

Arbeit zur Erlangung des akademischen Grades
Master of Science

Untersuchungen zur Kombination von Brachy- und Röntgentherapie zur Behandlung von Augentumoren

Michelle Stroth
geboren in Mettingen

2022

Arbeitsgruppe Albrecht
Fakultät Physik
Technische Universität Dortmund

Erstgutachter: Prof. Dr. Johannes Albrecht
Zweitgutachter: Dr. Dirk Flühs
Abgabedatum: 13. September 2022

Kurzfassung

Die Brachytherapie mit Ruthenium-106 Applikatoren stellt für intraokulare Tumoren mit einer Apexhöhe über 6 mm aufgrund der unzureichenden Bestrahlung der Tumorspitze eine Kontraindikation dar. Im Rahmen dieser Arbeit wird ein integriertes Konzept, das die Kombination der Brachytherapie mit externer Röntgenbestrahlung beinhaltet, zur Behandlung intraokularer Tumoren untersucht. Hierfür wird die kombinierte Therapiemodalität anhand von Patientenfällen, die bereits mit einem Ruthenium-Applikator bestrahlt wurden, simuliert und die Gewichtung der Strahlungsquellen mittels einer Optimierung durch die differentielle Evolution angepasst, sodass die Dosis in den Risikostrukturen minimiert wird. Der Vergleich der Dosis-Volumen-Histogramme der kombinierten Therapieform mit den Dosis-Volumen-Histogrammen der Brachytherapie bestätigt die Vorteile der Integration der externen Röntgenbestrahlung in die Brachytherapie mit dem Ruthenium-106 Applikator in Bezug auf den Schutz der Risikostrukturen und die Homogenität des Dosisprofils im Tumor. Des Weiteren werden als Grundlage für experimentelle Untersuchungen der kombinierten Therapiemodalität die Unsicherheiten der Absolutkalibrierung eines Szintillationsdetektors untersucht. Die Messungen liefern erste Hinweise auf die Ursachen der Unsicherheiten, es werden jedoch detaillierte Analysen mit höherer statistischer Aussagekraft benötigt, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Abstract

Brachytherapy with Ru-106 eye applicators is contraindicated for intraocular tumors with an apex height above 6 mm due to insufficient irradiation of the tumor apex. In this work, an integrated concept, consisting of brachytherapy with external X-ray irradiation, is investigated for the treatment of intraocular tumors. For this purpose, the combined therapy modality is simulated using patient cases, which were already irradiated with a ruthenium applicator, and the weights of the radiation sources are adjusted by using optimization through differential evolution so that the dose to the structures at risk is minimized. Comparison of the dose-volume histograms of the combined form of therapy with the dose-volume histograms of brachytherapy only, confirms the advantages of integrating external X-ray irradiation using the ruthenium-106 applicator in terms of protection of the structures at risk and homogeneity of the dose profile in the tumor. Furthermore, as a basis for experimental studies of the combined therapy modality, the uncertainties of the absolute calibration of a scintillation detector are investigated. The measurements provide initial indications of the causes of the uncertainties, but detailed analyses with higher statistical power are needed to confirm the results.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Theoretischer Hintergrund	3
2.1	Brachytherapie mit dem ^{106}Ru -Applikator	3
2.2	Das Konzept der kombinierten Therapieform	8
2.3	Die Röntgenquelle	9
2.4	Physikalische Grundlagen	12
3	Angewandte Methoden und Software	16
3.1	Der Szintillationsdetektor	16
3.2	Die Kalibrierung	17
3.3	Aufbau und Ablauf der Messungen	19
3.4	Monte-Carlo-Simulationen in Geant4	20
3.5	Modellierung der Therapiemodalitäten in Fusion360	22
3.6	Implementierung und Nutzung des Modells in Geant4	25
3.7	Optimierung des Dosis-Volumen-Histogramms	28
4	Ergebnisse der Messungen	32
4.1	Betrachtung der Absolutkalibrierfaktoren	32
4.2	Betrachtung der Ströme	35
5	Ergebnisse der Simulationen	39
5.1	Einfluss der Strahlrichtung auf die Tiefendosiskurven	39
5.2	Wahl der Optimierungsparameter	41
5.3	Betrachtung der Falldaten	47
6	Anwendung in der Klinik	58
7	Zusammenfassung und Ausblick	60
A	Anhang	62
	Literatur	68
	Danksagung	72

1 Einleitung

In Deutschland werden jährlich bis zu 1000 Fälle von Tumorerkrankungen des Auges diagnostiziert. Mit einer Inzidenz von 0,6 bis 0,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr, stellt das Aderhautmelanom die häufigste primäre Tumorart im Auge dar. Ein unbehandelter Verlauf kann aufgrund der potentiellen Metastasierung zum Tod führen. Zur Behandlung intraokularer Tumoren zählt die Brachytherapie zu den weltweit etablierten bulbuserhaltenden Therapieformen und ist am Universitätsklinikum Essen die dominierende Therapieoption [1, 2]. In Europa wird häufig auf die Bestrahlung mit dem Isotop Ruthenium-106 zurückgegriffen.

Bei größeren Tumoren mit einer Apexhöhe über 6 mm führt die Brachytherapie mit Ruthenium-106 Applikatoren jedoch zu einer unzureichenden Bestrahlung der Tumorspitze [3]. Auch die alternativen Therapieformen, wie die Protonentherapie oder die Bestrahlung mit dem Binuklid-Applikator [4] sind ebenfalls in einem Teil der Fälle kontraindiziert.

Zur Behandlung größerer intraokularer Tumoren wird in dieser Arbeit ein integriertes Konzept, das die Kombination der Brachytherapie mit einem ^{106}Ru -Applikator und externer Röntgenbestrahlung beinhaltet, untersucht.

Hierfür wird die kombinierte Therapiemodalität in dem Konstruktionsprogramm Fusion360 [5] modelliert und anhand von Falldatensätzen [6], in welchen die Patient:innen mit einem Ruthenium-106 Applikator behandelt wurden, mittels Monte-Carlo-Simulationen in Geant4 [7] simuliert. Die Ergebnisse der Simulationen werden in Dosis-Volumen-Histogrammen dargestellt.

Um den Nutzen der kombinierten Therapieform gegenüber der Brachytherapie zu untersuchen, wird die Vorstufe einer ersten Therapieplanung benötigt. Hiefür wird die Strahlung der verschiedenen Positionen der Röntgenquelle und des ^{106}Ru -Applikators unterschiedlich gewichtet. Für eine bestmögliche Bestrahlung werden die Gewichtungen mit Hilfe einer mit der differentiellen Evolution durchgeführten Optimierung angepasst, mit dem Ziel der Zerstörung des Tumorgewebes, während die Dosisbelastung in den Risikoorganen so gering wie möglich gehalten wird. Anhand des Vergleichs der Dosis-Volumen-Histogramme der Brachytherapie mit den Dosis-Volumen-Histogrammen der kombinierten Therapiemodalität wird die Bedeutung des integrierten Konzeptes zur Behandlung intraokularer Tumoren analysiert. Zur experimentellen Untersuchung der kombinierten Therapieform ist die Aufnahme von Tiefendosiskurven erforderlich. Hierfür soll ein Szintillationsdetektor verwendet werden, dessen absolute Kalibrierung zur Bestimmung der Dosisleistungen erforderlich

ist. Zur Analyse der Unsicherheiten der Absolutkalibrierung des Szintillationsdetektors werden in dieser Arbeit die einzelnen Parameter, die zur möglichen Unsicherheit beitragen können, untersucht. Hierfür werden für die Parameter, die bei den Absolutkalibrierungen gemessenen Ströme und die bestimmten Absolutkalibrierfaktoren betrachtet.

Zunächst wird in dieser Arbeit der theoretische Hintergrund mit den medizinischen und physikalischen Grundlagen zur Brachytherapie und der kombinierten Therapiemodalität mit dem Röntgentherapiegerät erläutert. Anschließend werden in Kapitel 3 die angewandten Methoden zur Messung der Unsicherheiten der Absolutkalibrierung des Szintillationsdetektors und der Ablauf der Software für die Modellierung, Simulation und Optimierung der kombinierten Therapiemodalität beschrieben. Die Ergebnisse der Messungen werden in Kapitel 4 ausgewertet, wobei der Fokus auf dem Vergleich der Absolutkalibrierfaktoren und der gemessenen Ströme liegt, um die Unsicherheiten der Absolutkalibrierung zu bestimmen. Darauf folgend werden in Kapitel 5 die Ergebnisse der Monte-Carlo-Simulationen vorgestellt. Hierbei wird auf die zur Optimierung der Gewichtungen der Strahlungsquellen verwendeten Parameter eingegangen und anschließend die Behandlung der intraokularen Tumoren mit der Brachytherapie anhand von Falldatensätzen mit der kombinierten Therapiemodalität verglichen. Darauf aufbauend wird in Kapitel 6 die Anwendung der kombinierten Therapieform in der klinischen Praxis diskutiert. Abschließend werden die Ergebnisse der Arbeit zusammengefasst und ein Ausblick auf weitere Untersuchungen gegeben.

Die vorliegende Arbeit ist Teil eines DFG-Projektes [8]. Das Projekt dient der Entwicklung der physikalisch-technischen Grundlagen eines integrierten Konzepts zur individuellen Behandlung intraokularer Tumoren.

2 Theoretischer Hintergrund

In diesem Kapitel werden die theoretischen Grundlagen dieser Arbeit erläutert. Dabei wird zunächst auf die Brachytherapie intraokularer Tumoren mit Ruthenium-106 Augenapplikatoren eingegangen. Anschließend folgt eine Beschreibung des in dieser Arbeit untersuchten Konzeptes der kombinierten Therapieform sowie des Aufbaus einer Röntgenröhre und des T-105 Röntgentherapiegerätes. Im letzten Abschnitt werden die physikalischen Grundlagen mit den Wechselwirkungen ionisierender Strahlung und der Energiedosis verdeutlicht.

2.1 Brachytherapie mit dem ^{106}Ru -Applikator

Die Brachytherapie, oder auch Kurzdistanz-Therapie, bezeichnet eine Therapieform, bei der die Strahlenquelle in minimalem Abstand zum Tumor platziert wird [9]. Im Folgenden werden die zum Verständnis der Arbeit erforderlichen medizinischen Hintergründe erläutert und die Ruthenium-106 Applikatoren vorgestellt.

2.1.1 Die Anatomie des menschlichen Auges

Das menschliche Auge ist ein hochpräzises Sinnesorgan, das die visuelle Wahrnehmung und damit die Orientierung in der Umwelt ermöglicht [10]. In dieser Arbeit wird das anatomisch approximierte Augenmodell aus [11] verwendet und erweitert. Zudem werden die Risikostrukturen, deren Position im Auge in Abbildung 2.1 dargestellt ist, in die Therapiebewertung einbezogen. Um die Bedeutung des Schutzes dieser Strukturen zu verdeutlichen, wird deren Funktion im Folgenden anhand der Informationen aus [12] erläutert:

Sclera: Bei der Sclera handelt es sich um die weiße, undurchsichtige Lederhaut, welche zusammen mit der Cornea die Außenhülle des Auges bildet und für die Stabilität und Form des Auges sorgt. Sie ist die äußerste der drei übereinander liegenden Schichten des Auges.

Cornea: Die Cornea ist die transparente Hornhaut des Auges und dient als optisches Fenster, das dem Menschen das Sehen ermöglicht. Sie hat den stärksten Anteil an der Gesamtbrechkraft des Auges und ist hoch empfindlich.

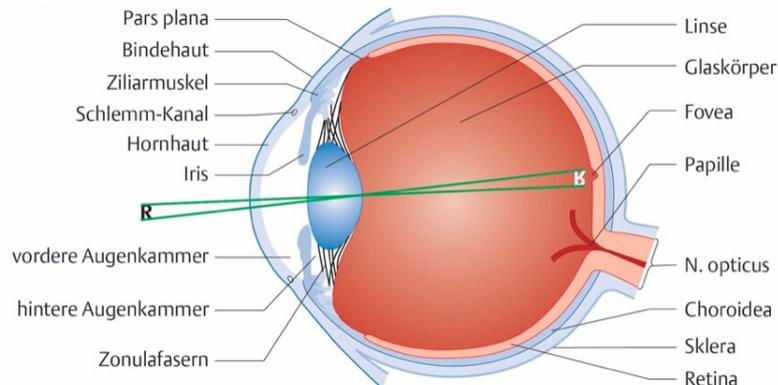


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung des menschlichen Auges [13].

Choroidea: Die Choroidea ist die mittlere Schicht, die den Augapfel umgibt. Sie enthält eine Vielzahl an Gefäßen und dient der Temperaturregulierung sowie der Nährstoffversorgung der Retina.

Retina: Bei der Retina handelt es sich um die innerste Schicht der drei übereinander liegenden Randstrukturen des Augapfels. Sie enthält die Neuronen und Photorezeptoren und wandelt die optischen Bildinformationen in neurale Impulse um, die für die visuelle Wahrnehmung an das Gehirn übermittelt werden.

Macula lutea: Das Zentrum der Netzhaut wird als Macula lutea bezeichnet. Sie enthält die **Fovea**, welche den Bereich des schärfsten Sehens kennzeichnet.

Glaskörper: Der Glaskörper ist eine gelartige Struktur, die zu 98 % aus Wasser besteht und eine bulbusstabilisierende Funktion einnimmt.

Linse: Die Linse ist ein bikonvexer Körper und fungiert als ein bedeutender Teil des dioptrischen Augenapparates, der zur Fokussierung der einfallenden Lichtstrahlen auf die Retina dient. Sie ergänzt den festen Brechkraftanteil der Cornea um den variablen Anteil der Gesamtbrechkraft des Auges.

Sehnerv: Der Sehnerv oder auch Nervus opticus verläuft von der Rückseite des Auges bis zum Chiasma opticum, der Sehnervkreuzung. Er stellt den ersten Teil der Sehbahn dar, die für die Übertragung der visuellen Information von der Retina bis zum visuellen Cortex des Gehirns zuständig ist.

Papille: Die Papille wird auch als blinder Fleck bezeichnet und stellt den intrabulbären Teil des Sehnervs dar. An dieser Stelle treten alle retinalen Nervenfasern in den Sehnerv aus und es sind keine Photorezeptoren vorhanden, weshalb die visuelle Wahrnehmung hier nicht möglich ist.

Pars plana: Die Pars plana bezeichnet den Bereich, in dem die Retina mit der Choroidea verwachsen ist. Sie gilt als gefäßarm und dient in der Chirurgie als Zugang, um die Strukturen im hinteren Augensegment ohne Gefährdung der umgebenden Strukturen zu erreichen [14].

2.1.2 Behandlung intraokularer Tumorerkrankungen

Bösartige Tumoren in der Netzhaut werden als Retinoblastome bezeichnet und überwiegend innerhalb der ersten zwei Lebensjahre diagnostiziert. Mit einer Inzidenz von ca. 60 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland, sind Retinoblastome die häufigsten intraokularen Tumoren bei Kindern. Im Erwachsenenalter ist das maligne Aderhautmelanom mit einer Inzidenz von etwa 0,6 bis 0,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner die häufigste intraokulare Tumorform. Diese Art von Tumor tritt vorwiegend ab dem 50. Lebensjahr auf [15].

Die initiale Symptomatik ist von der Lage des Tumors abhängig. Die Diagnostik erfolgt bei über 90% der intraokularen Tumoren der Erwachsenen mit Hilfe der Ophthalmoskopie [15]. Dabei handelt es sich um die Untersuchung des Augenhintergrundes unter Verwendung eines Augenspiegels. Die Fotografien des Augenhintergrundes werden als Fundusbilder bezeichnet [14]. In Abbildung 2.2 ist eine solche Aufnahme des Augenhintergrundes dargestellt. Zusätzlich zur Ophthalmoskopie wird auch die Sonographie zur Diagnostik eingesetzt. Mit Hilfe der Ultraschalldiagnostik kann die Lage des Tumors und die Apexhöhe quantifiziert werden [3].

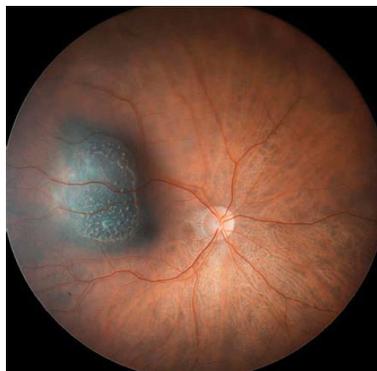


Abbildung 2.2: Aufnahme des Augenhintergrundes, die ein dunkel pigmentiertes Aderhautmelanom zeigt. Die Papille ist als kleinerer, weißlicher Kreis rechts neben dem Melanom zu erkennen [1].

Neben der chirurgischen Exzision, der Koagulation und der Bestrahlung mit Protonen, gehört die Brachytherapie zu den bulbuserhaltenden Therapieformen. Dabei kann in die Bestrahlung mit den ^{106}Ru -Applikatoren und den ^{125}I -Applikatoren

unterschieden werden. Die radioaktiven Applikatoren werden chirurgisch implantiert. Die Wahl eines geeigneten Modells bietet die Möglichkeit zur Aussparung extraokularer Strukturen [1]. Die Liegedauer des Applikators richtet sich nach seiner aktuellen Dosisleistung und nach der Größe des Tumors [3]. Im Sicherheitsraumkonzept des Universitätsklinikums Essen sind eine minimale Dosis von 130 Gy an der Tumorspitze festgelegt. Weiter wird eine minimale Sclerakontaktdosis von 700 Gy vorgeschrieben, wobei die Dosis aufgrund der Ausdehnung der Sclera in 0,5 mm zur Applikatoroberfläche betrachtet wird. Zum Schutz der Sclera wird die maximale Sclerakontaktdosis auf 1500 Gy begrenzt [16].

2.1.3 Der Ruthenium-Applikator

Als Strahlungsquellen für die Brachytherapie werden in dieser Arbeit die Ruthenium-106 Augenapplikatoren der Firma Eckert & Ziegler BEBIG GmbH betrachtet. Diese Applikatoren sind in der Regel indiziert für Tumoren bis zu einer Apexhöhe von 6,5 mm und damit Teil der Untersuchungen für das Kombinationskonzept aus Brachytherapie und externer Röntgenbestrahlung [3].

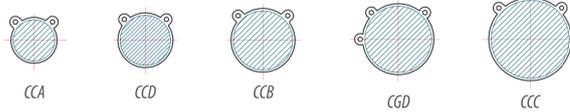
Insgesamt bietet der Hersteller derzeit 13 verschiedene Ausführungen der Applikatoren an, um die Behandlung in Abhängigkeit der Größe und Position des Tumors individualisieren zu können. Die Applikatoren sind gebogen und zur Befestigung an der Sclera mit Ösen versehen. Die Krümmungsradien der Modelle variieren von 12 mm bis 14 mm und die Werte der Durchmesser reichen von 11,6 mm bis 25,4 mm [17]. Die verschiedenen Modelle sind in Abbildung 2.3 dargestellt. Hier ist zu erkennen, dass einige Modelle eine Aussparung enthalten, die eine nähere Positionierung am Sehnerv ermöglicht, um das Tumorgewebe, das in dieser Region lokalisiert ist, bestrahlen zu können. In dieser Arbeit werden die COB-, CCA-, und CCB- Modelle verwendet.

Die Ruthenium-106 Applikatoren bestehen zu 99,9 % aus Silber. Durch die antiseptische und fungizide Wirkung des Silbers ist die Biokompatibilität der Applikatoren gewährleistet. Bis auf das COB- und das COC-Modell sind die aktiven Flächen der Applikatoren konstruktionsbedingt von einem 0,75 mm breiten inaktiven Randstreifen umgeben. Bei dem COB- und dem COC-Applikator beträgt die Breite des inaktiven Randbereiches 1,0 mm [18]. Der Aufbau der Applikatoren wird an dem Schnittbild des CCB-Applikators deutlich, das in Abbildung 2.4 schematisch dargestellt ist. Die Basis des Applikators bildet der 0,7 mm dicke Grundkörper. Zur konkaven Seite folgt das 0,2 mm dicke Silbertarget, das mit einer $(1,2 \pm 0,6)$ μm dünnen Goldfolie beschichtet ist, auf dem eine ^{106}Ru -Schicht aufgedampft ist, welche dünner als 0,1 μm ist. Im Anschluss an die Ruthenium-Schicht folgt das 0,1 mm dicke Eintrittsfenster [19].

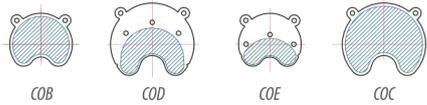
Retinoblastoma



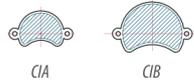
Peripheral uveal/choroidal melanoma



Tumors close to the optical nerve



Ciliary body melanomas or melanomas close to the iris



(b)

(a)

Abbildung 2.3: In (a) sind die Applikatormodelle, welche Eckert & Ziegeler BEBIG GmbH derzeit herstellt, schematisch dargestellt [17] und (b) zeigt eine Fotografie einer Nachbildung des CCB-Modells.

Die Halbwertszeit von Ruthenium-106 beträgt $(371,5 \pm 2,1)$ d. Dies ist vorteilhaft für die klinische Anwendung, da die Applikatoren so mehrfach verwendet werden können. Die maximale Nutzungsdauer wird vom Hersteller auf 18 Monate begrenzt, sofern in dieser Zeit nicht die maximale Anzahl von 50 Sterilisationszyklen überschritten wird [18].

Ruthenium-106 zerfällt über einen β^- -Zerfall mit einer maximalen Energie von $(39,4 \pm 0,3)$ keV in Rhodium-106 [20]. Die emittierten Elektronen werden hierbei aufgrund der geringen Energie bereits im Austrittsfenster des Applikators absorbiert, weshalb lediglich der Zerfall von Rhodium-106 mit einer Halbwertszeit von $(30,1 \pm 3,0)$ s und einer maximalen Energie von 3,54 MeV in verschiedene angeregte Zustände von Palladium-106 für die Therapie von Bedeutung ist [19]. Durch den Übergang des angeregten Palladium-106 in niederenergetische Zustände, werden in etwa 20% der Zerfälle Photonen emittiert, deren Energie überwiegend 512 keV und 622 keV betragen [20].

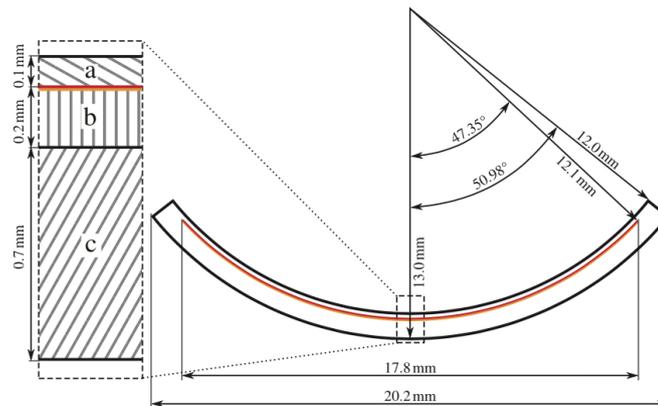


Abbildung 2.4: Schematisches Schnittbild des CCB-Applikators, wobei (a) das Austrittsfenster, (b) die Target-Folie mit der Goldbeschichtung, auf der die ^{106}Ru -Schicht aufgedampft ist und (c) die nach hinten abschirmende Rückseite zeigt [19].

2.2 Das Konzept der kombinierten Therapieform

Die Brachytherapie mit Ruthenium-106 Applikatoren führt bei Tumoren mit einer Apexhöhe größer als 6 mm zu einer unzureichenden Bestrahlung der Tumorspitze [3]. Um diese Unterdosierung zu vermeiden, ist eine höhere Aktivität oder längere Liegezeit des Applikators erforderlich, was zu einer erhöhten Belastung der Risikoorgane führt.

Auch die Behandlung mit alternativen Therapieformen, wie der Bestrahlung mit dem Binuklid-Applikator oder die Protonentherapie sind nicht immer zielführend. Bei den Binuklid-Applikatoren [4] handelt es sich um eine Kombination aus einem ^{106}Ru -Applikator und ^{125}I -Seeds, deren Strahlung einen deutlich kleineren Dosisgradienten als die Strahlung des ^{106}Ru -Applikator hat. Die weitreichende Photonenstrahlung der Seeds führt jedoch zu einer erhöhten Dosisbelastung der den Tumor umgebenden Risikostrukturen. Die Protonentherapie hat den Nachteil, dass hier überwiegend mit lediglich einem Feld gearbeitet wird und die Dosisbelastung im gesunden Gewebe zu kritischen Nebenwirkungen führen kann. Des Weiteren kann der spezifische Dosisgradient des Bragg-Peaks bei Tumoren, die nah am Sehnerv lokalisiert sind, aufgrund des Sicherheitssaumes nicht zur Schonung dieser Struktur genutzt werden.

Für die Behandlung größerer okularer Tumoren wird in dieser Arbeit die kombinierte Therapie untersucht. Hierbei handelt es sich um die Kombination aus Brachytherapie mit Ruthenium-106 Applikatoren und externer Röntgenbestrahlung, die eine Be-

handlung der Bereiche sicherstellen soll, die von dem Augenapplikator unzureichend erfasst werden. Da der Applikator auf dem Auge angebracht ist, wird dessen Strahlung maßgeblich in der Tumorbasis und in den applikatornahen Bereichen appliziert, während die Röntgenröhre konfokal auf die Tumorspitze strahlt. Dies hat einen größeren Schutz der Risikostrukturen zur Folge, da die Emission des Ruthenium-106 Applikators, aufgrund der Kombination mit der Röntgenstrahlung, reduziert werden kann.

Da der ^{106}Ru -Applikator überwiegend aus Silber besteht, soll er neben der Bestrahlung auch zum Schutz der hinter dem Auge liegenden Risikostrukturen dienen. Ohne den Applikator könnte die hohe Reichweite der Photonen zu einer Schädigung dieser Strukturen führen, daher wird diese Problematik zusammen mit weiteren Aspekten der kombinierten Therapie in der Arbeit [21] näher untersucht.

2.3 Die Röntgenquelle

In diesem Abschnitt werden die Grundlagen zum Aufbau einer Röntgenröhre sowie zum Röntgenspektrum erläutert. Die Informationen sind hierzu aus [9] entnommen. Zudem wird das Röntgentherapiegerät T-105, das im Rahmen des DFG-Projektes [8] zur Erzeugung der Röntgenstrahlung für die Kombinationstherapie untersucht wird, beschrieben.

2.3.1 Aufbau einer Röntgenröhre

Die Röntgenröhre dient zur Erzeugung von Röntgenstrahlung, die auf der Strahlungs- und Stoßbremsung von Elektronen in Absorbern mit hoher Ordnungszahl beruht. Der schematische Aufbau einer Röntgenröhre ist in Abbildung 2.5 dargestellt.

Eine konventionelle Röntgenröhre besteht aus einer Heizkathode und einer Anode, die sich in einem evakuierten Röhrenkolben befinden. Da der Röhrenkolben hohen Temperaturen ausgesetzt ist, besteht er oft aus Glas mit einem hohen Schmelzpunkt, Keramik oder Metall. Durch das Anlegen einer Heizspannung wird die Kathode erhitzt, was die Emission von Elektronen zur Folge hat. Mithilfe der Hochspannung, die zwischen der Kathode und der Anode angelegt wird, werden die Elektronen in Richtung der Anode beschleunigt. Die Anode enthält das Target, in dem die Elektronen unter anderem mit dem Coulombfeld der Kerne der Absorberatome und mit den elektrischen Feldern der einzelnen Hüllenelektronen wechselwirken. Diese Wechselwirkungsprozesse führen zur Erzeugung von Röntgenstrahlung und werden in Kapitel 2.4 erläutert. Aufgrund der thermischen Belastung, besteht das Material der Anode aus einer Legierung aus Wolfram in Kombination mit anderen Materialien zur Erhöhung der Stabilität und Hitzebeständigkeit. Die Röntgenröhre

befindet sich in einem Schutzgehäuse, welches oft mit Blei ausgekleidet ist, um eine Abschirmung vor der entstehenden Röntgenstrahlung zu gewährleisten. Zur Isolation und zur Kühlung ist das Schutzgehäuse in den meisten Fällen mit einem hochspannungsfesten Öl gefüllt. Des Weiteren befindet sich dort das Austrittsfenster für die Röntgenstrahlung und Zubehör, wie zum Beispiel die Keilfilter.

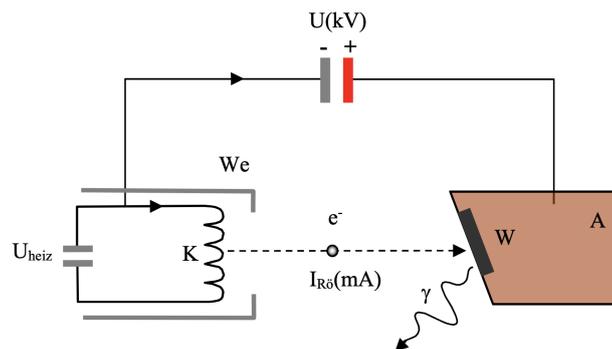


Abbildung 2.5: Schematischer Aufbau einer Röntgenröhre, wobei (K) die Glühkathode, (U_{heiz}) die Heizspannung, (U) die Beschleunigungsspannung, ($I_{R\ddot{o}}$) den Röhrenstrom, (A) die Anode mit Schwermetalleinsatz aus Wolfram (W) und (We) den Wehneltzylinder zur Fokussierung der Elektronen kennzeichnet [9].

2.3.2 Das Röntgenspektrum

Die Verteilung der Energie der in der Röntgenröhre erzeugten Strahlung wird durch das Röntgenspektrum beschrieben. Die Form des Spektrums ist abhängig von der Art und der Energie der erzeugenden Teilchen, sowie von der Ordnungszahl des Absorbermaterials. Da in der Röntgenröhre sowohl die kontinuierliche Bremsstrahlung, als auch die diskrete charakteristische Röntgenstrahlung entsteht, ist das Intensitätsspektrum die Folge der Überlagerung der jeweiligen einzelnen Spektren. Da jedoch für die meisten Anwendungen eine spektrale Veränderung erforderlich ist, werden entsprechende Filterungen benötigt, die die inhärente Filterung, die sich durch die Schwächung im Anodenmaterial und Austrittsfenster der Röntgenröhre ergibt, ergänzen. Diese Zusatzfilterungen werden durch externe Filtermaterialien wie Wolfram, Aluminium und Kupfer realisiert. Die Filterung hat eine Änderung der Form des Spektrums zur Folge, welche aus Strahlenschutzgründen vorzugsweise durch die Wechselwirkung und Absorption niederenergetischer Photonen verursacht wird. In dieser Arbeit wird das in Abbildung 2.6 dargestellte Spektrum T-105 des im folgenden Abschnitt 2.3.3 beschriebenen Röntgentherapiegerätes verwendet.

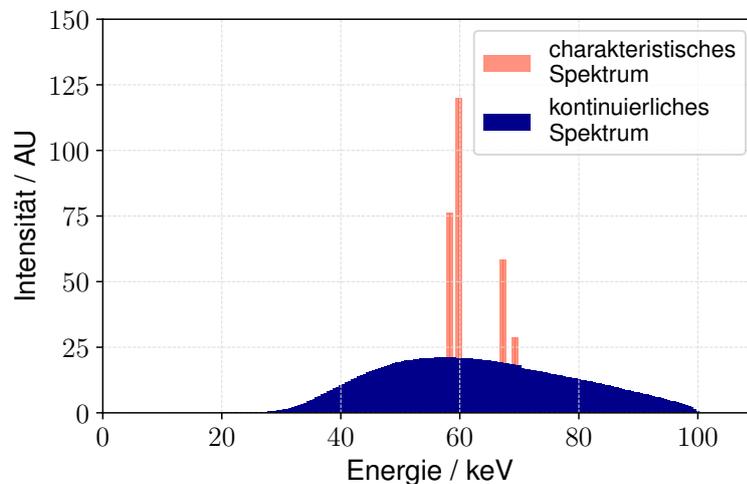


Abbildung 2.6: Spektrum der T-105 Röntgenröhre in Wasser mit einer inhärenten Filterung von 2 mm Beryllium.

2.3.3 Das Röntgentherapiegerät T-105

In der klinischen Praxis soll das für die kombinierte Therapie verwendete Röntengerät flexibel und präzise positionierbar sein, um die konformale Bestrahlung des Tumors aus mehreren Richtungen zu ermöglichen. Zur Gewährleistung dieser Kriterien eignet sich eine Röntgenröhre, welche an einem durch Robotik bewegbaren Arm befestigt ist und hochpräzise, relativ zum Patientenaugen bewegt werden kann. Für die Erzeugung der Röntgenstrahlung, die in dieser Arbeit für das Konzept der Kombinationstherapie benötigt wird, wird das Röntgentherapiegerät des Modelltyps T-105 der Firma Wolf-Medizintechnik GmbH verwendet. Hierbei handelt es sich um ein Gerät für die Röntgen-Oberflächentherapie, welches in einem Röhrenspannungsbereich bis maximal 100 kV arbeitet. Der maximale Röhrenstrom beträgt 12 mA und die maximale Ausgangsleistung umfasst 1200 W.

Das Gerät besteht aus einem Röhrenstativ mit Strahler, welches auf einem fahrbaren Wagen positioniert ist. Die Aufhängung des Strahlers an einem höhenverstellbaren Federarm ermöglicht die Drehung in zwei Achsen. Dies ist vorteilhaft, da die Röntgenröhre für die kombinierte Therapie, aufgrund der verschiedenen Tumorpositionen, zur präzisen Positionierung des Strahls viele Freiheitsgrade aufweisen sollte. Des Weiteren sind die Voraussetzungen des Federarms vielversprechend für die Installation eines Robotersystems zur Bewegungssteuerung. Erste Untersuchungen wurden hierzu von der Firma Wolf-Medizintechnik GmbH durchgeführt. Die Vorwahl der Filter findet an der Röntgenröhre statt. Durch die manuelle Auswahl des Filters

wird die gewünschte Energie eingestellt. Die Kombination aus Röhrenspannung, Röhrenstrom und Filter ermöglicht die Auswahl von vier verschiedene Energien für die Bestrahlung im klinischen Betrieb [22].

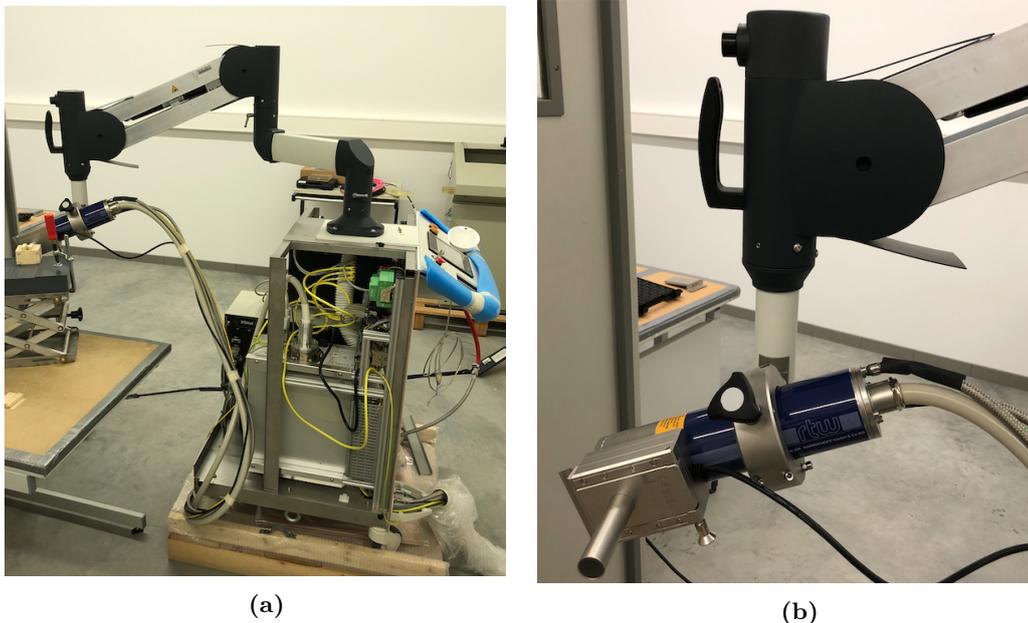


Abbildung 2.7: In (a) ist das T-105 Röntgentherapiegerät ohne Außenverkleidung zu sehen und (b) zeigt die am Federarm aufgehängte Röntgenröhre mit eingelegetem Tubus in der Nahaufnahme.

2.4 Physikalische Grundlagen

Im folgenden Abschnitt werden die für diese Arbeit relevanten theoretischen Grundlagen erläutert. Dabei wird auf die Wechselwirkungen von Elektronen und Photonen mit Materie eingegangen und der Begriff der Energiedosis beschrieben. Die dargestellten Informationen orientieren sich an [23].

2.4.1 Wechselwirkungen von Elektronen mit Materie

Durch ihr elektrisches Feld ist die Wechselwirkungswahrscheinlichkeit von geladenen Teilchen und den Atomen des Absorbermaterials sehr hoch. Zur endgültigen Bremsung der geladenen Teilchen ist eine Vielzahl an Wechselwirkungen notwendig, da bei einem einzelnen Wechselwirkungsprozess nur wenig Energie auf den Absorber

übertragen wird. Die mittlere Wirkung des Absorbers auf den Strahl geladener Teilchen kann durch das Bremsvermögen beschrieben werden. Dieses setzt sich aus der Summe des Stoßbremsvermögens und des Strahlungsbremsvermögens zusammen.

Stoßbremsung

Die Stoßbremsung beschreibt den durch inelastische Stöße hervorgerufenen Energieverlust eines geladenen Teilchens beim Zurücklegen einer Strecke durch Materie. Bei dem Stoß mit einem Hüllenelektron eines Atoms des Absorbermaterials verliert das einfallende Elektron einen Teil seiner Energie. Die Energie wird auf das Hüllenelektron übertragen, was zur Folge hat, dass das Atom, je nach Betrag der Energie, angeregt oder ionisiert werden kann. Dies führt zur Emission der charakteristischen Röntgenstrahlung.

Strahlungsbremsung

Die Strahlungsbremsung ist für Elektronen bei hohen kinetischen Energien und Absorbern mit großer Ordnungszahl der vorherrschende Prozess für den Energieverlust der Teilchen. Dabei werden die Elektronen sowohl im Kernfeld der Atome des Absorbermaterials abgelenkt, als auch in den Coulombfeldern der einzelnen Hüllenelektronen. Bei der Ablenkung findet ein Energieverlust statt, wobei ein Teil der Energie der geladenen Teilchen in Form von Photonenstrahlung emittiert wird, die in diesem Zusammenhang als Bremsstrahlung bezeichnet wird. Das Strahlungsbremsvermögen eines Absorbers mit der Dichte ρ , der Ordnungszahl Z und der Massenzahl A ist für Elektronenstrahlung als

$$S_{\text{rad}} = \left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{rad}} = \rho \cdot \frac{1}{u} \cdot r_e^2 \cdot \alpha \cdot \frac{Z^2}{A} \cdot E_{\text{tot}} \cdot \left(R_{\text{rad,n}} + \frac{1}{Z} \cdot R_{\text{rad,e}} \right)$$

definiert. Hierbei bezeichnet u die atomare Masseneinheit, r_e den klassischen Elektronenradius und α die Feinstrukturkonstante. Die Summe der Ruheenergie und der kinetischen Energie des einlaufenden Elektrons ist mit E_{tot} beschrieben. Bei $R_{\text{rad,n}}$ handelt es sich um eine Restfunktion, die den skalierten Wirkungsquerschnitt für die Bremsung der Elektronen durch die Kernstrahlungsbremsung enthält. Die Restfunktion $R_{\text{rad,e}}$ beinhaltet den skalierten Wirkungsquerschnitt für die Bremsung der einlaufenden Elektronen durch die Hüllenstrahlungsbremsung.

Čerenkov-Strahlung

Wenn sich Elektronen in einem Medium mit einer Geschwindigkeit bewegen, die größer ist, als die Lichtgeschwindigkeit in diesem Medium, werden die Atome kurzzeitig polarisiert und es entsteht Čerenkov-Strahlung in Form von emittierten Photonen.

2.4.2 Wechselwirkungen von Photonen mit Materie

Aufgrund der Ladungsneutralität von Photonen besitzt Photonenstrahlung ein hohes Durchdringungsvermögen. Die Strahlung gilt als indirekt ionisierend und die Sekundärteilchen, die bei den Wechselwirkungen der Photonen mit Materie entstehen, machen den überwiegenden Teil der Ionisationen aus. Zu den grundlegenden Wechselwirkungsprozessen von Photonen mit Materie zählen der Photoeffekt, der Comptoneffekt und die Paarbildung.

Photoeffekt

Beim Photoeffekt handelt es sich um eine Wechselwirkung der Photonen mit der Atomhülle. Durch den Stoß des Photons wird Energie auf ein Elektron, das sich auf einer der inneren Elektronenschalen befindet, übertragen. Der Gewinn der zusätzlichen Energie hat zur Folge, dass das Elektron die Atomhülle verlässt. Die Voraussetzung dafür ist, dass die Bindungsenergie des Elektrons kleiner ist als die Energie des Photons. Aus dem Verlust des Elektrons resultiert in der jeweiligen Schale ein Elektronenloch, das durch ein Elektron aus einer äußeren Schale aufgefüllt wird, wobei die Emission der Differenzenergie in Form eines Photons oder Auger-Elektronen erfolgt. Der Photoabsorptionskoeffizient τ beschreibt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Photoeffekts und ist sowohl von der Ordnungszahl Z des Absorbermaterials, als auch von der Photonenenergie E_γ abhängig. Weiter bestehen Abhängigkeiten von der Dichte ρ des Materials und der Massenzahl A . Insgesamt können die Abhängigkeiten des Photoabsorptionskoeffizienten mit den Ausdrücken

$$\tau \propto \rho \cdot \frac{Z^n}{A \cdot E_\gamma^3}, \text{ mit } E_\gamma \ll 511 \text{ keV}$$

und

$$\tau \propto \rho \cdot \frac{Z^n}{A \cdot E_\gamma}, \text{ mit } E_\gamma \gg 511 \text{ keV}$$

beschrieben werden. Dabei nimmt der Exponent n für niedrige Ordnungszahlen und somit leichte Elemente einen Wert von $n \approx 4,5$ und für Elemente mit hohen Ordnungszahlen einen Wert von $n \approx 4$ an. Wenn die Photonenenergie und die Elektronenbindungsenergie übereinstimmen, ist die Wahrscheinlichkeit für den Photoeffekt am größten.

Comptoneffekt

Auch beim Comptoneffekt wechselwirken die Photonen mit der Atomhülle. Hierbei handelt es sich um die inelastische Streuung von Photonen an den äußeren Hüllenelektronen, welche schwach gebunden sind. Bei dem Stoß wird ein Teil der Energie des Photons auf das Elektron übertragen, was zur Ionisation

der Atomhülle führen kann, da das Elektron die Atomhülle verlässt, sofern die gewonnene Energie größer ist, als die Bindungsenergie des Elektrons. Das Photon erfährt durch den Stoß eine Änderung seiner Bewegungsrichtung. Der Compton-Wechselwirkungskoeffizient σ_c gibt die Wahrscheinlichkeit für den Comptoneffekt an. Die Proportionalität

$$\sigma_c \propto \rho \cdot \frac{Z}{A} \cdot \frac{1}{E_\gamma^n}, \quad \text{mit } n = 0,5 \text{ bis } 1$$

beschreibt die Abhängigkeit des Compton-Wechselwirkungskoeffizienten von der Dichte ρ , der Ordnungszahl Z des Absorbermaterials, der Massenzahl A und der Photonenenergie E_γ .

Paarbildung

Die Paarbildung bezeichnet die Wechselwirkung der Photonen mit dem Coulombfeld der Atomkerne. Dabei bilden sich, sofern die Photonenenergie das Energie-Massen-Äquivalent für zwei Elektronen übersteigt, im elektrischen Feld des Atomkerns aus der Energie der Photonen spontan Elektron-Positron-Paare, die aufgrund der Impulserhaltung überwiegend in der ursprünglichen Strahlrichtung emittiert werden. Der Paarbildungskoeffizient κ_{paar} gibt die Wahrscheinlichkeit für die Paarbildung an. Hierfür besteht eine Abhängigkeit von der Ordnungszahl Z des Absorbermaterials, der Dichte ρ und der Photonenenergie E_γ , sodass sich der Zusammenhang

$$\kappa_{\text{paar}} \propto Z \cdot \rho \cdot \log(E_\gamma), \quad \text{mit } E_\gamma > 1,022 \text{ MeV}$$

ergibt. Eine Voraussetzung für die Paarbildung ist das Aufbringen der Ruheenergien des Elektron-Positron-Paares, weshalb für die Paarbildung mindestens eine Photonenenergie von 1,022 MeV benötigt wird.

2.4.3 Die Energiedosis

Die Energiedosis D ist ein fundamentales Element der Dosimetrie in der Strahlentherapie und die grundlegende Dosisgröße in dieser Arbeit. Sie ist definiert als

$$D = \frac{dE}{dm} = \frac{1}{\rho} \cdot \frac{dE}{dV}, \quad [D] = \frac{\text{J}}{\text{kg}} = \text{Gy}$$

und entspricht somit der von einem Volumenelement dV der Dichte ρ , dementsprechend der von einer Masse dm absorbierten Energie dE von der ionisierenden Strahlung. Die Absorption der Energie erfolgt überwiegend durch die Wechselwirkung der Sekundärelektronen, was eine Materialabhängigkeit der Energiedosis zur Folge hat, weshalb die Angabe des Absorbermaterials zwingend notwendig ist.

3 Angewandte Methoden und Software

In diesem Kapitel wird auf die experimentellen Aspekte der Arbeit, sowie auf die Simulationen und die Software eingegangen.

Zur Untersuchung der kombinierten Therapieform sollen in dem DFG-Projekt [8] Tiefendosiskurven mit einem Szintillationsdetektor aufgenommen werden. Die Unsicherheiten der Absolutkalibrierung des Szintillationsdetektors werden in dieser Arbeit untersucht und in den Abschnitten 3.1 bis 3.3 werden der verwendete Detektor und das Messverfahren erläutert.

Die Abschnitte 3.4 bis 3.7 beinhalten die Beschreibung der durchgeführten Monte-Carlo-Simulationen zur Untersuchung des Kombinationskonzeptes. Des Weiteren wird die Implementierung der Falldaten von Patient:innen [6], die vom Universitätsklinikum Essen zur Verfügung gestellt werden, beschrieben und auf die Optimierung der Dosis-Volumen-Histogramme, die zur Beurteilung des Therapiekombination dienen, eingegangen.

3.1 Der Szintillationsdetektor

Der schematische Aufbau des zylinderförmigen Detektors, der basierend auf dem Detektor in den Arbeiten [24] und [25] im Rahmen der Dissertation [21] entwickelt wurde, ist in Abbildung 3.1 dargestellt. Die Basis des Detektors bildet der zylinderförmige Szintillator, dessen Durchmesser 1,0 mm und Höhe 0,5 mm betragen. Der Szintillator ist aus dem fluoreszierenden Material Polyethylennaphthalat (PEN) gefertigt und auf einem 1,5 m langen Lichtleiter angebracht. Das von dem Szintillator emittierte Lichtsignal wird über den Lichtleiter an den Photomultiplier weitergeleitet. Der gemessene Strom kann über die in 3.2 beschriebene Kalibrierung in die Dosisleistung umgerechnet werden.

Zum Schutz des Szintillators werden der Szintillator und ein Teil des Lichtleiters von einer zylinderförmigen Hülse umgeben, deren Länge 40 mm und Durchmesser 5 mm betragen. Die Hülse besteht aus dem Material Plastic Water Low Range (PWLR) [26]. Auf dem Eingang des Detektors wird eine 0,1 mm dicke speziell beschichtete, metallisierte Polyesterfolie [27] angebracht, die durch die Verspiegelung der Verstärkung des Signals dient. Um den ungewollten Eintritt von Licht von außen zu verhindern, wird die gesamte PWLR-Hülse und der Eingang des Detektors mit

schwarzem Lack lackiert. Ein Bild des lackierten Detektors ist in Abbildung 3.2 zu sehen.

Der effektive Messpunkt befindet sich in 0,61 mm Tiefe, wobei sich dieser Wert durch die Addition der halben Höhe des Szintillators mit 0,25 mm, der Dicke der Polyesterfolie mit 0,1 mm und der Summe aus Kleber- und Lackschichten mit 0,26 mm ergibt.

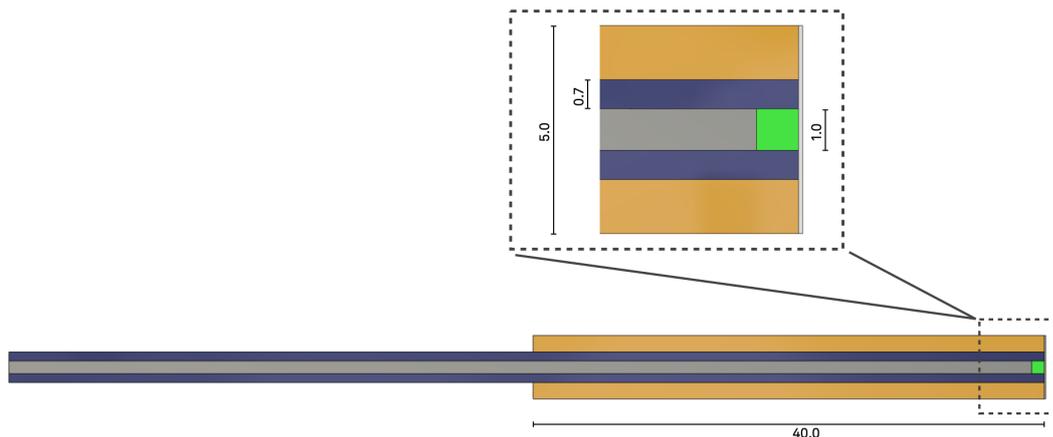


Abbildung 3.1: Schematischer Aufbau des Querschnittes des verwendeten Szintillationsdetektors mit dem Szintillator (grün), Lichtleiter (grau), Ummantelung des Lichtleiters (blau), PWLR-Hülse (gelb) und metallisierter Polyesterfolie vor dem Szintillator (weiß). Die hier dargestellten Größen sind in Millimeter angegeben. Entgegen der Darstellung beträgt die Höhe des Szintillators 0,5 mm.



Abbildung 3.2: Bild des verwendeten, schwarz lackierten Szintillationsdetektors.

3.2 Die Kalibrierung

Zur Bestimmung der Dosisleistung aus dem vom Photomultiplier gemessenen Stromsignal, ist die Durchführung der absoluten Kalibrierung erforderlich. In dieser Arbeit

dient der hierbei bestimmte Kalibrierfaktor der Untersuchung der Unsicherheiten der Absolutkalibrierung des Szintillationsdetektors mit dem in Abschnitt 3.3 beschriebenen Messaufbau. Zum Ausgleich von Schwankungen, die durch die Raumtemperatur entstehen können, wird die relative Kalibrierung durchgeführt. Die Informationen richten sich nach den Arbeiten [24] und [25].

3.2.1 Absolute Kalibrierung

Die absolute Kalibrierung erfolgt mit einem von der Physikalisch-Technischen-Bundesanstalt (PTB) kalibrierten ^{90}Sr -Sekundärstandard. Hiermit sind die Energiedosisleistungen für sieben Schichtdicken im RW3-Phantom bekannt.

Zur Kalibrierung des Detektors werden die Ströme für zwölf verschiedene RW3-Schichtdicken gemessen. Diese Schichtdicken ergeben sich durch die Positionierung von zwei verschiedenen RW3-Aufsätzen für den Detektor in Kombination mit sechs RW3-Platten auf der Quelle. Nach Abzug des Dunkelstroms wird an die gemessenen Ströme I bei den zwölf Abständen d eine Funktion der Form

$$I(d) = \exp(ad^3 + bd^2 + cd + e) \quad (3.1)$$

gefittet. Mit Hilfe dieser Funktion werden die Ströme für die zertifizierten Tiefen der PTB ermittelt. Damit wird der absolute Kalibrierfaktor k_{abs}

$$k_{\text{abs}} = \frac{1}{7} \cdot \sum_{i=1}^7 \frac{\dot{D}_i^{\text{PTB}}}{I_i^{\text{Fit}}} \quad (3.2)$$

bestimmt, der als Mittelwert der Verhältnisse aus zertifizierter Dosisleistung \dot{D}_i^{PTB} und dem aus der Fit-Funktion 3.1 bestimmten Stromsignal I_i^{Fit} definiert ist.

3.2.2 Relative Kalibrierung

Zum Ausgleich der Schwankungen des Messsignals, aufgrund äußerer Umstände wie der Temperatur oder der Signalverstärkung im Photomultiplier, wird die relative Kalibrierung durchgeführt. Hierbei werden mit dem Detektor vor (v) und nach (n) jeder Absolutkalibrierung zwei Stromsignale I^{MessTag} über einem Prüfstrahler [28] mit zwei verschiedenen RW3-Aufsätzen der Dicke 1,057 mm und 1,895 mm aufgenommen. Der relative Kalibrierfaktor k_{rel} ist der Mittelwert der Quotienten der gemessenen Signale und der Stromsignale am Tag der Absolutkalibrierung I^{AbsTag} auf die Bezug genommen wird und ergibt sich zu

$$k_{\text{rel}} = \frac{1}{4} \cdot \left(\frac{I_{1,057}^{\text{AbsTag,v}}}{I_{1,057}^{\text{MessTag,v}}} + \frac{I_{1,057}^{\text{AbsTag,n}}}{I_{1,057}^{\text{MessTag,n}}} + \frac{I_{1,895}^{\text{AbsTag,v}}}{I_{1,895}^{\text{MessTag,v}}} + \frac{I_{1,895}^{\text{AbsTag,n}}}{I_{1,895}^{\text{MessTag,n}}} \right). \quad (3.3)$$

Mithilfe der beiden Kalibrierfaktoren lässt sich anschließend die Energiedosisleistung \dot{D} aus einem gemessenen Stromsignal I_{Sig} mittels der Gleichung

$$\dot{D} = k_{\text{abs}} \cdot k_{\text{rel}} \cdot I_{\text{Sig}} \quad (3.4)$$

bestimmen.

3.3 Aufbau und Ablauf der Messungen

Als Basis für experimentelle Untersuchungen der kombinierten Therapieform, werden in dieser Arbeit die Unsicherheiten der Absolutkalibrierung des Szintillationsdetektors untersucht.

Der für die Messungen verwendete Aufbau ist in Abbildung 3.3 zu sehen. Die radioaktiven Quellen sind von einer Bleiburg umgeben. Innerhalb dieser Bleiburg wird die Kalibrierung durchgeführt und der Detektor auf der jeweiligen Quelle positioniert. Der Detektor ist über den Lichtleiter an einen Photomultiplier [29] angekoppelt, der mit der externen Spannungsversorgung LPS1305 [30] verbunden ist. Der Photomultiplier wandelt die Lichtsignale in ein elektrisches Signal um und verstärkt dieses. Das elektrische Signal wird dann von einem Computer gesteuerten Keithley Picoamperemeter 6485 [31] gemessen.

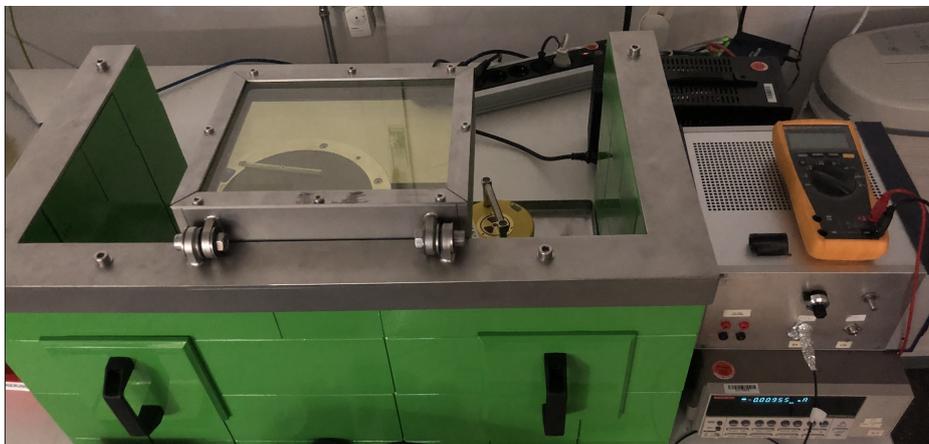


Abbildung 3.3: Versuchsaufbau. Die Bleiburg (grün) umschließt den ^{90}Sr -Sekundärstandard (schwarzer Deckel) und die Quelle zur relativen Kalibrierung [28] (gelb). Rechts neben der Bleiburg befinden sich der Photomultiplier, der auf dem Keithley Picoamperemeter platziert ist. Hinter dem Amperemeter befindet sich die Spannungsversorgung.

Jede Messreihe beinhaltet drei Absolutkalibrierungen sowie die vor und nach jeder Absolutkalibrierung durchgeführten Relativkalibrierungen.

Um die generelle Unsicherheit zwischen den Absolutkalibrierungen ohne eine Änderung der Parameter zu bestimmen, werden bei der **ersten Messreihe** drei Kalibrierungen direkt hintereinander durchgeführt.

Mit der **zweiten Messreihe** wird der Einfluss täglicher Schwankungen durch Parameter wie der Temperatur untersucht, indem drei Tage lang hintereinander zur gleichen Uhrzeit eine Kalibrierung durchgeführt wird.

Die Unsicherheit, die sich durch das Einstellen der Spannung am Photomultiplier ergibt, wird in der **dritten Messreihe** untersucht, indem zwischen den Kalibrierungen die Spannung von 0,9 V auf 0 V und anschließend wieder auf 0,9 V eingestellt wird. Diesen Vorgang beinhaltet auch die **vierte Messreihe**, die zur Bestimmung der entstehenden Unsicherheit bei Veränderung der Spannung an der Stromversorgung fungiert. Um die Spannung an der Stromversorgung zwischen den Kalibrierungen von 5 V auf 0 V und anschließend wieder auf 5 V zu stellen, muss die Spannung am Photomultiplier vorher auf 0 V eingestellt werden, um Schäden an der Elektronik zu verhindern.

Der Einfluss der Ankopplung des Detektors wird in dieser Arbeit mit der **fünften Messreihe** untersucht. Hierfür wird der Raum, in dem sich der Aufbau befindet, vollständig abgedunkelt, sodass der Detektor zwischen den Kalibrierungen neu angekoppelt werden kann, ohne die Spannung am Photomultiplier und an der Stromversorgung zu ändern.

Abschließend wird in der **sechsten Messreihe** die Unsicherheit untersucht, die durch eine variierende Warmlaufzeit des Aufbaus entsteht. Hierfür wird der Aufbau über Nacht ausgeschaltet und die Kalibrierungen jeweils mit einer Warmlaufzeit von einer, drei und fünf Stunden durchgeführt.

3.4 Monte-Carlo-Simulationen in Geant4

Zur Untersuchung der Kombination der Bestrahlung eines Tumors mit dem ^{106}Ru -Applikator und externer Röntgenbestrahlung müssen die Dosisverteilungen der beiden Strahlungsquellen im Augenmodell simuliert werden. Hierfür wird in dieser Arbeit die vom CERN entwickelte Software Geant4 [7] in der Version 10.06 patch 01 verwendet. Dabei handelt es sich um ein Toolkit für die Monte-Carlo Simulation des Durchgangs von Teilchen durch Materie unter Betrachtung der beteiligten Wechselwirkungen.

Als Basis für die Simulationen dieser Arbeit dienen die Simulationen in den Arbeiten [11] und [32]. Des Weiteren richtet sich die Wahl der PhysicsList nach der Veröffentlichung von Holger Sommer [19]. Die Teilchen werden mithilfe von Geant4 **General**

Particle Source erzeugt. Hierbei handelt es sich um einen Teil der Software, mit dem die spektrale, räumliche und winkelmäßige Verteilung der primären Quellteilchen spezifiziert werden kann [33]. Für die Simulation des Applikators werden die Teilchen homogen auf der Innenfläche des Targets auf einem zufälligen Punkt der Fläche generiert. Zur Simulation der externen Röntgenbestrahlung werden die Partikel gleichmäßig auf den Röntgenflächen, die in Richtung des Augenmodells zeigen, erzeugt. Auch hier erfolgt die Wahl des Startpunktes der Partikel zufällig auf der Fläche.

Für beide Quellen stellt die homogene Teilchenerzeugung lediglich eine Näherung dar, die bei den Röntgenflächen aufgrund der relativ gleichmäßigen Felder ausreichend ist. Bei den Applikatoren gibt es jedoch sogenannte Hot- und Cold-Spots in der Dosisverteilung, in denen die Dosis bis zu 20 % von der erwarteten Dosis abweichen kann [16]. Da bisher keine Möglichkeit gefunden wurde diese Bereiche zu simulieren, wird auf die Näherung durch die homogene Erzeugung der Partikel auf der Targetfläche zurückgegriffen.

Insgesamt werden in dieser Arbeit für jeden Falldatensatz 1000 Simulationen mit einer Teilchenzahl von $3 \cdot 10^5$ ausgeführt, um die Fehler der Mittelwerte der Tiefendosiskurven für die Bestrahlung mit dem Ruthenium-106 Augenapplikator innerhalb der ersten 10 mm, die aufgrund der Tumorphöhe in der klinischen Praxis im Fokus stehen, unter 1 % zu halten. Hierbei werden die Mittelwerte der Simulationen und die statistischen Unsicherheiten mit Hilfe des Bootstrap-Verfahrens berechnet, das in der Statistik den Methoden des Resamplings zugeordnet wird.

Monte-Carlo Methode Eine Berechnung der Dosisverteilung bei gegebenen Bestrahlungsbedingungen wie Teilchentyp und Energie erfordert die Lösung der Transportgleichung für die entsprechenden Randbedingungen und Gewebeartenverteilung. Zur Lösung der Transportgleichung wird eine große Anzahl an Teilchen und deren Weg durch die Geometrie simuliert [34]. Die Basis für die Monte-Carlo Simulation bildet das Gesetz der großen Zahlen, nach dem sich die Häufigkeit des Eintritts eines Zufallsereignisses der rechnerischen Wahrscheinlichkeit annähert, je häufiger ein Zufallsexperiment unter gleichen Bedingungen durchgeführt wird. Die Zunahme der Zahl der Zufallsexperimente hat damit eine Minimierung der statistischen Unsicherheit des Mittelwertes zur Folge [35].

Dosisaufnahme In dieser Arbeit werden zwei verschiedene Varianten zur Dosisaufnahme in Geant4 genutzt. Zur Aufnahme der Tiefendosiskurven werden **Command-based Scorer** verwendet. Hierbei handelt es sich um in Geant4 definierte Körper, wobei die Form und Anzahl der **Command-based Scorer** begrenzt ist. Eine direkte Zuordnung zu einzelnen Strukturen des Augenmodells ist mit dieser Variante der Dosisaufnahme nicht möglich.

Um die Dosis innerhalb der Strukturen im Augenmodell aufzunehmen, werden

Sensitive Detectors verwendet. Diese ermöglichen die Nutzung komplexer Volumina zur Dosisaufnahme ohne die Form der Körper explizit in Geant4 in C++ programmieren zu müssen. Des Weiteren ist eine Zuweisung des **Sensitive Detectors** zu einer Struktur möglich, wodurch sich die aufgenommene Dosis einem Risikoorgan zuordnen lässt [33].

3.5 Modellierung der Therapiemodalitäten in Fusion360

Um eine Aussagekraft über die Wirkung der Therapiekombination zu erhalten, werden die Therapiemodalitäten jeweils simuliert. Hierfür werden die Therapieformen modelliert und in ein bestehendes generisches Augenmodell [11] integriert. Zur Modellierung wird das Programm Fusion 360 [5] der Firma Autodesk verwendet. Hierbei handelt es sich um eine Softwareplattform zur CAD-Modellierung, die die Möglichkeit bietet, Prozesse über C++ oder Python geschriebene Applikationen zu automatisieren. Im Folgenden werden die einzelnen Schritte zur Modellierung der Therapiemodalitäten in Fusion 360 erläutert.

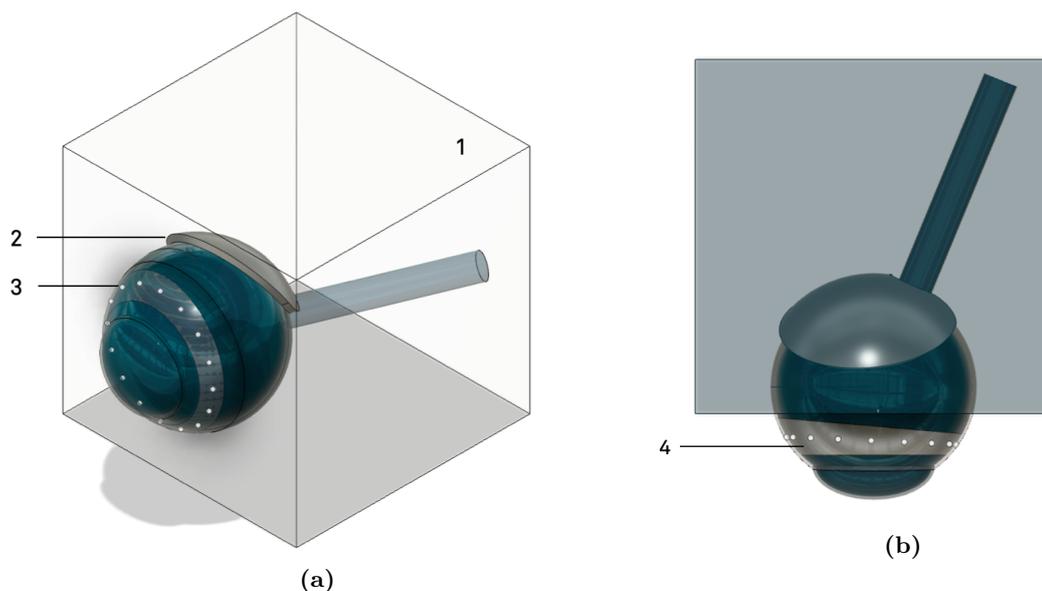


Abbildung 3.4: In (a) ist das erweiterte Augenmodell aus Fusion 360 aus der seitlichen Ansicht zu sehen, wobei (1) die Wasserbox kennzeichnet, (2) den Applikator und (3) einen der 16 Konstruktionspunkte auf der Pars Plana, die die Eintrittspunkte der Röntgenstrahlen in das Auge repräsentieren. In der rechten Abbildung (b) ist das Augenmodell in der Ansicht von oben abgebildet und (4) kennzeichnet hier die in Silber dargestellte Pars Plana.

3.5.1 Erweiterung des generischen Augenmodells

Für die Simulationen der Therapiekombination wird das generische Augenmodell aus [11] verwendet und in Fusion 360 erweitert. Das Augenmodell enthält die in 2.1.1 beschriebenen Risikostrukturen. Bei jeder Struktur handelt es sich um einen individuellen Körper und relative Abhängigkeiten zwischen diesen Körpern ermöglichen eine automatische Anpassung der Größe der Strukturen, bei der Veränderung einer einzelnen Strukturgröße.

Für die Nutzung der Röntgenstrahlung in den Simulationen des Kombinationskonzeptes ist die Implementierung der Pars Plana in dieser Arbeit in das Augenmodell erforderlich. Die Pars Plana enthält kein funktionell unersetzliches Gewebe und keine großen Gefäße [14]. Aus diesem Grund wird dieser Bereich in dem Kombinationskonzept für den Eintritt der Röntgenstrahlung in das Auge gewählt. Die durchschnittliche Ausdehnung der Pars Plana beträgt nasal 3 mm und temporal 5 mm [36]. Anhand dieser Angaben wird die Pars Plana konstruiert und in das Augenmodell integriert. Ausgehend vom Querschnitt der Pars Plana werden 16 Konstruktionspunkte im Intervall 0° bis $337,5^\circ$ in $22,5^\circ$ -Schritten gesetzt. Diese Punkte fungieren als Basis für die Konstruktion und Positionierung der Flächen, die die Austrittsfenster der Röntgenröhre repräsentieren und in Geant4 der Strahlerzeugung dienen. Hierauf wird im folgenden Abschnitt 3.5.2 eingegangen. Zur Näherung des Weichgewebes, das das Auge umgibt, wird eine Wasserbox in das Augenmodell implementiert, die das Auge, bis auf den vorderen Teil, umschließt. Das erweiterte Augenmodell ist in Abbildung 3.4 dargestellt.

3.5.2 Implementierung der Falldaten und der Röntgenaustrittsfenster

In der Arbeit von Saskia Müller [32] ist die Automatisierung der Implementierung von Falldaten von Patient:innen in das Augenmodell entwickelt worden. Diese Methode wurde in dieser Arbeit genutzt und um die automatisierte Erzeugung der Röntgenflächen, die die verschiedenen Positionen des Austrittsfensters der Röntgenröhre repräsentieren, ergänzt.

Implementierung der Falldaten Die Implementierung der Falldaten basiert auf Fundusbildern, die in einer von Henning Manke und Dirk Flühs entwickelten Software [37] eingelesen werden. Anschließend werden der Tumor, die Papille, und die Makula von Augenärzt:innen konturiert. Anhand der Strahlennarbe, die auf den Fundusbildern erkennbar ist, wird die Applikatorposition bestimmt. Mit dem in der Arbeit von Saskia Müller [32] geschriebenen Programm werden die Konturlinien des Tumors mit Hilfe des 2-Opt Algorithmus zur Lösung des Travelling Salesman Problems [38] und des Ramer-Douglas-Peucker Algorithmus [39] geglättet, da in

Fusion360 ohne diese Glättung kein Volumen aus den Konturlinien erstellt werden kann. Anschließend werden die Konturen auf das generische Auge angepasst. Bei der Konstruktion des Tumors wird der Punkt der Tumorspitze zentral über dem Grundriss der Tumorbasis positioniert. Der Abstand entspricht dabei der Apexhöhe. Da der Umfang des Tumors in Abhängigkeit der Höhe nicht bekannt ist, erfolgt eine Näherung des Umfangs mit Hilfe einer Zwischenebene, die sich auf der Hälfte der Strecke zwischen Tumorspitze und Tumorbasis befindet. Auf dieser Ebene wird der Tumorumfang auf 75 % des Umfangs der Tumorbasis festgelegt. Die Applikatormitte wird der Strahlennarbe entnommen und dient als Basis für die Positionierung des Applikators, wobei die Applikatoren des COB-Modells manuell rotiert werden, damit die Aussparung passend zum Sehnerv liegt [32]. Die bestehende Automatisierung der Positionierung der COB- und CCA-Applikatormodelle wird in dieser Arbeit auf die Modelle CCB und CCD erweitert.

Erzeugung der Röntgenflächen Im Anschluss an die Implementierung der Daten der Patient:innen erfolgt die Erzeugung der Röntgenflächen, die in Geant4 der Teilchenerzeugung dienen sollen. Um den Wert der Kombinationstherapie für die klinische Anwendung abschätzen zu können, wird eine Auswahl an Positionen für die Röntgenröhre simuliert. Diese Auswahl besteht aus 16 Röntgenflächen, die in Abhängigkeit der Tumorspitze und der 16 Konstruktionspunkte, auf die in Abschnitt 3.5.1 eingegangen wird, auf der Pars Plana erzeugt werden. Da die Position und Höhe des Tumors für jeden betrachteten Fall variieren, unterscheiden sich auch die Positionen der Röntgenflächen. Ausgehend von der Tumorspitze, wird in Fusion 360 zu jedem Konstruktionspunkt auf der Pars Plana eine Achse konstruiert. Orthogonal zu der jeweiligen Achse wird die kreisförmige Röntgenfläche mit dem Konstruktionspunkt als Zentrum erstellt. Der Durchmesser der Röntgenfläche richtet sich nach der Breite der Pars Plana an diesem Punkt und kann Tabelle A.1 im Anhang entnommen werden. Anschließend wird die Fläche um zehn Zentimeter entlang der Achse vom Augenmodell wegbewegt. Diese Distanz entspricht einer ersten Abschätzung des Abstandes, in dem das Austrittsfenster der Röntgenröhre in der klinischen Praxis zum Auge positioniert sein könnte. Der Prozess erfolgt automatisiert für jeden Patient:innenfall. In Abbildung 3.5 ist ein Beispiel für die Zentralachse der Röntgenstrahlung, sowie für die Positionen der 16 Röntgenflächen dargestellt.

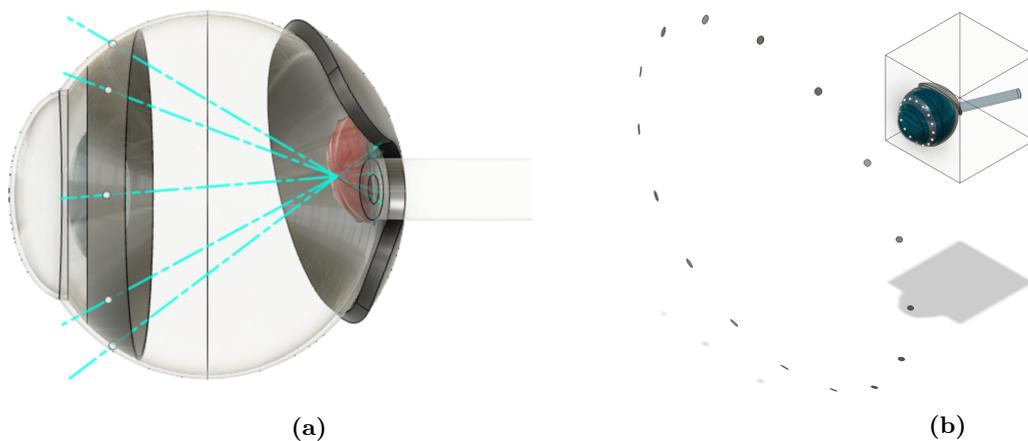


Abbildung 3.5: Die Abbildung (a) zeigt schematisch die Zentralachse der Röntgenstrahlung (blau) von dem Konstruktionsschwerpunkt auf der Pars Plana bis zur Spitze des Tumors (rot). Zur besseren Darstellung sind hier lediglich fünf der 16 Strahlen abgebildet. In (b) ist die Anordnung der 16 Flächen, die die Röntgenaustrittsfenster repräsentieren, dargestellt.

3.6 Implementierung und Nutzung des Modells in Geant4

Nach der vollständigen Implementierung der Falldaten in das Augenmodell und Konstruktion der Flächen, die die verschiedenen Positionen des Röntgenaustrittsfensters repräsentieren, wird das Modell gemäß [32] in Fusion 360 in kleinere Teile zerlegt. Hierbei werden die einzelnen Augenstrukturen mit Würfeln der Kantenlänge 1 mm geschnitten, was über die Bestimmung der Schnittmenge zwischen der Struktur und jedem Würfel realisiert wird. Dieses Verfahren sorgt für eine Erhaltung der Form und des Volumens jeder Struktur. Um die Zahl der Stücke und damit auch die Rechenleistung in Geant4 im zeitlichen Rahmen halten zu können, wird der Glaskörper nicht zerlegt, da es sich hierbei um eine für die Therapie wenig relevante Struktur handelt. Das geschnittene Augenmodell ist in Abbildung 3.6a dargestellt. Durch die Zerlegung des Augenmodells ist es möglich in Geant4 Informationen zur örtlichen Dosisdeposition in den einzelnen Strukturen zu erhalten. Hierfür wird jedes Teilstück des Modells als **Sensitive Detector** genutzt, sodass jedes Stück des Modells der Dosisaufnahme dient und weiterhin seiner Struktur zugeordnet werden kann.

Zur Implementierung des Augenmodells in Geant4 wird das CAD Interface CADMesh [40] verwendet. Jedes Stück des Augenmodells wird mit Fusion 360 im STL-Format abgespeichert, in dem der Volumenkörper mit Hilfe von Dreiecksflächen definiert wird [41]. Anschließend werden diese STL-Dateien mit CADMesh in Geant4 eingele-

sen. Das Umgebungsmedium wird in Geant4 als Luft festgelegt. In Abbildung 3.6b ist das in Geant4 implementierte Augenmodell zu sehen.

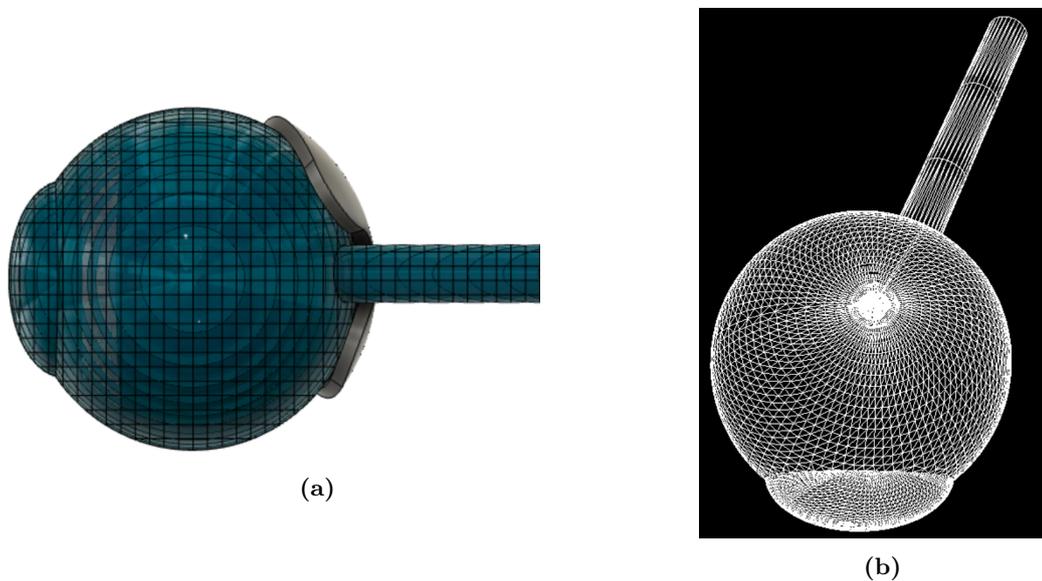


Abbildung 3.6: In (a) ist das mit Würfeln der Kantenlänge 1 mm geschnittene Augenmodell abgebildet und (b) zeigt das in Geant4 implementierte Augenmodell mit der durch Dreiecke genäherten Oberflächennetzstruktur.

3.6.1 Aufnahme der Tiefendosiskurven

Das Sicherheitssaumkonzept des Universitätsklinikums Essen sieht eine Dosis von mindestens 130 Gy an der Tumorspitze vor [16]. Damit die in den Simulationen aufgenommenen Dosiswerte so normiert werden können, dass diese Voraussetzung erfüllt ist und so Rückschlüsse auf die klinische Praxis gezogen werden können, wird bei jeder Simulation eine Tiefendosiskurve aufgenommen.

Die Aufnahme der Tiefendosiskurven erfolgt mit Hilfe von **Command Based Scorer** in Geant4, wobei in die Simulation der Brachytherapie mit dem Ruthenium-106 Applikator und in die Simulation der externen Röntgenbestrahlung unterschieden wird.

Für die Aufnahme der Tiefendosis des Applikators dient ein zylinderförmiger **Command Based Scorer**, der senkrecht zum Applikatormittelpunkt positioniert ist. Dies ist in Abbildung 3.7a dargestellt.

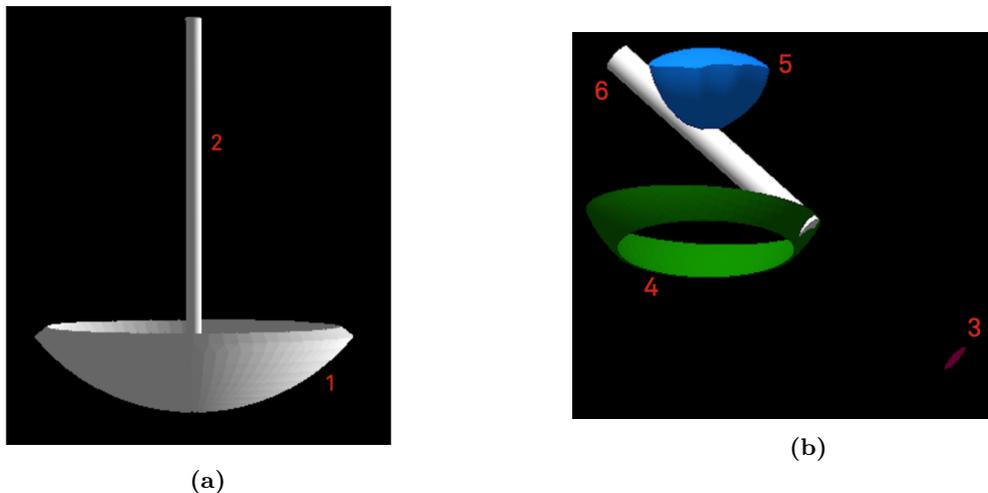


Abbildung 3.7: In Abbildung (a) ist der **Command Based Scorer** (2) für den Applikator (1) in Geant4 dargestellt und in (b) ein Beispiel eines **Command Based Scorers** (6) für die Röntgenstrahlung. Hierbei kennzeichnet (3) die Fläche, die das Röntgenaustrittsfenster repräsentiert, (4) die Pars Plana und (5) einen Tumor.

Die Positionierung eines **Command Based Scorers**, der zur Aufnahme der Tiefendosis für die Röntgenstrahlung dient, ist in Abbildung 3.7b zu erkennen. Für die jeweilige Röntgenfläche, die simuliert wird, wird ein zylinderförmiger **Command Based Scorer** in Geant4 erstellt, dessen Radius und Rotation sich nach dem Radius und der Rotation der Röntgenfläche richten. Das Zentrum der Grundfläche des Zylinders liegt in dem Konstruktionspunkt für die Röntgenfläche auf der Pars Plana. Von dort aus verläuft der Zylinder durch die Tumorspitze in Strahlrichtung durch das Modell. Die Parameter für die Positionierung und Rotation der **Command Based Scorer** werden für die Simulationen beider Therapiemodalitäten aus Fusion 360 übertragen. In beiden Fällen erfolgt eine Aufteilung entlang der Symmetrieachse der Zylinder in 0,5 mm große Stücke, in welchen die Dosis aufgenommen und so eine Information über die Dosisdeposition in der Tiefe generiert wird.

3.6.2 Erstellung des Dosis-Volumen-Histogramms

Zur Beurteilung von Dosisverteilungen wird in der klinischen Praxis häufig auf Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) zurückgegriffen. In dieser Arbeit werden zur Dosisbeurteilung und Optimierung kumulative DVHs verwendet. Diese geben für eine interessierende Struktur und jeden Dosiswert denjenigen Volumenanteil der Struktur an, der mindestens mit der betrachteten Dosis abgedeckt ist [42]. Zur Erstellung

der DVHs wird auf die Dosis in jedem Stück der jeweiligen zerlegten Struktur des Augenmodells zurückgegriffen und das Volumen des Stückes mit einbezogen. Durch die Addition der Volumina der Teilstücke einer Struktur ergibt sich das Gesamtvolumen der Struktur. Die folgende Abbildung 3.8 zeigt ein Beispiel eines kumulativen DVHs für die Bestrahlung des Augenmodells mit einem Ruthenium-106 Applikator.

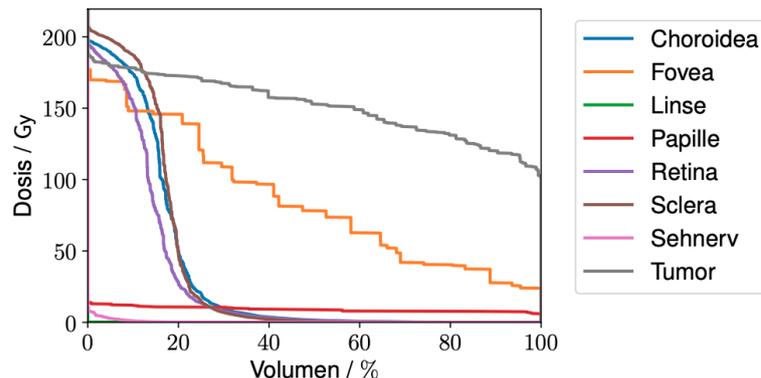


Abbildung 3.8: Beispiel eines kumulativen DVHs für die Bestrahlung des Augenmodells, das einen 1,6 mm hohen Tumor enthält, mit einem Ruthenium-106 Augenapplikator.

3.7 Optimierung des Dosis-Volumen-Histogramms

Die Nutzung mehrerer Strahlungsquellen erfordert die Überlegung, wie hoch der Dosisanteil der jeweiligen Quelle an der applizierten Gesamtdosis ist. Diese Überlegung wird in Form einer Optimierung des Dosis-Volumen-Histogramms der Kombinationstherapie realisiert. Hierbei werden die verschiedenen Strahlungsquellen gewichtet und diese Gewichtung wird mit Hilfe der Differentialevolution optimiert. In diesem Abschnitt werden daher die zur Optimierung genutzten evolutionären Algorithmen sowie das bestehende Optimierungsproblem erläutert.

3.7.1 Evolutionäre Algorithmen

Im Folgenden wird eine kurze Einführung in die evolutionären Algorithmen gegeben, wobei die Informationen sich nach dem Buch [43] richten.

Bei den evolutionären Algorithmen handelt es sich um eine Klasse von Optimierungsverfahren, die zu den Metaheuristiken gehören. Diese werden als eine abstrakte Folge

von Rechenoperationen auf die problemspezifischen Objekte definiert. Metaheuristiken werden genutzt, um numerische und kombinatorische Optimierungsprobleme näherungsweise in mehreren Schritten zu lösen, wobei die Objekte, auf denen operiert wird und die auszuführenden Schritte kontinuierlich an das zu lösende Problem anzupassen sind. Das Optimierungsproblem in dieser Arbeit hat für alternative Algorithmen eine mit der Problemgröße wachsende Zeitkomplexität, die zu hohe Anforderungen an die Berechnungszeit und Rechenleistung stellen. Aus diesem Grund sind Näherungslösungen, die durch Metaheuristiken geliefert und durch zu erfüllende Nebenbedingungen eingegrenzt werden, eine gute Möglichkeit zur Betrachtung des Optimierungsproblems.

Mit den evolutionären Algorithmen werden die Prinzipien der biologischen Evolution auf Populationen von Lösungskandidaten angewendet, um eine Lösung zu konstruieren, die eine hinreichend gute Näherung für ein gegebenes Optimierungsproblem darstellt. Das Grundgerüst setzt sich meist zusammen aus der Initialisierung, bei der die erste Generation von Lösungskandidaten erzeugt wird und einer Generationschleife, die bis zur Erfüllung eines Abbruchkriteriums durchlaufen wird.

Differenzialevolution Die Differenzialevolution ist ein evolutionärer Algorithmus, bei dem die Differenzvektoren zwischen beliebigen Individuenpaaren in der Population als Basis für die mögliche Modifikation eines Individuums dienen. Das Individuum bezeichnet in der Theorie der evolutionären Algorithmen einen einzelnen Lösungskandidaten für ein Optimierungsproblem. In dieser Arbeit repräsentiert das Individuum somit eine Möglichkeit für die Gewichtung der Strahlungsquelle. In Abbildung 3.9 ist ein Beispiel für die Differenzvektoren in einer Population dargestellt.

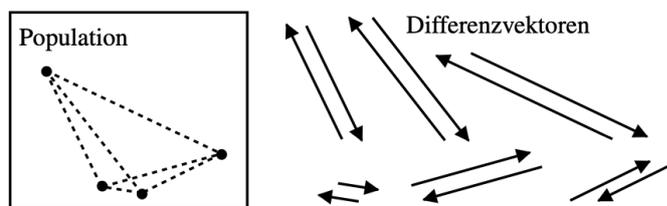


Abbildung 3.9: Schematische Darstellung der möglichen Differenzvektoren für eine Population mit vier Individuen [44].

Die Anwendung der Differenzvektoren auf die Individuen einer Population wird durch den **DE-Operator** beschrieben. Dieser Operator setzt sich aus der Mutation und der Rekombination zusammen. Die Mutation beschreibt in diesem Zusammenhang die Änderung der im Individuum gespeicherten und durch die Evolution manipulierbaren

Information, also den Betrag der Gewichtung, und die Rekombination bezeichnet eine Operation, die zwei oder mehrere Individuen miteinander kombiniert. Eine beispielhafte Anwendung des DE-Operators ist in Abbildung 3.10 dargestellt. Der Vorteil dieses Algorithmus ist hierbei, dass er eine Alternative zur Selbstanpassung der Schrittweite in den Evolutionsstrategien bietet. Je größer die Konzentration der Population auf bestimmte Bereiche des Suchraums ist, desto enger rücken die Individuen zusammen, was zur Folge hat, dass die möglichen Mutationen minimiert werden.

Im Anschluss an die Anwendung des DE-Operators findet die Selektion statt. Hierbei wird das neue Individuum mit dem sogenannten Elternindividuum verglichen und der bessere Lösungskandidat in die neue Generation übernommen [44].

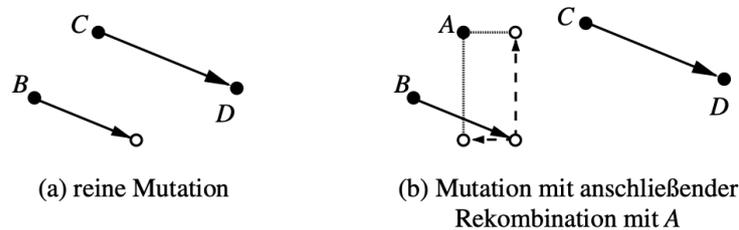


Abbildung 3.10: Schematische Darstellung der Funktionsweise des DE-Operators, wobei (a) die reine Mutation zeigt. In diesem Beispiel bestimmt die Differenz zwischen den Individuen C und D die Mutationsrichtung für B . In (b) ist die Rekombination des durch einen Differenzvektor mutierten Individuums B mit dem Individuum A gekennzeichnet [44].

3.7.2 Optimierung der Gewichtung der einzelnen Strahlungsquellen

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse der Simulationen mehrerer Positionen der Röntgenaustrittsfenster mit den Ergebnissen der Simulationen des Ruthenium-106 Applikators kombiniert. Die aufgenommenen Dosiswerte der Simulationen der jeweiligen Strahlungsquellen werden addiert und in einem Dosis-Volumen-Histogramm dargestellt.

Zur Analyse des therapeutischen Nutzens der Therapiekombination ist eine Gewichtung der Strahlungsquellen erforderlich. Diese Frage nach der Gewichtung stellt ein Optimierungsproblem dar, das durch das Ziel möglichst viel Dosis im Tumor zu deponieren bei gleichzeitiger Minimierung der Dosis in den Risikoorganen, eingegrenzt

wird. Das zu optimierende Problem kann mit der Gleichung

$$D_{\text{SD,Ges}} = \sum_{i=1}^n \omega_i D_{\text{SD},i} \quad (3.5)$$

beschrieben werden. Hierbei steht $D_{\text{SD,Ges}}$ für die Gesamtdosis in dem jeweiligen **Sensitive Detector**, $D_{\text{SD},i}$ für die Dosis in dem **Sensitive Detector** der einzelnen Strahlungsquelle, ω für die Gewichtung, bei der es sich um den Optimierungsparameter handelt und n für die Anzahl an Strahlungsquellen.

Zur Lösung des Optimierungsproblems wird das in der Programmiersprache Python geschriebene Paket `scipy.optimize.differential_evolution` [45] verwendet. Hierbei wird der Algorithmus der Differential evolution genutzt, um das Minimum einer Funktion zu bestimmen. Als Strategie der Differential evolution wird `best1bin` gewählt, welche auf Basis einer Binominalverteilung und randomisierter Startauswahl die Mutation eines Lösungskandidaten vornimmt [46]. Allgemein bietet das Paket den Vorteil, dass die Zielfunktion durch Nebenbedingungen eingegrenzt werden kann. Der Fokus liegt hierbei auf der Suche nach dem Minimum der Zielfunktion, welches das Optimum des Problems beschreibt, unter strikter Erfüllung der Nebenbedingungen. Aus diesem Grund umfasst die Zielfunktion in dieser Arbeit die Dosis in den Risikostrukturen Sehnerv, Retina und Linse. Das Ziel der Optimierung ist es, die Dosis in diesen Risikoorganen zu minimieren. Eine Auswahl aller Risikostrukturen führt zu einer sehr hohen Rechenzeit, weshalb die Priorisierung einzelner Strukturen notwendig ist.

Zu den genannten Risikostrukturen existieren Grenzwerte aus der konventionellen Strahlentherapie, die auch in dieser Arbeit einen Richtwert zur Beurteilung der Dosis in den Organen geben können. In der Veröffentlichung [47] ist beschrieben, dass die maximale Dosis im Sehnerv 55 Gy betragen darf, damit die Wahrscheinlichkeit für eine Optikusneuropathie, wobei es sich um einen Durchblutungsmangel im Sehnervenkopf handelt [48], unter 3 % liegt. Des Weiteren darf die Dosis in der Retina die Grenze von 50 Gy nicht überschreiten, damit die Wahrscheinlichkeit eine Erblindung des Auges zu erleiden, kleiner als 1 % ist. Um eine Trübung der Linse zu vermeiden sollten in dieser Struktur nicht mehr als 5 Gy deponiert werden [49]. Da bei der Optimierung die Nebenbedingungen strikt eingehalten werden und die Priorität auf der Zerstörung des Tumors liegt, besteht die Nebenbedingung, die die Zielfunktion einschränkt, in dieser Arbeit darin, dass 95 % des Tumolvolumens eine Dosis über 85 Gy erhalten sollen. Hierbei handelt es sich um eine gängige Regel in der klinischen Praxis [50], wobei der Dosiswert die Tumorkontrolldosis beschreibt, die zu einer irreversiblen Schädigung des Tumorgewebes führt [16].

4 Ergebnisse der Messungen

Dieses Kapitel umfasst die Vorstellung der Ergebnisse zu den Messungen der Unsicherheiten der Absolutkalibrierung des Szintillationsdetektors, der für experimentelle Untersuchungen der kombinierten Therapieform dient.

Insgesamt werden die in Abschnitt 3.3 vorgestellten sechs Messreihen durchgeführt. Hierbei umfasst eine Messreihe jeweils drei Absolutkalibrierungen. Die Unsicherheit, die sich durch den bei der Messung betrachteten Parameter ergibt, wird über die Bestimmung des Variationskoeffizienten der Absolutkalibrierfaktoren ermittelt.

Bei dem Variationskoeffizienten VK [51] handelt es sich um ein Maß für die relative Streuung, das eine Beurteilung der Variation der Werte erlaubt, die unabhängig von der Größenordnung ist. Hierbei wird mit der Standardabweichung s die Streuung der Daten vom Mittelwert \bar{x} bestimmt und der Variationskoeffizient ergibt sich zu

$$\text{VK} = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100 \quad \text{mit} \quad [\text{VK}] = \%.$$

Um die Unsicherheiten der Messungen, die mit den Variationskoeffizienten der Absolutkalibrierfaktoren beschrieben werden, näher zu untersuchen, werden im Folgenden auch die Variationskoeffizienten der bei der Absolutkalibrierung gemessenen Ströme ermittelt und betrachtet.

4.1 Betrachtung der Absolutkalibrierfaktoren

Zur Untersuchung der Unsicherheiten der Absolutkalibrierung des Szintillationsdetektors werden die Absolutkalibrierfaktoren bestimmt. Hierbei wird, wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, für zwölf RW3-Schichtdicken der Strom gemessen.

Zur Korrektur dieser Stromwerte werden der Dunkelstrom und das Čerenkovsignal von dem jeweiligen Stromwert abgezogen. Der Dunkelstrom wird in einem der RW3-Aufsätze fern von der Quelle gemessen. Zur Bestimmung des Čerenkovsignals wird eine Absolutkalibrierung mit einem Detektor durchgeführt, dessen Aufbau dem in Abschnitt 3.1 beschriebenen Szintillationsdetektor gleicht. Bei dem Detektor zur Messung des Čerenkovsignals wurde in [21] jedoch der vordere Teil, der den Szintillator enthält entfernt, sodass lediglich mit einem Lichtleiter gemessen wird. Zu jeder Schichtdicke der Absolutkalibrierung wird somit ein Čerenkovsignal aufgenommen,

das zur Korrektur der Stromwerte der Absolutkalibrierungen dient. Im Anschluss an die Korrektur wird die Funktion aus Gleichung 3.1 an die gemessenen Ströme angepasst. Für die sieben Distanzen, zu denen die Dosisleistung von der PTB ermittelt wurde, werden die Ströme mit der Fitfunktion berechnet. Stellvertretend für alle Absolutkalibrierungen werden in Abbildung 4.1a die gemessenen Ströme und die Fitfunktion der ersten Absolutkalibrierung in der ersten Messreihe dargestellt. In Abbildung 4.1b werden die Dosisleistungen der PTB gegen die ermittelten Ströme aufgetragen. Die Steigung m der linearen Fitfunktion $\dot{D}(I) = m \cdot I$ entspricht dem absoluten Kalibrierfaktor, der in diesem Fall den Wert

$$k_{\text{abs}} = (6,83 \pm 0,48) \frac{\text{mGy}}{\text{min} \cdot \text{nA}}$$

annimmt.

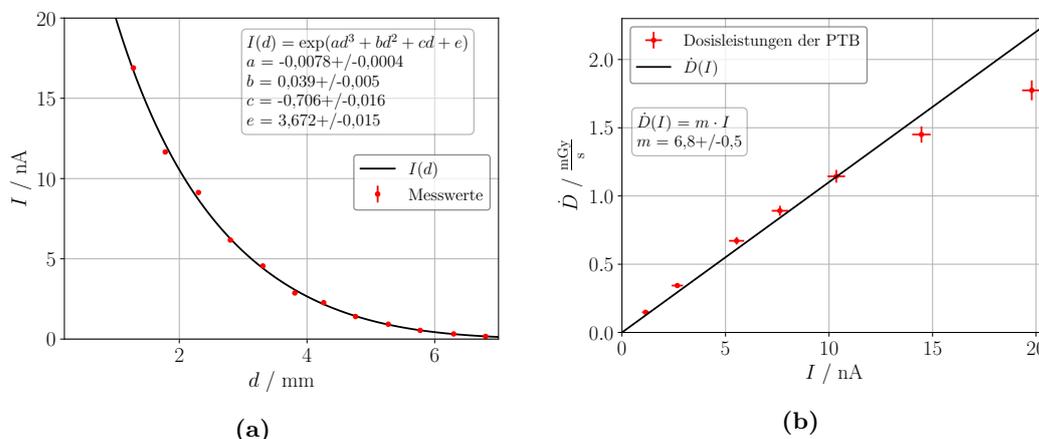


Abbildung 4.1: Stellvertretend für alle Absolutkalibrierungen sind in (a) die gemessenen Ströme und die Fitfunktion $I(d)$ in Abhängigkeit des Abstandes zwischen dem effektiven Detektormesspunkt und der Quelle zu sehen. In (b) sind die Dosisleistungen \dot{D} der PTB gegen die ermittelten Ströme in den von der PTB zertifizierten Abständen aufgetragen. Die Messdaten sind aus der ersten Absolutkalibrierung der ersten Messreihe entnommen.

In der Abbildung 4.1b ist zu erkennen, dass die Dosisleistungen der PTB nicht vollständig durch die lineare Regressionsgerade beschrieben werden können. Für die beiden größten Stromwerte liegen die Dosisleistungswerte deutlich unterhalb dieser Geraden. Dadurch, dass die hohen Stromwerte bei geringem Abstand zur Quelle gemessen werden, könnte der Verlauf der Messwerte durch eine nicht ausreichende Čerenkovkorrektur bedingt sein, da der Anteil des Čerenkovsignals bei kurzen Distanzen zur Strahlungsquelle wesentlich höher ist, als bei größeren Distanzen. Die unzureichende Čerenkovkorrektur kann durch die Annahme entstehen, dass der

Szintillator sich wie der Lichtleiter verhält und das Signal äquivalent ist, obwohl die Signale jeweils unterschiedlichen Kopplungswerten unterliegen. Das ursprüngliche Szintillationssignal am Übergang zum Lichtleiter ist abhängig von der Größe und Verarbeitung des Szintillators, sowie von der Rückstreuung des Lichts an der Umhüllung des Szintillators. Des Weiteren ist sowohl das gemessene Szintillationssignal als auch das gemessene Čerenkovsignal abhängig von der Ankopplung des Lichtleiters an den Photomultiplier und den Verstärkungsfaktor im Photomultiplier. Außerdem unterliegt das gemessene Szintillationssignal der Ankopplung des Szintillators an den Lichtleiter. Weiter ist zu beachten, dass die Lichtleiter nicht vollständig identisch sind und es Unterschiede in der Lichtabsorption geben kann. Diese Unterschiede werden auch durch unterschiedliche Krümmungen in der Lage der Lichtleiter begünstigt. Da die Korrektur des Signals bei allen Absolutkalibrierungen gleich erfolgt, kann trotz unzureichender Čerenkovkorrektur die Unsicherheit der Absolutkalibrierung des Szintillationsdetektors betrachtet werden, da es sich um eine systematische Verschiebung handelt, die sich auf alle Ergebnisse gleich auswirkt. Die aus den Absolutkalibrierfaktoren bestimmten Variationskoeffizienten sind in Tabelle 4.1 aufgelistet und zur Übersicht in Abbildung 4.2 dargestellt.

Messreihe	Betrachteter Parameter	VK/ %
1	Absolutkalibrierung allgemein	$0,27 \pm 4,09$
2	Tägliche Schwankungen	$0,88 \pm 4,14$
3	Spannung an Photomultiplier	$1,15 \pm 4,19$
4	Spannung an Spannungsversorgung und Photomultiplier	$0,80 \pm 4,08$
5	Ankopplung Detektor	$1,59 \pm 4,22$
6	Warmlaufzeit des Aufbaus	$0,25 \pm 4,13$

Tabelle 4.1: Übersicht der Variationskoeffizienten der Absolutkalibrierfaktoren der jeweiligen Messreihen.

Es ist zu erkennen, dass die Variationskoeffizienten für alle Messreihen um ein Vielfaches kleiner sind, als die Unsicherheit auf den Wert. Dies spricht für eine große systematische Unsicherheit in der Absolutkalibrierung. Die PTB gibt die relative Unsicherheit der Werte für die Dosisleistungen mit 4,1 % Unsicherheit an. Die Unsicherheit auf die Tiefen im RW3-Phantom wird als $\pm 10 \mu\text{m}$ angegeben, wobei dieser Wert hier nicht berücksichtigt wird, da er vernachlässigbar klein gegenüber der Unsicherheit in der Positionierung des Detektors ist. Das Fehlen von Halterungen für die RW3-Aufsätze und die einzelnen RW3-Platten im Phantom führt dazu, dass der Aufsatz mit dem Detektor nicht immer exakt gleich über der Quelle positioniert werden kann. Des Weiteren kann nicht garantiert werden, dass der Detektor während jeder Messung gleich präzise in dem Aufsatz selbst positioniert wird, da es passieren

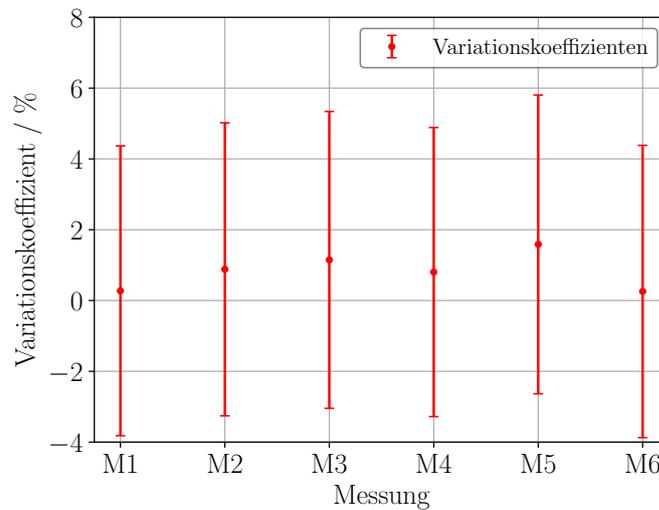


Abbildung 4.2: Der Variationskoeffizienten der Absolutkalibrierfaktoren der jeweiligen Messreihe.

kann, dass der Detektor nicht bis an das Ende im Aufsatz geschoben wird. Sowohl die Unsicherheiten in der Positionierung, als auch die Unsicherheiten der Dosisleistungen und einer unzureichenden Čerenkovkorrektur könnten mögliche Gründe für die hohen Unsicherheiten der Variationskoeffizienten sein. Da die Variationskoeffizienten durch die systematische Unsicherheit der Dosisleistungen stark beeinflusst sind, erlauben sie keine genaue Aussage über den Einfluss der verschiedenen Parameter auf die Absolutkalibrierung. Daher werden im Folgenden die einzelnen Ströme zu den verschiedenen Abständen zur Quelle betrachtet, um die systematischen Unsicherheiten zur Bestimmung der Absolutkalibrierfaktoren auszuschließen.

4.2 Betrachtung der Ströme

Zur genaueren Untersuchung des Einflusses der bei den Messungen betrachteten Parametern auf die Absolutkalibrierung des Szintillationsdetektors, werden die Variationskoeffizienten der in Abhängigkeit des Abstandes zur Quelle ermittelten Stromsignale berechnet.

Um den direkten Einfluss von Schwankungen der Temperatur auszugleichen, werden die vor und nach der Absolutkalibrierung durchgeführten relativen Kalibrierungen genutzt, um den relativen Kalibrierfaktor zu bestimmen, welcher anschließend zur Korrektur der gemessenen Stromsignale der Absolutkalibrierung dient. Für jede

Messung wird daraufhin der Variationskoeffizient der drei Stromsignale für jeden Abstand zur Quelle bestimmt.

Stellvertretend für alle Messungen werden in Abbildung 4.3a die bestimmten Variationskoeffizienten der gemessenen Ströme für den jeweiligen Abstand zur Quelle für die erste Messreihe dargestellt. Mit zunehmendem Abstand nehmen die Unsicherheiten der Variationskoeffizienten zu, was dadurch zu begründen ist, dass mit größerer Distanz zur Quelle weniger Signal gemessen wird und die statistischen Fluktuationen zunehmen. Die Variationskoeffizienten der ersten Messreihe liegen mit ihren Unsicherheiten alle unter 4%. Dies spiegelt sich auch in Abbildung 4.3b wider, die ein Histogramm aller Variationskoeffizienten der Stromsignale von allen sechs Messreihen enthält. In dem Histogramm ist zu erkennen, dass mit 90,3% der überwiegende Teil der Variationskoeffizienten unter 3,5% liegt. Darüberhinaus liegen 68,1% der Variationskoeffizienten unter 2%. Bei der Betrachtung aller Variationskoeffizienten, fällt auf, dass 4,2% der Variationskoeffizienten zwischen den Werten 4% und 6% liegen und weitere 4,2% der Variationskoeffizienten über 6%. Damit diese Ausreißer nicht zu stark ins Gewicht fallen, wird bei der Betrachtung der Variationskoeffizienten für die einzelnen Messreihen auf den Median, statt auf den Mittelwert zurückgegriffen.

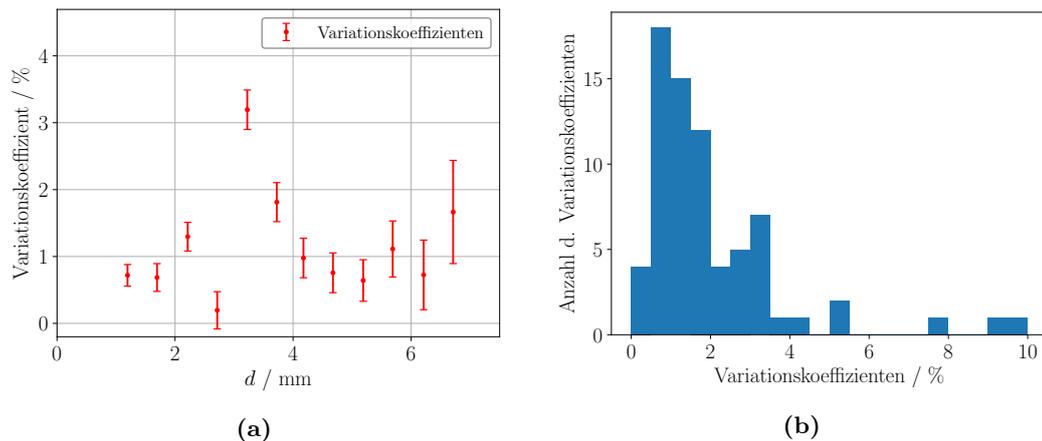


Abbildung 4.3: In (a) sind stellvertretend für alle Messreihen die Variationskoeffizienten der gemessenen Stromsignale der drei Absolutkalibrierungen in Abhängigkeit des Abstandes zur Quelle für die erste Messreihe dargestellt. In (b) ist ein Histogramm gezeigt, dass die Variationskoeffizienten der Stromsignale aller Absolutkalibrierungen von allen Messreihen enthält. Die Gesamtanzahl der dargestellten Variationskoeffizienten beträgt hierbei $N=72$.

In Abbildung 4.4 sind die Mediane der gemessenen Stromsignale der Absolutkalibrierungen der jeweiligen Messreihen dargestellt. Mit Ausnahme der dritten Messreihe, bei der die Unsicherheit untersucht wird, die sich durch das Einstellen der Spannung

am Photomultiplier ergibt, liegen alle Mediane der Variationskoeffizienten mit ihrer jeweiligen Unsicherheit unter 3%. Da der Median der Variationskoeffizienten der dritten Messreihe mit $(1,13 \pm 2,12)$ % die größte Unsicherheit aufweist, und der Vorgang des Einstellens der Spannung am Photomultiplier auch in der vierten Messreihe inkludiert ist, bei der zusätzlich noch die Spannung an der Spannungsversorgung eingestellt wird, und diese Messreihe mit einem Median von $(2,01 \pm 0,93)$ % mit dem Median der dritten Messreihe vollständig kompatibel ist, kann davon ausgegangen werden, dass der Median der Variationskoeffizienten der dritten Messreihe auch unter 3% liegt.

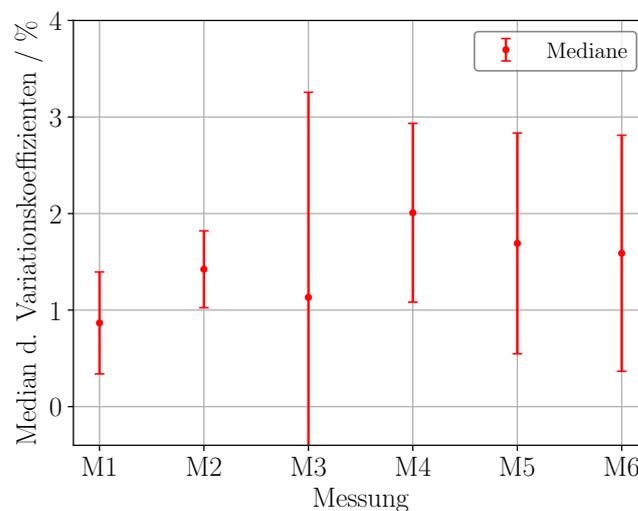


Abbildung 4.4: Die Mediane der Variationskoeffizienten der gemessenen Stromsignale der Absolutkalibrierungen der jeweiligen Messreihe.

Allgemein lässt sich sagen, dass aufgrund der kleinen Statistik, die sich durch drei Absolutkalibrierungen ergibt, die Messungen sehr anfällig für statistische Fluktuationen sind, die wie in Abschnitt 4.1 beschrieben, vermutlich vor allem durch Unsicherheiten in der Positionierung des Detektors entstehen.

Wie zu erwarten, ist der Median der Variationskoeffizienten der Ströme der ersten Messreihe, bei der die allgemeine Unsicherheit der Absolutkalibrierung betrachtet wird, mit $(0,87 \pm 0,53)$ % der kleinste Wert. Bei der Betrachtung des Medians der Variationskoeffizienten der zweiten Messreihe, in der der Einfluss täglicher Schwankungen untersucht wird, fällt auf, dass dieser mit $(1,42 \pm 0,40)$ % etwas höher ist, als der Wert der ersten Messreihe. Da die täglichen Schwankungen aufgrund der Temperatur durch die Korrektur mit dem relativen Kalibrierfaktor ausgeglichen sein

sollte, müsste in der Theorie der Median der Variationskoeffizienten der zweiten Messreihe mit dem der ersten Messreihe übereinstimmen. Unter Einbeziehung der Unsicherheiten besteht zwischen den Messreihen eine Kompatibilität, deren Aussagekraft mit höherer Statistik analysiert werden könnte.

Auffallend ist, dass der Median der Variationskoeffizienten der fünften Messreihe mit $(1,69 \pm 1,14) \%$ zeigt, dass der Einfluss der Ankopplung des Detektors an den Photomultiplier sehr gering ist. Im Rahmen von vergangenen Arbeiten stellte sich innerhalb der Arbeitsgruppe die Frage, inwiefern die Ankopplung, welche in diesem Aufbau ohne Kopplungsgel zwischen Lichtleiter und Photomultiplier erfolgt, eine Auswirkung auf die gemessenen Stromwerte hat. Der Median der Variationskoeffizienten deutet darauf hin, dass der Einfluss der Ankopplung gegenüber Faktoren wie beispielsweise der Positionierungsunsicherheit des Detektors vernachlässigbar gering ist.

Das Gleiche gilt für den Einfluss der Warmlaufzeit des Aufbaus, der im Rahmen der sechsten Messreihe untersucht wird. Der Median der Variationskoeffizienten dieser Messreihe deutet mit $(1,59 \pm 1,22) \%$ darauf hin, dass die Auswirkung auf den gemessenen Strom gering ist. Dies würde die Ergebnisse der Arbeit [52] bestätigen, nach denen der Photomultiplier keine signifikante Temperaturabhängigkeit aufweist. Generell lässt sich feststellen, dass die Mediane der Variationskoeffizienten aller Messreihen unter Einbeziehung der Unsicherheiten mit dem Median der Variationskoeffizienten der ersten Messreihe kompatibel sind. Da allerdings, bis auf die dritte Messreihe kein Median den Wert Null annehmen kann, ist davon auszugehen, dass die jeweiligen Parameter Effekte auf die gemessenen Stromsignale der Absolutkalibrierung haben können, was eine genauere Analyse mit höherer statistischer Aussagekraft erforderlich macht. Aufgrund der zeitlichen Limitation kann diese Analyse nicht im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt werden.

5 Ergebnisse der Simulationen

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Simulationen und der Optimierung der Dosis-Volumen-Histogramme vorgestellt. Hierbei wird sowohl auf den Einfluss der Strahlrichtung der Röntgenfelder auf die Tiefendosiskurven eingegangen, als auch auf die Wahl der Parameter für die Optimierung. Anschließend wird die kombinierte Therapiemodalität anhand von drei Falldatensätzen [6], deren Implementierung in Kapitel 3.5.2 beschrieben ist, untersucht.

Bei der Betrachtung der maximalen und minimalen Dosiswerte in den Risikostrukturen, werden im Folgenden die zehn kleinsten bzw. zehn größten Dosiswerte gemittelt und jeweils nach ihrem Volumenanteil an dem sich aus den zehn Volumina ergebenden Gesamtvolumen gewichtet. Der Grund hierfür ist, dass durch das Schneiden mit den definierten Würfeln in Fusion 360, das in Kapitel 3.6 näher erläutert wird, sehr kleine Volumina der Strukturen entstehen, in denen die statistische Streuung zu Ausreißern führt, die zur Verzerrung der maximalen, bzw. minimalen Dosiswerte führen können. Die Unsicherheit der mittleren Dosiswerte wird mit dem Fehler des gewichteten Mittelwertes angegeben.

Das Dosiskonzept des Universitätsklinikums Essen sieht eine Dosis von mindestens 130 Gy an der Tumorspitze vor [16]. Aus diesem Grund werden die durch die Simulationen generierten Dosiswerte mit Hilfe der Tiefendosiskurven auf diesen Wert an der Tumorspitze normiert. Hierbei wird sowohl für die Tiefendosiskurven des Ruthenium-106 Augenapplikators, als auch für die Tiefendosiskurven der Röntgenstrahlung auf die Fit-Funktion $D(x) = \exp(ax^2 + bx + c)$ zurückgegriffen. In der Funktion bezeichnet x den Abstand zur Strahlungsquelle und $D(x)$ bezeichnet die Dosis an dieser Stelle.

5.1 Einfluss der Strahlrichtung auf die Tiefendosiskurven

In Abschnitt 3.6.1 dieser Arbeit ist die Positionierung der **Command Based Scorer** zur Aufnahme der Tiefendosiskurven beschrieben. Die Lage richtet sich hierbei nach der Position des Tumors.

Für die Tiefendosiskurven der Röntgenflächen ergeben sich in dieser Arbeit verschiedene Verläufe, die von der Lage des **Command Based Scorers** zum Ruthenium-106 Applikator abhängen.

In Abbildung 5.1 ist ein Beispiel einer Tiefendosiskurve dargestellt, die von einem **Command Based Scorer** aufgenommen wird, der den Applikator nicht berührt oder durch den Applikator verläuft. Die dargestellte Fit-Funktion beinhaltet die Position der Tumorspitze. Die Tiefendosiskurve zeigt im groben Verlauf eine absteigende Gerade, die den Verlauf des Röntgenstrahls, beginnend in 10 cm Abstand zur Röntgenfläche, beschreibt.

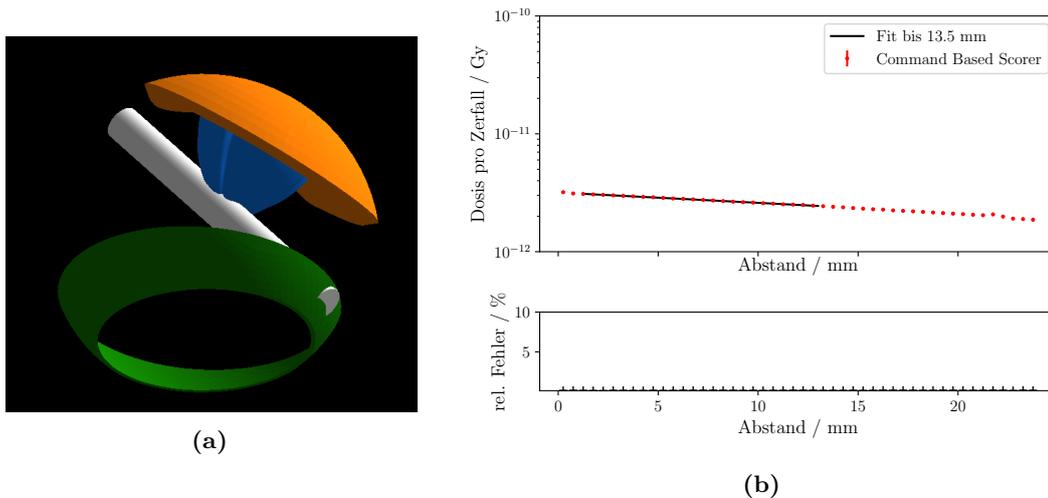
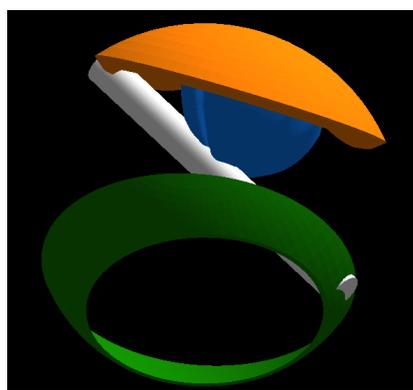


Abbildung 5.1: In (a) ist die Lage des **Command Based Scorers** (weiß) zur Pars Plana (grün), dem Tumor (blau) und dem Augenapplikator (orange) für das Röntgenfeld des zweiten Falldatensatzes durch den Konstruktionspunkt bei 45° dargestellt und in (b) die zugehörige Tiefendosiskurve.

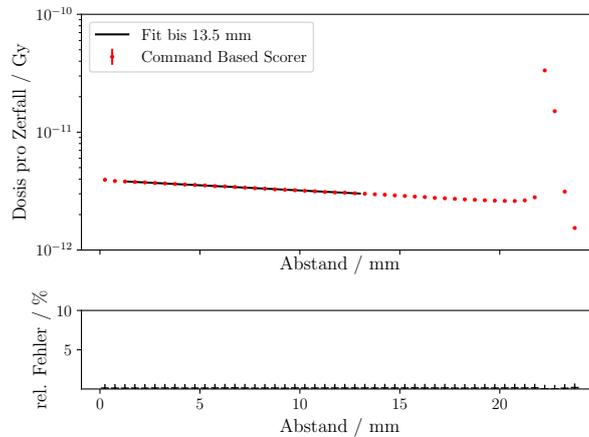
Im Vergleich hierzu steht die Tiefendosiskurve eines **Command Based Scorers**, der teilweise durch den Applikator verläuft. Der Verlauf dieser Tiefendosiskurve und die Position des **Command Based Scorers** in Relation zur Applikatorposition sind in Abbildung 5.2 dargestellt. Innerhalb der ersten 20 mm entspricht die Tiefendosiskurve in etwa der Tiefendosiskurve in Abbildung 5.1. Nach ca. 22 mm ist ein fast senkrechter Anstieg in der Kurve zu sehen, auf den ein Abfall der Dosis unterhalb des Dosisverlaufs vor dem Anstieg der Werte folgt.

Dieser Kurvenverlauf lässt sich durch die Abbremsung des Röntgenstrahls durch den Ruthenium-106 Applikator erklären. Dieser besteht zu 99,9% aus Silber [18] und führt damit aufgrund der Wechselwirkung der Photonen im Silber zu dieser Form der Tiefendosiskurve. Ein Großteil der Photonen wird im Silber absorbiert und die entstehenden Sekundärelektronen führen zu einer Erhöhung der Dosis. Durch die Abbremsung der Photonen und der damit verbundenen Verminderung der Teilchenzahl folgt im Anschluss eine Abnahme der Dosis.

Für die kombinierte Therapiemodalität in der klinischen Praxis wird die Tiefendosis-kurve in Abbildung 5.2 relevant sein, da die Einstrahlwinkel der Röntgenstrahlung so gewählt werden, dass der Applikator als Abschirmung zum Schutz der Risikostruktu-ren hinter dem Auge dient. Da in dieser Arbeit allgemein erste Untersuchungen zur Kombination der Brachytherapie mit dem Ruthenium-106 Augenapplikator und der externen Röntgenbestrahlung durchgeführt werden und der Fokus auf der Methodik liegt, werden im Folgenden auch Einstrahlwinkel in die Betrachtungen einbezogen, die keine Schonung der Risikostrukturen hinter dem Auge durch den Applikator sicher stellen.



(a)



(b)

Abbildung 5.2: In (a) ist die Lage des **Command Based Scorers** (weiß) zur Pars Plana (grün), dem Tumor (blau) und dem Augenapplikator (orange) für das Röntgenfeld des zweiten Falldatensatzes durch den Konstruktionspunkt bei 90° dargestellt und in (b) die zugehörige Tiefendosis-kurve.

5.2 Wahl der Optimierungsparameter

In dieser Arbeit wird das in Abschnitt 3.7 beschriebene Optimierungsverfahren genutzt, um die Gewichtungen der verschiedenen Strahlungsquellen so zu bestimmen, dass für die kombinierte Therapiemodalität die Dosis in 95% des Tumolvolumens über 85 Gy liegt. Das Ziel der Optimierung ist die Summe der Dosis in den Risikoorganen Sehnerv, Retina und Linse so gering wie möglich zu halten.

In den folgenden Abschnitten werden anhand des dritten Falldatensatzes, der in Kapitel 5.3.3 detailliert vorgestellt wird und die Therapie eines 7,2 mm hohen Tumors mit einem COB-Applikator beinhaltet, sowohl die Wahl der Grenzen für die

Gewichtung der Röntgenfelder, als auch der Einfluss der Anzahl der Röntgenfelder auf das Dosis-Volumen-Histogramm untersucht.

5.2.1 Die Gewichtungsgrenzen

Mit Hilfe der Tiefendosiskurven werden die Simulationsdaten für jede Strahlungsquelle so normiert, dass an der Spitze des Tumors 130 Gy appliziert werden. Dies entspricht für jedes Röntgenfeld und den Augenapplikator bei der Optimierung gemäß der Gleichung 3.5 einem Gewichtungsfaktor von $\omega_i = 1$.

Um den Einfluss der Grenze G der Gewichtungsfaktoren der Röntgenfelder auf die Optimierung der Dosis-Volumen-Histogramme der kombinierten Therapiemodalität zu untersuchen, werden die Grenzen für die Faktoren ω_i jeweils auf $G = 1$, $G = 2$ und $G = 3$ festgelegt. Da die Strahlung des Applikators nicht verstärkt werden soll, um eine zusätzliche Belastung der Risikostrukturen zu vermeiden, wird die Grenze des Gewichtungsfaktors des Applikators nicht variiert und der Faktor auf $\omega_{\text{App,max}} = 1$ festgelegt.

Insgesamt wird hier die Strahlung von fünf Röntgenfeldern und von dem Ruthenium-106 Applikator betrachtet. Die durch die jeweilige Optimierung bestimmten Gewichtungsfaktoren für die einzelnen Grenzwerte sind in Tabelle 5.1 aufgelistet.

Gewichtung	$G = 1$	$G = 2$	$G = 3$
ω_0	0,98	1,99	2,91
ω_{45}	0,96	1,99	2,93
ω_{90}	0,90	1,97	2,92
ω_{135}	0,98	2,00	2,95
ω_{180}	0,35	0,32	0,27
ω_{App}	0,26	0,24	0,22

Tabelle 5.1: Übersicht über die optimierten Gewichtungen ω_i für die Optimierungen mit den jeweiligen maximalen Grenzen G für die Gewichtungsfaktoren der fünf Röntgenfelder. Hierbei beschreiben ω_0 bis ω_{180} die Gewichtungen der Röntgenfelder in dem jeweiligen Winkel des Konstruktionspunktes auf der Pars Plana und ω_{App} bezeichnet die Gewichtung des Ruthenium-106 Applikators.

Es fällt auf, dass sich das Verhältnis der Gewichtungen der einzelnen Röntgenfelder nur minimal ändert. Die Gewichtungsfaktoren ω_0 bis ω_{135} werden für jeden Grenzwert größer und liegen knapp unter dem Grenzwert bzw. nehmen den Wert des Maximums an. Der Gewichtungsfaktor ω_{180} wird vom Grenzwert $G = 1$ zu $G = 2$ um den Wert 0,03 kleiner. Dies entspricht einer Reduktion von 8,6%. Von $G = 2$

zu $G = 3$ verkleinert sich der Gewichtungsfaktor ω_{180} um den Wert 0,05, was einer Reduktion von 15,6 % entspricht.

Die Änderungen der Gewichtungsfaktoren spiegeln sich auch in den Verläufen der Dosis-Volumen-Histogramme wider, die für die jeweiligen Grenzwerte in Abbildung 5.3 dargestellt sind.

Die Zunahme der Grenzwerte der Gewichtungsfaktoren für die Röntgenfelder und damit auch die höhere Dosis an der Tumorspitze hat zur Folge, dass die Nebenbedingung der Optimierung, nach der die Dosis in 95 % des Volumens des Tumors über 85 Gy liegen soll, erreicht werden kann und hierbei die Dosis in den Risikoorganen Sehnerv, Linse und Retina durch eine Reduktion der Gewichtung des Applikators mit zunehmendem Grenzwert für die Röntgenfelder minimiert wird. Die Summe der Dosiswerte aller Teilvolumina im Sehnerv, in der Retina und in der Linse reduziert sich für die Röntgenfelder von 566,06 Gy für $G = 1$ über 530,05 Gy für $G = 2$ bis hin zu 491,55 Gy für $G = 3$.

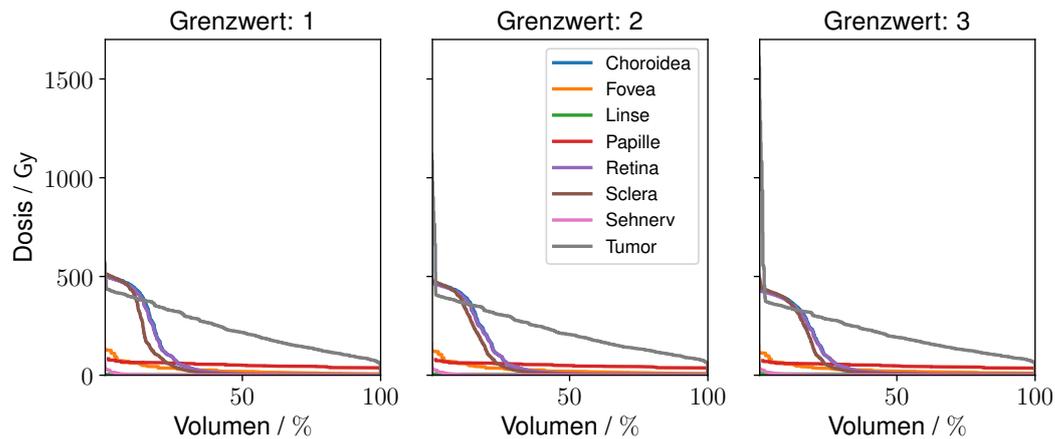


Abbildung 5.3: Vergleich der DVHs der Optimierung für verschiedene Grenzwerte der Gewichtung für die fünf Röntgenfelder für die kombinierte Therapiemodalität.

Die maximale Dosis im Tumor erhöht sich von $(525,63 \pm 0,44)$ Gy für $G = 1$ über $(977,96 \pm 0,80)$ Gy für $G = 2$ auf $(1399,57 \pm 1,18)$ Gy für $G = 3$. Die DVHs zeigen, dass die maximalen Werte des Tumors einen minimalen Teil des Volumens betreffen, wobei es sich um den Bereich an der Spitze des Tumors handelt, da die Position der Röntgenfelder auf dessen Bestrahlung ausgerichtet ist.

Die Zunahme der Gewichtungsfaktoren und der Dosis an der Tumorspitze hat auch eine Zunahme der Dosis in den Risikostrukturen im Bereich um die Pars Plana, durch die die Röntgenstrahlung in das Auge eintritt, zur Folge. Um eine Trübung

der Linse zu vermeiden, sollte eine maximale Dosis über 5 Gy vermieden werden [49]. Dieser Wert kann mit einer maximalen Dosis von $(3,91 \pm 0,03)$ Gy lediglich bei dem Grenzwert $G = 1$ für die Gewichtungsfaktoren eingehalten werden. Die maximale Dosis in der Linse beträgt für $G = 2$ $(6,07 \pm 0,07)$ Gy und für $G = 3$ $(8,03 \pm 0,10)$ Gy.

Die genaue Beurteilung der Wahl der Grenzen für die Gewichtungsfaktoren erfordert mehrere Falluntersuchungen, da die Dosisverteilung innerhalb der Risikostrukturen sehr fallspezifisch ist und von der Tumorage und Geometrie abhängt. Da jedoch allgemein der Bereich um die Pars Plana empfindliche Strukturen wie die Linse und die Cornea enthält und das Ziel, dass 95 % des Tumolvolumens eine Dosis über 85 Gy erhalten, mit dem Grenzwert $G = 1$ für die Röntgenfelder eingehalten werden kann, wird dieser Grenzwert für die Optimierungen in den folgenden Abschnitten festgelegt.

5.2.2 Einfluss der Anzahl der Einstrahlwinkel

In Kapitel 3.5.2 wird beschrieben, dass eine Auswahl von 16 Positionen in Abhängigkeit der Tumorspitze für das Röntgenaustrittsfenster simuliert wird. Da diese Auswahl an Positionen sowohl für die Simulationen, als auch für die Optimierung der Dosis-Volumen-Histogramme mit einem hohen Zeit- und Rechenaufwand verbunden ist, wird im Folgenden der Einfluss der Anzahl der einbezogenen Röntgenflächen untersucht. Hierbei werden in Abbildung 5.2 die optimierten Dosis-Volumen-Histogramme der kombinierten Therapiemodalität mit fünf Einstrahlwinkeln und mit 16 Einstrahlwinkeln verglichen. Eine Übersicht der Gewichtungen der jeweiligen Röntgenflächen ist für die fünf Flächen der Tabelle 5.1 zu entnehmen und für die 16 Flächen der Tabelle 5.2.

Gewichtung		Gewichtung		Gewichtung	
ω_0	0,88	ω_{135}	0,76	ω_{270}	0,01
$\omega_{22,5}$	0,73	$\omega_{157,5}$	0,91	$\omega_{292,5}$	0,14
ω_{45}	0,86	ω_{180}	0,27	ω_{315}	0,34
$\omega_{67,5}$	0,99	$\omega_{202,5}$	0,10	$\omega_{337,5}$	0,60
ω_{90}	0,98	ω_{225}	0,05	ω_{App}	0,19
$\omega_{112,5}$	0,87	$\omega_{247,5}$	0,09		

Tabelle 5.2: Übersicht über die optimierten Gewichtungen ω_i für die Optimierung mit 16 Röntgenfeldern. Hierbei beschreiben ω_0 bis $\omega_{337,5}$ die Gewichtungen der Röntgenfelder in dem jeweiligen Winkel des Konstruktionspunktes auf der Pars Plana und ω_{App} bezeichnet die Gewichtung des Ruthenium-106 Applikators.

Es fällt auf, dass die Grenzwerte der Gewichtungen, bis auf den Gewichtungsfaktor ω_{90} im allgemeinen bei der Optimierung mit 16 Röntgenfeldern um 0,1 bis 0,22 kleiner werden. Der Gewichtungsfaktor bei dem Winkel 90° wird um den Wert 0,08 größer.

Bei der Betrachtung der Verteilung der Gewichtungsfaktoren ist ein Zusammenhang zur Lage des Tumors erkennbar. Die Geometrie des auf den untersuchten Falldatensatz angepassten Augenmodells und des Tumors ist in Abbildung 5.9 dargestellt. Der Tumor liegt nasal oberhalb der Papille. Damit werden die Felder, welche in geringerer Distanz zum Tumor lokalisiert sind, stärker gewichtet. Da diese Felder einen großen Teil des Tumolvolumens im Bereich um die Spitze abdecken, wird den Gewichtungsfaktoren ω_{180} bis ω_{315} ein geringerer Wert zugeordnet.

Beim Vergleich der Dosis-Volumen-Histogramme in 5.4 fällt auf, dass im Vergleich zu dem DVH der fünf Röntgenfelder bei dem DVH der 16 Einstrahlwinkel mit Ausnahme der Linse die Dosis in allen Risikoorganen niedriger ist. Die maximale Dosis in der Linse beträgt bei der Bestrahlung mit 16 Röntgenpositionen ($6,15 \pm 0,06$) Gy, was oberhalb dem Grenzwert von 5 Gy [49] liegt, und bei der Bestrahlung mit 5 Einstrahlwinkeln ($3,90 \pm 0,03$) Gy. Die höhere Dosis in der Linse bei der Applikation durch 16 Röntgenfelder lässt sich durch die höhere Feldzahl und der damit verbundenen höheren Dosis an der Tumorspitze erklären, woraus eine höhere Streustrahlung resultiert.

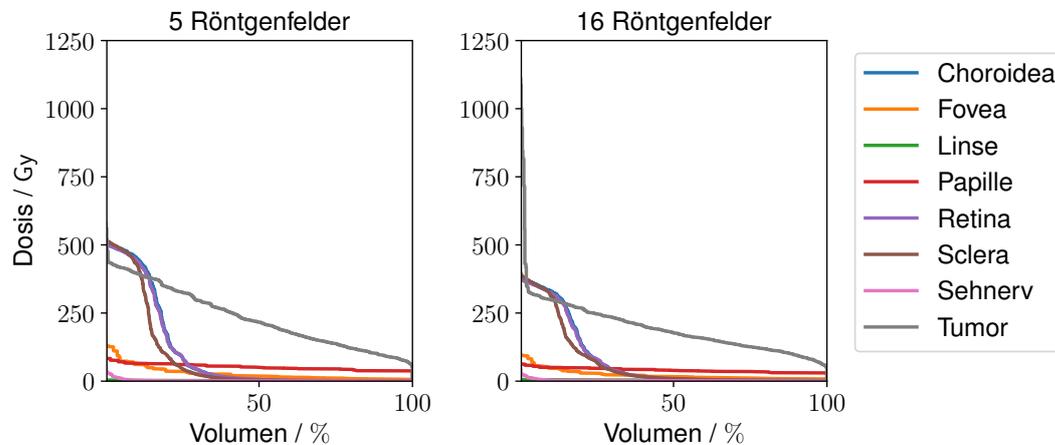


Abbildung 5.4: Vergleich der DVHs der Optimierung mit fünf Röntgenfeldern und der Optimierung mit 16 Röntgenfeldern für die kombinierte Therapiemodalität.

Die Summe der Dosen im Sehnerv, in der Retina und in der Linse reduziert sich von 566,06 Gy bei der Bestrahlung mit fünf Röntgenfeldern um 23,08 % auf 435,44 Gy

bei der Bestrahlung mit 16 Röntgenfeldern. Dies kann größtenteils auf die Verringerung des Gewichtungsfaktors für die Strahlung des Ruthenium-Applikators zurückgeführt werden. Der Faktor verringert sich von 0,26 bei der Bestrahlung mit fünf Röntgenfeldern um 26,93 % auf einen Wert von 0,19 für die Bestrahlung mit 16 Feldern. Diese Reduktion ist darauf zurückzuführen, dass durch die Bestrahlung mit 16 Röntgenfeldern mehr Volumen im Bereich um die Tumorspitze abgedeckt wird und die Dosis, die durch den Augenapplikator appliziert wird, verringert werden kann.

Der maximale Dosiswert im Tumor beträgt bei der Bestrahlung mit fünf Röntgenfeldern ($525,63 \pm 0,44$) Gy und bei der Bestrahlung mit 16 Röntgenfeldern ($945,04 \pm 0,44$) Gy. Im Dosis-Volumen-Histogramm ist zu erkennen, dass dies nur einen sehr kleinen Volumenanteil betrifft, welcher aufgrund der Ausrichtung der Röntgenfelder, den Bereich der Tumorspitze beschreibt. Der Grund für den höheren Wert ist, dass die Spitze mit 11 Feldern mehr bestrahlt wird und damit mehr Dosis in der Tumorspitze appliziert wird. Dies ist aufgrund der höheren Streustrahlung auch der Grund für eine Zunahme der Dosis in den Risikostrukturen um die Pars Plana, wie der Linse und der Cornea.

Insgesamt führt die Bestrahlung mit 16 Feldern mit Ausnahme der Linse zu niedrigeren Dosiswerten in den Risikostrukturen und einer höheren Dosis im Bereich der Tumorspitze. Die mittlere Dosis im Tumor ist mit ($211,99 \pm 0,18$) Gy jedoch geringer als bei der Bestrahlung mit fünf Röntgenflächen, bei der die mittlere Dosis im Tumor ($246,54 \pm 0,16$) Gy beträgt. Die Untersuchungen mehrerer Fälle und unterschiedliche Variationen der Winkelanzahl können Aufschluss darüber geben, wie viele Felder benötigt werden, um bestmögliche Ergebnisse zu erzielen, ohne die Dosisgrenze in der Linse zu überschreiten. Auch die Einführung einer zusätzlichen Nebenbedingung in die Optimierung, nach der die Dosis in der Linse unter 5 Gy liegen muss, kann hilfreich sein. Des Weiteren führt der schmale Durchmesser der Röntgenfelder dazu, dass nur die Tumorspitze, sowie ein kleiner Bereich um die Spitze bestrahlt werden. Durch eine leichte Vergrößerung der Felder und einen Fokuspunkt, der statt auf der Spitze, etwas tiefer im Tumorgewebe liegt, könnte durch die Bestrahlung mit den Röntgenfeldern mehr Tumorgewebe im oberen Bereich des Tumors abgedeckt werden. Damit könnte die durch den Ruthenium-106 Applikator applizierte Dosis reduziert werden, was eine höhere Schonung aller Risikostrukturen zur Folge hätte. Aufgrund der zeitlichen Limitation dieser Arbeit und der hohen Rechenzeit für die Optimierung, die eine Betrachtung von 16 Positionen für die Röntgenfelder erfordert, wird im Folgenden Kapitel 5.3 zur Betrachtung der Falldaten lediglich die Bestrahlung von fünf Röntgenfeldern betrachtet.

5.3 Betrachtung der Falldaten

Um die Bedeutung der Anwendung der Kombination der Brachytherapie mit einem Ruthenium-106 Augenapplikator und der externen Röntgenbestrahlung für die klinische Praxis zu untersuchen, wird die kombinierte Therapiemodalität anhand von drei Falldatensätzen, die vom Universitätsklinikum Essen zur Verfügung gestellt wurden [6], simuliert und die Ergebnisse werden in diesem Abschnitt analysiert. Bei den Falldatensätzen handelt es sich um drei intraokulare Tumoren, welche jeweils größer als 6 mm sind und in einem Fall mit einem CCB-Applikator und in den anderen Fällen mit einem COB-Applikator behandelt wurden. Die Tabelle 5.3 enthält eine Übersicht der Daten zu den jeweiligen Falldatensätzen.

Falldatensatz	Applikatormodell	Apexhöhe / mm
1	CCB	7,7
2	COB	7,0
3	COB	7,2

Tabelle 5.3: Übersicht der Falldaten mit dem bei der Therapie verwendeten Applikatormodell und der Apexhöhe der Tumors.

Gewichtung	Falldatensatz 1	Falldatensatz 2	Falldatensatz 3
ω_0	0,96	0,99	0,98
ω_{45}	0,98	0,96	0,96
ω_{90}	0,95	0,96	0,90
ω_{135}	0,57	0,42	0,98
ω_{180}	0,61	0,03	0,35
ω_{App}	0,15	0,40	0,26

Tabelle 5.4: Übersicht über die optimierten Gewichtungen ω_i für die betrachteten Falldatensätze. Hierbei beschreiben ω_0 bis ω_{180} die Gewichtungen der Röntgenfelder in dem jeweiligen Winkel des Konstruktionspunktes auf der Pars Plana und ω_{App} bezeichnet die Gewichtung des Ruthenium-106 Applikators.

Für die Untersuchung der kombinierten Therapiemodalität werden die mit dem in Abschnitt 3.7 beschriebenen Verfahren zur Optimierung bestimmten Gewichtungsfaktoren der jeweiligen Strahlungsquelle zur Berechnung des Dosis-Volumen-Histogramms verwendet. Die aus den Simulationen generierten Dosen aller Strahlungsquellen sind hierbei auf eine Dosis von jeweils 130 Gy an der Tumorspitze normiert. Diese Gewichtungsfaktoren werden gemäß der Gleichung 3.5 mit den Dosen der Strahlungsquellen multipliziert. Anschließend wird die Summe aus den Dosen der Strahlungsquellen

für jedes Volumen gebildet und in einem Dosis-Volumen-Histogramm dargestellt. Die Gewichtungsfaktoren der Strahlungsquellen können für die Falldatensätze der Tabelle 5.4 entnommen werden.

Das DVH der kombinierten Therapie wird dann im Folgenden mit dem DVH, das sich für die Brachytherapie durch die alleinige Bestrahlung mit dem Ruthenium-106 Applikator ergibt, verglichen.

5.3.1 Falldatensatz 1: CCB-Applikator

Der erste Falldatensatz beinhaltet die Bestrahlung eines 7,7 mm hohen Tumors mit einem CCB-Applikator. Die Lage des Tumors und das auf den ersten Falldatensatz angepasste Augenmodell sind in Abbildung 5.5 zu sehen.

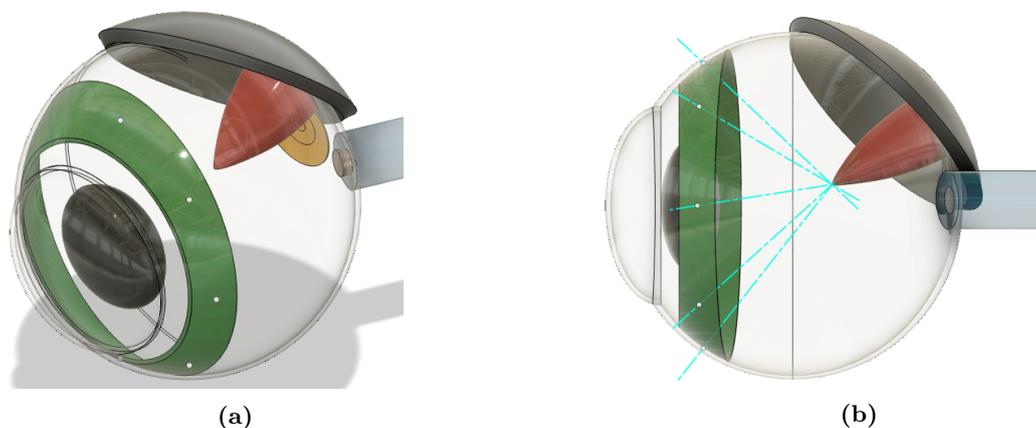


Abbildung 5.5: Das auf den ersten Falldatensatz angepasste Augenmodell. In (a) sind die Lage des Tumors (rot), des Applikators (grau), der Fovea (gelb), der Papille (kupfer), des Sehnervs (blau), der Pars Plana (grün) und der Linse (schwarz) abgebildet. In (b) sind die Zentralachsen der fünf Röntgenfelder eingezeichnet.

Bei der Betrachtung der Position des Tumors fällt auf, dass der Tumor teilweise in den Bereich der Fovea gewachsen ist, was dazu führt, dass der Applikator nicht nur die Tumorbasis abdeckt, sondern auch einen Teil der Fovea. Dies spiegelt sich auch in der Dosisverteilung in den Dosis-Volumen-Histogrammen wider, die in Abbildung 5.6 dargestellt sind.

Beim Vergleich des DVHs der Brachytherapie mit dem DVH der kombinierten Therapie ist zu erkennen, dass die Dosis in den betrachteten Risikostrukturen durch das Kombinationskonzept stark reduziert wird. Dies liegt an der Reduktion der Gewichtung der Dosis des Applikators von dem Gewichtungsfaktor 1 bei der

Brachytherapie auf den Gewichtungsfaktor 0,15 bei dem Kombinationskonzept. Trotz der Reduktion der Gewichtung der Strahlung des Applikators entspricht die Form der Kurvenverläufe für die Risikostrukturen bei der kombinierten Therapie in etwa der Form der Verläufe bei der Brachytherapie. Dies liegt daran, dass die Strahlung des Applikators aufgrund der Nähe zu den Risikoorganen und der großen Austrittsfläche die vorwiegende Quelle für die Dosis in den Risikoorganen darstellt. Die Sclera wird mit der größten maximalen Dosis belastet. Diese beträgt in der Brachytherapie $(2307,93 \pm 1,60)$ Gy und wird durch die kombinierte Therapiemodalität um 81,12% auf $(435,73 \pm 0,35)$ Gy reduziert. Damit kann der Grenzwert von 1500 Gy, der in dem Dosiskonzept des Universitätsklinikums Essen für die Sclera festgelegt ist [16], mit der kombinierten Therapie eingehalten werden. In der Brachytherapie würde sie in diesem Fall um 53,8% überschritten werden, was eine Skleromalazie zur Folge haben kann. Hierbei handelt es sich um eine Verdünnung der Sklera. In seltenen Fällen kann es auch zu einer strahlungsinduzierten Skleranekrose kommen, welche das Absterben der Zellen der Sklera beschreibt [53].

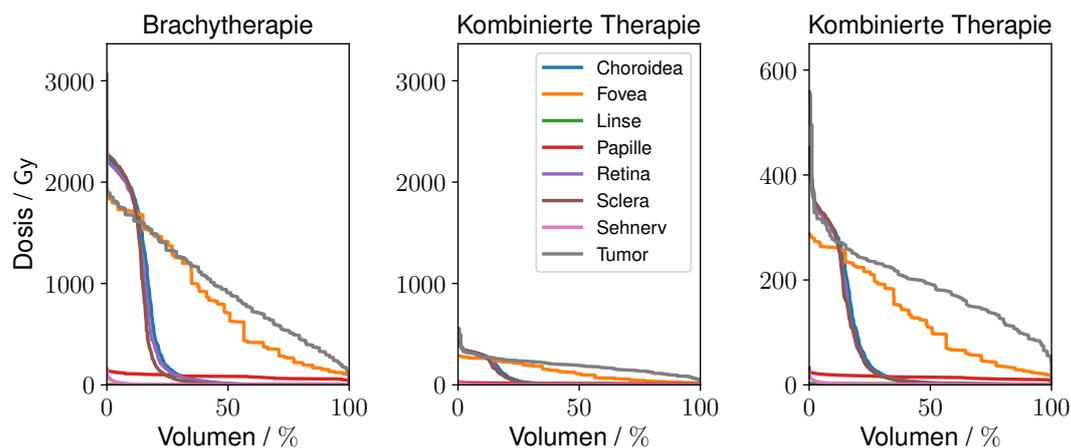


Abbildung 5.6: Die DVHs der Therapieformen im Vergleich für den ersten Falldatensatz. Das linke DVH zeigt die Brachytherapie und das mittlere DVH die kombinierte Therapie aus der Bestrahlung mit dem Ruthenium-106 Applikator und der Röntgenröhre auf der gleichen Dosisskala. Das rechte DVH zeigt die kombinierte Therapie mit einer darauf angepassten Dosisskala für eine detailreichere Ansicht.

Allgemein gilt für diesen Falldatensatz, dass die maximale Dosis in allen betrachteten Risikostrukturen bei der Bestrahlung mit dem kombinierten Therapiekonzept kleiner ist, als bei der Brachytherapie. Für beide Therapien wird der Grenzwert für die maximale Dosis von 5 Gy in der Linse unterschritten. Diese beträgt für die Brachytherapie $(2,81 \pm 0,04)$ Gy und für die kombinierte Therapie $(2,73 \pm 0,06)$ Gy.

Der Grenzwert von 55 Gy [47] für die maximale Dosis im Sehnerv wird bei der Brachytherapie mit einem maximalen Wert von $(106,85 \pm 0,33)$ Gy um 94,28 % überschritten. Bei dem kombinierten Therapiekonzept kann der Grenzwert für den Sehnerv mit einer maximalen Dosis von $(18,04 \pm 0,06)$ Gy eingehalten werden.

In beiden Therapieformen kann der Grenzwert von 50 Gy [47] für die maximale Dosis in der Retina nicht eingehalten werden. Bei der Bestrahlung mit der Brachytherapie beträgt die maximale Dosis in der Retina $(2209,18 \pm 2,39)$ Gy, wobei 34,97 % des Volumens der Retina mit einer Dosis über 50 Gy bestrahlt werden. Bei der Bestrahlung mit der kombinierten Therapiemodalität beträgt die maximale Dosis in der Retina $(406,438 \pm 0,450)$ Gy, wobei lediglich 22,38 % des Volumens der Retina mit einer Dosis über 50 Gy bestrahlt werden. Damit ist der Anteil des Retinavolumens, der mit einer Dosis bestrahlt wird, welche über dem Grenzwert liegt, bei der kombinierten Therapiemodalität um 12,59 Prozentpunkte kleiner als bei der Brachytherapie.

Durch die Lage des Tumors, und damit auch des Ruthenium-Applikators ist die Fovea einer hohen Strahlungsbelastung ausgesetzt. Für die Brachytherapie liegt die maximale Dosis in der Fovea bei $(1846,04 \pm 3,24)$ Gy und die mittlere Dosis bei $(974,17 \pm 1,65)$ Gy. Der minimale Dosiswert beträgt $(149,94 \pm 0,44)$ Gy, was bedeutet, dass nahezu das gesamte Volumen der Fovea, die den Bereich des schärfsten Sehens umfasst, mit einer Dosis von 150 Gy bestrahlt wird. Aufgrund der Lage des Tumors ist eine Belastung der Fovea nicht zu verhindern, jedoch sollte die Dosis so klein wie möglich gehalten werden. Bei der Bestrahlung mit der kombinierten Therapiemodalität beträgt die maximale Dosis in der Fovea $(281,38 \pm 0,54)$ Gy und die mittlere Dosis $(150,04 \pm 0,45)$ Gy. Die minimale Dosis in der Fovea beträgt $(25,8 \pm 0,1)$ Gy. Dieser Wert liegt 82,79 % unterhalb des minimalen Wertes, der sich bei der Brachytherapie ergibt.

Sowohl bei der Bestrahlung mit der Brachytherapie, als auch bei der Bestrahlung mit der kombinierten Therapie werden 95 % des Tumorumfanges mit einer Dosis über 85 Gy bestrahlt. Der minimale Dosiswert im Tumor beträgt bei der Brachytherapie $(151,08 \pm 0,36)$ Gy und bei der kombinierten Therapie $(52,89 \pm 0,12)$ Gy. Dieser Wert liegt unter der Tumorkontrolldosis von 85 Gy, was durch die Reduktion der Gewichtung der Strahlung des Applikators begründet werden kann, wodurch sich vermutlich auch die applizierte Dosis in einem Teil der Randbereiche des Tumors reduziert. Eine nachträgliche Skalierung der Ergebnisse auf eine minimale Dosis im Tumor von 85 Gy wäre für eine erste Abschätzung der Auswirkung auf die Dosiswerte in den Risikostrukturen möglich, jedoch erfolgt die Optimierung in einem multi-dimensionalen Raum, und für eine gewissenhafte Einschätzung der Änderung der Dosiswerte in der Strahlentherapie sollte die Nebenbedingung von einer Bestrahlung von 95 % des Tumorumfanges auf die Bestrahlung des gesamten Tumorumfanges geändert und die Optimierung neu durchgeführt werden. Die mittlere Dosis im Tumor ist mit $(203,59 \pm 2,42)$ Gy bei der kombinierten Therapie um 78,64 % kleiner als bei der Brachytherapie, bei der die mittlere Dosis $(953,35 \pm 15,97)$ Gy beträgt. Auch

der maximale Wert der Tumordosis liegt mit $(460,77 \pm 0,52)$ Gy für die kombinierte Therapie deutlich unter der maximalen Tumordosis von $(1897,89 \pm 1,42)$ Gy bei der Brachytherapie.

Insgesamt ist das Ziel der Behandlung die Zerstörung des Tumors unter bestmöglicher Schonung der Risikoorgane. Dieses Ziel wird für den ersten Falldatensatz mit der kombinierten Therapie im Bezug auf den Schutz der Risikoorgane wesentlich besser erreicht, als mit der Brachytherapie. Der Tumor wird in der Brachytherapie zwar mit einer höheren Dosis bestrahlt, jedoch ist mit der Nebenbedingung im Optimierer, dass 95 % des Volumens mit der Tumorkontrolldosis von 85 Gy bestrahlt werden, eine ausreichende Bestrahlung nach klinischen Richtlinien [50] gewährleistet.

5.3.2 Falldatensatz 2: COB-Applikator

Im zweiten Falldatensatz wird ein 7,0 mm hoher Tumor mit einem COB-Applikator bestrahlt. In Abbildung 5.7 sind das auf den zweiten Falldatensatz angepasste Augenmodell und die Position des Tumors dargestellt. In der Abbildung ist zu sehen, dass der Tumor um die Papille gewachsen ist, und damit sehr nah am Sehnerv liegt. Des Weiteren deckt ein Teil der Tumorbasis ein Stück der Fovea ab.

Die Abbildung 5.8 zeigt die Dosis-Volumen-Histogramme für den zweiten Falldatensatz, wobei eine verhältnismäßig hohe Dosis in der Papille zu sehen ist, die mit der geringen Distanz zwischen dem Applikator und der Papille begründet werden kann.

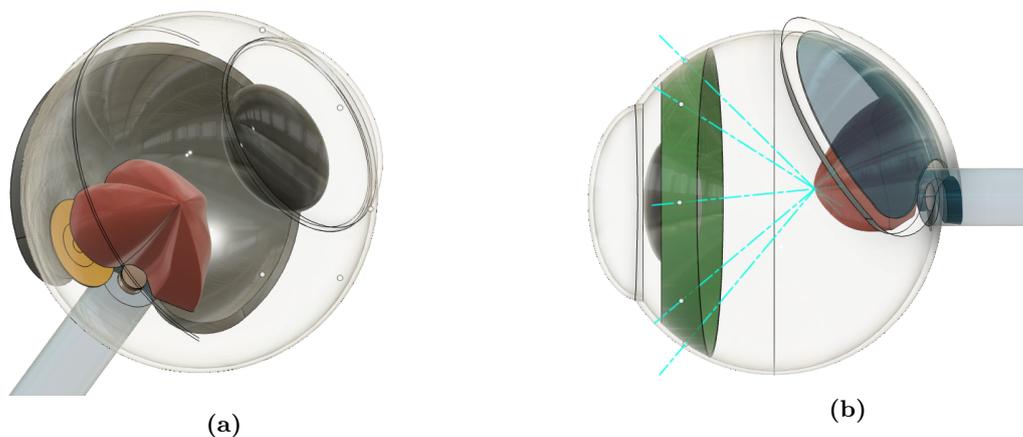


Abbildung 5.7: Das auf den zweiten Falldatensatz angepasste Augenmodell. In (a) sind die Lage des Tumors (rot), des Applikators (grau), der Fovea (gelb), der Papille (kupfer), des Sehnervs (blau), der Pars Plana (grün) und der Linse (schwarz) abgebildet. In (b) sind die Zentralachsen der fünf Röntgenfelder eingezeichnet.

Beim Vergleich des DVHs der Brachytherapie mit dem DVH der kombinierten Therapie ist eine Dosisreduktion in allen betrachteten Risikostrukturen, bis auf die Linse, durch das Kombinationskonzept erkennbar. Die Reduktion der Dosis ist genau wie beim ersten Falldatensatz durch die Verringerung der Gewichtung der Dosis des Applikators von dem Gewichtungsfaktor 1 bei der Brachytherapie auf den Gewichtungsfaktor 0,4 bei der kombinierten Therapieform zu begründen. Die Reduktion des Gewichtungsfaktors der Strahlung des Applikators hat in diesem Falldatensatz nicht zur Folge, dass die Dosis in der Linse sinkt, da der Applikator eine größere Distanz zur Linse hat, als im ersten Falldatensatz und der Gewichtungsfaktor um 0,6 statt um 0,75, wie im ersten Falldatensatz, reduziert wird. Diese geringere Reduktion der Dosis des Applikators führt in Kombination mit der Streustrahlung durch die Röntgenstrahlung an der Tumorspitze zu einer maximalen Dosis von $(2,46 \pm 0,03)$ Gy in der Linse für die kombinierte Therapiemodalität. Bei der Brachytherapie beträgt die maximale Dosis in der Linse $(1,63 \pm 0,03)$ Gy, womit beide Therapieformen den Grenzwert für die maximale Dosis in der Linse von 5 Gy einhalten.

Auch in diesem Falldatensatz wird die Sclera mit der größten maximalen Dosis belastet. Diese beträgt in der Brachytherapie $(1765,11 \pm 0,96)$ Gy und wird durch die kombinierte Therapiemodalität um 59,65 % auf $(712,15 \pm 0,41)$ Gy reduziert, was eine Folge der Reduktion des Gewichtungsfaktors für die Strahlung des Applikators ist. Der Grenzwert von 1500 Gy für die maximale Dosis in der Sclera kann mit der kombinierten Therapie eingehalten werden, wohingegen sie in der Brachytherapie um 17,67 % überschritten werden würde.

Der Grenzwert von 50 Gy für die maximale Dosis in der Retina kann in beiden Therapieformen nicht eingehalten werden. Bei der Bestrahlung mit der Brachytherapie beträgt die maximale Dosis in der Retina $(1678,6 \pm 1,5)$ Gy, wobei 33,13 % des Volumens der Retina mit einer Dosis über 50 Gy bestrahlt werden. Bei der Bestrahlung mit der kombinierten Therapiemodalität beträgt die maximale Dosis in der Retina $(676,02 \pm 0,58)$ Gy, wobei lediglich 26,36 % des Volumens der Retina mit einer Dosis über 50 Gy bestrahlt werden. Damit ist der Anteil des Retinavolumens, der mit einer Dosis bestrahlt wird, welche über dem Grenzwert liegt, bei der kombinierten Therapiemodalität um 6,77 Prozentpunkte kleiner als bei der Brachytherapie, wobei die mittlere Dosis bei der Brachytherapie in der Retina mit einem Wert von $(250,41 \pm 0,39)$ Gy deutlich höher ist, als die mittlere Dosis in der kombinierten Therapie mit einem Wert von $(103,9 \pm 0,1)$ Gy.

Auch der Grenzwert für den Sehnerv von 55 Gy kann in beiden Therapieformen nicht eingehalten werden, was auf die Lage des Tumors zurückzuführen ist. Da dieser direkt um die Papille und damit im direkten Bereich des Sehnervs gewachsen ist, wird in diesem Bereich mehr Dosis appliziert, als es für den Sehnerv vorgesehen ist. Die maximale Dosis im Sehnerv beträgt in der Brachytherapie $(231,10 \pm 0,37)$ Gy und für die kombinierte Therapie $(94,76 \pm 0,15)$ Gy. Zu beachten ist, dass bei der

Brachytherapie lediglich 2,49% des Sehnervs mit einer Dosis über 55 Gy belastet werden und bei der kombinierten Therapie nur 0,71%. Der Sehnerv besteht aus zahlreichen Nervenfaser, durch die im Gehirn eine Zuordnung der Reizsignale zu den einzelnen Regionen der Retina erfolgen kann. Wird eine Faser beschädigt, kommt es zu einer Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit der Weiterleitung der Signale in dieser Faser. Die Überdosierung in einzelnen Teilen des Sehnervs führt damit zu einem partiellen Verlust des Visus. Das gilt auch für die Papille, bei der es sich um den Bereich im Auge handelt, in dem der Sehnerv in das Auge eintritt. Da der Tumor um die Papille gewachsen ist wird dieser empfindliche Bereich mit hohen Dosiswerten belastet. Die maximale Dosis der Papille beträgt bei der Bestrahlung mit dem COB-Applikator ($260,43 \pm 0,56$) Gy. Diese Dosis wird bei der Bestrahlung mit der kombinierten Therapie um 58,62% reduziert auf eine maximale Dosis von ($107,77 \pm 0,24$) Gy.

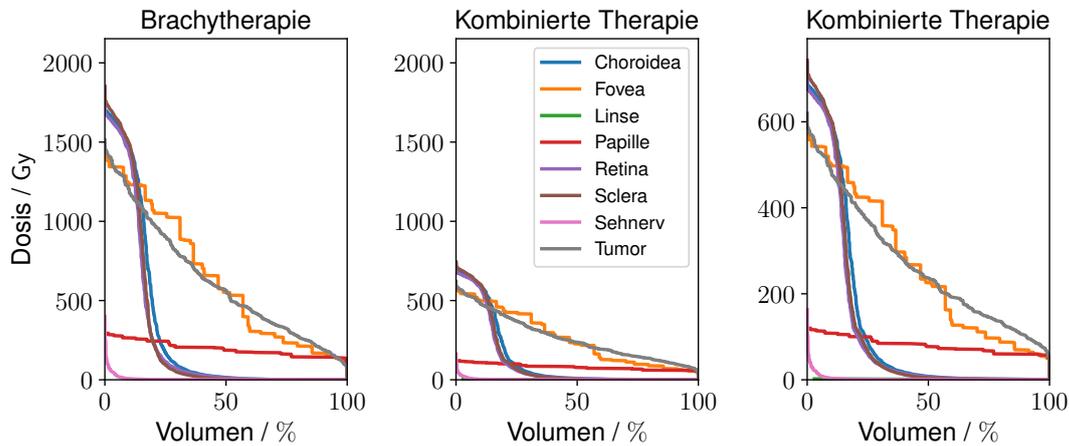


Abbildung 5.8: Die DVHs der Therapieformen im Vergleich für den zweiten Falldatensatz. Das linke DVH zeigt die Brachytherapie und das mittlere DVH die kombinierte Therapie aus der Bestrahlung mit dem Ruthenium-106 Applikator und der Röntgenröhre auf der gleichen Dosisskala. Das rechte DVH zeigt die kombinierte Therapie mit einer darauf angepassten Dosisskala für eine detailreichere Ansicht.

Auch die Fovea ist durch die Position des Tumors und damit auch des Ruthenium-Applikators einer hohen Strahlungsbelastung ausgesetzt. Für die Brachytherapie liegt die maximale Dosis in der Fovea bei ($1336,04 \pm 1,70$) Gy und die mittlere Dosis bei ($743,02 \pm 1,65$) Gy. In das gesamte Volumen der Fovea wird bei der Brachytherapie mindestens eine Dosis von ($181,99 \pm 0,45$) Gy appliziert. Diese Dosiswerte werden mit der kombinierten Therapie unterschritten. Bei der Bestrahlung mit der kombinierten Therapiemodalität beträgt die maximale Dosis in der Fovea ($539,87 \pm 0,69$) Gy

und die mittlere Dosis ($301,95 \pm 0,36$) Gy. Die minimale Dosis in der Fovea beträgt ($70,22 \pm 0,22$) Gy. Dieser Wert liegt 61,4 % unterhalb des minimalen Wertes, der sich bei der Brachytherapie ergibt.

Auch in diesem Falldatensatz werden bei der kombinierten Therapie 95 % des Volumen des Tumors mit einer Dosis über 85 Gy bestrahlt. Der minimale Dosiswert im Tumor bei der Brachytherapie beträgt ($81,58 \pm 0,24$) Gy, wohingegen der Wert bei der kombinierten Therapie ($51,75 \pm 0,14$) Gy beträgt.

Die mittlere Dosis im Tumor ist mit ($275,98 \pm 0,37$) Gy bei der kombinierten Therapie um 56,59 % kleiner als bei der Brachytherapie, bei der die mittlere Dosis ($635,78 \pm 0,50$) Gy beträgt. Auch der maximale Wert der Tumordosis liegt mit ($590,44 \pm 0,59$) Gy für die kombinierte Therapie deutlich unter der maximalen Tumordosis von ($1464,96 \pm 1,45$) Gy bei der Brachytherapie.

Bedingt durch die Höhe und vor allem die Lage des Tumors, die eine hohe Belastung sensitiver Strukturen, wie der Fovea, der Papille und des Sehnervs erfordert, wäre die kombinierte Therapiemodalität in diesem Falldatensatz der Brachytherapie vorzuziehen, da mit Ausnahme der Linse alle Risikostrukturen deutlich geringere Dosisbelastungen erfahren, wobei die Linse zwar mit mehr Dosis als bei der Brachytherapie bestrahlt werden würde, die maximale Dosis jedoch unter dem erforderlichen Grenzwert liegt. Eine ausreichende Bestrahlung des Tumors ist durch die Nebenbedingung im Optimierer, nach der in 95 % des Tumolvolumens die Kontrolldosis von 85 Gy appliziert wird, gewährleistet.

5.3.3 Falldatensatz 3: COB-Applikator

Beim dritten Falldatensatz handelt es sich um die Bestrahlung eines 7,2 mm Tumors mit einem COB-Applikator. Die Geometrie des auf den dritten Falldatensatz angepassten Augenmodells und die Lage des Tumors sind in Abbildung 5.9 dargestellt. Auch im dritten Falldatensatz ist der Tumor nahe der Papille positioniert, wobei die Lage des Tumors in diesem Fall auf der von der Fovea abgewandten Seite ist. Dadurch ist die Distanz zwischen der Fovea und dem Tumor zwar kurz, allerdings befindet sich die Fovea zu einem großen Teil in der Aussparung des Applikators.

In diesem Falldatensatz wird beim Vergleich des DVHs der Brachytherapie mit dem DVH der kombinierten Therapie erneut deutlich, dass die Dosis in den Risikostrukturen durch das Kombinationskonzept und die damit verbundene Verringerung der Gewichtung der Strahlung des Applikators, reduziert wird. Der Gewichtungsfaktor der Strahlung des Ruthenium-106 Applikators wird von dem Gewichtungsfaktor 1 bei der Brachytherapie auf den Gewichtungsfaktor 0,26 bei dem Kombinationskonzept verringert.

Die Sclera wird aufgrund der Belastung durch den Applikator über eine große Fläche mit der größten Dosis belastet. Die maximale Dosis der Sclera beträgt in

der Brachytherapie ($1955,29 \pm 1,50$) Gy und wird durch die kombinierte Therapieform modalität um 72,89 % reduziert auf ($530,00 \pm 0,34$) Gy. Damit kann der Grenzwert von 1500 Gy für die maximale Dosis der Sclera mit der kombinierten Therapieform eingehalten werden. In der Brachytherapie würde sie in diesem Fall um 30,35 % überschritten werden, was zur Folge hat, dass an den Stellen, an denen der Grenzwert überschritten wird, schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten können.



Abbildung 5.9: Das auf den dritten Falldatensatz angepasste Augenmodell. In (a) sind die Lage des Tumors (rot), des Applikators (grau), der Fovea (gelb), der Papille (kupfer), des Sehnervs (blau), der Pars Plana (grün) und der Linse (schwarz) abgebildet. In (b) sind die Zentralachsen der fünf Röntgenfelder eingezeichnet.

Allgemein gilt für diesen Falldatensatz, dass die maximale Dosis in allen betrachteten Risikostrukturen bei der Bestrahlung mit dem kombinierten Therapiekonzept kleiner ist, als bei der Brachytherapie. Der Grenzwert von 5 Gy für die maximale Dosis in der Linse kann in der kombinierten Therapie mit einem Wert von ($3,91 \pm 0,03$) Gy eingehalten werden, während er in der Brachytherapie mit dem Wert von ($5,98 \pm 0,06$) Gy überschritten wird. Hierbei erhalten 2,1 % des Volumens der Linse eine Dosis oberhalb des Grenzwertes von 5 Gy. Dies kann durch die Distanz des Applikators zur Linse und die aufgrund der Tumorphöhe benötigte hohe Aktivität begründet werden. In diesem Falldatensatz liegt ein Teil des Applikators nasal nah zur Linse. Dies kann Auswirkungen auf die Dosis in der Linse haben und bei der kombinierten Therapie führt die Reduktion der Gewichtung der Strahlung des Applikators zur Einhaltung des Grenzwertes.

Der Grenzwert von 55 Gy für die maximale Dosis im Sehnerv wird bei der Brachytherapie mit einer maximalen Dosis von ($227,43 \pm 0,50$) Gy um 313,51 % überschritten und bei der kombinierten Therapieform mit einem Wert von ($62,34 \pm 0,12$) Gy um 13,35 %. Damit kann der Grenzwert in beiden Therapieformen nicht eingehalten

werden, was mit der Nähe des COB-Applikators zum Sehnerv begründet werden kann.

Des Weiteren kann in beiden Therapieformen der Grenzwert für die maximale Dosis von 50 Gy in der Retina nicht eingehalten werden. Bei der Bestrahlung mit der Brachytherapie beträgt die maximale Dosis in der Retina ($1880,34 \pm 1,69$) Gy, wobei 37,01 % des Volumens der Retina mit einer Dosis über 50 Gy bestrahlt werden. Bei der Bestrahlung mit der kombinierten Therapiemodalität beträgt die maximale Dosis in der Retina ($500,50 \pm 0,49$) Gy, wobei 28,64 % des Volumens der Retina mit einer Dosis über 50 Gy bestrahlt werden. Damit ist der Anteil des Retinavolumens, der mit einer Dosis bestrahlt wird, welche über dem Grenzwert liegt, bei der kombinierten Therapiemodalität um 8,37 Prozentpunkte kleiner als bei der Brachytherapie.

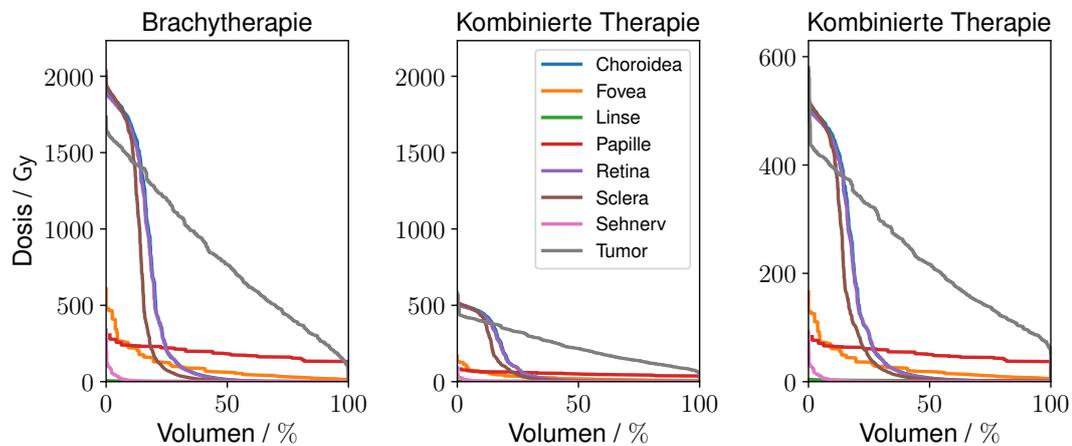


Abbildung 5.10: Die DVHs der Therapieformen im Vergleich für den dritten Falldatensatz. Das linke DVH zeigt die Brachytherapie und das mittlere DVH die kombinierte Therapie aus der Bestrahlung mit dem Ruthenium-106 Applikator und der Röntgenröhre auf der gleichen Dosisskala. Das rechte DVH zeigt die kombinierte Therapie mit einer darauf angepassten Dosisskala für eine detailreichere Ansicht.

Die Lage des Tumors und damit auch des Ruthenium-Applikators führt zu einer hohen Strahlenbelastung der Fovea. Für die Brachytherapie liegt die maximale Dosis in der Fovea bei ($348,27 \pm 0,80$) Gy und die mittlere Dosis bei ($112,18 \pm 0,55$) Gy. Der minimale Dosiswert beträgt ($17,23 \pm 0,18$) Gy. Aufgrund der Lage des Tumors ist eine Belastung der Fovea nicht zu verhindern, jedoch sollte die Dosis so klein wie möglich gehalten werden. Bei der Bestrahlung mit der kombinierten Therapiemodalität beträgt die maximale Dosis in der Fovea ($100,96 \pm 0,26$) Gy und die mittlere Dosis ($32,31 \pm 0,24$) Gy. Dieser Wert liegt 71,2 % unterhalb des mittleren Wertes, der sich bei der Brachytherapie ergibt. Die minimale Dosis in der Fovea beträgt für

die kombinierte Therapie ($7,02 \pm 0,01$) Gy.

Sowohl bei der Bestrahlung mit der Brachytherapie, als auch bei der Bestrahlung mit der kombinierten Therapie werden 95 % des Tumorumfanges mit einer Dosis über 85 Gy bestrahlt. Der minimale Dosiswert im Tumor beträgt bei der Brachytherapie ($94,11 \pm 0,27$) Gy und bei der kombinierten Therapie ($59,35 \pm 0,11$) Gy. Die mittlere Dosis im Tumor ist mit ($246,54 \pm 0,44$) Gy bei der kombinierten Therapie um 70,9 % kleiner als bei der Brachytherapie, bei der die mittlere Dosis ($847,68 \pm 0,32$) Gy beträgt. Auch der maximale Wert der Tumordosis liegt mit ($525,63 \pm 0,44$) Gy für die kombinierte Therapie deutlich unter der maximalen Tumordosis von ($1671,25 \pm 1,55$) Gy bei der Brachytherapie.

Bei der Betrachtung der Schonung der Risikoorgane wird deutlich, dass die kombinierte Therapie für diesen Falldatensatz im Vergleich zur Brachytherapie die bessere Wahl darstellt. Wenngleich der Tumor in der Brachytherapie im Mittel mit einer höheren Dosis bestrahlt wird, ist durch die Nebenbedingung des Optimierers, nach der 95 % des Volumens des Tumors mit der Tumorkontrolldosis von 85 Gy bestrahlt werden, eine ausreichende Bestrahlung gewährleistet.

6 Anwendung in der Klinik

Im Folgenden werden die in Kapitel 5 vorgestellten Ergebnisse des Vergleichs der kombinierten Therapiemodalität mit der Brachytherapie in Bezug auf die klinische Anwendung eingeordnet.

Die Betrachtung der drei Falldatensätze hat gezeigt, dass die Vorteile der kombinierten Therapiemodalität gegenüber der Brachytherapie in dem Schutz der Risikostrukturen durch eine niedrigere Dosisbelastung liegen. Die Gründe hierfür sind die homogenere Dosisverteilung im Tumor und die Reduktion der Strahlung des Applikators.

Die Optimierung der Gewichtungen der durch die Simulationen generierten Dosen für jede Strahlungsquelle, stellt die Vorstufe einer ersten Bestrahlungsplanung dar. In das Programm für die Optimierung können weitere Nebenbedingungen eingearbeitet werden, um den Schutz der Risikostrukturen auf Basis von Dosiseffektkurven, die Gegenstand der Forschung des Universitätsklinikums Essen sind, in höherem Maße auszuarbeiten. Auch Erkenntnisse über die Dosiswirkungsbeziehungen im Tumorgewebe können in die Optimierung integriert werden. Um das hier zur Optimierung entwickelte Verfahren in der Klinik nutzen zu können, muss das Programm so modifiziert werden, dass die Rechenzeit sich in den Grenzen eines Arbeitstages in der Klinik bewegt, anstatt in Abhängigkeit des Umfangs der Optimierung mehrere Tage in Anspruch zu nehmen. Des Weiteren stellen die Monte-Carlo-Simulationen als Basis für die Dosisberechnungen ebenfalls einen enormen Zeit- und Rechenaufwand dar. Aus diesem Grund sollte für die Anwendung in der Klinik ein Programm zur Bestrahlungsplanung entwickelt werden, das zwar auf dem in dieser Arbeit entwickelten Verfahren zur Optimierung der Gewichtungen der Strahlungsfelder aufbaut, aber weniger Berechnungszeit und -leistung benötigt. Hierfür könnte beispielsweise auf neuronale Netze zurückgegriffen werden.

In Bezug auf die Planung muss in der Praxis ebenfalls berücksichtigt werden, dass die Bestrahlung mit den Photonen nicht in den für die Strahlentherapie üblichen Fraktionierungen erfolgen kann. Die Liegedauer des Applikators beträgt üblicherweise ein bis zehn Tage [3]. In diesem Zeitraum muss dann bei der integrierten Therapieform die vollständige Bestrahlung mit den Photonen erfolgen, was zur Folge hat, dass die bisherigen standardisierten Fraktionierungen überdacht werden müssen. Insgesamt reduziert sich die Zahl der Fraktionen und es müssen möglicherweise mehrere Bestrahlungen an einem Tag und am Wochenende oder Einzeitbestrahlungen

durchgeführt werden.

Die Zahl und die Position der Röntgenfelder wird in der Klinik durch die Position des Applikators limitiert. In dem DFG-Projekt [8] wird untersucht, inwiefern der Ruthenium-106 Applikator als Abschirmung der sich hinter dem Auge befindenen Risikostrukturen dienen kann. Bei vielversprechenden Ergebnissen kommen in der Anwendung der kombinierten Therapieform nur die Röntgenfelder zur Bestrahlung des Tumors in Frage, die in ihrem vollen Umfang in den Applikator strahlen.

Des Weiteren muss für das kombinierte Therapiekonzept ein Sicherheitssaum aufgrund der Positionsunsicherheiten der Röntgenröhre für die Photonenfelder festgelegt werden. Dies hat eine Verkleinerung der Photonenfelder zur Folge, was zu einer inhomogeneren Bestrahlung des Tumors führen kann.

In Bezug auf die zur Bestrahlung verwendete Röntgenröhre werden Messungen mit dem Röntgentherapiegerät T-105 [22] durchgeführt, das momentan noch manuell ausgerichtet wird. Zur Durchführung der kombinierten Therapiemodalität und Integration der Therapieform in den klinischen Alltag wird jedoch eine hochpräzise Ausrichtung der Röntgenröhre benötigt, die sich mit Hilfe eines Robotersystems zur Bewegungssteuerung umsetzen lassen würde. Erste Untersuchungen hierzu wurden von der Firma Wolf-Medizintechnik GmbH durchgeführt.

Neben der Präzision der Positionierung der Röntgenröhre ist auch eine exakte Fixierung des Auges notwendig. Dies könnte mittels Vorrichtungen, wie sie beispielsweise im IRay Therapiesystem des Unternehmens Oraya Therapeutics [54] enthalten sind, realisiert werden. In diesem System wird das Auge mit Hilfe eines Vakuums, das zwischen einer auf das Auge angebrachten Kunststofflinse und dem Bulbus erzeugt wird, stabilisiert. Anhand von Reflektoren erkennt das System dann, ob das Auge entlang der Sehachse ausgerichtet ist.

Allgemein wird mit den Ergebnissen der Simulationen der kombinierten Therapiemodalität deutlich, dass die Integration der externen Röntgenbestrahlung in die Brachytherapie mit dem Ruthenium-106 Applikator große Vorteile in Bezug auf den Schutz der Risikostrukturen hat. Des Weiteren könnte die Therapieform in Zukunft ein Verfahren zur Behandlung von Augentumoren, deren Apexhöhe größer als 6 mm ist, darstellen. Neben den genannten Voraussetzungen, die zur Anwendung der kombinierten Therapiemodalität in der Klinik notwendig sind, müssen zur Einführung des Konzeptes mehr Daten im Rahmen einer umfangreichen klinischen Studie erfasst werden, um eine Umsetzung der Therapie in der klinischen Zukunft zu ermöglichen.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wird ein integriertes Konzept, das die Kombination der Brachytherapie mit externer Röntgenbestrahlung beinhaltet, zur Behandlung intraokularer Tumoren untersucht. Hierbei liegt der Fokus vor allem auf großen Tumoren mit einer Apexhöhe über 6 mm.

Als Grundlage für experimentelle Untersuchungen der kombinierten Therapieform, werden in dieser Arbeit die Unsicherheiten der Absolutkalibrierung eines Szintillationsdetektors untersucht. Die Ergebnisse der Messungen liefern erste Hinweise zu den Größenordnungen der Unsicherheiten, jedoch konnten aufgrund des zeitlichen Aufwands für eine Absolutkalibrierung nicht genügend Messungen durchgeführt werden, um eine ausreichende statistische Aussagekraft zu erhalten.

Die Variationskoeffizienten der Absolutkalibrierfaktoren zeigen hohe systematische Unsicherheiten, die eine umfassende Untersuchung des Verfahrens der Absolutkalibrierung erfordern. Der Grund hierfür sind Fluktuationen, die sich durch die unzureichende Čerenkovkorrektur und die Positionierung der RW3-Platten im Phantom und des Detektors ergeben. Des Weiteren haben die Dosisleistungen der PTB hohe systematische Fehler.

Es fiel auf, dass die RW3-Platten im Phantom während der Absolutkalibrierung immer wieder verschoben werden und der Aufsatz mit dem Detektor unterschiedlich auf den Platten positioniert wird. Die Umsetzung einer Halterung für die Platten, durch die eine Bohrung vorgenommen werden könnte, die zur Sicherung der Plattenpositionierung mittels eines durch die Bohrung geschobenen kleinen Stabes dient, könnte zur Verringerung der systematischen Fluktuationen beitragen. Für die stabile Positionierung des Aufsatzes mit dem Detektor könnten gefräste Vertiefungen in den RW3 Platten helfen, sodass der Aufsatz einrasten kann. Des Weiteren könnte mit Hilfe eines Klick Mechanismus, der auf die Länge der Detektorhülse angepasst wird, sichergestellt werden, dass der Detektor bis an das Ende in den Aufsatz geschoben wird.

Das Problem der unzureichenden Čerenkovkorrektur kann durch die Nutzung eines in [25] entwickelten AirCore-Detektors für die Čerenkov-freie Szintillationsdosimetrie gelöst werden. Dieser wurde zur Zeit der Messungen in einem anderen Projekt verwendet und konnte daher nicht für diese Arbeit genutzt werden.

Zur Analyse der Eignung der integrierten Therapiemodalität wurden in dieser Arbeit Monte-Carlo-Simulationen der kombinierten Therapieform durchgeführt. Hierfür

wurde die externe Röntgenbestrahlung zusätzlich zur Brachytherapie modelliert und auf Basis von drei Falldatensätzen in ein generisches Augenmodell implementiert. Die bei den Simulationen der einzelnen Strahlungsquellen generierten Dosen wurden normiert und mittels eines in dieser Arbeit entwickelten Verfahrens wurden die Gewichtungsfaktoren der Strahlungsquellen mit der differentiellen Evolution optimiert. Diese Optimierung wurde mit dem Ziel einer ausreichenden Bestrahlung des Tumors unter maximaler Schonung der Risikoorgane durchgeführt.

Der Vergleich der Dosis-Volumen-Histogramme der Brachytherapie mit den Dosis-Volumen-Histogrammen der kombinierten Therapiemodalität hat gezeigt, dass die kombinierte Therapieform große Vorteile in Bezug auf den Schutz der Risikostrukturen bietet.

In zukünftigen Projekten sollte der Einfluss der Größe der Röntgenfelder und die Ausrichtung untersucht werden. Die Größe der Röntgenfelder richtet sich in dieser Arbeit nach der Breite der Pars Plana, damit der Schutz der Risikostrukturen in diesem Bereich gewährleistet wird. Mit größeren Röntgenfeldern könnte jedoch eine homogenere Bestrahlung des Tumors erfolgen, da mehr Volumen abgedeckt wird. Allerdings wird dann auch ein Bereich über die Pars Plana hinaus bestrahlt, was zu einer höheren Belastung des Gewebes führt. Hier können Simulationen mehrerer Falldatensätze mit verschiedenen Feldgrößen Aufschluss über den Nutzen einer Variation der Feldgröße geben.

Eine homogenere Bestrahlung könnte auch mit einer anderen Ausrichtung der Röntgenflächen erreicht werden. Die Ausrichtung der Flächen richtet sich nach der Tumorspitze. Wenn stattdessen ein Bereich unterhalb der Tumorspitze, der etwas tiefer im Tumorgewebe liegt, als Ausrichtungspunkt gewählt werden würde, kann mehr Tumorgewebe durch die Röntgenstrahlung abgedeckt werden, was eine mögliche Verringerung des Gewichtungsfaktors der Strahlung des Applikators zur Folge hat, wodurch die Dosisbelastung der Risikostrukturen weiter reduziert wird. Insgesamt könnten sowohl die Änderung der Größe, als auch der Ausrichtung der Röntgenfelder zur Folge haben, dass mehr Volumen im Randbereich des Tumors abgedeckt wird. In Kombination mit der Änderung der Nebenbedingung im Optimierer von einer Bestrahlung von 95 % des Tumorumfanges mit der Tumorkontrolldosis zu einer Bestrahlung des gesamten Tumorumfanges mit dieser Dosis, könnte dies zu einer höheren Erfolgsrate in Bezug auf die Zerstörung des Tumorgewebes führen, ohne eine starke Erhöhung des Gewichtungsfaktors für die Strahlung des Applikators.

A Anhang

A.1 Größen der Röntgenflächen

Röntgenfläche	Position der Röntgenfläche / °	Radius / mm
1	0,0	1,65
2	22,5	1,49
3	45,0	1,335
4	67,5	1,27
5	90,0	1,20
6	112,5	1,27
7	135,0	1,335
8	157,5	1,49
9	180,0	1,65
10	202,5	1,82
11	225,0	1,95
12	247,5	2,04
13	270,0	2,07
14	292,5	2,04
15	315,0	1,95
16	337,5	1,82

Tabelle A.1: Die Radien der kreisförmigen Röntgenflächen, die in Fusion 360 erzeugt werden.

A.2 Größen der Applikatormodelle

Applikatormodell	Durchmesser / mm	Innenradius / mm
CCA	15,3	12
CCB	20,2	12
CCD	17,9	12
COB	19,8	12

Tabelle A.2: Die Durchmesser und Innenradien der in den Applikationen für Fusion 360 definierten Applikatormodelle [18].

A.3 Variationskoeffizienten der gemessenen Ströme aller Messungen

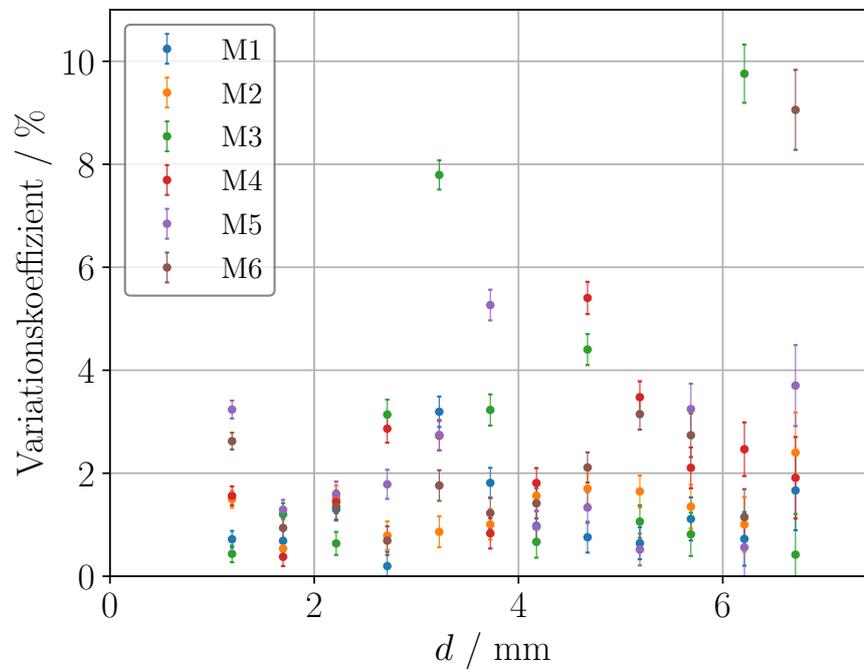


Abbildung A.1: Die Variationskoeffizienten für die gemessenen Ströme bei den Absolutkalibrierungen in Abschnitt 4.2 für alle sechs Messungen.

A.4 Kalibrierschein der PTB für den Sekundärstandard



Physikalisch-Technische Bundesanstalt **PTB**
Braunschweig und Berlin



Kalibrierschein
Calibration certificate

Gegenstand:
Object: Beta-Sekundärnormal für die Brachytherapie

Hersteller:
Manufacturer: TU Dortmund

Typ:
Type: EY 845

Kennnummer:
Serial number: SICB2731

Auftraggeber:
Applicant: Universitätsklinikum Essen

Anzahl der
Seiten: 4

Geschäftszeichen
: 6.22-47/12 K

Kalibrierzeichen:
Calibration mark: PTB-60247-12

Datum der
Kalibrierung: 01.07.2012

Im Auftrag
By order: Braunschweig, 2012-11-13

Bearbeiter:
Examiner: 


Dr. H.-J. Selbach



Siegel
Seal

Dr. M. Bambynek

00101
Kalibrierscheine ohne Unterschrift und Siegel haben keine Gültigkeit. Dieser Kalibrierschein darf nur unverändert weiterverbreitet werden. Auszüge bedürfen der Genehmigung der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt.
Calibration certificates without signature and seal are not valid. This calibration certificate may not be reproduced other than in

Abbildung A.2: Erste Seite des Kalibrierscheins der Physikalisch Technischen Bundesanstalt für den Sekundärstandard.

Physikalisch-Technische Bundesanstalt **PTB**

Seite 2 zum Kalibrierschein vom 2012-11-13, Kalibrierzeichen: PTB-60247-12
Page 2 of calibration certificate of 2012-11-13, calibration mark: PTB-60247-12

1 Allgemeine Informationen

1.1 Beschreibung der Strahlungsquelle

$^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ - Beta-Strahlungsquelle. Flächenquelle mit einem Durchmesser von ca. 6 mm und einer Aktivität von ca. 320 MBq am 01.07.2012. Einsatz als Kalibrierquelle im Beta-Sekundärnormal (BSN) für die Brachytherapie.

1.2 Geometrische Anordnung und Umfang der Kalibrierung

Die Strahlungsquelle wird in dem ihr zugeordneten BSN in 22 mm Abstand zur Referenzfläche und sieben Tiefen in einem RW3-Phantom kalibriert. Die Kalibrierung erfolgt mit dem Primärnormal (Extrapolationskammer) der PTB für Elektronenstrahlung. Die Wasser-Energiedosisleistung wird auf der Zentralachse der Vorrichtung in den angegebenen RW3-Tiefen, bestimmt. Zusätzlich werden 2D-Relativmessungen der Wasser-Energiedosisleistung mit Hilfe eines PS-Detektors in den sieben angegebenen Tiefen im RW3-Phantom durchgeführt. Hierzu wird dem Auftraggeber ein Messprotokoll zur Verfügung gestellt.

1.3 Bestimmung der Wasser-Energiedosisleistung \dot{D}_W

Die Wasser-Energiedosisleistung wird durch Extrapolationsmessungen mit dem Beta-Primärnormal für Flächenquellender PTB in der Einheit Gy/s bestimmt

$$\dot{D}_W = S_{w/a} \frac{W/e}{\rho_{\text{Luft}}} \cdot \frac{k}{A} \cdot \left(\frac{\Delta I}{\Delta d} \cdot k' \right)_{\text{lim } d \rightarrow 0}$$

Folgende Daten liegen der Bestimmung der Wasser-Energiedosisleistung zu Grunde:

$(W/e)_{\text{Luft}}$	=	33,97 V.	(Energieaufwand pro Elektron zur Erzeugung eines Ionenpaares in trockener Luft)
$S_{w/a}$	=	1,119	(Verhältnis der Bremsvermögen von Wasser zu Luft)
ρ_{Luft}	=	1,203 kg/m ³	(Dichte der trockenen Luft bei: 20°C, 1013 hPa)
A	=	79,0 mm ²	(Fläche der Messelektrode)

k	ist das Produkt aller Korrekturfaktoren die unabhängig von der Kammertiefe sind
k'	ist das Produkt aller Korrekturfaktoren die von der Kammertiefe d abhängen
I	ist der gemessene Ionisationsstrom.

1.4 Klimatische Bedingungen während der Kalibrierung

Temperatur: von 20°C bis 22°C
Luftdruck: von 1000 hPa bis 1010 hPa
Rel. Luftfeuchte: etwa 50 %

Abbildung A.3: Zweite Seite des Kalibrierscheins der Physikalisch Technischen Bundesanstalt für den Sekundärstandard.

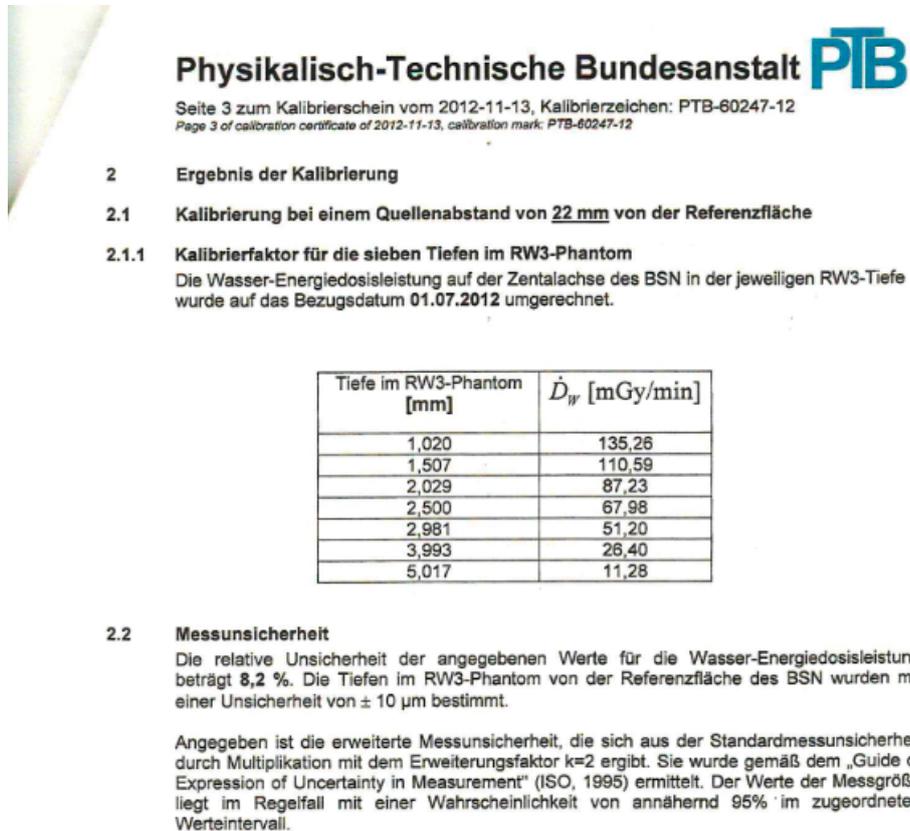


Abbildung A.4: Dritte Seite des Kalibrierscheins der Physikalisch Technischen Bundesanstalt für den Sekundärstandard.

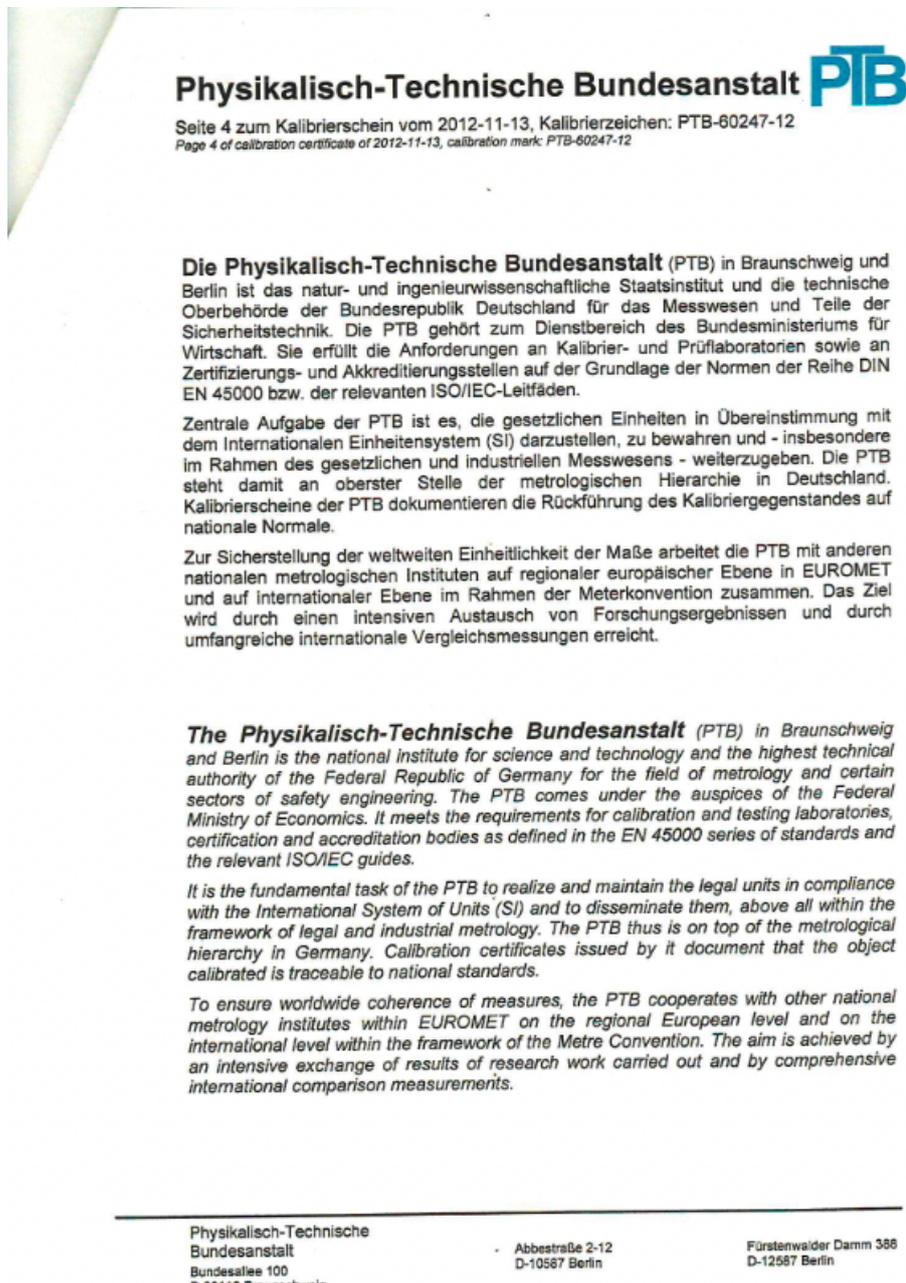


Abbildung A.5: Vierte Seite des Kalibrierscheins der Physikalisch Technischen Bundesanstalt für den Sekundärstandard.

Literatur

- [1] N. BORNFIELD et al. *Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie von intraokularen Tumoren*. In: „DEUTSCHES ARZTEBLATT-KOLN-“ (2018). DOI: 10.3238/arztebl.2018.0106.
- [2] D. FLÜHS. Interne schriftliche Information in einer E-Mail. 6.09.2022.
- [3] A. SCHÜLER und N. BORNFIELD. *Aktuelle Therapieaspekte intraokularer Tumoren*. In: „Der Ophthalmologe“ 97.3 (2000), S. 207–222. DOI: 10.1007/s003470050516.
- [4] M.EBENAU. *Entwicklung eines Binuklidapplikators für die Brachytherapie von Augentumoren und Untersuchungen zur Dosimetrie von Augenapplikatoren*. Dissertation. Technische Universität Dortmund, 2017.
- [5] AUTODESK. *Fusion 360*. URL: <https://www.autodesk.de/products/fusion-360/overview> (besucht am 26.07.2022).
- [6] D. FLÜHS. Interne Daten des Universitätsklinikums Essen. Erhalten am 24.04.2022.
- [7] S. AGOSTINELLI et al. *Geant4: A simulation toolkit*. In: „Nucl. Instrum. Meth.“ A506 (2003), S. 250. DOI: 10.1016/S0168-9002(03)01368-8.
- [8] J. ALBRECHT, D. FLÜHS und B. SPAAN. *Entwicklung der physikalisch-technischen Grundlagen eines integrierten Konzepts zur individuellen Behandlung intraokularer Tumoren*. DFG-Projekt. Projektnummer 455163177.
- [9] H. KRIEGER. *Strahlungsquellen für Technik und Medizin*. Springer, 2018. DOI: 10.1007/978-3-662-55827-0.
- [10] A. BERGUA. *Das menschliche Auge in Zahlen*. Springer-Verlag GmbH, 2017. ISBN: 9783662472842. DOI: 10.1007/978-3-662-47284-2.
- [11] M. STROTH. *Die Implementierung eines anatomisch approximierten Augenmodells und dessen Einfluss auf die simulierten Dosisverteilungen eines 106 Ru-Applikators*. Bachelorarbeit. Technische Universität Dortmund, 2020.
- [12] G. K. LANG. *Augenheilkunde*. Thieme, Stuttgart, 2019. ISBN: 9783132426252.
- [13] T. SCHLOTE. *Taschenatlas Augenheilkunde*. Thieme, Stuttgart, 2004. ISBN: 9783131314819.

-
- [14] U. KELLNER et al. *Atlas des Augenhintergrundes*. Georg Thieme Verlag, 2020. ISBN: 978-3-13-146352-4.
- [15] N. BORNFELD et al. *Perspektiven der Ophthalmoonkologie*. In: „DEUTSCHES ARZTEBLATT-KOLN-“ (2004), S. 2049–2057.
- [16] E. STÖCKEL. *Das Sicherheitssaumkonzept in der okularen Brachytherapie mit Ruthenium-106 Applikatoren auf Basis von Dosisverteilungen und Unsicherheitsbetrachtungen*. Masterarbeit. Technische Universität Dortmund, 2016.
- [17] ECKERT & ZIEGLER BEBIG GMBH. *Datenblatt Ru-106-Augenapplikatoren*. 2021.
- [18] ECKERT & ZIEGLER BEBIG GMBH. *Gebrauchsanweisung - Ru-106 Augenapplikatoren*. 2016.
- [19] H. SOMMER et al. *Monte Carlo simulation of ruthenium eye plaques with GEANT4: influence of multiple scattering algorithms, the spectrum and the geometry on depth dose profiles*. In: „Physics in Medicine & Biology“ 62.5 (2017), S. 1848. DOI: 10.1088/1361-6560/aa5696.
- [20] LABORATOIRE NATIONAL HENRI BECQUEREL. *Recommended Data*. 2017. URL: http://www.nucleide.org/DDEP_WG/DDEPdata.htm (besucht am 28.05.2022).
- [21] H. MANKE. Dissertation. Arbeitsgruppe Albrecht, Technische Universität Dortmund, noch nicht veröffentlicht.
- [22] WOLF-MEDIZINTECHNIK GMBH. *T-105*. URL: https://www.womed.net/de/produkte/t_105/ (besucht am 27.12.2021).
- [23] H. KRIEGER. *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*. Springer, 2019. DOI: 10.1007/978-3-662-60584-4.
- [24] M. EICHMANN. *Entwicklung eines hochpräzisen Dosimetriesystems zur Messung der Oberflächendosisverteilung von Augenapplikatoren*. Diss. Technische Universität Dortmund, 2009.
- [25] B. THOMANN. *AirCore-Detektoren für die Cerenkov-freie Szintillationsdosimetrie*. Masterarbeit. Technische Universität Dortmund, 2016.
- [26] CIRC. *Factsheet Plastic Water LR Low Energy Range*. 2010. URL: <https://www.cirsinc.com/wp-content/uploads/2020/12/PWLR-UG-062119.pdf> (besucht am 08.08.2022).
- [27] PACKAGING FILMS BUSINESS SRF LIMITED. *Factsheet Special Chemical Coated High Barrier Metallized Polyester Film*. URL: <https://www.jolybar.com/wp-content/uploads/2017/01/PMCM.pdf> (besucht am 08.08.2022).

- [28] PTW THE DOSIMETRY COMPANY. *RADIATION MEDICINE QA SOLUTIONS. Radioactive Check Devices*. In: (2019), S. 25. URL: https://www.ptwdosimetry.com/fileadmin/user_upload/Online_Catalog/Radiation_Medicine_Cat_en_%2058721100_11/blaetterkatalog/index.html#page_24.
- [29] HAMAMATSU. *Datasheet Photosensor Modules H10720/H10721*. 2016. URL: https://www.hamamatsu.com/content/dam/hamamatsu-photonics/sites/documents/99_SALES_LIBRARY/etd/H10720_H10721_TPM01062E.pdf (besucht am 11.08.2022).
- [30] VOLT CRAFT. *Datasheet LPS1305 / LPS1153 LINEAR LABORATORY POWER SUPPLY*. 2022. URL: <https://asset.conrad.com/media10/add/160267/c1/-/en/001380494DS01/datenblatt-1380494-voltcraft-lps1305-labornetzgeraet-einstellbar-0-30-vdc-0-5-a-150-w-anzahl-ausgaenge-1-x.pdf> (besucht am 11.08.2022).
- [31] KEITHLEY. *Datasheet Picoammeter 6485*. URL: <https://download.tek.com/datasheet/6485.pdf> (besucht am 11.08.2022).
- [32] S. MÜLLER. Masterarbeit. Arbeitsgruppe Albrecht, Technische Universität Dortmund, noch nicht veröffentlicht.
- [33] GEANT4 COLLABORATION. *Geant4 Book for Application Developers*. 2017. URL: https://geant4.web.cern.ch/support/user_documentation (besucht am 31.07.2022).
- [34] M. FIPPEL und F. NÜSSLIN. *Grundlagen der Monte-Carlo-Methode für die Dosisberechnung in der Strahlentherapie*. In: „Zeitschrift für Medizinische Physik“ 11.2 (2001), S. 73–82. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0939-3889\(15\)70493-9](https://doi.org/10.1016/S0939-3889(15)70493-9).
- [35] T. MÜLLER-GRONBACH, E. NOVAK und K. RITTER. *Monte Carlo-Algorithmen*. Springer-Verlag, 2012.
- [36] A. KAMPIK und F. GREHN. *Augenärztliche Therapie*. Georg Thieme Verlag, 2002. DOI: 10.1055/b-002-8301.
- [37] D. FLÜHS und H. MANKE. Interne, parallel entwickelte Software. 2022.
- [38] J. BENTLEY. *Fast algorithms for geometric traveling salesman problems*. In: „ORSA Journal on computing“ 4.4 (1992), S. 387–411.
- [39] A. SAALFELD. *Topologically consistent line simplification with the Douglas-Peucker algorithm*. In: „Cartography and Geographic Information Science“ 26.1 (1999), S. 7–18.

-
- [40] C. M. POOLE et al. *A CAD Interface for GEANT4*. In: „Australasian Physical & Engineering Science in Medicine“ (2012). DOI: 10.1007/s13246-012-0159-8.
- [41] I. GIBSON, D. ROSEN und B. STUCKER. *Additive Manufacturing Technologies: 3D Printing, Rapid Prototyping, and Direct Digital Manufacturing*. Springer New York, 2015. ISBN: 9781493921133. DOI: 10.1007/978-1-4939-2113-3.
- [42] R. WERNER. *Strahlentherapie atmbewegter Tumoren: Bewegungsfeldschätzung und Dosisakkumulation anhand von 4D-Bilddaten*. Springer-Verlag, 2013. DOI: 10.1007/978-3-658-01146-8.
- [43] R. KRUSE et al. *Computational Intelligence*. Springer Fachmedien Wiesbaden, 2015. DOI: 10.1007/978-3-658-10904-2.
- [44] K. WEICKER. *Evolutionäre Algorithmen*. Springer Fachmedien Wiesbaden, 2015. DOI: 10.1007/978-3-658-09958-9.
- [45] P. VIRTANEN et al. *SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python*. In: „Nature Methods“ 17 (2020), S. 261–272. DOI: 10.1038/s41592-019-0686-2.
- [46] SCIPY. *User Guide, Optimization*. 2022. URL: <http://https://docs.scipy.org/doc/scipy/tutorial/optimize.html> (besucht am 21.07.2022).
- [47] B. EMAMI. *Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation*. In: „Reports of radiotherapy and Oncology“ 1.1 (2013), S. 123–7.
- [48] G.RÖMER und DR. F. ANTWERPES. *Anteriore ischämische Optikusneuropathie*. 2022. URL: https://flexikon.doccheck.com/de/Anteriore_isch%C3%A4mische_Optikusneuropathie (besucht am 21.07.2022).
- [49] J. HENK et al. *Radiation dose to the lens and cataract formation*. In: „International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics“ 25.5 (1993), S. 815–820.
- [50] H. MANKE. *Private Konversation*. 2022.
- [51] W. KOHN und R. OZTURK. *Statistik für Ökonomen*. Springer, 2013.
- [52] T. IRLNBORN. *Untersuchungen zur Temperaturabhängigkeit des Zewikanal-Plastikszintillatordetektorsystems*. Masterarbeit. Technische Universität Dortmund, 2013.
- [53] L. JABBARLI et al. *Scleral necrosis after brachytherapy for uveal melanoma: Analysis of risk factors*. In: „Clinical & Experimental Ophthalmology“ 49.4 (2021), S. 357–367.
- [54] J. GARCZARCZYK. *Entwicklung und Optimierung eines Festkörperphantoms zur systemunabhängigen Qualitätssicherung des IRayTM Systems*. Masterarbeit. Technische Universität Dortmund, 2016.

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. Johannes Albrecht für die Unterstützung während dieser Arbeit bedanken. Ich danke ihm für das spontane Übernehmen der Erstgutachtung und die Zeit, die er sich immer für mich genommen hat, wenn ich sie brauchte. Des Weiteren danke ich Dr. Dirk Flühs für die Anregungen und Ratschläge während dieser Arbeit und für die Zeit, diese Arbeit zu gutachten. Ich danke Prof. Dr. Spaan† für die Möglichkeit die Arbeit am Lehrstuhl E5 zu schreiben und für die Anregungen während der ersten Wochen dieser Arbeit. Ich bin wirklich dankbar, dass ich während meines Studiums immer wieder die Möglichkeit hatte, von ihm zu lernen.

Ich danke der gesamten Arbeitsgruppe für die entspannte Atmosphäre, tolle Kaffeemeetings und die Unterstützung, die man von allen Seiten bekommt. Ich habe mich die ganze Zeit über sehr wohl gefühlt. Ich möchte mich bei Holger und Martin bedanken, dass ihr immer ein offenes Ohr hattet und mich auch in den stressigen Zeiten auf andere Gedanken bringen konntet. Ein riesiges Dankeschön geht auch an Nicole. Ich bin so froh, dass ich dich hier getroffen habe und unsere Freundschaft bedeutet mir sehr viel. Ich freue mich auf die nächsten Jahre mit dir und darauf, die ein oder andere Krise mit dir zusammen zu meistern!

Ein besonderer Dank geht an Henning Manke für die großartige Betreuung dieser Arbeit und das Vertrauen in mich. Danke, dass du mir die Chance gegeben hast, mich weiterzuentwickeln. Du hast mir die Möglichkeit gegeben eigene Ideen umzusetzen, und mir geholfen den Faden wiederzufinden, wenn ich ihn mal verloren hatte. Du hast dir immer Zeit genommen, gute Ratschläge und Anregungen gegeben und ich konnte mit allen Problemen zu dir kommen. Vielen, vielen Dank, dass ich von dir lernen durfte!

Darüber hinaus möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, besonders bei Sophia, Marla, Ina und Lara die immer Verständnis zeigten, wenn ich meine Zeit dem Studium oder der Arbeit widmen musste und mich angefeuert und abgelenkt haben, wenn mir mal die Luft ausging.

Zum Schluss danke ich meiner Familie von ganzem Herzen für die Unterstützung, nicht nur während des letzten Jahres, sondern für das gesamte Studium. Danke, dass ihr immer für mich da seid und an mich glaubt. Ohne euch wäre das alles nicht möglich gewesen!