seit dem „Strahlenskandal“ in Hamburg [7] ist allgemein die Gefahr bekannt, daß eine Abkehr von der Standardfraktionierung drastisch erhöhte Nebenwirkungsraten zur Folge haben kann. Eine positive Beeinflussung des Behandlungserfolges bei der Strahlentherapie wird leider nicht immer derart spektakulär veröffentlicht.

Die vorliegende Arbeit beschränkt sich auf die Betrachtung von Bestrahlungen von außen („externe“ oder „perkutane“ Bestrahlung). Eine Alternative dazu ist das Einbringen radioaktiver Quellen in Körperhöhlen oder in speziell gelegte Katheter bei der *Brachytherapie*. Der wichtigste Vorteil dieser Technik besteht wiederum in der lokalen Wirkung, die im wesentlichen dadurch begründet ist, daß die Dosis im Nahbereich einer punktförmigen Quelle wie $1/r^2$ abfällt. Probleme bereitet jedoch die homogene konformierende Bestrahlung großvolumiger Tumoren. Ferner kann der $1/r^2$ -Abfall auch durch externe Bestrahlung mit feinen „Nadelstrahlen“ in einer 4π -Geometrie erreicht werden.

Schließlich sei die *intraoperative Strahlentherapie* erwähnt. Es handelt sich dabei um eine Bestrahlung während des chirurgischen Eingriffs nach der Entfernung des Tumors. Somit kann die Bestrahlung unter direkter Sichtkontrolle erfolgen, und Risikoorgane können weitgehend aus dem Strahlungsfeld herausgehalten werden. Die Dosisapplikation kann damit auf die Regionen beschränkt werden, die inoperable Tumorausläufer enthalten. Eine Einschränkung der intraoperativen Strahlentherapie besteht darin, daß sie nicht fraktioniert durchgeführt werden kann.

Kapitel 2

Theoretische Abschätzungen

In diesem Kapitel werden prinzipielle physikalische Möglichkeiten zur Konformation von Strahlendosisverteilungen untersucht. Fragen der technischen Durchführbarkeit sollen hier zunächst in den Hintergrund treten, und es wird allein auf die physikalische Realisierbarkeit geachtet. Bestrahlungen mit ungeladenen und geladenen Teilchen werden gegenübergestellt. Zur Vereinfachung der Untersuchungen und der Darstellung der Ergebnisse wird ein zweidimensionaler Modellfall mit einer einfachen Geometrie betrachtet. Durch zusätzliche Berücksichtigung strahlensensibler Strukturen innerhalb oder in unmittelbarer Nähe des Zielvolumens wird die Komplexität des Modellfalls schrittweise erhöht. Auf diese Weise werden die physikalischen Grenzen der Dosiskonformation abgesteckt.

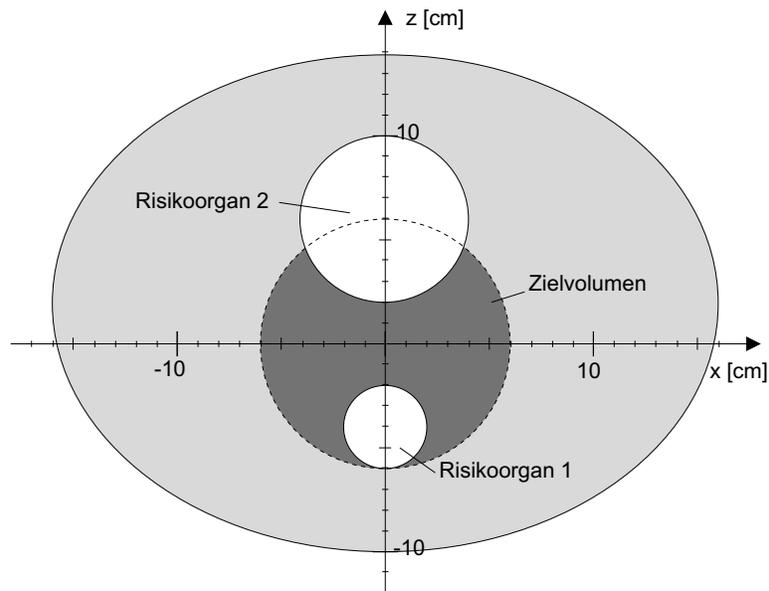


Abbildung 2.1: Der Modellfall – ein rundes Zielvolumen in einem elliptischen Patientenquerschnitt wird durch zwei runde Risikoorgane ausgespart.

Abbildung 2.1 stellt die Geometrie des Testfalls dar. Es wird von einem ellipti-

schen Patientenquerschnitt in der x - z -Ebene ausgegangen. Der Koordinatenursprung (das „Isozentrum“, vgl. Abschnitt 3.2.1) befindet sich 2 cm unterhalb der Mitte der Ellipse in der Mitte des kreisförmigen Zielvolumens mit dem Durchmesser von 12 cm. Das runde Risikoorgan 1 (4 cm Durchmesser) liegt komplett innerhalb dieses Kreises und berührt dessen Rand von innen. Das größere und ebenfalls runde Risikoorgan 2 (8 cm Durchmesser) mit dem Mittelpunkt bei $z = 6$ cm spart das Zielvolumen auf der gegenüberliegenden Seite teilweise aus. Das Modell simuliert komplexe Bestrahlungssituationen wie z. B. solche in der Nähe der Wirbelsäule oder des Rektums.

2.1 Dosisberechnungsmodelle

Im folgenden werden stark vereinfachte Modelle zur Berechnung räumlicher Energiedosisverteilungen beschrieben. Es geht hier nicht um eine genaue Dosisberechnung im Einzelfall, sondern vielmehr um die Entwicklung einfacher Algorithmen, die universell auf verschiedene Teilchenarten und Energien anwendbar sind. Dabei soll ein Verständnis für die wichtigsten physikalischen Prinzipien gewonnen werden, die für die Konformation von Dosisverteilungen in der Tumorthherapie von Bedeutung sind. Die Anforderungen an die Genauigkeit der Algorithmen werden dadurch stark gelockert, daß in diesem Kapitel Vielfelder- bzw. Rotationsbestrahlungen betrachtet werden, bei denen bekanntermaßen die Bestrahlungsgeometrie den größten Einfluß auf die Dosisverteilung hat (vgl. [43]).

2.1.1 Bestrahlung mit ungeladenen Teilchen

Ein ungeladener Teilchenstrahl ionisiert die Materie indirekt über die Produktion geladener Sekundärteilchen. Die folgenden Überlegungen gelten insbesondere für Photonen, in eingeschränktem Maße aber auch für Neutronen. Tiefendosisverteilungen können bereits aus folgenden Tatsachen bzw. Annahmen abgeleitet werden:

U1 Die primäre Energiefluenz wird exponentiell geschwächt.

U2 Der Strahl der geladenen Sekundärteilchen wird in der Tiefe exponentiell geschwächt.

Die exponentielle Schwächung der Energiefluenz¹, Ψ , gilt für ein homogenes Medium und monoenergetische Strahlung in aller Strenge und erklärt sich aus der Tatsache, daß ein Primärteilchen in einem einzelnen Prozeß gestreut oder absorbiert wird. Zusätzlich nimmt Ψ bei einer punktförmigen Quelle geometrisch entsprechend dem Quadrat des Abstands von der Quelle ab. Diese Abhängigkeit wird hier nicht berücksichtigt,

¹Für eine Definition der hier häufig verwendeten Größen wie Fluenz, Energiefluenz, Dosis usw. s. [44].

da sie bei großen Quellenabständen vernachlässigbar ist und andererseits über einen geänderten Schwächungskoeffizienten approximiert werden kann. Es wird von einem in z -Richtung einfallenden Strahl ausgegangen, und es sei $d = z - z_0$ die Tiefe in der Materie, gemessen vom Eintrittspunkt z_0 . Dann gilt:

$$\Psi(d) = \Psi_0 e^{-\mu d}, \quad d \geq 0 \quad (2.1)$$

mit μ als Schwächungskoeffizient.

Bei der Absorption wird ein Teil der Energie der Primärteilchen an geladene Sekundärteilchen übertragen, die die Materie ionisieren und von denen hier ebenfalls ein exponentielles Schwächungsverhalten angenommen wird. Wie im folgenden Abschnitt gezeigt wird, ist diese Annahme für einen monoenergetischen Strahl schwerer geladener Teilchen unhaltbar. Da es sich jedoch speziell im Fall von Photonenbestrahlungen um Elektronen als Sekundärteilchen und um ein breites Energiespektrum handelt, ist diese Annahme als grobe Näherung zulässig [2]. Die Ausbreitung der Energie über geladene Sekundärteilchen in Strahlrichtung kann demnach durch die Funktion $K_p(z) = \nu e^{-\nu z}$, $z \geq 0$ beschrieben werden, wobei ν der Schwächungskoeffizient der Sekundärteilchen ist. Die Multiplikation mit ν bewirkt eine Normierung des Integrals der Exponentialfunktion auf 1 im Sinne der Energieerhaltung.

Die Primär-Tiefendosisverteilung kann nun aufgrund des Superpositionsprinzips mathematisch dargestellt werden als Faltung von Ψ mit dem exponentiellen Faltungskern K_p . Es wird dabei von einem lateralen Sekundärteilchengleichgewicht ausgegangen. Die Berechnung des Faltungsintegrals ergibt [14]:

$$D_p(d) = \frac{\mu_{\text{en}}}{\rho} \Psi * K_p = \frac{\mu_{\text{en}}}{\rho} \frac{\nu}{\nu - \mu} \Psi_0 (e^{-\mu d} - e^{-\nu d}), \quad (2.2)$$

wobei $\frac{\mu_{\text{en}}}{\rho}$ der zur Umrechnung von Energiefluenz in Energiedosis dienende Massenenergieabsorptionskoeffizient ist. Diese Funktion beschreibt bereits die wesentlichen Eigenschaften der Tiefendosisverteilung ungeladener Teilchen, nämlich den Aufbaueffekt vom Eintrittspunkt $d = 0$ bis zu einer durch ν definierten Bautiefe d_{max} , sowie den näherungsweise exponentiellen Abfall für $d > d_{\text{max}}$. Für Photonen mit mittleren Energien zwischen 1 MeV und 20 MeV liegt d_{max} im Bereich von wenigen Millimetern bis zu einigen Zentimetern. Bei Neutronen ist d_{max} im gleichen Energiebereich wegen der geringeren Reichweite der Sekundärteilchen kleiner, und beide Schwächungskoeffizienten, μ und ν , sind größer (s. Abbildung 2.2).

Die laterale Verteilung der Primärdosis ergibt sich aus folgender Annahme:

U3 Das Querprofil der Primärdosis eines dünnen Nadelstrahls ungeladener Teilchen ist gaußförmig.

Die Annahme ist dadurch begründet, daß die geladenen Sekundärteilchen einer Vielfachstreuung unterliegen. Bei kleinen Streuwinkeln ergibt sich daher nach dem zentralen Grenzwertsatz der Wahrscheinlichkeitsrechnung eine Gauß'sche Verteilung der

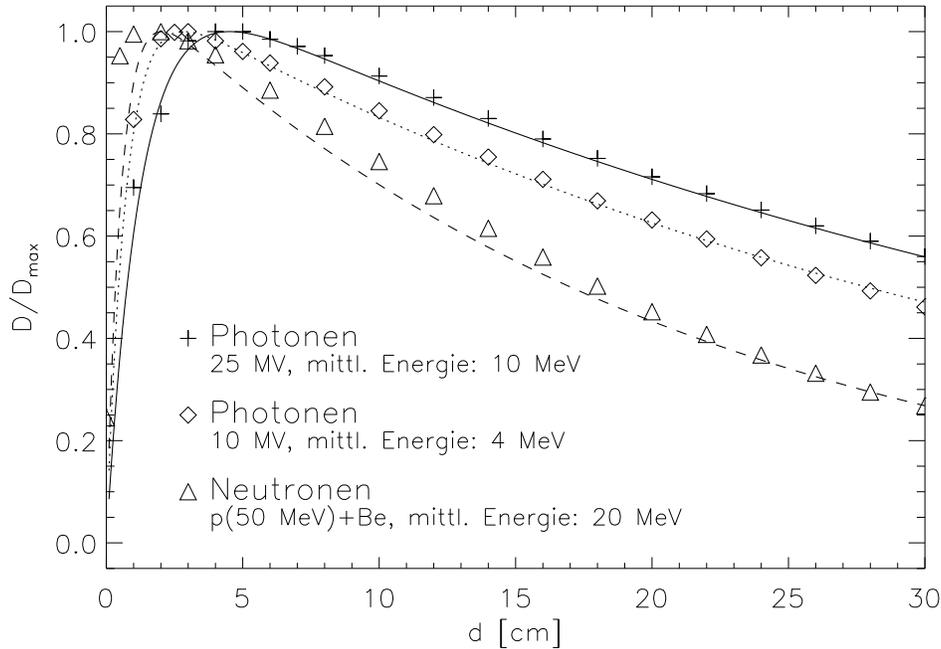


Abbildung 2.2: Relativer Tiefendosisverlauf für ungeladene Teilchen, korrigiert auf unendlichen Quellenabstand. Die gemessenen Dosiswerte (Symbole) wurden durch den analytischen Ausdruck aus Gleichung 2.2 angefitet (Linien). Die Feldgröße betrug jeweils $10 \times 10 \text{ cm}^2$. Die Photonen wurden über Bremsstrahlung in Elektronen-Linearbeschleunigern mit den angegebenen Beschleunigungsspannungen erzeugt. Die Neutronen wurden durch den Beschuß eines Beryllium-Targets mit 50-MeV-Protonen aus einem Zyklotron produziert. Quellen der gemessenen Daten: [46, 21].

Aufenthaltswahrscheinlichkeit und damit der Dosis. Diese Argumentationskette setzt jedoch voraus, daß die Sekundärteilchen bei der primären Wechselwirkung zunächst in Vorwärtsrichtung emittiert werden, was erst im oberen Energiebereich ($E > 5 \text{ MeV}$) näherungsweise gilt. Trotzdem hat sich die Annahme eines gaußförmigen Nadelstrahlprofils allgemein gut bewährt [104] und wird auch in kommerziellen Dosisberechnungsprogrammen vielfach benutzt (s. z. B. [75]). Für den Primär-Faltungskern ergibt sich damit:

$$K_p(\mathbf{r}) = \begin{cases} \frac{\nu}{2\pi\sigma^2} e^{-\nu z} e^{-(x^2+y^2)/2\sigma^2} & \text{für } \mathbf{r} = (x, y, z), z \geq 0 \quad (3\text{-D}) \\ \frac{\nu}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\nu z} e^{-x^2/2\sigma^2} & \text{für } \mathbf{r} = (x, z), z \geq 0 \quad (2\text{-D}). \end{cases} \quad (2.3)$$

Nun muß noch der Streubeitrag der Dosis bestimmt werden. Dieser ist zwar kleiner als der Primärbeitrag und für die Modellierung der Tiefendosisverteilung nicht unbedingt erforderlich; er ist jedoch für die Dosis-Querverteilung von Bedeutung und daher i. allg. nicht vernachlässigbar. Die einfachste physikalisch sinnvolle Annahme, die hier gemacht werden kann, ist folgende:

U4 Die Streuung kann als Diffusionsprozeß modelliert werden.

Diese Annahme gilt in Strenge nur für die isotrope Vielfachstreuung mit großen Streuwinkeln [20]. Insbesondere für die stark vorwärts gerichteten Streubeiträge erster Ordnung ist die Annahme nicht gerechtfertigt. Im folgenden werden jedoch hauptsächlich Rotationsbestrahlungen betrachtet, so daß sich die Isotropie aus der Bestrahlungsgeometrie heraus ergibt. Wie im Anhang A.1.1 gezeigt wird, kann unter der Annahme U4 der Streubeitrag der Dosis als Faltung der primären Energiefluenz mit einem Streukern K_s dargestellt werden, mit

$$K_s(\mathbf{r}) = \begin{cases} \frac{1}{4\pi L^2} \frac{e^{-|\mathbf{r}|/L}}{|\mathbf{r}|} & \text{für } \mathbf{r} = (x, y, z) \quad (3\text{-D}) \\ \frac{1}{2\pi L^2} K_0\left(\frac{|\mathbf{r}|}{L}\right) & \text{für } \mathbf{r} = (x, z) \quad (2\text{-D}). \end{cases} \quad (2.4)$$

Dabei steht K_0 für die modifizierte Besselfunktion zweiter Gattung nullter Ordnung.

Die gesamte Dosis berechnet sich nach dem hier vorgestellten Modell aus

$$D(\mathbf{r}) = \Psi * \left(\frac{\mu_{\text{en}}}{\rho} K_p + \frac{\mu - \mu_{\text{en}}}{\rho} K_s \right), \quad (2.5)$$

wobei „*“ für eine zwei- bzw. dreidimensionale Faltung steht. Es handelt sich dabei um eine universelle mathematische Darstellung der Dosisberechnung, die vielen verschiedenen Algorithmen zugrundeliegt. Genauere Modellierungen der Kerne K_p und K_s für individuelle Anwendungsfälle, z. B. mit Hilfe von Monte-Carlo-Verfahren, erlauben es, die Genauigkeit dieses Ansatzes praktisch beliebig zu erhöhen [65, 20, 3]. Bei inhomogenen Medien kann die Faltung durch eine Superposition mit dichteskalierten Kernen ersetzt werden [2, 87].

Ein typischer Parametersatz, der speziell für Photonenbestrahlungen mit einer mittleren Energie von 5 MeV gilt, ist in Tabelle 2.1 dargestellt. Diese Parameter liegen den

Parametersatz für ungeladene Teilchen	
Schwächungskoeffizient (μ)	0,03 cm ⁻¹
Absorptionskoeffizient (μ_{en})	0,02 cm ⁻¹
Sekund. Schwächungskoeff. (ν)	1,3 cm ⁻¹
Gauß'sches Querprofil (σ_x, σ_y)	0,3 cm
Diffusionslänge (L)	1,0 cm

Tabelle 2.1: Beispiel-Parametersatz zur Berechnung der Dosisverteilungen für ungeladene Teilchen nach dem hier beschriebenen Modell.

Dosisberechnungen für die Beispielfälle der folgenden Abschnitte zugrunde. Wegen der schon erwähnten geringen Abhängigkeit der Dosisverteilung von den physikalischen Parametern bei Rotationsbestrahlungen können die damit berechneten Dosisverteilungen als Näherungen für alle Photonenbestrahlungen mit mittleren Energien zwischen etwa 2 MeV und 20 MeV sowie für Neutronen zwischen etwa 20 MeV und 50 MeV gelten.

2.1.2 Bestrahlung mit geladenen Teilchen

Die folgenden Überlegungen gelten insbesondere für geladene Teilchen mit Massenzahlen nahe $A = 1$ (Protonen, $m_p = 938 \text{ MeV}/c^2$). In weniger guter Näherung gelten sie auch für schwerere Teilchen bis etwa $A = 12$ (Kohlenstoff-Kerne) sowie für Teilchen mit kleineren Ruhemassen bis hinab zu negativen Pionen ($m_{\pi^-} = 140 \text{ MeV}/c^2$). Sie gelten nicht für Elektronen, die wegen ihrer kleinen Ruhemasse einer starken seitlichen Streuung mit zum Teil großen Streuwinkeln unterliegen. Elektronen sind daher für die konformierende Therapie tiefliegender Tumoren weniger gut geeignet. Was die Tiefendosisverteilung betrifft, so nehmen Elektronenstrahlen eine Zwischenstellung zwischen ungeladenen und schwereren geladenen Teilchen ein.

Ein geladener Teilchenstrahl ionisiert die Materie direkt. Die Energieübertragung auf das Medium erfolgt hauptsächlich durch Stöße mit den Elektronen der Atomhülle. Dabei sind im Gegensatz zu indirekt ionisierender Strahlung sehr viele Stöße erforderlich, um den Teilchenstrahl vollständig abzubremesen. Die entscheidende Tatsache ist, daß die an einer Stelle absorbierte Energie stark von der Teilchenenergie abhängt: sie steigt mit abnehmender Teilchenenergie an. Dies hat eine scharf begrenzte Reichweite der Teilchen zur Folge. Der Energieverlust pro Wegstreckenelement wird durch die Bethe-Bloch-Formel beschrieben, die mathematisch nicht leicht zu handhaben ist. Für die Strahlentherapie relevante Tiefendosisverteilungen können jedoch bereits aus folgendem empirischen Zusammenhang abgeleitet werden:

G1 Die Energie-Reichweite-Beziehung läßt sich durch ein Potenzgesetz beschreiben.

Es wird ein entlang der z -Achse einfallender monoenergetischer Teilchenstrahl betrachtet, der an der Stelle $z = z_0$ auf ein homogenes Medium trifft. Die Tiefe im Medium sei wieder $d = z - z_0$. Der Zusammenhang zwischen der kinetischen Anfangsenergie $E(d = 0) = E_0$ und der Reichweite $d = R$ wird dann in guter Näherung beschrieben durch:

$$R = \alpha E_0^p. \quad (2.6)$$

Mit $p = 1,5$ ist diese Beziehung auch als „Reichweitengesetz von Geiger“ bekannt [85]. Den Wert $p = 2$ erhält man, wenn man den logarithmischen Term in der Bethe-Bloch-Formel vernachlässigt. Für Protonen mit Energien zwischen 10 und 200 MeV findet man $p \approx 1,8$ [35, 78]. Es sollte bemerkt werden, daß die Reichweite wegen der statistischen Natur der Wechselwirkung mit der Materie einer Streuung unterliegt, und daß obige Formel daher nur für die mittlere Reichweite gilt. Die Reichweitestreuung soll hier zunächst vernachlässigt und erst später berücksichtigt werden (s. **G2**).

Die oben angegebene einfache Beziehung zwischen Energie und Reichweite gilt für beliebige Medien und für viele verschiedene Teilchenarten (s. Abbildung 2.3). Nur für hochrelativistische Teilchen zeigen sich merkliche Abweichungen – die Reichweite wird etwas kleiner. Der Faktor α ist proportional zum Quotienten aus der Wurzel der mittleren Massenzahl und der Dichte des Mediums, $\bar{A}^{1/2}/\rho$. Ferner ist die Reichweite bei

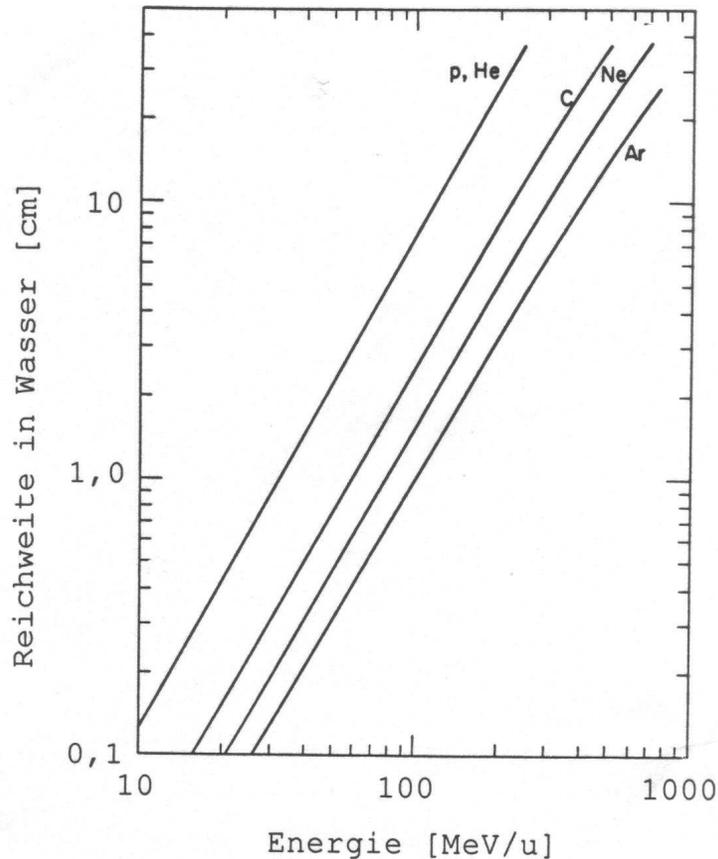


Abbildung 2.3: Gemessene Reichweiten in Wasser in Abhängigkeit von der kinetischen Energie pro Nukleon für verschiedene Teilchenarten (aus: [78]). In der doppellogarithmischen Darstellung ergeben sich näherungsweise Geraden mit der Steigung p . Protonen und He-Kerne haben die gleiche Reichweite.

gleicher Anfangsgeschwindigkeit proportional zum Quotienten aus der Massenzahl und dem Quadrat der Ladungszahl der Teilchen, A/Z^2 . So haben Protonen und Helium Kerne (bzw. α -Teilchen) bei gleicher Geschwindigkeit die gleiche Reichweite, und die Reichweite von Deuteronen ist doppelt so groß.

Der Strahl gibt entlang seiner Bahn von $d = 0$ bis $d = R$ Energie an das Medium ab. Dabei muß die verbleibende Restenergie $E(d)$ an einem beliebigen Punkt d mit $0 < d < R$ naturgemäß gerade noch zum Zurücklegen der Strecke $R - d$ ausreichen. Nach obiger Energie-Reichweite-Beziehung muß also gelten: $R - d = \alpha E^p(d)$. Die Abhängigkeit der Restenergie von der Tiefe d ergibt sich damit zu:

$$E(d) = \left(\frac{R - d}{\alpha} \right)^{1/p}. \quad (2.7)$$

Durch Differentiation kann nun ein analytischer Näherungsausdruck für die Stopping Power $\partial E/\partial d$ und damit für die sogenannte „Bragg-Peak“-Kurve $D_{BP}(d)$ gefunden

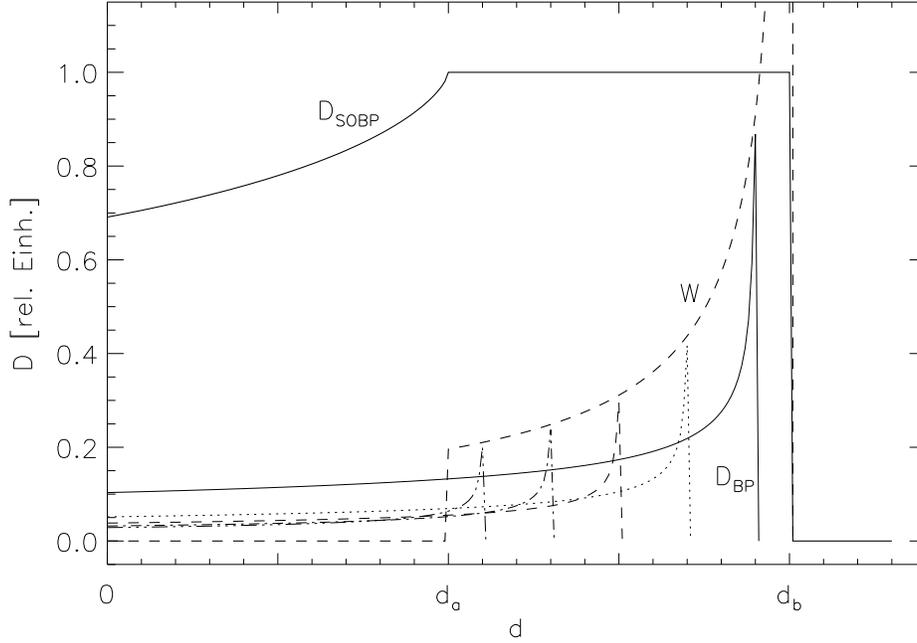


Abbildung 2.4: Gewichtete Überlagerung elementarer Bragg-Peaks D_{BP} in verschiedenen Tiefen. Die Wichtungsfunktion W ist so zu bestimmen, daß die resultierende Dosisverteilung D_{SOBP} in einem vorgegebenen Tiefenbereich $[d_a, d_b]$ ein Plateau aufweist.

werden:

$$D_{BP}(d) = \frac{\partial E}{\partial d} = \frac{1}{p \alpha^{1/p} (R - d)^{1-1/p}}. \quad (2.8)$$

Es sollte bemerkt werden, daß ein solcher einfacher analytischer Ausdruck nicht direkt aus der Bethe-Bloch-Formel abgeleitet werden kann.

Um für die Strahlentherapie relevante Dosisverteilungen zu erhalten, muß der Bragg-Peak nun durch Energiemodulation aufgeweitet werden, d. h. es müssen elementare Bragg-Peaks mit verschiedenen Reichweiten R erzeugt und zur Überlagerung gebracht werden. Ein solcher aufgeweiteter Bragg-Peak wird auch als „SOBP“ („spread out bragg peak“) bezeichnet. Das mathematische Problem besteht darin, die Wichtungsfaktoren $W(R)$ für die elementaren Bragg-Peak-Kurven so zu bestimmen, daß ein möglichst flaches Plateau der Dosisverteilung in einem Intervall $[d_a, d_b]$ entsteht (vgl. Abbildung 2.4). Dank der einfachen analytischen Formel 2.8 kann diese Wichtungsfunktion analytisch berechnet werden (s. Anhang A.2.1). Das Ergebnis lautet:

$$W(R) = \begin{cases} \frac{p}{\pi} \sin\left(\frac{\pi}{p}\right) \left(\frac{\alpha}{d_b - R}\right)^{1/p} & \text{für } d_a \leq R \leq d_b \\ 0 & \text{sonst.} \end{cases} \quad (2.9)$$

Man erkennt, daß die Wichtungsfaktoren von $R = d_a$ bis $R = d_b$ monoton ansteigen. Am Punkt $R = d_b$ hat $W(R)$ eine Singularität, was mit der Singularität von $D_{BP}(d)$ zusammenhängt. Diese Tatsache soll hier aber nicht weiter diskutiert werden, da es

hauptsächlich auf den Verlauf der SOBP-Kurve ankommt. Diese ergibt sich nun nach Anhang A.2.2 im speziellen Fall $p = 1, 5$ zu:

$$D_{\text{SOBP}}(d) = \begin{cases} \frac{3}{4} + \frac{\sqrt{3}}{4\pi} \ln \frac{(1 + \hat{d})^2}{1 - \hat{d} + \hat{d}^2} - \frac{3}{2\pi} \arctan \frac{2\hat{d} - 1}{\sqrt{3}} & \text{für } 0 \leq d < d_a \\ 1 & \text{für } d_a \leq d < d_b \\ 0 & \text{sonst,} \end{cases} \quad (2.10)$$

wobei zur Abkürzung

$$\hat{d} = \sqrt[3]{\frac{d_a - d}{d_b - d_a}} \quad (2.11)$$

gesetzt wurde. Ähnliche Ausdrücke können auch für andere Werte von p bestimmt werden, solange p als rationale Zahl dargestellt werden kann. Die besten Übereinstimmungen mit genaueren Rechnungen und auch mit experimentellen Daten wurden jedoch mit $p = 1, 5$ erzielt (vgl. Abbildung 2.5). Es ist bemerkenswert, daß diese Formel weder von der Masse oder der Ladungszahl der einfallenden Teilchen noch in irgendeiner Weise von der bremsenden Materie abhängt. Ferner war zur Ableitung der Formel ausschließlich das Reichweitegesetz erforderlich.

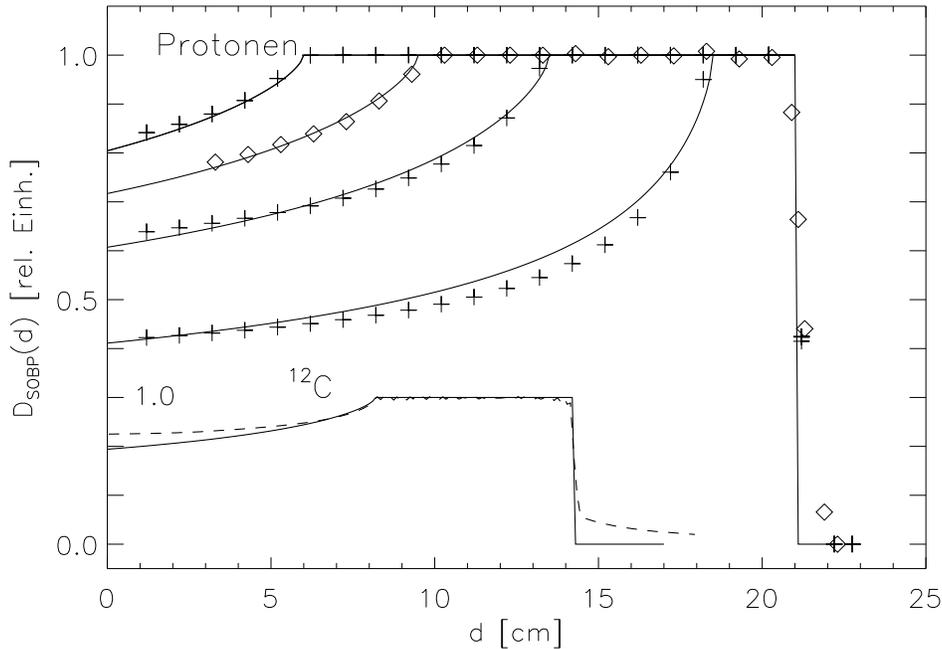


Abbildung 2.5: Vergleich zwischen nach Gleichung 2.10 analytisch berechneten SOBP - Kurven (durchgezogene Linien) und gemessenen (\diamond) bzw. genauer berechneten SOBP-Kurven (+-Symbole, gestrichelte Linie)³.

³Die genaueren Berechnungen basieren auf der gewichteten numerischen Überlagerung individueller Bragg-Peaks. Sie wurden durchgeführt und freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dipl. Phys. K.-U. Gardey, TRIUMF Vancouver, Kanada und von Dr. M. Krämer, GSI Darmstadt. Die gemessenen

Nun muß noch die Reichweitestreuung berücksichtigt werden. Da sich die Absorption geladener Teilchen in Materie über viele Einzelprozesse vollzieht, kann hier wieder der zentrale Grenzwertsatz der Wahrscheinlichkeitsrechnung angewendet werden, was zu folgender Annahme führt:

G2 Die Reichweitestreuung kann durch eine Gaußverteilung modelliert werden.

Dadurch wird eine Verbreiterung und Reduktion der Höhe der Bragg-Peaks bewirkt. Mathematisch bedeutet das, daß jeder elementare Bragg-Peak mit einer Gaußfunktion gefaltet werden muß. Stattdessen kann aber auch der gesamte SOBP mit der Gaußfunktion gefaltet werden, wodurch der scharfe Abfall der Tiefendosisverteilung bei $d = d_b$ durch eine "error function" ersetzt wird.

Zur Bestimmung der dreidimensionalen Dosisverteilung ist nun noch eine letzte Annahme erforderlich, die die laterale Dosisverteilung betrifft:

G3 Das Querprofil eines Nadelstrahls geladener Teilchen ist gaußförmig.

Die Begründung ergibt sich entsprechend **U3** über den zentralen Grenzwertsatz. In der Tat stellt **G3** insbesondere für Protonen eine hervorragende Approximation der Realität dar [81]. Die Halbwertbreite der Gaußfunktion wird mit zunehmender Tiefe im Medium größer. Sie hängt auch von der Teilchenmasse ab und nimmt bei schwereren Teilchen ab. Andererseits gewinnt bei schwereren Teilchen ($A > 4$) ein bisher nicht berücksichtigter Effekt an Bedeutung: die „Fragmentierung“. Darunter versteht man das Auseinanderbrechen der Teilchen in zwei oder mehr Bruchstücke bei Wechselwirkung mit den Kernen der Materie. Die Bruchstücke haben zunächst die gleiche Geschwindigkeit wie das Primärteilchen. Das bedeutet aber nach obigen Ausführungen, daß ihre Reichweite größer ist. Die Tiefendosisverteilung bekommt damit einen Ausläufer jenseits von d_b , und die physikalische Dosisverteilung wird schlechter (vgl. Abbildung 2.5, Kurve für ^{12}C). Dies wiederum wird mehr als kompensiert durch einen höheren biologischen Effekt im Bereich des Bragg-Peaks. Die biologischen Effekte sollen aber im Rahmen dieser Studie nicht weiter untersucht werden. Es sollte daher noch einmal betont werden, daß das vorstehende Modell bei Anwendung auf Bestrahlungen mit schweren Ionen nur als sehr grobe Näherung angesehen werden kann.

Ein typischer Parametersatz ist in Tabelle 2.2 dargestellt. Diese Parameter liegen den Dosisberechnungen für die Beispielfälle der folgenden Abschnitte zugrunde. Zur Vereinfachung wird sowohl das Querprofil als auch die Reichweitestreuung als tiefenunabhängig angenommen. Dies ist wiederum durch den Mittelungseffekt bei Rotationsbestrahlungen gerechtfertigt.

Daten wurden entnommen aus [81] mit freundlicher Genehmigung von Dr. S. Scheib, PSI Villigen, Schweiz.

Parametersatz für geladene Teilchen	
Exp. d. Energie-Reichw. Bez. (p)	1,5
Gauß'sches Querprofil (σ_x, σ_y)	0,3 cm
Gauß'sche Reichweitestreuung (σ_z)	0,3 cm

Tabelle 2.2: Beispiel-Parametersatz zur Berechnung der Dosisverteilungen für geladene Teilchen nach dem hier beschriebenen Modell.

2.2 Ad-hoc-Ansätze zur Dosiskonformation

Es wird der Modellfall aus Abbildung 2.1 betrachtet. Die beiden Risikoorgane werden zunächst nicht berücksichtigt. Wird die Bestrahlung mit nur einem Strahlungsfeld durchgeführt, so ergeben sich die in Abbildung 2.6(a,b) gezeigten Dosisverteilungen. Diese Form der Darstellung wird im folgenden noch häufiger verwendet und soll an dieser Stelle erläutert werden:

- Dargestellt ist die Oberfläche des „Dosis-Gebirges“ über der x - z -Ebene in einem Datenwürfel. Die Dosisverteilung entlang der z -Achse für $x = 0$ (d. h. durch die Mitte des Zielvolumens, das Isozentrum) ist auf die linke Seitenfläche des Würfels projiziert. Entsprechend ist die Dosisverteilung entlang der x -Achse für $z = 0$ auf die vordere Seitenfläche projiziert. Etwaige gestrichelte Linien auf der linken bzw. vorderen Seitenfläche stehen für die Profile der Strahlungsfelder in x - bzw. z -Richtung. Auf der oberen Fläche sind die Konturen des elliptischen Phantoms und des Zielvolumens (sowie etwaiger Risikoorgane) dargestellt. Ferner sind dort folgende Isodosis-Linien eingezeichnet: 10%, 20%, 40%, 60%, 80% und 95% der Dosis am Isozentrum.

Die in Abbildung 2.6(a) gezeigte Dosisverteilung wurde mit ungeladenen Teilchen erzeugt, wobei das Strahlungsfeld in x -Richtung entsprechend der Projektion des Zielvolumens begrenzt wurde (d. h. es wurde ein rechteckiges Strahlprofil angenommen, s. auch Abschnitt 2.3.1). Bei den geladenen Teilchen (Abbildung 2.6(b)) wurden Länge und Position des SOBP für jeden Nadelstrahl genau an das Zielvolumen angepaßt. Ein Vergleich der beiden Dosisverteilungen offenbart die bekannte Tatsache, daß bei Bestrahlung mit geladenen Teilchen bereits mit nur einem Feld eine konformierende Dosisverteilung erzielt werden kann. Bei den ungeladenen Teilchen ist mit einer solchen Einfeldbestrahlung wegen der exponentiellen Schwächung noch keine Dosiskonformation möglich.

In der Tat wird ein Vergleich der auf die linken Seitenflächen der Darstellungswürfel in Abbildung 2.6(a,b) projizierten Tiefendosisverteilungen häufig als Argument für die Bestrahlung mit schweren geladenen Teilchen angeführt. Nun wird aber in der konformierenden Präzisionsstrahlentherapie in den seltensten Fällen mit nur einem Feld bestrahlt. Vielmehr werden üblicherweise Mehrfeldbestrahlungen oder auch Rotations-

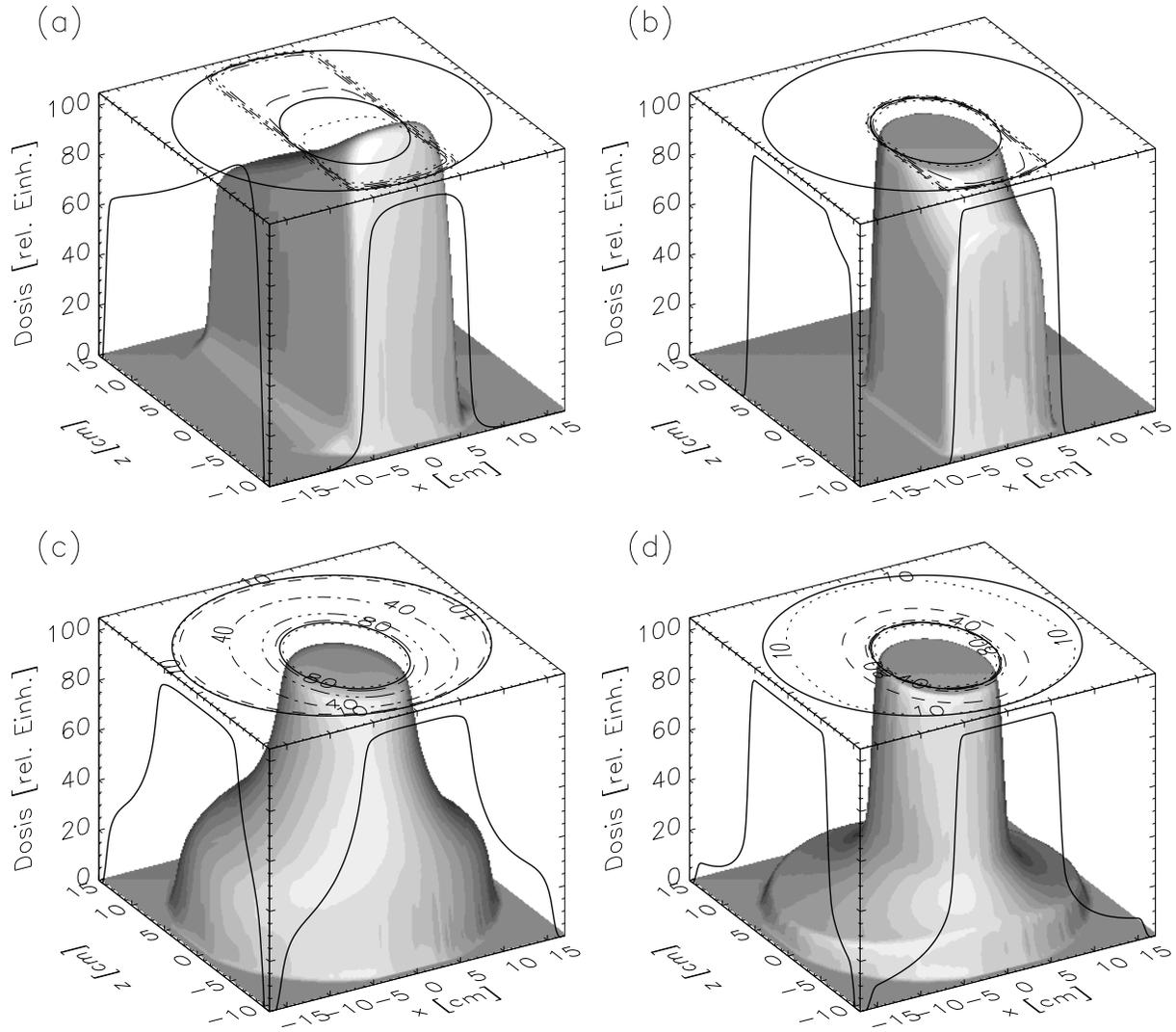


Abbildung 2.6: Dosisverteilungen für den Modellfall aus Abbildung 2.1 ohne Berücksichtigung der Risikoorgane. Oberer Teil: Einzelfeldbestrahlungen entlang der z -Achse mit ungeladenen Teilchen (a) und geladenen Teilchen (b). Unterer Teil: Rotationsbestrahlungen mit ungeladenen Teilchen (c) und geladenen Teilchen (d).

bestrahlungen durchgeführt. In Abbildung 2.6(c,d) sind daher die entsprechenden Dosisverteilungen bei Bestrahlung mit einer vollen Rotation (2π -Geometrie) dargestellt. Auf diese Weise läßt sich auch mit ungeladenen Teilchen eine konformierende Dosisverteilung erzeugen; der nicht-konforme Dosisuntergrund ist jedoch naturgemäß größer als bei geladenen Teilchen.

Im allgemeinen liegen die Verhältnisse nicht so einfach; so sind häufig Risikoorgane zu berücksichtigen, in denen die Dosis besonders niedrig sein muß, um Nebenwirkungen auszuschließen. Dies stellt solange kein Problem dar, wie die Risikoorgane in einiger Entfernung vom Zielvolumen liegen. Befinden sich die Risikoorgane jedoch in unmittelbarer Nachbarschaft des Zielvolumens oder wächst der Tumor gar um ein Zielvolumen

herum, so wird die Realisierung einer zufriedenstellenden Dosiskonformation äußerst schwierig. Einen solchen Fall stellt der Modellfall aus Abbildung 2.1 bei Berücksichtigung des Risikoorgans 1 dar. Es wird angenommen, daß es sich dabei um ein äußerst strahlensensibles und/oder bereits vorbelastetes Risikoorgan handelt, in dem möglichst überhaupt keine Dosis appliziert werden soll.

Um das zu erreichen, kann man bei ungeladenen Teilchen so vorgehen, daß man die Intensität für die Nadelstrahlen, die auf das Risikoorgan treffen, auf Null setzt. Wie in Abbildung 2.7(a) gezeigt, kann dadurch tatsächlich die Dosis im Risikoorgan 1 fast auf Null (bis auf Streubeiträge) reduziert werden. Dies geht jedoch mit einer äußerst unbefriedigenden inhomogenen Dosisverteilung im Zielvolumen einher. Bei geladenen Teilchen gibt es dagegen die Möglichkeit, die SOBPs auf den Bereich vor dem Risikoorgan zu beschränken. Da die Dosis jenseits des fernen Endes des SOBPs (d_b) praktisch gleich Null ist, kann so das Risikoorgan maximal geschützt werden, und trotzdem bleibt die Dosishomogenität im Zielvolumen erhalten (Abbildung 2.7(b)).

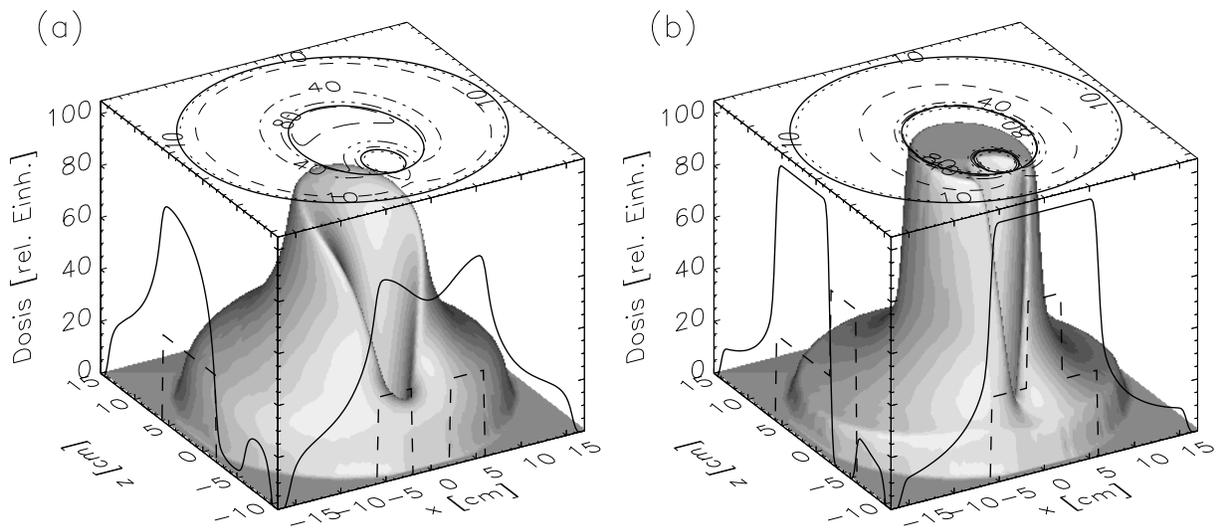


Abbildung 2.7: Berücksichtigung des Risikoorgans 1 aus Abbildung 2.1 bei Rotationsbestrahlungen mit ungeladenen Teilchen (a) und geladenen Teilchen (b). Weitere Legende auf Seite 21 unter ●.

Man beachte die auf die Seitenflächen der Darstellungskubel projizierten Strahlprofile (gestrichelt dargestellt) für die Strahlungsfelder in x - und z -Richtung. In Abbildung 2.7(a) erkennt man jeweils die Aussparung entsprechend der Projektion des Risikoorgans. Bei den geladenen Teilchen (Abbildung 2.7(b)) ist dagegen an den entsprechenden Stellen eine Überhöhung des Strahlprofils zu sehen. Dies bedarf einer Erläuterung:

Unter dem Strahlprofil wird bei geladenen Teilchen das Wichtungsprofil für die einzelnen SOBPs-Nadelstrahlen verstanden (s. Seite 25 für eine genaue Definition der Strahlprofile). Als Beispiel werden die beiden Einstrahlrichtungen in $\pm z$ -Richtung und damit das Profil in x -Richtung betrachtet. In dem Bereich des Zielvolumens, wo das

Risikoorgan nicht im Strahlengang der Nadelstrahlen liegt, d. h. in den x -Intervallen $[-6 \text{ cm}, -2 \text{ cm})$ und $(2 \text{ cm}, 6 \text{ cm}]$, wird jedes Volumenelement aus den beiden entgegengesetzten Richtungen getroffen, und die beiden SOBPs addieren sich. In dem restlichen Bereich des Zielvolumens, in den sich das Risikoorgan projiziert (d. h. im Intervall $[-2 \text{ cm}, 2 \text{ cm}]$) erstrecken sich die SOBPs jeweils nur vom Eintrittspunkt in das Zielvolumen bis zum Risikoorgan. Daher wird jedes Zielvolumenelement nur von einem der beiden entgegengesetzt gerichteten Nadelstrahlen getroffen, und die Wichtung muß im Sinne einer homogenen Dosis in diesem Bereich verdoppelt werden. Die gleichen Überlegungen gelten für alle anderen Winkel der Rotationsbestrahlung.

Ein Vergleich der in Abbildung 2.7 dargestellten Dosisverteilungen demonstriert eine deutliche Überlegenheit der mit geladenen Teilchen erzielbaren Dosiskonformation. Nun wurden jedoch die Parameter (d. h. die Strahlprofile), die den Verteilungen zugrunde liegen, mit einfachen ad-hoc-Verfahren bestimmt, und es bleibt daher die Frage, inwieweit die Dosiskonformation im Rahmen der physikalischen Machbarkeit weiter optimiert werden kann. Zur Beantwortung dieser Frage soll der folgende Abschnitt dienen.

2.3 Analytische Berechnung der Strahlprofile zur Optimierung der Dosisverteilungen

Das grundlegende Problem besteht darin, die einzelnen Strahlungsfelder einer Rotationsbestrahlung so zu bestimmen, daß die resultierende Dosisverteilung der gewünschten Verteilung entspricht bzw. ihr möglichst nahe kommt. Die unabhängigen Parameter sind dabei die lateralen Primärfluenz- bzw. Intensitätsprofile aller Strahlungsfelder. Es wird hier versucht, eine mathematische Lösung für dieses Problem zu finden, das auch als das inverse Problem der Strahlentherapieplanung bezeichnet wird [27, 60, 14].

2.3.1 Mathematische Formulierung des Problems

Zunächst wird ein der Rotation des Strahls angepaßtes Koordinatensystem durch die Einheitsvektoren

$$\begin{aligned} \mathbf{e}_{\mathbf{x}'} &= (\cos \theta, \sin \theta) \\ \mathbf{e}_{\mathbf{z}'} &= (-\sin \theta, \cos \theta) \end{aligned} \quad (2.12)$$

definiert. Die Einstrahlrichtung sei jetzt entlang der z' -Achse⁴ (s. Abbildung 2.8).

⁴Das hier verwendete gestrichelte Koordinatensystem darf nicht mit dem in der Strahlentherapie etablierten „Gantry-System“ (x_g, z_g) verwechselt werden, bei dem die z_g -Achse der Strahlrichtung entgegengerichtet ist. Allerdings gehen die beiden Systeme durch eine Rotation um π ineinander über: $x_g = -x'$, $z_g = -z'$. Ferner ist zu berücksichtigen, daß der Drehsinn des Gantrywinkels θ_g dem von θ entgegengesetzt ist, und damit $\theta_g = -\theta + \pi$.

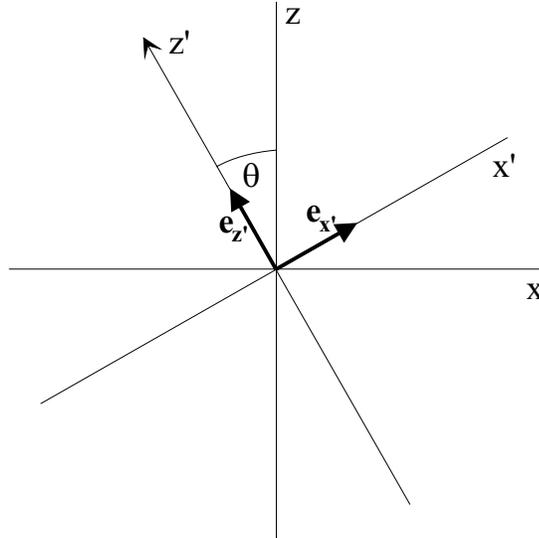


Abbildung 2.8: Geometrie bei Rotation des Strahls relativ zum Patienten. Die Einstrahlrichtung ist die Richtung der z' -Achse. Sie ist um den Winkel θ gegenüber der patientenbezogenen z -Achse gedreht. Die x - z -Ebene entspricht einem Querschnitt des Patienten. Die nicht dargestellte y -Achse zeigt in die Papierebene hinein. Sie entspricht der Patienten-Längsachse und ist kopfwärts gerichtet.

Um das Problem mathematisch in den Griff zu bekommen, wird zunächst die laterale Streuung vernachlässigt (d. h. **U3** und **G3** sowie **U4** werden nicht berücksichtigt). Zuerst werden wieder die ungeladenen Teilchen betrachtet. Hier wird zusätzlich angenommen, daß man sich in solchen Tiefen $d' = z' - z'_0$ ($z'_0 = z'_0(x')$ ist der Eintrittspunkt des Strahls ins Medium) im Medium befindet, in denen der Aufbaueffekt keine Rolle mehr spielt, d. h. $d' \gg 1/\nu$. Im Rahmen dieser groben Näherungen ist dann nur noch die exponentielle Schwächung von Bedeutung, und die Dosisverteilung ergibt sich aus der lateralen Fluenzverteilung $\Psi_0(x', \theta)$ zu $D_\theta(\mathbf{r}') \approx \frac{\mu_{\text{en}}}{\rho} \Psi_0(x', \theta) e^{-\mu d'}$. Zur Vereinfachung wird nun das Strahlprofil für ungeladene Teilchen als $P(x', \theta) = \frac{\mu_{\text{en}}}{\rho} \Psi_0(x', \theta) e^{\mu z'_0}$ definiert. Das bedeutet, daß $P(x', \theta)$ der Dosisverteilung entlang x' für $z' = 0$ entspricht. Damit folgt schließlich

$$D_\theta(\mathbf{r}') = P(x', \theta) e^{-\mu z'}. \quad (2.13)$$

In dieser Darstellung kann die Dosisverteilung als Rückprojektion des Strahlprofils mit exponentieller Schwächung aufgefaßt werden.

Für geladene Teilchen wird das Strahlprofil als Wichtungsprofil der SOBPs definiert, so daß hier $D_\theta(\mathbf{r}') = P(x', \theta) D_{\text{SOBP}}(z')$ gilt. Im Bereich des Plateaus des SOBP ist $D_{\text{SOBP}}(z') \equiv 1$ und damit $D_\theta(\mathbf{r}') = P(x', \theta)$, was der Formel für ungeladene Teilchen mit $\mu = 0$ entspricht. Dadurch können die Betrachtungen für ungeladene und geladene Teilchen im folgenden auf gleiche Weise erfolgen.

Die gesamte Dosisverteilung bei Bestrahlung während einer vollen Rotation des

Strahlungsfeldes um 2π ergibt sich nun zu

$$D(\mathbf{r}) = \int_0^{2\pi} D_\theta(\mathbf{r}') d\theta = \int_0^{2\pi} P(\mathbf{r} \cdot \mathbf{e}_{\mathbf{x}'}, \theta) e^{-\mu \mathbf{r} \cdot \mathbf{e}_{\mathbf{z}'}} d\theta, \quad (2.14)$$

wobei ausgenutzt wurde, daß $x' = \mathbf{r} \cdot \mathbf{e}_{\mathbf{x}'}$ und $z' = \mathbf{r} \cdot \mathbf{e}_{\mathbf{z}'}$ gilt. Man beachte, daß sowohl $\mathbf{e}_{\mathbf{x}'}$ als auch $\mathbf{e}_{\mathbf{z}'}$ gemäß Gleichung 2.12 von θ abhängig sind. Die Beziehung zwischen der Dosisverteilung und den Profilen kann rein formal durch einen entsprechend der letzten Gleichung definierten Operator \mathcal{B}_μ ausgedrückt werden:

$$D(\mathbf{r}) = \mathcal{B}_\mu P(x', \theta). \quad (2.15)$$

Wäre auch der inverse Operator \mathcal{B}_μ^{-1} bekannt, so könnten nun die erforderlichen Strahlprofile für beliebige gewünschte Dosisverteilungen berechnet werden:

$$P(x', \theta) = \mathcal{B}_\mu^{-1} D(\mathbf{r}). \quad (2.16)$$

In der Tat ist eine solche mathematische Invertierung des Operators \mathcal{B}_μ möglich.

2.3.2 Lösung über die Theorie der Radontransformation

Der Operator \mathcal{B}_μ steht für eine exponentielle Rückprojektion (*Backprojection*) mit anschließender Integration über den Winkel θ und wird in gleicher Form in verschiedensten Anwendungsgebieten verwendet, insbesondere in der Bildrekonstruktion beim SPECT (“single photon emission computed tomography”) [5]. Nun besteht eine enge Verwandtschaft zwischen \mathcal{B}_μ und der sog. *geschwächten* oder *exponentiellen Radontransformation* \mathcal{R}_μ ⁵. \mathcal{R}_μ kann als Projektionsoperator mit exponentieller Wichtung aufgefaßt werden und definiert sich durch Anwendung auf eine beliebige Funktion $D(\mathbf{r})$ wie folgt:

$$\mathcal{R}_\mu D(\mathbf{r}) = \int_{-\infty}^{\infty} D(x' \mathbf{e}_{\mathbf{x}'} + z' \mathbf{e}_{\mathbf{z}'}) e^{\mu z'} dz'. \quad (2.17)$$

Von Tretiak und Metz [103] wurde folgende wichtige Operatorgleichung bewiesen, die eine Verbindung zwischen \mathcal{B}_μ und \mathcal{R}_μ herstellt:

$$\mathcal{B}_\mu \mathcal{K}_\mu \mathcal{R}_\mu = \mathcal{I}. \quad (2.18)$$

Dabei steht \mathcal{K}_μ für eindimensionale Filterung (s. u.) und \mathcal{I} symbolisiert den Identitätsoperator. Es sei angemerkt, daß eine Umformung dieser Operatorgleichung die Beziehung $\mathcal{R}_\mu^{-1} = \mathcal{B}_\mu \mathcal{K}_\mu$ liefert, die in der Bildrekonstruktion ausgenutzt wird und die mathematische Grundlage des weitverbreiteten Algorithmus der gefilterten Rückprojektion darstellt. Für die hier angestellten Überlegungen ist es jedoch entscheidend, daß aus Gleichung 2.18 eine Gleichung für \mathcal{B}_μ^{-1} ableitbar ist, nämlich

$$\mathcal{B}_\mu^{-1} = \mathcal{K}_\mu \mathcal{R}_\mu. \quad (2.19)$$

⁵Mathematisch handelt es sich bei \mathcal{B}_μ um den adjungierten (oder auch transponierten) Operator von \mathcal{R}_μ , genauer: $\mathcal{B}_\mu = \mathcal{R}_{-\mu}^t$ (vgl. [103]).

Wie schon erwähnt, steht \mathcal{K}_μ für eine eindimensionale Filterung mit einer Filterfunktion $K_\mu(x')$. Diese läßt sich am einfachsten im Frequenzraum ausdrücken [103, 5]; ihre 1-D Fouriertransformierte ist:

$$\tilde{K}_\mu(\xi') = \begin{cases} 0 & \text{für } |\xi'| < \frac{\mu}{2\pi} \\ \frac{1}{2}|\xi'| & \text{für } |\xi'| \geq \frac{\mu}{2\pi}. \end{cases} \quad (2.20)$$

Eine andere Schreibweise lautet: $\tilde{K}_\mu(\xi') = 1/2 |\xi'| H(|\xi'| - \mu/2\pi)$, wobei H die Heaviside-Sprungfunktion ist. Abbildung 2.9 skizziert die Filterfunktion. Es handelt sich um den aus der Bildrekonstruktion bekannten Rampenfilter, der hier jedoch im Intervall $(-\mu/2\pi, \mu/2\pi)$ eine Lücke aufweist.

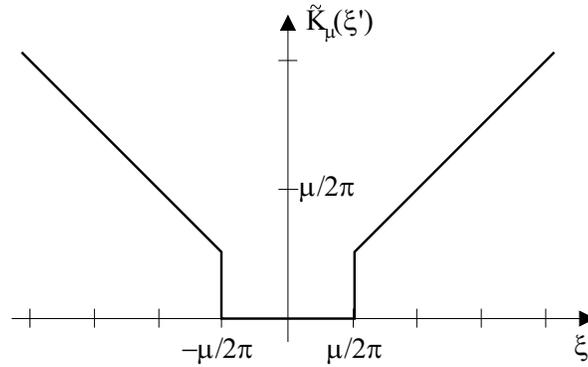


Abbildung 2.9: Darstellung der Filterfunktion zur Berechnung der Strahlprofile über die exponentielle Radontransformation im Frequenzraum.

Da sich eine Faltung nach dem Faltungstheorem im Frequenzraum als Multiplikation darstellt, kann nun für \mathcal{B}_μ^{-1} auch geschrieben werden:

$$\mathcal{B}_\mu^{-1} = \mathcal{F}_1^{-1} \tilde{K}_\mu \mathcal{F}_1 \mathcal{R}_\mu, \quad (2.21)$$

wobei \mathcal{F}_1 die 1-D Fouriertransformation symbolisiert.

Dieses Ergebnis in Verbindung mit Gleichung 2.16 ermöglicht es, Strahlprofile für beliebige Dosisverteilungen zu berechnen. Das Abarbeiten der letzten Operatorgleichung von rechts nach links liefert dafür folgendes „Rezept“:

1. Exponentielle Radontransformation (Projektion) der gewünschten Dosisverteilung ergibt Projektionsprofile $P^*(x', \theta)$.
2. Fouriertransformation (1-D) der Projektionsprofile $\Rightarrow \tilde{P}^*(\xi', \theta)$.
3. Multiplikation von $\tilde{P}^*(\xi', \theta)$ mit dem Filter $\tilde{K}_\mu(\xi')$ ergibt $\tilde{P}(\xi', \theta)$.
4. Inverse Fouriertransformation (1-D) liefert schließlich die Strahlprofile $P(x', \theta)$.

Im allgemeinen muß jeder dieser vier Schritte numerisch durchgeführt werden. Die Fouriertransformation kann über einen der weitverbreiteten FFT-Algorithmen erfolgen. Alternativ kann ein FHT (“fast Hartley transform”) Verfahren [72] angewendet werden. In speziellen Fällen können die Strahlprofile auch analytisch berechnet werden. Dies ist jedoch nur bei sehr einfach geformten Zielvolumina wie z. B. Dreiecken oder Rechtecken möglich. Die meisten dieser Beispiele sind nur von akademischem Interesse. Eine Ausnahme bildet der im folgenden behandelte Fall eines kreisförmigen Zielvolumens, der eine gewisse praktische Relevanz besitzt und darüberhinaus aufgrund der Rotationssymmetrie mathematisch besonders einfach zu behandeln ist.

2.3.3 Beispiel 1: Runde Solldosisverteilung

Es wird der Fall eines runden Zielvolumens mit dem Radius R_0 betrachtet. Die gewünschte Dosisverteilung sei

$$D(\mathbf{r}) = \begin{cases} D_0 & \text{für } |\mathbf{r}| \leq R_0 \\ 0 & \text{sonst.} \end{cases} \quad (2.22)$$

Aufgrund der Rotationssymmetrie entfällt in diesem Beispiel die Abhängigkeit von θ . Die Strahlprofile $P(x')$ werden entsprechend der oben beschriebenen Methode im Anhang B.1.1 – B.1.3 berechnet. Das Ergebnis lautet:

$$P(x') = \begin{cases} \frac{D_0}{2\pi} \cos(\mu x') & \text{für } |x'| < R_0 \\ \frac{D_0}{2\pi} \left(\cos(\mu x') - \frac{|x'|}{\sqrt{x'^2 - R_0^2}} \cos\left(\mu \sqrt{x'^2 - R_0^2}\right) \right) & \text{für } |x'| > R_0. \end{cases} \quad (2.23)$$

Diese Funktion entspricht bis auf eine Normierungskonstante dem von Barth [6] für diesen speziellen Fall auf andere Weise hergeleiteten Strahlprofil. Die Einheit von $P(x')$ ist hier 1 Gy pro Winkeleinheit. Soll die benötigte Dosisleistung ermittelt werden, so ist P mit der Winkelgeschwindigkeit der „Gantry“ (vgl. Abschnitt 3.2.1) zu multiplizieren. Der Graph von $P(x')$ ist in Abbildung 2.10 (gepunktete Linie) dargestellt.

Die negativen und daher physikalisch nicht realisierbaren Profilwerte außerhalb des Zielvolumens sind augenfällig. Sie sind naturgemäß erforderlich, um die Dosis in der Eintritts- bzw. Austrittspforte eines jeden Strahlungsfeldes (s. Abbildung 2.6) „auszulöschen“. Methoden zur Vermeidung negativer Profilwerte werden im folgenden Unterabschnitt beschrieben. Die naheliegendste Methode besteht darin, diese unphysikalischen Werte einfach „abzuschneiden“, so daß das bereits im vorangegangenen Abschnitt intuitiv verwendete Rechteckprofil verbleibt. Wie man sich leicht klarmachen kann, ändert sich durch dieses Abschneiden nicht die Dosisverteilung innerhalb, wohl aber die außerhalb des Zielvolumens – es entsteht der in Abbildung 2.6(c,d) gezeigte Dosisuntergrund.

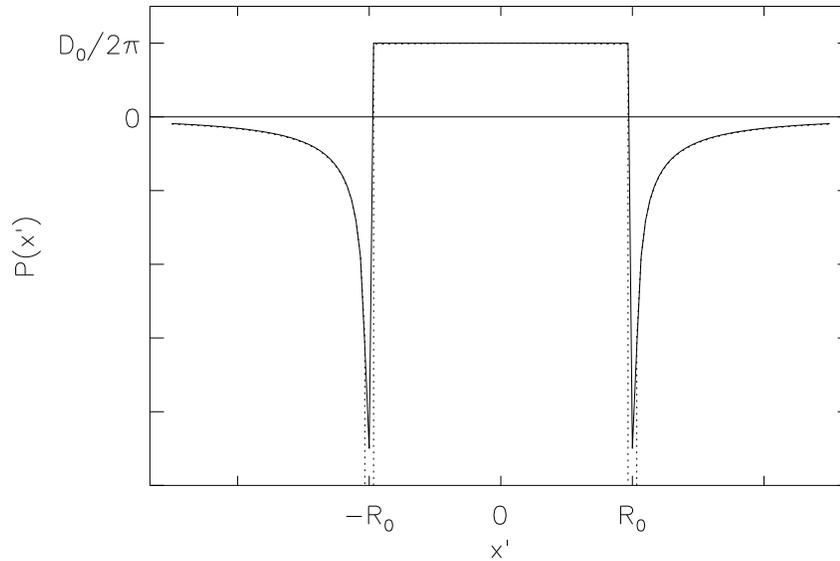


Abbildung 2.10: Strahlprofil für die Bestrahlung eines runden Zielvolumens mit der Dosis D_0 und dem Radius $R_0 = 6$ cm. Der Schwächungskoeffizient wurde gemäß Tabelle 2.1 zu $\mu = 0,03$ cm^{-1} angenommen. Die gepunktete Linie entspricht der exakten Form nach Gleichung 2.23; die durchgezogene Linie stellt die Näherung nach Gleichung 2.27 dar.

Nun wären alle bisherigen Betrachtungen bedeutungslos, wenn das berechnete Profil $P(x')$ nicht auch dazu dienen könnte, die Dosis in runden Risikoorganen innerhalb oder außerhalb des Zielvolumens bis auf geringe Streubeiträge zu reduzieren, und zwar unter Aufrechterhaltung der Dosisinhomogenität im Zielvolumen. Dies wird in den folgenden Abschnitten noch eingehend demonstriert werden. Hier wird zunächst zur Vereinfachung der mathematischen Darstellung der Fall eines Risikoorgans (Radius R_i) in der Mitte eines Zielvolumens mit dem Radius R_0 betrachtet ($R_i < R_0$). Die Solldosisverteilung ist also nun ringförmig und ergibt sich durch Subtraktion der kleineren von der größeren kreisförmigen Dosisverteilung zu

$$D_R(\mathbf{r}) = D_{R_0}(\mathbf{r}) - D_{R_i}(\mathbf{r}) = \begin{cases} D_0 & \text{für } R_i < |\mathbf{r}| \leq R_0 \\ 0 & \text{sonst.} \end{cases} \quad (2.24)$$

Die Abhängigkeit vom Radius R_0 bzw. R_i wird jetzt explizit im Index angegeben. Im Intervall $(-R_0, R_0)$ ergeben sich dann die für diese ringförmige Dosisverteilung erforderlichen Profile durch Subtraktion der beiden Profile, die zu den entsprechenden kreisförmigen Dosisverteilungen führen:

$$P_R(x') = P_{R_0}(x') - P_{R_i}(x') \quad (2.25)$$

$$= \begin{cases} 0 & \text{für } |x'| < R_i \\ \frac{D_0}{2\pi} \frac{|x'|}{\sqrt{x'^2 - R_i^2}} \cos\left(\mu\sqrt{x'^2 - R_i^2}\right) & \text{für } R_i < |x'| < R_0. \end{cases} \quad (2.26)$$

Dasselbe Ergebnis (mit Beschränkung auf den Bereich $x' > R_i$ und ohne den Faktor $1/2\pi$)⁶ wurde von Brahme [22] auf andere Weise hergeleitet. Es ist bemerkenswert, daß in der Literatur bezweifelt wurde, daß diese Lösung mit Hilfe der Theorie der Radontransformation gefunden werden könne [29].

Nun kann man sich leicht davon überzeugen, daß $P_R(x')$ für praktisch relevante Werte von μ und x' nicht negativ wird und daher prinzipiell physikalisch realisierbar ist. Probleme bereitet jedoch die Singularität bei $x' = \pm R_i$, die direkt mit der Singularität von $P(x')$ gemäß Gleichung 2.23 bei $x' = \pm R_0$ zusammenhängt.

Da $P(x')$ integrierbar ist, besteht eine naheliegende Möglichkeit zur Aufhebung der Singularität in der Integration von $P(x')$ über schmale Intervalle der Breite $2w$, zentriert um x' . Dies entspricht einer Mittelung über endlich große Volumenelemente, die in der Praxis ohnehin (u. a. durch die seitliche Streuung und die endliche Auflösung der Strahlformungssysteme) auftritt. Um eine einfache nicht-singuläre Näherung von $P(x')$ finden zu können, wird zunächst $\cos(\mu \dots)$ durch 1 approximiert, was wegen der in der Praxis kleinen Werte von μ gerechtfertigt ist (bei geladenen Teilchen muß μ nach obigen Betrachtungen ohnehin gleich Null gesetzt werden). Die Integration über das Intervall der Breite $2w$ liefert dann nach Anhang B.1.4 die Näherung

$$P(x') \approx \begin{cases} \frac{D_0}{2\pi} & \text{für } |x'| \leq R_0 - w \\ \frac{D_0}{2\pi} \left(1 - \frac{1}{2w} \sqrt{(|x'| + w)^2 - R_0^2}\right) & \text{für } R_0 - w < |x'| < R_0 + w \\ \frac{D_0}{2\pi} \left(1 - \frac{1}{2w} \sqrt{(|x'| + w)^2 - R_0^2} + \frac{1}{2w} \sqrt{(|x'| - w)^2 - R_0^2}\right) & \text{sonst.} \end{cases} \quad (2.27)$$

Diese Näherung des Strahlprofils ist mit $w = 1$ mm in Abbildung 2.10 als durchgezogene Linie dargestellt.

2.3.4 Beispiel 2: Dreieckige Solldosisverteilung

Dreieckige Zielvolumina treten in der Praxis kaum auf. Trotzdem ist es sinnvoll, dieses Beispiel hier kurz zu behandeln, weil beliebig geformte Zielvolumina aus Dreiecken zusammengesetzt werden können. Kennt man die Strahlprofile, die eine dreieckige Dosisverteilung ergeben, so kann man die Strahlprofile für beliebige Dosisverteilungen durch Überlagerung der entsprechenden Dreieck-Strahlprofile ermitteln. Das geht besonders einfach, wenn, wie in der Praxis üblich, der Rand des Zielvolumens als Polygonzug vorgegeben ist (s. Abbildung 2.11).

Die gewünschte Dosis sei D_0 innerhalb des Dreiecks und 0 außerhalb. Bei der Berechnung der Profile wird, ausgehend von den Untersuchungen im vorigen Abschnitt,

⁶ Die Abweichung um den konstanten Faktor erklärt sich teils aus der Einschränkung des Definitionsbereichs der Profile in [22] und teils aus der Integration des Faktors $1/\pi$ in die dort verwendete Definition des Rückprojektionsoperators.

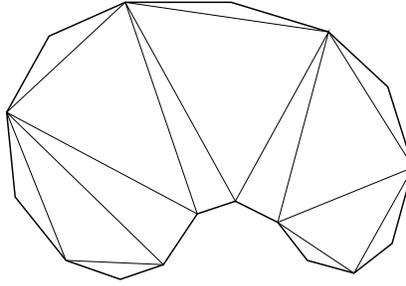


Abbildung 2.11: Triangulierung eines Zielvolumens.

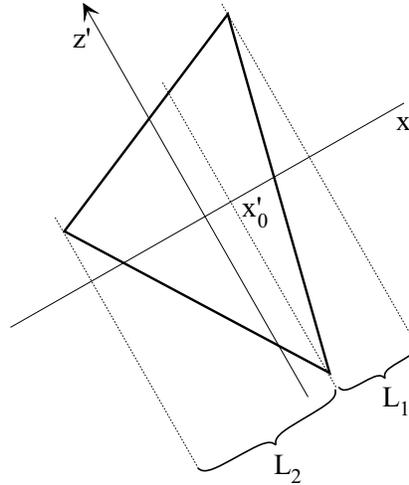


Abbildung 2.12: Veranschaulichung der verwendeten geometrischen Parameter.

die Schwächung von vornherein vernachlässigt. Die exponentielle Radontransformation wird damit zur einfachen Radontransformation bzw. Projektion. Durch geometrische Betrachtungen läßt sich zeigen, daß die Projektion $P^*(x', \theta)$ eines Dreiecks unter beliebigen Winkeln θ dreieckig ist. Mit den in Abbildung 2.12 veranschaulichten Parametern und $x'' := x' - x'_0(\theta)$ sowie A als Fläche des Dreiecks ergibt sich das Projektionsprofil zu:

$$P^*(x'', \theta) = \begin{cases} \frac{2D_0A}{L_1 + L_2} \left(1 - \frac{x''}{L_1}\right) & \text{für } 0 \leq x'' \leq L_1 \\ \frac{2D_0A}{L_1 + L_2} \left(1 + \frac{x''}{L_2}\right) & \text{für } -L_2 \leq x'' \leq 0 \\ 0 & \text{sonst.} \end{cases} \quad (2.28)$$

Man beachte, daß L_1 und L_2 von θ abhängig sind, obwohl dies nicht explizit angegeben ist. Der Faktor $2A/(L_1 + L_2)$ bestimmt (zusammen mit D_0) die Höhe des Projektionsprofils. Er ergibt sich aus der Überlegung, daß die Flächeninhalte der Solldosisverteilung und ihres Projektionsprofils stets gleich sein müssen.

Die nächsten Schritte zur Berechnung des Strahlprofils, d. h. Fourier-Filterung mit

\tilde{K}_μ , werden im Anhang B.2 durchgeführt. Das Ergebnis lautet:

$$P(x'', \theta) = \frac{D_0 A}{2\pi^2(L_1 + L_2)} \left(\frac{1}{L_1} \ln \frac{|L_1 - x''|}{|x''|} + \frac{1}{L_2} \ln \frac{|L_2 + x''|}{|x''|} \right). \quad (2.29)$$

Dieses Profil wird in Abbildung 2.13 dargestellt.

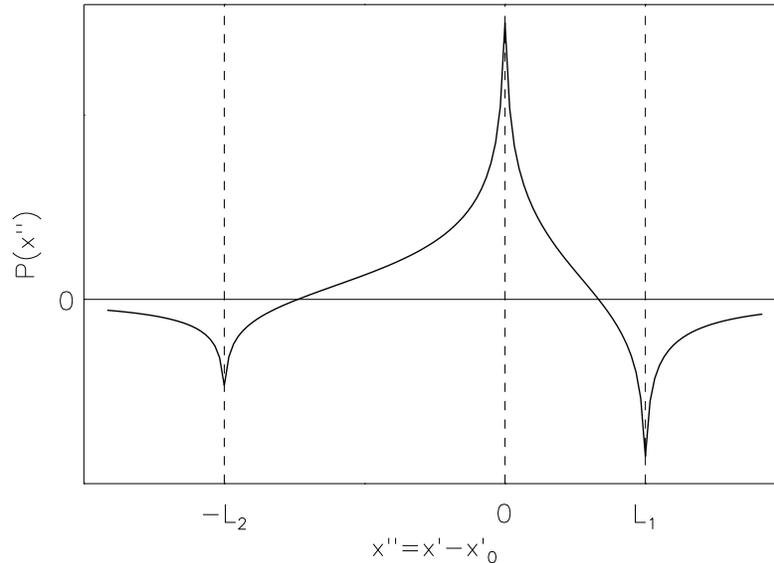


Abbildung 2.13: Strahlprofil für die homogene Bestrahlung eines dreieckigen Zielvolumens.

Man erkennt, daß das Profil hier sogar im Bereich des Zielvolumens, d. h. für x'' im Intervall $[-L_2, L_1]$ negativ wird. Singuläre Punkte befinden sich bei $x'' = L_1$ und $x'' = -L_2$ sowie bei $x'' = 0$ (d. h. $x' = x'_0$). Durch Mittelung über schmale x'' -Intervalle können die Singularitäten einfach behoben werden, solange sowohl L_1 als auch L_2 ungleich Null sind.

Eine besondere Betrachtung verlangen die Winkel θ , bei denen entweder L_1 oder L_2 gleich Null wird, wo also die Strahlrichtung entlang einer Kante des Dreiecks verläuft. Man kann sich leicht davon überzeugen, daß sowohl $\lim_{L_1 \rightarrow 0} P(x'', \theta)$ als auch $\lim_{L_2 \rightarrow 0} P(x'', \theta)$ für alle x'' bis auf die bereits erwähnten Singularitäten existiert. Um die Singularität bei $x'' = 0$ im Fall $L_1 = 0$ oder $L_2 = 0$ zu beheben, muß $P(x'', \theta)$ zusätzlich über den Winkel θ und damit über L_1 und L_2 gemittelt werden.

2.3.5 Negativität der Strahlprofile

Die bisherigen Beispiele haben gezeigt, daß die berechneten Strahlprofile in bestimmten Abschnitten negativ werden und somit nicht physikalisch realisierbar sind. Nun sind die Bereiche mit negativen Profilwerten insbesondere erforderlich, um die Dosis außerhalb des Zielvolumens auf Null zu reduzieren. Die physikalische Beschränkung auf nicht-negative Profile hat damit zur Folge, daß immer ein gewisser Dosisanteil außerhalb des

Zielvolumens deponiert wird. Die gewünschte Dosisverteilung kann also nicht exakt realisiert werden.

Folgende Möglichkeiten zur Vermeidung der negativen Profilwerte liegen auf der Hand: Erstens können sie „abgeschnitten“, d. h. gleich Null gesetzt werden, und zweitens kann eine positive Konstante zu jedem Profil addiert werden, so daß die derart verschobenen Profile ganz im nicht-negativen Bereich liegen. Die zweite Methode wurde in einem ganz anderen Zusammenhang bereits im Jahr 1940 [9] vorgeschlagen, und zwar bei dem Problem der Erzeugung beliebiger Zeichnungen durch gerade Linien. Sie hat den Vorteil, daß die resultierende Dosisverteilung (im Rahmen der hier verwendeten Näherungen) der gewünschten Dosisverteilung plus einer globalen Konstanten entspricht, d. h. es entsteht ein konstanter Dosisuntergrund. Insbesondere bleibt die Dosisinhomogenität im Zielvolumen erhalten. Das gesunde Normalgewebe außerhalb des Zielvolumens wird dabei jedoch unnötig hoch belastet. Bei der ersten Methode („abschneiden“) tritt dieser Nachteil der Überdosierung im gesunden Gewebe nicht auf, dafür kann es jedoch zu intolerablen Dosisinhomogenitäten im Zielvolumen kommen.

Für die gegebene Anwendung ist es daher naheliegend, eine Kombination aus beiden beschriebenen Methoden zu verwenden. Die Strategie eines sinnvollen „Hybrid-Ansatzes“ ist wie folgt:

- Für die Nadelstrahlen, die nicht auf das Zielvolumen treffen, wird die Fluenz und damit das Profil gleich Null gesetzt. In diesen x' -Bereichen werden also sowohl negative als auch positive Werte abgeschnitten, denn es macht keinen Sinn, das gesunde Normalgewebe zu bestrahlen.
- Für die verbleibenden relevanteren Bereiche, in die die Projektion des Zielvolumens fällt, wird ein konstanter Wert⁷ zu den berechneten Profilen addiert, so daß die resultierenden modifizierten Profile nicht-negativ werden. Das bedeutet mit anderen Worten, daß die berechneten Profile mit Rechteckprofilen überlagert werden, die dem Rand des Zielvolumens angepaßt sind.

Man kann sich leicht klarmachen, daß die Überlagerung mit den Rechteckprofilen einen konstanten Dosisuntergrund innerhalb der konvexen Hülle des Zielvolumens bewirkt, so daß die Homogenität der Dosisverteilung im Zielvolumen erhalten bleibt. Gleichzeitig wird verhindert, daß das außerhalb gelegene gesunde Gewebe unnötig belastet wird. Das Beispiel im folgenden Abschnitt mag diese Ausführungen verdeutlichen.

Die hier beschriebene Strategie zur Vermeidung negativer Profilwerte liefert allgemein eine befriedigende Approximation der gewünschten Dosisverteilung. Es besteht

⁷Die Konstante wird gleich dem Betrag des kleinsten Profilwertes gesetzt, falls dieser negativ ist; ansonsten ist sie gleich Null. Natürlich muß vorausgesetzt werden, daß der minimale Profilwert endlich ist. Das Minimum kann entweder für jedes Strahlungsfeld getrennt bestimmt werden oder auch als globales Minimum für alle Strahlungsfelder der Rotationsbestrahlung ermittelt werden. Im ersten Fall ist die Konstante für die verschiedenen Strahlungsfelder i. allg. verschieden.

jedoch nicht die Möglichkeit, quantitative Optimierungskriterien für die Dosisverteilung direkt vorzugeben. Solche Kriterien werden aber in der Praxis vielfach verwendet. So kann es in Einzelfällen besser sein, eine gewisse Variabilität der Dosis im Zielvolumen in Kauf zu nehmen, wenn dadurch die Dosis in bestimmten Risikoorganen weiter reduziert werden kann. Dies ist einer der Gründe, weshalb heute hauptsächlich iterative Optimierungsverfahren zur Berechnung der Strahlprofile eingesetzt werden.

2.4 Erzeugung komplexer Dosisverteilungen durch Modulation der Strahlprofile

Es wird nun erneut der Modellfall aus Abbildung 2.1 mit dem Risikoorgan 1 betrachtet. Es wurde bereits gezeigt, wie sich die Strahlprofile für die Bestrahlung eines runden Zielvolumens mit einem zentralen runden Risikoorgan durch Subtraktion der Strahlprofile zweier runder Solldosisverteilungen mit verschiedenen Radien ergeben (Gleichung 2.25). Ganz analog lassen sich Risikoorgane an beliebigen Positionen innerhalb des Zielvolumens aussparen, insbesondere auch Risikoorgan 1.

Die Strahlprofile wurden auf der Grundlage der Näherungsformel 2.27 berechnet. Bei den geladenen Teilchen wurden alle SOBPs nach der Berechnung der Strahlprofile (d. h. der SOBP-Wichtungsprofile) wieder mit d_a und d_b an den Rand des Zielvolumens angepaßt. Abbildung 2.14(a,b) zeigt die resultierenden Dosisverteilungen, wie sie sich nach den in Abschnitt 2.1.1 und 2.1.2 entwickelten Berechnungsmodellen aus den Strahlprofilen ergeben. Ein Vergleich der Abbildungen 2.7(a) und 2.14(a) demonstriert sehr deutlich, wie sich die Dosisverteilung durch Modulation der Strahlprofile verbessern läßt. In Abbildung 2.14(a) konnte durch die Strahlmodulation eine hervorragende Homogenität der Dosis im Zielvolumen bei gleichzeitiger Begrenzung der Dosisbelastung des Risikoorgans auf Streubeiträge erzielt werden. Die Abbildung zeigt auch, wie durch den Anstieg der (gestrichelt dargestellten) Strahlprofile zur Projektion des Risikoorgans der ungewünschte Dosisabfall aus Abbildung 2.7(a) zum Rand des Risikoorgans hin weitgehend vermieden wird. Die geringe Restvariation der Dosis innerhalb des Zielvolumens kann prinzipiell auch noch behoben werden, indem die Streuung bei der Berechnung der Profile mit berücksichtigt wird. Dies würde jedoch auf Kosten einer höheren Belastung des Risikoorgans gehen und wird hier nicht weiter verfolgt.

Bei den geladenen Teilchen zeigen sich nur sehr geringe Unterschiede zwischen den Dosisverteilungen aus Abbildung 2.7(b) und 2.14(b), obwohl sich die Strahlprofile stark unterscheiden. Eine quantitative Auswertung offenbart eine geringfügig kleinere Gesamtdosis im gesunden Gewebe bei der Verwendung der modulierten Strahlungsfelder. Damit ist gezeigt, daß die Strahlmodulation auch bei Bestrahlungen mit geladenen Teilchen sinnvoll ist.

In diesem Zusammenhang wird folgendes deutlich: Insbesondere bei geladenen Teilchen ist die Lösung des inversen Problems nicht eindeutig, wenn nur die gewünschte Do-

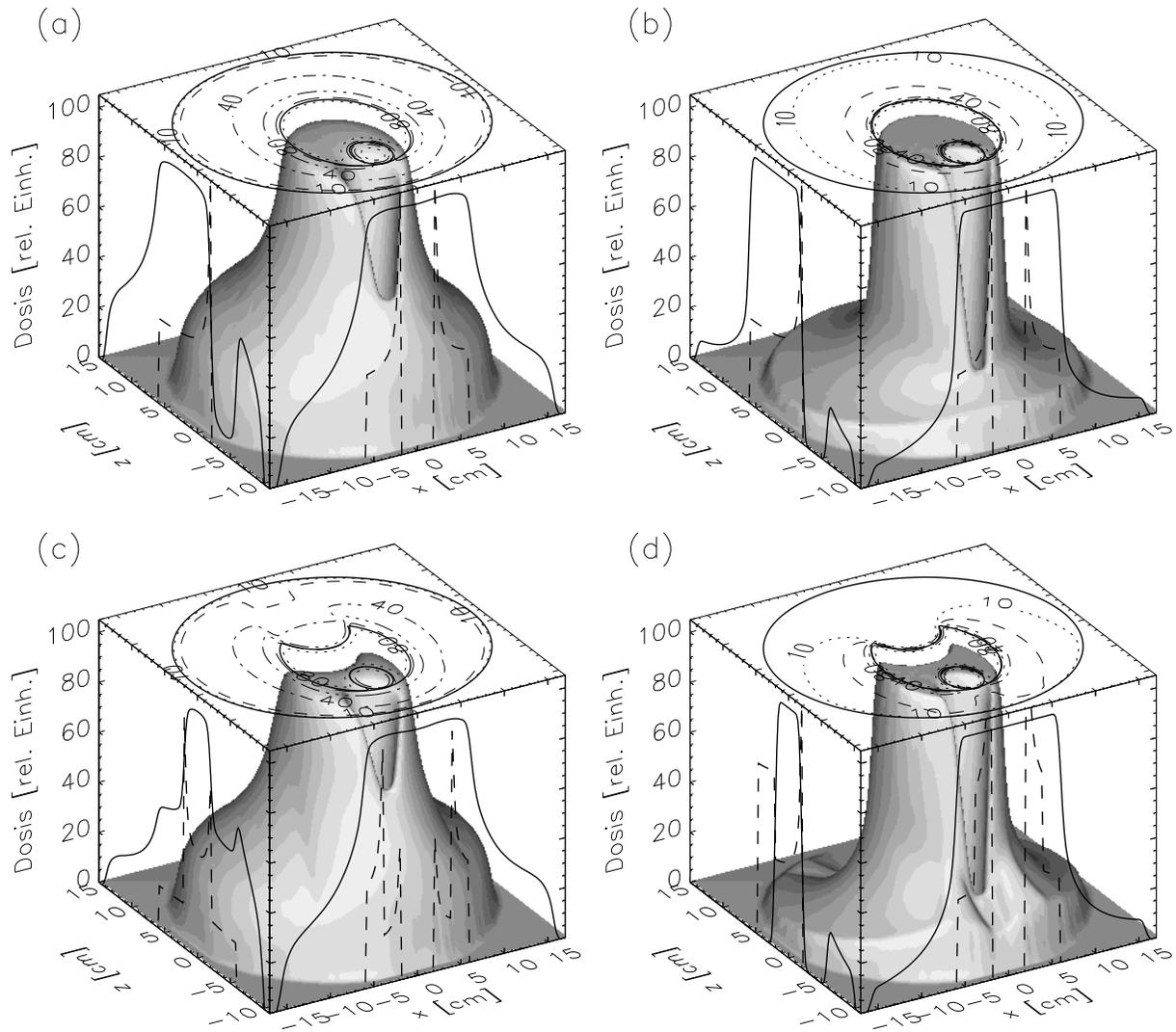


Abbildung 2.14: Komplexe Dosisverteilungen erzeugt durch modulierte Strahlprofile. Oberer Teil: Berücksichtigung des Risikoorgans 1 aus Abbildung 2.1 bei Rotationsbestrahlungen mit ungeladenen Teilchen (a) und geladenen Teilchen (b). Unterer Teil: Berücksichtigung der Risikoorgane 1 und 2 bei ungeladenen Teilchen (c) und geladenen Teilchen (d). Weitere Legende auf Seite 21 unter ●.

sis im Zielvolumen und in wenigen Risikoorganen vorgegeben wird. Anders gesagt: Es gibt verschiedene Strahlprofile, die dieselbe Dosisverteilung in diesen begrenzten Gebieten liefern. Die verschiedenen Profile werden jedoch im allgemeinen unterschiedliche Dosisverteilungen in dem Teil des Gewebes hervorrufen, das weder zum Zielvolumen noch zu den speziellen Risikoorganen zählt. Der Raum der möglichen Lösungen wird noch größer, wenn man bedenkt, daß bisher nur die Wichtung der gesamten SOBPs betrachtet wurde und nicht die individuelle Wichtung der elementaren Bragg-Peaks. Nun ist jedoch auch bei geladenen Teilchen eine Dosisdeposition im Zielvolumen zwangsläufig mit einer gewissen Dosisdeposition im umliegenden gesunden Gewebe verbunden. Be-

reits eine grobe untere Abschätzung des Verhältnisses der außerhalb des Zielvolumens deponierten Energie zur Energiedeposition innerhalb des Zielvolumens nach Gleichung 2.7 zeigt, daß keine erhebliche Reduktion der mittleren Dosis im gesunden Gewebe gegenüber der in Abbildung 2.14(b) dargestellten Dosisverteilung möglich ist.

Abbildungen 2.14(c,d) zeigen die Dosisverteilungen bei zusätzlicher Berücksichtigung des Risikoorgans 2. Bei ungeladenen Teilchen mußte dazu ein weiteres Strahlprofil gemäß Gleichung 2.27 subtrahiert werden, so daß für einige Einstrahlwinkel die resultierenden Strahlprofile im Bereich der Projektion des Zielvolumens negativ wurden. Aus diesem Grund mußten entsprechend Abschnitt 2.3.5 an den Rand des Zielvolumens angepaßte Rechteckprofile zu jedem Strahlprofil addiert werden. Um eine gleichmäßige Verteilung der Dosis im gesunden Gewebe zu erzielen, wurde die Höhe der Rechteckprofile für alle Einstrahlwinkel gleich gewählt, und zwar so, daß der über alle Strahlprofile ermittelte Minimalwert im Bereich der Projektion des Zielvolumens gerade Null ist. Wie Abbildung 2.14(c) zeigt, kann auf diese Weise die Form der Dosisverteilung gut an das Zielvolumen angepaßt werden. Die Dosis in den Risikoorganen wird aber durch die zusätzlichen Rechteckprofile stark erhöht und liegt bei etwa 50% der Dosis im Zielvolumen (s. Dosisprofil auf der linken Seite des Darstellungswürfels). Hier sind die physikalischen Grenzen der Dosiskonformation mit ungeladenen Teilchen erreicht worden.

Bei den geladenen Teilchen kann dagegen wieder der starke Dosisabfall am Ende der SOBP ausgenutzt werden, um zusätzlich das Risikoorgan 2 auszusparen. Es können prinzipiell die gleichen Strahlprofile wie in Abbildung 2.14(b) verwendet werden. Bei den Nadelstrahlen, die auf das Risikoorgan 2 treffen, muß das ferne Ende des SOBP entsprechend angepaßt werden; ferner muß ihre Wichtung verdoppelt werden, wodurch sich die Unterschiede zwischen den Strahlprofilen in Abbildung 2.14(b) und 2.14(d) erklären (s. auch Erläuterung auf S. 23). Es ergibt sich eine hervorragende Dosisverteilung, die dem mit ungeladenen Teilchen erzielbaren Ergebnis deutlich überlegen ist.

Kapitel 3

Praktische Aspekte

In Kapitel 2 wurden die theoretischen physikalischen Möglichkeiten und Grenzen der Konformations-Strahlentherapie ausgelotet, ohne die Aspekte der technischen Realisierbarkeit zu berücksichtigen. In diesem Kapitel wird nun der Schwerpunkt auf anwendungsbezogene und physikalisch-technische Fragestellungen verlagert. Das Hauptaugenmerk wird dabei auf Bestrahlungen mit Photonen im MeV-Bereich gelegt, da diese technisch einfach zu produzieren sind und nicht zuletzt deshalb die am weitesten verbreitete Therapiestrahlung darstellen. Eine Verbesserung der Strahlentherapie mit Photonen kommt daher den meisten Patienten zugute. Darüber hinaus werden aber auch bereits bestehende oder in der Entwicklung befindliche Ansätze zur Tumorthherapie mit anderen Teilchenarten untersucht. Ausgehend von der in Kapitel 2 festgestellten Tatsache, daß mit keiner Teilchenart eine ideale Dosisverteilung (d. h. die gewünschte Dosis im gesamten Zielvolumen und keine Dosis außerhalb) erzielt werden kann, geht es im ersten Abschnitt um die Frage, wie für beliebige vorgegebene Fälle im Rahmen der physikalischen und technischen Randbedingungen die bestmögliche Dosisverteilung gefunden werden kann.

3.1 Optimierte Konformations-Strahlentherapie

3.1.1 Optimierungskriterien

Zunächst ist zu klären, wodurch sich die bestmögliche Dosisverteilung auszeichnet, d. h. es müssen Kriterien zur Bewertung räumlicher Dosisverteilungen aufgestellt werden. Dabei lassen sich zwei grundsätzlich verschiedene Ansätze unterscheiden. Der erste Ansatz bezieht sich direkt auf die physikalische Dosisverteilung und setzt eine als bekannt angenommene ideale Dosisverteilung sowie Toleranz-Dosiswerte für bestimmte Risikoorgane voraus. Physikalische Bewertungskriterien umfassen z. B.

- den Grad der Abweichung von der gewünschten Dosis im Zielvolumen,

- die Höhe der im gesunden Normalgewebe außerhalb des Zielvolumens applizierten Dosis und
- die Überschreitung der Toleranzschwellen in den Risikoorganen.

Der zweite Ansatz bewertet Dosisverteilungen indirekt über die sich aus ihnen nach bestimmten Modellen ergebenden biologischen Wirkungen. Dazu gehört

- die Wahrscheinlichkeit für die Zerstörung des Tumors und
- die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von Nebenwirkungen.

Bei Verwendung dieser biologischen Kriterien muß keine ideale Dosisverteilung vorausgesetzt werden.

In jedem der beiden Fälle müssen die Kriterien quantifiziert werden, und darauf aufbauend muß eine „Zielfunktion“ definiert werden, die bei einer optimalen Dosisverteilung ein Minimum annimmt. Die Suche nach der optimalen Dosisverteilung läuft dann mathematisch auf die Suche nach dem Minimum der Zielfunktion hinaus.

3.1.1.1 Physikalische Kriterien

Es wird davon ausgegangen, daß die Dosiswerte an den Punkten $\mathbf{r}_j = (x_j, y_j, z_j)$, $j = 1, \dots, N_V$ bekannt sind. Das betrachtete Volumen wird also in N_V Volumenelemente („Voxel“) mit der Größe $\Delta \mathbf{r} = (\Delta x, \Delta y, \Delta z)$ und dem Volumen $\Delta V = \Delta x \cdot \Delta y \cdot \Delta z$ unterteilt. Der Einfachheit halber werden alle Voxel als gleich groß angenommen. Die Voxel seien so klein, daß Diskretisierungsfehler vernachlässigt werden können. Betrachtet man die Streuverhältnisse etwa für Photonen oder Protonen im Bereich der therapeutisch genutzten Energien, so kommt man damit auf lineare Ausdehnungen Δx , Δy und Δz der Voxel in der Größenordnung von wenigen Millimetern (vgl. Abschnitt 2.1).

Eines der wichtigsten Hilfsmittel bei der physikalischen Bewertung von Dosisverteilungen ist das „Dosis-Volumen-Histogramm“ (DVH), die Häufigkeitsverteilung diskreter Dosiswerte innerhalb einer bestimmten Struktur (z. B. einem Risikoorgan oder dem Zielvolumen). Zur Definition des DVH gehen wir davon aus, daß die räumliche Dosisverteilung $D(\mathbf{r}_j)$ auch in der Dosisachse diskretisiert ist und nur die Werte $D_k^\Delta = k \cdot \Delta D$, $k = 0, \dots, N_D$ annimmt. Die differentielle Form des DVH, η_k , wird dann definiert über

$$\eta_k := \sum_{j=1}^{N_V} \delta_d(D(\mathbf{r}_j) - D_k^\Delta), \quad (3.1)$$

wobei δ_d dem Kroneckersymbol ähnelt: $\delta_d(x) := 1$ für $x = 0$ und $\delta_d(x) := 0$ sonst. η_k ist damit also die Anzahl der Voxel in der jeweiligen Struktur, in denen die Dosis D_k^Δ appliziert wird.

Eine breitere Verwendung findet die integrale Form des DVH, DVH_k , definiert als die Anzahl der Voxel in einer Struktur, in denen die Dosis D_k^Δ oder eine höhere Dosis appliziert wird:

$$DVH_k := \sum_{j=1}^{N_V} H_d(D(\mathbf{r}_j) - D_k^\Delta), \quad (3.2)$$

$$= \sum_{k'=k}^{N_D} \eta_{k'}, \quad (3.3)$$

wobei H_d eine Sprungfunktion ist: $H_d(x) := 1$ für $x \geq 0$ und $H_d(x) := 0$ sonst. Wird der Begriff „Dosis-Volumen-Histogramm“ ohne nähere Spezifikation verwendet, so ist i. allg. das integrale DVH gemeint. Sowohl das differentielle als auch das integrale DVH werden in Diagrammen (s. Seite 53) häufig als Funktion der Dosis dargestellt: $\eta(D) = \eta_{D/\Delta D}$ und $DVH(D) = DVH_{D/\Delta D}$. Für nicht-ganzzahlige Werte von $D/\Delta D$ wird geeignet interpoliert.

Nun ist die Dosisverteilung *im Zielvolumen* dahingehend zu optimieren, daß $\eta(D)$ möglichst δ -förmig um die gewünschte Solldosis D^S verteilt ist, was gleichbedeutend mit einem stufenförmigen integralen DVH ist. Es liegt nahe, als quantitatives Optimierungskriterium die Varianz der Dosisverteilung bzgl. D^S zu verwenden, die direkt mit Hilfe von η_k ausgedrückt werden kann:

$$\sigma^2 = \frac{1}{N_V} \sum_{k=0}^{N_D} \eta_k (D_k^\Delta - D^S)^2. \quad (3.4)$$

η_k/N_V ist hier die Wahrscheinlichkeit für das Antreffen des Dosiswertes D_k^Δ im Zielvolumen.

Es sei angemerkt, daß σ^2 auch ohne DVH über die dreidimensionale Dosisverteilung $D(\mathbf{r}_j)$ *im Zielvolumen* definiert werden kann:

$$\sigma^2 = \frac{1}{N_V} \sum_{j=1}^{N_V} (D(\mathbf{r}_j) - D^S)^2. \quad (3.5)$$

Der Vorteil des DVH ist darin zu sehen, daß es einen wesentlichen Anteil des Informationsgehalts der dreidimensionalen Dosisverteilung (wie z. B. deren Momente) auf eine Dimension reduziert.

Bei der Minimierung der Varianz im Zielvolumen ist zu berücksichtigen, daß *im Normalgewebe* und insbesondere *in den Risikoorganen* bestimmte Toleranzdosiswerte D^T nicht überschritten werden sollten, wobei die D^T natürlich in den verschiedenen Organen unterschiedlich sein können. Mit Hilfe des DVH läßt sich das wie folgt ausdrücken:

$$DVH(D) = 0 \quad \text{für} \quad D > D^T \quad \text{in allen Risikoorganen.} \quad (3.6)$$

Es handelt sich dabei jedoch um ein unnötig hartes Kriterium, das keinerlei Abstufung zuläßt. Auch führt die exakte Erfüllung dieser Forderung in vielen Fällen, in denen

Risikoorgane in unmittelbarer Nähe des Zielvolumens liegen, notwendigerweise zu intolerablen Unterdosierungen im Zielvolumen (d. h. zu großen Werten von σ^2). Ein modifiziertes „weicherer“ Kriterium wird weiter unten beschrieben, nachdem auf die biologischen Aspekte der Optimierung eingegangen worden ist.

3.1.1.2 Biologische Kriterien

Biologische Optimierungskriterien beziehen sich direkt auf das Eintreten bestimmter erwünschter oder unerwünschter Wirkungen der Bestrahlung. Um die Verbindung zur physikalischen Dosis herzustellen, werden daher zusätzlich Dosis-Wirkungsbeziehungen benötigt, die die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten der Wirkungen in Abhängigkeit von der Dosis bzw. der Dosisverteilung beschreiben. Die in der Strahlentherapie relevanten makroskopischen Wirkungen sind die *Komplikationen im Normalgewebe*, d. h. das Eintreten genau definierter Nebenwirkungen sowie die *Tumorkontrolle*, d. h. das Abtöten aller Tumorzellen. Die zugehörigen Wahrscheinlichkeiten werden als NTCP (“normal tissue complication probability”) und TCP (“tumor control probability”) bezeichnet. Es sei angemerkt, daß die Tumorkontrolle nicht mit der Heilung des Patienten gleichgesetzt werden darf, da bereits eine Metastasierung eingesetzt haben kann, die nicht direkt durch eine lokale Bestrahlung beeinflusst wird (s. aber [98, 57]).

Die NTCP kann direkt als biologisches Optimierungskriterium (d. h. als zu minimierende Zielfunktion) verwendet werden, wenn als Nebenbedingung berücksichtigt wird, daß die TCP einen vorgegebenen Wert nicht unterschreiten darf. Auch der umgekehrte Ansatz ist denkbar: Maximierung der TCP bei vorgegebenem Toleranzwert für die NTCP. Ein verschiedentlich verwendetes biologisches Optimierungskriterium ist auch die Wahrscheinlichkeit der Tumorkontrolle ohne Nebenwirkungen [49], die bei statistisch unabhängigen Wirkungen in Tumor und Normalgewebe durch $P_+ = \text{TCP} \cdot (1 - \text{NTCP})$ gegeben ist. Für große TCP und kleine NTCP kann P_+ durch $\text{TCP} - \text{NTCP}$ genähert werden. Die zu minimierende Zielfunktion F ist dementsprechend

$$F = 1 - P_+ = \text{NTCP} + (1 - \text{TCP}). \quad (3.7)$$

Nun gibt es sowohl Komplikationen, die schwerer wiegen als eine Verfehlung der Tumorkontrolle, als auch solche, die weniger kritisch sind. In Gleichung 3.7 sollten NTCP und TCP daher mit Wichtungsfaktoren versehen werden (vgl. [86]).

Klinisch wird das Einhalten einer möglichst kleinen NTCP in den meisten Fällen als wichtiger erachtet als das Erreichen einer hohen TCP.

Komplikationswahrscheinlichkeiten im Normalgewebe. Charakteristisch für klinisch beobachtete Dosis-Wirkungsbeziehungen makroskopischer Effekte ist der sowohl beim Normalgewebe als auch beim Tumor S-förmige Kurvenverlauf (s. Abbildung 3.1 auf Seite 49). Diese Kurvenform kann in guter Näherung mit analytischen Funktionen angepaßt werden. Zwei insbesondere zur Beschreibung der NTCP häufig ver-

wendete Funktionen, die anhand des verfügbaren Datenmaterials nicht unterscheidbar sind [86], sind

- die logistische Funktion („Logit“-Modell)

$$\text{NTCP}(D, v) = \frac{1}{1 + \left(\frac{D_{50}(v)}{D}\right)^{4\gamma}} \quad (3.8)$$

- und das Wahrscheinlichkeitsintegral („Probit“-Modell) [62]

$$\text{NTCP}(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-\frac{x^2}{2}} dx, \quad t = t(D, v) = \sqrt{2\pi}\gamma \left(\frac{D}{D_{50}(v)} - 1 \right). \quad (3.9)$$

Dabei ist v der Anteil des bestrahlten Volumens V am Referenzvolumen V_{ref} : $v = V/V_{\text{ref}}$. Das Referenzvolumen ist i. allg. das Volumen des gesamten Organs. Der Verlauf beider Dosis-Wirkungskurven wird durch zwei Parameter festgelegt:

D_{50} ist die Dosis, bei der die Komplikationswahrscheinlichkeit 50% beträgt, und

γ ist die normierte Steigung der Dosis-Wirkungskurve: $\gamma = D_{50} \frac{\partial \text{NTCP}}{\partial D}(D = D_{50})$. Anders ausgedrückt: γ ist die absolute Erhöhung der Komplikationswahrscheinlichkeit (in Prozent) bei einer relativen Erhöhung des Dosiswertes um ein Prozent an der Stelle $D = D_{50}$.

Für ein bestrahltes Teilvolumen v eines bestimmten Organs reichen damit im Prinzip bereits zwei Datenpunkte aus, um den gesamten Verlauf der $\text{NTCP}(D)$ -Kurve vorherzusagen. Emami et al. [33] haben auf der Basis einer Retrospektivanalyse klinischer Daten solche Datenpunkte in Form von Toleranzdosen $D_{50}(v)$ und $D_5(v)$ für eine Vielzahl von Normalgeweben und $v = 1/3$, $v = 2/3$ und $v = 1$ ermittelt. Diese Daten geben die Dosen an, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% bzw. 5% innerhalb von 5 Jahren zu den schwerwiegendsten Komplikationen in dem betreffenden Organ führen. Dabei wird davon ausgegangen, daß (i) das jeweilige Teilvolumen v homogen bestrahlt wird, daß (ii) das Restvolumen $1 - v$ vollständig verschont bleibt und daß (iii) die Bestrahlung mit hochenergetischen Photonen durchgeführt wird.

Der Einfluß der Strahlungsart und -Energie kann näherungsweise durch den Faktor der relativen biologischen Wirksamkeit (RBW) [52] beschrieben werden und wird an dieser Stelle nicht weiter berücksichtigt, da er nur bei Bestrahlung mit schweren Ionen von besonderer Bedeutung ist [39]. Von breitem praktischen Interesse ist dagegen die Modellierung der Wirkung in Abhängigkeit vom bestrahlten Teilvolumen und im Falle einer nicht-homogenen räumlichen Dosisverteilung.

Volumeneffekte. Phänomenologische Modelle wurden dazu von Lyman [62] und von Kutcher und Burman [55] entwickelt. Es wurde empirisch herausgefunden, daß die Abhängigkeit der Toleranzdosis D_{50} vom bestrahlten Teilvolumen v durch ein Potenzgesetz beschrieben werden kann:

$$D_{50}(v) = \frac{D_{50}(1)}{v^n}. \quad (3.10)$$

Der Steigungsparameter γ ist dagegen im allgemeinen nur wenig von v abhängig. Diese Abhängigkeit wird vernachlässigt. Die Werte von n lassen sich durch Anpassung an empirische Daten ermitteln und liegen zwischen 0 und 1. Die höchste klinisch ermittelte Volumenabhängigkeit hat die Lunge mit $n = 0,87$. Bei den meisten anderen Organen liegen die Werte unter 0,3.

Geht man nun mit diesem Ansatz in die analytischen Dosis-Wirkungsmodelle (Gleichungen 3.8 und 3.9) ein, so erkennt man, daß sich die NTCP für die Bestrahlung eines Teilvolumens v aus der NTCP für die Bestrahlung des gesamten Volumens V_{ref} durch Skalierung der Dosis wie folgt ermitteln läßt:

$$\text{NTCP}(D, v) = \text{NTCP}(v^n D, 1). \quad (3.11)$$

Die ausschließliche Bestrahlung eines Bruchteils v des Volumens eines Organs bewirkt also stets die gleiche Komplikationsrate wie die Bestrahlung des gesamten Organs mit der um den Faktor v^n kleineren Dosis. Dieser „Volumeneffekt“ ist umso größer, je größer der Wert von n ist.

Zur Modellierung der NTCP für beliebige Dosiswerte D und beliebige homogen bestrahlte Teilvolumina v sind nun für jedes Organ die drei Parameter $D_{50}(1)$, γ und n zu bestimmen. Burman et al. [25] haben diese Bestimmung für eine Vielzahl von Risikoorganen, basierend auf den Toleranzdaten aus [33], durchgeführt¹.

Inhomogene Bestrahlung. Um schließlich den allgemeinen Fall der inhomogenen Bestrahlung eines beliebigen Volumens zu behandeln, gibt es verschiedene Ansätze. Das am weitesten verbreitete Verfahren besteht in der Reduktion von DVHs. Darunter versteht man die Transformation des DVH für das betrachtete Organ in ein einstufiges integrales DVH bzw. ein δ -förmiges differentielles DVH, das wiederum eine homogene Bestrahlung eines Volumens v_{eff} mit einer Dosis D_{eff} repräsentiert (vgl. [67]). Mit diesen Parametern kann dann unter Verwendung der Gleichungen 3.11 und 3.8 oder 3.9 die Komplikationswahrscheinlichkeit ermittelt werden. Ein Problem bei diesem Ansatz besteht darin, daß die Reduktion bzw. Transformation des DVH einer gewissen Willkür unterworfen ist. So gibt es verschiedene DVH-Reduktions-Algorithmen, die verschiedene Werte für die NTCP liefern [63, 56].

Ein grundlegenderer Ansatz basiert auf einer Modellierung der Organstruktur. Dazu geht man von der Strahlenwirkung in einem einzelnen Voxel aus. Es sei P_j die Wahrscheinlichkeit für die „Schädigung eines Voxels“ an der Stelle \mathbf{r}_j bei Bestrahlung mit

¹In der genannten Arbeit wird statt γ der Parameter $m = 1/(\sqrt{2\pi}\gamma)$ verwendet.

der Dosis $D(\mathbf{r}_j)$. In bestimmten Fällen kann das rein geometrisch definierte Voxel einer funktionellen Untereinheit („functional subunit“, FSU [71]) eines Organs entsprechen (z. B. den Nephronen der Niere), und die Schädigung des Voxels kann dann biologisch interpretiert werden. Für die folgenden Ableitungen ist eine solche Interpretation jedoch nicht zwingend erforderlich.

Es wird angenommen, daß die Schädigungen der einzelnen Voxel statistisch voneinander unabhängig sind. Zusätzlich werden nun Annahmen darüber getroffen, wie Schädigungen der Voxel zur Komplikation des gesamten Organs beitragen. Eine Möglichkeit besteht darin, das Zusammenwirken der Voxel für die Funktion des Organs als Glieder einer Kette zu modellieren („serielles Organ“). Organe, bei denen die serielle Struktur näherungsweise ausgeprägt ist, sind z. B. das Rückenmark oder der Oesophagus (Speiseröhre). Die Komplikation tritt bei seriellen Organen im strengen Sinn bereits dann ein, wenn nur ein Voxel geschädigt wird. Mit Hilfe der elementaren Wahrscheinlichkeitsrechnung ergibt sich dann die NTCP aus den Schädigungswahrscheinlichkeiten P_j durch

$$\text{NTCP} = 1 - \prod_{j=1}^{N_V} (1 - P_j), \quad (3.12)$$

wobei N_V wieder die Anzahl der Voxel in dem betreffenden Organ ist. Diese Gleichung erlaubt eine Bestimmung der NTCP für beliebige inhomogene Dosisverteilungen. Die dazu noch benötigte Abhängigkeit der einzelnen P_j von der Dosis läßt sich aus den beschriebenen NTCP-Modellen (Gleichungen 3.8 oder 3.9) wie folgt ableiten: Im Fall einer homogenen Bestrahlung des gesamten Organs mit der Dosis D erhält man $\text{NTCP}(D, 1) = 1 - (1 - P_j(D))^{N_V}$. Damit ergibt sich

$$P_j(D) = 1 - \left(1 - \text{NTCP}(D, 1)\right)^{1/N_V}. \quad (3.13)$$

Interessant ist, daß Gleichung 3.12 für kleine Werte der NTCP unter Vernachlässigung von Termen höherer Ordnung durch

$$\text{NTCP} \approx \sum_{j=1}^{N_V} P_j \quad (3.14)$$

approximiert werden kann. Das bedeutet insbesondere, daß bei homogener Bestrahlung eine lineare Abhängigkeit der Komplikationswahrscheinlichkeit von der Anzahl der bestrahlten Voxel und folglich vom bestrahlten Volumen besteht.

Den Gegensatz zur seriellen Organstruktur bildet das parallele Modell. Dabei wird davon ausgegangen, daß die Schädigung eines einzelnen Voxels keinen Einfluß auf die Funktion des Organs hat. Die Komplikation tritt erst dann ein, wenn alle Voxel geschädigt sind. Die NTCP ergibt sich in diesem Grenzfall zu

$$\text{NTCP} = \prod_{j=1}^{N_V} P_j. \quad (3.15)$$

Normalgewebe oder Organe, auf die die Definition der Parallelität in strengem Sinn zutrifft, gibt es nicht. Eine gewisse parallele Ausprägung besitzen aber z. B. die Lunge und die Niere. Dies sind genau die Organe mit einem hohen Volumeneffekt, d. h. mit einem hohen Wert von n . Die meisten Organe sind eher seriell als parallel ausgeprägt. Modelle für Organstrukturen zwischen den Extremen „seriell“ und „parallel“ wurden von Källman et al. entwickelt [49].

Falls mehrere (N_R) Risikoorgane zu berücksichtigen sind, so ist ihr Zusammenwirken als seriell zu betrachten², und die gesamte NTCP ergibt sich aus den $\text{NTCP}^{(l)}$ der Einzelorgane durch:

$$\text{NTCP} = 1 - \prod_{l=1}^{N_R} (1 - \text{NTCP}^{(l)}). \quad (3.16)$$

Jede der $\text{NTCP}^{(l)}$ kann dabei mit einem individuellen Wichtungsfaktor versehen werden, um die klinische Relevanz der Komplikationen in den verschiedenen Organen einzubeziehen [86].

Tumorkontrollwahrscheinlichkeiten. Die TCP zeigt wie die NTCP einen S-förmigen Verlauf (s. Abbildung 3.1 auf Seite 49) und kann ebenfalls mit einer der analytischen Funktionen (Gleichung 3.8 oder 3.9) beschrieben werden. Es bietet sich hier jedoch eine grundlegendere statistische Modellierung an. Wir gehen von der Überlebenswahrscheinlichkeit S einer einzelnen Tumorzelle in Abhängigkeit von der Dosis D aus. Nach dem linear-quadratischen Modell [52] ist diese gegeben durch

$$S(D) = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}. \quad (3.17)$$

Sowohl der lineare als auch der quadratische Term lassen sich biologisch interpretieren. Im praktisch relevanten Fall der fraktionierten Bestrahlung ist der quadratische Term häufig vernachlässigbar [23].

Es wird nun angenommen, daß zur Erreichung der Tumorkontrolle jede einzelne der ursprünglich N_0 unbegrenzt teilungsfähigen Tumorzellen („Stammzellen“) abgetötet werden muß. Die Anzahl der überlebenden Stammzellen nach einer homogenen Bestrahlung ist im Fall einer großen Zellenanzahl N_0 und kleiner Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen Zellen $S(D)$ poissonverteilt [67]. Die Wahrscheinlichkeit, daß keine Stammzelle überlebt, ist damit

$$\text{TCP}(D, 1) = e^{-N_0 S(D)} \approx e^{-N_0 \exp(-\alpha D)}. \quad (3.18)$$

Das Referenzvolumen ist jetzt das gesamte Zielvolumen. Der Wert von α kann experimentell bestimmt werden. Er liegt in der Größenordnung $\alpha \approx 0,3 \text{ Gy}^{-1}$. Zur Bestimmung von N_0 wird eine Dichte der Stammzellen von ungefähr 10^7 cm^{-3} angenommen [113], so daß sich für einen Tumor mit einem Volumen von 100 cm^3 der

²Gepaart vorkommende Organe bedürfen jedoch einer besonderen Betrachtung [56].

Wert $N_0 \approx 10^9$ ergibt. Die daraus resultierenden theoretischen $TCP(D, 1)$ -Kurven haben einen sehr viel steileren Verlauf als klinisch beobachtet wird. Diese Tatsache läßt sich dadurch erklären, daß die klinischen Daten über ein Patientenkollektiv mit unterschiedlichen α -Werten gemittelt wurden. Wird eine Gaußverteilung von α in Gleichung 3.18 berücksichtigt, so kann eine gute Übereinstimmung erzielt werden [70, 113].

Ein alternatives Verfahren zur Anpassung an klinische Daten besteht darin, Gleichung 3.18 unter Verwendung der bereits bekannten Parameter D_{50} und γ in der Form

$$TCP(D, 1) = 2^{-\exp\left(\frac{2\gamma}{\ln 2}\left(1 - \frac{D}{D_{50}}\right)\right)} \quad (3.19)$$

zu schreiben³. D_{50} ist hier die Dosis, bei der die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit 50% beträgt. Auch mit diesem Ausdruck lassen sich klinische TCP-Daten gut anpassen (vgl. [23]). Die Beziehungen zwischen den Parameterpaaren N_0, α und D_{50}, γ lassen sich wie folgt herstellen⁴:

$$N_0 = \ln 2 \exp\left(\frac{2\gamma}{\ln 2}\right) \quad (3.20)$$

und

$$\alpha = \frac{2\gamma}{\ln 2 D_{50}}. \quad (3.21)$$

Die Berücksichtigung inhomogener Bestrahlungen des Tumors kann entsprechend den Überlegungen des vorangegangenen Abschnitts erfolgen. Tumoren besitzen eine parallele Struktur, denn es reicht bereits das Überleben der teilungsfähigen Tumorzellen in einem einzigen Voxel für die „Funktion“ des Tumors aus. Bezeichnen wir jetzt mit P_j die Wahrscheinlichkeit für die Abtötung aller Stammzellen innerhalb eines Voxels an der Stelle \mathbf{r}_j bei Bestrahlung mit der Dosis $D(\mathbf{r}_j)$, und gehen wir von statistisch unabhängigen Effekten in den einzelnen Voxeln aus, so folgt entsprechend Gleichung 3.15

$$TCP = \prod_{j=1}^{N_V} P_j, \quad (3.22)$$

wobei N_V die Anzahl der Voxel im Zielvolumen ist. Nimmt man näherungsweise eine gleichmäßige Verteilung der Stammzellen im gesamten Zielvolumen an, so kann die Abhängigkeit $P_j(D)$ aus der $TCP(D, 1)$ für das ganze Zielvolumen berechnet werden:

$$P_j(D) = TCP(D, 1)^{1/N_V}. \quad (3.23)$$

Es wurden auch Modelle zur Berücksichtigung nicht gleichmäßig verteilter Stammzellen entwickelt [114].

³Dieser Ausdruck entspricht der Form nach einem u. allg. in [49] verwendeten TCP-Modell. Der einzige Unterschied besteht darin, daß der Faktor $2/\ln 2$ dort durch e ersetzt ist.

⁴Für klinisch ermittelte Steigungsparameter γ folgt daraus jedoch eine Stammzellenzahl in der Größenordnung von $N_0 \approx 10^3$, die um viele Größenordnungen unter dem angenommenen Wert liegt.

Für große Tumorkontrollwahrscheinlichkeiten kann Gleichung 3.22 unter Vernachlässigung von Termen höherer Ordnung in $1 - P_j$ durch

$$\text{TCP} \approx 1 - \sum_{j=1}^{N_V} (1 - P_j) \quad (3.24)$$

approximiert werden. Bei homogener Bestrahlung des Zielvolumens folgt daraus, daß die Wahrscheinlichkeit, keine Tumorkontrolle zu erzielen ($1 - \text{TCP}$), proportional zum Volumen des Tumors ist.

3.1.2 Die Zielfunktion

Bei den meisten heute bekannten Optimierungsansätzen in der Strahlentherapie wird direkt die physikalische Dosisverteilung optimiert. Als Zielfunktionen werden Modifikationen des σ^2 aus Gleichung 3.4 oder 3.5 verwendet [111, 16, 32, 42]. In jüngster Zeit besteht ein wachsendes Interesse an Optimierungsverfahren auf der Grundlage biologischer Kriterien mit Varianten der in Abschnitt 3.1.1.2 genannten Zielfunktionen [49, 79, 109].

Beide Ansätze haben sowohl Vor- als auch Nachteile. Der wesentliche Vorteil der biologischen Kriterien besteht darin, daß sie einen direkten Bezug zum eigentlichen Ziel der Strahlentherapie, der Tumorvernichtung unter weitestgehender Vermeidung von Nebenwirkungen, darstellen. Probleme bereiten jedoch die erheblichen Unsicherheiten in den Dosis-Wirkungsbeziehungen. Diese Unsicherheiten beruhen auf der Tatsache, daß bisher nur relativ wenige klinische Daten verfügbar sind, die zudem mit erheblichen Fehlern behaftet sein können. Häufig werden die sigmoiden Dosis-Wirkungskurven an nur zwei Datenpunkte angepaßt. Zusätzliche Fehler entstehen bei der Modellierung der Volumenabhängigkeit und der Dosisinhomogenität, die bei Konformationsbestrahlungen im Bereich der Risikoorgane besonders deutlich ausgeprägt sein kann. Eine konsequente Fehleranalyse ist bisher nicht durchgeführt worden, es existieren nur grobe Abschätzungen [25]. Beispielsweise wurde der Fehler der Volumenabhängigkeit n zu $\Delta n \approx 0,08$ abgeschätzt, so daß insbesondere bei kleinen n mit sehr großen relativen Fehlern gerechnet werden muß.

Ein weiteres Problem bei dem biologischen Ansatz besteht darin, daß die für das Eintreten von Komplikationen und für die Erzielung der Tumorkontrolle entscheidenden Wechselwirkungsmechanismen bisher noch nicht im einzelnen verstanden sind. Bei den bekannten statistischen Ansätzen zur Beschreibung der Komplikationsrate können individuelle Unterschiede zwischen den Patienten, beispielsweise aufgrund von Vorbelastungen, nicht ohne weiteres berücksichtigt werden. Darüber hinaus werden nur schwerwiegende Nebenwirkungen berücksichtigt; weniger bedrohliche Nebenwirkungen und Spätfolgen, die dennoch einen erheblichen Einfluß auf die Lebensqualität haben können, werden zumeist vernachlässigt. Das etwas grundlegendere Poisson-Modell für die Tumorkontrolle benötigt als Eingangsparameter die Anzahl der Stammzellen im

Tumor oder zumindest deren Anteil an der Gesamtzahl der Tumorzellen. Die Literaturangaben dazu erstrecken sich über einen Größenbereich von 10^{-9} bis 10^{-2} [23] – hier besteht eine besonders große Unsicherheit. Eine individuelle Bestimmung dieses Parameters ist bisher noch nicht möglich.

Es wird derzeit intensiv an der Weiterentwicklung der biologischen Modelle gearbeitet, und es wird nach und nach möglich sein, verlässlichere und evtl. sogar individualisierte Aussagen zu treffen. Solange dies nicht der Fall ist, sollte nach Meinung des Autors der physikalischen Optimierung der Vorzug gegeben werden. Es wird aber gezeigt werden, daß unter bestimmten Voraussetzungen eine enge Verbindung zwischen biologischer und physikalischer Optimierung besteht.

Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Zielfunktion lautet

$$F = \sum_{j=1}^{N_V} \left(W_j^S [D_j^S - D_j]_+^2 + W_j^T [D_j - D_j^T]_+^2 \right). \quad (3.25)$$

Die Ortsabhängigkeit wurde dabei zur Abkürzung als Index dargestellt. So steht z. B. D_j für $D(\mathbf{r}_j)$. D_j^S und D_j^T sind die Solldosis und die Toleranzdosis für das j -te Voxel. Diese Toleranzdosis darf nicht mit der Dosis D_{50} , bei der die Nebenwirkungswahrscheinlichkeit 50% beträgt, verwechselt werden. Vielmehr sollten die D_j^T so gewählt werden, daß bei deren Unterschreitung keine Nebenwirkungen zu erwarten sind.

$[\cdot]_+$ ist ein „Positivitätsoperator“, der definiert ist durch

$$[x]_+ = xH(x) = \begin{cases} x & \text{für } x \geq 0 \\ 0 & \text{sonst.} \end{cases} \quad (3.26)$$

Schließlich sind W_j^S und W_j^T nicht-negative Wichtungsfaktoren, die die klinische Relevanz des Einhaltens der Soll- und Toleranzdosiswerte angeben. Es handelt sich dabei um relative Wichtungsfaktoren, die nur bis auf eine multiplikative Konstante definiert sind. So kann W_j^S ohne Einschränkung im Zielvolumen gleich 1 gesetzt werden, womit alle anderen Wichtungsfaktoren als relative Wichtigkeit im Vergleich zum Einhalten der Solldosis interpretiert werden können.

Es sei angemerkt, daß sowohl D_j^S und D_j^T als auch W_j^S und W_j^T im Prinzip für jedes Voxel individuell gesetzt werden können. In der Praxis werden die Werte jedoch organweise festgelegt. Damit kann F auch als Summe über Zielfunktionen $F^{(l)}$ in den einzelnen Risikoorganen ($l = 1, \dots, N_R$), einschließlich des Zielvolumens ($l = 0$) geschrieben werden:

$$F = \sum_{l=0}^{N_R} F^{(l)} \quad (3.27)$$

mit

$$F^{(l)} = \sum_{j=1}^{N_V^{(l)}} \left(W^{S(l)} [D^{S(l)} - D_j^{(l)}]_+^2 + W^{T(l)} [D_j^{(l)} - D^{T(l)}]_+^2 \right), \quad (3.28)$$

wobei $D_j^{(l)}$ für die Dosis im j -ten Voxel des l -ten Organs steht.

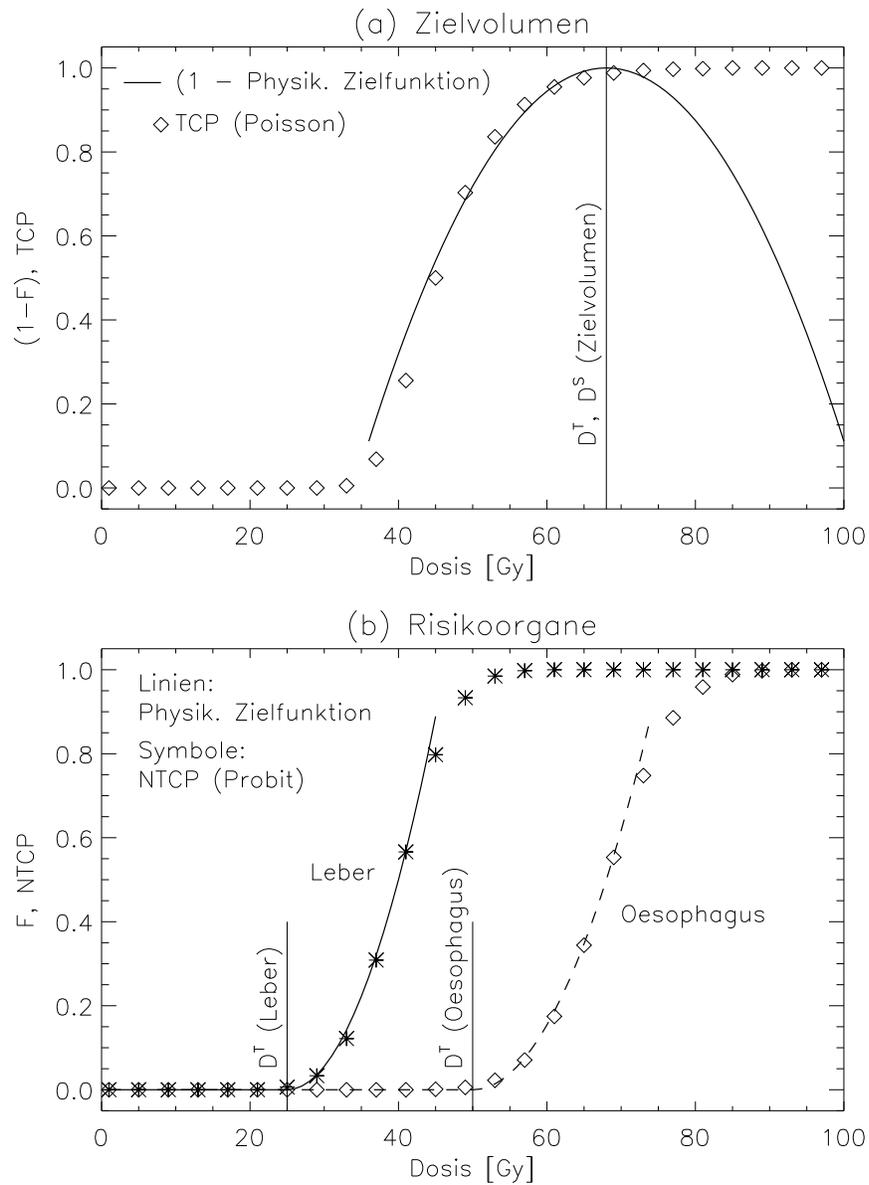
Die quadratischen Terme in F bzw. $F^{(l)}$ sind immer dann ungleich Null, wenn die Dosis kleiner als die Solldosis oder größer als die Toleranzdosis ist. F ist nur dann gleich Null, wenn an keinem Voxel die zur Tumorvernichtung erforderliche Solldosis unterschritten und nirgendwo die Toleranzdosis überschritten wird.

Mit Hilfe von F kann die in Gleichung 3.4 oder 3.5 definierte Dosisvarianz im Zielvolumen ($l = 0$) ausgedrückt werden. Dazu muß $D^{S(0)} = D^{T(0)} = D^S$ und $W^{S(0)} = W^{T(0)} = 1/N_V^{(0)}$ gesetzt werden. Auch ist es möglich, die Nebenbedingung aus Gleichung 3.6 zu berücksichtigen. Dazu ist ein sehr hoher Wert der Wichtungsfaktoren $W^{T(l)}$ für die Risikoorgane zu verwenden. Bei der Minimierung von F werden dann oberhalb der Toleranzschwelle liegende Dosiswerte immer vermieden. Eine weniger scharfe Berücksichtigung der Nebenbedingungen kann durch kleinere Werte der Wichtungsfaktoren erreicht werden. Da alle Wichtungsfaktoren sowie die Toleranzdosen frei vorgebar sind, besitzt der Strahlentherapeut damit sehr flexible und zugleich übersichtliche Möglichkeiten zur Anpassung der Dosisverteilung an die individuellen Erfordernisse des Patienten [34].

Nun kann F interessanterweise auch als Approximation einer biologischen Zielfunktion angesehen werden. Genauer gesagt sind die $F^{(l)}$ Approximationen der TCP bzw. NTCP. Um das zu sehen, betrachten wir zunächst wieder den Fall einer homogenen Bestrahlung. Dementsprechend wird angenommen, daß sowohl das Zielvolumen als auch die Risikoorgane durch jeweils nur ein Voxel repräsentiert sind. In Abbildung 3.1 sind TCP- und NTCP-Kurven sowie die daran angepaßten $F^{(l)}$ -Kurven bei ausschließlicher Berücksichtigung des Zielvolumens oder eines Risikoorgans graphisch dargestellt. In den relevanten Bereichen, d. h. für TCP zwischen 0,5 und 1 und NTCP zwischen 0 und 0,5, zeigt sich eine recht gute Übereinstimmung. Im Vergleich zur Unsicherheit in den Dosis-Wirkungsbeziehungen [25] sind die Abweichungen vernachlässigbar. Auffällig ist die Diskrepanz zwischen TCP und $(1 - F)$ für $D > D^{S,T}$ im Zielvolumen. Wird nur nach dem TCP-Modell optimiert, so spielt die Höhe der Dosis im Zielvolumen ab einer bestimmten Schwelle praktisch keine Rolle mehr, d. h. beliebig inhomogene Dosisverteilungen sind erlaubt, sofern überall die Schwelle überschritten wird. Klinisch ist dies jedoch nicht akzeptabel, denn bei zu hohen Tumordosen können wiederum unerwünschte Nebenwirkungen wie z. B. Tumornekrosen auftreten. In der physikalischen Zielfunktion wird das dadurch berücksichtigt, daß im Zielvolumen die Toleranzdosis gleich der Solldosis gesetzt wird.

Bei inhomogener Bestrahlung entspricht die Summierung über die Voxel in F genau dem Summenansatz aus Gleichung 3.24 und 3.14. Daraus folgt das wichtige Ergebnis, *daß sich im praktisch interessanten Fall großer TCP-Werte und kleiner NTCP-Werte und für serielle Risikoorgane eine biologische Optimierung nicht wesentlich von der quadratischen Optimierung mit F als Zielfunktion unterscheidet*. Damit läßt sich erklären, weshalb die beiden Ansätze unter diesen Voraussetzungen ähnliche Resultate ergeben [109].

Grundlegende Unterschiede bestehen jedoch zwischen dem Summenansatz in F und



	Physikalische Optimierung				Biol. Optim.	
	D^S [Gy]	W^S [Gy^{-2}]	D^T [Gy]	W^T [Gy^{-2}]	D_{50} [Gy]	γ
Zielvolumen	68	$8,7 \cdot 10^{-4}$	68	$8,7 \cdot 10^{-4}$	45	2,6
Leber	0	0	25	$2,2 \cdot 10^{-3}$	40	2,7
Oesophagus	0	0	50	$1,5 \cdot 10^{-3}$	68	3,6

Abbildung 3.1: Vergleich zwischen der quadratischen Zielfunktion $F^{(l)}$ (Gleichung 3.28) und dem TCP-Modell (Gleichung 3.19) sowie dem NTCP-Modell (Gleichung 3.9) für ein typisches Zielvolumen (a) und zwei exemplarische Risikoorgane (b). Es wird jeweils von einer homogenen Bestrahlung ausgegangen. Die verwendeten Parameter sind in der vorstehenden Tabelle zusammengestellt. Die TCP-Parameter wurden aus [49] entnommen. Die NTCP-Parameter stammen aus [25].

dem Produktansatz für *parallele Risikoorgane* (Gleichung 3.15). Hier können physikalische und biologische Optimierung sehr verschiedene Ergebnisse liefern [109]. Nun muß der Sinn der konformierenden Strahlentherapie bei parallelen Organen prinzipiell in Frage gestellt werden. So ist es hier oft besser, mit einer sehr einfachen Technik, z. B. mit nur einem Strahlungsfeld, nicht-konformierend zu bestrahlen, wenn dadurch bestimmte Teilbereiche des Risikoorgans vollkommen aus dem Strahlungsfeld herausgehalten werden können. Damit reduziert sich das Problem darauf, eine günstige Einstrahlrichtung zu finden. Da diese Problematik nur bei der Lunge eine wesentliche Rolle spielt und da die vorliegende Arbeit die Erzeugung konformierender Dosisverteilungen zum Inhalt hat, soll hier auf eine weitergehende Erörterung verzichtet werden. Es sei aber angemerkt, daß Modifikationen der Zielfunktion F zur Berücksichtigung von Abweichungen von der seriellen Struktur denkbar sind⁵.

3.1.3 Zu optimierende Parameter

Nun stellt sich die Frage, von welchen einstellbaren Parametern die Zielfunktion abhängt, d. h. die Frage nach den Argumenten von F . Es wird davon ausgegangen, daß die Bestrahlung über N_B Strahlungsfelder erfolgt. Der Wert $N_B = \infty$ wird dabei zunächst theoretisch zugelassen. Die räumliche Orientierung eines jeden Strahlungsfeldes ist festgelegt durch die Winkel (φ, θ) . Dabei bezeichnet θ den Winkel zwischen dem Zentralstrahl (z' -Achse) und der patientenbezogenen z -Achse (s. Abbildung 2.8 auf Seite 25), und φ ist der zugehörige Azimutwinkel, d. h. der Winkel, den die Projektion des Zentralstrahls auf die x - y -Ebene mit der x -Achse bildet. Die Variation von φ zusätzlich zu der von θ bedeutet eine Erhöhung der Anzahl der Freiheitsgrade gegenüber der theoretischen Betrachtung in Kapitel 2. Die Zentralstrahlen der verschiedenen Strahlungsfelder müssen nicht mehr in einer Ebene liegen; man spricht in diesem Fall von einer „non-koplanaren“ Bestrahlung.

Jedes Strahlungsfeld wird als Bündel feiner „Nadelstrahlen“ aufgefaßt, die ihren gemeinsamen Ursprung in der Strahlenquelle haben. Jeder Nadelstrahl wiederum ist eindeutig bestimmt durch die Position der Strahlenquelle und den Durchstoßpunkt (x', y') durch die „Isozentrumsebene“. Diese ist definiert als Ebene durch das raumferste Isozentrum ($\mathbf{r} = 0$), senkrecht zum Zentralstrahl (z' -Achse) des Strahlungsfeldes (vgl. Abbildung 2.8; die dort nicht eingezeichnete y' -Achse verläuft senkrecht zur x' - z' -Ebene). Die Durchstoßpunkte werden als äquidistant angenommen. Ihr Abstand

⁵Eine Möglichkeit besteht darin, den in [49] eingeführten Begriff der „relative seriality“ s zu verwenden. Die Werte von s liegen zwischen Null (parallele Struktur) und Eins (serielle Struktur). Damit kann $F^{(l)}$ entsprechend [49] wie folgt modifiziert werden:

$$F^{(l)} = W^{T(l)} \left(\sum_{j=1}^{N_V^{(l)}} \left[D_j^{(l)} - D^{T(l)} \right]_+^{2s} \right)^{1/s} .$$

$(\Delta x', \Delta y')$ sollte so klein gewählt werden (Größenordnung Millimeter), daß Diskretisierungseinflüsse vernachlässigt werden können. In der Praxis ist $(\Delta x', \Delta y')$ jedoch häufig durch die technisch bedingten Auflösungsgrenzen der Strahlformungselemente vorgegeben.

Die Nadelstrahlen seien mit i durchnummeriert. Die Anzahl aller Nadelstrahlen in allen Strahlungsfelder sei N_N . Ferner sei Φ_i die Fluenz und E_i die Energie des i -ten Nadelstrahls. So ist beispielsweise Φ_1 die Fluenz des ersten Nadelstrahls im ersten Strahlungsfeld, und Φ_{N_N} ist die Fluenz des letzten Nadelstrahls im N_B -ten Strahlungsfeld.

Die einstellbaren Parameter sind damit im allgemeinsten denkbaren Fall

- die Anzahl der Strahlungsfelder (N_B),
- die Einstrahlrichtungen für jedes Strahlungsfeld (φ, θ) ,
- die Strahlungsenergie für jeden Nadelstrahl (E_i) und
- die Fluenz für jeden Nadelstrahl (Φ_i).

Eine Erhöhung der Anzahl der Strahlungsfelder hat bei völliger Freiheit in der Wahl der anderen Parameter stets eine Verbesserung der resultierenden Dosisverteilung zur Folge. Damit liegt das Optimum bei $N_B = \infty$, was weder technisch noch algorithmisch realisierbar ist. Der mögliche Zugewinn ist ab einem bestimmten Wert von N_B jedoch so gering, daß der hohe technische Aufwand bei der Verwendung sehr vieler Strahlungsfelder nicht gerechtfertigt ist. In der Tat können in den allermeisten Fällen bereits mit $N_B \approx 10$ zufriedenstellende Dosisverteilungen erzielt werden [16]. Der Parameter N_B braucht daher nicht direkt als Argument von F bei dem Optimierungsverfahren berücksichtigt zu werden. Ein praktikables Verfahren zur Bestimmung eines günstigen Wertes von N_B besteht darin, die Optimierung der anderen Parameter für verschiedene N_B durchzuführen und den besten Kompromiß zwischen der Qualität der Dosisverteilung und dem technischen Aufwand der Realisierung zu wählen⁶.

Bei den restlichen drei Optimierungsgrößen (Einstrahlrichtungen, Energien und Fluenzen) handelt es sich jeweils um Parametervektoren. Die gleichzeitige Optimierung aller drei Parametervektoren stellt ein kompliziertes nicht-konvexes Optimierungsproblem dar, das bis heute noch nicht gelöst worden ist. Es gibt bisher erst wenige Ansätze, die Einstrahlrichtungen und die Fluenzverteilungen aller Strahlungsfelder gemeinsam zu optimieren. Diese Ansätze sind entweder extrem rechenzeitintensiv (CPU-Zeiten in der Größenordnung von einigen Tagen) [94], oder sie basieren auf stark vereinfachenden Annahmen [93, 17].

⁶Eine denkbare Alternative besteht darin, den technischen Aufwand bei der tatsächlichen Bestrahlung in die Zielfunktion mit aufzunehmen, was jedoch die Frage der quantitativen Bewertung des technischen Aufwands aufwirft.

Nun gibt es Hinweise darauf, daß eine Optimierung der Einstrahlrichtungen nur im Fall von Bestrahlungen mit sehr wenigen Strahlungsfeldern eine wesentliche Rolle spielt. Bei einer realistischen größeren Anzahl von Strahlungsfeldern hat die Verteilung der Einstrahlrichtungen nur noch einen geringen Einfluß auf die resultierende Dosisverteilung. Die Einstrahlrichtungen können in diesem Fall von vornherein gleichmäßig in der Ebene (koplanare Bestrahlung) oder – so weit wie möglich – gleichmäßig im Raum (non-koplanare Bestrahlung) verteilt werden. Um das zu zeigen, wurden koplanare Einstrahlrichtungen für ein Zielvolumen in der Form eines Bumerangs mit der quadratischen Zielfunktion F für ungeladene Teilchen optimiert. Abbildung 3.2 zeigt anhand von Dosis-Volumen-Histogrammen, daß optimierte Einstrahlrichtungen nur für $N_B = 2$ und $N_B = 3$ signifikant bessere Dosisverteilungen liefern als gleichverteilte Richtungen, und nur bei $N_B = 2$ folgen die Einstrahlrichtungen der Geometrie des Zielvolumens. Auch wird deutlich, daß mit 2 optimierten Einstrahlrichtungen vergleichbare oder sogar bessere Ergebnisse erzielt werden als mit 3 gleichverteilten Einstrahlrichtungen. Bei $N_B = 7$ unterscheidet sich das DVH für optimierte Einstrahlrichtungen kaum noch von dem für 7 gleichmäßig verteilte Strahlungsfelder, und die optimalen Einstrahlrichtungen sind näherungsweise in $\theta = 0, \dots, 2\pi$ gleichverteilt. Entsprechendes gilt auch dann noch, wenn zusätzlich Risikoorgane berücksichtigt werden [17].

Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zur konventionellen Strahlentherapie, bei der man immer bestrebt ist, die Einstrahlrichtungen so zu wählen, daß möglichst keine Risikoorgane im Strahlengang liegen. Die Erklärung dafür ist, daß im hier vorgestellten Ansatz *im Gegensatz* zur konventionellen Strahlentherapie die Fluenz innerhalb der Strahlungsfelder variiert wird und daher in den Bereichen der Strahlungsfelder, in denen Risikoorgane liegen, herabgesetzt werden kann.

Damit reduziert sich das Problem auf die Optimierung der Energie- und Fluenzverteilung. Hier ist eine kombinierte Optimierung möglich, indem die Fluenz spektral in diskrete Energieintervalle zerlegt wird. Es sei $\Phi_E \Delta E$ die Fluenz der Teilchen mit Energien zwischen E und $E + \Delta E$. Nun können für jede Einstrahlrichtung mehrere Strahlungsfelder vorgesehen werden, von denen jedes für eine Bestrahlung mit der Energie aus einem dieser Intervalle steht⁷. Jedes Φ_i ist dann also die Fluenz eines Nadelstrahls an einer bestimmten räumlichen Position mit der Energie aus einem bestimmten Energieintervall. Dieser Ansatz ist insbesondere für Bestrahlungen mit geladenen Teilchen interessant, wo die Variation der Energie von entscheidender Bedeutung ist.

Bei ungeladenen Teilchen ist die Energie weniger relevant, und sie ist häufig technisch bedingt fest vorgegeben. Im allgemeinen handelt es sich um ein Energiespektrum. Die gesamte Teilchenfluenz ergibt sich aus den spektralen Anteilen Φ_E über die feste Abhängigkeit $\Phi_E(E)$ zu:

$$\Phi = \int_0^{\infty} \Phi_E(E) dE. \quad (3.29)$$

⁷Auf die gleiche Weise können auch Bestrahlungen mit verschiedenen Teilchenarten optimiert werden [40].

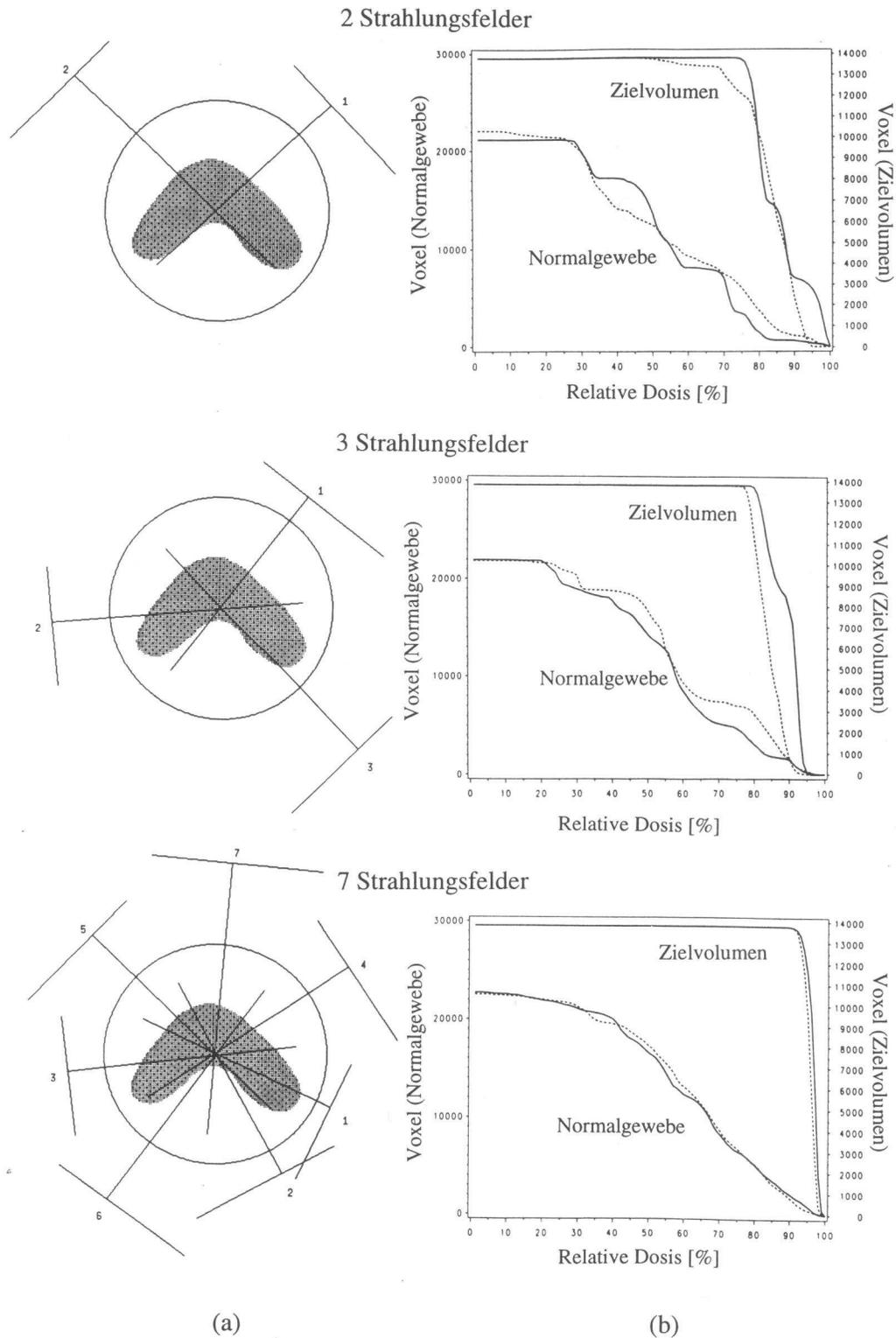


Abbildung 3.2: Optimierung der Einstrahlrichtungen für 2, 3 und 7 Strahlungsfelder. Darstellung der optimierten Richtungen in (a) und der resultierenden Dosis-Volumen-Histogramme in (b) (durchgezogene Linien). In (b) ist jeweils zum Vergleich das entsprechende DVH für gleichmäßig in $\theta = 0, \dots, 2\pi$ verteilte Einstrahlrichtungen gezeigt (\dots). Im Fall $N_B = 2$ liegen die „gleichmäßig“ verteilten Einstrahlrichtungen bei $\theta = 0$ und $\theta = \pi/2$.

Jedes Φ_i steht hier für eine in dieser Weise spektral zusammengesetzte Fluenz. Der Zusammenhang zu der in Kapitel 2 verwendeten Energiefluenz folgt aus:

$$\Psi = \int_0^{\infty} E \Phi_E(E) dE. \quad (3.30)$$

Das Optimierungsproblem besteht nun darin, die Φ_i so zu bestimmen, daß F minimiert wird. Der formale Ansatz ist vollkommen unabhängig von der verwendeten Strahlungsart.

3.1.4 Der Optimierungsalgorithmus

Zur Vereinfachung werden alle Φ_i zu einem Vektor

$$\Phi = (\Phi_1, \Phi_2, \dots, \Phi_{N_N}) \quad (3.31)$$

zusammengefaßt. Mathematisch kann das Optimierungsproblem als Problem der Bestimmung von $\check{\Phi}$ mit

$$\check{\Phi} = \arg \min_{\Phi_i \geq 0} F(\Phi) \quad (3.32)$$

ausgedrückt werden. In Worten: $\check{\Phi}$ ist derjenige Argumentenvektor von F , der F unter Berücksichtigung der Nebenbedingung, daß alle Fluenzen größer oder gleich Null sein müssen, minimiert.

Um die Zielfunktion als Funktion von Φ auszudrücken, wird ausgenutzt, daß ein linearer Zusammenhang zwischen der Fluenzverteilung Φ und der Dosisverteilung $\mathbf{D} = (D_1, D_2, \dots, D_{N_V})$ besteht. Die Dosis im j -ten Voxel läßt sich schreiben als:

$$D_j = D_j(\Phi) = (\mathcal{D} \cdot \Phi)_j = \sum_{i=1}^{N_N} \mathcal{D}_{ij} \Phi_i. \quad (3.33)$$

Dabei ist \mathcal{D} eine „Dosisberechnungsmatrix“ [14, 16], deren Elemente \mathcal{D}_{ij} den Dosisbeitrag des i -ten Nadelstrahls zum j -ten Voxel darstellen. Damit ist

$$F(\Phi) = \sum_{j=1}^{N_V} \left(W_j^S [D_j^S - (\mathcal{D} \cdot \Phi)_j]_+^2 + W_j^T [(\mathcal{D} \cdot \Phi)_j - D_j^T]_+^2 \right). \quad (3.34)$$

Da F eine *konvexe* Funktion der Fluenzverteilung Φ ist (s. Anhang C.1), ist jedes lokale Minimum von $F(\Phi)$ zugleich globales Minimum [8]. Die Minimierung kann daher mit effizienten Gradientenverfahren erfolgen, ohne Gefahr zu laufen, in einem Nebenminimum steckenzubleiben. Insbesondere sind zeitaufwendige stochastische Verfahren wie Simulated Annealing nicht erforderlich.

Der in der vorliegenden Arbeit verwendete iterative Algorithmus zur Minimierung von F beruht auf dem Gradientenverfahren. Die Iterationsvorschrift lautet

$$\Phi_i(t+1) = \left[\Phi_i(t) - \frac{1}{\gamma_i(t)} \frac{dF}{d\Phi_i}(t) \right]_+. \quad (3.35)$$

Bei jedem Iterationsschritt wird durch den Operator $[\cdot]_+$ dafür gesorgt, daß negative Werte „abgeschnitten“, d. h. auf Null gesetzt werden. Dadurch wird die Nebenbedingung berücksichtigt, daß nur nicht-negative Werte von Φ_i physikalisch sinnvoll sind.

Der Gradient $dF/d\Phi_i(t)$ läßt sich mit Hilfe der Kettenregel und unter Verwendung der Definition von F (Gleichung 3.25) sowie der Beziehung $dD_j/d\Phi_i = \mathcal{D}_{ij}$ (vgl. Gleichung 3.33) einfach berechnen:

$$\frac{dF}{d\Phi_i}(t) = 2 \sum_{j=1}^{N_V} \left(-\mathcal{D}_{ij} W_j^S [D_j^S - D_j(t)]_+ + \mathcal{D}_{ij} W_j^T [D_j(t) - D_j^T]_+ \right). \quad (3.36)$$

Der Faktor $\gamma_i(t)$ kann als Skalierung des Gradienten angesehen werden. Er sollte so gewählt werden, daß er die inverse Hesse-Matrix (Matrix der zweiten Ableitungen) approximiert. Dann entspricht die Iterationsvorschrift in Gleichung 3.35 genau der effizienten *Newton-Iteration* [76]. Es konnte gezeigt werden, daß in der vorliegenden Anwendung bereits dann eine schnelle Konvergenz des Verfahrens erzielt wird, wenn die Hesse-Matrix durch ihre Diagonalelemente $d^2F/d\Phi_i^2(t)$ approximiert wird und mit der Anzahl der Strahlungsfelder, N_B , multipliziert wird [14, 15]. Es folgt demnach:

$$\gamma_i(t) = N_B \frac{d^2F}{d\Phi_i^2}(t) \quad (3.37)$$

$$= 2N_B \sum_{j=1}^{N_V} \left(\mathcal{D}_{ij}^2 W_j^S H(D_j^S - D_j(t)) + \mathcal{D}_{ij}^2 W_j^T H(D_j(t) - D_j^T) \right), \quad (3.38)$$

wobei H wieder die Sprungfunktion ist.

Damit ist der iterative Algorithmus nach Gleichung 3.35 vollständig definiert. Es handelt sich um einen skalierten Gradienten-Projektionsalgorithmus („Scaled Gradient Projection Algorithm“). „Projektion“ bedeutet in diesem Zusammenhang, daß bei jedem Iterationsschritt auf die konvexe Menge der nicht-negativen Zahlen projiziert wird. Die Konvergenz kann für Verfahren dieses Typs allgemein gezeigt werden [8]. Somit gilt

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \Phi_i(t) = \check{\Phi}_i. \quad (3.39)$$

Bei jedem Iterationsschritt werden alle Φ_i zugleich verändert („Jacobi-Algorithmus“ [8]). Eine Lösung, die dem Optimum hinreichend nahekommt, wird typischerweise nach 20 bis 30 Iterationsschritten gefunden. Die relative Änderung des Wertes von F bei jedem Iterationsschritt liegt dann in der Größenordnung von 10^{-2} . Die gesamte Rechenzeit auf einem Alpha-VAX Computer (Digital Equipment Corporation) beträgt für typische Fälle ($N_V \approx 10^5$, $N_N \approx 10^4$) wenige Minuten. Die Dosiswerte $D_j(t)$ werden bei jedem Iterationsschritt mit einem genauen Dosisberechnungsalgorithmus [18, 81] neu berechnet. Eine einmalige Vorausberechnung und Speicherung der Matrix \mathcal{D} ist wegen ihrer enormen Größe von etwa $10^5 \cdot 10^4$ Elementen auch bei kompakter Speicherung gegenwärtig noch nicht möglich. Es hat sich aber herausgestellt, daß die bei der Berechnung des Gradienten (Gleichung 3.36) und der $\gamma_i(t)$ (Gleichung 3.38) benötigten

Werte von \mathcal{D}_{ij} mit einem stark vereinfachten und daher schnellen Algorithmus (z. B. [15]) berechnet werden können.

Abschließend noch eine Bemerkung zum Startwert $\Phi(t = 0)$. Falls das Minimierungsproblem eine eindeutige Lösung hat, so wird diese mit dem iterativen Verfahren aus Gleichung 3.35 unabhängig vom Startwert gefunden, und folglich spielt es keine Rolle, welche Verteilung $\Phi(t = 0)$ gewählt wird. In einigen praktisch relevanten Fällen ist das globale Minimum jedoch zu einem breiten flachen Tal ausgedehnt. Die Lösung $\check{\Phi}$ ist in diesem Fall nicht eindeutig, und das iterative Verfahren konvergiert gegen die Lösung, die dem Startwert am nächsten liegt [116]. Es ist daher wichtig, einen geeigneten Startwert zu wählen. Dieser kann mit Hilfe des in Abschnitt 2.3.2 beschriebenen Ansatzes über die Radontransformation gefunden werden.

3.2 Physikalisch-technische Möglichkeiten bei Bestrahlungen mit ungeladenen Teilchen

Sowohl Photonen als auch Neutronen werden heute in der Tumorthherapie verwendet. Mit schnellen Neutronen wurde bereits 1938, sechs Jahre nach der Entdeckung des Neutrons, die erste Strahlentherapie durchgeführt [97, 78], so daß man heute über eine langjährige Erfahrung auf diesem Gebiet verfügt. Dennoch wird die Neutronentherapie gegenwärtig nur an sehr wenigen Zentren in der Welt durchgeführt. Ein Grund dafür ist die im Vergleich zu Röntgenstrahlung aufwendige Produktion therapeutisch nutzbarer Neutronenstrahlung. Die wichtigsten Methoden dazu sind erstens das Ausnutzen der Reaktion Deuterium + Tritium (${}^2\text{H} + {}^3\text{H} \rightarrow {}^4\text{He} + \text{n} + 17,6 \text{ MeV}$) in speziellen D-T-Reaktoren und zweitens der Beschuß eines Targets niedriger Ordnungszahl mit hochenergetischen Protonen oder Deuteronen. Die physikalische Dosisverteilung ist bei den 14 MeV Neutronen aus den D-T-Reaktoren therapeutisch keineswegs optimal; sie ist ungünstiger als bei den heute immer seltener verwendeten ${}^{60}\text{Co}$ - γ -Bestrahlungsanlagen. Höhere Neutronenenergien und damit bessere Dosisverteilungen können bei der zweiten Methode zur Erzeugung therapeutischer Neutronenstrahlung erzielt werden. Allerdings ist dabei der technische Aufwand wegen der erforderlichen hohen Energien und Ströme der Protonen bzw. Deuteronen noch größer.

Ein potentieller Vorteil der Neutronen liegt in ihrer höheren biologischen Wirksamkeit ($\text{RBW} > 1$) im Vergleich zu Photonen ($\text{RBW} = 1$). Dieser Effekt läßt sich jedoch nicht auf das Zielvolumen beschränken, sondern er gilt auch für das umliegende gesunde Gewebe und kann dort erheblich erhöhte Komplikationsraten zur Folge haben, insbesondere was die Spätfolgen angeht. In der Tat ist dies einer der wesentlichen Gründe für die anfänglichen gravierenden Fehlschläge der Neutronentherapie [97]. Heute sind einige Tumorarten bekannt, bei denen Neutronen therapeutisch eindeutig besser sind als Photonen [107]. Hier hat die Neutronentherapie einen unzweifelhaften Stellenwert. In den meisten Fällen jedoch sind Photonen die für die Tumorthherapie besser geeig-

neten und in jedem Fall billigeren ungeladenen Teilchen, so daß sich die folgenden Betrachtungen auf die Photonentherapie beschränken werden.

3.2.1 Erzeugung von Photonenstrahlung für die Tumorthherapie

Photonenstrahlung wurde bereits kurz nach der Entdeckung der Röntgenstrahlung erstmals für die Tumorthherapie eingesetzt [82]. Heute bestehen weltweit an fast allen größeren Kliniken mit einer onkologischen Abteilung Möglichkeiten zur Strahlentherapie mit Photonen. Die verwendeten Energien konnten seit den Anfängen der Strahlentherapie von größenordnungsmäßig 100 keV auf 10 MeV erhöht werden. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle wird die Photonenstrahlung heute über Bremsstrahlung mit Elektronen-Linearbeschleunigern erzeugt. Die noch bestehenden ^{60}Co -Bestrahlungseinrichtungen werden nach und nach durch Linearbeschleuniger ersetzt. Vereinzelt werden auch Kreisbeschleuniger wie Betatrons oder Mikrotrons verwendet.

Die meisten klinischen Bestrahlungseinrichtungen sind heute so konstruiert, daß das Strahlungsfeld auf einer „Gantry“ in einer vertikalen Ebene um den liegenden Patienten rotiert werden kann. Dabei schneiden sich die Zentralstrahlen aller Strahlungsfelder im Isozentrum auf der Drehachse. Zusätzlich kann der Bestrahlungstisch in der horizontalen Ebene geschwenkt werden, so daß aus fast allen Richtungen relativ zum Patienten eingestrahlt werden kann. Den schematischen Aufbau eines typischen Linearbeschleunigers für die Tumorthherapie zeigt Abbildung 3.3. Eine Elektronenkanone schießt Elektronen in das Beschleunigungsrohr, wo sie auf einer Laufstrecke von 1-2 m Energien von 4 MeV bis 35 MeV erreichen. Sowohl das Stehwellenprinzip als auch das Wanderwellenprinzip werden zur Beschleunigung verwendet [50]. Das Beschleunigungsrohr ist in die rotierbare Gantry integriert, wodurch die Strahlführung vereinfacht wird. Die erforderliche Hochfrequenzleistung wird von einem feststehenden Klystron oder Magnetron produziert und über einen Wellenleiter in das Beschleunigungsrohr eingespeist.

Nach der Beschleunigung werden die Elektronen mit einem 90° - oder 270° -Magneten⁸ abgelenkt und auf ein Target gerichtet, wo über Bremsstrahlung ein Photonenspektrum erzeugt wird⁹. Die resultierende Photonenstrahlung ist stark vorwärts gerichtet. Die relativ geringen seitlichen Strahlungsanteile werden durch den Primärkollimator gestoppt. Um eine Homogenisierung des Strahlungsfeldes – d. h. eine möglichst konstante Energiefluenz über den gesamten Strahlquerschnitt – zu erreichen, wird ein Ausgleichsfilter verwendet. Dieser schwächt zentral gelegene Anteile des Strahlenbündels stärker als solche am Rand des Strahlungsfeldes. Schließlich wird das Strahlungsfeld durch den einstellbaren Rechteckkollimator auf ein rechteckiges Feld variabler Größe

⁸ 270° -Magneten haben den Vorteil, daß sie eine energieunabhängige („achromatische“) Umlenkung ermöglichen.

⁹Alternativ können die beschleunigten Elektronen auch direkt therapeutisch genutzt werden, indem das Bremsstrahlungs-Target durch eine Streufolie ersetzt wird.

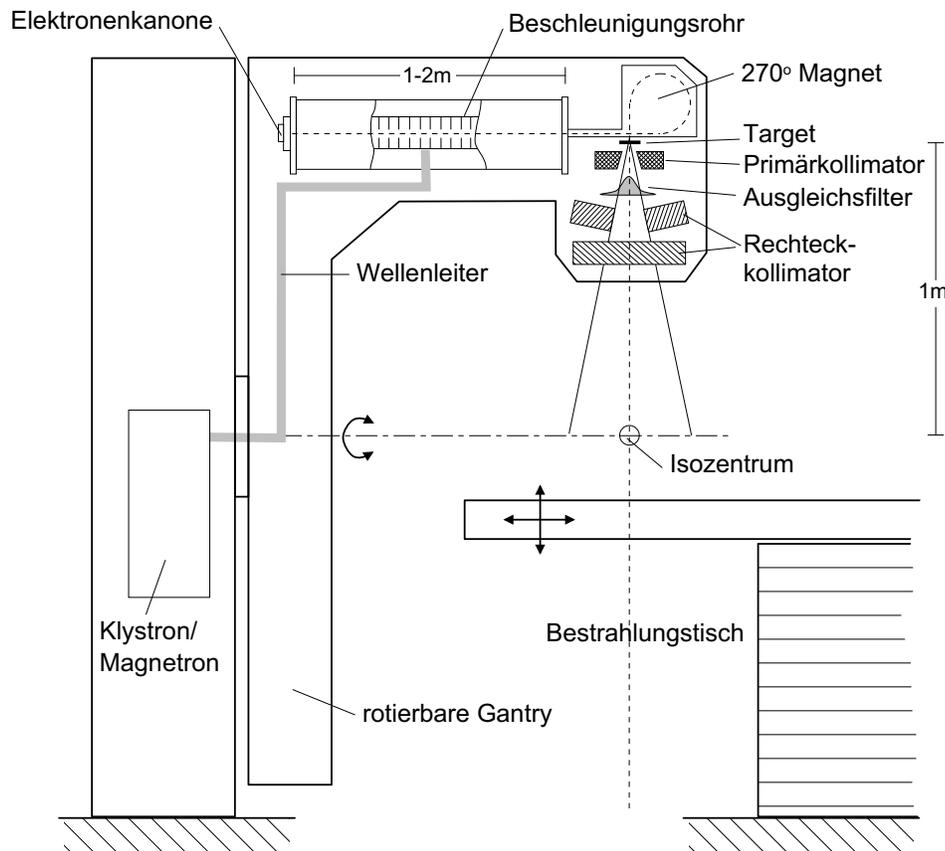


Abbildung 3.3: Prinzipieller Aufbau eines modernen Linearbeschleunigers für die Tumorthherapie mit hochenergetischen Photonen.

begrenzt. Die maximale Feldgröße, die homogen ausgestrahlt werden kann, beträgt in 1 m Abstand vom Target (am Isozentrum) etwa $40 \times 40 \text{ cm}^2$. Die maximal erreichbare Dosisleistung beträgt etwa 6 Gy pro Minute. Das Energiespektrum der Photonenstrahlung wird durch die Beschleunigungsspannung der primären Elektronen charakterisiert. So spricht man beispielsweise von 15-MV-Photonenstrahlung, wenn die Energie der auf das Target auftreffenden Elektronen 15 MeV beträgt.

3.2.2 Strahlformung und Fluenzmodulation

Um eine Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen im Sinne der Konformations-therapie zu erreichen, müssen die Strahlungsfelder irregulär begrenzt werden, und in etlichen Fällen ist zusätzlich eine gezielte Modulation der Fluenz innerhalb des Strahlungsfeldes erforderlich. Bei geladenen Teilchen kann die Formung des Strahlungsfeldes sehr elegant durch magnetisches Scannen eines dünnen Nadelstrahls realisiert werden. Bei ungeladenen Teilchen ist eine magnetische Ablenkung natürlich nicht direkt möglich. Speziell bei Photonenbestrahlungen sind allerdings Versuche unternommen worden, den primären Elektronenstrahl vor dem Auftreffen auf das Bremsstrahlungstarget abzulenken und damit indirekt den Photonen-Strahl zu scannen. Die resultieren-

de Bremsstrahlungs-Keule hat jedoch trotz der stark vorwärts gerichteten Strahlung eine so große Breite, daß das Verfahren nicht dazu geeignet ist, die in der Praxis auftretenden Fluenzprofile mit ihren scharfen Gradienten in ausreichender Näherung zu approximieren. Konkret beträgt die Halbwertsbreite der aus einem Elektronen-Nadelstrahl über Bremsstrahlung produzierten Photonen-Dosisverteilung bei einem 50 MV „Race-track“ Microtron (Scanditronix, Uppsala) (SSD: 100 cm, Tiefe: 5 cm) etwa 10 cm [106]. Auch wenn es im Prinzip möglich sein sollte, durch Optimierung des Targets eine etwas schmalere Verteilung zu erzeugen, so wird dies für die Praxis voraussichtlich dennoch nicht ausreichen, und die Strahlformung muß folglich auf andere Weise erfolgen. Eine der wichtigsten Möglichkeiten dazu ist der Multileaf-Kollimator.

3.2.2.1 Der Multileaf-Kollimator

Multileaf-Kollimatoren bestehen aus dünnen, parallel angeordneten und sich paarweise gegenüberstehenden Lamellen, die individuell in den Strahlengang geschoben werden und auf diese Weise praktisch beliebige Feldformen erzeugen können (s. Abbildung 3.4). Die Lamellen werden aus Wolfram gefertigt, um bei geringer Bauhöhe eine geringe Transmission der Strahlung zu gewährleisten. Die Anzahl der Lamellen liegt allgemein bei 50 bis 60. Man unterscheidet zwischen Großfeldkollimatoren mit projizierten Lamellendicken von etwa 1 cm in der Bestrahlungsebene und Klein- und Mittelfeldkollimatoren, bei denen die Lamellendicke bei etwa 5 mm und darunter liegt. Großfeldkollimatoren mit individuell und simultan angetriebenen Lamellen (d. h. mit 50 bis 60 Elektromotoren) werden derzeit von einigen Beschleunigerherstellern angeboten. Klein- und Mittelfeldkollimatoren sind bisher aus technischen Gründen noch nicht mit Simultantrieb erhältlich. Multileaf-Kollimatoren werden entweder als Zusatzkollimatoren unterhalb des Rechteckkollimators montiert oder als Ersatz eines Backenpaares des Rechteckkollimators in den Beschleunigerkopf integriert. Für eine tiefergehende Beschreibung des Aufbaus und der Eigenschaften von Multileaf-Kollimatoren sei auf [112] verwiesen.

Das Ziel des Einsatzes von Multileaf-Kollimatoren in der Strahlentherapie ist es, die Form der Strahlungsfelder aus jeder Einstrahlrichtung optimal und mit minimalem Personal- und Zeitaufwand an die Projektion des vorgegebenen Zielvolumens anzupassen. Seit einigen Jahren gibt es nun auch Bestrebungen, Multileaf-Kollimatoren zur Fluenzmodulation innerhalb des Strahlungsfeldes zu verwenden. Die folgenden Möglichkeiten wurden dazu bisher untersucht.

Dynamische Fluenzmodulation. Zunächst ist es denkbar, daß mit jedem Lamellenpaar ein schmaler Spalt erzeugt wird, der während der Bestrahlung mit veränderlicher Geschwindigkeit in einer Richtung über das Strahlungsfeld bewegt wird. Man könnte dies als mechanisches Scannen eines Nadelstrahls bezeichnen. Eine Modulation der Fluenz wird dabei durch eine gezielte Variation der Geschwindigkeit erreicht. Der

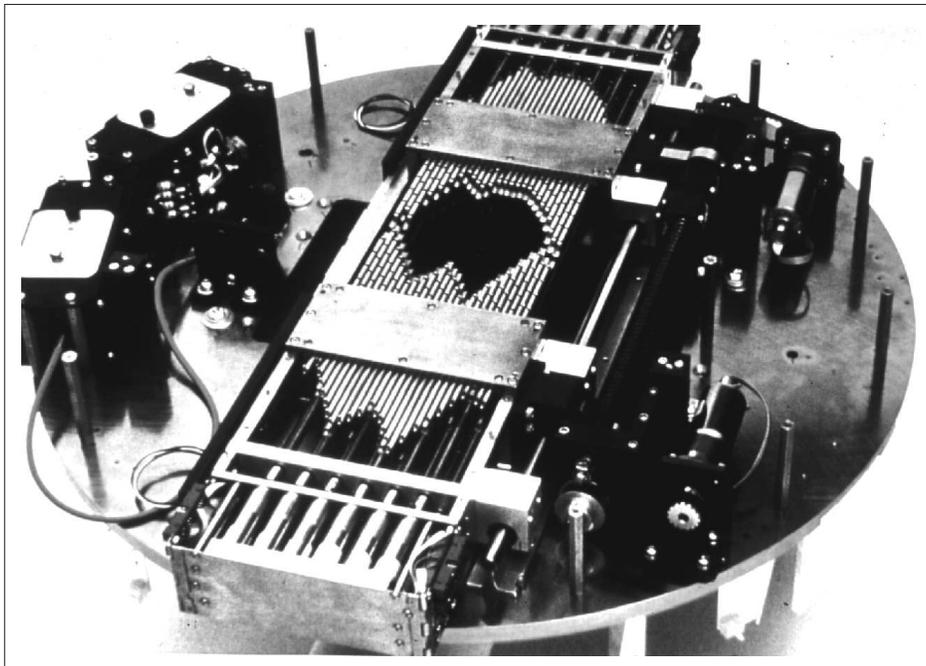


Abbildung 3.4: Beispiel eines kommerziell erhältlichen Multileaf-Kollimators (Varian Assoc., Palo Alto, USA). Es handelt sich um einen Großfeldkollimator für Felder bis maximal 26×40 cm² mit 2×26 Lamellen. Die projizierte Lamellendicke beträgt 1 cm.

entscheidende Nachteil dieses Verfahrens ist, daß die gesamte Bestrahlungszeit unzumutbar erhöht wird. Der Faktor, um den sich die Bestrahlungszeit verlängert, läßt sich grob nach unten abschätzen durch das Verhältnis der Breite des zu erzeugenden Strahlungsfeldes zur Spaltbreite. Dieses Verhältnis liegt mindestens in der Größenordnung von 10 bis 20.

Ein weiteres naheliegendes Verfahren zur Fluenzmodulation mit dem Multileaf-Kollimator ist das „Close-in“-Verfahren [48]. Dabei wird jedes Strahlungsfeld in Subfelder unterteilt, in denen sich jeweils nur ein Maximum der gewünschten Fluenzverteilung befindet. Für jedes Subfeld wird nun der Multileaf-Kollimator entsprechend der Form des Subfeldes eingestellt. Dann wird bei eingeschaltetem Strahl das Strahlungsfeld mit veränderlicher Geschwindigkeit auf das jeweilige Maximum der Fluenzverteilung eingengt und direkt über dem Maximum geschlossen. Dieses Verfahren ist effektiver als das mechanische Scannen mit dem Nadelstrahl. Es ist jedoch insbesondere in solchen Fällen nachteilhaft, wo die Fluenzverteilung viele lokale Maxima aufweist. Dann haben die Lamellen einen erheblichen Fahrweg zurückzulegen, mit der Konsequenz einer zu langen Behandlungszeit.

Die eleganteste, wenn auch nicht unmittelbar auf der Hand liegende Methode zur Fluenzmodulation ist die „Sweep“-Technik, die im folgenden näher erläutert wird. Betrachten wir dazu ein eindimensionales Fluenzprofil, das mit einem Lamellenpaar erzeugt werden soll (s. Abbildung 3.5). Die Erweiterung auf zweidimensionale Fluenzverteilungen durch Parallelschaltung von Lamellenpaaren ist offensichtlich.

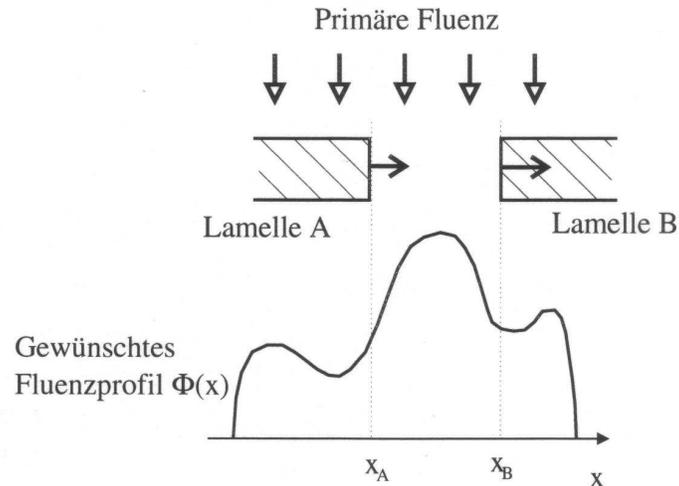


Abbildung 3.5: Fluenzmodulation mit der „Sweep“-Technik. Die Bewegung erfolgt mit veränderlicher Geschwindigkeit, jedoch ausschließlich in einer Richtung – beispielsweise, wie hier gezeigt, in positiver x -Richtung – und bei relativ großen Abständen der Lamellen. Bei geeigneter Steuerung der Bewegung der Lamellen, d. h. von $x_A(t)$ und $x_B(t)$, lassen sich damit sehr effektiv beliebige Fluenzprofile erzeugen.

Die Sweep-Technik kombiniert bestimmte Eigenschaften der zuvor genannten Verfahren. Die Bewegung der Lamellen erfolgt nach wie vor mit veränderlicher Geschwindigkeit. Wie bei dem Scannen des Nadelstrahls ist die Bewegung monodirektional, jedoch mit relativ großen mittleren Feldöffnungen, wie bei der Close-in-Technik. Auch die Sweep-Technik erlaubt es, beliebige Fluenzprofile zu erzeugen [28]; sie ist jedoch sehr viel effektiver als die anderen beiden Verfahren. Diese Tatsachen lassen sich wie folgt verstehen.

Gehen wir zunächst vereinfachend von einer orts- und zeitunabhängigen Primärfluenzrate, von einer kompletten Absorption des Strahls innerhalb der Lamellen sowie von einem parallelen Strahlenbündel aus. Die Fluenz an einem beliebigen Punkt x_0 in der Bestrahlungsebene unterhalb der Lamellen ist dann proportional zu der Zeitspanne, während der dieser Punkt nicht von einer der beiden Lamellen überdeckt ist. Da es sich um eine monodirektionale Bewegung der Lamellen handelt, ist diese Zeitspanne gleich dem Zeitunterschied zwischen der Zeit $t_B(x_0)$, zu der die Kante der Lamelle B den Punkt x_0 überstreicht und die Bestrahlung startet, und der Zeit $t_A(x_0)$, zu der die Kante von Lamelle A den Punkt x_0 erreicht und damit die Bestrahlung beendet.

Um ein beliebiges Fluenzprofil $\Phi(x)$ zu erzeugen, müssen die Funktionen $x_A(t)$ und $x_B(t)$ also so gewählt werden, daß die Differenz ihrer Umkehrfunktionen $t_A(x) - t_B(x)$ für alle Orte x proportional zu $\Phi(x)$ ist. Da die Bewegung monodirektional sein soll, müssen $x_A(t)$ und $x_B(t)$ ferner monoton sein. Ein einfacher Algorithmus zur Berechnung der Lamellenbewegung gemäß diesen Vorgaben wurde von verschiedenen Autoren unabhängig voneinander entwickelt [96, 99, 95]. Das Prinzip ist in Abbildung 3.6(a,b) dargestellt.

Es sei angemerkt, daß in diesem Abschnitt stets die Teilchenfluenz Φ betrachtet wird und nicht, wie in Kapitel 2, die Energiefluenz Ψ . Die Teilchenfluenz hat eine spektrale Verteilung $\Phi_E(E)dE$, die definiert ist als die Fluenz der Teilchen mit Energien zwischen E und $E + dE$ und aus der sich Ψ wie folgt ergibt (s. auch Seite 52):

$$\Psi = \int_0^{\infty} E\Phi_E(E)dE. \quad (3.40)$$

Da nun bei der Verwendung des Multileaf-Kollimators wie auch bei der Tomotherapie (s. u.) die Fluenzmodulation im wesentlichen über die Bestrahlungszeit erfolgt und damit unabhängig von der Energie ist, gelten die Betrachtungen dieses Abschnitts für Φ und Ψ in gleicher Weise, d. h. $\Phi \propto \Psi$. Bei der Verwendung von Kompensatoren (s. u.), wo die Modulation über verschieden starke Absorption in Materie erfolgt, muß jedoch wegen der Energieabhängigkeit des Absorptionskoeffizienten ein „Aufhärtungseffekt“ berücksichtigt werden.

Der erste Schritt zur Berechnung der Lamellenbewegung besteht nun darin, anhand des gewünschten Fluenzprofils $\Phi(x)$ die Funktionen $t_A(x)$ und $t_B(x)$ zu bestimmen. Dazu wird das Profil in ansteigende und abfallende Abschnitte unterteilt (s. Abbildung 3.6(a)). In den ansteigenden Abschnitten bleibt $t_B(x)$ unverändert und $t_A(x)$ wird entsprechend dem Verlauf von $\Phi(x)$ erhöht. In den abfallenden Abschnitten wird dagegen der Wert von $t_A(x)$ beibehalten und $t_B(x)$ wird erhöht, so daß $t_A(x) - t_B(x)$ auch hier wie gefordert dem Wert von $\Phi(x)$ entspricht. Nachdem der gesamte Verlauf von $t_A(x)$ und $t_B(x)$ auf diese Weise bestimmt worden ist, erhält man daraus in einem zweiten Schritt durch Bildung der Umkehrfunktionen die gesuchten Orts-Zeit-Abhängigkeiten $x_A(t)$ und $x_B(t)$ (s. Abbildung 3.6(b)).

Mit diesem Algorithmus läßt sich unter den genannten Annahmen ein beliebiges Fluenzprofil wie beabsichtigt durch eine monodirektionale Bewegung des Lamellenpaares exakt erzeugen. Bei genauerem Hinsehen erkennt man jedoch, daß die $x(t)$ -Kurven senkrechte Abschnitte aufweisen, daß also die erforderlichen Lamellengeschwindigkeiten unendlich werden. Dieses Problem kann leicht vermieden werden, wenn die Werte von $t_B(x)$ in den ansteigenden Abschnitten von $\Phi(x)$ bzw. die Werte von $t_A(x)$ in den abfallenden Abschnitten, die bisher konstant gehalten wurden, nun gleichmäßig angehoben werden. Dadurch kann die maximale Steigung im $x(t)$ -Diagramm und damit die erforderliche Lamellengeschwindigkeit beschränkt werden kann. Dies wird in Abbildung 3.6(c,d) gezeigt.

Durch die Berücksichtigung der endlichen Maximalgeschwindigkeit der Lamellen erhöht sich zwangsläufig die gesamte Bestrahlungszeit. Es läßt sich aber zeigen, daß mit dem soeben beschriebenen Algorithmus ein gewünschtes Profil in der kürzest möglichen Zeit und mit dem kürzest möglichen Fahrweg der Lamellen erzeugt werden kann [96], wenn zusätzlich einige kleinere Modifikationen an dem Algorithmus vorgenommen werden. Dazu gehört, daß die Bewegung der Lamelle B nicht am äußersten linken

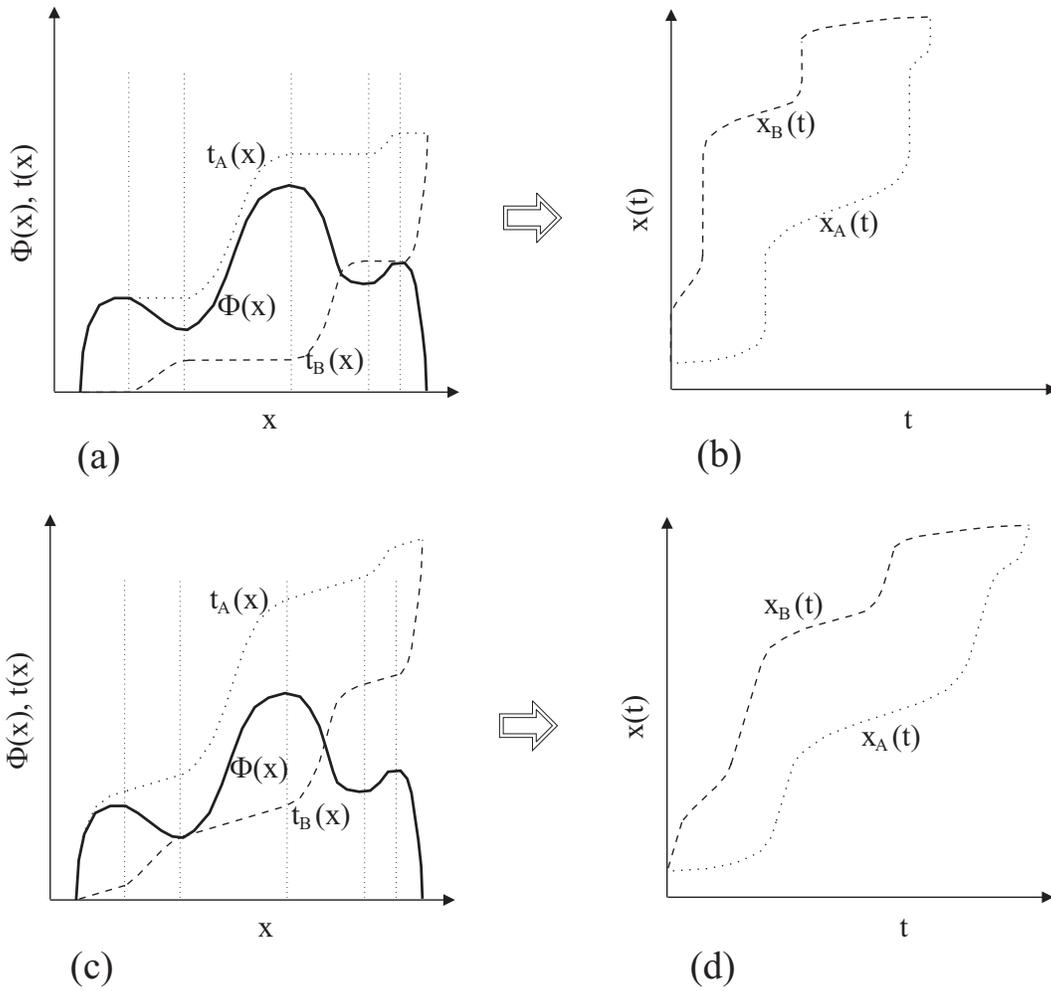


Abbildung 3.6: Berechnung der Lamellen-Bewegungsprofile $x_A(t)$ und $x_B(t)$ bei Annahme einer unendlichen (a,b) und einer endlichen (c,d) maximalen Lamellengeschwindigkeit.

Rand des Profils beginnen sollte, sondern in der Nähe der x -Position des ersten lokalen Maximums des Fluenzprofils.

Mathematisch läßt sich der Algorithmus wie folgt beschreiben. Wir nehmen an, daß das Fluenzprofil, wie in der Praxis üblich, an einer Folge von Stützstellen $x_i, i = 1, \dots, N$ mit dem Abstand Δx gegeben ist. Ferner wird angenommen, daß die Profilwerte am Rand gleich Null sind: $\Phi(x_1) = \Phi(x_N) = 0$. Wir starten nun mit $t_A(x_1) = 0$ und $t_B(x_1) = 0$. Der gesamte Verlauf von $t_A(x_i)$ und $t_B(x_i)$ kann dann von links nach rechts fortschreitend ermittelt werden:

Falls $\Phi(x_i) \geq \Phi(x_{i-1})$, so setze

$$t_B(x_i) = t_B(x_{i-1}) + \frac{\Delta x}{v_{\max}} \quad (3.41)$$

$$t_A(x_i) = t_B(x_i) + \frac{\Phi(x_i)}{\dot{\Phi}}. \quad (3.42)$$

Falls andererseits $\Phi(x_i) < \Phi(x_{i-1})$, so setze

$$t_A(x_i) = t_A(x_{i-1}) + \frac{\Delta x}{v_{\max}} \quad (3.43)$$

$$t_B(x_i) = t_A(x_i) - \frac{\Phi(x_i)}{\dot{\Phi}}. \quad (3.44)$$

Dabei ist $\dot{\Phi}$ die (als konstant angenommene) Primärfluenzrate und v_{\max} ist die Maximalgeschwindigkeit der Lamellen. Der Term $\Delta x/v_{\max}$ bewirkt die stets von Null verschiedene Steigung der Profile zur Berücksichtigung der endlichen Maximalgeschwindigkeit.

Aus den oben aufgestellten Gleichungen läßt sich auch eine Formel für die gesamte Bestrahlungszeit t_{ges} ableiten, denn es ist offensichtlich, daß $t_{\text{ges}} = t_A(x_N) = t_B(x_N)$ gilt. Bezeichnen wir mit $\Delta\Phi_{\min \rightarrow \max}(m)$ den Fluenzanstieg vom m -ten lokalen Minimum zum m -ten lokalen Maximum von $\Phi(x)$ (wobei das erste lokale Minimum immer bei x_1 liegt), so erhalten wir nach einigen Umformungen [96]:

$$t_{\text{ges}} = \frac{x_N - x_1}{v_{\max}} + \frac{1}{\dot{\Phi}} \sum_m \Delta\Phi_{\min \rightarrow \max}(m). \quad (3.45)$$

Man vergleiche dazu auch Abbildung 3.6. Für das dort dargestellte Beispielprofil würde m von 1 bis 3 laufen. Der erste Term in Gleichung 3.45 entspricht der Zeit, die eine Lamelle bei maximaler Geschwindigkeit benötigt, um die gesamte Profillbreite abzufahren. Der zweite Term ist dagegen unabhängig von der Geschwindigkeit und hängt im wesentlichen von der Form des Profils ab. Es ist dabei entscheidend, daß nicht nur die maximale Höhe des Profils eingeht, sondern auch die Anzahl der lokalen Maxima und die Tiefe der dazwischenliegenden „Täler“. So ist es naturgemäß einfacher und schneller, ein Profil mit nur einem lokalen Maximum zu erzeugen, als ein komplexes „hügeliges“ Profil. Für realistische Profile und realistische Maximalgeschwindigkeiten ist die Zeit t_{tot} um einen Faktor von etwa 2 bis 3 höher als die Zeit, die zur Bestrahlung des Maximums von $\Phi(x)$ benötigt würde. Diese ist gegeben durch $\Phi_{\max}/\dot{\Phi}$ und entspricht etwa der Bestrahlungszeit bei Verwendung eines Kompensators (s. u.). Eine Verlängerung der reinen Bestrahlungszeit um den Faktor 2 bis 3 ist klinisch ohne weiteres tolerabel, zumal andere zeitaufwendige Schritte wie das Anbringen der Kompensatoren oder Blöcke entfallen.

Die bisher vernachlässigten Effekte wie Transmission durch die Lamellen und Halbschatten an den Kanten sowie die endliche Beschleunigung der Lamellen können durch entsprechende Erweiterungen des Algorithmus zur Berechnung der Lamellenbewegung berücksichtigt werden [95, 96, 99]. Die Transmission beträgt jedoch bei den meisten der heute verfügbaren Multileaf-Kollimatoren deutlich weniger als 1% und ist daher vernachlässigbar. Halbschatteneffekte können ohne besonderen Aufwand direkt in die Verfahren zur Berechnung der Fluenzprofile integriert werden. Dies hängt damit zusammen, daß sich der Halbschatten in das erzeugte Profil hineinfaltet und daß dieser

Vorgang unabhängig davon ist, mit welchem Lamellen-Bewegungsmuster das Profil produziert wird. Schließlich reicht die maximale Beschleunigung der Lamellen in den meisten Fällen zur Erzeugung praxisrelevanter Fluenzprofile aus und muß daher nur in Sonderfällen speziell berücksichtigt werden.

Diskrete Fluenzmodulation. Bei den bisher beschriebenen Methoden zur Fluenzmodulation mit dem Multileaf-Kollimator wurde von einem dynamischen Betrieb ausgegangen, d. h. es wurde vorausgesetzt, daß sich der Kollimator bei eingeschalteter Strahlung bewegt. Dies ist jedoch bei den heute verfügbaren Multileaf-Kollimatoren noch nicht möglich, und folglich können die beschriebenen Verfahren bisher noch nicht praktisch erprobt werden. Heute schon realisierbar ist dagegen ein diskretes Verfahren, bei dem sich die Bewegung als Folge vieler kleiner Schritte vollzieht. Nach jedem Einzelschritt wird die Strahlung für kurze Zeit eingeschaltet und verabreicht dabei einen bestimmten Bruchteil der Gesamtdosis. Das Bewegungsmuster für dieses schrittweise Vorgehen läßt sich z. B. direkt aus den für die Sweep-Technik berechneten $x_{A,B}(t)$ -Verläufen (s. Abbildung 3.6) ermitteln, indem man die *Zeitachse* diskret abtastet. Die Maximalgeschwindigkeit der Lamellen muß hier nicht berücksichtigt werden, da die Bewegung (die ja bei abgeschaltetem Strahl stattfindet) die Fluenzverteilung nicht beeinflusst. Es sollten also die in Abbildung 3.6(b) dargestellten Funktionen $x_{A,B}(t)$ diskretisiert werden.

Nach den Überlegungen des vorangegangenen Abschnitts kann auch alternativ das gewünschte Fluenzprofil in der *Fluenzachse* diskretisiert werden. Dies hat den Vorteil, daß der Einfluß der Diskretisierung direkt dargestellt werden kann. So können verschiedene Diskretisierungsschemata verwendet werden, beispielsweise kann dafür gesorgt werden, daß das diskretisierte Profil stets unterhalb des gewünschten Profils verläuft, um Überdosierungen zu vermeiden. Auf analoge Weise können Unterdosierungen vermieden werden. Der kleinste mittlere Diskretisierungsfehler ergibt sich natürlich, wenn das diskretisierte Profil teils oberhalb und teils unterhalb des gewünschten Profils verläuft.

Ein Beispiel ist in Abbildung 3.7 gezeigt. Das gewünschte Fluenzprofil wird an den äquidistanten Werten Φ_k mit dem Abstand $\Delta\Phi$ abgetastet, d. h. es wird angenommen, daß der Beschleuniger nach jedem Schritt für die Zeit $t = \Delta\Phi/\dot{\Phi}$ eingeschaltet wird. Einfache Betrachtungen zeigen nun, daß die x -Werte der Schnittpunkte der horizontalen Linien $\Phi = \Phi_k$ mit ansteigenden Abschnitten des gewünschten Profils die Positionen der Lamelle A ergeben, während die x -Werte der Schnittpunkte mit den abfallenden Abschnitten die Positionen der Lamelle B liefern [19]. Die Position der Lamellen in Abhängigkeit von der diskretisierten Zeit t_j bzw. direkt von der Schrittnummer j erhält man durch eine geeignete Sortierung der so ermittelten Positionen $x_{A,B}$. Interessant ist, daß sowohl eine diskrete Sweep-Technik als auch eine diskrete Close-in-Technik durch entsprechende Sortierungen erzeugt werden können.

Die Sweep-Technik erhält man, wenn man die Positionen der A- und B-Lamellen

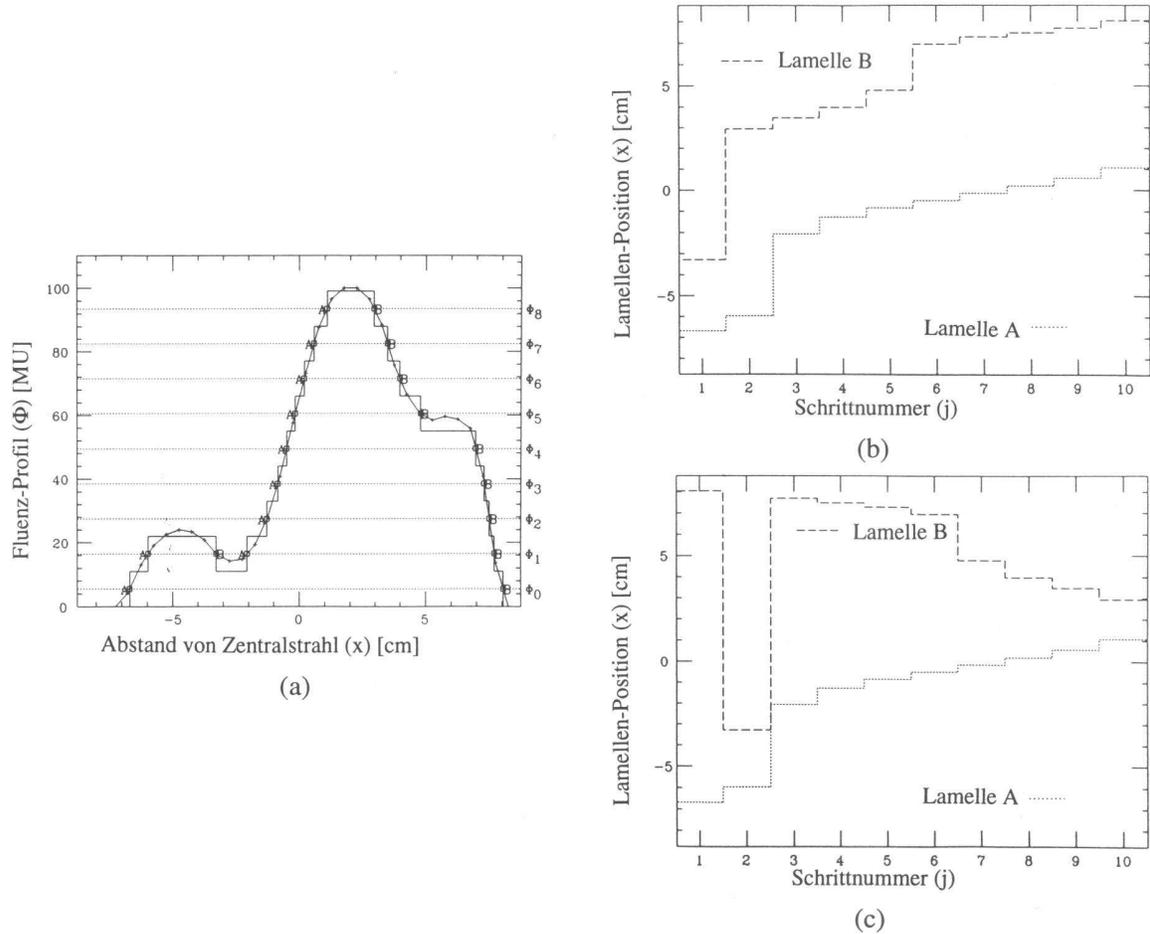


Abbildung 3.7: Zur diskreten Fluenzmodulation mit dem Multileaf-Kollimator. In (a) ist ein zu erzeugendes Fluenzprofil und das zugehörige diskrete Stufenprofil für $\Delta\Phi = 11$ MU dargestellt. Die Einheit „MU“ steht für „Monitoreinheit“ („monitor unit“). Linearbeschleuniger sind i. allg. so kalibriert, daß eine Bestrahlung mit 1 MU unter Referenzbedingungen gerade einer Dosis von 10^{-2} Gy entspricht. In (b) werden die Lamellenpositionen in Abhängigkeit von der Schrittnummer für die Sweep-Technik und in (c) für die Close-in-Technik gezeigt.

getrennt voneinander von links nach rechts, d. h. in positiver x -Richtung, sortiert. Das Ergebnis wird in Abbildung 3.7(b) gezeigt. Die Close-in-Technik erhält man dagegen, wenn man die A- und B-Positionen getrennt voneinander von unten nach oben, d. h. in Fluenzrichtung, sortiert. Falls für einen Fluenzwert mehrere A- und B-Positionen existieren (wie im gezeigten Beispiel für Φ_1), so werden diese von links nach rechts sortiert. Das $x_{A,B}(j)$ -Diagramm für die Close-in-Technik ist in Abbildung 3.7(c) dargestellt. Wie bereits erwähnt, sollte jedoch die Sweep-Technik vorgezogen werden, da sie einen kleineren Verfahrensweg der Lamellen erfordert.

Dynamische vs. diskrete Fluenzmodulation. Sowohl der dynamische als auch der diskrete Ansatz zur Fluenzmodulation haben spezifische Vor- und Nachteile, die bisher nicht eindeutig für die eine oder andere Methode sprechen. Die dynamische Modulation ist zweifellos die schnellere Methode. Ihr entscheidender Nachteil ist jedoch die aufwendige dynamische Steuerung und Kontrolle der Bewegung, die höchsten Anforderungen genügen muß, denn ein einmal aufgetretener Fehler im Bewegungsschema der Lamellen läßt sich kaum korrigieren. Aufgrund solcher Sicherheitsbedenken werden dynamische Verfahren in der Strahlentherapie allgemein nur sehr eingeschränkt verwendet. Trotz dieser Probleme ist bereits ein Prototyp einer Steuerungssoftware für den Varian Multileaf-Kollimator entwickelt worden, die es ermöglicht, die Feldform während der Rotation der Gantry dynamisch an die sich verändernde Form der Projektion des Zielvolumens anzupassen. Diese Software könnte im Prinzip auch für die dynamische Fluenzmodulation eines Strahlungsfeldes verwendet werden, wobei zu berücksichtigen ist, daß das dazu erforderliche Bewegungsschema wesentlich komplizierter ist.

Der diskrete Ansatz hat den Vorteil, daß er heute schon realisierbar ist. Die Behandlungszeit verlängert sich jedoch gegenüber der dynamischen Technik um die Zeit, die für das wiederholte An- und Abschalten der Strahlung benötigt wird. Bei den heute üblichen medizinischen Linearbeschleunigern dauert insbesondere der Einschaltvorgang lange – bis zu etwa 30 Sekunden. Bei den 20 bis 30 erforderlichen Schaltvorgängen pro fluenzmoduliertem Strahlungsfeld führt dies zu unzumutbaren Behandlungszeiten.

Der Grund für den langen Einschaltvorgang besteht darin, daß vor der Freigabe der Strahlung eine Reihe von Vorgängen abläuft, unter anderem wird ein Selbsttest durchgeführt. Auf diese Vorgänge könnte verzichtet werden, wenn der Beschleuniger zwischen den einzelnen Schritten der diskreten Sweep-Technik nicht vollkommen abgeschaltet würde, sondern in einen „Stand-by“-Betriebszustand versetzt würde, bei dem insbesondere alle erforderlichen Spannungen angelegt bleiben und nur die Elektroneninjektion unterbunden wird. Das An- und Abschalten könnte dann im Millisekunden-Bereich ablaufen, und der Zeitunterschied zur dynamischen Technik wäre nur noch marginal.

3.2.2.2 Alternativen zum Multileaf-Kollimator

Blöcke und Kompensatoren. In der konventionellen Strahlentherapie werden irreguläre Feldformen häufig dadurch erzeugt, daß man zusätzlich zu den Rechteckkollimatoren individuell gefertigte Absorber, sogenannte „Blöcke“, in den Strahlengang bringt. Die Blöcke werden aus einer bei relativ niedrigen Temperaturen ($\approx 70^\circ\text{C}$) schmelzenden Bleilegierung hergestellt, die verflüssigt wird und dann in vorher produzierte Formen gegossen wird. Die Formen bestehen aus leicht zu bearbeitenden Materialien (Styrodur), die automatisch oder von Hand zugeschnitten werden. Die Dicke der Blöcke ist konstant und wird so gewählt, daß eine ausreichende Absorption des Strahls im Block gewährleistet ist. Darin unterscheiden sich die Blöcke von den Kompensatoren, die eine kleinere und ortsabhängige Dicke haben. Kompensatoren dienen zum Ausgleich von

Oberflächenkrümmungen oder Gewebehomogenitäten des Patienten. Sie werden auf die gleiche Weise wie Blöcke hergestellt, wobei hier eine automatisierte Herstellung der Gußform zwingend erforderlich ist.

Nun ist es naheliegend, solche Kompensatoren auch für die gezielte Fluenzmodulation in der Konformations-Strahlentherapie zu verwenden [32, 66]. Dem praktischen Einsatz von Kompensatoren zu diesem Zweck in größerem Umfang stehen jedoch einige Probleme entgegen. Dazu gehört vor allem der bereits bei der Herstellung eines einzelnen Kompensators große Zeitaufwand (Größenordnung Stunden), der sich mit der Anzahl der verwendeten Strahlungsfelder (z. B. 7 oder 9) multipliziert. Auch besteht die Gefahr, daß beim Gieß- oder Abkühlungsvorgang Fehler entstehen, die sich bei einer hochpräzisen Bestrahlung negativ bemerkbar machen. So kann sich die Styrodur-Form beim Ausgießen mit der Schmelze verformen. Als Ausweg läßt sich die Form aus temperaturstabileren Materialien herstellen, die aber schwerer zu bearbeiten sind. Als weitere Fehlerquelle kommt es beim Erstarren des Materials zu einer Volumenabnahme, die zu einer Abweichung des Kompensators von der gewünschten Form führen kann. Auch können dabei „Lunker“ entstehen, d. h. Hohlräume, die, von außen nicht sichtbar, die Absorptionseigenschaften verändern.

Als Alternative zum Gießen ist das direkte Ausfräsen des Kompensators mit einer numerisch gesteuerten Fräse aus einem Rohling zu sehen. Hier stellt sich die Frage, welches Material verwendet werden soll. Materialien mit hoher Dichte und entsprechend hohen Absorptionskoeffizienten lassen sich i. allg. nur sehr schwer fräsen. Die naheliegende und im Prinzip mögliche Verwendung von Blei birgt gesundheitliche Risiken für das damit arbeitende Personal. Als relativ gut zu bearbeitendes Material mit geringerer Dichte kommt z. B. Messing in Frage. Wegen der schlechteren Absorptionseigenschaften führt dies zwangsläufig zu einer größeren Dicke des Kompensators. Um eine ausreichende Approximation der gewünschten Fluenzprofile zu erzielen, sind bis zu etwa 4 Halbwertsdicken erforderlich. Das bedeutet bei Messing und 15-MV-Bremsstrahlung (Halbwertsdicke $\approx 2,7$ cm) eine maximale Dicke von etwa 11 cm und zeigt, wieviel Material abgetragen werden muß.

Diese Ausführungen machen deutlich, daß vor dem Einsatz von Kompensatoren für die hochpräzise fluenzmodulierte Strahlentherapie noch einige Probleme zu lösen sind. Hinzu kommt der bereits angesprochene und nicht zu vernachlässigende Aufhärtungseffekt, d. h. die Änderung des Energiespektrums der Strahlung aufgrund der Energieabhängigkeit des Absorptionskoeffizienten. Trotzdem wird der Ansatz mit Kompensatoren an verschiedenen Zentren zumindest als Zwischenlösung erwogen, und zwar nicht zuletzt wegen des relativ geringen Kostenaufwands, denn viele Kliniken verfügen bereits über numerisch gesteuerte Schneidemaschinen oder Fräsen.

Tomotherapie. Tomotherapie ist ein neues Konzept in der Strahlentherapie, das erst kürzlich an der Universität von Wisconsin in Madison erarbeitet wurde und seinen Namen von der schichtweisen Vorgehensweise ableitet [64, 26]. Es entspricht in dieser

Hinsicht bestimmten diagnostischen Verfahren wie z. B. der Computer-Tomographie (CT). Die Grundidee besteht darin, einen Linearbeschleuniger oder eine andere Strahlungsquelle auf einer CT-ähnlichen ringförmigen Gantry zu montieren und die therapeutische Strahlung über einen mit einem „Multivane-Kollimator“ (s. u.) modulierten rotierenden Fächerstrahl zu applizieren. Der Patient wird in longitudinaler Richtung durch die Gantry hindurch bewegt. Die Modulationsprofile werden während der Rotation mit einem Detektor-Array verifiziert. Zur Verifikation der Lage des Patienten wird zusammen mit dem Linearbeschleuniger eine Röntgenquelle rotiert, deren Projektionsaufnahmen zu einem Schnittbild rekonstruiert werden können.

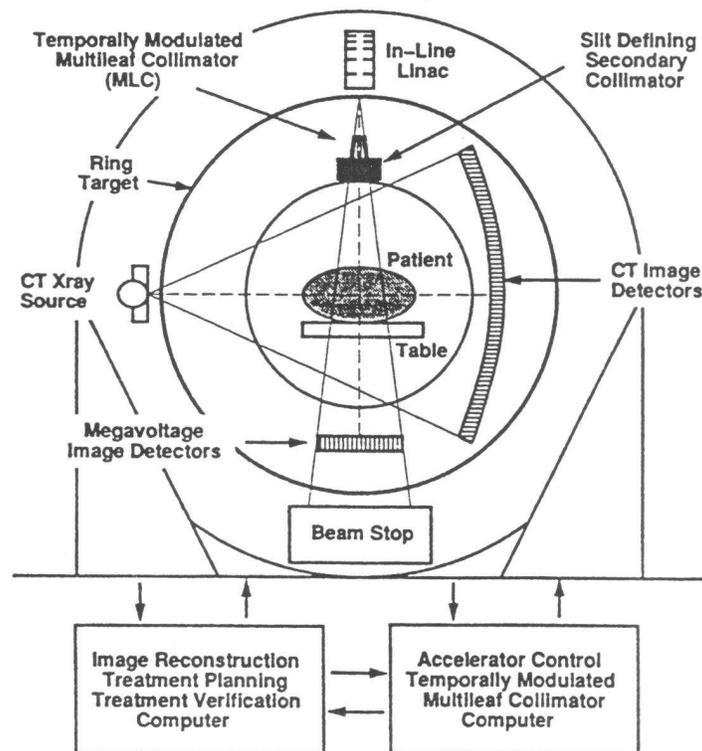


Abbildung 3.8: Prinzip-Skizze des Tomotherapie-Konzeptes. Der hier mit „Multileaf Kollimator“ bezeichnete Teil ist der in Abbildung 3.9 gezeigte Multivane-Kollimator. Quelle: [64].

Der Multivane-Kollimator ähnelt vom Aufbau her sehr stark dem Multileaf-Kollimator. Der wesentliche Unterschied besteht darin, daß die Lamellen sehr viel kürzer sind als beim Multileaf-Kollimator und nicht kontinuierlich verfahren werden können, sondern nur in zwei diskreten Positionen verwendet werden (Strahlengang vollkommen geöffnet bzw. vollkommen geschlossen). Die Fluenzmodulation wird realisiert, indem mit einem Rechteckkollimator ein ca. 1 cm schmaler Schlitz bestrahlt wird, in den die Kurzlamellen je nach gewünschter Fluenz für verschieden lange Zeiten hineingefahren werden (s. Abbildung 3.9(a)). Ein solcher Multivane-Kollimator ist bereits als Zusatzgerät für kommerzielle Beschleuniger erhältlich [26]. Bei diesem Gerät stehen sich die

Kurzlamellen wie beim Multileaf-Kollimator paarweise gegenüber, so daß zur gleichen Zeit zwei parallele Fluenzprofile unabhängig voneinander erzeugt werden können (s. Abbildung 3.9(b)). Die Kurzlamellen verfügen über je einen pneumatischen Antrieb, mit dem sie sehr schnell (20 ms) in den Strahlengang hinein- oder herausgefahren werden können.

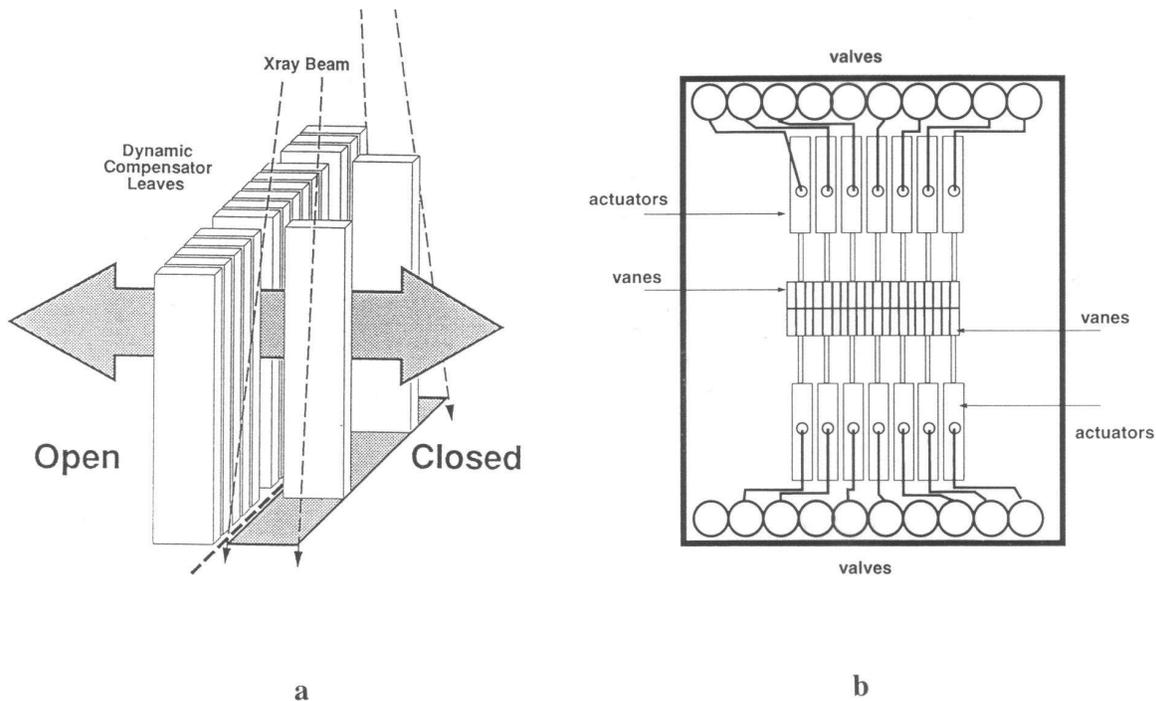


Abbildung 3.9: Funktionsweise (a) und schematischer Aufbau (b) des Multivane-Kollimators. Der Antrieb der Kurzlamellen ("vanes") erfolgt pneumatisch über Ventile ("valves") (b). Jede Lamelle besitzt einen individuellen Antrieb ("actuator"), gezeigt ist jedoch nur jeder dritte Antrieb. Die Antriebe der anderen Kurzlamellen befinden sich oberhalb bzw. unterhalb der dargestellten Ebene. Quellen: [64, 26].

Das Tomotherapie-Konzept ist kompromißlos auf schichtweise Therapie mit fluenzmodulierten Strahlungsfeldern ausgelegt, und daraus resultieren sowohl Vor- als auch Nachteile. Zu den Vorteilen gehört die Ermöglichung einer kompakteren und leichteren Bauweise. Das Beschleunigungsrohr ist in Strahlrichtung orientiert, wodurch schwere Umlenkmagnete entfallen. Erste Studien haben gezeigt, daß eine Maximalenergie von 7 MeV mit einem Beschleunigungsrohr von nur 32 cm Länge erreicht werden kann [69]. Interessant ist auch der Ansatz, ein feststehendes Ring-Target (s. Abbildung 3.8) zu verwenden, wodurch Überhitzungsprobleme verringert und höhere Dosisleistungen ermöglicht werden. Aufgrund der kurzen Schaltzeiten des Multivane-Kollimators ist eine quasi-dynamische Fluenzmodulation während der Rotation des Strahls möglich. Auch wird durch den binären Antrieb der Kurzlamellen die Kontrolle ihrer Positionen vereinfacht. Dies alles führt zu einer sehr effizienten Dosisapplikation in einer bzw. zwei

parallelen Schichten.

Probleme bereitet jedoch die Bestrahlung ausgedehnter Zielvolumina mit vielen Schichten. Die Repositionierung des Bestrahlungstisches von Schicht zu Schicht muß dabei mit sehr hoher Präzision erfolgen, um Über- oder Unterdosierungen in den Bereichen zu vermeiden, wo die Schichten aneinandergrenzen. Kleine Bewegungen des Patienten auf dem Tisch während der Bestrahlung können diese Präzision bereits hinfällig machen. Eine Rotation des Strahls bei gleichzeitiger Bewegung des Tisches, wobei die Strahlenquelle im Bezugssystem des Patienten eine spiralenförmige Bahn beschreibt, kann dieses Problem verringern, jedoch nicht ganz aufheben. Ferner wird dadurch die Berechnung der Fluenzprofile erschwert. Ein weiteres Problem besteht darin, daß Bestrahlungen bei gedrehtem Bestrahlungstisch (non-koplanare Bestrahlungen) nur eingeschränkt möglich sind.

Die Probleme des Tomotherapie-Konzeptes im Fall von Bestrahlungen mit wenigen relativ großen Strahlungsfeldern ohne Fluenzmodulation, die nach wie vor in vielen Fällen ihre Berechtigung haben, lassen eine weitverbreitete Realisierung dieses Konzeptes als eher fraglich erscheinen.

3.3 Physikalisch-technische Möglichkeiten bei Bestrahlungen mit schweren geladenen Teilchen

Unter *schweren* geladenen Teilchen werden hier geladene Teilchen verstanden, deren Ruhemasse wesentlich größer als die von Elektronen ist. Die für die Strahlentherapie wichtigsten Vertreter dieser Teilchenart sind die Protonen. Eine Therapie mit schwereren Ionen (schwerer als Protonen) wird gegenwärtig nur in Chiba (Japan) durchgeführt, wo seit kurzem mit Kohlenstoff-Ionen bestrahlt wird [41]. Auch bei der Gesellschaft für Schwerionenforschung in Darmstadt ist eine Therapie mit ^{12}C geplant [39]. Protonen und schwerere Ionen haben in bezug auf ihre physikalische Dosisverteilung sehr ähnliche Eigenschaften. Unterschiede basieren im wesentlichen auf dem Fragmentierungseffekt (s. Abschnitt 2.1.2). Der wesentliche Vorteil, den man sich von der Verwendung schwererer Ionen verspricht, ist die aufgrund des Hoch-LET-Effektes höhere biologische Wirksamkeit im Bereich des Bragg-Peaks. Diese biologischen Effekte sollen jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit sein, so daß sich die folgenden Betrachtungen auf die Protonentherapie beschränken werden.

3.3.1 Erzeugung von Protonenstrahlung für die Tumorthera- pie

Die erste Vorstudie zur Tumorthherapie mit Protonen stammt bereits aus dem Jahr 1946. Damals erkannte R. Wilson, daß die zu jener Zeit im Bau befindliche Beschleunigergeneration hervorragend dazu geeignet war, therapeutisch nutzbare Protonenstrah-

lung zu erzeugen [115]. 1955 wurde die erste Patientenbestrahlung mit Protonen am Lawrence Berkeley Laboratory (Kalifornien) durchgeführt [102]. Heute (Stand Januar 1995) wird weltweit an 16 Zentren mit Protonen bestrahlt. Bisher wurden insgesamt „nur“ etwa 15000 Patienten behandelt [91], davon die weitaus meisten in Boston (über 6000). Die Tendenz ist jedoch stark steigend. So werden in den kommenden drei Jahren fünf neue Protonentherapieanlagen in Betrieb gehen, und zehn weitere Anlagen sind für die fernere Zukunft geplant [91].

Bislang sind die meisten Therapieeinrichtungen an große physikalische Beschleunigerzentren angegliedert, und die ursprünglich für kernphysikalische Experimente vorgesehenen Beschleuniger werden zur Tumorthherapie zweckentfremdet. Der Hauptgrund dafür sind die enormen Kosten der Teilchenbeschleuniger. Diese Tatsache hat jedoch zur Folge, daß in vielen Fällen keine optimalen Bedingungen für die Tumorthherapie vorliegen. Es gibt daher gerade in den letzten Jahren Bestrebungen, dedizierte Beschleuniger für die Tumorthherapie zu bauen und in Kliniken zu integrieren. Das ehrgeizigste Projekt dieser Art ist das Protonentherapiezentrum der Universität von Loma Linda in Kalifornien mit insgesamt vier Bestrahlungsplätzen [92].

Die klinischen Anwendungsgebiete der Protonenstrahlung richten sich nach den erreichbaren Energien. Falls weniger als 70 MeV verfügbar sind, beschränkt sich die Therapie nach Abbildung 2.3 zwangsläufig auf oberflächennahe Tumoren. In diesem Fall werden insbesondere Augentumoren behandelt, wofür etwa 60 MeV ausreichen. Zur Therapie tiefliegender Tumoren werden Energien von mehr als 160 MeV (Reichweite 17 cm) benötigt.

Als Beschleuniger für die Protonentherapie kommt sowohl das Synchrotron als auch das Zyklotron in Frage [12]. Das *Synchrotron* hat den wesentlichen Vorteil, daß es Protonen mit verschiedenen Energien erzeugen kann. Dazu kommen ein relativ geringes Gewicht und ein relativ niedriger Energieverbrauch. Ein Nachteil ist jedoch der im wesentlichen durch den Injektor und die Pulswiederholrate begrenzte Teilchenstrom. Der für die Strahlentherapie erforderliche mittlere Strom im Nanoampere-Bereich [112, 12] kann mit einem Synchrotron, insbesondere wenn – wie in Loma Linda – mehrere Therapieplätze von einem Beschleuniger aus versorgt werden sollen, nur bei optimalem Design erreicht werden [12]. Das *Zyklotron* bzw. das *Synchrozyklotron* kann die erforderlichen Ströme dagegen ohne weiteres liefern. Auch gilt es als sehr zuverlässiger Beschleuniger für klinische Zwecke [90]. Nachteilig ist hier allerdings die Tatsache, daß nur eine Energie erzeugt werden kann. Ferner stellt das hohe Gewicht des Magneten, das in der Größenordnung von 165 Tonnen liegt, ein Problem dar [47]. Derzeitige Entwicklungen gehen in Richtung kompakter *supraleitender Synchrozyklotrons* [11]. Allein durch das Ausnutzen der Supraleitung kann das Gewicht der Magneten um einen Faktor von etwa 17 reduziert werden [112].

Schließlich ist auch der Einsatz eines Linearbeschleunigers denkbar. So wird gegenwärtig darüber nachgedacht, ob Linearbeschleuniger als Nachbeschleuniger für diejenigen Protonentherapiezentren eingesetzt werden können, die bisher aufgrund der zu

kleinen Energien nur oberflächennahe Tumoren behandeln können [12].

3.3.2 Die Protonengantry

Bei fast allen der heute bestehenden Protonentherapieeinrichtungen wird mit räumlich festen vertikalen oder horizontalen Strahlen behandelt. Dies ist z. B. bei Bestrahlungen von Augentumoren vollkommen ausreichend. Zur konformierenden Bestrahlung tiefliegender Tumoren sind jedoch i. allg. mehrere Strahlungsfelder aus unterschiedlichen Richtungen erforderlich (vgl. Kapitel 2). Die stets mögliche Drehung des Bestrahlungstisches oder -Stuhles in der Horizontalebene ist nicht immer ausreichend. Oft ist es wünschenswert, den Strahl wie bei Photonenbestrahlungen isozentrisch in der Vertikalebene drehen zu können, um – bei zusätzlicher Tischdrehung – Einstrahlungen aus allen Richtungen in einer 4π -Geometrie zu ermöglichen. Erst dadurch können alle Möglichkeiten der Dosiskonformation ausgeschöpft werden.

Nun ist die dazu nötige mehrfache magnetische Strahlumlenkung bei Protonen im 100-MeV-Bereich aufgrund der hohen Steifigkeit des Strahls naturgemäß wesentlich aufwendiger als bei Elektronen im 10-MeV-Bereich. Die einzigen bisher in der Therapie eingesetzten Protonengantries (in Loma Linda) haben daher enorme Dimensionen mit Durchmessern von etwa 12 m [92]. Am Paul Scherrer Institut (PSI) in Villigen, Schweiz, wurde vor kurzem eine „Kompaktgantry“ mit einem Durchmesser von nur 4 m fertiggestellt. Die bemerkenswerte Reduktion der Abmessungen konnte durch eine Kombination der Strahlableitung mit der Strahloptik der Gantry und eines zur Rotationsachse *exzentrisch* an der Gantry montierten Patiententisches erreicht werden (s. Abbildung 3.10). Die erste Patientenbehandlung mit dieser Gantry ist für Ende 1995 am PSI vorgesehen [61]. Weitere Installationen von Gantries für die konformierende Tumorthherapie mit Protonen sind geplant. Auch gibt es Ansätze, ein supraleitendes Zyklotron direkt auf einer Gantry zu montieren, wodurch die Strahlführung erheblich vereinfacht würde [11].

3.3.3 Strahlformung, Energie- und Fluenzmodulation

Der nach dem Austritt aus dem Beschleuniger zunächst feine und näherungsweise monoenergetische Protonenstrahl muß für die Tumorthherapie sowohl lateral als auch in der Tiefe aufgeweitet werden. Eine laterale Aufweitung erreicht man entweder durch passive Streuung oder durch „Spot-Scanning“-Techniken.

3.3.3.1 Passive Aufstreuung

Bei der passiven Technik werden Streufolien aus Materialien hoher Ordnungszahl (beispielsweise Blei) verwendet, die eine starke laterale Aufstreuung bei geringem Energieverlust bewirken. Heute wird im allgemeinen eine von Koehler et al. entwickelte Methode verwendet, bei der zwei Streufolien zum Einsatz kommen, von denen die zweite

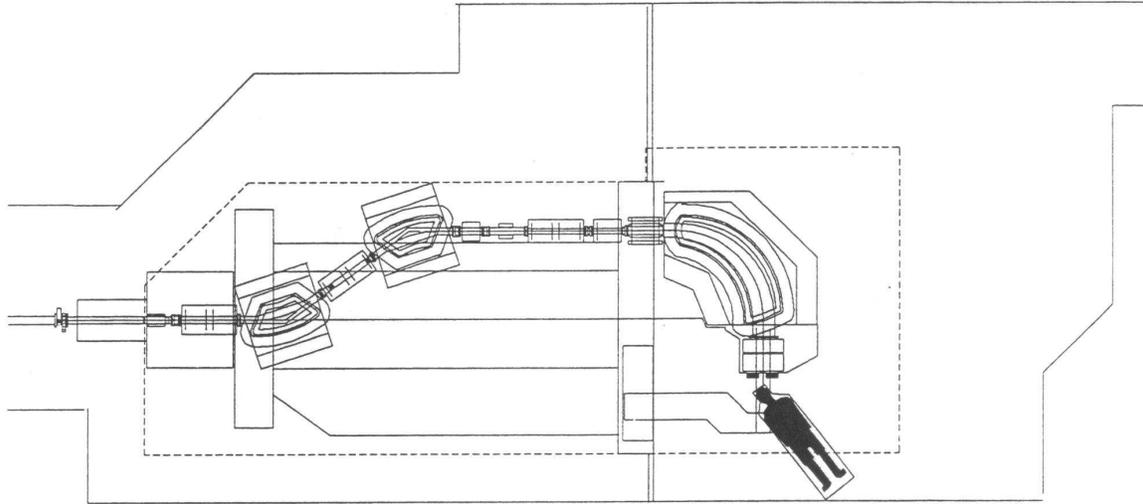


Abbildung 3.10: Schematische Darstellung der am PSI entwickelten kompakten Protonengantry. Ansicht von oben bei um 90° gegenüber der Ausgangslage gedrehter Gantry. Der von links einfallende Protonenstrahl verläuft dabei in der horizontalen Ebene. Er wird an drei Stellen durch Magnete umgelenkt. Der Patiententisch ist exzentrisch zur Rotationsachse an der Gantry montiert. In der Darstellung ist der Tisch um 45° gegenüber seiner Ausgangslage gedreht. Quelle: [73].

mit kreisförmigen oder ringförmigen konzentrischen Strahlstoppfern versehen ist [54]. Auf diese Weise können Strahlungsfelder mit Durchmessern bis zu etwa 20 cm homogen ausgestrahlt werden, bei optimierter Form der Streufohlen [38] auch größere Felder. Eine Anpassung an die Projektion des Zielvolumens erreicht man durch individuell angefertigte Kollimatoren oder durch Multileaf-Kollimatoren.

Zur Aufweitung des Bragg-Peaks in der Tiefe wird ein rotierender stufenförmiger Absorber in den Strahlengang gebracht, der als „Range-Modulator-Rad“ bezeichnet wird. Dieser Absorber wird meistens aus Plexiglas hergestellt und setzt sich aus überlagerten Kreisausschnitten mit unterschiedlichen Öffnungswinkeln zusammen [53]. Die Modulation des Energiespektrums und die daraus folgende Aufweitung des Bragg-Peaks zum SOBP ergibt sich dadurch, daß für verschiedene Bruchteile der Bestrahlungszeit verschieden dicke Schichten des Absorbermaterials im Strahlengang liegen. Die genaue Form des Range-Modulator-Rades muß anhand der gewünschten Wichtungsfaktoren $W(R)$ für die einzelnen Bragg-Peaks in den Tiefen R berechnet werden (vgl. auch Abschnitt 2.1.2). Es ergibt sich eine über den gesamten Strahlquerschnitt feste Breite des SOBP, die an die maximale Ausdehnung des Zielvolumens in der Tiefe angepaßt werden muß. Zusätzlich kann durch Kompensatoren¹⁰ dafür gesorgt werden, daß der scharfe Dosisabfall am Ende des SOBP an den distalen (der Strahlenquel-

¹⁰Man beachte, daß ein Kompensator bei ungeladenen Teilchen eine Modulation der Fluenz und bei geladenen Teilchen eine Modulation der Energie und damit der Reichweite bewirkt.

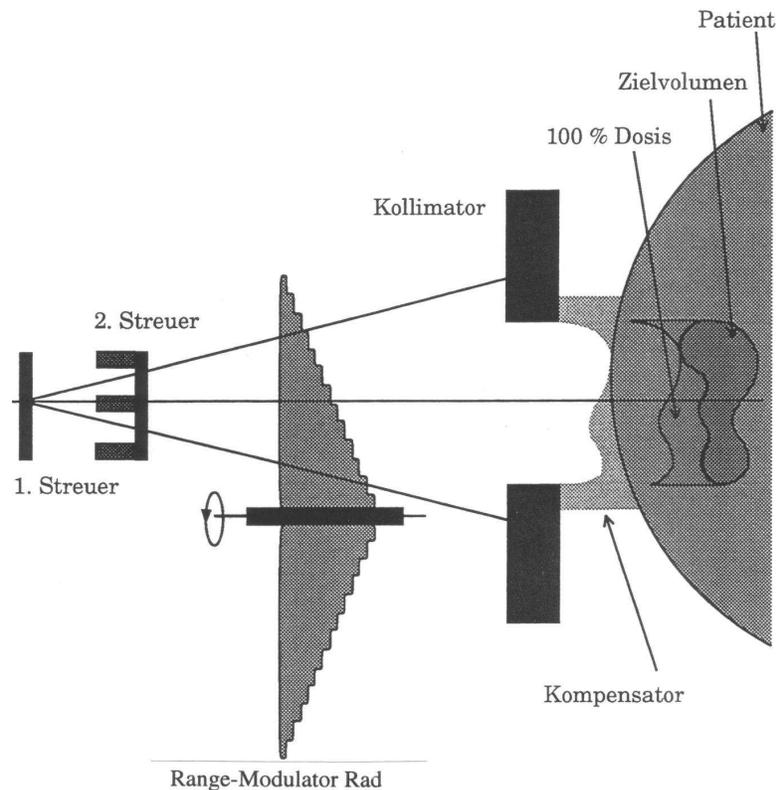


Abbildung 3.11: Schematische Darstellung der passiven Strahlaufweitertechnik im Querschnitt. Die Abstände der einzelnen Komponenten sind nicht maßstabsgetreu gezeichnet. Die Achse des (nicht rotationssymmetrischen) Range-Modulator-Rades liegt außerhalb der dargestellten Querschnittebene; ansonsten würde sich die gezeigte Stufenform nicht ergeben. Der Hochdosisbereich (100%-Isodosis) wird distal durch den Kompensator an die Form des Zielvolumens angepaßt. Der Tiefenbereich, in dem die 100% Dosis wirksam wird, ist jedoch über den gesamten Strahlquerschnitt konstant. Dadurch ergibt sich proximal eine Überdosierung im Normalgewebe. Quelle: [81].

le abgewandten) Rand des Zielvolumens angepaßt werden kann (s. Abbildung 3.11). Wegen der konstanten Breite des SOBP ist eine gleichzeitige Anpassung an den proximalen (der Strahlenquelle zugewandten) Rand jedoch i. allg. nicht möglich, so daß die Möglichkeiten zur Dosiskonformation hier eingeschränkt sind.

3.3.3.2 Spot-Scanning

Eine flexiblere aber auch technisch aufwendigere Alternative zur passiven Streuung besteht darin, einzelne kleine Regionen („Spots“) im Zielvolumen diskret nacheinander zu bestrahlen. Die Wichtung und damit die Fluenz ergibt sich dabei direkt über die Verweilzeit des Strahls an den jeweiligen Spots. Die laterale Position des Protonen-Nadelstrahls kann zwischen den Einzelbestrahlungen mittels zweier Ablenkmagnete verändert werden. In Strahlrichtung werden die einzelnen Spots über eine aktive Einstellung der Energie angesteuert. Eine sehr ähnliche Methode ist das „Raster-Scanning“

[39]. Dabei wird der Strahl dynamisch über den zu bestrahlenden Bereich bewegt.

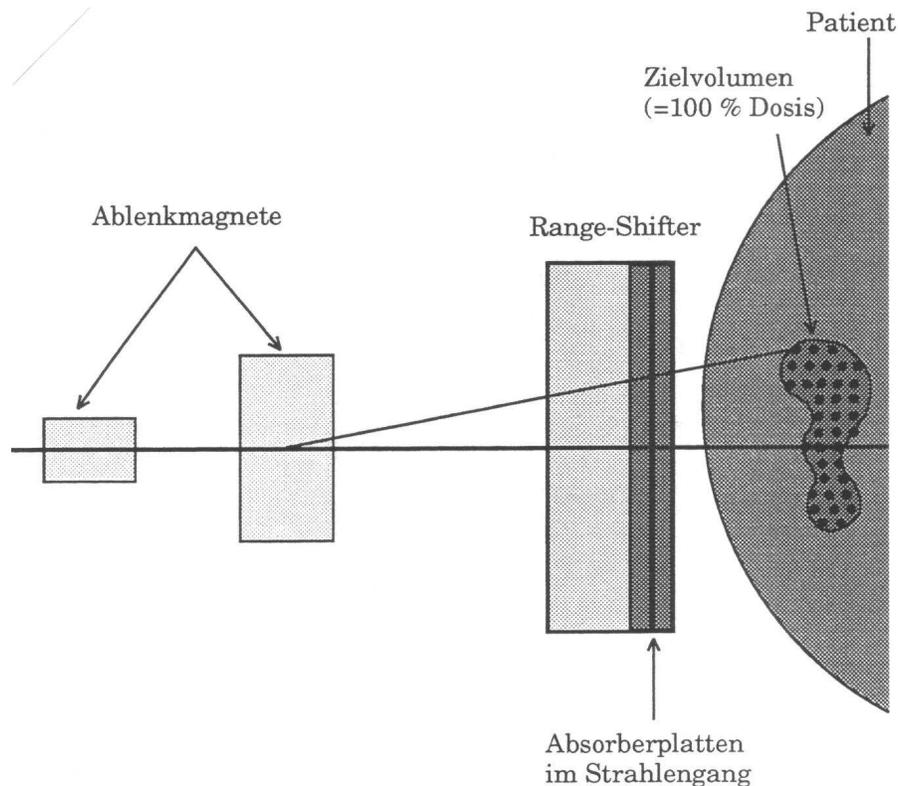


Abbildung 3.12: Schematische Darstellung der Spot-Scanning-Technik. Die bestrahlten „Spots“ sind im Zielvolumen eingezeichnet. Der Hochdosisbereich kann mit dieser Technik optimal an das Zielvolumen angepaßt werden. Quelle: [81].

Die jeweils gewünschte Energie kann entweder direkt am Beschleuniger eingestellt werden (nur möglich bei Synchrotrons) oder über eine Reduktion der festen Energie des Beschleunigers durch in den Strahlengang eingebrachte Absorberplatten erreicht werden. Bei der zweiten Methode ist ein Mechanismus erforderlich, der Absorberplatten von unterschiedlicher Dicke mit hoher Geschwindigkeit in den Strahlengang hinein- und herausfahren kann. Um eine homogene Dosisverteilung im Zielvolumen erreichen zu können, sollte der Abstand der Spots kleiner als die Halbwertsbreite des verwendeten „Nadelstrahls“ sein. Diese richtet sich nach der gewünschten Auflösung und der tolerierbaren Bestrahlungszeit und liegt allgemein zwischen 5 und 10 mm.

Mit der Spot-Scanning-Technik lassen sich die physikalischen Möglichkeiten der Dosiskonformation bei Protonenbestrahlungen voll ausschöpfen. Naturgemäß ist aber auch hier eine gewisse Dosisdeposition im Eingangskanal unvermeidlich (vgl. Abschnitt 2.1.2). Ein potentieller Nachteil der Spot-Scanning-Technik besteht darin, daß sie empfindlicher gegenüber Bewegungen des Patienten und seiner inneren Organe – insbesondere bei der Atembewegung – während der Bestrahlung ist. Diesbezügliche Untersuchungen haben gezeigt, daß der daraus resultierende Fehler wie zu erwarten aufgrund

des Mittelungseffektes bei fraktionierter Bestrahlung etwa mit der Wurzel der Anzahl der Fraktionen abnimmt. Bei fraktionierter Bestrahlung und bei geeigneter Wahl der Abtastreihenfolge der einzelnen Spots sind die Bewegungsartefakte gering [74].

Kapitel 4

Experimentelle Ergebnisse

Der nächste logische Schritt besteht nun darin, die beschriebenen Methoden zur Dosiskonformation auch experimentell in Phantomen zu realisieren und zu verifizieren. In diesem Kapitel wird anhand eines klinisch relevanten Falls demonstriert, daß eine optimierte fluenzmodulierte Photonenbestrahlung bereits mit den heute zur Verfügung stehenden Techniken durchgeführt werden kann. Die resultierende dreidimensionale Dosisverteilung wurde gemessen und mit der Form und Lage des Zielvolumens und der Risikoorgane verglichen. Zunächst aber wurden Messungen durchgeführt, um zu ermitteln, mit welcher Genauigkeit und mit welchem Aufwand vorgegebene Fluenzprofile realisiert werden können. Dieses Kapitel beschränkt sich ausschließlich auf Photonenbestrahlungen.

4.1 Experimentelle Verifikation der Fluenzmodulation für Photonen

Die diskrete Fluenzmodulation mit der in Abschnitt 3.2.2.1 beschriebenen Sweep-Technik wurde für das Fluenzprofil aus Abbildung 3.7(a) sowie für ein weiteres Profil realisiert. Dabei wurden jeweils zwei verschiedene Auflösungen $\Delta\Phi$ verwendet. Diese wurden so gewählt, daß die mittlere (RMS, “root mean square”) Abweichung des diskreten Stufenprofils vom gewünschten Profil einmal 2 MU und einmal 5 MU betrug. Darüber hinaus wurde eine zweidimensionale Fluenzverteilung in Form eines Sattels realisiert und verifiziert. Da die Fluenzverteilungen meßtechnisch nur äußerst schwer zu erfassen sind, mußte die Verifikation auf einem Umweg über die aus den Fluenzverteilungen resultierenden Dosisverteilungen erfolgen.

4.1.1 Eindimensionale Beispiele

Aufgrund einiger technischer Probleme mit dem zur Verfügung stehenden Prototyp eines kommerziellen Multileaf-Kollimators (Mark 0, Varian Assoc.) wurde die Fluenz-

modulation für die eindimensionalen Fluenzverteilungen mit dem asymmetrisch einstellbaren Blendenpaar des Rechteckkollimators eines medizinischen Linearbeschleunigers (Clinac 600C, Varian Assoc.) realisiert. Solange die Fluenzverteilung nur in einer Richtung (x), nicht aber in y -Richtung moduliert wird, unterscheidet sich dieser Ansatz nicht prinzipiell von der Verwendung eines Multileaf-Kollimators, da in diesem Fall ohnehin alle Lamellen das gleiche Bewegungsmuster ausführen müßten.

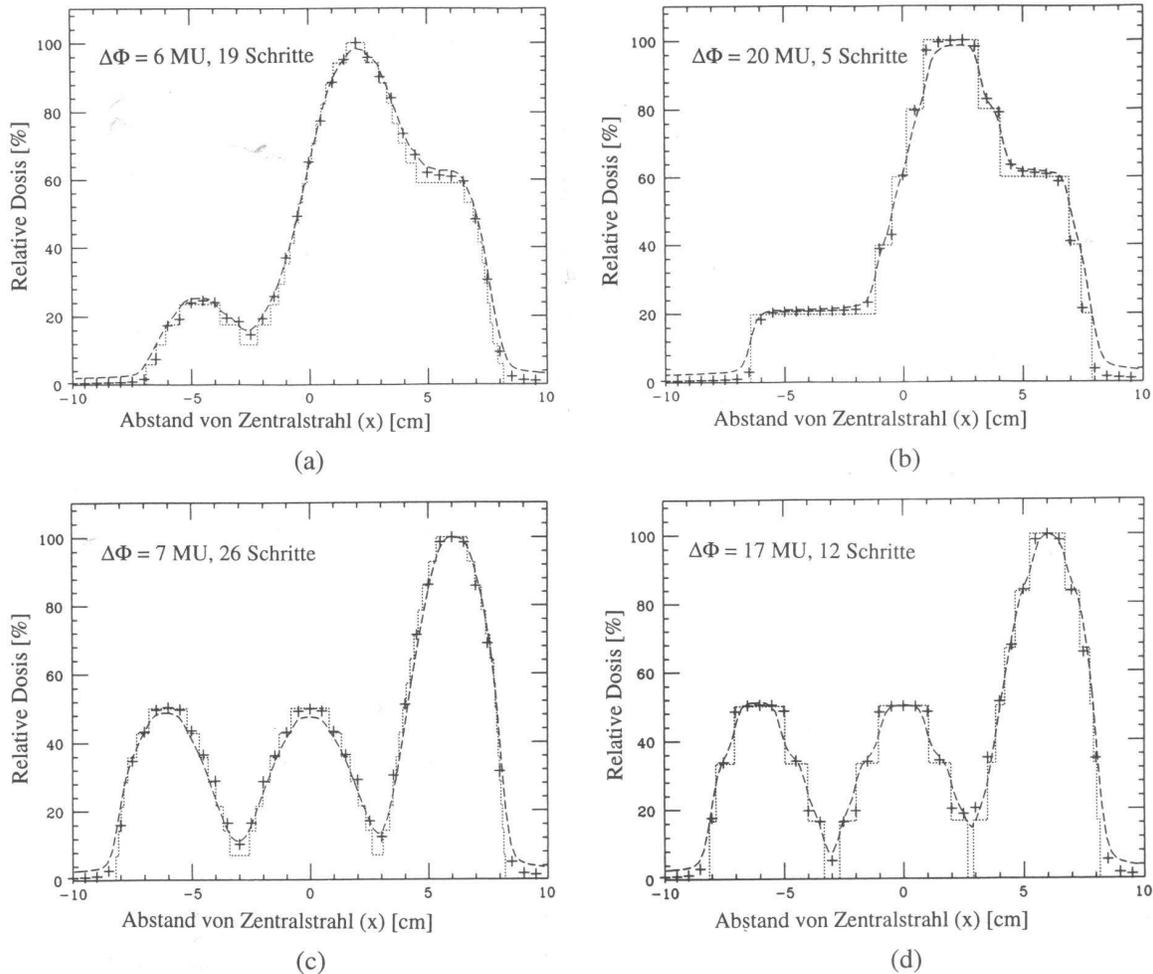


Abbildung 4.1: Verifikation der eindimensionalen Fluenzmodulation mit der diskreten Sweep-Technik. Dargestellt sind mit verschiedenen Auflösungen diskretisierte Fluenzprofile (\cdots) und die sich daraus theoretisch ergebenden Dosisprofile (+) sowie gemessene Dosisprofile ($- -$). Bei (a) und (c) beträgt der mittlere Fehler durch die Diskretisierung weniger als 2 MU. Hier stimmt das diskretisierte Fluenzprofil gut mit dem vorgegebenen überein. Bei (b) und (d) beträgt der mittlere Diskretisierungsfehler etwa 5 MU.

Die 6-MV-Bremsstrahlung aus dem Beschleuniger wurde senkrecht auf einen Therapieverifikationsfilm (Kodak XV-II) gerichtet, der in 1,5 cm Tiefe in ein $30\text{ cm} \times 30\text{ cm} \times 7,5\text{ cm}$ großes gewebeäquivalentes Phantom (RMI Inc.) eingebracht war. Die asymmetrischen Blenden wurden auf die Positionen gesetzt, die nach dem Verfahren der

diskreten Sweep-Technik vorausberechnet worden waren. Das andere Blendenpaar des Rechteckkollimators produzierte während des gesamten Experiments eine Feldbreite von 20 cm. Nach dem Erreichen einer jeden Zwischenposition in der berechneten Folge von Schritten wurde mit $\Delta\Phi$ bestrahlt. Die Dosisverteilung wurde dann aus der optischen Dichte des entwickelten Films mit Hilfe einer Kalibrierungskurve ermittelt [19].

Um eine Vergleichbarkeit herzustellen, wurden die diskreten Fluenzprofile mit einem Faltungsalgorithmus [117], der die Streuverhältnisse im Phantom simuliert, in Dosisprofile umgerechnet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.1 dargestellt. Die Abweichung zwischen berechneter und gemessener Dosis ist generell kleiner als $\pm 2\%$ der Maximaldosis und liegt damit in der Größenordnung der Meßfehler der Filmdosimetrie; lediglich an wenigen Stellen, insbesondere am Feldrand, erreichen die Fehler $\pm 3\%$. Es kann daher auf eine gute Übereinstimmung zwischen der tatsächlichen Fluenzverteilung und der *diskretisierten* gewünschten Verteilung geschlossen werden, obwohl zu erwarten ist, daß die Abweichungen der Fluenzprofile etwas größer sind als die der Dosisprofile. Eine quantitative Abschätzung der Fehler der Fluenzprofile ist für die Anwendung in der Strahlentherapie kaum von Interesse, da hier allein die Dosis von Bedeutung ist.

Wie Abbildung 4.1 zeigt, können größere Fehler nur durch die Diskretisierung verursacht werden. So kann beispielsweise bei dem in Abbildung 4.1(b) gezeigten Profil, das in nur 5 Schritten mit $\Delta\Phi = 20$ MU erzeugt wird, das erste lokale Maximum des gewünschten Profils (s. Abbildung 3.7(a)) nicht mehr aufgelöst werden. Für die Erzeugung der meisten praxisrelevanten Fluenzprofile sind etwa 20 bis 30 Schritte erforderlich, um den Diskretisierungsfehler gering (RMS-Abweichung unter 2% der Maximalfluenz) zu halten.

4.1.2 Zweidimensionales Beispiel

Eine zweidimensionale sattelförmige Fluenzverteilung wurde mit einem Multileaf-Kollimator erzeugt, der in einen 18-MV-Linearbeschleuniger (Clinac 2100C, Varian Assoc.) integriert war. Für diesen Fall wurde die diskrete Sweep-Technik in 34 Schritten mit $\Delta\Phi = 5$ MU realisiert. Die theoretisch erwartete Dosisverteilung ist zusammen mit der gemessenen Dosisverteilung in Abbildung 4.2 dargestellt. Ein quantitativer Vergleich zeigt auch hier bis auf einige Ausnahmen am Rand der Verteilung geringe Abweichungen von weniger als $\pm 2\%$. Es fällt ins Auge, daß die Dosisverteilung relativ glatt erscheint, obwohl die zugrunde liegende Fluenzverteilung aufgrund der diskreten Abfolge von Schritten in x -Richtung und der endlichen Breite der Lamellen (1 cm) in y -Richtung eine Stufenform aufweist. Dies läßt sich dadurch erklären, daß die Stufen zum großen Teil durch Streuung geglättet werden. Auch Leckstrahlung zwischen den Lamellen stellt offensichtlich kein Problem dar.

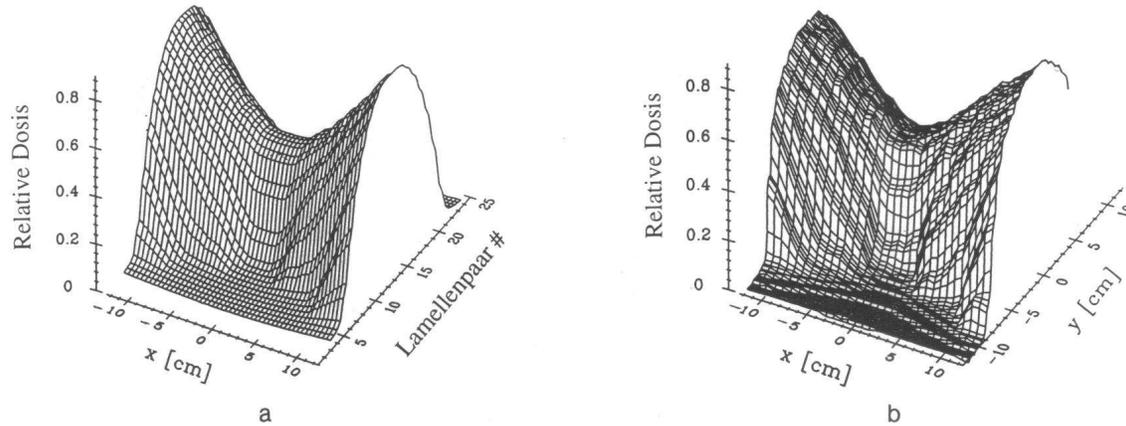


Abbildung 4.2: Verifikation der zweidimensionalen Fluenzmodulation mit dem Multileaf-Kollimator unter Verwendung der diskreten Sweep-Technik. Gegenübergestellt sind hier die theoretisch erwartete Dosisverteilung (a) und die gemessene Dosisverteilung (b).

4.1.3 Linearität und Stabilität eines Linearbeschleunigers bei kleinen Monitoreinheiten

Ein potentielles Problem der diskreten Sweep-Technik besteht darin, daß bei jedem Schritt nur eine sehr geringe Dosis appliziert wird. Gehen wir von einer Bestrahlungsfraction mit 200 MU und von 10 Strahlungsfeldern aus, so werden pro Strahlungsfeld etwa 20 MU eingestrahlt. Bei 20 bis 30 Schritten pro Feld bedeutet das größenordnungsmäßig 1 MU pro Schritt. Dem Monitorsystem des Beschleunigers wird dabei also eine hohe Genauigkeit bei kleinen Dosiswerten abverlangt. Um das zu testen, wurde die Linearität und Stabilität des verwendeten Linearbeschleunigers (Clinac 2100C) durch eine Ionisationskammer-Referenzmessung bis zu sehr kleinen Dosisabgaben überprüft. Das in Tabelle 4.1 zusammengefaßte Ergebnis demonstriert auch noch bei 1 MU eine ausreichende Genauigkeit, mit Abweichungen von kleiner als $\pm 2\%$. Bei Wanderwellenbeschleunigern können hier jedoch größere Fehler auftreten.

4.2 Verifikation einer optimierten fluenzmodulierten Photonenbestrahlung für einen klinischen Fall

Zur Verifikation und Demonstration der Möglichkeiten, die eine optimierte fluenzmodulierte Strahlentherapie bietet, wurde der klinisch bedeutsame Fall eines Prostata-Tumors herangezogen. Aufgrund der räumlichen Nähe des Zielvolumens zu den Risikoorganen, insbesondere zum Rektum und zur Blase, stoßen konventionelle Ansätze der Strahlentherapie hier schnell an ihre Grenzen.

MU Vorgabe	Gemessene Dosis in cGy			
	Messung 1	Messung 2	Messung 3	Mittelwert
200	199,03	199,13	199,03	199,06
100	99,61	99,66	99,99	99,76
50	49,81	49,86	49,86	49,84
10	10,01	10,00	10,02	10,01
5	5,005	4,995	5,015	5,005
2	2,012	2,002	2,007	2,007
1	1,021	1,016	1,021	1,019

Tabelle 4.1: Überprüfung der Linearität und Stabilität der applizierten Dosis bis hinab zu kleinen Dosiswerten bei einem kommerziellen 18-MV-Linearbeschleuniger.

4.2.1 Optimierung und Realisierung der Fluenzverteilung

Als Grundlage wurden die Daten eines Patienten des M.D. Anderson Cancer Center in Houston verwendet. Es lagen CT-Schnittbilder im Bereich des Beckens mit einem Schichtabstand von 5 mm vor. Die Konturen des Zielvolumens und der Risikoorgane wurden von einem Strahlenonkologen in 16 Schnittbilder eingezeichnet. In Abbildung 4.3 sind diese Konturen für die mittlere Schicht ($y = 0$) dargestellt. Nach Abspeicherung der Konturen in einem Computer wurde das in Abschnitt 3.1.4 beschriebene Optimierungsverfahren gestartet. Es wurden 9 koplanare Einstrahlrichtungen ($\varphi = 0$) mit einem konstanten Winkelabstand von 40° im gesamten Winkelbereich $\theta = 0^\circ, \dots, 360^\circ$ verteilt. Um eine Durchstrahlung eines Trägers im Bestrahlungstisch und damit eine Beeinflussung der Fluenzverteilung zu vermeiden, wurde der bei $\theta = 0^\circ$ (direkt von unten) einfallende Strahl invertiert.

Die Optimierung wurde mit der Zielfunktion aus Gleichung 3.25 bzw. 3.28 durchgeführt. Die dabei verwendeten Parameter sind in Tabelle 4.2 zusammengestellt. Es waren in diesem Fall 11 Iterationsschritte ausreichend. Die Rechenzeit betrug 2,3 Minuten auf einer SPARC 10 (Sun Micro Systems). In Abbildung 4.4(a) ist eine auf diese Weise optimierte Fluenzverteilung für eines der 9 Strahlungsfelder ($\theta = 160^\circ$, Gantrywinkel 20°) dargestellt. Die Fluenzverteilungen wurden unter Verwendung der diskreten Sweep-Technik (s. Abschnitt 3.2.2.1) mit dem Varian Multileaf-Kollimator realisiert. Für jedes Strahlungsfeld wurden dabei zwischen 20 und 30 Einzeleinstellungen des Multileaf-Kollimators benötigt.

Für die Fluenzverteilung aus Abbildung 4.4(a) wurde die resultierende Dosisverteilung entsprechend Abschnitt 4.1.2 einzeln gemessen (Abbildung 4.4(b)). Man erkennt, daß die grobe Form der Fluenzverteilung reproduziert wird; einzelne Spitzen in der Fluenzverteilung werden jedoch durch Streuung und Halbschatteneffekte „verschmiert“.

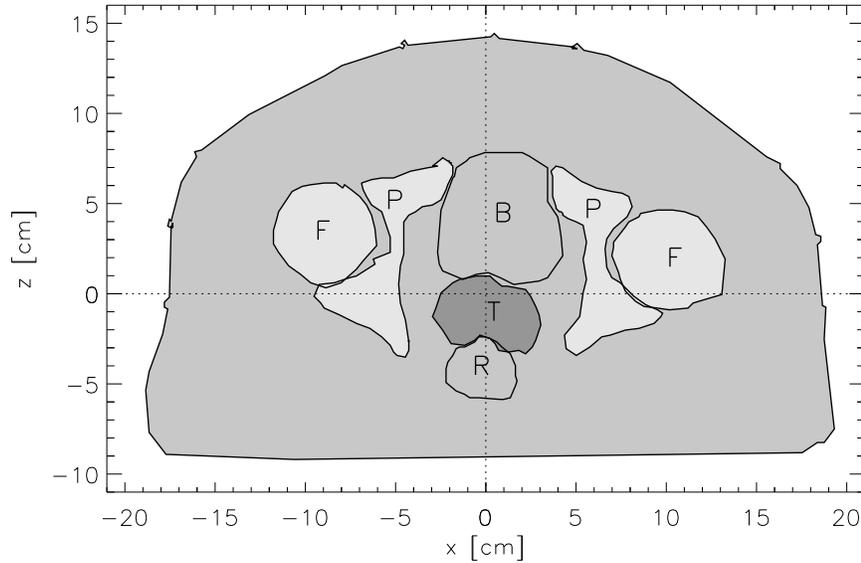


Abbildung 4.3: Eingezeichnete Konturen in der mittleren Schicht des CT-Schichtdatensatzes. Es bedeuten: T–Zielvolumen („Target“), R–Rektum, B–Blase, P–Beckenknochen („Pelvis“), F–Oberschenkelknochen („Femur“).

Parameter der Optimierung				
<i>Optimierungskriterien</i>	D^S [Gy]	W^S	D^T [Gy]	W^T
Zielvolumen	65	1	65	1
Rektum	0	0	40	3
Blase	0	0	55	3
<i>Diskretisierung des Volumens</i>				
Voxelgröße ($\Delta x \cdot \Delta y \cdot \Delta z$)	$1 \cdot 4,87 \cdot 1 \text{ mm}^3$			
Voxelanzahl (N_V)	$97 \cdot 19 \cdot 97 = 178771$			
<i>Diskretisierung der Fluenzverteilung</i>				
Nadelstrahlgröße ($\Delta x' \cdot \Delta y'$)	$2,21 \cdot 10 \text{ mm}^2$			
Anzahl der Strahlungsfelder (N_B)	9			
Anzahl der Nadelstrahlen (N_N)	$67 \cdot 11 \cdot 9 = 6633$			

Tabelle 4.2: Parameter für die Optimierung der Dosisverteilung bei einer Prostata-Bestrahlung.

4.2.2 Die Phantommessung

Zur Bestimmung der dreidimensionalen Dosisverteilung, die sich bei der Überlagerung aller 9 Strahlungsfelder ergibt, wurde ein Phantom hergestellt, das aus 1 cm dicken Polystyrol-Scheiben bestand. Kommerziell erhältliche Schichtphantome wie das weit verbreitete Alderson-Rando-Phantom konnten wegen des zu großen Schichtabstands von 2,5 cm nicht verwendet werden. Die Scheiben des Phantoms wurden entsprechend

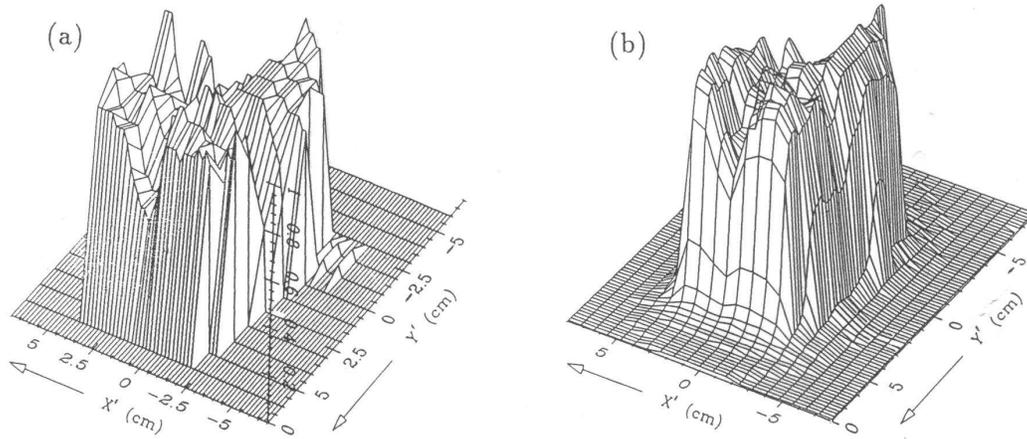


Abbildung 4.4: (a) Zweidimensionale optimierte Fluenzverteilung für eines von 9 Strahlungsfeldern ($\theta = 160^\circ$) bei der Bestrahlung eines Tumors der Prostata (relative Einheiten). (b) Resultierende Dosisverteilung gemessen in einer Ebene senkrecht zur Einstrahlrichtung.

der äußeren Patientenkontur, die auf den CT-Schnittbildern erkennbar war, ausgesägt. Jeder zweite in einer Serie von 18 aufeinanderfolgenden CT-Schnitten wurde so für die Herstellung des Phantoms herangezogen. Polystyrol kann für Photonenstrahlung mit Energien im MeV-Bereich als gewebeäquivalent angesehen werden. Inhomogenitäten der Dichteverteilung können so natürlich nicht berücksichtigt werden. Sie spielen im Beckenbereich bei den betrachteten Energien jedoch keine nennenswerte Rolle.

Jede Scheibe des Phantoms wurde mit drei kleineren Bohrungen von je 2 mm Durchmesser sowie mit zwei größeren Bohrungen versehen. In die beiden größeren Bohrungen wurden Stäbe aus Plexiglas gesteckt, um die Scheiben zusammenzuhalten. Zwischen jeweils zwei Scheiben wurden Therapieverifikationsfilme (Kodak XV-II) gelegt. Danach wurden drei lange Stahlstifte durch die kleineren Bohrungen der Scheiben und die dazwischenliegenden Filme geschoben, um die Position der Filme relativ zum Phantom eindeutig und präzise für die spätere Auswertung zu markieren. Die Stahlstifte wurden dann durch dünne Drähte ersetzt, die keinen Einfluß auf die Dosisverteilung hatten, aber ein Verrutschen der Filme verhinderten. Die räumliche Positionierung des gesamten Phantoms wurde mit Hilfe der im Bestrahlungsraum installierten Laser vorgenommen. Abbildung 4.5 zeigt das zusammengesetzte gebrauchsfertige Phantom.

Die Bestrahlung wurde wieder mit dem Linearbeschleuniger des Typs Clinac 2100C im 18-MV-Photonen-Modus durchgeführt. Der Multileaf-Kollimator wurde dabei um 90° gedreht, so daß jedes Lamellenpaar genau einen Film abdeckte. Die gesamte Dosis wurde in 225 Schritten verabreicht, mit 1 MU pro Schritt. Zwischen diesen kurzen Bestrahlungen wurden die Lamellen des Multileaf-Kollimators bis zur nächsten vorausgerechneten Einstellung bewegt. Die gesamte Bestrahlungszeit betrug 34 Sekunden. Wegen der langen Totzeiten vergingen jedoch zwischen der ersten und letzten Einzelbestrahlung etwa 3 Stunden (s. 3.2.2.1, letzter Abschnitt).

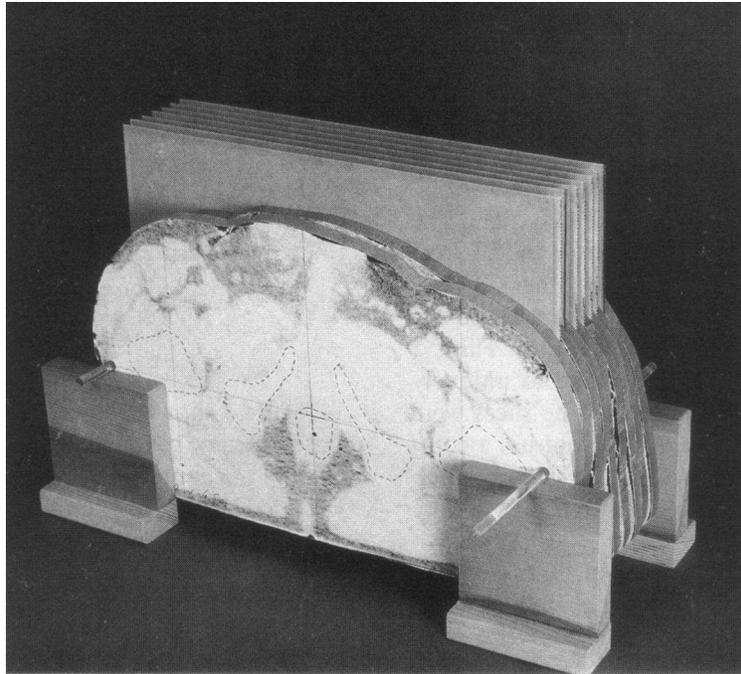


Abbildung 4.5: Das zusammengesetzte und mit 7 Verifikationsfilmen bestückte Meßphantom.

4.2.3 Auswertung der Messung

Nach der Bestrahlung und der anschließenden Filmentwicklung wurde die Verteilung der optischen Dichte mit einem kommerziellen optischen Densitometer (Macbeth, NY) und einem Filmscanner (PTW, Freiburg) ermittelt. Die räumliche Auflösung betrug 3 mm. Der Untergrund der Filme wurde mit Hilfe eines unbestrahlten Filmes ermittelt und von der Verteilung abgezogen. Die Dosisverteilung wurde dann unter Verwendung einer vorher ermittelten Kalibrierungskurve aus der Verteilung der optischen Dichte bestimmt.

Abbildung 4.6 zeigt die so ermittelte Dosisverteilung für die mittlere Schicht des Zielvolumens. In Abbildung 4.6(b) wurde die auf das globale Dosismaximum normierte Dosisverteilung der Anatomie überlagert. Die ausgewerteten Isodosislينien umfassen den Dosisbereich zwischen 20% und 100% der Maximaldosis in Schritten von 10%. Zusätzlich ist die 95%-Isodosislينie dargestellt. Die Abbildung demonstriert eine gute Anpassung der gemessenen Dosisverteilung an das Zielvolumen, während das Rektum und die Blase aus medizinischer Sicht ausreichend geschont werden.

Ein Vergleich zwischen der gemessenen Dosisverteilung (durchgezogene Isodosislينien) und der berechneten Dosisverteilung (gepunktete Isodosislينien) wird in Abbildung 4.6(c) dargestellt. Die Dosisberechnung beruhte in diesem Fall noch auf einem stark vereinfachten Algorithmus, der Streueffekte fast vollständig vernachlässigte [16]. Es zeigt sich eine geringe Verschiebung aber eine sehr gute Übereinstimmung der Form der 80%-Isodosislينien. Allerdings ergibt sich ein deutlicher Unterschied zwischen

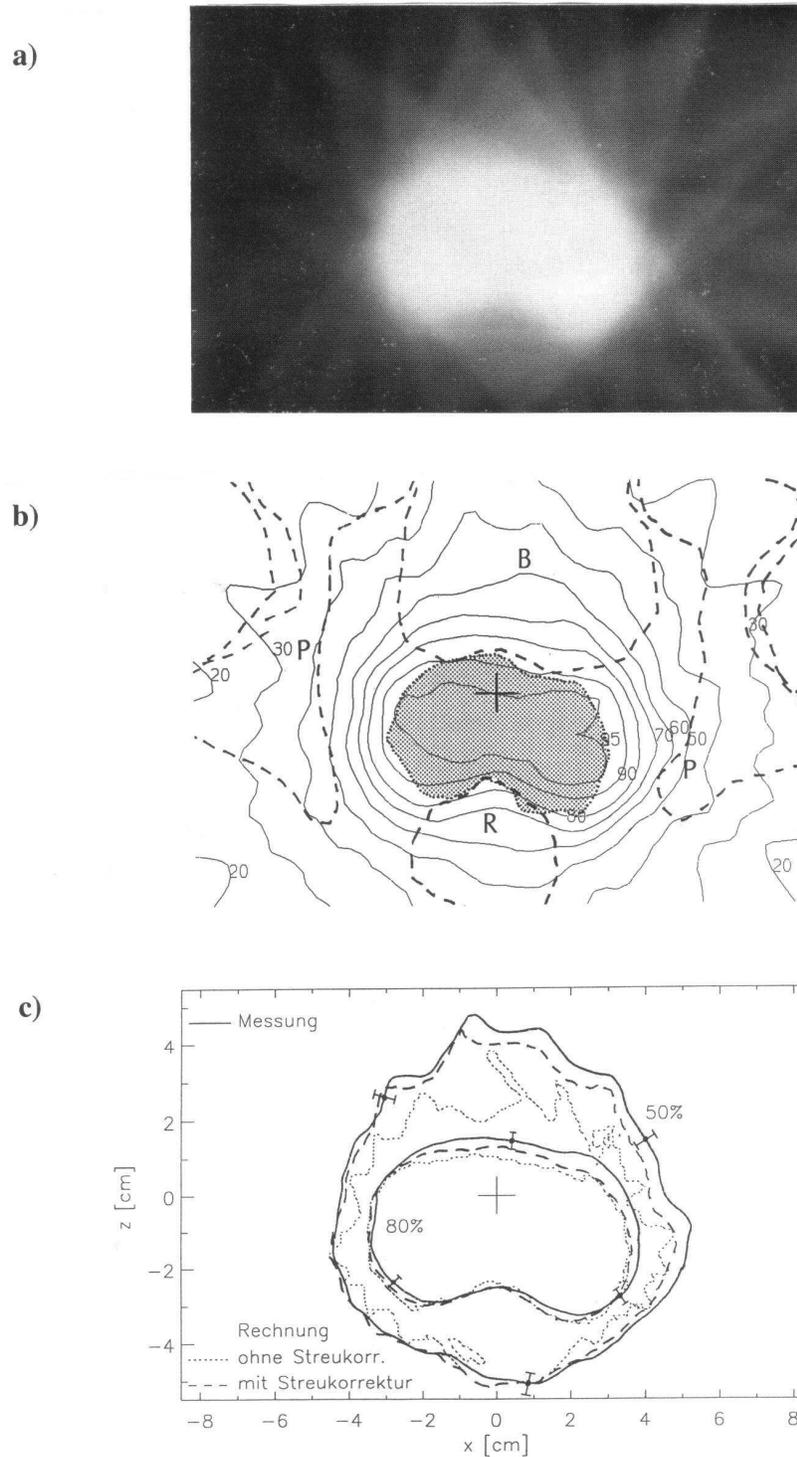


Abbildung 4.6: Darstellung der Dosisverteilung in der mittleren Schicht (vgl. Abbildung 4.3). (a) Negativ-Darstellung der Filmschwärzung. (b) Superposition der gemessenen Dosisverteilung mit den anatomischen Strukturen; R–Rektum, B–Blase, P–Beckenknochen. Die gepunktete Region ist das Zielvolumen. Die Isodosiswerte erstrecken sich von 20% bis 100% in Schritten von 10% des globalen Dosismaximums. Zusätzlich ist die 95% Isodosis dargestellt. Das Kreuz markiert das Isozentrum. (c) Vergleich der gemessenen und berechneten Isodosislinien (50% und 80%).

den gemessenen und den berechneten 50%-Isodosislinien. Ähnliche Abweichungen wurden auch in den anderen Schichten gefunden. Die berechneten 50%-Isodosislinien sind generell weniger glatt und weniger ausgedehnt als die gemessenen Linien. Bei einer nachträglichen Berechnung mit einem genaueren Algorithmus [18] (gestrichelte Isodosislinien) traten *diese* systematischen Abweichungen nicht mehr auf.

In Abbildung 4.7 sind die entsprechend ausgewerteten Filme für die anderen Schichten dargestellt, und zwar in 4.7(a)-(c) die fußwärts (inferior) und in 4.7(d)-(f) die kopfwärts (superior) gelegenen Filme. Wenn man die Dosisverteilung von Schicht zu Schicht verfolgt, erkennt man, daß sich der Bereich der hohen Dosis entsprechend der Lage des Zielvolumens nach unten (posterior) verschiebt. In allen Schichten wird die gewünschte Einbuchtung der Dosisverteilung, die der Anatomie zwischen dem Rektum und dem Zielvolumen angepaßt ist, sichtbar. Hier zeigt sich auch, zumindest im oberen Dosisbereich, ein hoher Gradient der Dosisverteilung. Die Form der Dosisverteilung ist der Form des Zielvolumens in allen Schichten gut angepaßt. Die 100%-Isodosislinie, die den maximalen gemessenen Dosiswert von 0,91 Gy repräsentiert, taucht nur in Schicht (d) auf. Die berechnete Maximaldosis beträgt 0,90 Gy¹. Damit stimmen die gemessene und die berechnete Dosisverteilung absolut sehr gut überein. Besonders deutlich wird der hohe Grad der Dosiskonformation in der dreidimensionalen Darstellung der 80%- und 90%-Isodosisflächen in Abbildung 4.8.

Trotz der allgemein guten Dosiskonformation treten offensichtliche Abweichungen der Isodosislinien von den anatomischen Konturen auf. Auch ein quantitativer Vergleich der gemessenen und berechneten 50%- und 80%-Isodosen brachte an einigen Stellen Abweichungen bis zu 5 mm zutage. Als mögliche Fehlerquellen sind zunächst *Verschiebungen* der Dosisverteilungen in den einzelnen Schichten zu betrachten. Diese können einer Kombination der folgenden Faktoren zugeschrieben werden: (i) Ungenauigkeiten bei der Positionierung der Filme im Phantom (± 1 mm), (ii) Fehler bei der Ausrichtung des Phantoms auf dem Bestrahlungstisch anhand der Lasermarkierungen (± 1 mm), (iii) mangelnde Übereinstimmung der Laser mit dem Isozentrum (± 1 mm) und (iv) Fehler bei der Positionierung der Filme im Filmscanner ($\pm 0,5$ mm). Eine Kombination dieser Einflüsse führt zu einem Gesamtverschiebungsfehler von ± 2 mm.

Zusätzlich sind Faktoren zu berücksichtigen, die zu Abweichungen der *Form* der Isodosislinien führen. Dazu gehören Fehler bei der densitometrischen Ermittlung der Filmschwärzung und bei der anschließenden Bestimmung der Dosis aus der Filmschwärzung. Diese Fehler wurden zu $\pm 2\%$ der Maximaldosis abgeschätzt und führen zu Fehlern in der Lage der Isodosislinien von ± 2 mm bei der 50%-Isodosis und ± 1 mm bei der 80%-Isodosis. Addiert man diese Fehler quadratisch zu den Verschiebungsfehlern und berücksichtigt weitere kleinere Einflüsse wie z. B. ein geringfügiges Kalibrierungsproblem des Multileaf-Kollimators und Diskretisierungsfehler (bei der Abtastung des Films und der Ermittlung der Isodosislinien), so ergeben sich mittlere Gesamtfehler von ± 3

¹Die Dosis wurde auf diesen Wert begrenzt, um eine hohe Empfindlichkeit der Filmmessung zu gewährleisten.

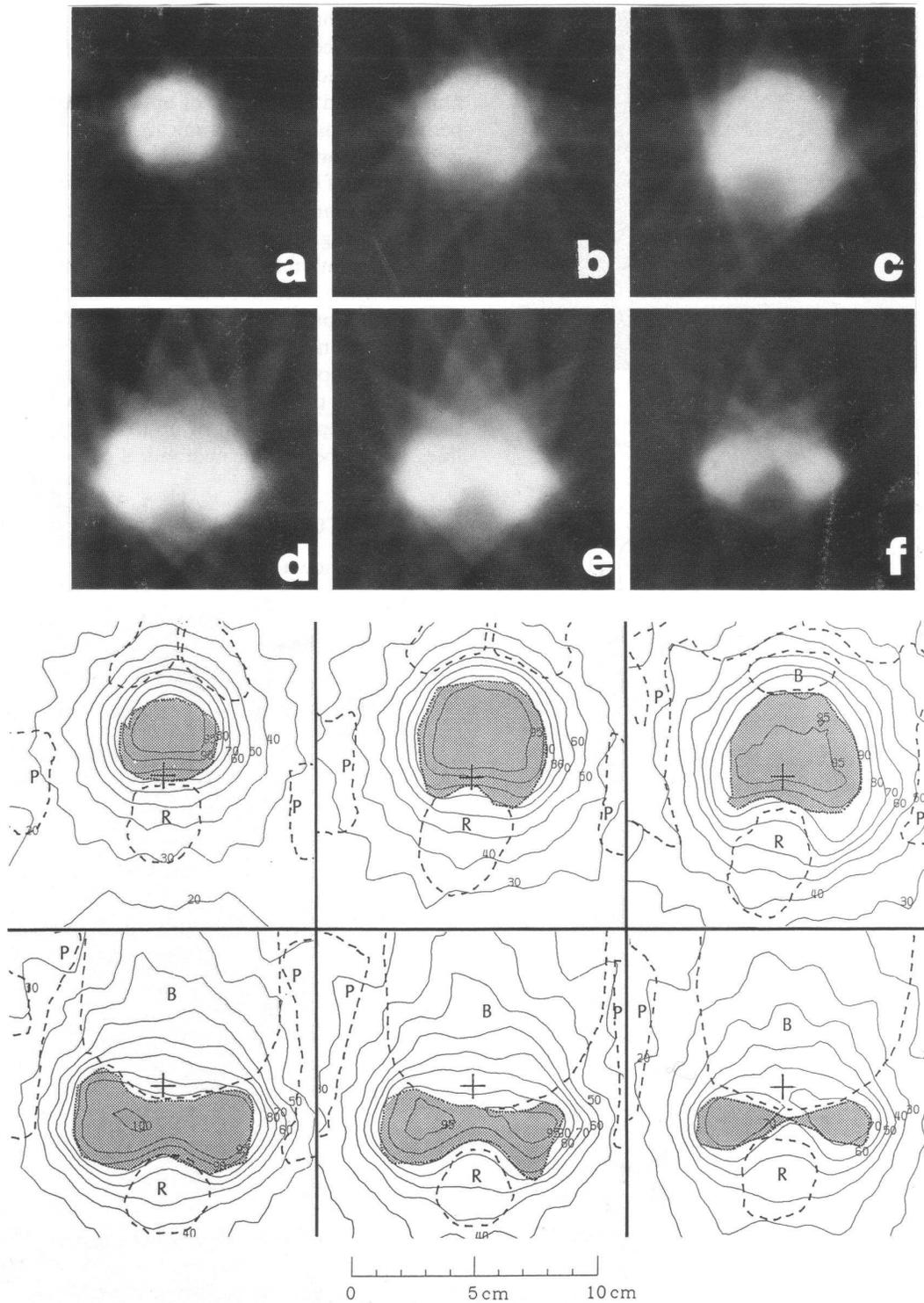


Abbildung 4.7: Darstellung der Dosisverteilungen außerhalb der mittleren Schicht an den y -Positionen (a) -3 cm, (b) -2 cm, (c) -1 cm (fußwärts) sowie (d) $+1$ cm, (e) $+2$ cm, (f) $+3$ cm (kopfwärts). Der obere Teil zeigt die Filmschwärzung in Negativ-Darstellung, der untere Teil die ausgewertete Dosisverteilung. Die Isodosiswerte entsprechen denen in Abbildung 4.6. Das Dosismaximum (100%-Isodosis) befindet sich in Schicht (d). Die Kreuze markieren die Rotationsachse der Gantry ($x=z=0$).

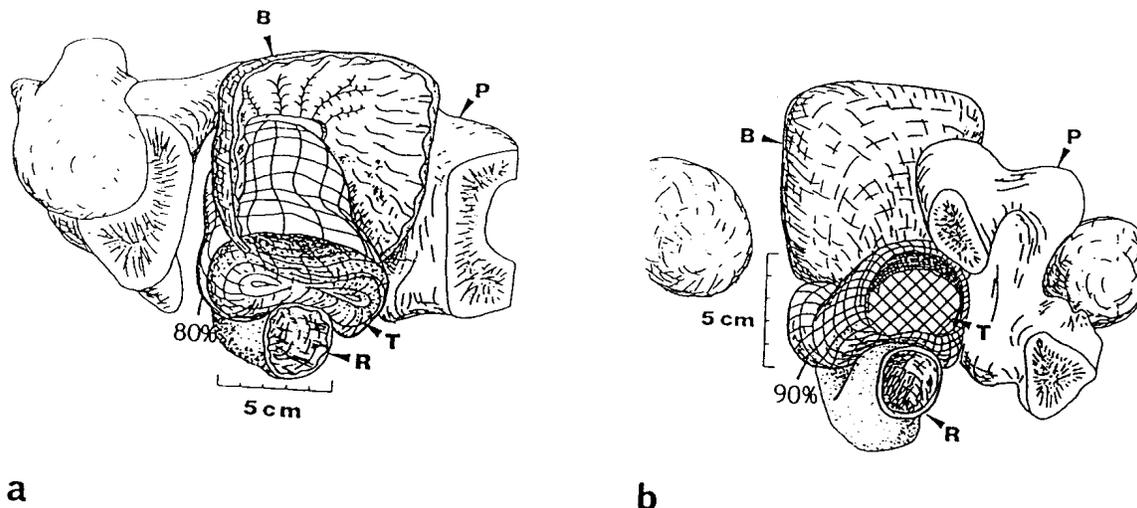


Abbildung 4.8: Dreidimensionale Darstellung der Dosisverteilung und der anatomischen Strukturen (Bezeichnungen wie in Abbildung 4.3). (a) Blickrichtung superior-inferior (zum Fuß des Patienten). Gezeigt ist die Oberfläche der 80%-Isodosis. (b) Blickrichtung inferior-superior (zum Kopf des Patienten). Hier wird die 90%-Isodosis dargestellt.

mm im Bereich der 50%-Isodosis und $\pm 2,5$ mm im Bereich der 80%-Isodosis. Entsprechende Fehlerbalken sind in Abbildung 4.6(c) eingezeichnet.

Darüber hinaus gehende Abweichungen der Form der Isodosislinien von der Form der anatomischen Konturen beruhen auf der Tatsache, daß die Dicke der Lamellen des Multileaf-Kollimators doppelt so groß war, wie der Schichtabstand des CT-Schichtdatensatzes. Jedes Lamellenpaar deckte daher zwei CT-Schichten ab. Weil die Form des Zielvolumens und der Risikoorgane in den verschiedenen Schichten unterschiedlich war, mußte der Optimierungsalgorithmus einen Kompromiß finden, der die Parameter der Optimierung (s. Tabelle 4.2) in jeweils zwei benachbarten Schichten berücksichtigte. Natürlich war dieser Kompromiß nicht unbedingt für jede der beiden Schichten optimal.

Abschließend kann gesagt werden, daß eine dreidimensionale Dosiskonformation mit fluenzmodulierten Strahlungsfeldern durch dieses Phantomexperiment im Rahmen der technisch erreichbaren Genauigkeit und Auflösung erstmals verifiziert werden konnte. Die Tatsache, daß bereits bei der Phantommessung nicht zu vernachlässigende Fehler auftraten, unterstreicht aber die Bedeutung einer sehr genauen Positionierung bei Bestrahlungen von Patienten.

Kapitel 5

Vergleich zwischen optimierten Photonen- und Protonen-Dosisverteilungen anhand klinischer Fälle

Die vergleichende Therapieplanung mit Photonen- und Protonenstrahlung für klinische Fälle ist Gegenstand einer laufenden Kooperation zwischen dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg und dem Paul Scherrer Institut (PSI) in Villigen, Schweiz. Für diese Vergleichsstudie werden speziell solche Fälle ausgewählt, bei denen eine besonders komplizierte Form des Zielvolumens vorliegt und eine unmittelbare Nachbarschaft des Zielvolumens zu den Risikoorganen besteht, so daß mit konventionellen Bestrahlungen keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt werden können. Als Grundlage werden reale CT-Daten von Patienten verwendet.

Die Zielvolumina und Risikoorgane werden für die jeweiligen Fälle von Ärzten des DKFZ oder des PSI definiert, die auch die Dosierung vorgeben. Die Optimierung der Dosisverteilung für Protonen wird am PSI durchgeführt, während das DKFZ die Photonen-Dosisverteilung (15-MV-Bremsstrahlungsspektrum) optimiert. Auf diese Weise werden die an den beiden beteiligten Institutionen vorhandenen Potentiale optimal in die Studie eingebracht. Um die Möglichkeiten und Grenzen der Dosiskonformation mit der jeweiligen Strahlenart zu ermitteln, wird bei der Planung von der Verfügbarkeit der bestmöglichen Bestrahlungstechniken ausgegangen, d. h. Fluenzmodulation mit dem Multileaf-Kollimator bei den Photonen und Spot-Scanning bei den Protonen. Beide Techniken werden derzeit noch im Rahmen von Phantomexperimenten getestet (vgl. Kapitel 4) und stehen kurz vor dem Einsatz am Patienten. Die mit der jeweiligen Strahlenart erreichbaren Dosisverteilungen werden vergleichend gegenübergestellt. Die geringfügigen Unterschiede in der biologischen Wirksamkeit zwischen Photonen und Protonen in dem interessierenden Energiebereich (der RBW-Wert von Protonen im Bragg-Peak wird zu 1,1 angenommen) werden im Rahmen dieser

Studie vernachlässigt.

Die verfügbaren Optimierungsalgorithmen sind im Prinzip ähnlich. Beide Algorithmen optimieren die physikalische Dosisverteilung, genauer gesagt: sie minimieren die Varianz der Dosisverteilung im Zielvolumen. Obwohl beide Algorithmen weltweit zu den am weitesten entwickelten zählen, bestehen jedoch bei der *Implementierung* einige Einschränkungen. Diese müssen, da es sich nicht um prinzipielle Einschränkungen handelt, bei der Beurteilung der erreichbaren Dosisverteilungen berücksichtigt werden.

	Photonen-Alg. (DKFZ)	Protonen-Alg. (PSI)
Typ	phys. Optim. (σ^2)	phys. Optim. (σ^2)
Toleranzdosiswerte	ja	nein
Mehrfelder-Optimierung	ja	nein
Non-koplanare Felder	nein	ja
Dosisberechnung	Pencil-Beam [18]	Pencil-Beam [81]
Inhomogenitätskorrektur	keine	radiolog. Pfad [88]

Tabelle 5.1: Gegenüberstellung der Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Optimierungsalgorithmen für Photonen und Protonen.

Bei dem Photonen-Algorithmus (DKFZ) kann die Berücksichtigung von Toleranzdosen in Risikoorganen direkt gemäß Gleichung 3.25 erfolgen. Bei dem Protonen-Algorithmus (PSI) kann dies dagegen nur über eine geeignete Wahl der Einstrahlrichtungen geschehen. Der Photonen-Algorithmus erlaubt eine simultane Optimierung für mehrere Felder; bei dem Protonen-Algorithmus können zwar auch mehrere Felder überlagert werden; die Optimierung muß jedoch für die einzelnen Felder unabhängig voneinander erfolgen. Diese Einschränkung ist der Grund dafür, daß derzeit bestimmte interessante Fälle aus der Studie ausgeklammert werden müssen – insbesondere solche, bei denen ein Risikoorgan im Inneren des Zielvolumens liegt. Für solche Fälle ist eine simultane Mehrfelder-Optimierung unabdingbar.

Andererseits können mit dem Algorithmus des PSI non-koplanare Einstrahlrichtungen geplant werden, während dies bei dem Photonen-Algorithmus des DKFZ noch nicht möglich ist. Die zugrundeliegenden Dosisberechnungsverfahren sind in beiden Fällen ähnlich. Eine Inhomogenitätskorrektur (eindimensional, über die radiologische Pfadlänge [88]) ist aber nur bei dem Protonen-Algorithmus verfügbar. Die Anwendbarkeit des Photonen-Algorithmus ist daher insbesondere im Bereich der Lunge eingeschränkt. Dennoch wird die Qualität der erreichbaren Dosisverteilungen dadurch nicht prinzipiell beeinflusst, denn die durch geänderte Absorptions- und Streuverhältnisse verursachte Modifikation der Dosisverteilung kann in erster Näherung durch entsprechend angepaßte Fluenzverteilungen aufgehoben werden.

Im folgenden werden nun einige exemplarische Fälle aus dieser Vergleichsstudie vorgestellt. Zur Bewertung der jeweils erreichbaren Dosisverteilung werden herangezogen:

- Visualisierungen der dreidimensionalen Dosisverteilungen in 3-D-Darstellungen und in zweidimensionalen Schnittbildern,
- Dosis-Volumen-Histogramme für das Zielvolumen und relevante Risikoorgane,
- Standardabweichungen der Dosisverteilungen im Zielvolumen,
- Minimal- und Maximalwerte der Dosis im Zielvolumen sowie
- signifikante Maximaldosiswerte in Risikoorganen.

Bei der Bestimmung der *signifikanten Maximaldosis* wird nach der Empfehlung der ICRU 50 [45] die Nebenbedingung berücksichtigt, daß dieser Dosiswert in jedem Punkt eines *zusammenhängenden* Gebietes mit dem Volumen einer Kugel von 1,5 cm Durchmesser ($1,77 \text{ cm}^3$) erreicht oder überschritten werden muß. Auf diese Weise wird eine Überbewertung kleiner Dosispitzen vermieden. Bei kleinen Organen wird statt des Kugelvolumens ein Viertel des Volumens des Organs gewählt. Der Wert $1,77 \text{ cm}^3$ wurde in Anlehnung an die ICRU 50 bestimmt. Es ist geplant, diesen Wert aufgrund klinischer Daten für verschiedene Organe zu modifizieren. Beispielsweise ist für die Lunge als eher parallel strukturiertem Organ voraussichtlich ein größerer Wert anzusetzen, während für das Rückenmark, in dem auch kleinvolumige Überdosierungen zu erheblichen Schädigungen führen können, wahrscheinlich ein kleinerer Wert verwendet werden muß.

Die biologischen Wirkungswahrscheinlichkeiten NTCP und TCP werden zwar gemäß Abschnitt 3.1.1.2 berechnet, aber bei dem Vergleich nicht berücksichtigt. Der wesentliche Grund dafür sind die bereits erwähnten Unsicherheiten in den zugrundeliegenden biologischen Modellen, die als zu groß erachtet werden. Es sei jedoch erwähnt, daß die Nebenwirkungswahrscheinlichkeiten bei Standarddosierungen, d. h. mittleren Dosiswerten im Zielvolumen von 60 Gy bis 70 Gy, in allen Fällen sehr klein sind (kleiner als 1%). Es muß aber davon ausgegangen werden, daß dies nicht nur den guten Dosisverteilungen zuzuschreiben ist, sondern auch der Tatsache, daß gegenwärtig nur schwerwiegende Nebenwirkungen berücksichtigt werden können, und daß die Wahrscheinlichkeit für leichtere Nebenwirkungen größer ist.

Eine Zusammenstellung der zweidimensional und dreidimensional visualisierten Dosisverteilungen befindet sich am Ende der Arbeit.

5.1 Fall 1

Bei dem ersten Fall (vgl. Farbabbildung F1) handelt es sich um einen Patienten mit einem infiltrierend wachsenden Tumor, der ursprünglich von der Hypophyse ausging (chromophobes Hypophysenadenom) und trotz zweimaliger neurochirurgischer Resektion nicht unter Kontrolle gebracht werden konnte. Aufgrund des weiteren Wachstums

mit Infiltration u. a. in die Nasenhöhle und in beide Nasennebenhöhlen hat man es hier mit einem sehr kompliziert geformten Zielvolumen zu tun, das einen Ausläufer zwischen die Augen aufweist. Der Patient ist auf dem linken Auge (in der transversalen Schicht rechts dargestellt) blind, besitzt aber auf dem rechten Auge fast die volle Sehkraft. Ein besonderes Problem bei diesem Fall besteht daher darin, das gesunde rechte Auge maximal zu schonen. Um eine Linsentrübung zu verhindern, wird eine Dosis von weniger als 10 Gy in diesem Auge angestrebt, bei 63 Gy im Zielvolumen. Kritisch ist die Tatsache, daß der rechte Sehnerv zum großen Teil innerhalb des Zielvolumens verläuft. Es wird aber erwartet, daß der Sehnerv die therapeutische Dosis toleriert. Die Toleranzdosis für den Hirnstamm (in der 3-D-Darstellung violett dargestellt) beträgt 45 Gy.

	Gantrywinkel	Tischwinkel
Feld 1	40°	0°
Feld 2	-60°	150°
Feld 3	90°	0°

Tabelle 5.2: Einstrahlwinkel der drei Protonenstrahlungsfelder im Fall 1

Mit diesen Eingangsdaten wurden nun die optimalen Dosisverteilungen für Photonen und Protonen ermittelt. Bei den Photonen wurden – wie auch in allen folgenden Fällen – neun koplanare Strahlungsfelder mit konstantem Winkelabstand gewählt. Bei den Protonen wurden entsprechend der Lage des Zielvolumens und der Risikoorgane drei non-koplanare Felder mit den in Tabelle 5.2 aufgelisteten Winkeln verwendet. Wie Abbildung F1 demonstriert, ist mit beiden Strahlenarten eine sehr gute Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen möglich. Das rechte Auge wird ausreichend geschont. Die Formen der 80%-Isodosislinien in der 3-D-Darstellung sind vergleichbar. Lediglich im Bereich der mittleren und kleinen Isodosis-Werte zeigen sich naturgemäß deutliche Unterschiede – hier erlauben die Protonen eine bessere Anpassung. Auch die Dosisinhomogenität im Zielvolumen ist bei den Protonen etwas besser.

Die Dosis-Volumen-Histogramme liefern das gleiche Bild. Das DVH für das Zielvolumen verläuft bei den Protonen etwas steiler, was sich auch in der kleineren Standardabweichung niederschlägt. Bei den Risikoorganen belasten die Photonen ein größeres Volumen mit mittleren und kleinen Dosiswerten, während das mit hohen Dosen belastete Volumen vergleichbar oder etwas kleiner ist. Die signifikante Maximaldosis liegt stets unterhalb der Toleranzschwelle. Beide Teilchenarten liefern in diesem komplizierten Fall also akzeptable Ergebnisse; es bestehen jedoch leichte Vorteile auf seiten der Protonen-Dosisverteilung.

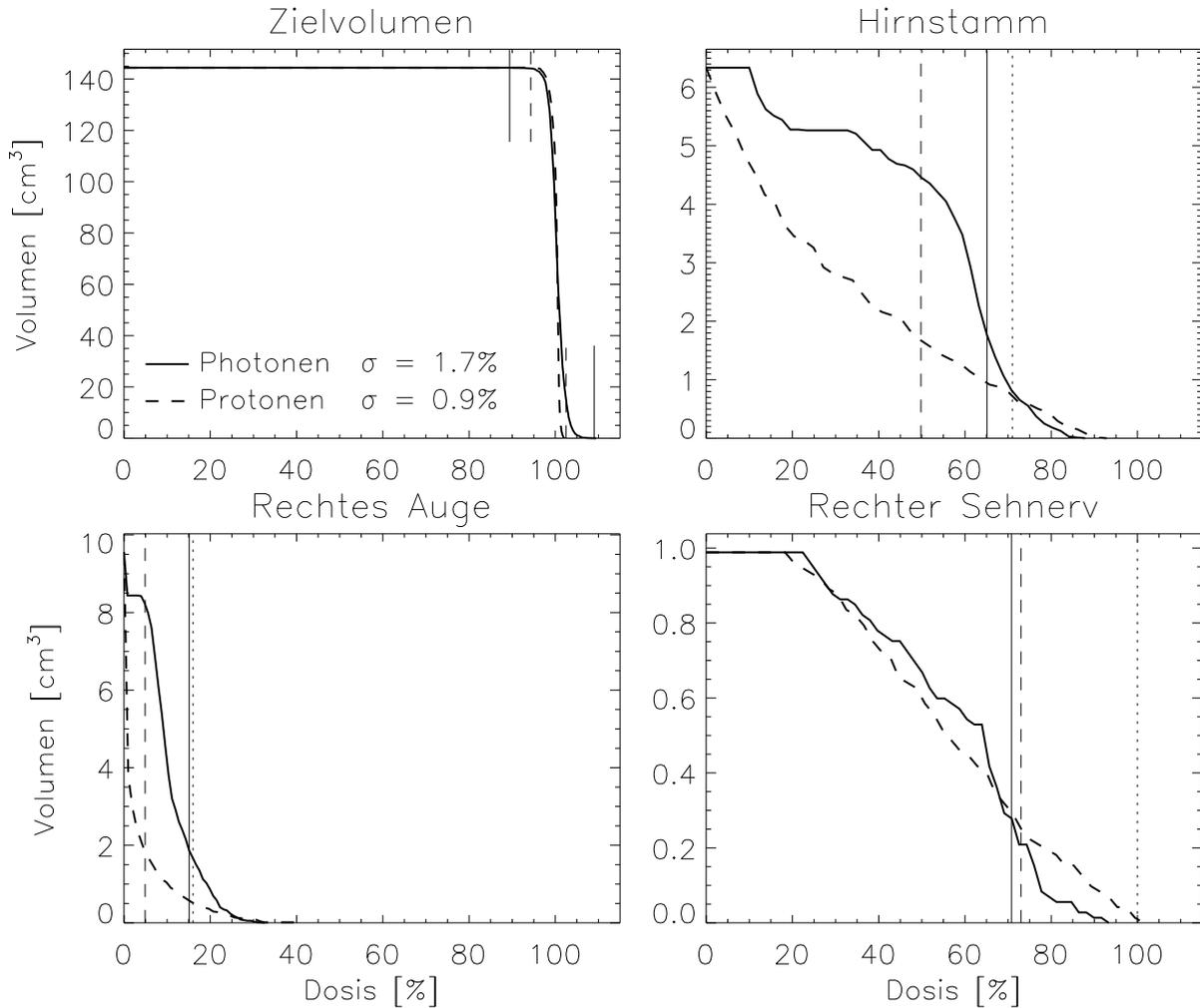


Abbildung 5.1: Dosis-Volumen-Histogramme für den Fall 1 bei Normierung auf die mittlere Dosis im Zielvolumen. Im DVH für das Zielvolumen ist zusätzlich die Minimaldosis (als senkrechter Strich von oben) und die Maximaldosis (als senkrechter Strich von unten) markiert. Die senkrechten Linien in den DVHs für die Risikoorgane stehen für die signifikante Maximaldosis. Die senkrechten gepunkteten Linien markieren die vorgegebene Toleranzdosis.

5.2 Fall 2

Der zweite Fall ist ein Tumor im Beckenbereich. Es handelt sich um das Rezidiv eines Tumors des Gebärmutterhalses (Cervixkarzinom) in unmittelbarer Nachbarschaft des Rektums und der Blase, wobei das Rektum und die Blasenwand mit hoher Wahrscheinlichkeit infiltriert sind. Es wird eine Dosis von 66 Gy im Zielvolumen angestrebt. Die mittlere Dosis im Rektum und in der Blase soll 45 Gy nicht überschreiten.

Bei der Photonenplanung wurden wieder neun koplanare und äquidistante Strahlungsfelder verwendet. Auf der Seite der Protonen wurden diesmal drei koplanare Felder mit den Gantrywinkeln -20° , -65° und -110° eingesetzt. Die Visualisierung der räumlichen Dosisverteilung in Abbildung F2 demonstriert wieder eine gute Dosiskonformation mit beiden Strahlenarten. Das Rektum (rötlich dargestellt) und die Blase (in grüner

Farbe) liegen außerhalb des Hochdosisbereichs. Die Tatsache, daß auch hier bei Verwendung von Photonen ein größerer Bereich des Normalgewebes mit mittleren Dosiswerten belastet wird, kommt besonders in der sagittalen Darstellung zum Ausdruck.

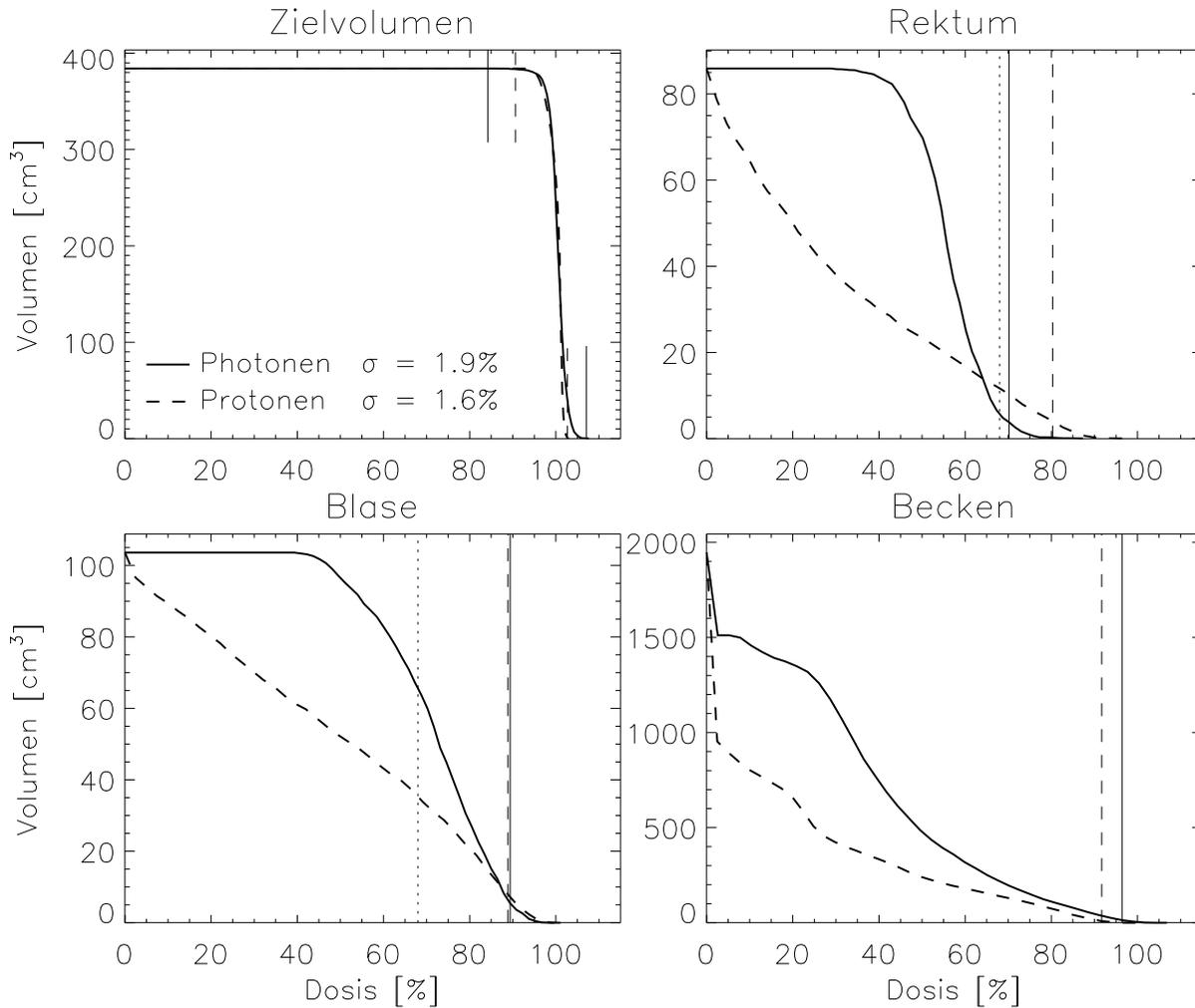


Abbildung 5.2: Dosis-Volumen-Histogramme für den Fall 2. Die durch die gepunkteten Linien markierten Toleranzdosiswerte beziehen sich in diesem Fall auf die mittlere Dosis in dem jeweiligen Organ. Für weitere Erläuterungen s. Abbildung 5.1.

Das Dosis-Volumen-Histogramm des Zielvolumens zeigt in diesem Fall keine nennenswerten Unterschiede zwischen Photonen und Protonen. Auch die Standardabweichungen sind vergleichbar. Ein Vergleich der DVHs der Risikoorgane unterstützt die bei Fall 1 gemachten Feststellungen: Photonen belasten ein größeres Volumen mit mittleren und kleinen Dosen, während sich das mit hohen Dosen belastete Volumen kaum unterscheidet. Beim Rektum ist das Volumen, in dem hohe Dosiswerte appliziert werden, im Fall der Photonenbestrahlung geringer als bei den Protonen. Die mittlere Dosis liegt in allen Risikoorganen unterhalb der angegebenen Toleranzdosis, auch wenn die eingezeichnete signifikante Maximaldosis höher ist. Die hohe signifikante Maximaldosis ist in den infiltrierten Organen sogar therapeutisch erwünscht. Insgesamt kann also

auch in diesem Fall gesagt werden, daß mit Photonen genauso wie mit Protonen zufriedenstellende Dosisverteilungen erzielt werden können.

5.3 Fall 3

Bei dem nächsten Fall handelt es sich um das Rezidiv eines Speicheldrüsentumors. Dieses wuchs bis zur Halswirbelsäule. Auch hier konnte der Tumor trotz Resektion und anschließender Neutronenbestrahlung nicht unter Kontrolle gebracht werden. Problematisch ist in diesem Fall insbesondere die unmittelbare Nähe des Zielvolumens zum Rückenmark, das aufgrund der Neutronen-Vorbelastung maximal zu schonen ist. Angestrebt wird hier eine konformierende Bestrahlung mit mindestens 30 Gy im Zielvolumen bei einer maximal zugelassenen Dosis im Rückenmark von 16 Gy.

Bei der Protonenplanung dieses Falles wurden zwei Strahlungsfelder mit Gantrywinkeln von 0° und 90° (d. h. Einstrahlung von vorn und von der Seite) verwendet. Wiederum können sowohl mit Photonen als auch mit Protonen konformierende Dosisverteilungen erzielt werden, wie in Abbildung F3 zu sehen ist. Allerdings tauchen die 80%-Isodosenbänder bei den Photonen teilweise in das Zielvolumen ein, was auf eine Unterdosierung hindeutet. Auf der anderen Seite ist die Belastung des Rückenmarks bei den Photonen sichtbar geringer als bei den Protonen.

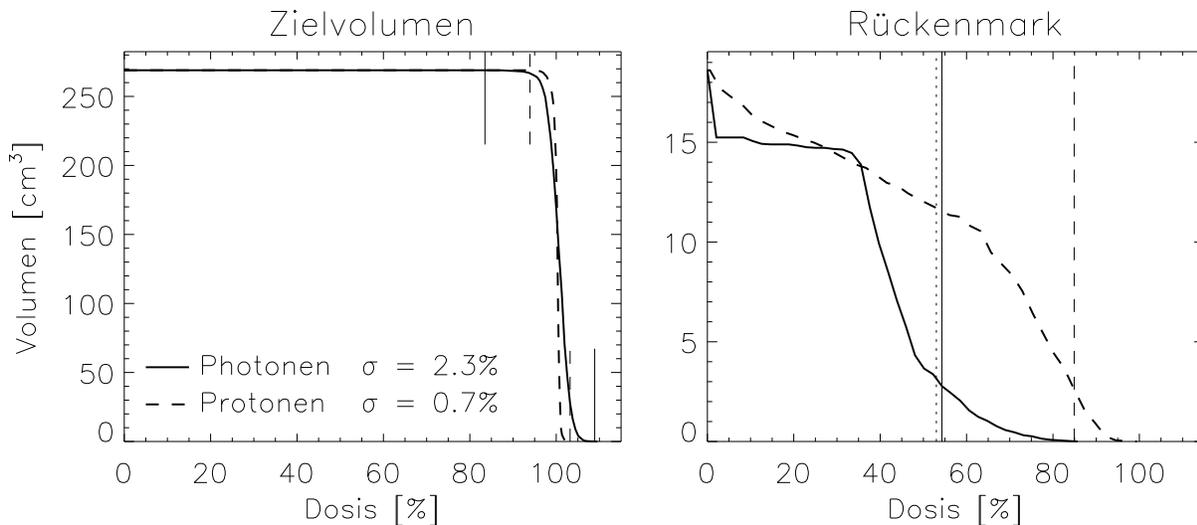


Abbildung 5.3: Dosis-Volumen-Histogramme für den Fall 3. Für weitere Erläuterungen s. Abbildung 5.1.

Das Dosis-Volumen-Histogramm offenbart die deutlich geringere Dosishomogenität im Zielvolumen für die Photonen-Dosisverteilung und die damit zusammenhängende größere Standardabweichung. Das DVH für das Rückenmark demonstriert jedoch die bereits im visuellen Vergleich festgestellte erheblich geringere Belastung im Fall der Photonenbestrahlung. Bei den Protonen wird die Toleranzdosis weit überschritten.

Allerdings ist speziell in diesem Fall zu erwarten, daß bei Verwendung einer aufwendigeren Bestrahlungstechnik und Mehrfelder-Optimierung bessere Ergebnisse erzielt werden können (vgl. Abbildung 2.14). Auch eine Änderung der Einstrahlrichtungen und das Ausnutzen des starken Dosisabfalls am hinteren Ende des SOBP kann bei den Protonen zu einer wesentlich geringeren Belastung des Rückenmarks führen, wie der folgende ähnlich gelagerte Fall zeigen wird.

5.4 Fall 4

Für diesen letzten Fall wird nicht auf die Daten eines realen Patienten zurückgegriffen, sondern es handelt sich um eine Planung auf der Grundlage von CT-Daten eines Alderson-Rando-Phantoms. Das von einem erfahrenen Therapeuten definierte hufeisenförmige Zielvolumen tritt typischerweise bei der Bestrahlung von Schilddrüsentumoren auf [34]. In der Einbuchtung des Hufeisens liegt wieder das empfindliche Rückenmark. Erschwerend kommt hinzu, daß das Zielvolumen die Lymphknoten des oberen Mediastinums bis in den Bereich der Bifurkation der Trachea (Lufttröhre) erfaßt. In diesem Bereich ist das Zielvolumen auf fast allen Seiten von Risikoorganen mit unterschiedlicher Toleranz umgeben. Insbesondere die Lunge ist als Risikoorgan mit einer sehr niedrigen Strahlentoleranz zu berücksichtigen. Um alle denkbaren Komplikationen weitestgehend auszuschließen, sollte die Dosis hier so klein wie praktisch möglich sein. Es wird eine Toleranz von nur 10% der Zielvolumendosis angegeben. Im Rückenmark werden 50% toleriert.

Bei der Protonen-Bestrahlungsplanung dieses Falles entschied man sich für die Verwendung von zwei Feldern, wobei die Einstrahlrichtungen nach schräg vorn verlagert wurden (Gantrywinkel -30° und 30°). Wie aus Abbildung F4 zu ersehen ist, ergibt sich damit eine hervorragende Schonung des Rückenmarks, und in den Lungen wird nur ein kleines Partialvolumen belastet. Allerdings geht dies mit einer relativ hohen Dosis im Bereich der Mundhöhle einher. Bei den Photonen zeigt sich wiederum eine geringere Dosisinhomogenität im Zielvolumen. Der Bereich hoher und mittlerer Dosis beschränkt sich auf das Mediastinum. Es wird jedoch der gesamte Lungenquerschnitt mit einer kleinen Dosis belastet.

Das DVH des Zielvolumens zeigt, daß die Homogenität der Dosisverteilung bei den Photonen im Gegensatz zu den Protonen nicht zufriedenstellend ist. Die Minimaldosis von nur 72% der mittleren Dosis läßt auf Unterdosierungen in einem oder mehreren Gebieten schließen. Für das Rückenmark demonstriert das DVH die äußerst geringe Protonen-Dosisbelastung, obwohl auch die Photonendosis unterhalb der Toleranzschwelle liegt. Besonders interessant sind die DVHs für die Lunge. Sowohl mit Photonen als auch mit Protonen wird die Toleranzdosis weit überschritten. Da es sich aber bei der Lunge um ein paralleles Organ handelt, kann das Konzept der signifikanten Maximaldosis mit einem relevanten Volumen von der Größenordnung 1 cm^3 nicht sinnvoll angewendet werden – die Schädigung eines so kleinen Teilvolumens hat hier

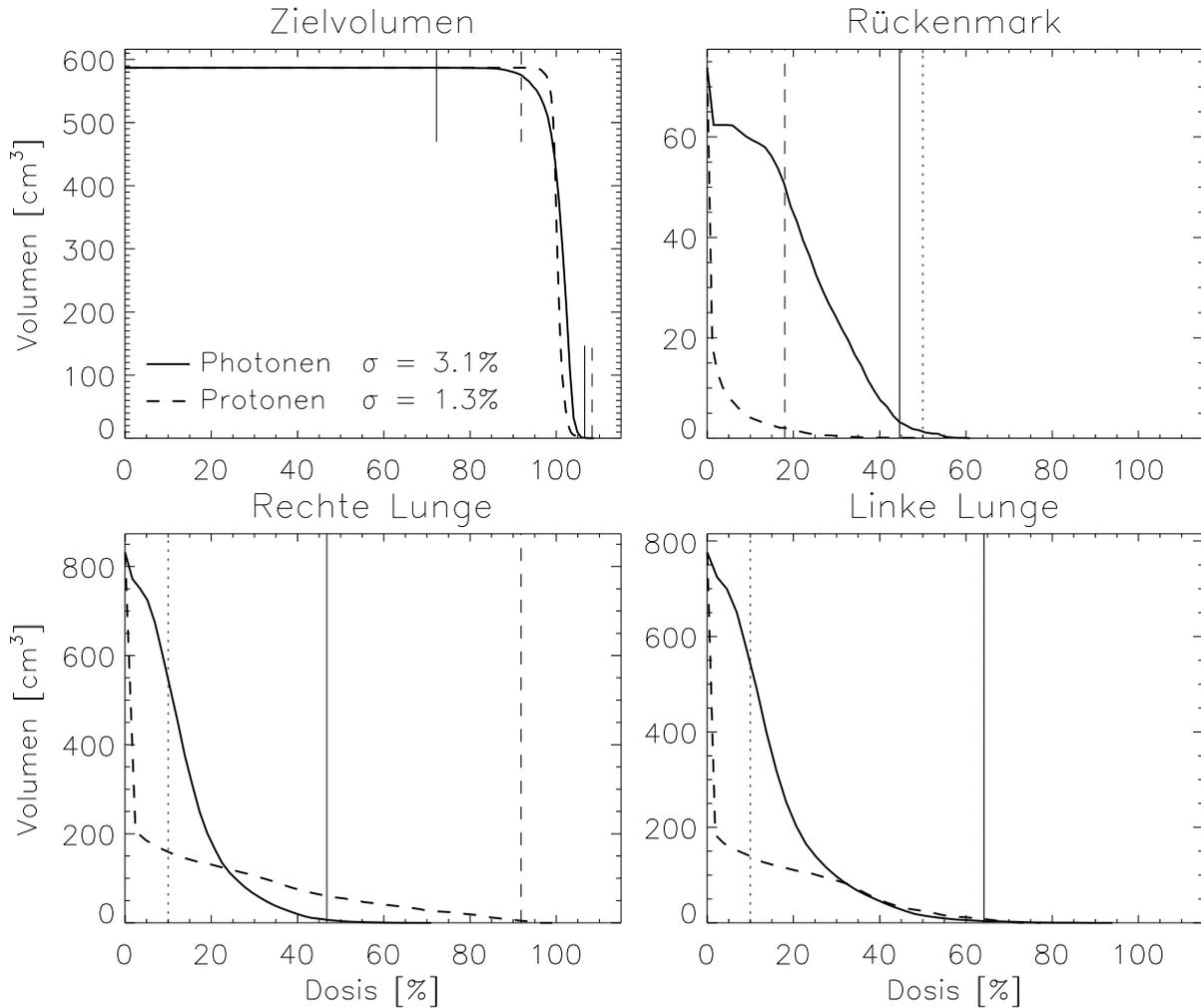


Abbildung 5.4: Dosis-Volumen-Histogramme für den Fall 4. Für weitere Erläuterungen s. Abbildung 5.1.

keine praktischen Auswirkungen. In der Lunge können Teilvolumina von etwa 200 cm^3 ohne Komplikationen mit einer mittleren Dosis bestrahlt werden, wenn der Rest der Lunge unbelastet bleibt. Daher ist das DVH der Protonen-Dosisverteilung vollkommen akzeptabel. Anders sieht es bei der Photonen-Dosisverteilung aus. Die Tatsache, daß hier ein *größeres Volumen* mit relativ kleinen Dosiswerten zwischen 10% und 20% der Zielvolumendosis belastet wird, wird als weniger zufriedenstellend erachtet (vgl. [34]).

In diesem Fall kann also mit Protonenstrahlung wegen der eindeutig besseren Dosisverteilungen in allen Risikoorganen einschließlich des Zielvolumens ein *wesentlich* besseres Ergebnis erzielt werden als mit Photonen.

Kapitel 6

Diskussion

Die Beispielfälle der letzten beiden Kapitel haben demonstriert, daß mit Hilfe der in den Kapiteln 2 und 3 beschriebenen Optimierungsverfahren selbst in den kompliziertesten klinischen Fällen konformierende Dosisverteilungen erzeugt werden können. Mit den konventionellen Methoden der Strahlentherapie sind hier keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielbar. Bei einem klinischen Einsatz der beschriebenen Techniken werden daher höhere Dosierungen im Zielvolumen als bisher ermöglicht. Dies verspricht höhere Tumorkontrollraten und damit bessere Heilungschancen für die Patienten [98, 57]. Besonders hervorzuheben ist, daß auch mit der einfach zu produzierenden Röntgenstrahlung Ergebnisse erzielt werden können, die in vielen Fällen der technisch aufwendigeren Therapie mit schweren geladenen Teilchen nicht wesentlich nachstehen. Insgesamt kann gesagt werden, daß die Strahlentherapie auf physikalisch-technischem Gebiet auch noch 100 Jahre nach Röntgens Entdeckung ein erhebliches Entwicklungspotential birgt.

In welchen Fällen ist der Mehraufwand der Therapie mit schweren geladenen Teilchen gerechtfertigt?

Ein einzelner Strahl schwerer geladener Teilchen mit einem geeigneten Energiespektrum erzeugt eine physikalische *Tiefendosis*verteilung (SOBP), die für die Tumorthherapie erheblich besser geeignet ist als der exponentielle Dosisabfall bei Bestrahlungen mit ungeladenen Teilchen, während die *laterale* Aufstreuung z. B. von therapeutischer Röntgenstrahlung mit der von Protonen vergleichbar ist. Durch Überlagerung mehrerer Strahlungsfelder und mit Hilfe der in dieser Arbeit beschriebenen Optimierungsverfahren kann jedoch die für den Therapieerfolg entscheidende Anpassung des Hochdosisbereichs an das zu bestrahlenden Zielvolumen mit allen betrachteten Strahlenarten erreicht werden, und strahlenempfindliche Risikoorgane können generell in ausreichendem Maße geschont werden. Anders ausgedrückt: Die ungünstigere Physik der ungeladenen Teilchen kann durch eine geeignete Geometrie teilweise kompensiert werden.

Nun läßt sich die Physik nicht überlisten. Die Optimierung der Dosiskonformation

kann bei ungeladenen Teilchen nur dadurch erreicht werden, daß die Dosis im gesunden Normalgewebe auf größere Bereiche verteilt wird; die Integraldosis oder die gesamte im Patienten deponierte Strahlungsenergie wird dadurch nur wenig beeinflußt. Das hat die Konsequenz, daß bei Bestrahlungen mit ungeladenen Teilchen zwangsläufig ein größeres Volumen gesunden Gewebes mit mittleren und kleinen Dosiswerten belastet wird als bei der Therapie mit schweren geladenen Teilchen. Andererseits wird der Einfluß der Integraldosis auf den Therapieerfolg allgemein als eher gering eingeschätzt (vgl. [51, 46], allerdings gibt es kaum fundierte Untersuchungen zu diesem Thema). Auch ist nicht zuletzt unter gesundheitspolitischen Aspekten zu berücksichtigen, daß die Produktion ungeladener Teilchen und insbesondere von Röntgenstrahlung im 10-MeV-Bereich um eine Größenordnung einfacher und billiger ist als die Erzeugung schwerer geladener Teilchen (Protonen oder schwerere Ionen) mit einigen 100 MeV pro Nukleon. An dieser physikalisch begründeten Tatsache werden auch technische Weiterentwicklungen wie supraleitende Zyklotrons (vgl. Abschnitt 3.3) nicht vorbeiführen.

Vor diesem Hintergrund muß man sich nun erneut die Frage stellen, in welchen Fällen der Nutzen einer Therapie mit schweren geladenen Teilchen die höheren Kosten rechtfertigt. Nach den Ergebnissen dieser Arbeit sind dies neben den Augentumoren, die bereits heute die Domäne der Protonentherapie sind, vor allem die Fälle, bei denen ein relativ großes Zielvolumen auf fast allen Seiten von besonders strahlensensiblen Risikoorganen umgeben ist. Insbesondere kommen Zielvolumina im Bereich des Brustraums in Frage, und zwar aufgrund der niedrigen Strahlentoleranz der Lunge und des Rückenmarks und wegen der großen Ausdehnung der Lunge. Ein Beispiel ist der in Abschnitt 5.4 beschriebene Fall 4. Bei kleineren tiefliegenden Tumoren ist die Belastung des gesunden Normalgewebes entsprechend geringer, so daß auch mit ungeladenen Teilchen eine Überschreitung der Toleranzdosen selbst in besonders strahlensensiblen Organen stets vermieden werden kann. Anders liegen die Verhältnisse, wenn es sich um bereits bis zur Toleranzdosis vorbestrahlte Patienten handelt und daher nur eine äußerst geringe Dosis im Normalgewebe appliziert werden darf. Hier können Bestrahlungen mit schweren geladenen Teilchen generell erhebliche Vorteile bringen.

Insgesamt muß aber davon ausgegangen werden, daß die Anzahl der Fälle, bei denen mit schweren geladenen Teilchen gegenüber der Röntgenstrahlung wesentlich bessere Behandlungsergebnisse erwartet werden können, bei Verfügbarkeit der hier beschriebenen optimierten Photonenbestrahlungen deutlich kleiner sein wird als bisher angenommen. Um genauere Aussagen treffen zu können, sind klinische Studien erforderlich. Dazu müssen die optimierten Bestrahlungstechniken sowohl mit geladenen als auch mit ungeladenen Teilchen an einigen Zentren etabliert werden. Dies wird in naher Zukunft geschehen. Die klinischen Studien sollten vor allem zum Ziel haben, die Frage nach der klinischen Bedeutung der höheren Integraldosis bei Bestrahlungen mit ungeladenen Teilchen genauer zu beantworten. So ist z. B. zu klären, ob die höhere Integraldosis einen signifikanten Einfluß auf die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung strahleninduzierter Tumoren hat, was insbesondere bei der Strahlenbehandlung von Kindern ein

wichtiger Aspekt ist. Ein Problem wird dabei sein, daß die Studien zur Beantwortung dieser Frage über eine Dauer von mehreren Jahrzehnten ausgedehnt werden müssen, da strahleninduzierte Tumoren erst sehr spät auftreten.

Biologische Aspekte

In der vorliegenden Arbeit werden strahlenbiologische Aspekte weitgehend ausgeklammert. Die spezifischen strahlenbiologischen Eigenschaften von Neutronen im Vergleich zu Photonen bzw. von schwereren Ionen im Vergleich zu Protonen werden nicht berücksichtigt. Bei der Therapie mit schweren Ionen sind gegenüber den anderen Therapie-modalitäten Vorteile zu erwarten, weil schwere Ionen zusätzlich zur Konformation der physikalischen Dosis eine Konformation der biologischen Wirksamkeit an das Zielvolumen erlauben [39]. Die klinische Signifikanz dieses Effekts sollte Gegenstand einer getrennten Untersuchung sein. In diesem Zusammenhang ist aber auch zu beachten, daß die Größe der biologischen Wirksamkeit mit einem zusätzlichen Unsicherheitsfaktor behaftet ist [52].

Zur Optimierung der Dosisverteilungen werden in dieser Arbeit ausschließlich physikalische Zielfunktionen verwendet. Biologische Modelle zur Beschreibung der makroskopischen Wirkungen der Bestrahlung (Tumorkontrollwahrscheinlichkeiten und Komplikationswahrscheinlichkeiten) werden dazu nicht eingesetzt. Dieser Sachverhalt wird in Abschnitt 3.1.2 diskutiert, wo auch der Zusammenhang zwischen physikalischer und biologischer Optimierung aufgezeigt wird.

Die Kette der Strahlentherapie

Der Erfolg der Strahlenbehandlung von Patienten hängt naturgemäß nicht nur davon ab, daß man eine gewünschte Dosisverteilung in einem Phantom erzeugen kann. In der Praxis kommt es darauf an, daß die Tumorzellen im Patienten von der Strahlung getroffen werden. Der ganze Prozeß der Strahlentherapie kann als Kette dargestellt werden [83, 112]. Wenn in nur einem Teilprozeß gravierende Fehler auftreten, schlägt die gesamte Therapie fehl. Andererseits macht die alleinige Optimierung eines einzelnen Kettenglieds – wie die hier beschriebene Anpassung der räumlichen Dosisverteilung an das Zielvolumen – keinen Sinn, wenn nicht gleichzeitig höchste Anforderungen an die anderen Teilprozesse gestellt werden. Diese Überlegungen sind weitgehend unabhängig von der verwendeten Strahlenart.

Einer der wichtigsten Punkte in diesem Zusammenhang ist die Definition des Zielvolumens. Dieses wird bei der dreidimensionalen Therapieplanung allgemein vom Arzt auf der Grundlage der CT-Schnittbilder am Computer eingezeichnet. Eine kürzlich durchgeführte Studie hat am Beispiel von Gehirntumoren gezeigt, daß die Oberflächen der von verschiedenen Ärzten eingezeichneten Volumina teilweise um mehrere Zentimeter voneinander abweichen [58]. Eine millimetergenaue Dosiskonformation ist unter diesen

Voraussetzungen natürlich wenig sinnvoll. Eine Verbesserung der Genauigkeit bei der Definition des Zielvolumens kann u. a. durch eine Korrelation der Bilddaten verschiedener bildgebender Systeme wie CT, MR und PET (Positronen-Emissions-Tomographie) erreicht werden [80, 77]. Auch durch den Erfahrungsaustausch zwischen den Ärzten ist eine Verbesserung und Vereinheitlichung zu erwarten. Darüber hinaus gibt es in jüngster Zeit Bestrebungen, die Unsicherheiten bei der Zielvolumendefinition in den Planungsprozeß über Verfahren der „Fuzzy-Logic“ einzubeziehen [110]. Dies stellt neue Herausforderungen an die Optimierungsalgorithmen.

Von großer Bedeutung für den Therapieerfolg ist auch die Positionierung und Immobilisierung des Patienten während der Bestrahlung. Bei Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich kann mit Hilfe spezieller Maskensysteme eine ausreichende Positionierungsgenauigkeit von besser als ± 2 mm gewährleistet werden [84, 67]. Im Körperstammbereich sind solche Genauigkeiten bisher noch nicht erreichbar. Hier können Verbesserungen durch individuelle Lagerungsschalen in Kombination mit einer Positionierung anhand oberflächlicher Markierungen sowie „Portal Images“ (Röntgenaufnahmen im Therapiestrahle) erzielt werden.

Kapitel 7

Zusammenfassung

Das zentrale Problem bei der Strahlenbehandlung von Tumoren besteht darin, eine hohe und räumlich homogen verteilte Energiedosis im zu bestrahlenden *Zielvolumen* zu deponieren und gleichzeitig das umliegende *Normalgewebe* so weit wie möglich zu schonen. In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, wie eine solche Anpassung („Konformation“) der räumlichen Dosisverteilung an beliebig geformte Zielvolumina erreicht werden kann und wo die physikalischen Grenzen liegen. Insbesondere werden die spezifischen Möglichkeiten von Bestrahlungen mit verschiedenen Strahlenarten unter diesen Gesichtspunkten ermittelt, wobei eine grobe Einteilung in Bestrahlungen mit geladenen und ungeladenen Teilchen vorgenommen wird. Aufgrund der unterschiedlichen Wechselwirkungsprinzipien kann eine konformierende Dosisverteilung im Fall von schweren geladenen Teilchen bereits mit nur einem Strahlungsfeld erreicht werden; bei ungeladenen Teilchen sind dazu mehrere Strahlungsfelder aus verschiedenen Richtungen erforderlich.

Zunächst werden die Möglichkeiten und Grenzen der Dosiskonformation theoretisch abgeschätzt. Es werden analytische Näherungsverfahren zur Modellierung von Dosisverteilungen mit ungeladenen und geladenen Teilchen entwickelt. Im Rahmen dieser Näherungen wird die Theorie der exponentiellen Radontransformation zur Bestimmung der optimalen Parameter für die Erzielung einer gewünschten Dosisverteilung herangezogen. Damit wird für den Fall unendlich vieler Strahlungsfelder in der Ebene gezeigt, daß sowohl mit ungeladenen als auch mit geladenen Teilchen eine Anpassung des Hochdosisbereichs an beliebig geformte Zielvolumina möglich ist. Die Dosis in einem kleinen strahlensensiblen *Risikoorgan* in unmittelbarer Nachbarschaft des Zielvolumens kann bis auf Streubeiträge reduziert werden. Bei geladenen Teilchen ist dies auch für mehrere Risikoorgane möglich. Ferner ist der nicht-konforme „Dosisuntergrund“ bei geladenen Teilchen stets kleiner als bei ungeladenen.

In einem mehr anwendungsbezogenen Kapitel wird ein Algorithmus zur Optimierung von Dosisverteilungen unter praktischen Randbedingungen, d. h. im Dreidimensionalen, mit endlich vielen Strahlungsfeldern und für endliche Auflösungen der Strahlformungssysteme entwickelt. Um optimale Dosisverteilungen erzielen zu können, ist der

Einsatz von fluenz- und (bei geladenen Teilchen) energiemodulierten Strahlungsfeldern erforderlich. Speziell im Fall von ungeladenen Teilchen sind die technischen Voraussetzungen dazu bisher noch nicht gegeben. Es werden daher neuentwickelte Ansätze zur Fluenzmodulation für ungeladene Teilchen unter Verwendung eines dynamisch oder quasi-dynamisch angesteuerten „Multileaf-Kollimators“ vorgestellt.

Des Weiteren wird das erste Phantomexperiment beschrieben, bei dem diese verallgemeinerten Methoden zur Erzielung der bestmöglichen konformierenden Dosisverteilung mit hochenergetischen Photonen (15-MV-Bremsstrahlungsspektrum) realisiert wurden. Der hohe Grad der praktisch erreichbaren Dosiskonformation wird damit verifiziert. Schließlich wird ein Vergleich der mit Photonen und Protonen erzielbaren optimierten Dosisverteilungen für komplizierte klinische Fälle durchgeführt, bei denen die konventionelle Strahlentherapie an ihre Grenzen stößt.

Das wichtigste Ergebnis: Bestrahlungen mit ungeladenen Teilchen und speziell mit hochenergetischer Röntgenstrahlung können so optimiert werden, daß mit relativ wenigen (weniger als zehn) Strahlungsfeldern in allen klinisch auftretenden Fällen konformierende Dosisverteilungen zu erzielen sind. Die Belastung des gesunden Gewebes ist naturgemäß höher als bei schweren geladenen Teilchen. Die Toleranzwerte können jedoch stets eingehalten werden. Eine Ausnahme stellen die seltenen Fälle dar, bei denen das Zielvolumen auf fast allen Seiten von besonders strahlenempfindlichen Risikoorganen umgeben ist. Nur in diesen Fällen kann durch die technisch aufwendigere Therapie mit schweren geladenen Teilchen ein *wesentlich* besseres Ergebnis erzielt werden.

Anhang A

Herleitungen zu den Dosisberechnungsmodellen

A.1 Ungeladene Teilchen

A.1.1 Lösung der Diffusionsgleichung für den Streubeitrag

Unter der Annahme diffuser Streuung läßt sich der Streubeitrag der Dosis, $D_s(\mathbf{r})$, durch folgende (Helmholtz-)Gleichung beschreiben:

$$L^2 \Delta D_s(\mathbf{r}) - D_s(\mathbf{r}) + \frac{\mu - \mu_{\text{en}}}{\rho} \Psi(\mathbf{r}) = 0. \quad (\text{A.1})$$

Der erste Term beschreibt den Energieverlust aus einem Volumenelement durch Diffusion mit L als Diffusionslänge, der zweite Term berücksichtigt die in dem Volumenelement absorbierte Energie, und der dritte Term beschreibt die zugeführte Energie. Die Lösung dieser Differentialgleichung besteht in einer dreidimensionalen Faltung der Energiefluenz mit einem Kern $K_s(\mathbf{r})$ [20]:

$$D_s(\mathbf{r}) = \frac{\mu - \mu_{\text{en}}}{\rho} \Psi * K_s \quad (\text{A.2})$$

mit

$$K_s(\mathbf{r}) = \frac{1}{4\pi L^2} \frac{e^{-|\mathbf{r}|/L}}{|\mathbf{r}|}. \quad (\text{A.3})$$

Daß es sich bei dem so definierten $D_s(\mathbf{r})$ tatsächlich um eine Lösung der Diffusionsgleichung handelt, läßt sich wie folgt zeigen. Die Anwendung des Laplace-Operators auf Gleichung A.2 ergibt unter der Annahme, daß sich Differentiation und Integration vertauschen lassen:

$$\Delta D_s(\mathbf{r}) = \frac{\mu - \mu_{\text{en}}}{\rho} \Delta[\Psi * K_s] \quad (\text{A.4})$$

$$= \frac{\mu - \mu_{\text{en}}}{\rho} \Delta \left[\int_{V'} \Psi(\mathbf{r}') K_s(\mathbf{r} - \mathbf{r}') dV' \right] \quad (\text{A.5})$$

$$= \frac{\mu - \mu_{\text{en}}}{\rho} \int_{V'} \Psi(\mathbf{r}') \Delta K_s(\mathbf{r} - \mathbf{r}') dV'. \quad (\text{A.6})$$

Nun gilt es, $\Delta K_s(\mathbf{r} - \mathbf{r}')$ für K_s aus Gleichung A.3 zu berechnen. Dazu wird zunächst für $\mathbf{r}' = 0$ der Laplace-Operator in Kugelkoordinaten angewendet. Einige einfache Umformungen liefern dann:

$$\Delta K_s(\mathbf{r}) = \frac{1}{4\pi L^2} \left(\frac{1}{L^2} \frac{e^{-|\mathbf{r}|/L}}{|\mathbf{r}|} + e^{-|\mathbf{r}|/L} \Delta \frac{1}{|\mathbf{r}|} \right) \quad (\text{A.7})$$

$$= \frac{1}{L^2} \left(K_s(\mathbf{r}) - e^{-|\mathbf{r}|/L} \delta(\mathbf{r}) \right). \quad (\text{A.8})$$

Hierbei wurde die Identität $\Delta \frac{1}{|\mathbf{r}|} = -4\pi \delta(\mathbf{r})$ benutzt. Für $\mathbf{r}' \neq 0$ folgt aufgrund der Invarianz des Laplace-Operators gegenüber Verschiebungen:

$$\Delta K_s(\mathbf{r} - \mathbf{r}') = \frac{1}{L^2} \left(K_s(\mathbf{r} - \mathbf{r}') - e^{-|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|/L} \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}') \right). \quad (\text{A.9})$$

Einsetzen von A.9 in A.6 und Multiplikation mit L^2 liefert dann:

$$L^2 \Delta D_s(\mathbf{r}) = \frac{\mu - \mu_{\text{en}}}{\rho} \int_{V'} \Psi(\mathbf{r}') K_s(\mathbf{r} - \mathbf{r}') dV' - \frac{\mu - \mu_{\text{en}}}{\rho} \Psi(\mathbf{r}) \quad (\text{A.10})$$

$$= D_s(\mathbf{r}) - \frac{\mu - \mu_{\text{en}}}{\rho} \Psi(\mathbf{r}). \quad (\text{A.11})$$

Damit erfüllt also $D_s(\mathbf{r})$ aus Gleichung A.2 die Diffusionsgleichung.

Die Eindeutigkeit der Lösung folgt aus der offensichtlichen physikalischen Randbedingung, daß ohne Primärfluenz keine Streudosis erzeugt werden kann. Im Spezialfall $\Psi(\mathbf{r}) \equiv 0$ ist die Lösung also eindeutig: $D_s(\mathbf{r}) \equiv 0$. Nun muß die Differenz $D_s^{(1)}(\mathbf{r}) - D_s^{(2)}(\mathbf{r})$ zweier als verschieden angenommener Lösungen die Differentialgleichung $L^2 \Delta (D_s^{(1)}(\mathbf{r}) - D_s^{(2)}(\mathbf{r})) = D_s^{(1)}(\mathbf{r}) - D_s^{(2)}(\mathbf{r})$ erfüllen und ist damit unabhängig von $\Psi(\mathbf{r})$. Da speziell für $\Psi(\mathbf{r}) \equiv 0$ die Identität $D_s^{(1)}(\mathbf{r}) - D_s^{(2)}(\mathbf{r}) \equiv 0$ gilt, muß dies folglich für alle $\Psi(\mathbf{r})$ gelten, wodurch die Eindeutigkeit bewiesen ist.

Für Berechnungen im Zweidimensionalen (x - z -Ebene) wird angenommen, daß die Energiefluenz $\Psi(\mathbf{r})$ unabhängig von y ist. Dann ergibt sich der Kern durch Integration von Gleichung A.3 entlang der y -Achse zu

$$K_s(x, z) = \int_{-\infty}^{\infty} K_s(x, y, z) dy \quad (\text{A.12})$$

$$= \frac{1}{2\pi L^2} \int_0^{\infty} \frac{e^{-\sqrt{x^2+y^2+z^2}/L}}{\sqrt{x^2+y^2+z^2}} dy \quad (\text{A.13})$$

$$= \frac{1}{2\pi L^2} K_0 \left(\frac{\sqrt{x^2+z^2}}{L} \right), \quad (\text{A.14})$$

wobei K_0 die modifizierte Besselsche Funktion zweiter Gattung nullter Ordnung ist.

A.2 Geladene Teilchen

A.2.1 Berechnung der Wichtungsfunktion

Hier soll zunächst die Wichtungsfunktion $W(R)$ so bestimmt werden, daß die gewichtete Überlagerung von Bragg-Peak Kurven D_{BP} mit verschiedenen Reichweiten R ein bis zum Punkt $d = d_b$ reichendes Plateau ergibt. Mathematisch kann dies beschrieben werden durch

$$H(d_b - d) = \int_d^{d_b} W(R) D_{\text{BP}}(d, R) dR. \quad (\text{A.15})$$

Die R -Abhängigkeit von D_{BP} wurde dabei explizit ausgeschrieben. H ist die Heaviside-Sprungfunktion. Einsetzen von D_{BP} aus Gleichung 2.8 ergibt

$$H(d_b - d) = \int_d^{d_b} W(R) \frac{1}{p \alpha^{1/p} (R - d)^{1-1/p}} dR. \quad (\text{A.16})$$

Um $W(R)$ zu bestimmen, wird nun das Integral als Faltungsintegral geschrieben und über Laplacetransformation gelöst. Dazu wird zunächst folgende Substitution durchgeführt:

$$u := d_b - R, \quad v := d_b - d. \quad (\text{A.17})$$

Dann gilt $v - u = R - d$, und es folgt:

$$H(v) = \int_0^v W(d_b - u) \frac{1}{p \alpha^{1/p} (v - u)^{1-1/p}} du, \quad (\text{A.18})$$

was als Faltungsintegral der Form

$$H(v) = \int_0^v F(u) G(v - u) du \quad (\text{A.19})$$

erkannt wird. Dabei ist $F(u) = W(d_b - u)$ bzw. $W(R) = F(d_b - R)$, was später benutzt wird. Eine Anwendung der Laplacetransformation auf beide Seiten der obigen Gleichung ergibt nach dem Faltungstheorem

$$\tilde{H}(\eta) = \tilde{F}(\eta) \tilde{G}(\eta). \quad (\text{A.20})$$

Die Laplacetransformierte der Heaviside-Funktion ist $\tilde{H}(\eta) = 1/\eta$ (s. [37] Seite 1144). Ferner gilt $\tilde{G}(\eta) = \Gamma(1/p)/(p \alpha^{1/p} \eta^{1/p})$ (s. [37] Seite 317). Damit ergibt sich

$$\tilde{F}(\eta) = \frac{p \alpha^{1/p}}{\Gamma(1/p) \eta^{1-1/p}}. \quad (\text{A.21})$$

Die Rücktransformation liefert schließlich (vgl. [37] Seite 317):

$$F(u) = \frac{p \alpha^{1/p}}{\Gamma(1/p) \Gamma(1 - 1/p) u^{1/p}}. \quad (\text{A.22})$$

Wegen $\Gamma(1/p)\Gamma(1 - 1/p) = \pi/\sin(\pi/p)$ [24] kann dies auch geschrieben werden als

$$W(R) = F(d_b - R) = \frac{p}{\pi} \sin(\pi/p) \left(\frac{\alpha}{d_b - R} \right)^{1/p}. \quad (\text{A.23})$$

Soll nun erreicht werden, daß das Plateau erst bei $d = d_a$ beginnt, so muß $W(R)$ auf das Intervall $R \in [d_a, d_b]$ beschränkt werden, und es folgt damit Gleichung 2.9.

A.2.2 Berechnung des SOBP

Analog zu Gleichung A.15 wird jetzt für die Superposition der Bragg-Peaks geschrieben:

$$D_{\text{SOBP}}(d) = \int_{d_a}^{d_b} W(R) D_{\text{BP}}(d, R) dR \quad (\text{A.24})$$

$$= \frac{1}{\pi} \sin(\pi/p) \int_{d_a}^{d_b} \frac{1}{(d_b - R)^{1/p} (R - d)^{1-1/p}} dR. \quad (\text{A.25})$$

Die Grenzen des Integrals ergeben sich aus der Tatsache, daß $W(R)$ gemäß Gleichung 2.9 auf das Intervall $[d_a, d_b]$ beschränkt ist. Nach Substitution entsprechend Gleichung A.17 ergibt sich

$$D_{\text{SOBP}}(d) = \frac{1}{\pi} \sin(\pi/p) \int_0^{d_b-d_a} \frac{1}{u^{1/p} (v-u)^{1-1/p}} du \quad (\text{A.26})$$

$$= \frac{1}{\pi} \sin(\pi/p) \int_0^{d_b-d_a} \frac{1}{u} \left(\frac{u}{v-u} \right)^{1-1/p} du. \quad (\text{A.27})$$

Dieses Integral kann nach folgender Substitution (s. [37] Seite 71) gelöst werden:

$$t = \left(\frac{v-u}{u} \right)^{1-1/p}, \quad (\text{A.28})$$

bzw.

$$u = \frac{v}{t^{p/(p-1)} + 1}, \quad (\text{A.29})$$

$$du = -\frac{p v t^{1/(p-1)}}{(p-1)(t^{p/(p-1)} + 1)^2} dt. \quad (\text{A.30})$$

Einsetzen dieser Beziehungen in Gleichung A.26 liefert:

$$D_{\text{SOBP}}(d) = \frac{p \sin(\pi/p)}{\pi(p-1)} \int_{\hat{d}}^{\infty} \frac{t^{(2-p)/(p-1)}}{t^{p/(p-1)} + 1} dt \quad (\text{A.31})$$

mit

$$\hat{d} = \left(\frac{d_a - d}{d_b - d_a} \right)^{1-1/p}. \quad (\text{A.32})$$

Dieses Integral kann in geschlossener Form für beliebige rationale Werte von p gelöst werden. Die Ausdrücke werden jedoch recht lang und unübersichtlich. Einfache Lösungen ergeben sich für „einfache“ rationale Zahlen. Wird etwa der Wert $p = 3/2$ aus dem Geiger'schen Reichweitegesetz genommen, so ergibt sich

$$D_{\text{SOBP}}(d) = \frac{3}{\pi} \sin(2\pi/3) \int_{\hat{d}}^{\infty} \frac{t}{t^3 + 1} dt \quad (\text{A.33})$$

mit der Lösung (s. [37] Seite 64)

$$D_{\text{SOBP}}(d) = \frac{3}{\pi} \sin(2\pi/3) \left[-\frac{1}{6} \ln \frac{(1+t)^2}{1-t+t^2} + \frac{1}{\sqrt{3}} \arctan \frac{2t-1}{\sqrt{3}} \right]_{\hat{d}}^{\infty}. \quad (\text{A.34})$$

Daraus folgt schließlich unter Beachtung der Beziehung $\sin(2\pi/3) = \sqrt{3}/2$:

$$D_{\text{SOBP}}(d) = \frac{3}{4} + \frac{\sqrt{3}}{4\pi} \ln \frac{(1+\hat{d})^2}{1-\hat{d}+\hat{d}^2} - \frac{3}{2\pi} \arctan \frac{2\hat{d}-1}{\sqrt{3}}. \quad (\text{A.35})$$

Anhang B

Berechnungen von Strahlprofilen

B.1 Beispielfall eines runden Zielvolumens

Hier wird das Strahlprofil $P(s)$ für die Bestrahlung eines runden Zielvolumens (Radius R_0) berechnet. Die gewünschte Dosisverteilung sei

$$D(\mathbf{r}) = \begin{cases} D_0 & \text{für } |\mathbf{r}| \leq R_0 \\ 0 & \text{sonst.} \end{cases} \quad (\text{B.1})$$

Da es sich um ein rotationssymmetrisches Problem handelt, entfällt überall die Abhängigkeit vom Winkel θ .

B.1.1 Radontransformation

Die exponentielle Radontransformierte $P^*(x')$ von $D(\mathbf{r})$ ergibt sich zu:

$$P^*(x') = \mathcal{R}_\mu D(\mathbf{r}) \quad (\text{B.2})$$

$$= \int_{-\infty}^{\infty} D(x', z') e^{\mu z'} dz' \quad (\text{B.3})$$

$$= \int_{-\sqrt{R_0^2 - x'^2}}^{\sqrt{R_0^2 - x'^2}} D_0 e^{\mu z'} dz' \quad (\text{B.4})$$

$$= \frac{D_0}{\mu} \left(e^{\mu\sqrt{R_0^2 - x'^2}} - e^{-\mu\sqrt{R_0^2 - x'^2}} \right). \quad (\text{B.5})$$

Also ist

$$P^*(x') = \begin{cases} \frac{2D_0}{\mu} \sinh\left(\mu\sqrt{R_0^2 - x'^2}\right) & \text{für } |x'| \leq R_0 \\ 0 & \text{sonst.} \end{cases} \quad (\text{B.6})$$

B.1.2 Fouriertransformation und Multiplikation

Hier wird zunächst die Fouriertransformation auf $P^*(x')$ angewendet. Da es sich um eine gerade Funktion von x' handelt, entspricht die Fouriertransformation der Cosinustransformation, und es gilt

$$\tilde{P}^*(\xi') = \mathcal{F}P^*(x') \quad (\text{B.7})$$

$$= \frac{4D_0}{\mu} \int_0^{R_0} \sinh\left(\mu\sqrt{R_0^2 - x'^2}\right) \cos(2\pi\xi'x') dx'. \quad (\text{B.8})$$

Dieses Integral kann berechnet werden, indem es als Faltung dargestellt und über Laplacetransformation gelöst wird (vgl. auch [22]). Dazu wird die Variablensubstitution

$$u := R_0^2 - x'^2 \quad (\text{B.9})$$

durchgeführt. Darauf folgt mit $x' = \sqrt{R_0^2 - u}$ und $dx' = -du/2\sqrt{R_0^2 - u}$

$$\tilde{P}^*(\xi') = -\frac{4D_0}{\mu} \int_{R_0^2}^0 \sinh(\mu\sqrt{u}) \frac{\cos\left(2\pi\xi'\sqrt{R_0^2 - u}\right)}{2\sqrt{R_0^2 - u}} du. \quad (\text{B.10})$$

Bei dem letzten Integral handelt es sich um ein Faltungsintegral. Dies wird offensichtlich, wenn

$$v := R_0^2 \quad (\text{B.11})$$

$$F(u) := \frac{2D_0}{\mu} \sinh(\mu\sqrt{u}) \quad (\text{B.12})$$

$$G(u) := \frac{\cos(2\pi\xi'\sqrt{u})}{\sqrt{u}} \quad (\text{B.13})$$

gesetzt wird. Dann folgt nämlich weiter

$$\tilde{P}^*(\xi', v) = \int_0^v F(u)G(v-u)du \quad (\text{B.14})$$

$$= [F * G](v) \quad (\text{B.15})$$

$$= \mathcal{L}^{-1}[\tilde{F}(\eta)\tilde{G}(\eta)]. \quad (\text{B.16})$$

Die Abhängigkeit von $v = R_0^2$ wurde dabei explizit ausgeschrieben. \mathcal{L}^{-1} steht für die inverse Laplacetransformation, und $\tilde{F}(\eta)$ und $\tilde{G}(\eta)$ sind die Laplacetransformierten von $F(u)$ bzw. $G(u)$. Sowohl $\tilde{F}(\eta)$ als auch $\tilde{G}(\eta)$ sind tabelliert ([1] Seite 1026) und ergeben sich zu

$$\tilde{F}(\eta) = \frac{D_0\sqrt{\pi}}{\eta^{3/2}} e^{\mu^2/4\eta} \quad (\text{B.17})$$

$$\tilde{G}(\eta) = \sqrt{\frac{\pi}{\eta}} e^{-\pi^2\xi'^2/\eta}, \quad (\text{B.18})$$

so daß

$$\tilde{F}(\eta)\tilde{G}(\eta) = \frac{D_0 \pi}{\eta^2} e^{-(\pi^2 \xi'^2 - \mu^2/4)/\eta}. \quad (\text{B.19})$$

Zur Bestimmung von $\tilde{P}^*(\xi')$ nach Gleichung B.16 muß nun die inverse Laplacetransformation auf dieses Produkt angewendet werden. Die Lösung ist ebenfalls tabelliert ([1] Seite 1026) und lautet

$$\tilde{P}^*(\xi', v) = D_0 \pi \sqrt{\frac{v}{\pi^2 \xi'^2 - \mu^2/4}} J_1 \left(2\sqrt{(\pi^2 \xi'^2 - \mu^2/4)v} \right). \quad (\text{B.20})$$

Hierbei ist J_1 die Bessel-Funktion erster Ordnung. Rücksubstitution von R_0 liefert schließlich das Ergebnis

$$\tilde{P}^*(\xi') = \frac{D_0 R_0}{\sqrt{\xi'^2 - \mu^2/4\pi^2}} J_1 \left(2\pi R_0 \sqrt{\xi'^2 - \mu^2/4\pi^2} \right). \quad (\text{B.21})$$

Die Multiplikation mit der Filterfunktion im Frequenzraum ergibt

$$\tilde{P}(\xi') = \frac{|\xi'| D_0 R_0}{2\sqrt{\xi'^2 - \mu^2/4\pi^2}} J_1 \left(2\pi R_0 \sqrt{\xi'^2 - \mu^2/4\pi^2} \right) H(|\xi'| - \mu/2\pi), \quad (\text{B.22})$$

wobei H die Heaviside-Sprungfunktion ist.

B.1.3 Inverse Fouriertransformation

Da $\tilde{P}(\xi')$ eine gerade Funktion von ξ' ist, entspricht die inverse Fouriertransformation wieder der Cosinustransformation, und es gilt

$$P(x') = \mathcal{F}^{-1} \tilde{P}(\xi') \quad (\text{B.23})$$

$$= 2 \int_0^{\infty} \tilde{P}(\xi') \cos(2\pi \xi' x') d\xi'. \quad (\text{B.24})$$

Man beachte, daß sich das Integral nur über den nicht-negativen Bereich erstreckt, und somit ist $|\xi'| = \xi'$. Zur Lösung des Integrals mit $\tilde{P}(\xi')$ aus Gleichung B.22 wird ausgenutzt, daß allgemein $dJ_0(x)/dx = -J_1(x)$ gilt. Damit ist dann

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial \xi'} \left[J_0 \left(2\pi R_0 \sqrt{\xi'^2 - \mu^2/4\pi^2} \right) H(\xi' - \mu/2\pi) \right] = \\ - \frac{2\pi \xi' R_0}{\sqrt{\xi'^2 - \mu^2/4\pi^2}} J_1 \left(2\pi R_0 \sqrt{\xi'^2 - \mu^2/4\pi^2} \right) H(\xi' - \mu/2\pi) \\ + J_0 \left(2\pi R_0 \sqrt{\xi'^2 - \mu^2/4\pi^2} \right) \delta(\xi' - \mu/2\pi). \end{aligned} \quad (\text{B.25})$$

Der erste Term auf der rechten Seite ist gleich $\frac{4\pi}{D_0} \tilde{P}(\xi')$, so daß sich

$$\begin{aligned} P(x') = - \frac{D_0}{2\pi} \int_0^{\infty} \frac{\partial}{\partial \xi'} \left[J_0 \left(2\pi R_0 \sqrt{\xi'^2 - \mu^2/4\pi^2} \right) H(\xi' - \mu/2\pi) \right] \cos(2\pi \xi' x') d\xi' \\ + \frac{D_0}{2\pi} \cos(\mu x') \end{aligned} \quad (\text{B.26})$$

ergibt. Dabei wurde ausgenutzt, daß $J_0(0) = 1$ ist. Das verbleibende Integral kann nun durch partielle Integration umgeformt werden:

$$\begin{aligned}
P(x') &= -\frac{D_0}{2\pi} \left[J_0 \left(2\pi R_0 \sqrt{\xi'^2 - \mu^2/4\pi^2} \right) H(\xi' - \mu/2\pi) \cos(2\pi\xi'x') \right]_{\xi'=0}^{\xi'=\infty} \\
&\quad + \frac{D_0}{2\pi} \int_0^\infty J_0 \left(2\pi R_0 \sqrt{\xi'^2 - \mu^2/4\pi^2} \right) H(\xi' - \mu/2\pi) \frac{\partial}{\partial \xi'} [\cos(2\pi\xi'x')] d\xi' \\
&\quad + \frac{D_0}{2\pi} \cos(\mu x'). \tag{B.27}
\end{aligned}$$

Der erste Term auf der rechten Seite ist sowohl für $\xi' = 0$ als auch für $\xi' = \infty$ gleich Null, so daß nach einigen einfachen Umformungen folgt:

$$P(x') = \frac{D_0}{2\pi} \cos(\mu x') - D_0 x' \int_{\mu/2\pi}^\infty J_0 \left(2\pi R_0 \sqrt{\xi'^2 - \mu^2/4\pi^2} \right) \sin(2\pi\xi'x') d\xi'. \tag{B.28}$$

Dieses Integral ist tabelliert ([37] Seite 736). Einsetzen der Lösung sowie einige Vereinfachungen liefern schließlich:

$$P(x') = \begin{cases} \frac{D_0}{2\pi} \cos(\mu x') & \text{für } |x'| < R_0 \\ \frac{D_0}{2\pi} \left(\cos(\mu x') - \frac{|x'|}{\sqrt{x'^2 - R_0^2}} \cos \left(\mu \sqrt{x'^2 - R_0^2} \right) \right) & \text{für } |x'| > R_0. \end{cases} \tag{B.29}$$

B.1.4 Aufhebung der Singularität

Die Strahlprofile können wegen $\mu \ll 1$ durch folgende Näherungsformel beschrieben werden:

$$P(x') \approx \begin{cases} \frac{D_0}{2\pi} & \text{für } |x'| < R_0 \\ \frac{D_0}{2\pi} \left(1 - \frac{|x'|}{\sqrt{x'^2 - R_0^2}} \right) & \text{für } |x'| > R_0. \end{cases} \tag{B.30}$$

Nun wird dieses Näherungsprofil mit einer Rechteckfunktion der Breite $2w$ und der Höhe $1/2w$ (d. h. mit der Fläche 1) gefaltet. Für den Bereich $|x'| \leq R_0 - w$ ändert sich dadurch nichts. Für $|x'|$ im Intervall $(R_0 - w, R_0 + w)$ ergibt sich

$$P(x') \approx \frac{D_0}{4\pi w} \int_{|x'|-w}^{R_0} du + \frac{D_0}{4\pi w} \int_{R_0}^{|x'|+w} \left(1 - \frac{|u|}{\sqrt{u^2 - R_0^2}} \right) du \tag{B.31}$$

$$= \frac{D_0}{2\pi} - \frac{D_0}{4\pi w} \left[\sqrt{u^2 - R_0^2} \right]_{R_0}^{|x'|+w} \tag{B.32}$$

$$= \frac{D_0}{2\pi} \left(1 - \frac{1}{2w} \sqrt{(|x'| + w)^2 - R_0^2} \right). \tag{B.33}$$

Für $|x'| \geq R_0 + w$ gilt entsprechend

$$P(x') \approx \frac{D_0}{4\pi w} \int_{|x'|-w}^{|x'|+w} \left(1 - \frac{|u|}{\sqrt{u^2 - R_0^2}}\right) du \quad (\text{B.34})$$

$$= \frac{D_0}{2\pi} - \frac{D_0}{4\pi w} \left[\sqrt{u^2 - R_0^2} \right]_{|x'|-w}^{|x'|+w} \quad (\text{B.35})$$

$$= \frac{D_0}{2\pi} \left(1 - \frac{1}{2w} \sqrt{(|x'| + w)^2 - R_0^2} + \frac{1}{2w} \sqrt{(|x'| - w)^2 - R_0^2}\right). \quad (\text{B.36})$$

B.2 Beispielfall eines dreieckigen Zielvolumens

Das Projektionsprofil $P^*(x'', \theta)$ wurde bereits in Abschnitt 2.3.4 bestimmt (Gleichung 2.28). Es wird demnach gleich der zweite Schritt bei der Berechnung der Strahlprofile durchgeführt – die Fouriertransformation. Die Fouriertransformierte von $P^*(x'', \theta)$ berechnet sich gemäß

$$\tilde{P}^*(\xi'', \theta) = \frac{2D_0A}{L_1 + L_2} \left(\int_0^{L_1} \left(1 - \frac{x''}{L_1}\right) e^{-2\pi i \xi'' x''} dx'' + \int_{-L_2}^0 \left(1 + \frac{x''}{L_2}\right) e^{-2\pi i \xi'' x''} dx'' \right). \quad (\text{B.37})$$

Die Ausführung der Integration liefert:

$$\tilde{P}^*(\xi'', \theta) = \frac{D_0A}{2\pi^2(L_1 + L_2)} \left(\frac{1 - e^{-2\pi i L_1 \xi''}}{L_1 \xi''^2} + \frac{1 - e^{2\pi i L_2 \xi''}}{L_2 \xi''^2} \right). \quad (\text{B.38})$$

Multiplikation mit dem Filter \tilde{K}_μ für $\mu = 0$ (s. Gleichung 2.20) ergibt dann

$$\tilde{P}(\xi'', \theta) = \frac{D_0A}{4\pi^2(L_1 + L_2)} \left(\frac{1 - e^{-2\pi i L_1 \xi''}}{L_1 |\xi''|} + \frac{1 - e^{2\pi i L_2 \xi''}}{L_2 |\xi''|} \right). \quad (\text{B.39})$$

Schließlich muß die inverse Fouriertransformation dieser Funktion berechnet werden. Dazu werden die beiden Summanden auf der rechten Seite getrennt behandelt. Die inverse Fouriertransformierte des ersten Summanden ergibt sich zu:

$$P_1(x'', \theta) = \frac{D_0A}{4\pi^2(L_1 + L_2)} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1 - e^{-2\pi i L_1 \xi''}}{L_1 |\xi''|} e^{2\pi i \xi'' x''} d\xi'' \quad (\text{B.40})$$

$$= \frac{D_0A}{4\pi^2 L_1 (L_1 + L_2)} \left(\int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{|\xi''|} (1 - \cos(2\pi L_1 \xi'')) \cos(2\pi \xi'' x'') d\xi'' - \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{|\xi''|} \sin(2\pi L_1 \xi'') \sin(2\pi \xi'' x'') d\xi'' \right) \quad (\text{B.41})$$

$$= \frac{D_0A}{2\pi^2 L_1 (L_1 + L_2)} \left(\int_0^{\infty} \frac{1}{\xi''} (1 - \cos(2\pi L_1 \xi'')) \cos(2\pi \xi'' x'') d\xi'' - \int_0^{\infty} \frac{1}{\xi''} \sin(2\pi L_1 \xi'') \sin(2\pi \xi'' x'') d\xi'' \right). \quad (\text{B.42})$$

Dabei wurde die Euler'sche Formel benutzt, sowie die Tatsache, daß die gemischten Terme $\sin(\dots\xi'')\cos(\dots\xi'')$ bei der Integration über ein symmetrisches Intervall wegfallen. Die beiden Integrale der letzten Gleichung sind tabelliert ([37] 3.786, 3.741). Einsetzen der Lösung ergibt:

$$P_1(x'', \theta) = \frac{D_0 A}{2\pi^2 L_1 (L_1 + L_2)} \left(\ln \frac{\sqrt{|4\pi^2 L_1^2 - 4\pi^2 x''^2|}}{2\pi |x''|} - \frac{1}{4} \ln \left(\frac{2\pi L_1 + 2\pi x''}{2\pi L_1 - 2\pi x''} \right)^2 \right) \quad (\text{B.43})$$

$$= \frac{D_0 A}{2\pi^2 L_1 (L_1 + L_2)} \ln \frac{|L_1 - x''|}{|x''|}. \quad (\text{B.44})$$

Analog kann mit dem zweiten Summanden in Gleichung B.39 verfahren werden. Insgesamt folgt das Ergebnis:

$$P(x'', \theta) = P_1(x'', \theta) + P_2(x'', \theta) \quad (\text{B.45})$$

$$= \frac{D_0 A}{2\pi^2 (L_1 + L_2)} \left(\frac{1}{L_1} \ln \frac{|L_1 - x''|}{|x''|} + \frac{1}{L_2} \ln \frac{|L_2 + x''|}{|x''|} \right). \quad (\text{B.46})$$

Anhang C

Berechnungen zur Optimierung

C.1 Beweis der Konvexität der Zielfunktion

Es ist für zwei beliebige Fluenzverteilungen Φ_a und Φ_b sowie für beliebige $\alpha \in [0, 1]$ zu zeigen, daß

$$F(\alpha\Phi_a + (1 - \alpha)\Phi_b) \leq \alpha F(\Phi_a) + (1 - \alpha)F(\Phi_b). \quad (\text{C.1})$$

Gemäß Gleichung 3.25 läßt sich die Zielfunktion F als gewichtete Summe mit den nicht-negativen Wichtungsfaktoren W_j^S bzw. W_j^T darstellen. Nun ist die gewichtete Summe konvexer Terme mit nicht-negativen Wichtungsfaktoren stets konvex [8]. Es reicht also aus, zu zeigen, daß jeder der quadratischen Terme der Zielfunktion konvex ist. Beginnen wir mit den Termen der Form $F_j^S(\Phi) := [D_j^S - D_j(\Phi)]_+^2$:

$$F_j^S(\alpha\Phi_a + (1 - \alpha)\Phi_b) = [D_j^S - D_j(\alpha\Phi_a + (1 - \alpha)\Phi_b)]_+^2 \quad (\text{C.2})$$

$$= [D_j^S - \alpha D_j(\Phi_a) - (1 - \alpha)D_j(\Phi_b)]_+^2 \quad (\text{C.3})$$

$$= [\alpha(D_j^S - D_j(\Phi_a)) + (1 - \alpha)(D_j^S - D_j(\Phi_b))]_+^2. \quad (\text{C.4})$$

Der Schritt von Gleichung C.2 nach C.3 folgt direkt aus der Linearität der Abhängigkeit der Dosis von der Fluenz.

Im nun folgenden Schritt des Beweises wird die Konvexität von $[\cdot]_+$ ausgenutzt, d. h. die für beliebige a und b gültige Ungleichung

$$[\alpha a + (1 - \alpha)b]_+ \leq \alpha[a]_+ + (1 - \alpha)[b]_+. \quad (\text{C.5})$$

Um das zu zeigen, machen wir eine Fallunterscheidung: Falls a und b das gleiche Vorzeichen haben, so ist aufgrund der Definition von $[\cdot]_+$ in Gleichung 3.26 offensichtlich, daß das Gleichheitszeichen in C.5 gilt. Bei ungleichem Vorzeichen von a und b sei o.b.d.A. $a \geq 0$ und $b < 0$, und damit folgt $[\alpha a + (1 - \alpha)b]_+ \leq \alpha a = \alpha[a]_+ + (1 - \alpha)[b]_+$, womit C.5 bewiesen ist.

Es folgt demnach

$$F_j^S(\alpha\Phi_a + (1 - \alpha)\Phi_b) \leq \left(\alpha [D_j^S - D_j(\Phi_a)]_+ + (1 - \alpha) [D_j^S - D_j(\Phi_b)]_+ \right)^2. \quad (\text{C.6})$$

Der letzte Schritt des Beweises ist nun offensichtlich, wenn man die Konvexität der quadratischen Abbildung berücksichtigt. Zur Abkürzung wird

$$G := \alpha(1 - \alpha) \left([D_j^S - D_j(\Phi_a)]_+ - [D_j^S - D_j(\Phi_b)]_+ \right)^2 \geq 0 \quad (\text{C.7})$$

gesetzt. Damit ist

$$\begin{aligned} F_j^S(\alpha\Phi_a + (1 - \alpha)\Phi_b) &\leq \left(\alpha [D_j^S - D_j(\Phi_a)]_+ \right. \\ &\quad \left. + (1 - \alpha) [D_j^S - D_j(\Phi_b)]_+ \right)^2 + G - G \end{aligned} \quad (\text{C.8})$$

$$\begin{aligned} &= \alpha [D_j^S - D_j(\Phi_a)]_+^2 \\ &\quad + (1 - \alpha) [D_j^S - D_j(\Phi_b)]_+^2 - G \end{aligned} \quad (\text{C.9})$$

$$\leq \alpha F_j^S(\Phi_a) + (1 - \alpha) F_j^S(\Phi_b), \quad (\text{C.10})$$

was zu zeigen war. Der Beweis für die Terme der Form $F_j^T(\Phi) := [D_j(\Phi) - D_j^T]_+^2$ verläuft vollkommen analog.

Literaturverzeichnis

- [1] M. Abramowitz und I.A. Stegun (Hrsg.). *Handbook of mathematical functions*. Dover Publications, New York, 1972.
- [2] A. Ahnesjö. Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Medical Physics*, 16(4):577–592, 1989.
- [3] A. Ahnesjö, P. Andreo und A. Brahme. Calculation and application of point spread functions for treatment planning with high energy photon beams. *Acta Oncologica*, 26:49–56, 1987.
- [4] F.S. Antoine. Proton beam therapy – cost vs. benefit. *Journal of the National Cancer Institute*, 81(8):559–562, 1989.
- [5] H.H. Barrett. The Radon transform and its applications. In E. Wolf (Hrsg.), *Progress in optics XXI*. Elsevier Science Publishers B.V., 1984.
- [6] N.H. Barth. An inverse problem in radiation therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 18:425–431, 1990.
- [7] H.-P. Beck-Bornholdt, M. Baumann, T. Herrmann, M. Molls, R. Sauer und K.R. Trott. Probleme der Strahlentherapie in Deutschland nach den jüngsten Ereignissen in Hamburg. *Strahlentherapie und Onkologie*, 170(8):486–494, 1994.
- [8] D.P. Bertsekas und J.N. Tsitsiklis. *Parallel and distributed computation*. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1989.
- [9] G.D. Birkhoff. On drawings composed of uniform straight lines. *Journ. de Math.*, 19(3):221–236, 1940.
- [10] N. Bleehen. *Proceedings of the 5th European Conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing*. ECCO, London, 1989.
- [11] H.G. Blosser. Compact superconducting synchrocyclotron systems for proton therapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, B40/41:1326–1330, 1989.

- [12] D.E. Bonnett. Current developments in proton therapy: a review. *Physics in Medicine and Biology*, 38:1371–1392, 1993.
- [13] C.C. Boring, T.S. Squires und T. Tong. Cancer statistics, 1993. *CA – A Cancer Journal for Clinicians*, 43(1):7–26, 1993.
- [14] T. Bortfeld. *Neue Methoden zur Lösung des inversen Problems der Strahlentherapieplanung*. Dissertation, Universität Heidelberg, 1990.
- [15] T. Bortfeld, A.L. Boyer, W. Schlegel, D.L. Kahler und T.J. Waldron. Realization and verification of three-dimensional conformal radiotherapy with modulated fields. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 30(4):899–908, 1994.
- [16] T. Bortfeld, J. Bürkelbach, R. Boesecke und W. Schlegel. Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 35:1423–1434, 1990.
- [17] T. Bortfeld und W. Schlegel. Optimization of beam orientations in radiation therapy: some theoretical considerations. *Physics in Medicine and Biology*, 38:291–304, 1993.
- [18] T. Bortfeld, W. Schlegel und B. Rhein. Decomposition of pencil beam kernels for fast dose calculations in three-dimensional treatment planning. *Medical Physics*, 20(2):311–318, 1993.
- [19] T.R. Bortfeld, D.L. Kahler, T.J. Waldron und A.L. Boyer. X-ray field compensation with multileaf collimators. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 28(3):723–730, 1994.
- [20] A. Boyer und E. Mok. A photon dose distribution model employing convolution calculations. *Medical Physics*, 12(2):169–177, 1985.
- [21] A. Brahme, J. Eenmaa, S. Lindbäck, A. Montelius und P. Wootton. Neutron beam characteristics from 50 MeV protons on beryllium using a continuously variable multi-leaf collimator. *Radiotherapy and Oncology*, 1:65–76, 1983.
- [22] A. Brahme, J.E. Roos und I. Lax. Solution of an integral equation in rotation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 27:1221–1229, 1982.
- [23] D.J. Brenner. Dose, volume, and tumor-control predictions in radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 26(1):171–179, 1993.
- [24] I.N. Bronstein und K.A. Semendjajew. *Taschenbuch der Mathematik*. BSB B.G. Teubner Verlagsgesellschaft, Leipzig, 19. Auflage, 1979.
- [25] C. Burman, G.J. Kutcher, B. Emami und M. Goitein. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 21:123–135, 1991.

- [26] M.P. Carol et al. An automated 3-D treatment planning and implementation system for optimized conformal therapy. Medical Equipment Development Company Inc., 1992.
- [27] Y. Censor, M.D. Altschuler und W.D. Powlis. A computational solution of the inverse problem in radiation-therapy treatment planning. *Appl. Math. Comput.*, 25:57–87, 1988.
- [28] D.J. Convery und M.E. Rosenbloom. The generation of intensity-modulated fields for conformal radiotherapy by dynamic collimation. *Physics in Medicine and Biology*, 37(6):1359–1374, 1992.
- [29] A.M. Cormack und R.A. Cormack. A problem in rotation therapy with x-rays: dose distributions with an axis of symmetry. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 13:1921–1925, 1987.
- [30] V.T. De Vita. Progress in cancer management. *Cancer*, 51:2401–2409, 1983.
- [31] V.F. Dem'yanov und V.N. Malozemov. *Introduction to minimax*. Dover Publications, Inc., Mineola, NY, 1990.
- [32] A. Djordjevich, D.J. Bonham, E.M.A. Hussein, J.W. Andrew und M.E. Hale. Optimal design of radiation compensators. *Medical Physics*, 17:397–404, 1990.
- [33] B. Emami, J. Lyman, A. Brown, L. Coia, M. Goitein, J.E. Munzenrieder, B. Shank, L.J. Solin und M. Wesson. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 21:109–122, 1991.
- [34] O. Ésik, T. Bortfeld, R. Bendl, G. Németh und W. Schlegel. Inverse radiation treatment planning with dynamic multileaf collimation for a concave-convex target volume in the cervical and upper mediastinal regions. *Radiotherapy and Oncology*, 1995. Zur Veröffentlichung eingereicht.
- [35] R.D. Evans. *The atomic nucleus*. Robert E. Krieger Publishing, Malabar, Florida, 1982. Reprint.
- [36] D. Gabel. Present status and perspectives of boron neutron capture therapy. *Radiotherapy and Oncology*, 30:199–205, 1994.
- [37] I.S. Gradshteyn und I.M. Ryzhik. *Table of integrals, series and products*. Academic Press, San Diego, 1980. Corrected and enlarged edition.
- [38] E. Grusell, A. Montelius, A. Brahme, Göran Rikner und K. Russell. A general solution to charged particle beam flattening using an optimized dual-scattering-foil technique, with application to proton therapy beams. *Physics in Medicine and Biology*, 39:2201–2216, 1994.

- [39] GSI-Report 93-23: Einrichtung einer experimentellen Strahlentherapie bei der Gesellschaft für Schwerionenforschung Darmstadt. GSI, Darmstadt, Mai 1993.
- [40] A. Gustafsson, B.K. Lind und A. Brahme. A generalized pencil beam algorithm for optimization of radiation therapy. *Medical Physics*, 21(3):343–356, 1994.
- [41] Y. Hirao, H. Ogawa, S. Yamada, Y. Sato, T. Yamada, K. Sato, A. Itano, M. Kanazawa, K. Noda, K. Kawachi, T. Kanai, T. Kohno, M. Sudou, S. Minohara, A. Kitagawa, F. Soga, E. Takada, S. Watanabe, K. Endo, M. Kumada und S. Matsumoto. Heavy ion synchrotron for medical use – HIMAC project at NIRS-Japan. *Nuclear Physics*, A538:541–550, 1992.
- [42] T. Holmes und T.R. Mackie. A unified approach to the optimization of brachytherapy and external beam therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 20:859–873, 1991.
- [43] T. Holmes und T.R. Mackie. A filtered backprojection dose calculation method for inverse treatment planning. *Medical Physics*, 21(2):303–313, 1994.
- [44] ICRU Report 33: Radiation quantities and units. Bethesda, Maryland, USA, 1980.
- [45] ICRU Report 50: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland, USA, 1993.
- [46] H.E. Johns und J.R. Cunningham. *The Physics of Radiology*. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, USA, 4. Auflage, 1983.
- [47] Y. Jongen, A. Laisne und G. Lannoye. . In P. Marin und P. Mandrillon (Hrsg.), *Proc. 2nd European Particle Accelerator Conference (Nice 1990)*, Seiten S97–S99, Gif-sur-Yvette, 1991. Editions Frontieres.
- [48] P. Källman, B. Lind, A. Eklöf und A. Brahme. Shaping of arbitrary dose distributions by dynamic multi leaf collimation. *Physics in Medicine and Biology*, 33(11):1291–1300, 1988.
- [49] P. Källman, B.K. Lind und A. Brahme. An algorithm for maximizing the probability of complication-free tumour control in radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 37:871–890, 1992.
- [50] C.J. Karzmark. Advances in linear accelerator design for radiotherapy. *Medical Physics*, 11(2):105–128, 1984.
- [51] F.M. Khan. *The physics of radiation therapy*. Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 1984.

- [52] J. Kiefer. *Biological radiation effects*. Springer Verlag, 1. Auflage, 1990.
- [53] A.M. Koehler, R.J. Schneider und J.M. Sisterson. Range modulators for protons and heavy ions. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, 131:437–440, 1975.
- [54] A.M. Koehler, R.J. Schneider und J.M. Sisterson. Flattening of proton dose distributions for large field radiotherapy. *Medical Physics*, 4:297–301, 1977.
- [55] G.J. Kutcher und C. Burman. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 16:1623–1630, 1989.
- [56] G.J. Kutcher, C. Burman, L. Brewster, M. Goitein und R. Mohan. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 21:137–146, 1991.
- [57] S.A. Leibel, C.C. Ling, G.J. Kutcher, R. Mohan, C. Cordon-Cordo und Z. Fuks. The biological basis for conformal three-dimensional radiation therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 21(3):805–811, 1991.
- [58] G. Leunens, J. Menten, J. Weltens, C. and Verstraete und E. van der Schueren. Quality assessment of medical decision making in radiation oncology: variability in target volume delineation for brain tumors. *Radiotherapy and Oncology*, 29:169–175, 1993.
- [59] A.S. Lichter und T.S. Lawrence. Recent advances in radiation oncology. *N. Eng. J. Med.*, 332(6):371–379, 1995.
- [60] B.K. Lind. Properties of an algorithm for solving the inverse problem in radiation therapy. *Inverse Problems*, 6:415–426, 1990.
- [61] A. Lomax. Persönliche Mitteilung.
- [62] J.T. Lyman. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat. Res.*, 104:13–19, 1985.
- [63] J.T. Lyman und A.B. Wolbarst. Optimization of radiation therapy, IV: a dose-volume histogram reduction algorithm. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 17:433–436, 1989.
- [64] T.R. Mackie, T. Holmes, S. Swerdloff, P. Reckwerdt, J.O. Deasy, J. Yang, B. Palwal und T. Kinsella. Tomotherapy: A new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Medical Physics*, 20(6):1709–1719, 1993.

- [65] T.R. Mackie, J.W. Scrimger und J.J. Battista. A convolution method of calculating dose for 15-MV X ray. *Medical Physics*, 12(2):188–196, 1985.
- [66] G.S. Mageras, R. Mohan, C. Burman, G.D. Barest und G.J. Kutcher. Compensators for three-dimensional treatment planning. *Medical Physics*, 18(2):133–140, 1991.
- [67] M. Menke. *Optische Erfassung und biophysikalische Bewertung von Patientenbewegungen und -fehlpositionierungen in der fraktionierten Strahlentherapie*. Dissertation, Universität Heidelberg, 1993.
- [68] B.A. Miller, L.A.G. Ries, B.F. Hankey, C.L. Korsay und B.K. Edwards. *Cancer statistics review: 1973-1989*. National Cancer Institute, Bethesda, USA, 1992. NIH Publ. 92-2789.
- [69] R.B. Miller. Compact linac system design consideration for the University of Wisconsin tomotherapy project. Specification from Titan Advanced Innovation Technologies Inc., 1993.
- [70] A. Nahum und D.M. Tait. Maximising control by customized dose prescription for pelvic tumors. In A. Breit (Hrsg.), *ART91 – Tumor Response Monitoring and Treatment Planning*, Seiten 425–431, Berlin Heidelberg, 1992. Springer Verlag.
- [71] A. Niemierko und M. Goitein. Calculation of normal tissue complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissues with a critical element architecture. *Radiotherapy and Oncology*, 20:166–176, 1991.
- [72] M.A. O’Neill. Faster than fast Fourier. *BYTE*, Seiten 293–300, April 1988.
- [73] E. Pedroni, R. Bacher, H. Blattmann, T. Böhringer, A. Coray, A. Lomax, S. Lin, G. Munkel, S. Scheib, U. Schneider und A. Tourovsky. The 200-MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: Conceptual design and practical realization. *Medical Physics*, 22(1):37–53, 1995.
- [74] M.H. Phillips, E. Pedroni, H. Blattmann, T. Boehringer, A. Coray und S. Scheib. Effects of respiratory motion on dose uniformity with a charged particle scanning method. *Physics in Medicine and Biology*, 37:223–234, 1992.
- [75] J. Pijpelink, K. van den Tempel und R. Hamers. A pencil beam algorithm for photon beam calculations. In A.R. Hounsell, J.M Wilkinson und P.C. Williams (Hrsg.), *XIth International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy*. ICCR, 1994.
- [76] W.H. Press, B.P. Flannery, S.A. Teukolsky und W.T Vetterling. *Numerical Recipes in C*. Cambridge University Press, Cambridge, 2. Auflage, 1992.

- [77] J. Pross. *Modellbasierte Segmentierung von Risikoorganen des Kopfbereichs für die 3D-Bestrahlungsplanung*. Dissertation, Universität Heidelberg, 1994.
- [78] M.R. Raju. *Heavy particle radiotherapy*. Academic Press, New York, 1980.
- [79] C. Raphael. Mathematical modelling of objectives in radiation therapy treatment planning. *Physics in Medicine and Biology*, 37:1293–1312, 1992.
- [80] L.R. Schad, R. Boesecke, W. Schlegel, G.H. Hartmann und V. Sturm. Three-dimensional image correlation of CT, MR, and PET studies in radiotherapy of brain tumors. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 11(6):948–954, 1987.
- [81] S. Scheib. *Spot-Scanning mit Protonen: Experimentelle Resultate und Therapieplanung*. Dissertation, ETH Zürich, 1993.
- [82] H.R. Schinz. *Sechzig Jahre medizinische Radiologie*, Seiten 148–198. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1959.
- [83] W. Schlegel, 1988. Persönliche Mitteilung.
- [84] W. Schlegel, O. Pastyr, T. Bortfeld, G. Becker, L. Schad, G. Gademann und W.J. Lorenz. Computer systems and mechanical tools for stereotactically guided conformation therapy with linear accelerators. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 24:781–787, 1992.
- [85] E.W. Schpolski. *Atomphysik*, Band 2. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 10. Auflage, 1972.
- [86] T.E. Schultheiss, C.G. Orton und R.A. Peck. Models in radiotherapy: volume effects. *Medical Physics*, 10:410–415, 1983.
- [87] C. Schulze, T. Bortfeld, B. Rhein, A. Hoess und W. Schlegel. Consideration of inhomogeneities in photon beam dose calculation by the scaled kernel superposition method and its importance for clinical practice. In A.R. Hounsell, J.M. Wilkinson und P.C. Williams (Hrsg.), *XIth International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy*. ICCR, 1994.
- [88] R.L. Siddon. Fast calculation of the exact radiological path for a three-dimensional CT array. *Medical Physics*, 12(2):252–255, 1985.
- [89] J.M. Sisterson. Overview of proton beam applications in therapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, B45:718–723, 1990.
- [90] J.M. Sisterson, E. Cascio, A.M. Koehler und K.N. Johnson. Proton beam therapy: reliability of the synchrocyclotron at the Harvard Cyclotron Laboratory. *Physics in Medicine and Biology*, 36:285–290, 1991.

- [91] J.M. Sisterson (Hrsg.). Particles 15, 1995.
- [92] J.M. Slater, J.O. Archambeau, D.W. Miller, M.I. Notarius, W. Preston und J.D. Slater. The proton treatment center at Loma Linda university medical center: rationale for and description of its development. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 22(2):383–389, 1992.
- [93] S. Söderström und A. Brahme. Selection of suitable beam orientations in radiation therapy using entropy and Fourier transform measures. *Physics in Medicine and Biology*, 37:911–924, 1992.
- [94] S. Söderström und A. Brahme. Optimization of the dose delivery in a few field techniques using radiobiological objective functions. *Medical Physics*, 20(4):1201–1210, 1993.
- [95] S.V. Spirou und C.S. Chui. Generation of arbitrary intensity profiles by dynamic jaws or multileaf collimators. *Medical Physics*, 21(7):1031–1041, 1994.
- [96] J. Stein, T. Bortfeld, B. Dörschel und W. Schlegel. Dynamic x-ray compensation for conformal radiotherapy by means of multi-leaf collimation. *Radiotherapy and Oncology*, 32:163–173, 1994.
- [97] R.S. Stone. Neutron therapy and specific ionization. *Am. J. Roentgenol.*, 59:771, 1948.
- [98] H.D. Suit. Potential for improving survival rates for the cancer patient by increasing the efficacy of treatment of the primary lesion. *Cancer*, 50:1227–1234, 1982.
- [99] R. Svensson, P. Källman und A. Brahme. An analytical solution for the dynamic control of multileaf collimators. *Physics in Medicine and Biology*, 39:37–61, 1994.
- [100] H. Tatsuzaki, M.M. Urie und C.G. Willett. 3-D comparative study of proton vs. x-ray radiation therapy for rectal cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 22(2):369–374, 1992.
- [101] H.D. Thames und J.H. Hendry. *Fractionation in Radiotherapy*. Taylor and Francis, London, 1987.
- [102] C.A. Tobias, J.E. Roberts, J.H. Lawrence, V.A. Low-Beer, H.O. Anger, J.L. Born, R. McCombs und C. Huggins. Irradiation hypophysectomy and related studies using 340 MeV protons and 190 MeV deuterons. *Peaceful Uses of Atomic Energy*, 10:95–96, 1956.
- [103] O. Tretiak und C. Metz. The exponential Radon transform. *SIAM J. Appl. Math.*, 39(2):341–354, 1980.

- [104] W. Ulmer und D. Harder. A triple gaussian pencil beam model for photon beam treatment planning. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 5(1):25–30, 1995.
- [105] R.C. Urtasun. Does improved depth dose characteristics and treatment planning correlate with a gain in therapeutic results? Evidence from past clinical experience using conventional radiation sources. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 22:235–239, 1991.
- [106] J.P.C. van Santvoort und H. Huizenga. Requirements for the application of radiation therapy techniques based on inverse planning. Unveröffentlicht, 1990.
- [107] A. Wambersie. Fast neutron therapy at the end of 1988 – a survey of the clinical data. *Strahlenther. Onkol.*, 166(1):52–60, 1990.
- [108] A. Wambersie, V. Gregoire und J.-M. Brucher. Potential gain of proton (and heavy ion) beams for brain tumors in children. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 22(2):275–286, 1992.
- [109] X.-H. Wang, R. Mohan, A. Jackson, S.A. Leibel, Z. Fuks und C.C. Ling. Optimization of intensity-modulated 3D conformal treatment plans based on biological indices. *Radiotherapy and Oncology*, 1995. Zur Veröffentlichung eingereicht.
- [110] T. Waschek, M. van Kampen, S. Levegrün, R. Engenhardt, G. Gademann, A. Höss, G. Sroka-Perez und W. Schlegel. A new method of target volume definition for 3D radiotherapy treatment planning based on fuzzy logic. *Br. J. Radiol.*, 1995. submitted.
- [111] S. Webb. Optimisation of conformal radiotherapy dose distributions by simulated annealing. *Physics in Medicine and Biology*, 34(10):1349–1370, 1989.
- [112] S. Webb. *The Physics of Three-Dimensional Radiation Therapy*. IOP Publishing Ltd., 1993.
- [113] S. Webb. Optimum parameters in a model for tumour control probability including interpatient heterogeneity. *Physics in Medicine and Biology*, 39:1895–1914, 1994.
- [114] S. Webb und A. Nahum. A model for calculating tumor control probability in radiotherapy including effects of inhomogeneous distribution of dose and clonogenic cell density. *Physics in Medicine and Biology*, 38:653–666, 1993.
- [115] R.R. Wilson. Radiological use of fast protons. *Radiology*, 47:487–491, 1946.
- [116] D.C. Youla und H. Webb. Image restoration by the method of convex projections. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 1:81–94, 1982.

- [117] Y. Zhu und A. Boyer. X-ray dose computations in heterogeneous media using 3-dimensional FFT convolution. *Physics in Medicine and Biology*, 35(3):351–368, 1990.

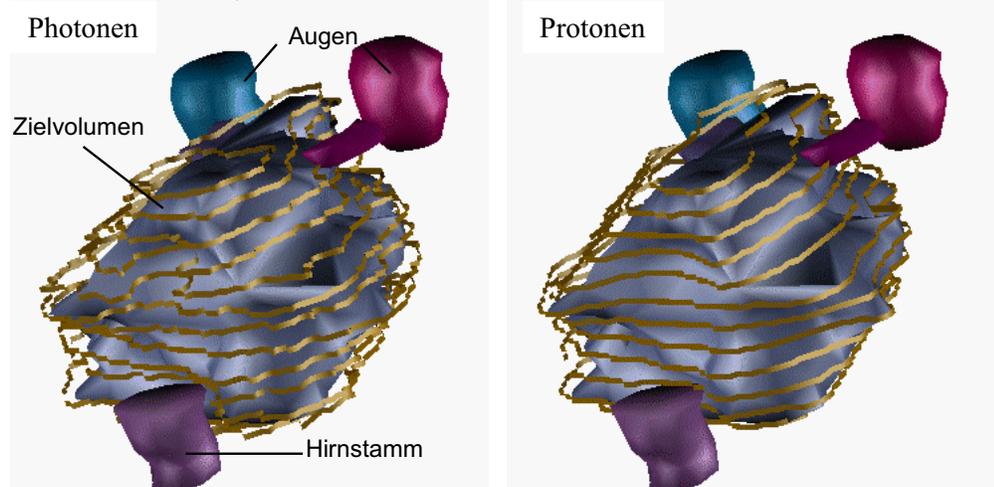
Erläuterungen zu den nachfolgenden Abbildungen

Bei den Farabbildungen auf den folgenden Seiten handelt es sich um Visualisierungen von optimierten Dosisverteilungen der in Kapitel 5 beschriebenen Vergleichsstudie. In (a) sind jeweils Oberflächendarstellungen des Zielvolumens und der Risikoorgane zu sehen. Das Zielvolumen ist grau dargestellt, die wichtigsten Risikoorgane in rötlicher Farbe. Die goldfarbenen Bänder markieren die 80%-Isodosis (80% der Maximaldosis) und umschließen den Bereich der therapeutisch wirksamen Dosis.

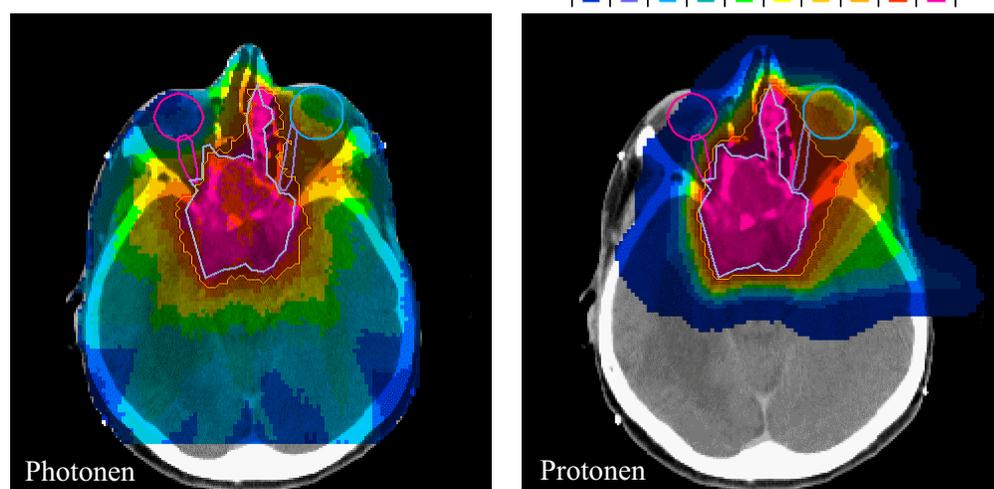
In (b) und (c) sind die farblich visualisierten Dosisverteilungen als Überlagerungsbilder (“color-wash”) auf zweidimensionalen transversalen bzw. sagittal (seitlich) rekonstruierten CT-Schichtbildern dargestellt. Das der jeweiligen Farbe zugeordnete Dosisintervall kann der Farbskala entnommen werden. Die Angaben sind in % der Maximaldosis. In der transversalen Schicht sind die Ränder des Zielvolumens und der Risikoorgane als Konturlinien mit den gleichen Farben wie in der 3-D-Darstellung markiert. In der sagittalen Schicht werden die entsprechenden Ränder durch kleine Kreise repräsentiert. Es ist zu beachten, daß die transversalen Schichtbilder einer Blickrichtung vom Fuß zum Kopf des Patienten entsprechen. Daher ist beispielsweise das rechte Auge des Patienten auf der linken Seite der transversalen Schicht zu finden. Eine Ausnahme stellt Abbildung F2 dar – hier ist die transversale Schicht gegenüber den anderen Abbildungen seitenverkehrt.

Abb. F1

(a) 3-D-Darstellung der 80%-Isodosis



(b) Dosisverteilung in transversaler Schicht



(c) Dosisverteilung in sagittaler Schicht

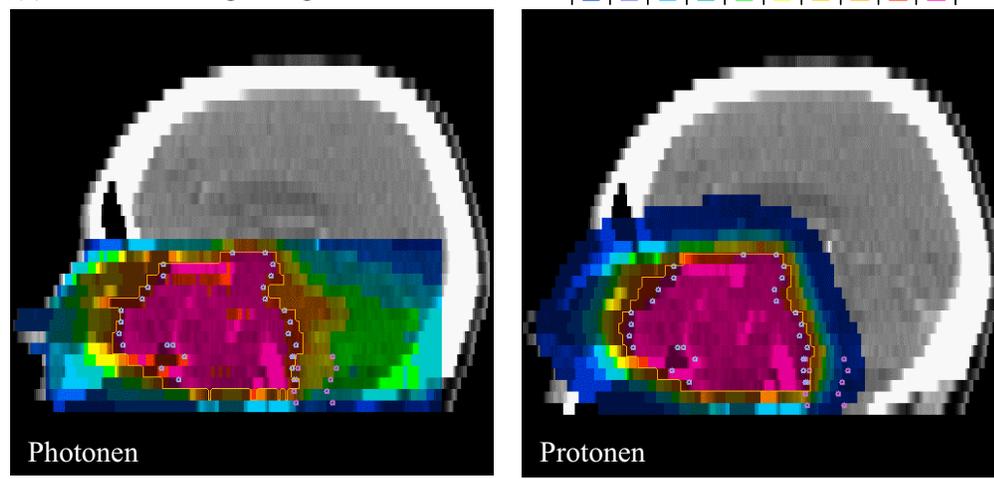
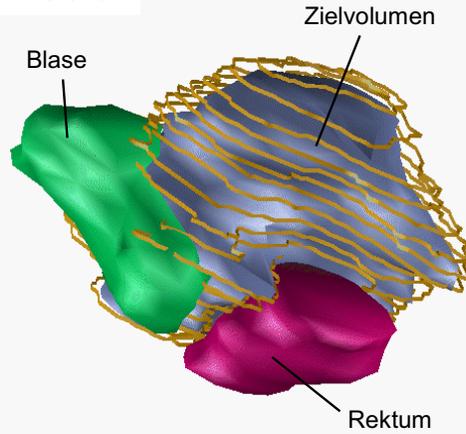


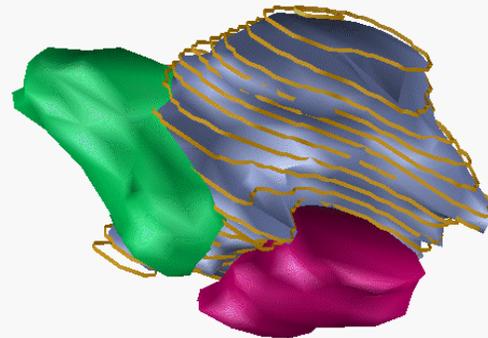
Abb. F2

(a) 3-D-Darstellung der 80%-Isodosen

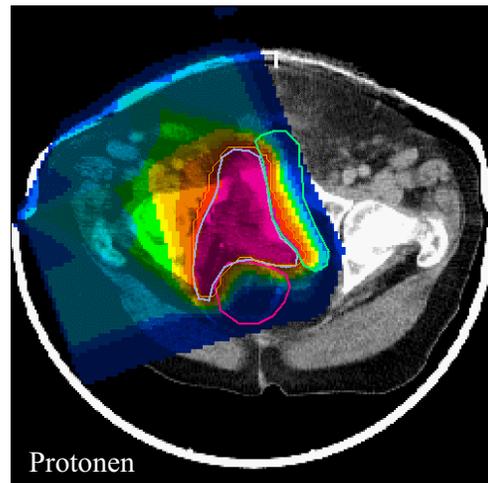
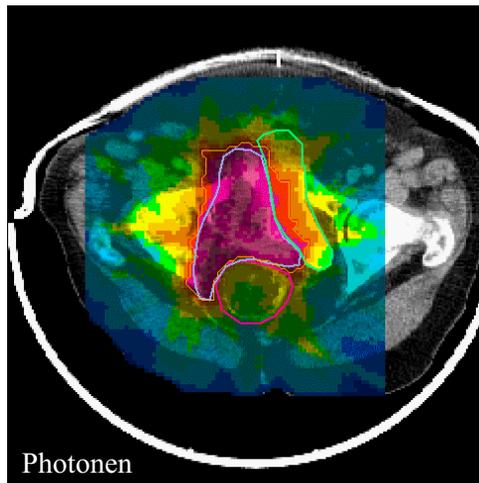
Photonen



Protonen



(b) Dosisverteilung in transversaler Schicht



(c) Dosisverteilung in sagittaler Schicht

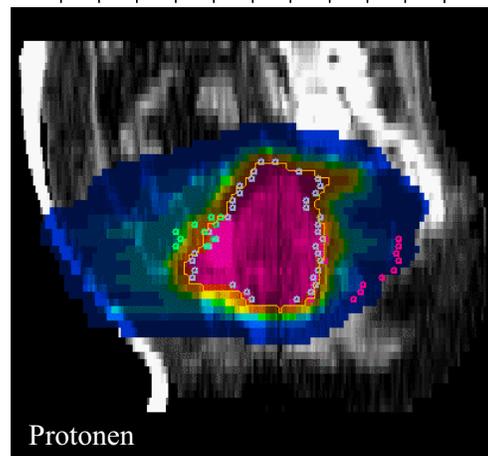
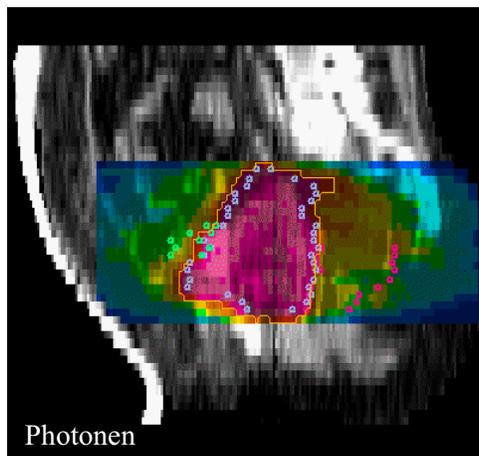
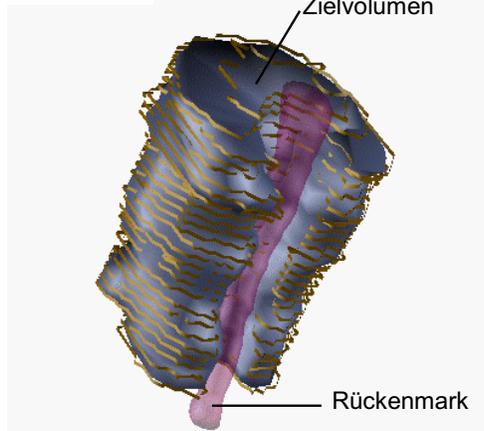


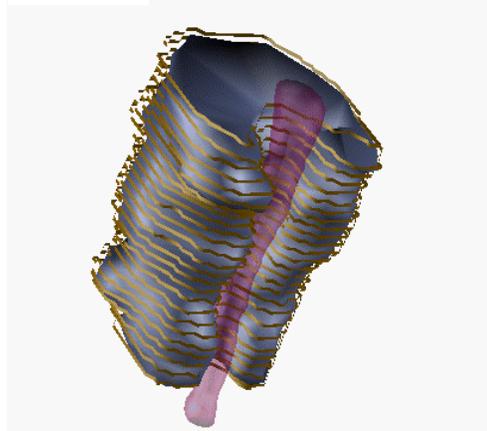
Abb. F3

(a) 3-D-Darstellung der 80%-Isodosis

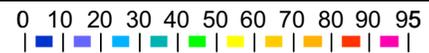
Photonen



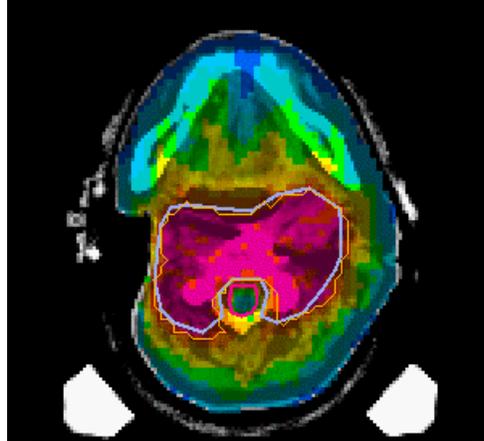
Protonen



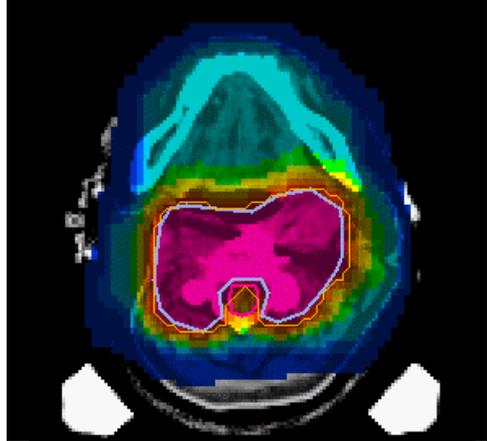
(b) Dosisverteilung in transversaler Schicht



Photonen



Protonen



(c) Dosisverteilung in sagittaler Schicht

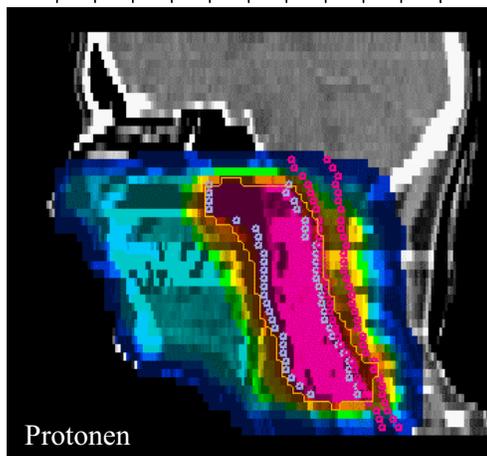
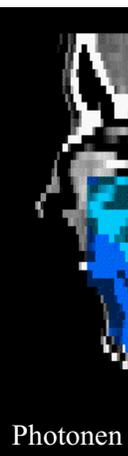
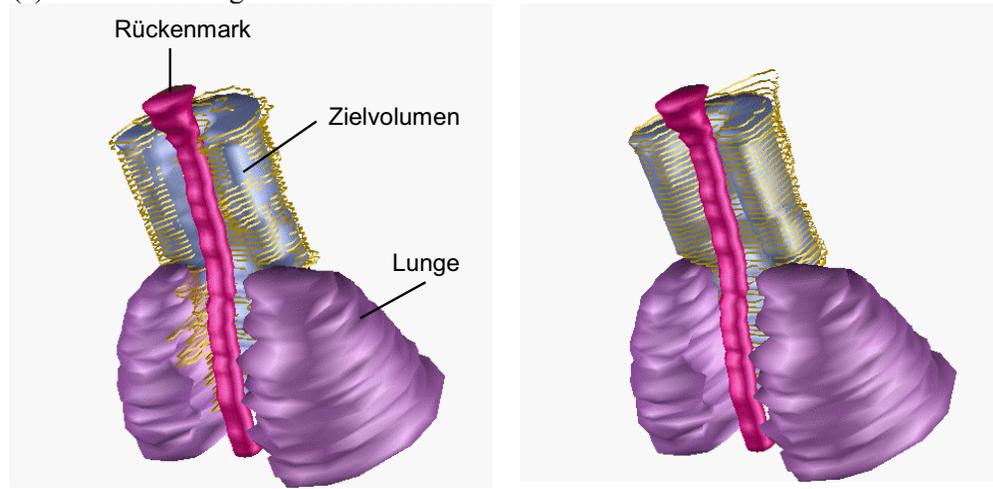
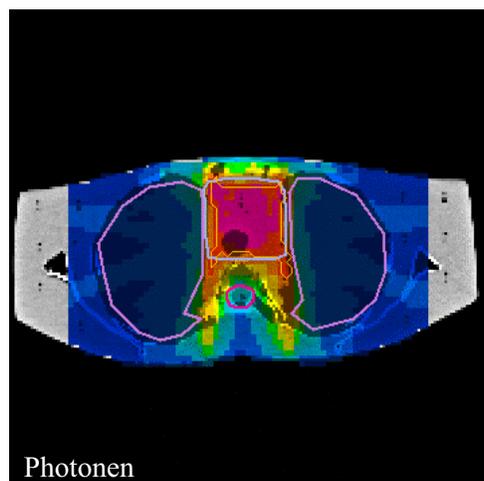
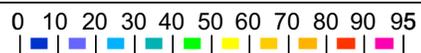


Abb. F4

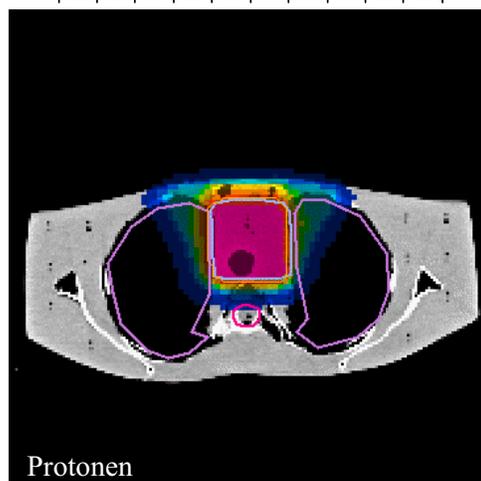
(a) 3-D-Darstellung der 80%-Isodosis



(b) Dosisverteilung in transversaler Schicht

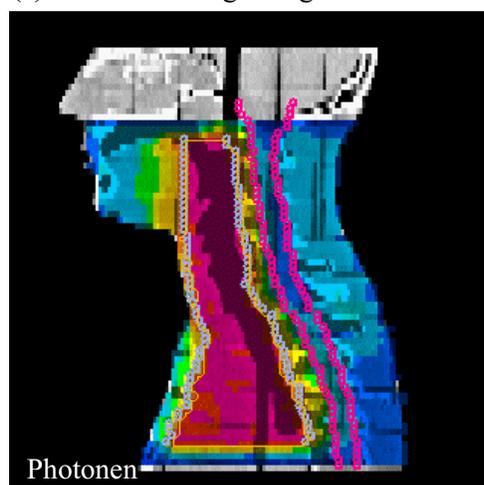


Photonen

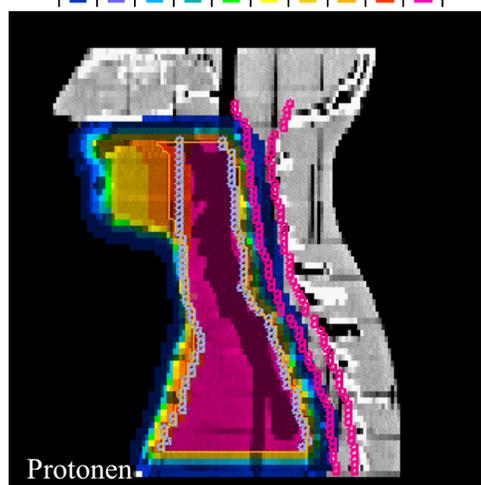


Protonen

(c) Dosisverteilung in sagittaler Schicht



Photonen



Protonen

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die auf die eine oder andere Weise zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonderen Dank schulde ich Prof. Dr. Wolfgang Schlegel für die Förderung, die er mir zuteil werden ließ. Ich danke ihm sowie allen jetzigen und früheren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern seiner Abteilung am DKFZ für die vielfältige Unterstützung und für die in meinen Augen beispielhafte freundschaftliche Arbeitsatmosphäre. Besonders danke ich Carsten Schulze für seine stete Hilfsbereitschaft, Dr. Markus Menke für seine motivierenden Beiträge (auch in den Kaffeepausen), Kay-Uwe Gardey in unserer Außenstelle in Vancouver für die prompte Reaktion auf alle E-Mail Anfragen, Jörg Stein für das Einbringen seines Organisationstalentes (was werden wir nur nächstes Jahr machen?), Herrn W. Müller und Steffen Seeber für ihre Orientierungshilfe im Computer-Dschungel, Angelika Höss und Dr. Rolf Bendl für die virtuose Betreuung und Entwicklung des VIRTUOS-Programms, mit dem die Farbabbildungen erstellt wurden, sowie Silvia Handlos, Dr. Jürgen Pross, Dr. Sabine Levegrün, Konrad Preiser, Dr. Christine Dykstra, Dr. Karl-Heinz Grosser, Frau Berend, ...

Mein besonderer Dank gilt auch den Mitarbeitern der Abteilung Radiation Physics am M.D. Anderson Cancer Center in Houston, die mir meinen Forschungsaufenthalt dort so angenehm gestaltet haben. Insbesondere danke ich Prof. Dr. Art Boyer für seine motivierende wissenschaftliche Kreativität, Stanley W. Bujnowski für die computertechnische Unterstützung, die Einweisung in die Geheimnisse des Baseballs und vieles mehr, Darrell Kachilla, Dr. Darren Kahler und Tim Waldron für seine unermüdliche Bereitschaft, wenn es um die Hilfe bei den nächtlichen Messungen ging. Dank auch an Prof. Dr. Radhe Mohan für die Ermöglichung interessanter wissenschaftlicher und kultureller Erfahrungen in einem Sommer in New York.

Mein bester Dank richtet sich an meine Kolleginnen und Kollegen vom Paul Scherrer Institut in Villigen, Schweiz, insbesondere an Dr. Tony Lomax, für die fruchtbare Kooperation im Rahmen unserer Photonen-Protonen Vergleichsstudie. Dr. Dr. Jürgen Debus danke ich für die Hilfe bei medizinischen Fragestellungen. An dieser Stelle möchte ich mich auch bei Prof. Dr. J. Bille für die stete Unterstützung und bei Prof. Dr. W.J. Lorenz für die Schaffung eines produktiven Forschungsklimas am Forschungsschwerpunkt Radiologie des DKFZ bedanken.

Zu ganz besonderem Dank bin ich meiner Ina verpflichtet, die mich mit liebevoller Geduld und Verständnis unterstützt hat. Schließlich danke ich meinen Eltern, bei denen ich immer ein offenes Ohr und Interesse für meine Arbeit gefunden habe.