

Aus der Klinik für Augenheilkunde  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einführung eines Therapieplanungssystems  
für die Protonentherapie von Augentumoren  
in die klinische Routine**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dipl.-Phys. Med.-Phys. Dino Cordini  
aus Hannover

Datum der Promotion: 25. Juni 2017



***„Ein Modell ist eine Lüge,  
die einem hilft,  
die Wahrheit zu erkennen.“***

*“A model is a lie that helps you see the truth.”*

Howard E. Skipper

(aus: S. Mukherjee, Der König aller Krankheiten – The Emperor of All Maladies)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abstract</b> .....	<b>6</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>9</b>
<b>2. Übersicht der Methoden und Ergebnisse</b> .....	<b>20</b>
<b>3. Methoden</b> .....	<b>22</b>
3.1. Technische Bedingungen .....	22
3.1.1. Spezifikation des Therapieplanungssystems.....	22
3.1.2. Hardware-Voraussetzungen .....	24
3.1.3. Software-Architektur .....	27
3.1.4. Ein- und Ausgabeparameter.....	30
3.2. Prüfverfahren .....	34
3.2.1. Festlegung der Prüfkriterien.....	34
3.2.2. Berechnung von Standard-Plänen.....	35
3.2.3. Therapieplanung mit EYEPLAN und Vergleichsplanung mit OCTOPUS .....	38
3.2.4. Therapieplanung mit OCTOPUS und Vergleichsplanung mit EYEPLAN .....	41
3.3. Studienschemata .....	43
3.3.1. Festlegung der Gütekriterien für die Planung.....	43
3.3.2. Explorative Analyse einer Alternativplanung mit/ohne CT .....	44
3.3.3. Konfirmatorische Analyse einer Alternativplanung mit/ohne MRT .....	46
3.3.4. Spezielle Messgrößen und statistische Verfahren.....	47
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>50</b>
4.1. Aufbau und Funktion des Therapieplanungssystems .....	50
4.1.1. Bestrahlungsplanungsprogramm.....	50
4.1.2. Zusatzmodule .....	70
4.1.3. Einbindung in das Rechensystem .....	75
4.2. Freigabe des Therapieplanungssystems .....	78
4.2.1. Funktions- und Gebrauchstauglichkeitsprüfung .....	78
4.2.2. Übereinstimmungsprüfung .....	88

4.2.3. Verifikationsprüfung und Abnahme des Therapieplanungssystems .....	93
4.3. Qualität der Bestrahlungsplanung .....	97
4.3.1. Verwendung computertomographischer Bilddaten für die Augenmodellierung .....	97
4.3.2. Verwendung kernspintomographischer Bilddaten für die Zielvolumendarstellung .	102
4.3.3. Qualitätssichernde Maßnahmen .....	104
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>107</b>
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>127</b>
<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>129</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>139</b>
Lebenslauf .....	i
Publikationsliste .....	iii
Eidesstattliche Versicherung .....	vii
Danksagung.....	x

## **Abstract**

Dino Cordini

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Klinik für Augenheilkunde  
und

Helmholtz-Zentrum Berlin für Materialien und Energie, Lise-Meitner-Campus, BerlinProtonen

### **Einführung eines Therapieplanungssystems für die Protonentherapie von Augentumoren in die klinische Routine**

Die Bestrahlung von Augentumoren mit Protonen ist eine seit Jahrzehnten mit Erfolg betriebene Präzisionsstrahlentherapie, die weltweit nur in einigen wenigen wissenschaftlichen und klinischen Einrichtungen verfügbar ist. Das verbreitete Bestrahlungsplanungsprogramm EYEPLAN wurde ursprünglich für VAX/VMS-Workstations geschaffen und ist durch einen sequentiellen Funktionsablauf und das starre, eingabebasierte Computermodell gekennzeichnet. Inzwischen ist die dritte Generation von EYEPLAN zwar auch für WINDOWS-Betriebssysteme konfiguriert worden, doch blieb das Programm seiner traditionellen Planungsphilosophie, die auf die Zeit vor der strahlentherapeutischen Nutzung der Computertomographie zurückgeht, treu. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein modernes, bildbasiertes Planungsprogramm für den Eigenbedarf entwickelt, zur klinischen Einsatzreife geführt und mit dem herkömmlichen EYEPLAN verglichen. Demnach ist die vorliegende Arbeit in drei aufeinander aufbauende Teile gegliedert:

- (I) *Entwicklung* des neuen Programms und Anschluss an die Berliner Therapieeinrichtung,
- (II) *Erprobung* und Verifikation des gesamten Therapieplanungssystems im klinischen Betrieb sowie
- (III) *Einsatz* bildbasierter Planungstechniken in der Augentumorthherapie und Vergleich mit Planungsergebnissen aus herkömmlichen Verfahren.

Das neue, weltweit einzigartige Therapieplanungssystem OCTOPUS wurde am 29. Mai 2006 erstmals in der Protonentherapie in Berlin eingesetzt. Im Zeitraum bis Juli 2006 wurde das System unter Einbeziehung aller in die Protonentherapie eingebundenen Fachdisziplinen (Strahlentherapie, Augenheilkunde und Medizinphysik) verifiziert. Nach Erstellen der Programmdokumentation am 20. Dezember 2006 wurde das Entwicklungsvorhaben abgeschlossen. Im Jahr 2009 wurde OCTOPUS als alleiniges Planungssystem der Berliner Therapieeinrichtung etabliert.

## **Implementation to clinical practice of a treatment planning system for proton therapy of eye tumours**

Since decades, the irradiation of eye tumours successfully performed with protons can be considered a high-precision therapy that is available only in a few numbers of institutions worldwide with scientific and/or clinical background. The widespread treatment planning programme Eyeplan was originally created for VAX and VMS operating workstations, where it is characterised by its sequential processing and inflexible computer model based on input data. Though the third generation of Eyeplan by now has been adapted to Windows operating systems, too, the programme has stuck to its traditional principles of planning that can be traced back to an era before computed tomography had been used for radiotherapy purposes. In the scope of the thesis presented here, a modern image-based planning programme has been developed to be fit for clinical operability and compared to the customary Eyeplan. Hence, this work has been divided into three consecutive parts:

- (I) *Development* of the new programme and its integration into the Berlin treatment facility,
- (II) *Trial* and verification of the complete treatment planning system during clinical operation and
- (III) *Performance* of image-based techniques in treatment planning of eye tumour therapy and intercomparison with the results derived from the usual planning procedure.

The new treatment planning system Octopus is unique in the world and has been implemented for proton therapy in Berlin for the first time on May 29, 2006. Within the period up to July 2006 the system has been verified by the whole personnel specialised in proton therapy (radiotherapists, ophthalmologists, and medical physicists). By completing the technical documentation of the programme, the design and development project could be finished on December 20, 2006. In the year 2009, Octopus became the sole operating planning system for the Berlin treatment facility.



# 1. Einleitung

Deutschlandweit treten jährlich über 483.000 Tumorerkrankungen auf [1], von denen etwa die Hälfte strahlentherapeutisch behandelt wird. Gemessen an dieser Zahl ist die geschätzte Neuerkrankungsrate für Aderhautmelanome, dem häufigsten Vertreter unter den primären malignen Augentumoren im Erwachsenenalter, mit 6 bis 8 auf eine Million Einwohnern im Jahr [2] vergleichsweise gering. Doch sind sie nicht unproblematisch, denn im hinteren Augenabschnitt (posterior) gelegene Augentumoren befinden sich häufig in unmittelbarer Nähe zu den für das Sehen wichtigen Strukturen wie dem Punkt des schärfsten Sehens in der zentralen Sehgrube und dem Sehnerv, und im vorderen Abschnitt (anterior) gelegene Tumoren neigen zur Infiltration in den Ziliarkörper und in den Kammerwinkel [3]. Weil sie lage- und wachstumsbedingt zur Beeinträchtigung des Sehvermögens bis zur Erblindung, zur Abschnürung der Kammerwasserzirkulation bis zum Totalverlust des Auges und aufgrund des Metastasierungsrisikos sogar zum Tod des Erkrankten führen können, bedürfen besonders die malignen Formen von Augentumoren wie das Aderhautmelanom in der Regel einer medizinischen Sofortbehandlung [4].

Bei einem so kleinen und funktionell komplexen Organ wie dem Auge stellt ein direkter Eingriff zur Tumorbehandlung, für die als wichtigste minimalinvasive Techniken nur die Mikrochirurgie, die Laserbehandlung und die Präzisionsstrahlentherapie in Frage kommen, eine besondere Herausforderung an die Sorgfalt dar. Um eine Verschleppung vitaler Tumorzellen zu vermeiden, wird abgesehen von der Enukleation – die Herausnahme des erkrankten Auges als letztes Mittel – heute die Methode der rein operativen Tumorentfernung nicht mehr angewandt [5]. Auch die laserinduzierte Thermochemotherapie, die erst zu Beginn dieses Jahrhunderts eingeführt wurde und mit der Tumoren im Scanning-Verfahren und unter Sicht bis zur Verklumpung erwärmt werden konnten, ist wegen festgestellter Rezidivhäufung als alleinige Therapieform aufgegeben worden [6]. Stattdessen gibt es für die Augentumortherapie verschiedene strahlentherapeutische Optionen, an deren erster Stelle die von Augenärzten selbst durchführbare Kontakt- bzw. Brachytherapie mit Applikatoren aus radioaktivem Material steht [7]. Weniger verbreitet und nur an spezialisierten Zentren verfügbar sind die Radiochirurgie mittels Stereotaxie [8] oder mit der Gammaknife-Technik [9] und die Ionenstrahlentherapie mit Protonen [10]. Diese Bestrahlungsmodalitäten haben eine nahezu gleiche Strahlenwirkung auf Gewebe (radiobiologische Wirksamkeit; Photonen: 1,0, Protonen: 1,1 effektiv), sodass die Dosis, die zur Zerstörung des Tumors führt, praktisch kaum von der verwendeten Strahlungsart, sondern nur vom gewählten Fraktionierungsschema abhängt [11, 12]. Während jedoch die in der konventionellen Strahlentherapie verwendete

ten Gamma-, harten Röntgen- oder Elektronenstrahlen das gesunde Augengewebe in der Umgebung des Tumors oftmals erheblich mitschädigen, sind Protonenstrahlen aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften in der Lage, Dosis in einem begrenzten Tumorausbreitungsgebiet anzuhäufen (Kumulation) und zugleich einen Großteil der angrenzenden Strukturen zu schonen (Konformation) [13, 14]. Wegen der idealen Eignung der Protonentherapie als Instrument zur präzisen Augenbestrahlung stellen Aderhaut- und Ziliarkörpermelanome mittlerweile eine in Deutschland anerkannte Indikation für die Protonentherapie dar [15].

Eine vollständige Tumorzerstörung, bei der überdies alles gesunde Gewebe frei von Dosis bleibt, kann die Protonentherapie dennoch nicht leisten. Um in der Augenheilkunde die Protonenstrahlen wirkungsvoll einzusetzen und dabei die potentielle Gefahr der Schädigung, die bei Verabreichung einer Strahlendosis auf den Menschen grundsätzlich besteht, möglichst gering zu halten, ist eine auf den Einzelfall abgestimmte Planung der Präzisionsstrahlentherapie zwingend geboten (Bestrahlungsplanung) [16]. In Verbindung mit der Bestrahlungsplanung wird das Nebenwirkungsrisiko durch Berechnung der Teildosis auf den funktionell wichtigen Strukturen abgeschätzt (Risikostrukturen). Im Ablauf der Planung ist daher zunächst ein Computermodell für das Auge zu erstellen und darin ein Zielvolumen zu definieren (medizinischer Aufgabenbereich), das den Tumor einschließt und das in einem festgelegten Zeitraum die therapeutische Strahlendosis erhalten soll (Behandlungsziel). Anschließend sind die Risikostrukturen zu kennzeichnen und die physikalischen Einstellgrößen festzulegen (physikalischer Aufgabenbereich), die zur Erreichung des Behandlungsziels bei gleichzeitiger Minimierung des Nebenwirkungsrisikos führen (Optimierungsgebot) [17]. Typische Einstellgrößen sind Maximalwert und Variation der Protonenenergie für die Dosisverteilung in Abhängigkeit von der Eindringtiefe der Protonen, Zahl und Form der Strahlenfelder für die Dosisquerverteilung im Einstrahlkanal, Zahl und Art der Keilfilter für die Feldformung in der Tiefe sowie Lagerungsparameter für die Augenpositionierung [10]. Im Ergebnis der Planung müssen sie so berechnet werden, dass unter den gegebenen Bedingungen der Tumorbestrahlung eine bestmögliche Dosiskonformation erreicht wird. Die Dosis auf den Risikostrukturen ist zumindest soweit abzusenken, dass die Teildosis auf jede Struktur eine gewebsspezifische Schwelle – die Toleranzdosis der Struktur – unterschreitet [18].

Eine konformale Augenbestrahlung ist in den meisten Fällen bereits mit einem einzigen Protonenfeld optimierbar, da Protonenstrahlung von Grund auf eine therapeutisch günstige Dosiskumulation aufweist [14]. Allerdings erfordert die mit der hohen Konformation verbundene scharfe Feldbegrenzung auch eine hohe Genauigkeit bei Abgabe der Strahlendosis, um das Zielvolumen

nicht zu verfehlen (Unterdosierung). Da etwa die Hälfte der Aderhautmelanome nahe an die zentrale Sehgrube oder den Sehnervkopf heranreichen und auch sonst der Abstand zwischen intraokulären Tumoren und strahlenempfindlichem Augengewebe in der Größenordnung weniger Millimeter nur sehr gering ist [19, 20], besteht bei unangepasster Feldform zudem die Gefahr, strahlenbedingte Nebenwirkungen zu induzieren (ungewollte Exposition). Die technischen Möglichkeiten im Anlagenbau, im Strahlbetrieb und in der Dosimetrie erlauben es bereits, eine Zielvorgabe in der Protonentherapie submillimetergenau umzusetzen [21]. Die Lagerungsgenauigkeit für das Auge liegt bei Gebrauch von Tantalmarkern in Form von Plättchen, die nach Aufnahme auf die Lederhaut mit dem Auge verwachsen, seinerseits im Submillimeterbereich [22]. Gemessen daran hat die Qualität der Bestrahlungsplanung entscheidenden Anteil an der Präzision, die mit der Protonentherapie von Augentumoren heute erzielt werden kann.

Das traditionelle Bestrahlungsplanungsprogramm für die Augentumorthherapie mit Protonen ist EYEPLAN, dessen Vorgänger EYE in den siebziger Jahren am Massachusetts General Hospital in Boston, Massachusetts, USA, entwickelt wurde [23]. Das Programm wurde ursprünglich für VMS-Workstation konzipiert, die in der damaligen Großrechnergeneration zwar als Standard galt, deren Rechenleistung sowie grafische Darstellungsmittel indes begrenzt waren. Folglich wurde in EYEPLAN ein stark vereinfachtes Augen- sowie Dosismodell entworfen, was einen schnellen und allein auf wenigen Eingabeparametern beruhenden Planungsfortschritt gewährleistete. Der vereinfachte, modellbasierte Planungsansatz und die überwiegend eingabeorientierte Menüführung sind als Grundmerkmale trotz der mittlerweile erhöhten Leistungsfähigkeit moderner Rechner untrennbar mit EYEPLAN verbunden geblieben. Zur Verbreitung der Nutzung von Protonen in der Augentumorthherapie wurde das Programm einer wachsenden Interessensgemeinschaft unentgeltlich als Open-Source-Software zur Verfügung gestellt. In diesen traditionellen Bestrahlungseinrichtungen werden bis heute die als internationales Gemeinschaftsprojekt verstandenen Weiterentwicklungen der EYEPLAN-Versionen 1 bis 3 verwendet.

Für die europäischen Zentren ist EYEPLAN seit den achtziger Jahren am Paul-Scherrer-Institut Villigen in der Schweiz und am Clatterbridge Centre for Oncology in Wirral, England, weitergepflegt worden [24, 25]. Die Benutzeroberfläche war eine direkt an das VMS-Betriebssystem angebundene Textkonsole, die zum einen die Ein- und Ausgabe von klinischen und Plandaten steuerte und mit der zum anderen auch Modellzeichnungen in einem gesonderten Grafikfenster erzeugt werden konnten. Hingegen gab es im Programm keine Möglichkeit eines Bilddatenimports. Planerisch relevante Bildinformationen wie die Markierung des Tumors im Augenhinter-

grund- bzw. Fundusfoto oder dessen Höhenprofil im Ultraschallbild mussten freihändig im EYEPLAN-Grafikfenster nachgebildet werden. Die Programmierer haben ausgehend von der ursprünglichen Version 1 hauptsächlich Rechenfehler und Bedienungsängel beseitigt, wogegen sie sich bei funktionalen Modifikationen erkennbar zurückgehalten haben. In Korrekturfassungen zur Ursprungsversion wurden z.B. vereinzelte Modellobjekte für Augenanhangsgebilde wie das der Augenlider ergänzt, und die Eingabemöglichkeit für Geometrieparameter wurde durch ihre Auflistung in einer ausgegliederten Textdatei vereinfacht. In der Aufbauversion 2 wurde das starr kugelförmige Augenmodell durch ein Ellipsoid ersetzt, und die Mehrfeldertechnik wurde als Planungsoption zugefügt. Beide Programmversionen waren weiterhin nur für VMS-Systeme verfügbar, sodass am Instytut Fizyki Jądrowej Kraków in Polen ein erster Vorstoß erfolgte, eine auf Personal Computer lauffähige EYEPLAN-Programmfassung herzustellen, deren objektorientiertes Design und neukonzipierte Datenstruktur sich allerdings nicht allgemein durchsetzen konnten [26]. Die offizielle EYEPLAN-Version 3 für WINDOWS, die zumindest mit den meisten, heute gebräuchlichen Arbeitsplatzrechnern kompatibel ist, wurde erst nach der Jahrtausendwende eingeführt. Aus diesem Anlass wurde die Software von Fortran auf C++ umgeschrieben, aber im Kern nicht verändert [27]. Abgesehen von der Menüführung, die nun über eine grafische Oberfläche erfolgt, ist auch hier der Programmablauf gleich geblieben.

In den Neunzigern nahm das frühere Hahn-Meitner-Institut und heutige Helmholtz-Zentrum Berlin für Materialien und Energie die Projektierung einer eigenen Augentumorthérapieanlage nach dem Vorbild der europäischen Nachbarn auf. Aufbauend auf den Kenntnissen und Erfahrungen aus ihrer Pionierzeit, aber auch durch den Einsatz moderner Methoden der radiologischen Bildgebung und Bildverarbeitung gelang es innerhalb weniger Jahre, in Berlin einen der weltweit fortschrittlichsten Therapieplätze dieser Art einzurichten [28, 29]. Gemeinsam mit dem früheren Universitätsklinikum Benjamin Franklin, das zur heutigen Charité gehört, wurde die Protonentherapie von Augentumoren im Juni 1998 gestartet. Hauptsächliches Einzugsgebiet für Patienten ist Deutschland, in dem die Berliner Einrichtung noch immer einzigartig ist, und die Nachbarländer Österreich und Polen, mit denen klinische Kooperationen unterhalten werden. Seit Januar 2007 wird die Protonentherapie in Berlin unter der Federführung der Charité betrieben.

Zum Therapiestart übernahm das Hahn-Meitner-Institut den internationalen Planungsstandard EYEPLAN in einer bereits überarbeiteten Fassung der damals verfügbaren Version 1 für VMS-Systeme. Nach Anpassung der Geometrieparameter und Basisdaten im Programm und nach Verifikation des gesamten Therapieplanungssystems bei Erstbetrieb wurde EYEPLAN fortan routi-

nemäßig für die Bestrahlungsplanung von überwiegend am hinteren Augenpol gelegenen Tumoren eingesetzt. Eine Schonung von zentraler Sehgrube und dem Sehnerv mit dem Ziel des funktionalen Augenerhalts erfordert bei diesem Patientenkollektiv ein Höchstmaß an Präzision bei der Bestrahlung und damit auch bei ihrer Planung. Der Behandlungsansatz, die Protonentherapie möglichst allen Patienten als nebenwirkungsarme Bestrahlungsmodalität zugutekommen zu lassen, durfte in der Praxis jedoch nicht zum Verlust der erwarteten Tumorkontrolle, d.h. zum erhöhten Risiko eines Therapieversagens führen. Gerade dieser in seinem doppelten Anspruch schwer zu erfüllende Behandlungsansatz hat die Berliner Gruppe frühzeitig dazu motiviert, neben den technischen auch alle verfügbaren planerischen Möglichkeiten auszuschöpfen, um die Bestrahlungspräzision zu steigern. Dabei erwiesen sich für die Bestrahlungsplanung folgende Eigenheiten von EYEPLAN als erschwerend bzw. hinderlich:

#### Im Augenmodell –

- Bei Rekonstruktion des erkrankten Auges können als Eingabeparameter für das Augenmodell „Eye“ nur eindimensionale klinische Messwerte der Augenlänge (aus Ultraschall) und des Hornhautdurchmessers (mit Messzirkel) erfasst werden.
- Die Festlegung, dass „Cornea“ (Hornhaut) und „Globe“ (Augapfel) als Oberflächen des Augenmodells starre Kugelformen annehmen müssen, schränkt die Möglichkeit ihrer individuellen Anpassung an die Augenform des Patienten empfindlich ein.

#### Im Clipmodell –

- Die räumliche Lage der Tantalmarker kann nur im Verlauf der Modellierung und durch Vorlage von Röntgenfilmaufnahmen in zwei Ebenen bestimmt werden.
- Auf den Röntgenaufnahmen ist wiederum das Patientenaugauge kaum kontrastiert und seine Stellung damit so unkenntlich, dass allein mit diesen Aufnahmen die „Clips“ (Marker) nicht sicher in eine korrekte Lagebeziehung zum Augenmodell gebracht werden können.

#### Im Tumormodell –

- Als Bildmaterial für die Tumorrekonstruktion im Modell können, sofern verfügbar, nur die Einzeichnung der Grundfläche des klinischen Tumors vor dem Augenhintergrund (aus Fundusfoto) sowie einzelne Profilschnitte (aus Ultraschallbild) verwertet werden.

- Die Güte der Modellrekonstruktion muss anhand eines Vergleichs von ausgewählten Schnittzeichnungen mit dem klinischen Bildmaterial im Ausdruck geprüft werden. Bildliche Gegenüberstellungen direkt im Programm sind nicht möglich.

In der Planfestlegung und im Dosismodell –

- Bei Erstellung und Änderung der Bestrahlungspläne muss im Verlauf der Planung durch eine Vielzahl manueller Arbeitsschritte an verschiedenen Programmstellen dafür Sorge getragen werden, dass sämtliche Berechnungsparameter aktualisiert werden.
- Das Dosisberechnungsverfahren, das fallunabhängig auf Sätze tabellierter Basisdaten zurückgreift, berücksichtigt weder die Inhomogenität des Augengewebes noch die Aufstreuung des Protonenstrahls hinter Absorbermaterialien wie z.B. Keilfiltern.

Um zu einem verbesserten Augen- sowie Clipmodell zu gelangen, wurde der Versuch unternommen, moderne dreidimensionale Bildgebungsverfahren in die Bestrahlungsplanung einzubeziehen. Zum einen erhielten die Patienten nach Aufnähung der Tantalmarker eine Computertomographie des Auges (CT; auch: Computertomogramm), in dem sich sowohl die Umrisse des Auges mit seinen Strukturen klar abzeichneten (erster Anstrich), als auch die metallischen Plättchen als partiell überstrahlte, aber gut lokalisierbare Einblendungen hervorhoben (dritter Anstrich) [30]. Darüber hinaus wurden bei einigen Patienten probeweise Kernspintomographien des Auges (MRT; auch: Kernspintomogramm) anfertigt, um zu einer räumlichen Ansicht des Tumors zu gelangen (fünfter Anstrich) [31].

Zum anderen wurde eine Visualisierungshilfe für die Auswertung digitaler Schnittbildaufnahmen des Auges im Rahmen des Projekts JDISPLAY gemeinsam mit dem Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie des Klinikums Benjamin Franklin geschaffen [32]. Das JDISPLAY-Hilfsprogramm konnte eine Bildausgabe von EYEPLAN einlesen und auf einer eigenen grafischen Oberfläche mit den zugehörigen klinischen Schnittbildern zur Deckung bringen. Auf diese Weise war es möglich, das Augenmodell aus der Planung mit einem hochauflösenden Bild des Patientenauges zu vergleichen sowie Form und Lage des rekonstruierten Zielvolumens zu überprüfen. Weil sich die Tantalmarker im CT gut abbilden ließen, trug der Bildvergleich auch dazu bei, die korrekte Position der Modellclips in Bezug auf das Augenmodell zu bestimmen (vierter Anstrich). Falls erforderlich, konnten Korrekturen am Gesamtmodell unter Sichtkontrolle in JDISPLAY vorgenommen und die Korrekturwerte in das Bestrahlungsplanungsprogramm übertragen werden (sechster Anstrich).

Die Möglichkeit der Modellanpassung im Planungsstandard war jedoch wegen der strengen Kugelform des Augenmodells und auch wegen der festen Lage und Größe seiner Unterstrukturen stark eingeschränkt. Die Modellkorrektur musste daher oftmals auf einen Teilbereich begrenzt werden, der wenigstens die nahe Umgebung des Zielvolumens und den voraussichtlichen Einstrahlkanal einschloss. Selbst der klinische Einsatz der zweiten EYEPLAN-Version mit ellipsoidförmigem Augenmodell ab Januar 2006 konnte die Güte der Modellrekonstruktion nur bedingt erhöhen. Die Schwierigkeit, das Modell und seine unveränderlichen Augenstrukturen in Übereinstimmung mit der CT-Bildinformation zu bringen, blieb grundsätzlich bestehen (zweiter Anstrich). Doch nicht allein die Erstellung der Modellstrukturen, sondern auch die Festlegung der physikalischen Einstellgrößen, d.h. die Berechnung der Bestrahlungsparameter war kompliziert. Zum einen blieben Aktualität und Zuverlässigkeit der Pläne trotz Befolgens einer genauen Verfahrensanleitung für die Planbearbeitung und trotz doppelter Qualitätskontrolle bei Planungsabschluss latent unsicher. Denn ein Automatismus, der eine Neuberechnung aller Bestrahlungsparameter nach Planänderungen hätte erzwingen können, war im Programm nicht vorgesehen (siebter Anstrich). Zum anderen war das Fehlen von Dichte- und Streukorrekturen im Dosismodell, die sowohl für die korrekte Berechnung der Reichweite des Protonenstrahls entsprechend der individuellen Augendichte als auch für die Anpassung der Feldgröße an den aufgestreuten Strahl benötigt werden, ein weiterer wesentlicher Unsicherheitsfaktor in der Dosiskonformation (achter Anstrich) [33].

Um die Tumorkontrolle nicht zu gefährden, mussten diese Unsicherheiten regelmäßig durch Anwendung eines vergrößerten Sicherheitssaums, d.h. durch Vergrößerung des Bestrahlungsbereichs kompensiert werden. Dies wiederum läuft oftmals dem Ziel der größtmöglichen Gewebeschonung, das eigentlich in der Therapieplanung verfolgt wird, entgegen. Die geringe Flexibilität bei der Modellerstellung, die fehlende Anzeigemöglichkeit für Bilddaten zur Kontrolle, die bei der Dosisberechnung verbleibende Unsicherheit und die mangelnde Robustheit der Planungsergebnisse in EYEPLAN waren letztlich Auslöser für die Neuentwicklung eines zeitgemäßen Bestrahlungsplanungsprogramms, das den planerischen Erfordernissen in der Augentumorthherapie mit Protonen genügen sollte.

Der Aufbau der Augentumortherieanlage am Hahn-Meitner-Institut wurde innerhalb des internen Forschungsvorhabens „Ionenstrahlanwendungen“ betrieben, wodurch weitergehende Entwicklungsarbeiten zu apparativen Techniken für die Tumorthherapie mit Protonen und zu neuen konzeptionellen Ansätzen in der Therapieplanung möglich wurden [34]. Im Rahmen dieses Vor-

habens wurde gemeinsam mit der Abteilung Medizinische Physik in der Strahlentherapie am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg die Planungsstudie OCTOPUS (Ocular Tumor Planning Utilities) ins Leben gerufen [35]. OCTOPUS wurde fortan zum Inbegriff für den Wandel hin zu einer neuen Vielfalt in der Bestrahlungsplanung, die ideal auf die Augentumorthherapie zugeschnitten ist. Die Neuentwicklung eines Programms in beiderseitiger Zusammenarbeit und die erste Versuchsanwendung in Berlin wurden in den Jahren 1997 bis 2001 durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert [36]. Inhaltliche Angriffspunkte waren hauptsächlich die in EYEPLAN entworfenen, stark vereinfachten Augen- und Dosismodelle. Ziel der Neuentwicklung war es, dreidimensionale Bestrahlungsplanungen von Augentumoren auf Basis moderner bildgebender Verfahren (Heidelberger Gruppe) und alternative Dosisberechnungen für Protonenfelder mithilfe eines schnellen Nadelstrahlverfahrens (Berliner Gruppe) in einem einzigen Programmablauf durchführen zu können. Insgesamt wurde das OCTOPUS-Projekt durch drei Einzelarbeiten getragen [37-39].

Das anfängliche OCTOPUS-Programm fußte auf dem Heidelberger Therapieplanungssystem VOXELPLAN [40]. Heute ist die abgeleitete Fassung von OCTOPUS in das Nachfolgesystem VIRTUOS (Virtual Radiotherapy Simulator) [41] eingebettet, wo es in Form eines praktisch eigenständigen Bestrahlungsplanungsprogramms für die Protonentherapie das vorrangig in der konventionellen Strahlentherapie verankerte VIRTUOS ergänzt. Beide Programme sind sowohl für WINDOWS- als auch UNIX-Arbeitsplattformen entwickelt worden. Programmiersprache ist C/C++. VIRTUOS selbst wurde als Plattform für den klinischen Einsatz viele Jahre für Röntgen- und Elektronenbestrahlungen in der Klinik für Radiologie und Strahlentherapie in Heidelberg und für die Schwerionentherapie an der Gesellschaft für Schwerionenforschung in Darmstadt genutzt [42, 43]. Entsprechend dem bildbasierten Konzept von VIRTUOS erlaubt auch OCTOPUS grundsätzlich die Einbeziehung von Bildmodalitäten wie CT und MRT in die Bestrahlungsplanung, vor allem bei der Segmentierung von Tumoren und Risikostrukturen sowie bei der Dosisdarstellung. Die programminterne Dosisberechnung war aus Vereinfachungsgründen zwar dem von EYEPLAN gewohnten Standardberechnungsverfahren mit tabellierten Basisdatensätzen angelehnt. Zur Erweiterung wurde allerdings in OCTOPUS ein detailliertes Dosismodell vorbereitet und eine Schnittstelle für die Anbindung eines externen Dosisberechnungsmoduls geschaffen.

Parallel dazu wurde am Hahn-Meitner-Institut der schnelle Nadelstrahlalgorithmus für die verfeinerte Berechnung der Dosisverteilung im individuellen Plan entwickelt. Dieser Algorithmus

berücksichtigt die Dichteinformation im Dosismodell von OCTOPUS und gibt Tiefendosisverteilung und Aufstreuung des Protonenstrahls im Augengewebe bei der in Berlin verwendeten Protonenenergie realistisch in den Grenzen der physikalischen Näherungen wieder. Das Berechnungsverfahren wurde in ein externes Modul implementiert und dieses für die OCTOPUS-Schnittstelle eingerichtet [39].

Mit auslaufender Projektförderung wurden die Entwicklungsarbeiten abgeschlossen. Nach Anbindung des Berliner Dosisberechnungsmoduls stellte das Deutsche Krebsforschungszentrum den Prototyp des neuen Bestrahlungsplanungsprogramms zur Verfügung, mit dem erste Versuchsanwendungen vorgenommen (Simulation) sowie Vergleichsplanungen mit dem traditionellen EYEPLAN-Programm durchgeführt werden sollten (Verifikation) [44]. Aber schon die ersten Anwendungen zeigten, dass der Einsatz dieses Prototyps nur unter bestimmten Voraussetzungen, z.B. bei Tumorage direkt am hinteren Augenpol, für festgelegte Einstrahlrichtungen und bei Verzicht auf Keile, möglich bzw. für spätere Verifikationsprüfungen sinnvoll gewesen wäre. Offensichtlich war der Prototyp noch nicht so ausgereift, als dass er bereits unter vielfältigen Einsatzbedingungen hätte erprobt werden können. Darüber hinaus verursachte die Software nach ihrer Installation eine Vielzahl von Fehlfunktionen im Programmablauf, was später auf eine Inkompatibilität mit dem Berliner Rechensystem für die Therapieplanung zurückgeführt wurde [45]. Hauptgrund für die anfangs nicht zufriedenstellende Funktion und die erschwerte Handhabung von OCTOPUS war jedoch, dass mit Blick auf das nahende Projektende der Prototyp nach seiner Erstprüfung nicht mehr im erforderlichen Umfang überarbeitet werden konnte und somit die notwendige Mängelbeseitigung weitgehend ausblieb. Im Ergebnis wurde festgestellt, dass sich OCTOPUS zwar prinzipiell für die Bestrahlungsplanung von Augentumoren eignet. Doch trotz ihres offenkundigen Potentials erwies sich die frühe Programmfassung weder für eine realistische Planung anhand individueller Eingabeparameter noch für den uneingeschränkten Vergleich mit EYEPLAN als zweckmäßig [46]. Sollte das OCTOPUS-Projekt letztlich zum Erfolg führen, so war eine Überarbeitung des Programms unvermeidlich.

Bestärkt durch den Teilerfolg beschloss unsere Gruppe, dass alle notwendigen Anstrengungen unternommen werden sollten, um über die beendete Projektförderung hinaus das anfängliche Projektziel doch noch zu erreichen. Die Gelegenheit ergab sich im Jahr 2003 bei Auflegung des Forschungsschwerpunkts „Innovative Krebsdiagnostik und -therapie“ im Programm Krebsforschung innerhalb der Projektorientierten Förderung durch die Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren, an dem wir uns mit der geplanten Weiterführung des OCTOPUS-

Projekts beteiligten. Vorbereitend hierzu unterzog der Projektpartner\* auf Berliner Seite den Prototyp einer Reihe von Funktionsprüfungen und stellte nach Auswertung der Prüfergebnisse einen Katalog über die zu leistenden Nachtragsarbeiten am Programm zusammen. In der Folge wurde eine erneute Kooperation mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum eingegangen, um Zugang zum Programmquelltext zu erhalten und diesen auf Grundlage des aufgestellten Arbeitskatalogs selbst zu vervollständigen [47]. Im Anschluss daran sollte die lang erwartete letzte Projektphase, die klinische Erprobung, eingeleitet werden.

Entsprechend dieser Zielsetzung beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der Weiterentwicklung des OCTOPUS-Programms in Kooperation mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg, seiner Verwendung für Probe- sowie Studienzwecke und der Vorbereitung für seinen klinischen Einsatz in der Berliner Protonentherapie. Konkret sollen folgende Eigenleistungen erbracht werden:

#### I) Entwicklung

- Die katalogisierten Fehler und Gestaltungsmängel in der OCTOPUS-Software sind zu beheben; ggf. sind nach Begutachtung des Quelltextes weitere Korrekturen im Programmdesign vorzunehmen (Konsolidierung des Programms).
- Die Funktionalität von OCTOPUS ist derart zu verändern, dass die technischen und konzeptionellen Mindestanforderungen, die sich von den üblichen funktionalen Eigenschaften von EYEPLAN ableiten, erfüllt werden (Vorbereitung für Planvergleiche).
- An OCTOPUS sind ergänzende Programmspezifikationen hinsichtlich der beabsichtigten qualitativen Verbesserung in der Bestrahlungsplanung zu richten und diese im Programm umzusetzen (Vorbereitung für Planungsstudien).
- Die OCTOPUS-Schnittstelle für die Therapieplanung ist an das Rechensystem der Bestrahlungseinrichtung am Helmholtz-Zentrum anzubinden, und eine geeignete Plandokumentation ist vorzuhalten (Einsatzreife des Planungssystems).

---

\* Doktorand D. Cordini (Projektleitung).

## II) Erprobung

- Nach Bereitstellung einer vorklinischen Entwicklungsstufe des OCTOPUS-Programms sind erneute Versuchsanwendungen im Vergleich mit dem internationalen Planungsstandard EYEPLAN vorgesehen (Prüfung der Qualitätsmerkmale).
- Durch Nachbildung von Standard-Plänen in OCTOPUS und ihre Gegenüberstellung mit der entsprechenden Planausgabe von EYEPLAN ist die korrekte Funktion der vorklinischen Entwicklungsstufe sicherzustellen (Prüfung der Übereinstimmung).
- Durch simulierten Einsatz von OCTOPUS unter alleiniger Verwendung klinischer Daten ist die Eignung für die eigenständige Bestrahlungsplanung von Protonentherapien an Augentumoren nachzuweisen (Eignungstest des Programms).
- Die endgültige, an das Rechensystem angebundene Programmfassung von OCTOPUS ist einer abschließenden Verifikationsprüfung bei ihrem tatsächlichen klinischen Einsatz unter Therapiebedingungen zu unterziehen (Freigabe des Planungssystems).

## III) Einsatz

- Durch einen Vergleich der jeweils besten Pläne aus OCTOPUS und EYEPLAN sollen die Güte der Therapieplanung selbst und die hiermit zu erwartende Bestrahlungspräzision bewertet werden (1. Planungsstudie).
- Der mögliche therapeutische Nutzen der bildbasierten Bestrahlungsplanung, speziell bei Einbeziehung von CT- und MRT-Bilddaten, soll untersucht werden (2. Planungsstudie).
- Die freigegebene OCTOPUS-Programmfassung soll routinemäßig im Therapiebetrieb eingesetzt werden und dabei das traditionelle EYEPLAN ablösen (klinische Routine).
- Zur Sicherung der Qualität des gesamten Therapieplanungssystems sind geeignete Maßnahmen im Einklang mit den Rechtsvorschriften und in Anlehnung an die gängige strahlentherapeutische Praxis zu ergreifen (Qualitätsmanagement).

Mit der Fertigstellung des OCTOPUS-Programms und dem Nachweis seiner Einsatzfähigkeit für die Augentumorthherapie mit Protonen soll zugleich unser langjähriges Kooperationsprojekt einen gelungenen Abschluss finden. Doch den eigentlichen Glanzpunkt soll diese Arbeit mit der Errichtung eines vollständigen Therapieplanungssystems und seiner tatsächlichen Einführung in unsere klinische Routine setzen.

## 2. Übersicht der Methoden und Ergebnisse

Die einleitend genannten Aufgaben und Ziele sind entsprechend der inhaltlichen Schwerpunkte dieser Arbeit den drei Blöcken

- (I) Entwicklung,
- (II) Erprobung und
- (III) Einsatz

zugeordnet. Diese inhaltliche Aufteilung wird in den beiden nachfolgenden Kapiteln zugunsten der besseren Lesbarkeit beibehalten. Durch die schwerpunktbezogene Beschreibung der hier verwendeten Methoden und erzielten Ergebnisse lassen sich die praktisch eigenständigen Arbeitsthemen in geschlossener Form darstellen, und durch ihre thematische Staffelung können nachgeordnete Themenblöcke unschwer an zuvor beschriebene Teilergebnisse anknüpfen. Insbesondere greift der Block „Erprobung“ auf die Struktur des fertigzustellenden Bestrahlungsplanungsprogramms zurück, und die Durchführung von Planungsstudien im Block „Einsatz“ setzt die nachzuweisende Vergleichbarkeit dieses Programms mit dem Planungsstandard voraus.

Nachfolgend wird eine Übersicht über die thematische Gliederung des Methoden- und Ergebnisteils, das die im vorangegangenen Kapitel eingeführten Arbeitsziele umfasst, gegeben (Tabelle 1).

Geordnet nach o.g. Themenblöcken werden in den nächsten beiden Kapiteln zuerst die technischen Randbedingungen für die Entwicklung des neuen Therapieplanungssystems und, nach dessen Fertigstellung, seine Installation in unserer Einrichtung beschrieben (Block I). Als zweites werden die Verfahren der Prüfungen ausgewählt, auf deren erfolgreichen Abschluss die Freigabe des Planungssystems folgt (Block II), und zuletzt werden die Planungsstudien entworfen, aus denen die Ansätze für eine Verbesserung der Augentumorthherapie resultieren (Block III).

<b>Methoden</b>	<b>Ergebnisse</b>
Zielstellung für die Entwicklung (I) Spezifikation des Therapieplanungssystems	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hardware-Voraussetzungen</li> <li>- Software-Architektur</li> <li>- Ein- und Ausgabeparameter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bestrahlungsplanungsprogramm</li> <li>- Zusatzmodule</li> <li>- Einbindung in das Rechensystem</li> </ul>
Zielstellung für die Erprobung (II) Festlegung der Prüfkriterien	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Berechnung von Standard-Plänen</li> <li>- Therapieplanung mit EYEPLAN und Vergleichsplanung mit OCTOPUS</li> <li>- Therapieplanung mit OCTOPUS und Vergleichsplanung mit EYEPLAN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Funktions- und Gebrauchstauglichkeitsprüfung</li> <li>- Übereinstimmungsprüfung</li> <li>- Verifikationsprüfung und Abnahme des Therapieplanungssystems</li> </ul>
Zielstellung für den Einsatz (III) Festlegung der Gütekriterien	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Explorative Analyse einer Alternativplanung</li> <li>- Konfirmatorische Analyse einer Alternativplanung</li> <li>- Spezielle Messgrößen und statistische Verfahren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verwendung computertomographischer Bilddaten für die Augenmodellierung</li> <li>- Verwendung kernspintomographischer Bilddaten für die Zielvolumendarstellung</li> <li>- Qualitätssichernde Maßnahmen</li> </ul>

Tabelle 1. Gliederung der Methoden- und Ergebnisbeschreibung.

## **3. Methoden**

### **3.1. Technische Bedingungen**

#### **3.1.1. Spezifikation des Therapieplanungssystems**

Therapieplanungssysteme umfassen einerseits die apparative Ausstattung (Hardware) mitsamt den für ihren Betrieb erforderlichen Programmen, kurz das Rechensystem, und andererseits die Programme (Software) für das Rechensystem als Träger des eigentlichen Planungsverfahrens. Grundlegende Anforderungen an unser neues Planungssystem ergeben sich sowohl rechtlich aus den Strahlenschutzvorschriften als auch methodisch aus dem für Therapieplanungen als zweckmäßig erachteten Verwendungsrahmen unter Beachtung der Verfügbarkeit und Qualität klinischer Daten sowie der Arbeitsweise unserer Einrichtung. Während sich die in den Regeln des Rechts [16, 48] und Regeln der Technik [49, 50] getroffenen Festlegungen vorrangig auf Prüfungen des Therapieplanungssystems und seine Einbeziehung in die Maßnahmen zur Qualitätssicherung beziehen, ohne Vorgaben über die Ausführungsart der Planung selbst zu machen, gibt der internationale Konsens auf EYEPLAN als Planungsstandard den technischen Mindestanspruch vor, an dem sich unser Nachfolgesystem in erster Linie messen lassen muss.

Ein Rechensystem mit hoher Rechenleistung, komfortablem Arbeitsspeicher und anspruchsvoller wie auch schneller Computergrafik bildet das Gerüst, das die mit OCTOPUS verknüpften Grundsätze der Bestrahlungsplanung stützen soll, was z.B. die Verwaltung vielfältiger Bildinformationen und ihre Darstellung in Echtzeit sowie die zeitsparende Multitasking-Funktion bei komplexer Prozedurenabfolge und Bearbeitung von Rechenaufträgen mit hoher Genauigkeit einschließt. Unser Therapieplanungssystem soll auf dem rechentechnischen Standard heutiger Zeit basieren, der diese Leistungsmerkmale aufweist und in allen mit der Protonentherapie in Beziehung stehenden Arbeitsbereichen verbreitet ist.

Die neue Software ist hauptsächlich für die eigenständige Bestrahlungsplanung unter klinischen Bedingungen vorgesehen. Darüber hinaus muss sie mindestens für Prüfzwecke den Vergleich mit dem Planungsstandard zulassen. Die Software soll daher in ihrem Grundaufbau an die standardisierten Planungsverfahren und Rechenvorschriften angelehnt sein und möglichst die gleiche Funktionalität wie EYEPLAN aufweisen. Ausgehend von der bisherigen planerischen Praxis mit EYEPLAN und vom unfertigen Entwicklungsstand des OCTOPUS-Prototyps ergibt sich zusammenfassend folgende Bedarfsaufstellung zu Aufbau und Funktion der Software (Tabelle 2):

<b>Zweck</b>	<b>Zustand/Funktion der Software</b>	<b>Programmtechnische Ausführung</b>
Konsolidierung des Programms	Teilweise fehlerhaft	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mängelbeseitigung gemäß Arbeitskatalog<sup>1</sup></li> <li>- Zusammenführung der drei in Einzelarbeit erstellten Programmteile zu einem funktionierenden Gesamtwerk</li> </ul>
Vorbereitung für die Vergleichsplanung	Eingeschränkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Änderungen gemäß Arbeitskatalog<sup>1</sup></li> <li>- Anpassung der programminternen Modellierung und Dosisberechnung an die entsprechenden EYEPLAN-Verfahren</li> <li>- Abgleich der Ein- und Ausgabeformate mit dem Planungsstandard</li> </ul>
Vorbereitung für die Therapieplanung	Unvollständig	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ergänzungen gemäß Arbeitskatalog<sup>1</sup></li> <li>- Verbesserte Einbeziehung von CT- und MRT-Bilddaten in die Planung</li> <li>- Online-Anzeige von Plandaten</li> <li>- Steigerung der Benutzerfreundlichkeit und Arbeitseffizienz</li> </ul>
Abschluss der Entwicklung	Nicht erfolgt	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modifikationen bei nachträglich erkannten Mängeln oder Funktionseinschränkungen</li> <li>- Erweiterungen im Zuge einer veränderten bzw. angepassten Arbeitsweise</li> </ul>
Einbindung in das Rechensystem	Nicht erfolgt	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erstellung eines druckbaren Planberichts</li> <li>- Bildschirmausgabe der Bestrahlungsparameter und Datenübertragung in das Therapiekontrollsystem</li> </ul>

<sup>1</sup> Anhang zum Kooperationsvertrag über die Weiterentwicklung des OCTOPUS-Programms (Stand: 2004) [47].

Tabelle 2. Spezifikation des OCTOPUS-Bestrahlungsplanungsprogramms (zusammenfassend).

### 3.1.2. Hardware-Voraussetzungen

In Abbildung 1 ist ein vereinfachtes Schema über die in die Protonentherapie eingebundenen Rechensysteme am Helmholtz-Zentrum und der Charité gegeben\*. Nachfolgend werden hieraus die wichtigsten Systemkomponenten, ihre Aufgabenschwerpunkte sowie die Verteilungspfade für die Plandaten näher beschrieben.

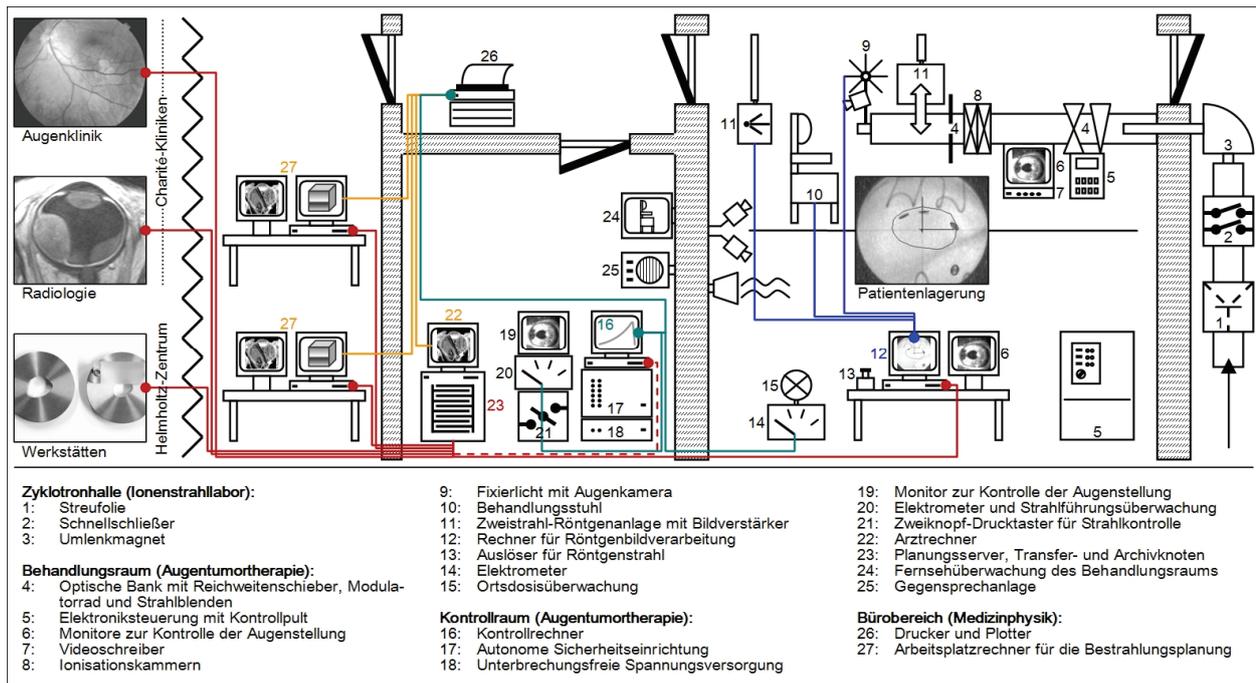


Abbildung 1. Anlagenkomponenten und Rechensysteme am Helmholtz-Zentrum im Umfeld der Protonentherapie. Farbige Stränge: Datenaustausch für die Bestrahlungsplanung und Archivknoten (rot) mit Druckausgabe (gelb), Therapiesteuerung (grün) und Patientenpositionierung (blau).

#### Rechensystem der Bestrahlungseinrichtung

Im Bestrahlungsraum ist ein rechnergestützter Röntgenarbeitsplatz eingerichtet, an dem Kontrollaufnahmen vom erkrankten Auge in Behandlungsposition angefertigt und digital verarbeitet

\* Stand: Mitte bis Ende 2006 (Projektabschlussphase).

werden können, um den Patienten entsprechend der für ihn vorgesehenen Feldeinstellung zu positionieren. Nach abgeschlossener Positionierung wird die Kontrolle der Protonentherapie vom Leitstand im Bedienungsraum übernommen. Der Röntgenrechner ist zugleich Stützknoten für die computerisierte numerische Steuerung der Werkzeugmaschinen am Helmholtz-Zentrum, an denen die gewünschte Feldform in metallische Blenden gefräst wird. Der Kontrollrechner im Bedienungsraum ist als Hauptkomponente des klinischen Kontrollsystems überdies in die autarke Sicherheitseinrichtung eingebunden, die während der Therapie Betriebsdaten zur Feldeinstellung und die korrekte Dosisabgabe überwacht und protokolliert. Für diese Zwecke müssen die Bestrahlungsparameter jedes Patienten vor Therapiebeginn auf die beiden speziell für die Therapie-durchführung ausgerüsteten Arbeitsstationen übertragen werden [51].

Prinzipiell werden die herkömmliche Bestrahlungsplanung mit EYEPLAN und die Verwaltung der mit diesem Programm gewonnenen Plandaten unmittelbar auf einer Personal Workstation (Bj. 1998) mit OpenVMS-Betriebssystem (Version 1996, Digital Equipment Corporation) ausgeführt, die über einen Alpha AXP-Prozessor mit 433 MHz Taktrate verfügt und mit einer 4,3 GB Festplatte bestückt ist. Um auch remote, d.h. von anderen Rechnern auf Planungsverfahren und Plandaten zugreifen zu können, werden EYEPLAN-Sitzungen über Netzwerkverbindungen direkt zu den Arbeitsplätzen geschaltet. Im Rahmen der Planungssitzungen kann das traditionelle Bestrahlungsplanungsprogramm von mehreren Orten gleichzeitig fernbedient werden. Die Arbeitsplatzrechner fungieren somit als Endgeräte der Empfangskette im Rechensystem, mittels derer die Therapieplanung konkret vorgenommen wird. Im Gebrauch sind Standrechner mit einem Durchschnittsalter von drei Jahren (Bj. 2003-2005), die in der Standardkonfiguration unserer Einrichtung gehalten sind. Hierzu zählt die serienmäßige Ausstattung mit AMD Athlon-Prozessoren mit einer Taktrate von 1,7/2,1 GHz, 1 GB Arbeitsspeicher, 400 MB Hochgeschwindigkeits-Netzwerkadapter und 18'' TFT-Flachbildschirmen, die aus Gründen der besseren Übersicht über die verschiedenen aktiven Planungswerkzeuge als Doppelmonitor mit 2.580 x 1.024 Bildpunkten und 32 bit Farbtiefe ausgeführt sind, sowie dem vorinstallierten WINDOWS XP-Betriebssystem (Version 2002, Microsoft). Darüber hinaus verfügt jeder Arbeitsplatzrechner über eine lokale Speicherkapazität von 120 GB. Für die Druckausgabe des Planberichts sind Rechner und Workstation über das Netzwerk an zwei praktisch baugleiche Farblaserdrucker mit 600 dpi und einem Schwarz-Weiß-Laserdrucker mit 1.200 dpi Druckauflösung angeschlossen.

Die elektronische Archivierung von therapie- sowie planungsbezogenen Daten erfolgt auf einem Midi Tower-Datenserver (Bj. 2004), in den zwecks Datenspiegelung ein Festplattenverbund mit

RAID-Controller und 2 x 160 GB Speicherplatz eingebaut ist. Der Server ist ebenfalls an das betriebliche Netzwerk angeschlossen, sodass die Arbeitsplatzrechner eine gesicherte Verbindung mit dem Archivbereich aufnehmen können. In diesem Bereich werden auch die individuellen Behandlungsergebnisse aller Augentumorpatienten mit abgeschlossener Protonentherapie zusammen mit den Bestrahlungsparametern in einer Patientendatenbank geführt. Durch diese Funktion ist der Archivrechner nach Planungsabschluss mittelbar in den Vorgang der Therapieplanung einbezogen. Die Datenarchivierung wird vorrangig an einem speziell dafür hergerichteten Arbeitsplatz, dem sogenannten Arztrechner im Bedienungsraum, vorgenommen [52].

### Rechnerverbund in der Klinik

Auf Hardwareseite bildet der PACS-Bildserver und -Archivrechner der Charité den Schnittpunkt mit dem Therapieplanungssystem am Helmholtz-Zentrum. Die digitalen Bilddaten wie CT und/oder MRT für die Planung werden von der Strahlentherapieklinik auf einem dortigen DICOM-Verteilerknoten bereitgestellt, von dem sie mithilfe der betrieblichen Arbeitsplatzrechner in das Planungssystem transferiert werden können.

Die meisten in der Augen- und Strahlentherapieklinik eingerichteten Arbeitsplatzrechner und Datenserver stammen von der MACINTOSH-Familie ab und basieren auf dem dazugehörigen Betriebssystem (Apple). Sie sind über das Kliniknetzwerk mit dem PACS-Server und miteinander, nicht jedoch mit unserer Hardware verbunden.

### Mobile Planungsrechner

Vor Ort stehen insgesamt vier Notebooks mit WINDOWS-Betriebssystem zur Verfügung, von denen zwei vom Typ Allround (Bj. 2004/2005) in der Standardkonfiguration gehalten sowie zwei weitere der neuesten Generation (bd.: Bj. 2006) mit INTEL Centrino-Doppelkernprozessor ausgerüstet und hinsichtlich Wirkungsgrad und Standzeit verbessert sind. Durch die letztlich mit unseren Standrechnern vergleichbare Grafik- und Rechenleistung sind bei den mobilen Rechnern die technischen Voraussetzungen für eine Installation und Ausführung der OCTOPUS-Weiterentwicklung erfüllt. Die Notebooks, die vorrangig für die lokale Anwendung des neuen Therapieplanungssystems vorgesehen sind (Standalone-Betrieb), können gleichsam an das Rechensystem am Helmholtz-Zentrum als auch an den Rechnerverbund der Charité angeschlossen werden (Netzwerkbetrieb).

### 3.1.3. Software-Architektur

Im Folgenden werden die Haupt- und Hilfsprogramme für die Therapieplanung, die vor Einführung des neuen Planungssystems am Helmholtz-Zentrum verwendet worden sind, aufgeführt. Eine Zusammenstellung hierzu wird in Tabelle 3 gegeben:

<b>Dienst/Software</b>	<b>Rechner/Hardware</b>
- Bestrahlungsplanungsprogramm EYEPLAN 1.2B (traditionelle Fassung, Nutzung bis 12/2005)	Workstation (zentral), Arbeitsplatzrechner (remote)
- Bestrahlungsplanungsprogramm EYEPLAN 2.1C (erweiterte Fassung, Nutzung ab 01/2006)	Workstation (zentral), Arbeitsplatzrechner (remote)
- Visualisierungshilfe JDISPLAY 2.0 (grafische Darstellung von DICOM-Bilddaten)	Arbeitsplatzrechner
- Bildbetrachter IRFANVIEW (Übertragung von Modellgrafiken in JDISPLAY)	Arbeitsplatzrechner
- Laderoutine JTRANSFER 1.0 (Bereitstellung von DICOM-Bilddaten)	Spezieller Verteilerknoten (Strahlentherapie klinik)
- Transferdienst WS_FTP (Verbindung Arbeitsplatzrechner zum DICOM-Knoten)	Arbeitsplatzrechner
- Netzwerkprotokoll TELNET mit Dienst X-WIN32 (Verbindung Arbeitsplatzrechner zur Workstation)	Arbeitsplatzrechner
- Anwendungsprogramm paket MICROSOFT OFFICE (Präsentation der JDISPLAY-Grafik)	Arbeitsplatzrechner
- Verschiedene integrierte Tools für die Datenaufbereitung (Dateien für: Lagerung, Blendenfräse, Therapiekontrolle)	Röntgen-, Kontrollrechner
- Datenbank anwendung FILEMAKER PRO 5.5/6.0 (elektronische Patientendatenbank)	Archivrechner

Tabelle 3. Software-Paket am Helmholtz-Zentrum für die Therapieplanung (Stand: 2006).

## Bestrahlungsplanungsprogramm

Von Juni 1998 bis Dezember 2005 ist EYEPLAN in der Version 1.2B vom 08.05.1996 mit dem traditionell kugelförmigen Augenmodell für die Bestrahlungsplanung von Protonentherapien am Helmholtz-Zentrum eingesetzt worden (Abbildung 2a). In den Monaten Januar bis Juli 2006 ist die Planung standardmäßig am Ellipsoidmodell der EYEPLAN-Version 2.1C in der englischen Originalfassung vom 13.02.2001 mit unseren Korrekturergänzungen vom 27.01.2006 fortgesetzt worden (Abbildung 2b). Vor Verwendung der jeweiligen Programmversion im klinischen Routinebetrieb sind die programminternen Geometrieparameter und Basisdaten für die Dosisverteilung an die anlagentechnischen Spezifikationen der Berliner Therapieeinrichtung angepasst worden, und der EYEPLAN-Quelltext ist gemäß den Empfehlungen der Programmentwickler [53] auf dem betriebseigenen Rechensystem neu kompiliert worden.

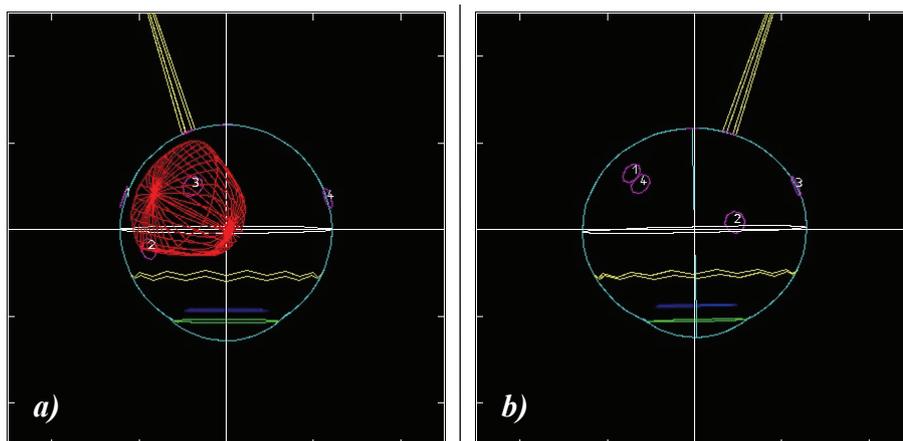


Abbildung 2a-b. VMS-Grafiken vom Computermodell des Auges. Links (a, mit Tumor) ist ein Kugelmodell aus EYEPLAN 1.2B dargestellt, rechts (b) ein Ellipsoidmodell aus der Folgeversion 2.1C. Ohne die Ellipsoiddarstellung wären die Grafiken nicht voneinander zu unterscheiden.

## Weitere Nutzenanwendungen

Verschiedene Dienste und andere Hilfsprogramme haben die Bestrahlungsplanung mit EYEPLAN ergänzt oder gar ermöglicht. Hauptsächlich sind dies die Visualisierungshilfe JDISPLAY 2.0 vom 10.07.2003 für die grafische Überlagerung von CT- und MRT-Bilddaten mit dem Computermodell des Auges (Abbildung 3a), die Dienstprogramme WS\_FTP (File

Transfer Protocol) für den Bilddatentransfer und TELNET (Telecommunication Network; bd.: National Center for Super Computer Applications/Clarkson University Terminal Emulation) für den Netzwerkverkehr mit der Workstation und die Terminal-Anwendung X-WIN32 (X-Window Server, StarNet Communications), die zusammen mit TELNET elementar für die Ausführung von EYEPLAN auf WINDOWS-Plattformen zuständig ist (Abbildung 3b). Hinzu kommt eine Vielzahl kurzer Routinen (meist Eigenentwicklung), die vor allem für die Aufbereitung und Übertragung von im Plan berechneten Bestrahlungsparametern in das Therapiekontrollsystem sorgen und dahingehend fehlende Funktionalitäten von EYEPLAN ergänzen.

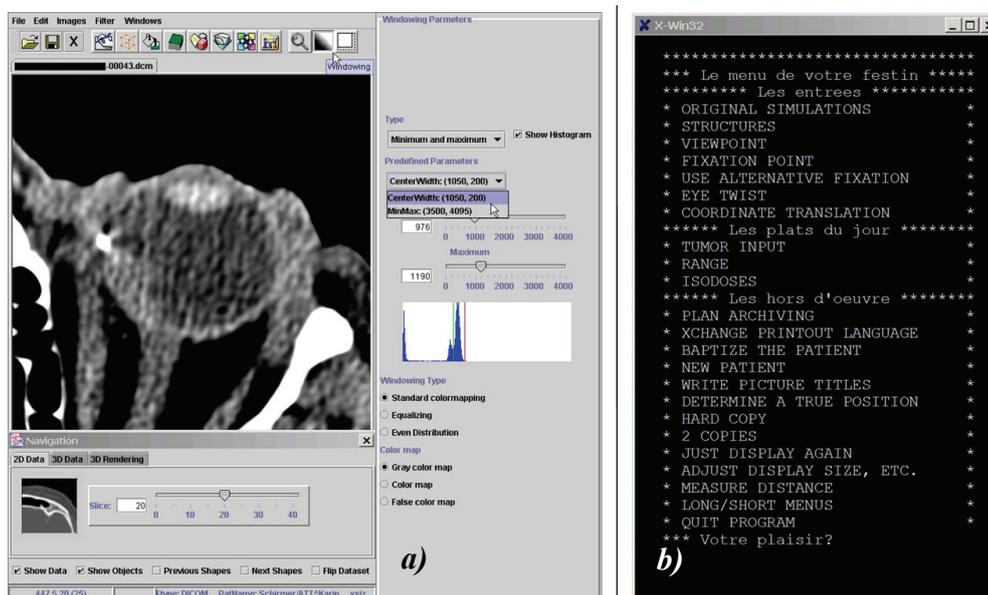


Abbildung 3a-b. Dienste zur Unterstützung der Bestrahlungsplanung. a) Programmoberfläche von JDISPLAY mit Visualisierung des CT-Bilddatensatzes eines Auges mit einem nach zentral reichenden Aderhautmelanom. b) X-WIN32/TELNET-Konsole einer Planungssitzung mit der für EYEPLAN charakteristischen, eingabeorientierten Menüführung.

## Programmentwicklung

Ausgangspunkt für die Weiterentwicklung der Software OCTOPUS ist die Version 4.0.3 vom 16.07.2002. Die Programmierarbeit ist ab September 2004 gemäß den im Kooperationsvertrag zum OCTOPUS-Projekt getroffenen Regelungen [47] ausschließlich am Deutschen Krebsforschungszentrum und durch beide Kooperationspartner gemeinsam erfolgt. Für die Sichtung und

Programmierung des Quelltextes ist die Integrierte Entwicklungsumgebung von VISUAL STUDIO 6.0 (Microsoft) benutzt worden. Die Installation des Therapieplanungssystems auf dem Rechner der Bestrahlungseinrichtung und die Einbindung der endgültigen OCTOPUS-Programmfassung in das Gesamtsystem sind am Helmholtz-Zentrum vorgenommen worden. Die Programmoberfläche wird auf Benutzerebene mithilfe der Client-Anwendung EXCEED 7.1 und höher (Hummingbird Connectivity) visualisiert, die von der Hochleistungs-Computergrafik EXCEED 3D (ebd.) in Verbindung mit dem Industriestandard OpenGL (Silicon Graphics) zur Echtzeitdarstellung komplexer 3D-Szenen ergänzt wird.

Für die Weiterentwicklung des OCTOPUS-Programms ist die objektorientierte Sprache C++ benutzt worden, ergänzend dazu sind Anwendungsentwicklungen im Office-Bereich mit VISUAL BASIC 6.0 (Microsoft) und für Datenbank Anwendungen mit der Skriptsprache FILEMAKER PRO 5.5/6.0 (Filemaker) vorgenommen worden.

#### **3.1.4. Ein- und Ausgabeparameter**

Hauptsächliche Qualitätsmerkmale der Bestrahlungsplanung sind die verbindlichen Sätze von Basisdaten für die Dosisberechnung, die technischen Kenndaten der Bestrahlungseinrichtung einschließlich ihrer Hilfsgeräte und Zubehörteile sowie die Ein- und Ausgabe von patienten- und bestrahlungsbezogenen Parametern (Tabelle 4 f.).

Die aus allen Eingabedaten berechneten geometrischen Parameter können im Einzelnen den zugehörigen Messwerten numerisch gegenübergestellt werden. Üblicherweise tragen wir entsprechende, durch Mess- sowie Rechenwerte mehrfach besetzte Parameter handschriftlich in einen Tabellenvordruck ein. Die Redundanz von Geometrieinformationen nutzen wir auf diese Weise teils für eine Plausibilitätskontrolle der klinischen Messungen selbst und teils für die Absicherung der Planungsergebnisse aus. Darüber hinaus ist die bildliche Gegenüberstellung von Modellgrafiken mit klinischem Bildmaterial auf dem Bildschirm und/oder anhand von Ausdrucken – insbesondere

- die Überlagerung des Computermodells mit dem CT und/oder MRT des Auges,
- die Projektion der Blenden- und Clipumrisse aus der Planung auf die Röntgenaufnahmen und
- die Anpassung des Zielvolumens an die Tumoreinzeichnung im Fundusfoto –

eine anschauliche Art der Parameterausgabe, die für uns eine gewohnte Ergänzung zum traditionellen Planungsverfahren darstellt und die eine umfassendere Ergebniskontrolle im Planungsprozess gestattet.

<b>Parameter für die Dateneingabe in EYEPLAN</b>	<b>Herkunft der Daten</b>
Bezugsdosisgrößen im Basisdatensatz: - Dositiefenprofil <sup>1</sup> - Dosisquerprofil <sup>1</sup>	Dosismessungen: - Wasserphantom - Augenphantom
Geometrische Parameter des Patienten: - Augenlänge <sup>2</sup> - Augenquerlänge <sup>2</sup> (ab Version 2) - Lederhautdicke <sup>2</sup> - Hornhautdurchmesser <sup>2</sup> - Hornhautdicke <sup>2</sup> (ab Version 2) - Auswahl, Lage und Größe der Augenstrukturen <sup>3</sup> - Linsendicke und -abstand <sup>2</sup> - Anzahl der Tumoren <sup>2</sup> - Tumorlage <sup>4</sup> (ggf. mehrere Tumoren) - Tumorthöhe und -form <sup>2,4</sup> (ggf. mehrere Tumoren) - Abmessung der Tumorbasis <sup>4</sup> (ggf. mehrere Tumoren)	Klinische Messungen und klinische Bildinformation: - Mechanisch (Zirkel) - Funduskopie, -fotografie - Ultraschall (A-, B-Scan) - Computertomographie - Kernspintomographie - Zeichnung (Retinogramm)
Geometrische Parameter der Marker: - Technische Abmessung der Clips <sup>3</sup> - Anzahl der Clips <sup>2,5</sup> - Cliplage <sup>2,5</sup> (ggf. mehrere Clips)	Klinische Messungen und klinische Bildinformation: - S.o. - Transillumination
Geometrische Bestrahlungsparameter: - Größte Reichweite und Divergenz des Protonenstrahls <sup>1,3</sup> - Isozentrumslage <sup>2,4</sup> - Einstrahlrichtung <sup>2</sup> - Sicherheitssäume <sup>2,4</sup> - Bindehautabstand <sup>2</sup> (falls im Feld) - Liddicke <sup>2</sup> und -form <sup>4</sup> (falls im Feld)	Energie-, Dosismessung Planerisch <sup>a</sup> Planerisch <sup>a</sup> Technisch <sup>b</sup> , medizinisch <sup>c</sup> Mechanisch, Feldfotografie Mechanisch, Feldfotografie

Tabelle 4 (Fortsetzung umseitig).

<b>Parameter für die Dateneingabe in EYEPLAN</b>	<b>Herkunft der Daten</b>
Zubehörteile und Hilfseinrichtungen:	
- Geometrie der Röntgenanlage <sup>3</sup>	Technisch <sup>b</sup>
- Größter Öffnungsdurchmesser und Abstand der Feldblende <sup>3</sup>	Technisch <sup>b</sup>
- Technische Abmessung der Keilfilter <sup>3</sup>	Technisch <sup>b</sup>
- Anzahl der Keilfilter <sup>2</sup>	Planerisch <sup>a</sup>
- Auswahl der Keilfilter <sup>2</sup> (ggf. mehrere Keilfilter)	Planerisch <sup>a</sup>
- Keilabstand <sup>3</sup> und -drehstellung <sup>4</sup> (ggf. mehrere Keilfilter)	Planerisch <sup>a</sup>

Linke Spalte: <sup>1</sup> Daten in kodierter Form; <sup>2</sup> Direkteingabe (numerisch); <sup>3</sup> Voreinstellung; <sup>4</sup> interaktive Eingabe (grafisch); <sup>5</sup> Daten aus Datei. Mehrfachnennungen kennzeichnen multiple Eingabemöglichkeiten. Rechte Spalte: <sup>a</sup> Optimierung der Dosis; <sup>b</sup> anlagentechnische Spezifikation; <sup>c</sup> strahlentherapeutische Vorgabe (Standardwerte).

Tabelle 4. Mindestauswahl der Eingabeparameter für die Bestrahlungsplanung in Anlehnung an die Anforderungen des Planungsstandards EYEPLAN.

<b>Parameter für die Datenausgabe von EYEPLAN</b>	<b>Zweck/Ziel der Daten</b>
Dosisberechnung:	
- Isodosendarstellungen	Grafische Ansicht und Dokumentation:
- Dosisvolumenhistogramme	- Bildschirmausgabe
- Statistische Dosistabellen	- Planbericht
Felddarstellung:	
- Verlauf des Einstrahlkanals	Grafische Ansicht und Dokumentation:
- Feldform und -lage	- S.o.
Physikalische Einstellgrößen:	
- Reichweite und Modulationstiefe des Protonenstrahls	Bestrahlungseinrichtung und Dokumentation:
- Kontur der Blendenöffnung	- Bestrahlungsdatei
- Stellung des Fixierlichts	- Blendendatei
- Zielkoordinaten der Clips	- Röntgenprojektionsdatei
	- Planbericht

Tabelle 5. Ausgabeparameter der Bestrahlungsplanung mit EYEPLAN.

Bei Planungsabschluss legt EYEPLAN eine Zusammenfassung der Plandaten, besonders der individuellen Bestrahlungsparameter und Rechenwerte für die Organdosen, schriftlich in Form einer Protokolldatei nieder. Mit dem gedruckten Planprotokoll als Deckblatt wird der abschließende Planbericht gemäß den Empfehlungen des Softwareherstellers durch weitere, repräsentative Einzelausdrucke von Modell- und Dosisabbildungen vervollständigt.

## **3.2. Prüfverfahren**

### **3.2.1. Festlegung der Prüfkriterien**

Der Gesetzgeber verpflichtet uns dazu, das rechnergestützte System für die Bestrahlungsplanung vor seiner Verwendung in der Medizin einer Abnahmeprüfung zu unterziehen, bei der die Eignung des Systems für therapeutische Zwecke nachzuweisen ist und Ausgangswerte der Qualitätsmerkmale für spätere Wiederholungsprüfungen zu bestimmen sind [48]. Angesichts einer Vielzahl von Programmfunktionen und Systemmerkmalen wurde der Prüfumfang wie untenstehend unterteilt, sodass sich das gesamte Prüfverfahren aus drei Einzelprüfungen zusammensetzt:

Die Überprüfung unseres neuen Therapieplanungssystems wird mit dem Betatest der Planungssoftware eingeleitet, bei dem anhand von realistischen Fallbeispielen die Gebrauchstauglichkeit von OCTOPUS von mehreren Anwendern über einen längeren Zeitraum bewertet werden soll. Im Hauptteil der Prüfung, der Nachbildung von Standard-Plänen nach Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“ [48], stehen die erreichbare Genauigkeit bei der Berechnung von Bestrahlungsparametern sowie der Grad der Übereinstimmung mit den entsprechenden Vorgaben aus dem Planungsstandard EYEPLAN im Vordergrund. Die Verifikation ausgewählter Pläne und der daraus abgeleiteten physikalischen Einstellgrößen soll im praktischen Therapiebetrieb erfolgen, um letztlich neben der Software auch die Hardware des neuen Planungssystems in die Abnahmeprüfung einzubeziehen.

Durch eine feste Folge von Probeplanungen unter simulierten sowie echten Therapiebedingungen und die abschließende Qualitätskontrolle bei Erstgebrauch unseres neuen Systems soll gewährleistet werden, dass die Prüfbedingungen den Anforderungen der klinischen Praxis gleichkommen. Erfolgskriterien der Abnahmeprüfung sind die Erfüllung der einschlägigen Qualitätsforderungen der Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“ und der im vorangegangenen Abschnitt aufgeführten Spezifikationen des Bestrahlungsplanungsprogramms sowie die korrekte Übertragung der aus dem System gewonnenen Steuerparameter an die Therapieeinheit. Hierbei sind technische Normen für Therapieplanungssysteme [49, 50], auf die die Richtlinie verweist, ebenso zu beachten (funktionaler Aspekt) wie universale Regeln über die benutzerfreundliche Umsetzung der eigentlichen Projektidee (Gebrauchsaspekt) [54, 55].

### 3.2.2. Berechnung von Standard-Plänen

Für die Berechnung und den Vergleich von Standard-Plänen wurden die EYEPLAN-Versionen 1 und 2 sowie die erstmals im Mai 2006 für den klinischen Einsatz fertiggestellte OCTOPUS-Programmfassung verwendet. Die Standard-Pläne wurden in beiden Programmen getreu dem traditionellen, modellbasierten Planungsansatz erstellt, das heißt, die Funktionalität von OCTOPUS blieb auf die für EYEPLAN charakteristischen, eingabeorientierten und sequentiellen Funktionsabläufe beschränkt.

Die Vergleichsplanung wurde anhand von zehn repräsentativen Fallbeispielen durchgeführt. Typische Sätze von Geometrieparametern und anderen Einflussgrößen wurden aus im Vorfeld erstellten Häufigkeitstabellen nach einer statistischen Analyse von klinischen und Plandaten früherer Behandlungsfälle gewonnen (Tabelle 6). Die Analyse wurde mithilfe unserer Patientendatenbank vorgenommen und umfasste den Zeitraum von Januar 2005 bis April 2006, in dem die Medizophysiker am Helmholtz-Zentrum mit beiden EYEPLAN-Programmversionen umgegangen waren und aus dem auch die überwiegende Zahl von Planungsfällen für den Betatest rekrutiert worden war (s. nachfolgenden Abschnitt). In die repräsentative Parameterauswahl gingen vorrangig Durchschnittswerte, Minima und Maxima metrischer Parameter – hier vor allem von Augen-, Tumor- und Keilmaßen – aber auch typische Häufungen in Bezug auf die Tumorlokalisierung, Lage der Markierungsplättchen und Wahl der Einstrahlrichtung neben strahlentherapeutischen Standardvorgaben wie die Bestrahlungstechnik und Wahl der Sicherheitssäume ein (Eingabeparameter; Tabelle 7). Dem Gesamtauge nachgeordnete Modellstrukturen wurden entsprechend der in beiden Programmen gleichgesetzten Voreinstellungen dimensioniert. Unter einheitlicher Verwendung dieser Parameter in EYEPLAN und OCTOPUS wurde die paarweise Übereinstimmung der zehn berechneten Standard-Pläne anhand der Datenausgabe entsprechend Tabelle 5 zu den fiktiven Bestrahlungsdaten und physikalischen Einstellgrößen geprüft (Prüfparameter).

Für die Übereinstimmungsprüfung wurden Standardvorgehensweisen gemäß innerbetrieblicher Vereinbarungen berücksichtigt, was im Einzelnen die Einbeziehung der Sklera in das Zielvolumen bei Tumorprominenzen ab 7 mm, die lokale Blendenerweiterung bei Verwendung von Keilen in Abhängigkeit von ihrer Größe und vom Grad der Feldbedeckung und, in Fällen von Iris-tumoren, die Mitbestrahlung der gesamten Vorderkammer betraf (Abbildung 4). Um direkte Dosisvergleiche zwischen dem herkömmlichen und dem neuen Bestrahlungsplanungsprogramm zu ermöglichen, wurden die Modellstrukturen „Ciliary“, „Disc“ und „Fovea“ beider Programme

einheitlich auf die Außenseite der Modellsklera platziert und „Nerve“ abhängig von der im jeweiligen Fallbeispiel vorgesehenen Strahlrichtung wie in der EYEPLAN-Planvorlage von der Modellsklera abgewinkelt. Ergänzend wurde in OCTOPUS eine flache Struktur „Retina“ als Gegenstück zur Retinafläche in EYEPLAN mit Ausdehnung bis zur Ora serrata auf der Grenzfläche von Sklera und Glaskörper aufmodelliert. Der Vergleich der berechneten Prüfparameter erfolgte anhand der räumlichen Dosisverteilung und organbezogenen Dosisinformation sowie der in den Planprotokollen tabellierten Angaben.

Patientenbezogene Parameter	Bestrahlungsbezogene Parameter
Diagnose <sup>1</sup> : AhM (139), Ah/ZkM (23), IrM (12), Häm (2), andere (2)	Technik: ein Feld (174), zwei Felder (4)
Augenlänge: med. 23,2 mm (20,5-28,8 mm)	Distaler Sicherheitssaum: 2,5 mm (161), >2,5 mm (17)
Augenbreite: med. 24,9 mm (22,2-28,2 mm)	Lateraler Sicherheitssaum: 2,5 mm (159), >2,5 mm (17), 1,5 mm (nur Häm: 2)
Tumor: intraokulär (176), extraokulär (2)	Einstrahlrichtung: im Intervall 0° bis 30°
Tumorklage im Fundus: para-/zentral (109), peripher (42), anterior (27)	Blendendrehung: im Intervall -10° bis +10°
Tumorform: Kuppel (114), Pilz (31), Teller (26), andere (7)	Bindehautabstand: im Intervall 0 bis 10 mm
Prominenz: med. 4,5 mm (0,7-13,0 mm)	Keilfilter: mit <sup>‡</sup> (109), ohne (69)
Basislänge: med. 12,5 mm (3,6-21,5 mm)	<sup>‡</sup> Steigung: 60° (63), 45° (24), andere (22)
Marker: 4 x <sup>†</sup> (158), keine (16), 5 x <sup>†</sup> (4)	Zieldosis <sup>2</sup> : 60 CGE (163), 50 CGE (nur IrM: 12), 20 CGE (nur Häm: 2), andere (1)
<sup>†</sup> Lage zum Tumor: marginal/peripher (156), ausschließlich marginal (6)	Fovea-/Papillendosis <sup>2</sup> : med. 6 % (0-100 %)
	Ziliarkörperdosis <sup>2</sup> : med. 27 % (1-92 %)

<sup>1</sup> Diagnose bei Therapievorstellung: AhM = Aderhautmelanom, Ah/ZkM = Aderhaut-Ziliarkörpermelanom, IrM = Irismelanom, Häm = Hämangiom. <sup>2</sup> Dosisangabe: Absolutdosis in CGE = Kobalt-Gray-Äquivalent und relative Dosis in Prozent. Angaben zu Augenlänge, -breite, Tumorprominenz, Basisdurchmesser und relative Dosis: Median und Intervallbereich. Weitere Zahlenwerte in Klammern: Häufigkeitsangaben in absteigender Reihenfolge.

Tabelle 6. Häufigkeiten der Ausprägungen von patienten- und bestrahlungsbezogenen Parametern gemäß statistischer Analyse für den Zeitraum Januar 2005 bis April 2006.

Nr. <sup>1</sup>	Diagnose	Auge <sup>2</sup>	Clips <sup>3</sup>	Tumorage	Zielvolumen <sup>4</sup>	Säume <sup>5</sup>	Strahl <sup>6</sup>	Bindehaut	Keilfilter
1/E1	Häm	RA, 20,5 mm	4 x	Zentral	2/10 mm, Gr. 2	2,5/1,5 mm	30°/180°	3 mm	45° Nerv
2/E1	Häm	RA, 28,8 mm	4 x	Zentral	2/10 mm, Gr. 2	2,5/1,5 mm	30°/180°	3 mm	45° Nerv
3/E1	AhM	RA, 23,2 mm	3 + 1 x	Äquatorial	5/20 mm, Gr. 3	2,5/2,5 mm	20°/0°	3 mm	30° Fovea
4/E1	AhM	RA, 23,2 mm	3 + 1 x	Äquatorial/ extraokulär	5/20 mm, Gr. 3	2,5/2,5 mm	20°/0°	3 mm	30° Fovea
5/E1	IrM	RA, 24,0 mm	–	Anterior	2/5 mm, Gr. 2 Gesamte Vorderkammer	4,0/3,0 mm	0°/0°	10 mm	–
6/E2	AhM	LA, 23,2/22,2 mm	4 + 1 x	Peripher	5/15 mm, Gr. 3	2,5/2,5 mm	15°/90°	3 mm	–
7/E2	AhM	LA, 23,2/28,2 mm	4 + 1 x	Peripher	5/15 mm, Gr. 3	2,5/2,5 mm	15°/90°	3 mm	–
8/E2	Bifokales AhM	LA, 23,2/24,9 mm	2 + 2 x	Parazentral	3/5 mm Halbkreis, Gr. 2, 6/10 mm Halbkreis, Gr. 2	2,5/2,5 mm, 2,5/2,5 mm	30°/0°, 30°/180°	0 mm, 0 mm	60° Fovea, 60° Nerv
9/E2	Ah/ZkM	LA, 24,0/25,0 mm, vertikal 26,0 mm	3 + 1 x	Anterior	12 mm + Sklera, 3 Uhrzeiten, Apex dezentriert, Gr. 4	3,0/2,5 mm	0°/0°, Blende 10°	6 mm	–
10/E2	IrM	LA, 24,0/24,3 mm	–	Anterior	Gesamte Vorderkammer	4,0/3,0 mm	0°/0°	10 mm	–

Inhalte der Spalten: <sup>1</sup> Ifd. Nr./EYEPLAN-Version (E1 = Version 1, E2 = Version 2); <sup>2</sup> Seite (RA = rechtes, LA = linkes Auge) und Durchmesser axial (für E1) bzw. axial/horizontal (für E2); <sup>3</sup> Marker um Tumor und ggf. peripher; <sup>4</sup> Prominenz/Basisdurchmesser und Grad der Oberflächenwölbung; <sup>5</sup> distaler/lateraler Sicherheitssaum; <sup>6</sup> Einstrahlrichtung (hier: analoge Festlegung der Fixierlichtstellung für die Augenauslenkung in Winkelkoordinaten polar/Drehtisch).

Tabelle 7. Repräsentative Sätze von Berechnungsparametern für die Vergleichsplanung. Die numerischen Zielwerte und Spannen sind so gewählt, dass die hiermit konstruierten Fallbeispiele hinlänglich den Querschnitt tatsächlicher Behandlungsfälle abbilden.

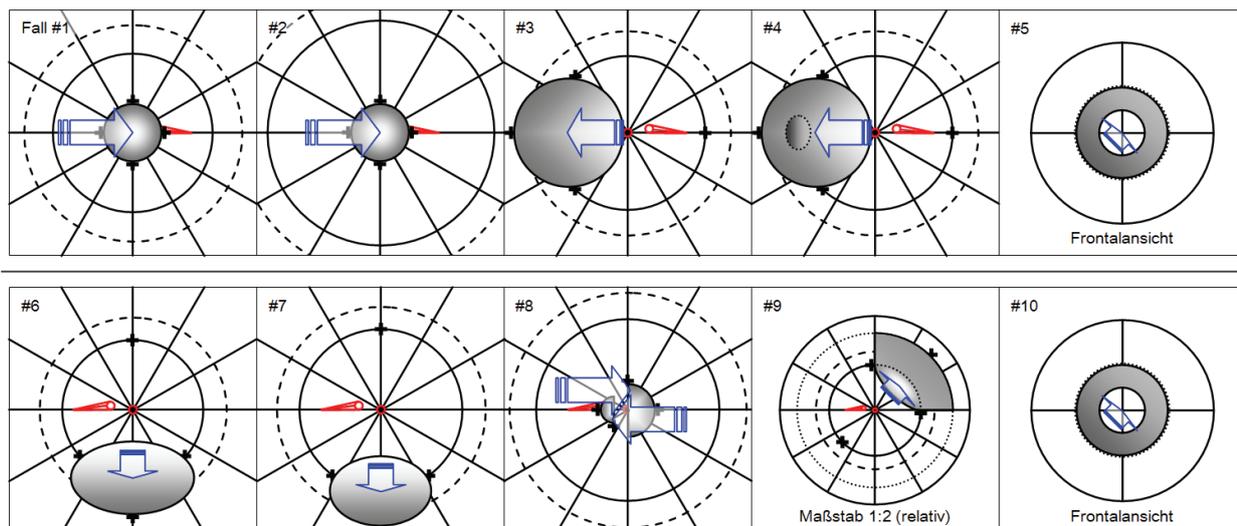


Abbildung 4. Konstruktion von Standard-Plänen nach Abstraktion häufig auftretender Fallbeispiele, worin auch betriebsintern vereinbarte Vorgehensweisen der Planerstellung und strahlentherapeutische Standardvorgaben einfließen. Obere Reihe v.l.n.r.: Standard-Pläne Nr. 1 bis 5 – subfovealer/zirkumpapillärer Tumor bei kleinem und großem Kugelaug, äquatorialer Tumor ohne und mit Skleradurchbruch, Iristumor mit Vorderkammerinfiltration. Untere Reihe v.l.n.r.: Standard-Pläne Nr. 6 bis 10 – äquatorialer Tumor bei verlängertem und verkürztem Auge, bifokaler juxtafovealer/juxtapapillärer Tumor, Aderhauttumor mit sektorieller Ziliarkörperinvasion, Iristumor wie obenstehend. Pfeile illustrieren die Strahlrichtung nach Plan.

### 3.2.3. Therapieplanung mit EYEPLAN und Vergleichsplanung mit OCTOPUS

Der Eignungstest von OCTOPUS wurde im Zeitraum von Januar bis November 2005 anhand von Probeplanungen durch die Medizinphysiker am Helmholtz-Zentrum unter Verwendung von klinischen Daten und während der routinemäßigen Vorbereitungen zur Augentumorthherapie von Patienten der Charité durchgeführt. Die zur Lagebestimmung der Markierungsplättchen benötigten Röntgenaufnahmen wurden im Bestrahlungsraum angefertigt, alle weiteren klinischen Informationen zu Auge und Tumor wurden von der Charité zur Verfügung gestellt. Die Ergebnisse aus den Probeplanungen wurden den ordentlichen EYEPLAN-Planausfertigungen gegenübergestellt. Eingeschlossen wurden alle im genannten Zeitraum aufgetretenen Planungsfälle von Aderhautmelanomen und -hämangiomen, bei denen eine CT-Bildgebung erfolgt war, was zugleich eine komplexe Fallauswahl und kognitiv anspruchsvolle Probeplanungen erwarten ließ.

Fälle von Iristumoren mit ihren nahezu unterschiedslosen Planvorgaben wurden hingegen von den Probeplanungen ausgenommen.

Die Bestrahlungsplanung für die Augentumorthherapie erfolgte mit der EYEPLAN-Version 1 in Verbindung mit der Visualisierungshilfe JDISPLAY und dem Bildbetrachter IRFANVIEW. Der Vereinbarung über die Vorgehensweise gemäß der Anleitung „Bestrahlungsplanung mit EYEPLAN“ [56] folgend, wurden zunächst die Clipkoordinaten in EYEPLAN erfasst und das Modellauge in die Clipumgebung eingepasst. Die mit IRFANVIEW fotografierte Ansicht auf das Modell wurde dann in JDISPLAY auf ein in Schnitfführung und Maßstab übereinstimmendes CT-Schnittbild des Patientenauges projiziert. Anhand der im CT detektierten Markerpositionen und ihrer Überlagerung mit den Modellclips wurde das Augenmodell in EYEPLAN schrittweise so lange verändert, bis beide Projektionen auch hinsichtlich des tumorseitigen Bulbusabschnitts und der Positionen von Linse und Nervansatz deckungsgleich waren. Die Tumormarkierung auf dem Funduskomposit wurde durch Freihandzeichnung in das Fundusdiagramm des Bestrahlungsplanungsprogramms übertragen. Bereiche mit unsicherer Tumorausdehnung wurden in das Zielvolumen eingeschlossen. Aus Ultraschalluntersuchungen gewonnene Messwerte zur Tumorbasis gingen unmittelbar in die Zielvolumendarstellung ein. Zur Kontrolle wurde ein Ausdruck der Zeichnung am Lichttisch über das Komposit gelegt, und bei unvollständiger Bedeckung der Tumorbasis im Originalbild mit der Modellkontur wurde die Anpassung verfeinert. Dieser Vorgang wurde so lange wiederholt, bis die Rekonstruktion als zufriedenstellend erachtet wurde. Durch Ergänzung der Angaben zum Tumorapex und -profil wurde das Zielvolumen in seiner räumlichen Beschaffenheit fertiggestellt. Sofern das CT des Patientenauges sichtbare Anteile des Tumors aufwies, wurde die Rekonstruktion durch erneute Modellprojektion auf das CT-Bild in JDISPLAY kontrolliert und, falls erforderlich, durch Umsetzen des Apex und/oder Änderung der Eingabewerte für die Prominenz und Wölbung der Tumoroberfläche in EYEPLAN korrigiert. Durch Eingabe der Sicherheitssäume und Variation der Fixierlichtstellung und ggf. von Keilen wurde die Dosisverteilung auf Auge und Tumor im Modell sukzessive optimiert. Bei Verwendung eines Keils wurde die streuungsbedingte Lateralverschiebung der 90 %-Isodose aus einer Graphik ausgelesen und das Strahlenfeld im Abschattungsbereich manuell um den ausgelesenen Wert vergrößert. Nach Festlegung eines Schätzwertes für den Bindehautabstand wurden die Dosisverläufe aktualisiert, und der vorläufige Bestrahlungsplan wurde zusammen mit einer Röntgenprojektionsdatei für die Patientenpositionierung ausgegeben. Diese Planausfertigung wurde als Vergleichsbasis für den entsprechenden OCTOPUS-Gegenentwurf herangezogen.

In der Folge wurde die Probeplanung mit der Betatestversion für OCTOPUS in der zuletzt im Juli 2005 geänderten und vereinigten Programmfassung 4.2.7/4.3.3 durchgeführt. Die Vorgehensweise hierbei war teils eingabeorientiert, wenn eine direkte Übereinstimmung mit dem EYEPLAN-Modell erzielt werden sollte, und teils bildorientiert, wo die Bildmodalitäten in den Planungsprozess einbezogen werden sollten\*. Die genaue Vorgehensweise wurde auch hier im Vorfeld schriftlich fixiert [57] und als verbindlich im Rahmen der Probeplanung vereinbart. Mithilfe einer speziell für den Betatest vorbereiteten EXCEL-Tabellenkalkulationsvorlage konnten Augen-, Clip- und Feldparameter aus der EYEPLAN-Planvorlage für ihre Direkteingabe in OCTOPUS umgerechnet werden. Nach Erstellen des CT-Bildwürfels wurden aus der EXCEL-Vorlage heraus zuerst die Vorschlagswerte für die Augenabmessungen in die OCTOPUS-Eingabemaske übertragen, und das hiermit erzeugte Kugelmodell wurde mit seinen sämtlichen Einzelstrukturen auf Grundlage der CT-Bildinformationen nachmodelliert. Durch Mustererkennung im Bilddatensatz wurden die CT-Koordinaten der Markerplättchen gewonnen und in die EXCEL-Vorlage eingeschrieben, wo sie mit dem entsprechenden Koordinatensatz aus der Röntgenaufnahme verrechnet wurden. Sich daraus ergebende Korrekturwerte wurden in das OCTOPUS-Einstellungsfenster für Clipparameter rückübertragen, danach wurde der manuelle Clipfit ausgelöst. Für die Zielvolumendarstellung wurden Basisrand und Apexlage aus der EYEPLAN-Freihandzeichnung abgepaust, nachdem eine digitale Kopie der Zeichnung als Pausvorlage anstelle des Komposits im Fundusdiagramm von OCTOPUS eingeblendet und dort nach Maßgabe der bestmöglichen Clipübereinstimmung eingepasst worden war. Ebenso wurden die Werte für die Tumorprominenz und Oberflächenwölbung aus der Planvorlage übernommen. Die in EYEPLAN optimierten Bestrahlungsparameter wurden – wiederum mithilfe der EXCEL-Vorlage – in das Modellkoordinatensystem von OCTOPUS umgerechnet, sodass insbesondere die Augen- und Keilstellungen denen der Planvorlage angeglichen werden konnten.

Die Verarbeitungsstufen des Computermodells wurden fortlaufend zwischengespeichert. Die Druckausgabe von 3D-Szenen zu einzelnen Arbeitsschritten ergänzte die Dokumentation des Programmablaufs. Mit der abschließenden Anfertigung des Planberichts endete zugleich die Mitwirkung der anderen Medizinphysiker am Eignungstest. Anhand des von ihnen erstellten Daten- und Bildmaterials wurde bewertet, ob die Probeplanung mit OCTOPUS umfassend und

---

\* Zu Techniken der Bestrahlungsplanung mit OCTOPUS siehe Themenblock I (Entwicklung), S. 63 ff. und 67 ff.

korrekt durchgeführt werden konnte (funktionelle Prüfung) und bei welchen Arbeitsschritten die bildorientierte Programmführung als ergebnisfördernd wahrgenommen wurde (methodische Bewertung).

#### **3.2.4. Therapieplanung mit OCTOPUS und Vergleichsplanung mit EYEPLAN**

In der Einführungsphase des neuen Therapieplanungssystems von Mai bis Juli 2006 wurden fünf Behandlungsfälle mit Aderhautmelanomen einer doppelten (konkurrierenden) und ausschließlich an klinischen Daten orientierten (eigenständigen) Bestrahlungsplanung mit OCTOPUS und EYEPLAN in ihren neuesten verfügbaren Programmversionen unterzogen (Tabelle 8). Die Bestrahlungsplanungen wurden unabhängig voneinander von verschiedenen Parteien und unter Ausnutzung sämtlicher tomographischer Bilddaten, die von der Augen- und der Strahlentherapieklunik zur Verfügung gestellt wurden, durchgeführt. Die miteinander konkurrierenden Planvorschläge wurden nach Optimierung beider Dosisverteilungen der Arbeitsgruppe zusammen vorgestellt, wo sie hinsichtlich der planerischen Vorgehensweise, der Plausibilität der Planungsergebnisse und der erreichbaren Dosiskonformation kritisch besprochen wurden. Die Röntgenprojektionsdateien beider Bestrahlungsplanungsprogramme mit den Zielkoordinaten für die probeweise Erstpositionierung des Patienten wurden am Röntgenarbeitsplatz bereitgestellt.

<b>Fall-Nr.</b>	<b>Therapieperiode</b>	<b>Bestrahlungsplanung (Bearbeiter)</b>	<b>Besonderheiten</b>
06063	Mai 2006	- EYEPLAN (1. Physiker) - OCTOPUS (1. Physiker/Strahlentherapeut)	EYEPLAN: Tumorrekonstruktion aus Fundusfoto/Ultraschallbild, OCTOPUS: Zielvolumenkonturierung im MRT-Bilddatensatz
06081	Juli 2006	- EYEPLAN (2. Physiker) - OCTOPUS (1. Physiker)	Tumorrekonstruktion einheitlich aus Fundusfoto/Ultraschallbild
06082	Juli 2006	- EYEPLAN (1. Physiker) - OCTOPUS (1. Physiker/Strahlentherapeut)	Wie Fall-Nr. 06063
06083	Juli 2006	- EYEPLAN (3. Physiker) - OCTOPUS (1. Physiker)	Wie Fall-Nr. 06081
06086	Juli 2006	- EYEPLAN (2. Physiker) - OCTOPUS (1. Physiker)	Wie Fall-Nr. 06081

Tabelle 8. Auswahl klinischer Behandlungsfälle, bei denen zur Verifikation des neu eingesetzten Therapieplanungssystems eine konkurrierende Bestrahlungsplanung mit dem internationalen Planungsstandard EYEPLAN vorgenommen wurde.

### **3.3. Studienschemata**

#### **3.3.1. Festlegung der Gütekriterien für die Planung**

Im beständigen Bemühen um Verbesserung der Augentumorthherapie haben wir Informationen aus bildgebenden Verfahren, die sich schon für die Bestrahlungsplanung mit EYEPLAN als zumindest teilweise verwertbar erwiesen haben, frühzeitig in unser Wissen über den klinischen Fall einfließen lassen. Mit Einsatz von OCTOPUS sind wir gänzlich dazu übergegangen, die Bildgebung zur maßgeblichen Wissensbasis unserer Therapieplanung zu erheben. Die radikale Abkehr vom traditionellen Verfahren besonders der Augen- und Clipmodellierung, das sich auf mechanischen und Ultraschallmessungen sowie auf Handzeichnungen des Augenarztes stützt, wirft die Frage nach ihren planerischen Auswirkungen auf, die man im Regelfall einer bildbasierten Bestrahlungsplanung zu erwarten hat. Aber auch die in Fachkreisen noch immer vorherrschende und im internationalen Planungsstandard fest verankerte Methode der Tumorrekonstruktion aus einer Fundusmontage steht angesichts der nunmehr möglich gewordenen Nutzung eines weiten Spektrums von Bildinformationen auf dem Prüfstand.

Retrospektiv wurde anhand einer kleinen Planungsstichprobe untersucht, welchen Einfluss die konsequente Verwendung von CT-Bilddatensätzen bei der Augenmodellierung auf die mit den betreffenden Computermodellen berechneten Bestrahlungsparameter und Dosisverteilungen nimmt (explorative Datenanalyse). Eine andere, als Vorstudie zur MRT-Zielvolumendarstellung angelegte Fall-Kontroll-Untersuchung sollte zudem klären, ob durch Bildfusion eine verbesserte Dosiskonformation bei Patienten mit großen Tumoren erreicht werden kann (konfirmatorische Datenanalyse).

Die Validität (Richtigkeit) des bildbasierten Planungskonzepts ist bereits Gegenstand der Abnahmeprüfung unseres neuen Therapieplanungssystems gewesen, daher konzentrieren sich die hier vorliegenden Untersuchungen vornehmlich auf den Aspekt der Reliabilität (Präzision). Objektive Bezugsgrößen für die Bewertung der Planungspräzision – insbesondere der Güte der jeweiligen Modellanpassungen – waren die zur Verfügung stehenden, dreidimensionalen tomographischen (Marker, Auge, Tumor) und Röntgenbildinformationen (Marker) unter Berücksichtigung der mit diesen Modalitäten erreichbaren Bildqualität.

### 3.3.2. Explorative Analyse einer Alternativplanung mit/ohne CT

Für acht frei gewählte Behandlungsfälle, die im Zeitraum von Januar bis Mai 2005 eine reguläre Bestrahlungsplanung mit EYEPLAN erhalten hatten und in unserer Einrichtung gemäß dieser Planung bestrahlt worden waren, erstellten die Medizinphysiker vor dem Hintergrund der laufenden Probeplanungen zwischen August und Oktober 2005 eine nachträgliche, das EYEPLAN-Computermodell unbeachtet lassende Planungsalternative mit OCTOPUS auf Basis digitaler CT-, Fundus- und Röntgenbildinformationen. Von der bereits beschriebenen Methodik des zeitgleich durchgeführten Betatests\* von OCTOPUS wich das Verfahren der Alternativplanung hauptsächlich in folgenden Punkten ab:

1. Die Vermessung und Modellierung des Patientenauges konnten direkt im CT-Bildwürfel erfolgen. In der Praxis war es den Medizinphysikern freigestellt, ebensogut ihr früheres, über den Umweg der EXCEL-Tabellenkalkulationsvorlage erstelltes und anschließend am CT korrigiertes Modellage in die Alternativplanung zu übernehmen und ggf. zu modifizieren.
2. Die Tumorrekonstruktion im Fundusdiagramm von OCTOPUS wurde auf einem digitalen Zuschnitt des Funduskomposits anstelle der Pausvorlage für die Tumorrandzeichnung aus dem EYEPLAN-Therapieplan vorgenommen. Im Bildausschnitt waren stets Sehgrube, Sehnervkopf, Tumorumriss und Markerpositionen zu sehen. Die Projektion des Ausschnitts wurde solange im Fundusdiagramm eingepasst, bis die Positionen von Sehgrube und Sehnervkopf mit denen der Modellfovea und -papille in Deckung gebracht wurden. Unter Berücksichtigung der in der Projektion sichtbaren und durch klinische Messungen vorab ermittelten Größe des Tumors und seiner Abstände zur Fovea, Papille und den Clips wurde dann das klinische Zielvolumen im Fundusdiagramm festgelegt. Hierbei wurde die Region der Tumorausbreitung auf die gleiche Weise wie bei der ordentlichen Bestrahlungsplanung durch konservative Schätzung, d.h. unter Einbeziehung unsicherer Bereiche eingegrenzt.
3. Unter der Bedingung, den bekannten individuellen Bindehautabstand zu berücksichtigen und die üblichen Sicherheitssäume einzuhalten, war dem Bearbeiter die Wahl der Planparameter und Optimierung der Dosisverteilung freigestellt. Um das Auffinden des Planoptimums zu

---

\* Siehe Methodenteil zum Themenblock II (Erprobung von OCTOPUS), S. 38 ff.

erleichtern, konnte die Variation der Fixierlicht- und ggf. Keilstellungen auch grafisch, d.h. mausgeführt und kontinuierlich statt eingabeorientiert und iterativ vorgenommen werden.

Wie beim Betatest wurde die Lagebestimmung der Markierungsplättchen je nach benutztem Planungsprogramm entweder mithilfe digitaler Röntgen- (EYEPLAN) oder CT-Aufnahmen (OCTOPUS) vorgenommen, d.h. beide Planungskonzepte wiesen bereits eigenständige Praktiken der Cliperkennung und -integration auf.

Zur Vorbereitung der EYEPLAN-Bestrahlungsplanungen erfolgten die Lokalisation der Tantalmarker und Erzeugung der Koordinatentransferdateien direkt am Röntgenarbeitsplatz. Im Synchronaufnahmemodus konnte die Zweistrahl-Röntgenanlage EXPOSCOP 7000 (Ziehm) eine Objektgröße von ca. 8 x 8 cm<sup>2</sup> erfassen. Nach Digitalisierung des Röntgenbildes betrug die Bildgröße der Einzelaufnahmen 512<sup>2</sup> Pixel bei einer Grauwertskala von 8 bit pro Pixel. Die resultierende theoretische Bildauflösung (ca. 0,15 mm pro Pixel) nimmt allerdings in der Praxis, bedingt durch die Modulationsübertragungsfunktion der gesamten Bildkette, ab: Die Erkennungsschwelle am Bildmonitor betrug schließlich 2,0 Linienpaare pro Millimeter (visuelles Auflösungsvermögen 0,25 mm) im axialen und 2,2 bis 2,5 Linienpaare pro Millimeter (0,20-0,23 mm) im lateralen Bild.

Um dagegen die Lagekoordinaten der Modellclips in OCTOPUS zu setzen, wurde von jedem tumorerkrankten Auge ein Multischicht-Spiral-CT über ein Feld der Größe 50 x 50 mm<sup>2</sup> an einem SOMATOM VOLUME ZOOM (Siemens) mit einer Schichtbildauflösung von  $\leq 0,1$  mm und Kollimierung von 1,0 mm angefertigt. Der Kopf der Patienten wurde zu diesem Zweck in einer Haltevorrichtung fixiert. Im Rahmen der Kopfhalterung war zusätzlich ein Fixierlicht angebracht, das die Patienten zur Vermeidung von Bewegungsartefakten während der Gesamtdauer der Aufnahme von ca. 5 s anpeilten. Die Volumenrekonstruktion des CT-Rohbildes wurde auf Basis isotroper Voxel mit einheitlicher Kantenlänge von 0,2 mm anschließend in OCTOPUS vorgenommen. Die Helligkeitsskala des Gebrauchsbildes enthielt 4.096 Grauwertstufen (12 bit pro Pixel) bzw. CT-Zahlen im Bereich von -1.024 bis 3.071 Hounsfield-Einheiten (HE). Da sich die Markierungsplättchen erst im hellen Bereich ab ca. 2.000 HE abzeichneten, wurde speziell für ihre Lokalisation empfohlen, im Planungsprogramm den Kontrast in den grafischen Ansichten sowohl der primären (Transversalschnitt) als auch sekundären Schnittebenen (Sagittal-, Koronarschnitte) durch entsprechende Fensterung zu erhöhen.

Indem die Markerlokalisierung in beiden Planungsverfahren durch Verwendung verschiedener Bildmodalitäten unabhängig voneinander erfolgte und weil die Kongruenz der jeweiligen Clipanordnungen sowie ihre Reproduzierbarkeit innerhalb weniger Zehntelmillimeter bereits experimentell bestätigt wurden\*, konnten die Clipkoordinaten planungsübergreifend als geometrische Fixpunkte angesehen werden, anhand derer die Lagebeziehung zwischen Modellstrukturen aus den alternativen Bestrahlungsplanungen direkt bestimmbar wird. Die Gegenüberstellung der Alternativplanungen soll die markantesten Dosisunterschiede in den jeweiligen Paarungen aufzeigen und eine erste Vorstellung über universelle Grenzen der Reproduzierbarkeit physikalischer Einstellgrößen für die Augentumorthherapie nach traditionellem Schema geben.

### **3.3.3. Konfirmatorische Analyse einer Alternativplanung mit/ohne MRT**

Im Zeitraum von Januar bis Juni 2005 wurde bei zehn Patienten mit großen oder im vorderen Augenabschnitt gelegenen Aderhautmelanomen zusätzlich ein Augen-MRT in Retrobulbäranästhesie an einem INTERA ACHIEVA 1,5-Tesla-Tomographen (Philips) mit 4 cm-Bulbuspule zur Homogenisierung des Magnetfeldes in der Tiefe durchgeführt. Die Aufnahmen beinhalteten je Patient bis zu 24 T<sub>1</sub>-, T<sub>2</sub>- und FLAIR-gewichtete Serien in triplanarer Schnittführung nativ und nach Kontrastmittelanreicherung (6-18 ml Gadopentetsäure für T<sub>1</sub>-Sequenzen). Die räumliche Auflösung der speziell für die Zielvolumendefinition verwendeten 3D-Rekonstruktionen aus je einem ausgewählten Satz von T<sub>1</sub>- und T<sub>2</sub>-gewichteten Transversalschnitten betrug 0,15 bis 0,16 mm in der Schichtebene und 0,15 bis 0,30 mm zwischen den Schichten nach Interpolation (primäre Kollimierung 0,3-1,0 mm). Die Abstufung der Grauwerte wurde aus Kompatibilitätsgründen von 16 bit im Rohbild auf 12 bit im Gebrauchsbild reduziert. Die Erstellung der alternativen Bestrahlungspläne ist im Detail in Marnitz et al. beschrieben [58].

Die halbautomatische Anpassung der Augenmodelle (durch den Medizophysiker) und die schichtweise Konturierung der klinischen Zielvolumina (durch den Strahlentherapeuten) wurden direkt in den in OCTOPUS importierten MRT-Datensätzen bei einheitlicher Fensterung von Null bis 1.000 HE und unter ständiger Betrachtung aller drei Hauptprojektionsebenen der MRT-Bildwürfel vorgenommen. Für die Festlegung der Einstrahlrichtung wurde die Augenauslenkung der

---

\* Siehe Ergebnisteil zum Themenblock II (Erprobung von OCTOPUS), S. 88 und 93 f.

entsprechenden EYEPLAN-Planalternative in Bezug auf das eintretende Protonenstehfeld zugrundegelegt. Die zugehörigen Fixierlichtstellungen, die sich aus der Umrechnung in das OCTOPUS-Modellkoordinatensystem ergaben, wurden hierbei schlicht der äquivalenten Planvariante für gleiche Augen- und Keilstellungen entnommen, die bereits für jeden Vergleichsfall aus laufenden Probestellungen mit CT-Bildwürfeln im Rahmen des Betatests gewonnen wurde. Da diese Planvariante ohne explizite Vorgabe der Clipstellung auskommt, wurde in den jeweiligen MRT-Planalternativen aus Vereinfachungsgründen ganz auf das Clipmodell verzichtet. Für die Reichweitenberechnung wurde auf die in OCTOPUS gespeicherten Standardwerte für Gewebedichten der verschiedenen Augenstrukturen einschließlich des Tumors zurückgegriffen. Die für die Bestimmung der Feldgröße relevanten Einflussgrößen wurden aus der EYEPLAN-Planvorlage unverändert übernommen.

Der intraindividuelle Vergleich der Planungsalternativen wurde anhand der Zielvolumina und Blendenflächen, die getrennt für die herkömmlichen EYEPLAN-Bestrahlungspläne und MRT-basierten OCTOPUS-Planvarianten in T<sub>1</sub>- und T<sub>2</sub>-Wichtung berechnet wurden, vorgenommen.

### 3.3.4. Spezielle Messgrößen und statistische Verfahren

Anpassungsgüte für Clipfit

Die Fitgüte als Maß für die Passgenauigkeit der Cliplage in Bezug zur Oberfläche des Augenmodells nimmt gemäß EYEPLAN folgende Form an:

$$Chisq = \sum_i \{ \sqrt{(X_i^2 + Y_i^2 + Z_i^2)} - R \}^2 / \delta R_{Std}$$

mit:  $(X_i, Y_i, Z_i)$  Lagekoordinaten des  $i$ -ten Clips,

$R$  Radius der hinteren Bulbuskalotte,

$\delta R_{Std}$  Standard-Normierungsgröße für Clipabstand vom Bulbus (Setzwert 0,3 mm).

Im Ellipsoidmodell von OCTOPUS ist  $R$  durch die Strecke zwischen dem Mittelpunkt und der Oberfläche des Bulbus entlang der direkten Verbindungslinie zum jeweiligen Clip gegeben.

In OCTOPUS wird ein weiteres Gütemaß verwendet, das die Annäherung der Clippositionen an ihre im Bildwürfel markierten Zielpunkte ausdrückt:

$$Chisq = \sum_i \{ (X_i - X_{m_i})^2 + (Y_i - Y_{m_i})^2 + (Z_i - Z_{m_i})^2 \} / \delta R_{Std}$$

mit:  $(X_i, Y_i, Z_i)$  Lagekoordinaten des  $i$ -ten Clips,  
 $(Xm_i, Ym_i, Zm_i)$  Zielkoordinaten für den  $i$ -ten Clip,  
 $\delta R_{Std}$  Standard-Normierungsgröße (Setzwert 0,3 mm).

### Klinisches Tumervolumen

Ein einfacher Formalismus zur Berechnung des Tumervolumens aus der im Ultraschall gemessenen Prominenz und maximalen Basislänge sowie ergänzenden Grundannahmen zur Augengröße (konstanter Radius von 12 mm) und Tumorform (Kreisbasis, Kuppeloberfläche) wird von Kidd et al. vorgeschlagen [59]. Zur verbesserten Volumetrie wurde hier eine modifizierte Formel unter Einbeziehung der maximalen Breite der Tumorbasis und der individuellen Augenlänge als weitere verfügbare Messgrößen verwendet:

$$Vol = \pi/48 * \{8 * P * Bl * Bq - (Axl - \sqrt{(Axl^2 - Bl * Bq)}) * Bl * Bq + (Axl - \sqrt{(Axl^2 - Bl * Bq)})^3\}$$

mit:  $P$  Tumorprominenz,  
 $Bl$  maximale Basislänge (Messung in Längsrichtung),  
 $Bq$  maximale Basisbreite (Messung in Querrichtung),  
 $Axl$  axiale Augenlänge.

### Planungspräzision und Schwankungsbreite

Die Präzision eines Planungsmerkmals wurde aus dem direkten Vergleich von OCTOPUS und EYEPLAN anhand der mit beiden Programmen berechneten Merkmalsausprägungen ermittelt. Hierfür wurde die Ausprägung aus der bildbasierten Planung (OCTOPUS) als Bezugswert („wahrer“ Wert) angesehen, und der Unterschiedsbetrag („Fehlerwert“) zum entsprechenden Vergleichswert („fehlerbehafteter“ Wert) wurde der Alternativplanung ohne oder mit höchstens eingeschränkter Nutzungsmöglichkeit von Bildinformationen (EYEPLAN) zugewiesen. Die Standardabweichung der merkmalsbezogenen Abweichung innerhalb einer Stichprobe legt die

Schwankungsbreite  $\approx$  dreifache Standardabweichung

und damit den Vertrauensbereich fest, in dem die Merkmalsausprägung für die Grundgesamtheit der Planungsfälle bei dem hier gewählten Signifikanzniveau von 95 % zu erwarten ist.

## Hypothesentests

Die Prüfung auf Signifikanz (P-Wert) von planungsbedingten Unterschieden im Clipfit und in der Augen-, Tumor- und Blendengröße wurde mit dem Student T-Test bei gepaarten Stichproben durchgeführt. Unterschritt die Irrtumswahrscheinlichkeit die 5 %-Schwelle, wurde ein signifikanter Unterschied angenommen. Da die Normalverteilung der Unterschiedswerte und somit die Gültigkeit der Voraussetzung für die Anwendung des T-Tests wegen der kleinen Stichprobengrößen nicht prüfbar war, wurden die Testergebnisse mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest paarweise verbundener Stichproben abgesichert.

Beim T-Test wurden die Stichprobenpaare zu allen getesteten Merkmalen zugleich einer Korrelationsprüfung unterzogen. Bei einer Korrelationswahrscheinlichkeit von mehr als 95 % wurde der Zusammenhang der Merkmalsausprägungen als statistisch gesichert angesehen, und der Korrelationskoeffizient (R-Wert) wird angegeben.

Für die Durchführung der Tests wurde das Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for Social Sciences, International Business Machines) verwendet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Aufbau und Funktion des Therapieplanungssystems

#### 4.1.1. Bestrahlungsplanungsprogramm

Während der zweijährigen, gemeinsamen Projektarbeit wurden etwa 70 % des Quelltextes aus dem OCTOPUS-Prototyp revidiert (Programmiertätigkeit) und OCTOPUS durch erneute Einbettung in das Basisprogramm VIRTUOS in eine lauffähige Version überführt (Vereinigung), die bezüglich ihrer Fehlerfreiheit, Stabilität und Ergonomie von allen Medizinphysikern in der Berliner Protonentherapie getestet wurde (Betatest). Im Rahmen der Programmiertätigkeit unterlief der gesamte Quelltext einschließlich seiner VIRTUOS-Schnittstellen einer eingehenden Fehlerdiagnose und Leistungsanalyse (Zustandsanalyse), wurden Mängelbeseitigung und Änderungen in der Programmgestaltung entsprechend der Zustandsanalyse und ergänzend zur vertraglich vereinbarten Erfüllung des vorgefassten Arbeitskatalogs vorgenommen (Überarbeitungsphase), und es wurden Verbesserungsansätze, die sich aus dem zwischenzeitlichen Betatest ergaben, bis zum Projektabschluss im Dezember 2006 umgesetzt (Abschlussphase). Als wesentliche Programmänderungen und -ergänzungen wurden schrittweise

- Dateneinlese- und Rechenverfahren aus dem Planungsstandard EYEPLAN nachgebildet,
- das bildbasierte Planungskonzept im Hinblick auf unsere Arbeitsweise vervollständigt und
- eine geeignete Planausgabe samt Datentransfer zur Bestrahlungseinrichtung bereitgestellt.

Nachfolgend wird eine komprimierte Darstellung über Aufbau und Funktion des neuen Bestrahlungsplanungsprogramms gegeben. Für eine ausführliche Beschreibung der letzten Entwicklungsstufe von OCTOPUS und ihrer Funktionsweise in direkter Gegenüberstellung zu der von EYEPLAN wird auf den Technischen Bericht [60], der in der Abschlussphase des Projekts von beiden Partnern gemeinsam erstellt wurde, verwiesen.

#### Programmgestaltung und Grundstruktur

Die Software OCTOPUS schließt eine Gruppe von untrennbar miteinander verbundenen Programmteilen und fertigen Funktionalitäten aus übergeordneten sowie Fremdanwendungen ein, die die speziellen Rechenverfahren zur Bestrahlungsplanung im Hauptteil durch einen Grundstock an Methoden und Bibliotheken für die Programmbedienung, Datenorganisation und Aufbe-

ereitung der Bildschirmgrafik ergänzen (Abbildung 5). Das Hauptprogramm ist zweiteilig angelegt, wobei der erste Teil für die Augenmodellierung, Clipintegration und Tumorrekonstruktion zuständig ist (Teil Modellierung) und der zweite Teil die 2D- und 3D-Modelldarstellung, Feldformung, Dosisbestimmung und Berechnung der Bestrahlungsparameter für die Augentumorthherapie umfasst (Teil Planfestlegung). Beide Teile bilden durch ihre enge Verbindung eine Funktionseinheit, die den gesamten Planungsablauf gestaltet und dabei von VIRTUOS unterstützt wird, das seinerseits gebrauchsfertige Lese- und Schreibroutinen für den Dateizugriff, Import- und Anzeigemodule für DICOM-Bilddaten und programminterne Strukturen zur Verwaltung von patienten- und bestrahlungsbezogenen Parametern enthält. Hinzu kommen Werkzeuge zum einen für die Bildbearbeitung von CT- und MRT-Schnittbildern nach dem Vorbild entsprechender Verfahren in der konventionellen Strahlentherapie und zum anderen für die Handhabung geometrischer Körper und Flächen, die üblicherweise zur Definition von Einzelstrukturen in Computermodellen wie Volumes-of-Interest (VOI) oder Regions-of-Interest (ROI) hergenommen werden.

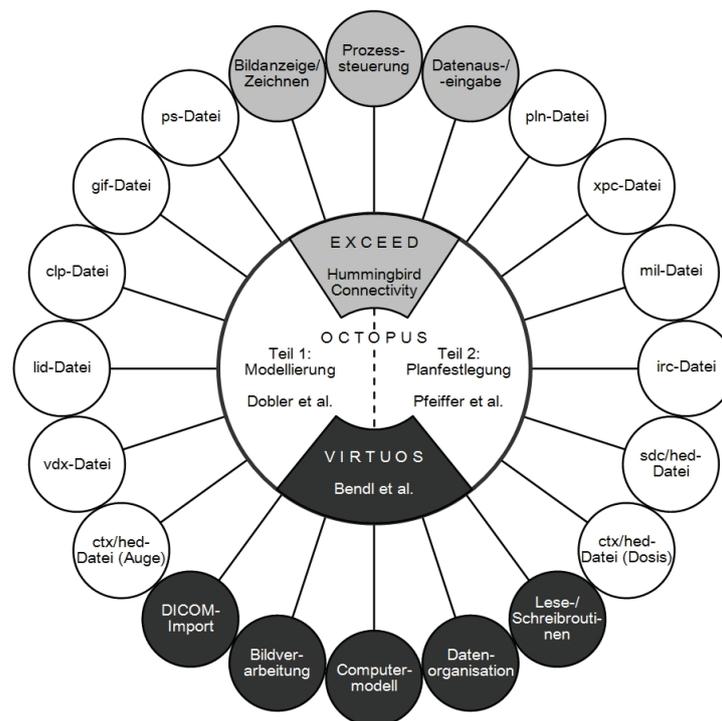


Abbildung 5. Aufbau und Dateikomplex von OCTOPUS. Das Hauptprogramm besteht aus zwei korrespondierenden Teilen, die ihrerseits in eine Software-Umgebung eingebettet sind [37, 38, 41]. Das Basisprogramm VIRTUOS (dunkelgrau) stellt in dieser Konstruktion den funktionalen Sockel, die Client-Anwendung EXCEED (hellgrau) den grafischen Überbau her. Die links und rechts aufgeführten Plandateien (weiße Kreise; zur Erläuterung s. nachfolgende Liste) werden zur Programmlaufzeit erstellt und speichern das Computermodell eines Bestrahlungsplans.

Gemäß den Eintragungen in Startskripts und der Layoutdatenbank synthetisiert EXCEED auf dem Client die sogenannte Benutzerschnittstelle, d.h. eine benutzerdefinierte Programmoberfläche, die mit Menüzeile, Rollbalken, Fenstern und den darin angeordneten Feldern, Bild- und aktiven Elementen im Stil einer WINDOWS-Oberfläche gehalten ist. Durch Wechselwirkung mit den aktiven Oberflächenelementen, was situationsbedingt mit der Maus, der Tastatur oder bei dem möglich ist, können Programmabläufe gesteuert und die Computergrafik bedient werden. Die Felder dagegen sind Platzhalter für die Ein- und Ausgabe geometrischer Parameter. Zudem öffnet die Client-Anwendung eine Programmkonsole, das als Ausgabefenster mit fortlaufendem Text erscheint. In dieser Konsole sind neben sonstigen Kommentareinträgen zum Prozessstatus auch die wichtigsten, aktuellen Berechnungsparameter notiert, die zur Laufzeit des Bestrahlungsplanungsprogramms vom Nutzer eingesehen oder von externen Programmen ausgelesen werden können.

#### Plandateien

ctx/hed – Spezielles Kompressionsformat für CT- und MRT-Bilddaten in Form von Würfeln mit echten und/oder interpolierten Bildpunkten. Klinikseitig generierte DICOM-Dateien werden beim Laden in das Bestrahlungsplanungsprogramm in dieses Format umgewandelt. Zugehörige Patienten- und Bildaufnahmeinformationen sind gesondert im Datenkopf abgelegt.

vdx – Textdatei mit vollständigen Angaben über das vom Programm erstellte Augen- und Tumormodell. Durch anwenderseitige Modellmodifikationen im Planungsverlauf werden die im Text aufzeichneten Informationen zum modellierten Auge und gespeicherten Angaben über die Konstruktion der Einzelstrukturen dynamisch angepasst.

clp – Koordinatentransfer vom und zum Röntgenrechner mit Angabe der räumlichen Cliplage zum Zeitpunkt der Aufnahme. Der spezielle Dateityp ist dem Planungsstandard entlehnt.

gif – Standard-Bildformat für digitale Augenhintergrundbilder auf der Grundlage von klinischen Fundusfotos oder Retinogrammen.

ctx/hed (dose\_calc) – Pseudowürfel zur Bedienung eines externen Dosisberechnungsmoduls über eine nur für diesen Zweck geschaffene Schnittstelle. Bei Aktivierung dieser Schnittstelle übergibt die Würfelstruktur dem angeschlossenen Modul eine Dichtematrix des Augenmodells, die bei Rückübertragung in das Programm mit Dosisinformationen aufgefüllt ist.

sdc/hed – Ergänzende, würfelähnliche Matrix. Diese wird erst bei Speicherung von Dosisverteilungen, deren Berechnung auf programmintern kodierten Basisdatensätzen beruht, angelegt.

pln – Planprotokoll mit Beschreibung des Bestrahlungsplans und Festlegung der physikalischen Einstellgrößen. Das Protokoll wird bei Anlegen und Speichern eines Plans automatisch erstellt.

lid – Optionale Datenstruktur, die bei Definition eines Modells von im Strahlenfeld befindlichen Lidern erzeugt wird.

mil – CNC-Dateiformat für die Blendenproduktion an speziell eingerichteten Fräsmaschinen.

xpc – Virtuelle Röntgenprojektion der Clip- und Blendenumrisse zur Patientenpositionierung.

irc – Ergänzende Beschreibung der Feldgrenzen zur Planverwaltung im Basisprogramm.

ps – Optionale Bildausgabe verschiedener, in Auswahl und Darstellung frei wählbarer Programmgrafiken in Dateiform zu Dokumentationszwecken.

## Computermodell

Auge (Tabelle 9a) – Das Augenmodell ist hierarchisch aufgebaut. Es besteht aus vier geometrisch aneinander angepassten Teilen, sogenannten Kindern wie dem vorderen und hinteren Augenabschnitt mit inneren und Polstrukturen, die jeweils durch eine konkrete Einzelstruktur repräsentiert sind. Den vier Repräsentanten sind die übrigen Augenstrukturen, die Enkel, nachgeordnet. Jede Struktur ist durch eine Vielzahl vordefinierter Konturen in benachbarten Schichten zusammengesetzt, die durch Triangulation zu einem räumlichen Gefüge mit lückenloser, glatter Oberfläche vernetzen. Entsprechend der verwandtschaftlichen Beziehungen werden geometrische Änderungen am Gesamtmodell oder an seinen Kindern stets von allen Strukturen, die in der Hierarchie weiter unten stehen, mit übernommen.

Tumor (Tabelle 9b) – Das Zielvolumen ist als fünfte Kindstruktur in das Gesamtmodell integriert, doch werden Lage, Größe und Form erst im Planungsverlauf festgelegt. Hierfür stehen verschiedene Verfahren zur Auswahl. Unabhängig von der Verfahrensweise bei ihrer Festlegung liegt das Tumormodell strukturell ebenfalls als Aufschichtung triangulierter Konturen vor.

Clips (Tabelle 9c) – Das Augenmodell kann je nach Einzelfall durch ein bis neun Clips ergänzt werden. Ihre Lagekoordinaten werden entweder aus den Transferdateien für den Datenaustausch

mit dem Röntgenrechner ausgelesen oder im Planungsverlauf direkt gesetzt. Durch diese Koordinaten sind zugleich ihre Gestalt und Ausrichtung im Modell eindeutig festgelegt.

Feld (Tabelle 9d) – Der Protonenstrahl wird entsprechend der Anlagengeometrie am Helmholtz-Zentrum als horizontal ausgerichtetes, nahezu paralleles Strahlenbündel modelliert. Modellobjekte nach dem Vorbild der für die Protonentherapie verfügbaren Feldblenden und Keilfilter, Simulationen der Einstrahlrichtung und Energievariation der Protonen sowie ergänzende Modellstrukturen für weitere, ggf. die Reichweite beeinflussende Augenanhangsgebilde wie Lider und die Bindehaut legen die Form des Strahlenfeldes fest. Die virtuelle Röntgenprojektion stellt den Lagerungsvorgang nach und gibt eine Vorschau auf die Zielstellung des Modellauges in Bestrahlungsposition. Mögliche Ungenauigkeiten in der Planung und Lagerung werden durch Zugabe eines Sicherheitssaums um das Zielvolumen berücksichtigt, woraus sich das gesamte, vom Strahlenfeld zu erfassende Planungs-Zielvolumen ergibt.

Dosis (Tabelle 9e) – Programmintern ist eine Echtzeit-Dosisberechnung auf Basis tabellierter Datensätze mit anlagenspezifischen Tiefen- und Querprofilen implementiert, aus denen die räumliche Dosisverteilung an der Grenzfläche eines beliebig geformten Planungs-Zielvolumens resultiert. Hierfür werden dieselben repräsentativen Urprofile wie im Planungsstandard verwendet. Zur Normierung der therapeutischen Strahlendosis setzt das Programm einen Referenzpunkt, auch Isozentrum genannt, fest. Die Computersimulation verlegt den geometrischen Mittelpunkt des Zielvolumens in das Isozentrum, durch das auch die Zentralstrahlachse verläuft.

#### Rechenverfahren in der Planung

Die Erzeugung der Augen- und Tumormodelle, Bestimmung der Cliplage, Festlegung der Einstrahlrichtung und Berechnung der Feldgrenzen sowie der Dosis sind ständige Vorgänge, die bei jeder Planung in fester Abfolge und z.T. mehrfach ausgeführt werden müssen. Sie sind halb- oder vollautomatischen Prozessen überlassen, die ihrerseits gängige diagnostische und therapeutische Verfahren nachstellen und die der Anwender durch wenige Eingaben im Programm einleitet. Die Rechenergebnisse werden stets grafisch ausgegeben.

Den Grundkörper des Augenmodells bilden zwei Ellipsoide, von denen ein kleineres für die Hornhaut so in ein größeres für den Augapfel bzw. Bulbus gefügt ist, dass vom ersten Ellipsoid eine kurze Kalotte aus dem zweiten herausragt. Bei Neuerstellung des Augenmodells werden vorerst Sphäroide verwendet, zwischen deren Abplattungspolen die Symmetrieachse des anfäng-

<b>Modellfamilie</b>	<b>Vorlage aus</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Anzeige in<sup>1</sup></b>
a) Augenmodell	Gewebe/Struktur	Geometrie/Standardmaße	Modell/Plan
Vater: „Modelvoi“	Gesamtes Auge	Axiale Länge 24,0 mm	VOI, 3D, 2D
1. Kind: „Cornea“	Hornhaut (Cor)	Cor-Radius 8,0/8,0 mm, Cor-Dicke 0,6 mm, Limbusdurchmesser 12,0 mm	VOI, 3D, 2D
1. Enkel: „Chamber“	Vorderkammer (Vk)	Vk eingepasst in Cor	VOI, 3D
2. Enkel: „Iris“	Regenbogenhaut (Ir)	Ir zwischen Vk/Gk liegend	VOI, 3D
2. Kind: „Sclera“	Lederhaut (Skl)	Skl-Radius 12,5/12,5 mm, Skl-Dicke 1,0 mm	VOI, 3D, 2D
3. Enkel: „Vitreo“	Glaskörper (Gk)	Gk eingepasst in Skl	VOI, 3D, 2D
4. Enkel: „Ciliary“	Ziliarkörper (Zil)	Zil in Kontakt mit Skl/Li	VOI, 3D
3. Kind: „Lens“	Linse (Li)	Li-Radius 4,3/4,3 mm, Li-Dicke 4,0 mm	VOI, 3D
4. Kind: „Nerve“	Sehnerv (Nv)	Nv fortgesetzt von Pap	VOI, 3D
5. Enkel: „Disc“	Blinder Fleck (Pap)	Pap-Durchmesser 1,5 mm	VOI, 3D, 2D
6. Enkel: „Fovea“	Sehgrube (Fov)	Fov-Durchmesser 1,5 mm	VOI, 3D, 2D
b) Tumormodell	Gewebe/Struktur	Besonderheiten	Modell/Plan
5. Kind: „Target“	Tumor/Zielvolumen	Ein- bis mehrteilig, mit Augenmodell fest verbunden	VOI, 3D, 2D
c) Clipmodell	Tantalmarker	Besonderheiten/Fabrikmaße	Modell/Plan
„Clips“	Lagekoordinaten aus Röntgenaufnahmen oder Setzwerte	Bis zu neun Clips wählbar, mit Augenmodell fest verbunden  Durchmesser 2,5 mm, Dicke 0,3 mm	3D, 2D

Tabelle 9 (Fortsetzung umseitig).

<b>Modellfamilie</b>	<b>Vorlage aus</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Anzeige in<sup>1</sup></b>
d) Strahlenfeld	Objekt/Struktur	Besonderheiten/Intervalle	Plan
„Beam“	Protonenstrahl	Zentralstrahl durch Isozentrum, Aufweitung wie Blendenöffnung	3D
„Axial X-Ray“ „Lateral X-Ray“	Röntgenabbildung	Ausrichtung auf Isozentrum, axiales Bild mit Blendenrand	2D
„Collimator“	Feldblende	Innendurchmesser bis 42,0 mm, Dicke 8,0 mm	3D
„Wedges“	Keilfilter	Auf Feldblende aufliegend, Größe 10° bis 60° (5°-Schritte)	3D
„Upper Lid“ „Lower Lid“	Augenlider	Form innerhalb Strahlenfeld, Dicke bis 10,0 mm	3D, 2D 3D, 2D
„Conjunctiva“	Bindehaut des Auges	Ebene innerhalb Strahlenfeld, Tiefe -2,0 bis +20,0 mm	3D
e) Dosismodell	Urprofil	Besonderheiten/Stützstellen	Plan
„Dose“, mit Teilen:	Dosisreferenzprofile am Feldrand	Wert bei Abstand vom Feldrand (relative Dosis, 10 %-Schritte)	3D, 2D
1. „Distal Dose“	Hintere Dosiskante	90 %-Isodose am Feldrand, -0,4 bis +1,2 mm (99-zu-1 %)	(3D, 2D)
2. „Proximal Dose“	Vordere Dosiskante	99 %-Isodose am Feldrand, 0,0 bis +20,0 mm (99-zu-60 %)	(3D, 2D)
3. „Lateral Dose“	Seitliche Dosiskante	50 %-Isodose am Feldrand, -2,2 bis +2,2 mm (99-zu-1 %)	(3D, 2D)

<sup>1</sup> Verwendete Darstellungsarten: VOI = Schnittbild (Modellstrukturen), 3D = räumliche Ansicht (Gesamtmodell), 2D = Projektion auf die Bildfläche (Teilaspekt).

Tabelle 9a-e. Computermodell des OCTOPUS-Bestrahlungsplanungsprogramms (in Auszügen).

lichen Modells verläuft. Der Schnittkreis entspricht dem Limbusring, dessen Durchmesser von den Hornhaut- und Bulbusradien sowie der Augenlänge abhängt. Bei Kenntnis dreier Größen lässt sich die vierte trigonometrisch bestimmen, wodurch die vereinfachte Anfangsgeometrie des Augenmodells festgelegt ist. Ein enges Netz vordefinierter Konturen überzieht die Außen- und Innenseite der Sphäroide und die Oberflächen anderer Modellstrukturen, die für die Erzeugung eines plastischen Erscheinungsbildes zusätzlich von Einhüllenden umschlossen werden.

Sofern vorhanden, können Tantalmarker in Röntgenaufnahmen lokalisiert und als Clips in das Augenmodell integriert werden. Ihre im Koordinatensystem der Röntgenanlage beschriebenen Positionen müssen hierzu unter Berücksichtigung der Augenstellung bei Aufnahme in das Modellkoordinatensystem transformiert werden. Zugleich müssen die registrierten Abstände der Marker untereinander erhalten bleiben. Für die Lagebestimmung der Modellclips können Bildinformationen, wie Schätzungswerte für Markerpositionen aus Bilddatensätzen, hinzugezogen werden. Nach dem Zusammenschluss der Datensätze sollen die Clips zudem bestmöglich auf der Bulbusoberfläche aufliegen. Mathematisch stellt dies ein nichtlineares Optimierungsproblem für einen starren Körper mit sechs Translations- und Rotationsfreiheitsgraden dar, was im Programm numerisch mithilfe einer iterativen Approximationsroutine unter Verwendung des robusten Levenberg-Marquardt-Verfahrens gelöst ist.

Die Segmentierung der Tumorregion lässt sich entweder direkt in Bilddatensätzen oder unter Zuhilfenahme von Fundusfotografien ausführen. Typisch für die Augentumorthherapie ist die grafische Rekonstruktion der Tumorbasis im Fundusbereich, wofür eine spezielle, der Fundusfotografie entlehnte Projektion des Augenhintergrundes benötigt wird. Um die Tumorbasiszeichnung aus Fundusbildern maßstabsgetreu kopieren zu können, konstruiert das Programm ein sogenanntes Fundusdiagramm, in dessen Zentrum der distale Pol mit den dort anliegenden Modellstrukturen, der Fovea und Papille, abgebildet ist. Die Vorschrift für die mehrstufige Abbildung von polfernen Strukturen, die zuerst auf eine virtuelle gekrümmte Bildfläche und von dort auf eine gedachte Fotoebene projiziert werden, ist der Optik einer Weitwinkelfunduskamera nachempfunden. Alternativ lässt sich die ebenfalls vom Planungsstandard bekannte Polarprojektion einspielen, bei der die Blickgerade durch das Augeninnere vom Augenmittelpunkt auszugehen scheint. Zur Gestaltung der Tumoroberfläche wird die Stelle ihrer höchsten Erhebung über der gewölbten Retinafläche markiert. Ausgehend von der Verbindungslinie zwischen Tumorspitze und Augenmittelpunkt beschreibt eine Schar stetiger Polynomfunktionen, die nahezu beliebige Kuppelformen hervorbringen können, die gewünschte Oberflächenwölbung. Bei Rückprojektion vervoll-

ständig das Programm die Basiszeichnung zusammen mit den Profilangaben zu einem räumlich ausgedehnten Zielvolumen, das erst automatisch segmentiert und dann erneut in Schichten zerlegt wird, um schließlich als Kindstruktur in das Gesamtmodell eingefügt zu werden. Mit dieser Methode ist auch die Rekonstruktion mehrteiliger, transskleraler und sogar extraokulärer Tumoren möglich.

Die Wahl der Einstrahlrichtung ist der wichtigste Schritt in der Planoptimierung und wird wegen der unveränderlichen Strahlachse allein auf die Patientenpositionierung und Augenstellung im Isozentrum der Augentumortheranlage zurückgeführt. In der Praxis wird dem Patienten ein Licht vorgegeben, das dieser während der Lagerung und Bestrahlung fixieren muss. Das Bestrahlungsplanungsprogramm enthält eine virtuelle Strahlplatzumgebung, in der die Lagerungsprozedur simuliert und das Auge entsprechend seiner anatomischen Motilität so bewegt wird, dass die Berechnungsparameter für Kopfposition und Fixierlichtstellung unmittelbar in das Schaltpanel der Positioniereinheit übertragen werden können. Aushilfsweise kann das zweite Auge in die Simulation mit einbezogen und die auf dieses Auge bezogene Fixierlichtstellung berechnet werden, die am Strahlplatz einzustellen ist, um das Planungs-Zielvolumen in die Strahlachse der Anlage zu manövrieren. Die Simulation berücksichtigt hierbei die geometrische Parallaxe, die sich zum einen aus der Verschiebung des Augendrehpunkts vom Isozentrum je nach Tumorage, aktueller Blickrichtung und Wahl des fixierenden Auges und zum anderen aus den unterschiedlichen Umlaufebenen für das Fixierlicht in frei wählbaren Abständen zum Patienten ergibt.

Nach jeder Vorgabe der Blickrichtung legt das Programm die Feldgrenzen um das Planungs-Zielvolumen fest. Die distale Grenze kommt der maximalen Wegstrecke gleich, die der Protonenstrahl im Augengewebe zurücklegen muss, um noch den tiefsten Ausläufer dieses Zielvolumens zu erreichen. Hierbei ist nicht die geometrische Entfernung in Strahlrichtung, sondern wegen der gekrümmten und stückweise unregelmäßigen Augenoberfläche vielmehr die längste Reichweite auf einer Bahngeraden durch das Augengewebe ausschlaggebend. Analog bestimmt das Programm die minimale Protonenreichweite und damit die vordere Feldgrenze. In die Reichweitenberechnung geht die Dicke der eingangs vom Strahl getroffenen Strukturen und Objekte wie Bindehaut, Lider und Keile ein. Seitlich wird das Feld vom Blendenrand begrenzt, der wegen der geringen Strahldivergenz nahezu mit der Umrisslinie des Planungs-Zielvolumens übereinstimmt. Bei Anwendung von Keilen vergrößert sich die Blendenöffnung im überdeckten Teil in dem Maße, das erforderlich ist, um die Aufstreuung des Protonenstrahls im Keilmaterial zu

kompensieren und folglich am Rand des Zielvolumens die vorgegebene Dosis einzuhalten. Die Blendenerweiterung wird anhand einer semiempirischen Formel berechnet, die auf unserer früheren Arbeit über die Messung der lateralen Dosisprofilverbreiterung in Abhängigkeit von der durchstrahlten Länge des Keilmaterials und dessen Abstand zum Messort basiert [61]. Die Umrisse der Clips und der Blende werden schließlich als virtuelle Röntgenbilder, die das Programm getreu der tatsächlichen Abbildungsgeometrie für die Röntgenanlage erstellt, ausgegeben.

Die Dosisverteilung im Modell wird nach der Berechnungsmethode des Planungsstandards bestimmt. Das Profil der relativen Dosis quer zu den Feldgrenzen folgt exakt den tabellierten Urprofilen oder ihren Linearkombinationen, die sämtliche ein monoton nach außen fallendes und nach innen steigendes Profil ausbilden. Die Prozeduren zur Verarbeitung der Dosisinformation nutzen das räumliche Raster des Bildwürfels, wodurch jedem Raumrasterpunkt bzw. Voxel der zugehörige Dosiswert zugewiesen wird. Die Untermengen von Voxeln mit gleichem Dosiswert entsprechen den Isodosenflächen, die zu Betrachtungszwecken als abgestufte 3D-Röhrenformen oder 2D-Schnittlinien dargestellt werden können.

#### Programmoberfläche und Bedienung

Die grafische Benutzeroberfläche ist nach internationalen Gestaltungsrichtlinien [62] unter dem Gesichtspunkt der bildorientierten Programmführung gestaltet, wobei Bild- und Schaltflächen ebenso wie Parameter- und Dialogfelder gemäß ihrer Funktion geordnet und in Fenstern gruppiert sind, die wiederum im offenen Arbeitsbereich des Hauptfensters bedient werden (Abbildung 6). Den Arbeitsbereich in OCTOPUS kann sich jeder Anwender je nach persönlichem Arbeitsstil einrichten. Es können Symbolleisten, Menüs und Fenster einzeln geöffnet und geschlossen, neu angeordnet, versteckt, verschoben und aneinander andockt werden, wobei die Zahl der aktiven Fenster gemeinhin keiner Beschränkung unterliegt. Um jedoch die verschiedenen Planungsvorgänge auch optisch auseinanderzuhalten und somit die Orientierung im Ablauf der gesamten Bestrahlungsplanung zu erleichtern, sind diverse Standardlayouts voreingestellt, die speziell auf die Handhabung für

- den Import und die Fusion von Bilddatensätzen,
- die Modellierung des Auges,
- die Aufnahme der Clips,
- die Rekonstruktion des Tumors,
- die Festlegung der Strahlenfelder,

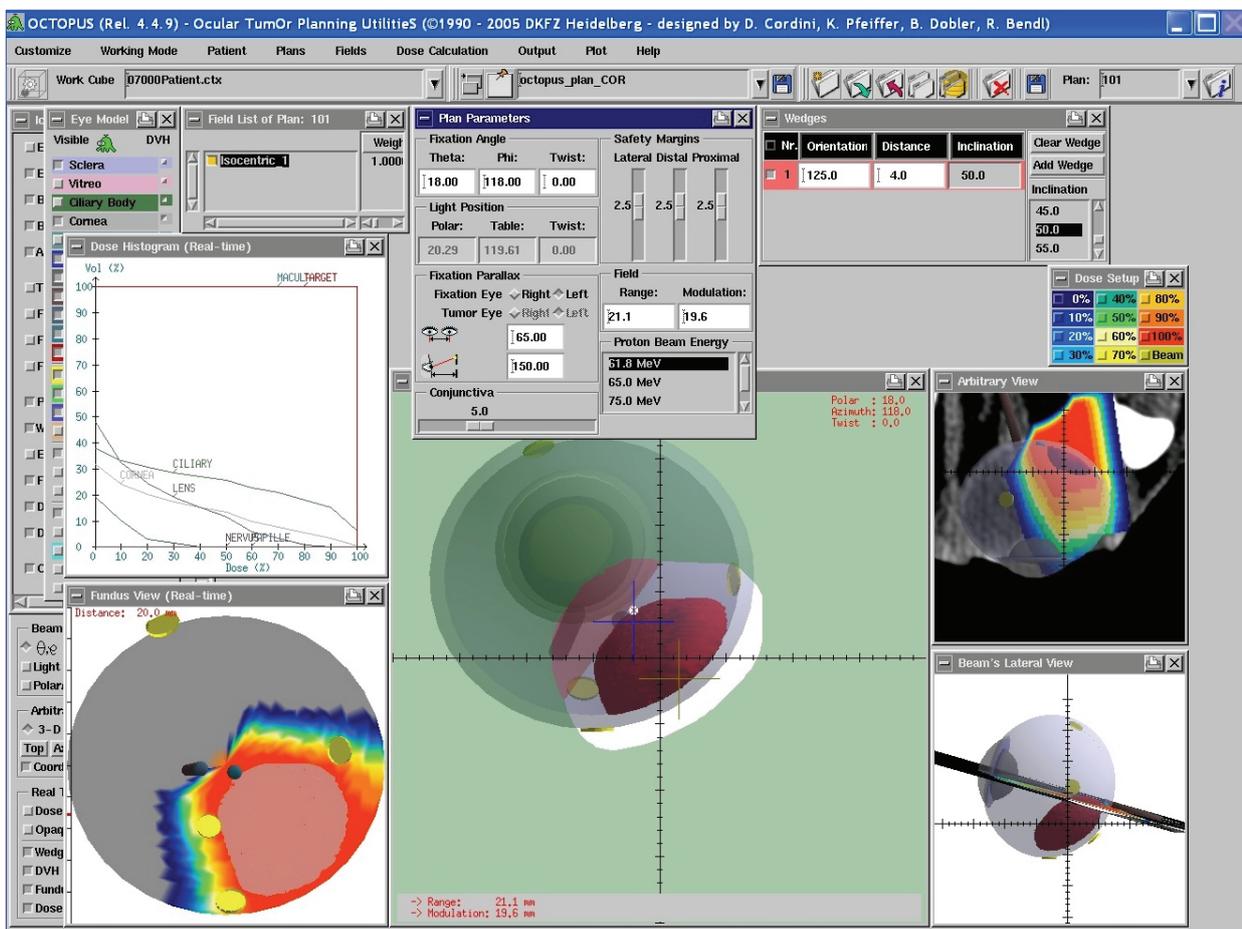
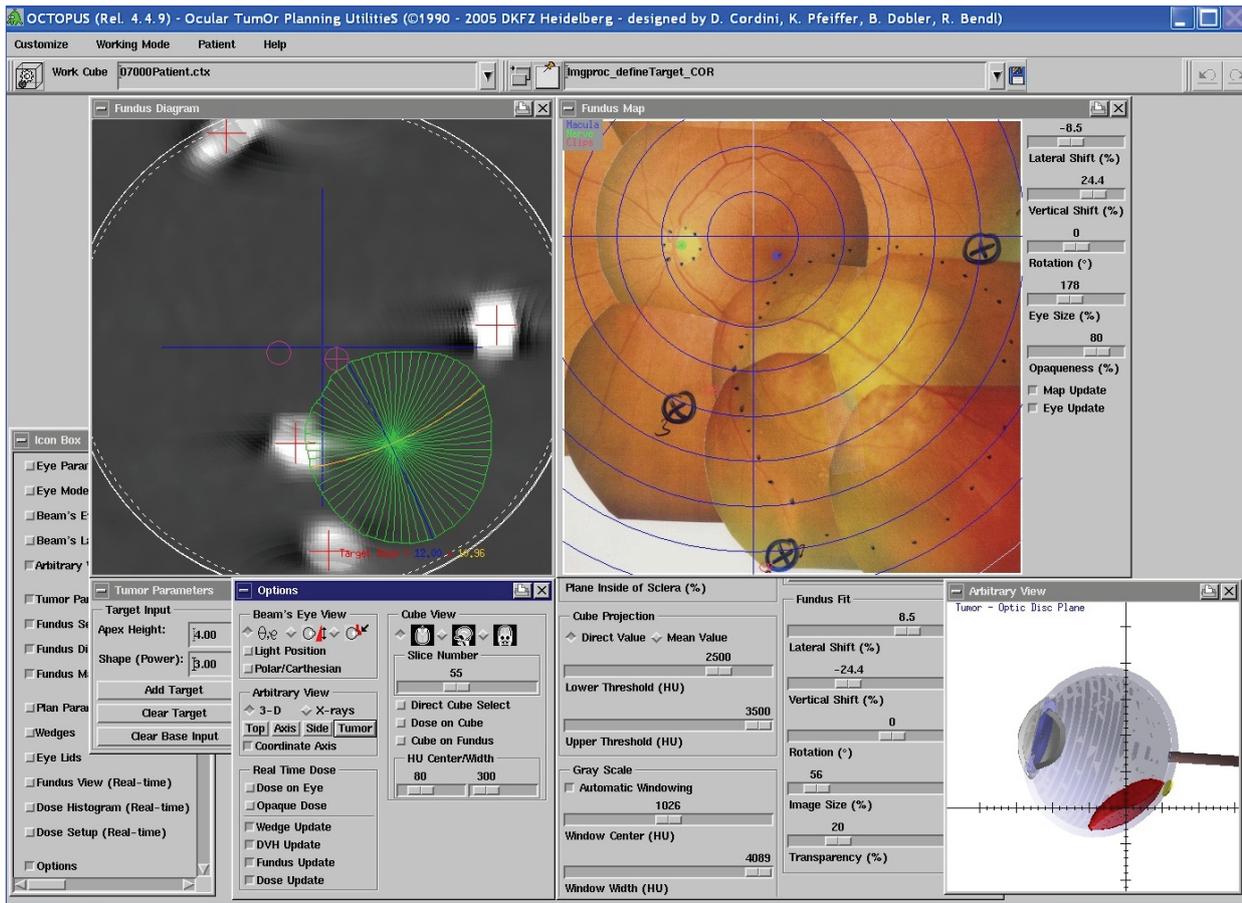


Abbildung 6. Beispielhafte Anordnung von Grafiken und Funktionsflächen in OCTOPUS. Oben: Tumorrekonstruktion aus dem klinischen Fundusbild. Im Fundusdiagramm ist die fertiggestellte Rekonstruktion der Tumorbasis zu sehen. In den beiden anderen Ansichten sind die Details der Fotoeinpassung in die Clipumgebung und das Profil des rekonstruierten Tumors dargestellt. Unten: Gesamtdarstellung des Bestrahlungsplans. Die räumlichen Ansichten und Diagramme zur Dosisverteilung ergänzen sich in ihrem unterschiedlichen Informationsgehalt und umrahmen zusammen mit der Eingabemaske für Planparameter die zentrale Beam's Eye View zur Feldeinstellung. Alle Fenster, die für die Modellerstellung oder die Beurteilung eines Plans erforderlich sind, lassen sich auf der grafischen Benutzeroberfläche übersichtlich anordnen. Deren Inhalte, also sämtliche Parametertafeln und Grafiken, können durch Aktivieren des Drucksymbols in der Fensterleiste als Bilddatei gespeichert werden.

---

- die Bewertung der Dosisverteilung und
- die Dokumentation des Bestrahlungsplans

abgestimmt sind. Zusätzlich können personalisierte Layouts für den eigenen Bedarf in einer Bibliothek gespeichert und gleichsam allen Nutzern zur Verfügung gestellt werden. Allen Layouts gemeinsam ist die klassische Menüzeile am oberen Rand, die Dropdown-Befehlslisten zur Patientendaten- und Planverwaltung und einige der VIRTUOS-Basisfunktionen enthält. Zudem befindet sich dort ein Modusschalter, mit dem der Anwender die Programmfunktionalität passend zum Stadium der Planung wählen kann. Der multimodale Betrieb geht auf den geteilten Programmaufbau zurück und spiegelt so die strukturelle Grundordnung der Software auf der Benutzerebene wider, wodurch in der Praxis zwischen den Betriebsarten „Image Processing Mode“ für die Modellierung, „Plan Mode“ für die Planfestlegung (bd.: für interne Berechnung) und ferner „Result Mode“ für die endgültige Dosisdarstellung und Statistik (auch für externe Rechenmodule) unterschieden wird.

In der Betriebsart Bildverarbeitung sind sämtliche Parameter, aus denen ein Anfangsmodell des Patientenauges erstellt wird, in einer Eingabemaske aufgeführt. Die Maske ist als Pop-up-Element konfiguriert, das erscheint, sobald ein neuer Planungsfall angelegt wird. Neben grundlegenden Daten zur Würfelstruktur wie Matrixgröße und Voxellängen sind hierin bereits die Standardmaße des Augenmodells eingetragen. Der Anwender kann diese Werte je nach Wissensstand in beliebigem Umfang überschreiben und somit einen ersten, numerischen Abgleich

der Modelldaten an die tatsächliche Abmessung des Patientenauges, auch von Teilen desselben, vornehmen. Die anschließende Feinanpassung erfolgt visuell, indem der Anwender Softkeys wie Schalter, Schieberegler und Funktionstasten in der Bildverarbeitungsleiste betätigt, während er gleichzeitig Schichtbilder des Patienten in transversaler, sagittaler und koronarer Schnittführung betrachtet, in die das geänderte Augenmodell hineinprojiziert wird. Zu den weiteren grafischen Hilfsmitteln für die Modellierung zählen sowohl 2D-Fundusprojektionen für die Darstellung der Clips und des Zielvolumens als auch 3D-Ansichten auf das vollständige Modell. Z.T. lassen sich verschiedene Bildinformationen in einer Grafik kombinieren. Durch Mauseaktionen direkt in den Grafiken kann der Anwender Clips setzen, Tumorränder markieren und Bildschnitte erzeugen sowie Perspektive, Zoom und Ausschnitt der Ansichten variieren. Weitere Optionen zur Bildaufbereitung und -wiedergabe sind überwiegend in Kontextmenüs zu den einzelnen Bildfenstern abgelegt. Das Fundusdiagramm nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als darin vielfältige Bildmodalitäten einbezogen und dabei miteinander und mit dem Modell fusioniert werden können. Dem Fundusdiagramm ist folglich ein eigenes Einstellungsfenster zugeordnet, das in Abschnitte für VOI-, Clip-, Foto- und CT- oder MRT-Visualisierung unterteilt ist. Die aus der Anschauung abgeleiteten Geometriedaten des Zielvolumens werden in einer gesonderten Maske verwaltet.

Bei Wechsel der Betriebsart wird der Vorgang der Modellierung programmseitig abgeschlossen und der Arbeitsbereich in OCTOPUS in Vorbereitung auf die nachfolgende, an den Planungsmodus gekoppelte Optimierung der Dosisverteilung umgestaltet. In einer Großansicht des Computermodells werden die Grenzen des Strahlenfeldes und die Lagebeziehung der im Einstrahlkanal befindlichen Objekte aus der Perspektive des Protonenstrahls, auch Beam's Eye View genannt, dargestellt. Der Anwender kann in diesem Bild das Modell mit der Maus packen und bewegen. Durch Drehung des Modellauges ändern sich die Einstahlrichtung und dadurch auch die Form der Feldblende. Falls erforderlich, können Lider direkt auf das eingedrehte Modellauge gezeichnet werden. Außerdem können Keile in der Beam's Eye View positioniert werden. Die Echtzeitdarstellung der Behandlungssituation wird durch virtuelle Röntgenbilder der Clipzielstellung bei Lagerung sowie Abbildungen der Dosisverteilung ergänzt, die im Layout um das zentral platzierte Beam's-Eye-View-Fenster herum angeordnet sind und somit während der Programmbedienung im unmittelbaren Blickfeld des Anwenders stehen. Zusätzliche Pop-up-Masken unterstützen sowohl die getrennte Vorauswahl von Einstellwerten für Blenden-, Lid- und Keilparameter als auch ihre gemeinsame Feineinstellung im Verlauf der Planoptimierung. In der Haupteingabemaske für Planungsparameter sind alle für die Bestrahlung wesentlichen Ein-

flussgrößen aufgeführt, deren Änderung eine sofortige Neuberechnung der Dosisverteilung veranlasst. Um einen kontinuierlichen Arbeitsfluss während der Optimierung zu ermöglichen, wird die Bild- und Parameterausgabe in Echtzeit aktualisiert. Insbesondere im Dosisvolumenhistogramm, in den Isodosenbildern und in der 3D-Ansicht zum Strahlverlauf wird das Ergebnis der programminternen Dosisberechnung bereits Sekundenbruchteile nach einer Neueinstellung angezeigt.

Bei Verwendung eines externen Dosisberechnungsverfahrens erfolgt die Anzeige des im Dosiswürfel gespeicherten Rechenergebnisses gesondert im Ergebnismodus. Mit diesem ist wie bei den beiden anderen Betriebsarten eine eigene Benutzeroberfläche verknüpft, die sich selbsttätig öffnet und zahlreiche Schnittbildaufnahmen von den bereits im Planungsverlauf angewählten Bilddatensätzen enthält (Abbildung 7). In ihnen können Isodosenflächen sowohl in den Standardorientierungen (transversal, sagittal, koronar) als auch in Orientierungen entlang der und senkrecht zur Strahlrichtung (horizontal, vertikal, frontal) dargestellt werden. Dazu ist es möglich, beliebig orientierte Dosisprofile aus dem Würfel zu extrahieren. Der Ergebnismodus bietet eigene, auf externe Berechnungen abgestimmte Dosisvolumenhistogramme und Tabellen mit statistischen Auswertungen an.

Im Folgenden wird beispielhaft gezeigt, wie sich bei Verwendung von OCTOPUS sowohl der vereinfachte Planungsansatz nach EYEPLAN als auch das neue, bildbasierte Planungskonzept praktisch umsetzen lässt. Eine detaillierte Beschreibung der Verfahrensschritte befindet sich in den jeweiligen Anleitungen zur Bestrahlungsplanung und den ihnen beigeordneten Ausführungsbestimmungen zu ausgewählten Spezialanwendungen [57, 63].

### Traditioneller Planungsansatz

Die hier beschriebene Vorgehensweise ahmt den vom Planungsstandard bekannten, eingabeorientierten und sequentiellen Funktionsablauf nach, bei dem typischerweise auf die Einbeziehung von Bilddaten verzichtet werden muss. Wie beim herkömmlichen EYEPLAN-Verfahren liegen der Bestrahlungsplanung vielmehr nur klinische Messungen der Augen- und Tumorgröße sowie der Clipabstände zum Limbus, zur Papille und untereinander (mechanisch, Ultraschall), Clipdateien mit Positionsangaben (Röntgen) und eine Tumorbasiszeichnung im Ausdruck (Fundusfoto) zugrunde.

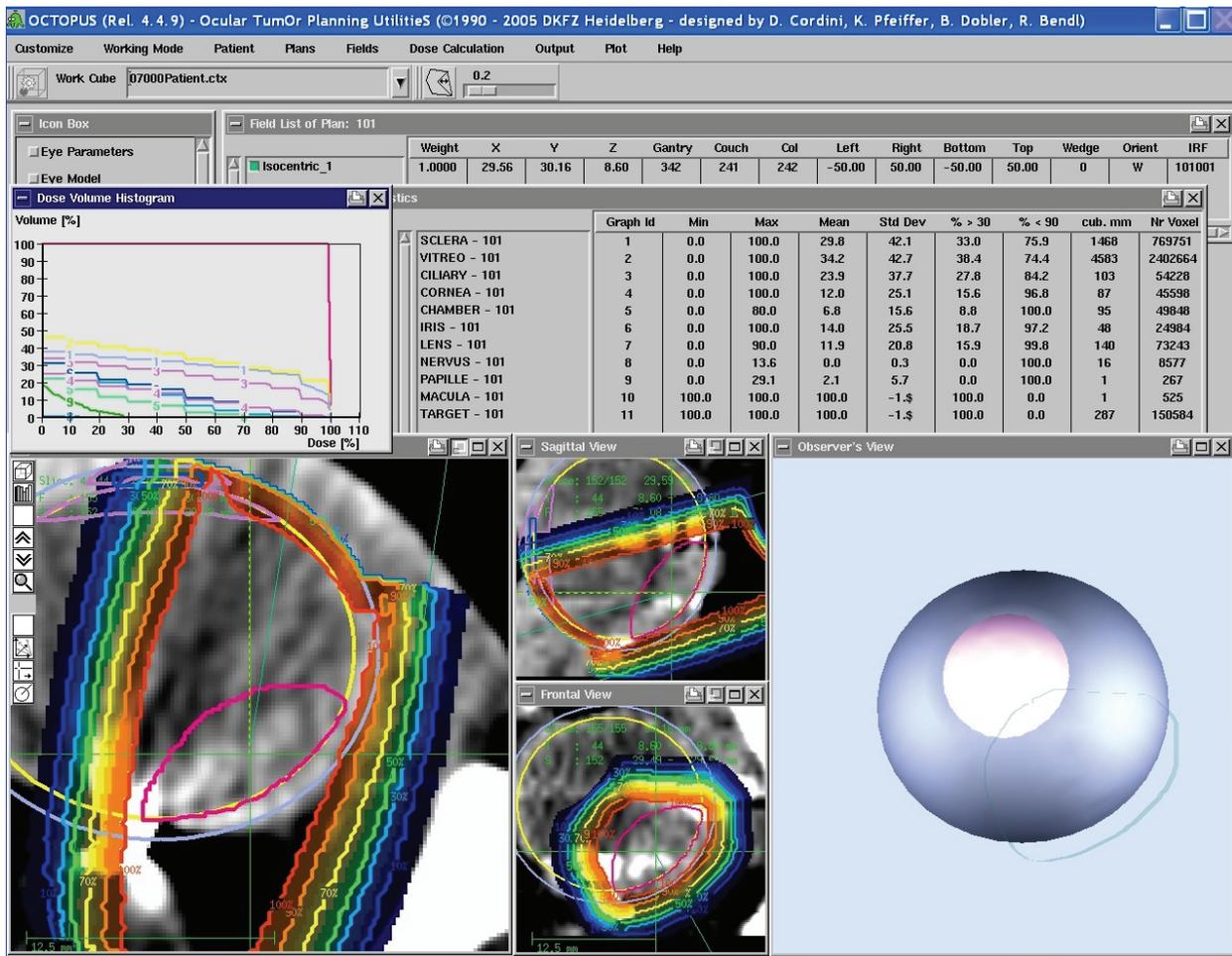


Abbildung 7. Isodosenflächen in Colorwash-Darstellung auf CT-Schichtbildern. Die hier gezeigte Dosisverteilung wurde programmintern berechnet und in einem Dosiswürfel gespeichert, sodass sie zur späteren Ansicht gleich zusammen mit dem Bildwürfel geladen werden kann.

Zuerst wird das Auge modelliert und für die endgültige Größenfestlegung gleich in die Clipumgebung eingefügt (Abbildung 8a). Bei Anlegen des neuen Planungsfalls öffnet sich die Eingabemaske für Augenparameter. Längen- und Querabmessung des Auges, Limbusdurchmesser sowie Größe und Lage der Linse können in die betreffenden Parameterfelder eingegeben werden. Bei Auslassungen übernimmt das Programm die voreingestellten Werte. Nach Erzeugung eines Modells aus diesem Parametersatz wird eine Clipdatei geladen und die Augenstellung während der zugehörigen Röntgenaufnahme in das gemeinsame Einstellungsfenster für Clip- und Fundusparameter eingetragen. Danach werden die Clippositionen durch Ausgleichsrechnung an die Oberfläche des Modellauges angepasst (automatischer Clipfit). Durch Vergleich zwischen klinischen und Modelldaten zu Augenabmessungen sowie Clip-Limbus-, Clip-Clip- und Clip-Papille-

Abständen können eventuelle Unstimmigkeiten in der Anpassung erkannt und durch Korrektur der Bulbusgröße in allen drei Achsen oder der Parameter für den Clipfit im Modell behoben werden (manueller Clipfit). Dieser Vorgang kann beliebig oft und unter Hinzunahme anderer Clipdateien so lange wiederholt werden, bis das Augen- und Clipmodell feststeht, das im weiteren Planungsverlauf verwendet werden soll.

Im zweiten Schritt wird der Tumor rekonstruiert (Abbildung 8b). Die Zeichnung der Tumorbasis wird freihändig mit der Maus in die Projektionsfläche des Fundusdiagramms übertragen, wofür hauptsächlich die Markierungen für die Modellfovea, -papille und die Cliporte als Orientierungspunkte dienen. Die Projektionsfläche enthält zudem Hilfslinien wie den Bulbusäquator, die Ora serrata in der Übergangszone der Netzhaut zum Ziliarkörper und den Limbusring. Per Reglerstellung wird festgelegt, ob und wie weit die Sklera im Modell in das Tumorausbreitungsgebiet einbezogen werden soll. In die Basisprojektion hinein wird eine weitere Markierung gesetzt, die der Stelle der höchsten Erhebung entspricht. Mit ergänzenden Angaben zur Tumorthöhe über der Markierung und zum gewählten Profil wird die dreidimensionale Rekonstruktion abgeschlossen. Auf dieselbe Weise können weitere Tumorteile hinzugefügt werden, die im Modell zu einem einheitlichen Zielvolumen zusammengefasst werden.

Im letzten Planungsschritt wird die Einstrahlrichtung variiert und die Dosisverteilung optimiert (Abbildung 8c). Versuchsweise wird eine Blickrichtung vorgegeben, bei der der Zentralstrahl an den anterioren Risikostrukturen vorbeigeführt wird. Für die resultierende Augenstellung und anhand der weiteren Vorgaben zum Sicherheitssaum und Bindehautabstand sowie optional zur Lidform und Keilwahl passt das Programm die Aufweitung des Strahlenfeldes und dabei speziell die Blendenkontur an das Planungs-Zielvolumen an. In den 3D-Ansichten kann das Computermodell mitsamt den Feldgrenzen und Dosisverläufen aus verschiedenen Richtungen betrachtet werden. Zur Planbeurteilung können die für Tumor- und Risikostrukturen berechneten Dosiswerte einzeln oder zusammengeordnet in gesonderten Isodosendarstellungen und Dosisvolumenhistogrammen ausgegeben werden. Variationen der Einstrahlrichtung können schrittweise und so lange vorgenommen werden, bis eine optimale Dosiskonzentration im Planungs-Zielvolumen erreicht ist. Der Vorgang der Annäherung schließt typischerweise auch die anderen Planparameter, insbesondere die Anzahl, Größe und Lage von Keilen, ein. Nach abgeschlossener Optimierung wird die Fixierlichtstellung ermittelt, der Blendenumriss errechnet und die Sollstellung der Tantalmarker im virtuellen Röntgenbild angezeigt. Bei Speicherung des Bestrahlungsplans werden zugleich sämtliche Plandateien, die vollständig Auskunft über die physikalischen Einstellgrößen

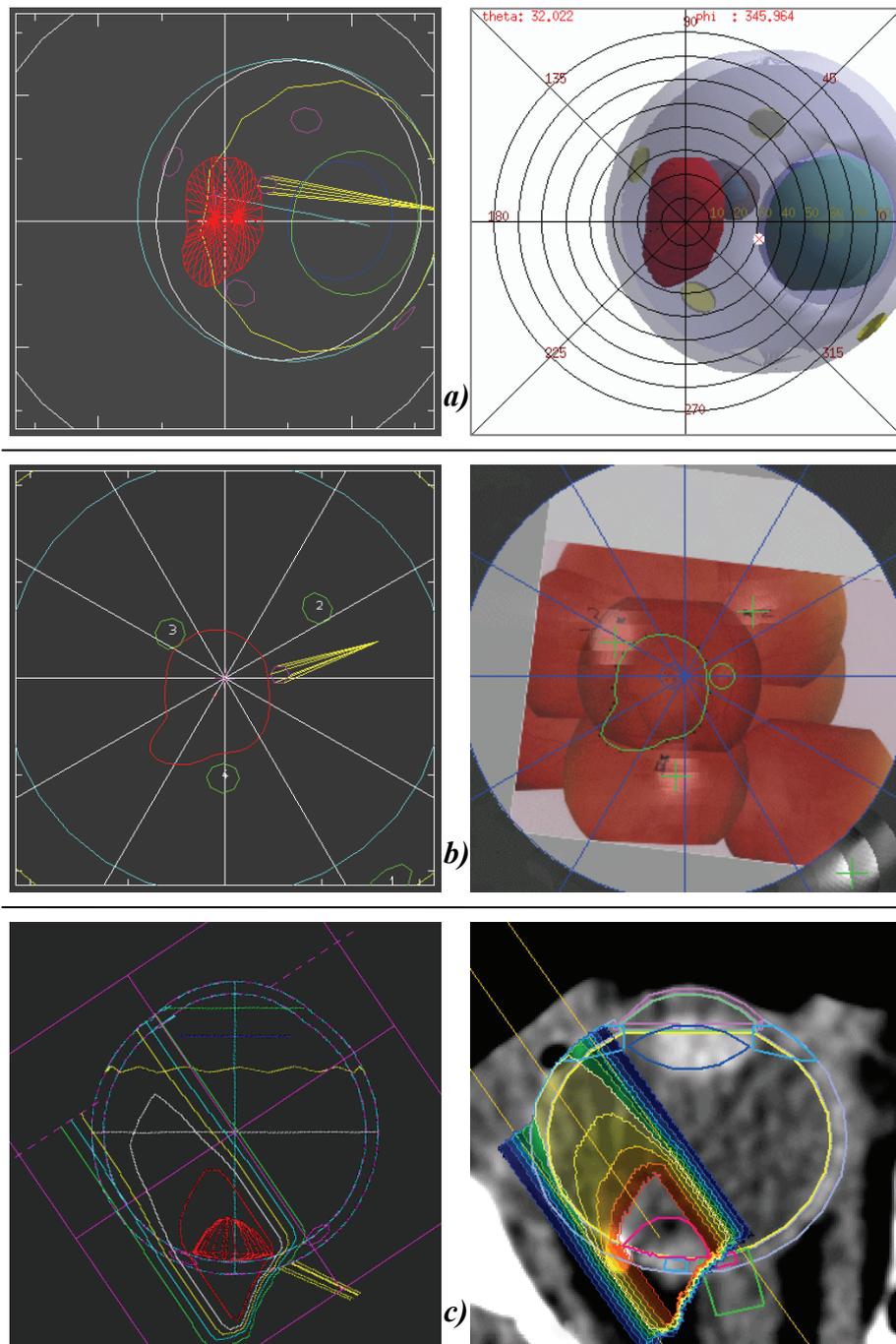


Abbildung 8a-c. Bestrahlungsplanung in Anlehnung an das herkömmliche Verfahren. Links: Darstellung von Planungsergebnissen in EYEPLAN. Rechts: Gegenüberstellung der entsprechenden OCTOPUS-Grafikausgabe. a) Die VOI-Ansicht in OCTOPUS bietet Schnittbilddarstellungen des Augenmodells in der von EYEPLAN gewohnten Liniengrafik an. b) Mithilfe des Fundusdiagramms erfolgt die Eingabe von Tumorbasis, Apex (bd.: grafisch/Maus), Prominenz- und Profilinformatoren (bd.: numerisch/Tastatur) auf die gleiche Weise. c) In beiden Programmen zeigen Isodosenflächen in beliebigen Schnittebenen die Dosisverteilung im bestrahlten Auge an. (Grafik entnommen aus Abb. 3 in [64].)

geben, erzeugt und, soweit sie für den späteren Datenverkehr mit dem Therapiekontrollsystem vorgesehen sind, auf die jeweiligen Zielrechner aufgespielt.

### Bildbasiertes Planungskonzept

Wenn Bildmodalitäten wie CT, MRT, digitale Fundus- und Röntgenbilder in den Planungsprozess mit einbezogen werden, lässt OCTOPUS alternative methodische Ansätze in der Modellierung des Auges, Rekonstruktion des Zielvolumens und Dosisbeurteilung zu. In CT- und MRT-Aufnahmen lassen sich der Augapfel mit den aufgenähten Markern, die Ansätze der Muskeln und des Sehnervs sowie die inneren Augenstrukturen gut erkennen, sodass der Anwender zusammenhängende Regionen im Bildwürfel segmentieren oder darin einfach das im Programm vordefinierte Augenmodell mithilfe von Schieberegler an die individuelle Augenform des Patienten angleichen kann. Dies kann auch für jede Struktur einzeln erfolgen. Mithilfe von Vermessungsfunktionen können wiederum Informationen über die Größe und Lagebeziehung der anatomischen Strukturen gewonnen werden, und der Anwender kann diese Informationen schon vorab in die Modellerzeugung einfließen lassen. Zudem lassen sich die Bildinformationen aus verschiedenen Datensätzen miteinander verknüpfen, um ein möglichst vollständiges und differenziertes Bild von der klinischen Situation zu erhalten (verschiedene Modalitäten) oder um bloß die Bildqualität zu erhöhen (einheitliche Modalität). Registriert werden sowohl 3D-Grauwertbilder (CT, MRT) als auch daraus abgeleitete Repräsentationen (Modell, Landmarken). Beispielsweise kann der Anwender ein hochaufgelöstes Volumen-MRT, das einen guten Weichgewebekontrast aufweist, und ein konventionelles Referenz-CT zusammenlegen, um in Bezug auf geeignete Orientierungspunkte wie anatomische Merkmale oder geometrische Markierungen (im CT) das Tumorausbreitungsgebiet räumlich einzugrenzen (im MRT). Schon im Zuge der vergleichenden Betrachtung (Bildanalyse) kann das Zielvolumen unmittelbar in den Schichtbildern aller registrierten Datensätze konturiert (Merkmalsextraktion) und durch anschließende Triangulation in das Augenmodell eingegliedert werden (3D-Rekonstruktion). Analog können auch Clips durch direkte Interaktion mit der Grafik eingefügt werden. Zuerst ist die Grauwertinformation der metallischen Marker im Referenz- oder korrelierten Datensatz zu extrahieren (Mustererkennung), und dann sind die Mittelpunkte der Muster zu lokalisieren (Koordinatensuche). Die Fixierung der Clipkoordinaten im Modell wird einmalig per Tastendruck ausgeführt, und fortan werden die Clips als ausgedehnte Objekte in allen 3D-Ansichten abgebildet. Im Teil Modellierung kann der Anwender auf die gesamte Werkzeug- und Zeichnungspalette des VIRTUOS-Mutterprogramms, in der viele Standardtools für die medizinische Bildverarbeitung abgelegt sind, zu-

rückgreifen. Die Tools können über die Bildverarbeitungsleiste in OCTOPUS bedient werden, sodass der Planungsablauf keinen zwischenzeitlichen Programmwechsel erfordert (Abbildung 9):

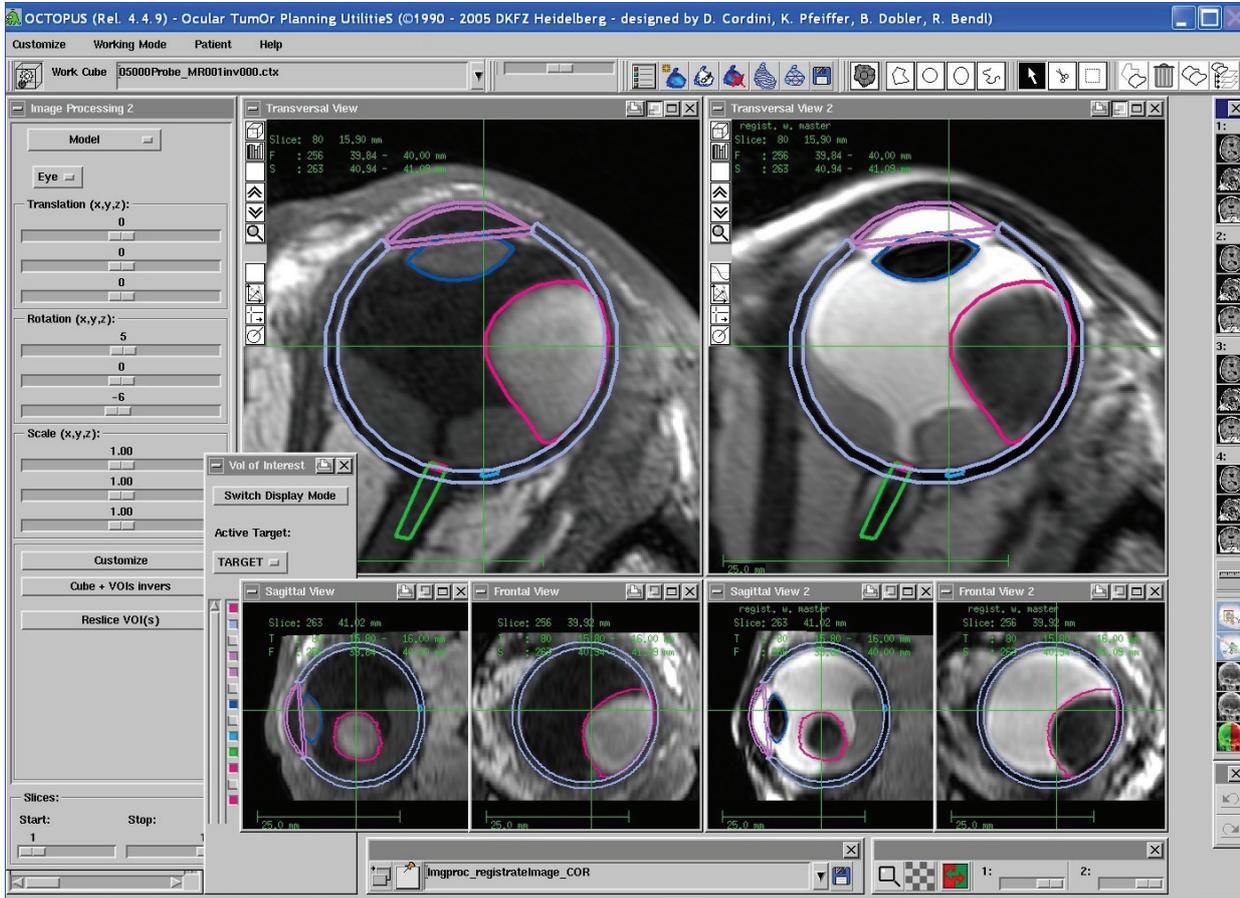


Abbildung 9. Grafische Benutzeroberfläche bei der Zielvolumendefinition in zwei koregistrierten MRT-Bilddatensätzen. Zu sehen sind Schnitte durch einen  $T_1$ - (linke Bildreihe) und einen  $T_2$ -gewichteten Würfel (rechte Bildreihe). In der Synchrondarstellung wird die Kontur, die der Strahlentherapeut in einem Bildfenster einzeichnet, zeitgleich in alle anderen Fenster übertragen.

Die mit dem Modell verknüpften Bilddaten können auch zur visuellen Kontrolle bei der Gestaltung und Optimierung von Bestrahlungsplänen herangezogen werden, z.B. durch Darstellung des Einstrahlkanals mit Feldgrenzen in Schichtaufnahmen oder orientierend in einer digital rekonstruierten Radiographie (DRR) der betreffenden Gesichtshälfte. Im Mittelpunkt der Benutzerinteraktion stehen allerdings die räumlichen Innenansichten des Augen-, Clip- und Tumormodells, die jederzeit durch geometrische (Clipprojektion, Feldumriss) und Dosisinformationen (Profile, Isodosenflächen) sowie Projektionen der digitalen Bilddaten (CT, MRT, Fundusfoto) ergänzt

werden können. Insbesondere kann der Anwender die Multifunktionalität der Beam's Eye View nutzen, um den weiteren Planungsablauf überwiegend mit der Maus und direkt im Bild zu steuern. Im Teil Planfestlegung können ferner mehrere Bestrahlungspläne eines Patienten angesehen und verschiedene Pläne, die mit unterschiedlichen Einstellungen berechnet wurden, miteinander verglichen werden. Hierbei kann sich der Anwender den Unterschied zweier Pläne als Differenz der Dosisverteilung in farbiger Darstellung auf dem Bildschirm anzeigen lassen. Dies dient als Entscheidungshilfe für die schrittweise Annäherung an die optimale Plangestaltung sowie der abschließenden Planauswahl (Abbildung 10):

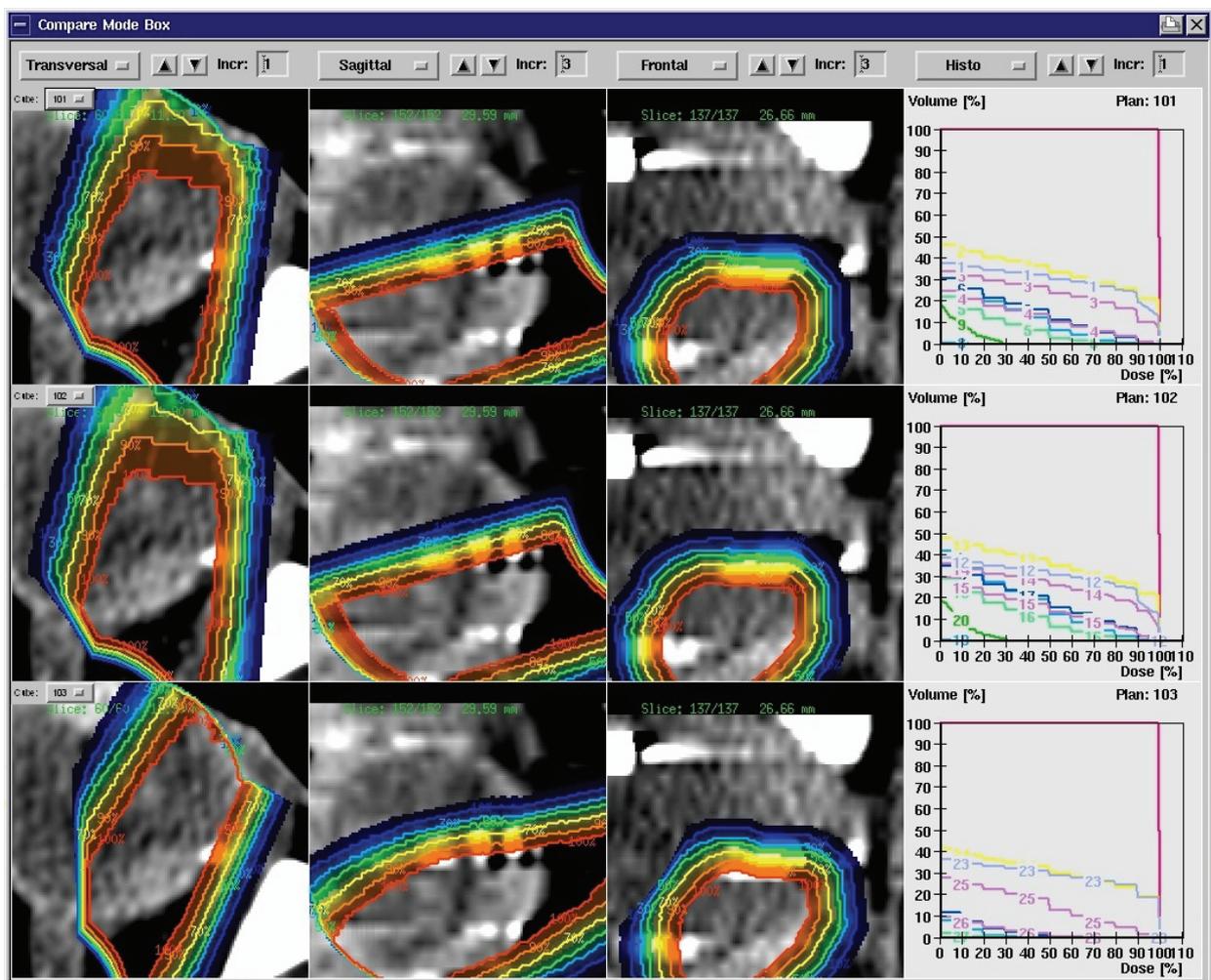


Abbildung 10. Planungsmodus mit Vergleichsdarstellung. In diesem Fenster können bis zu drei verschiedene Bestrahlungspläne miteinander verglichen werden. In den Spalten können die Dosisinformationen zu jedem Plan wahlweise als Isodosenbild oder Histogramm angezeigt werden. Außerdem können die Dosisverteilungen zweier Pläne gegeneinander verrechnet und für Vergleichszwecke in einer der Reihen als Differenzbild dargestellt werden.

Das bildbasierte Bestrahlungsplanungsprogramm wurde in der Fassung 4.4.9 am 20. Dezember 2006 endgültig in das neue Planungssystem des Helmholtz-Zentrums eingesetzt. Der Schwerpunkt bei Abschluss der OCTOPUS-Entwicklung lag jedoch in der methodischen Vielfalt, die dem Anwender die Freiheit gibt, situationsbedingt zwischen verschiedenen Varianten der Bestrahlungsplanung wählen zu können. Je nach Datenlage können schon die einzelnen Planungsschritte – von der Augenmodellierung bis zur Dosisberechnung – variabel gehandhabt werden. Die Augenmodellierung kann bei Fehlen von Schichtbildaufnahmen auch parametrisch und/oder anhand der in Röntgenbildern erkannten Clippositionen erfolgen. Diese können wahlweise aus Röntgenprojektionsdateien eingelesen oder in den Bildwürfeln gesetzt werden. Das Tumorgebiet lässt sich ebenfalls im Würfel oder mithilfe des Fundusdiagramms definieren. In beiden Fällen kann der Anwender noch dazu das resultierende Tumolvolumen im Ganzen und/oder schichtweise im Bildwürfel nacheditieren. Sofern ein externes Dosisberechnungsmodul angeschlossen ist, kann mit der gewählten Berechnungsmethode schließlich eine Ergänzung zur internen Dosisausgabe erreicht werden. Hierfür stellt OCTOPUS bereits standardmäßig die für eine externe Berechnung notwendigen Matrizen und entsprechende Darstellungsmethoden bereit. Planungsergebnisse, die aus unterschiedlichen Berechnungen hervorgehen, können noch im laufenden Programm und vor Abschluss der Planung verglichen werden. Die Entscheidung für die eine oder andere methodische Variante kann im Planungsverlauf und unabhängig von der bisherigen Vorgehensweise getroffen werden. Auf diese Weise lassen sich die unterschiedlichen Ansätze in Teilen des Programmbetriebs zu einem individuellen Gesamtplanungsweg zusammenführen, der den aktuellen Erfordernissen am ehesten genügt. Das Programm unterstützt eine Auswahl von Bildmodalitäten und vermag es dabei, die diagnostischen Stärken der verschiedenen Modalitäten zu kombinieren. Welche davon der Anwender letztlich in den Bestrahlungsplan einbezieht, liegt allein in seinem Ermessen.

#### **4.1.2. Zusatzmodule**

Wie vorstehend beschrieben, lassen sich von der ersten Dateneingabe bis zur fertigen Planausgabe alle für die Bestrahlungsplanung erforderlichen Arbeitsschritte in einer einzigen Programminstanz von OCTOPUS ausführen. Allerdings hat es sich für die Praxis als ratsam erwiesen, dass der Anwender seine Rechenergebnisse möglichst auch außerhalb des Bestrahlungsplanungsprogramms absichert, z.B. indem er repräsentative Daten aus klinischen Messungen den entsprechenden Modelldaten gegenüberstellt. Die bisher übliche Gegenüberstellung in Tabellenform mit handschriftlicher Eintragung wurde aus Anlass der Einführung von OCTOPUS in die klinische

Routine durch eine FILEMAKER-Dateivorlage ersetzt, die als Teil eines größeren Datenbanksystems ihrerseits für den Datenaustausch mit weiteren planungsbezogenen und Fremdanwendungen befähigt ist. Weiterhin stellt eine einfache MICROSOFT OFFICE-Präsentationsvorlage die Verbindung zwischen OCTOPUS-Plandateien und dem schriftlichen Planbericht her. Die Ähnlichkeit der Berichtvorlage mit dem EYEPLAN-Protokoll einerseits und der neuen Gegenüberstellung von klinischen und Planparametern mit den früher verwendeten Tabellen andererseits wurde bewusst gewählt, um bei Nutzung des neuen Bestrahlungsplanungsprogramms nicht auf das gewohnte Erscheinungsbild der Plandokumentation und Ergebnispräsentation verzichten zu müssen. Beide Zusatzmodule werden im Rahmen der betriebsinternen Wartung unserer Software fortwährend aktualisiert.

#### Zusatzmodul für die Verwaltung von klinischen und Plandaten

Die FILEMAKER-Parameterdatei ist dafür bestimmt, klinische und planerische Daten vorbereitend und begleitend zur routinemäßigen Bestrahlungsplanung in ein einheitliches Dokument zu übertragen und dort ihrer weiteren Verwertung zuzuführen (Abbildung 11). Zu diesem Zweck ist die Datei in eine eigene Programmumgebung eingebettet, mithilfe derer alle für die Datenverwaltung und Weiterverarbeitung erforderlichen Arbeitsschritte ausgeführt werden können. Im Einzelnen sieht das Modul folgende Dienste zur Unterstützung der Bestrahlungsplanung vor:

- Halbautomatische Erfassung einer fallabhängigen Auswahl von Daten,
- Anzeige und Ausdruck der Daten in standardisierten Formularen,
- Konsistenzprüfung durch Vergleich zwischen klinischen und planerischen Daten,
- Austausch mit anderen Anwenderprogrammen und Datenbanken.

Jedem Planungsfall ist eine eigene Parameterdatei und jeder geplanten Feldeinstellung ein eigenes Datenblatt in dieser Datei zugeordnet. Wenn mehrteilige Tumoren und/oder eine Mehrfelderplanung beschrieben werden sollen, können der Datei weitere Datenblätter hinzugefügt werden (Planvarianten). Es gibt drei Bereiche für Klinik-, Modell- und strahlbezogene Daten, von denen jeder über eine eigene Oberfläche mit Eingabemaske und Ausgabeformular verfügt. Der Bearbeiter der Parameterdatei trägt die Stamm-, Messdaten und klinischen Vorgaben für die Planung, soweit bekannt, idealerweise vor Beginn der Bestrahlungsplanung im Bereich für Klinikdaten ein (Vorbereitung der Planung). Dadurch macht er sich bereits mit dem Planungsfall vertraut und schafft eine Vergleichsbasis für die spätere Datenprüfung. Die Parameterauswahl in den Bereichen für Modell- und Bestrahlungsdaten hängt von der Komplexität des Planungsfalls

**Klinische und Planparameter**

Patient Nr.: 09000  
Tumor im: LA Name: Patient, N.N.

	OP-Wert	US-Wert	Wert im Plan
Auge		24,2	24,5
Axiale Länge			24,5
Corneamaß	Limbus-Dm. 12,0	R1/R2-Rad. 8,2 / 8,1	Limbus-Dm. 12,0
Clips			
Anzahl	4	4	4
Clips-Papille		15,6 / 15,2 / 18,8 / 18,5	16,2 / 15,2 / 19,4 / 18,1
Clips-Limbus	14,0 / 12,0 / 11,0 / 13,0		13,5 / 12,7 / 11,9 / 12,8
Clips-Clip 1	J. 13,0 / - / -	J. 12,1 / - / -	J. 15,9 / 23,1 / 25,5
Clips-Clip 2		J. J. 17,9 / -	J. J. 18,1 / 26,1
Clips-Clip 3		J. J. J. 13,4	J. J. J. 16,3
Clips-Clip	--	--	--

**Eingabemaske Klinikparameter (aus OP)**

Patient-ID: 09000 Nachname: Patient, N.N.

**Eingabemaske Klinikparameter (aus US)**

Patient-ID: 09000 Nachname: Patient, N.N.

**Eingabemaske Modellparameter**

Tumorausage: links

Zahl d. Clips: 4

ax. Länge: 24,5 mm  
Längsausdehnung: 13,5 mm  
Cornearadius: 12,0 mm

Standard-Irisplan:  Standardauge:  Cor:

PLAN: 12345Patient MEINPLAN

ax. Länge Sklera: 24,5 mm, 1,0 mm  
horiz. vert. Limbus: 13,5 mm, 13,4 mm, 12,0 mm  
Quer-ausdehnung

Clip 1: 16,2 mm  
Clip 2: 15,2 mm  
Clip 3: 19,4 mm  
Clip 4: 16,1 mm

Abbildung 11. Auszug aus der Datei zur Erfassung von Klinik- und Plandaten. Die Gesamtheit der Eingabe- und Ausgabeparameter wird auf drei Bereiche verteilt: Im Klinikbereich sind klinische Vorgaben für die Planung zusammengefasst, im Modellbereich sind die zu Augenmodellierung, Clipregistrierung und Tumorrekonstruktion gehörenden Parameter enthalten, und im Planbereich sind Feld-, Keil-, Blenden- und Dosisgrößen aufgeführt. Jedem Datenbereich ist eine eigene Oberfläche mit Eingabemaske und Ausgabeformular zugeordnet. Im Bild sind zu sehen: die Eingabeblätter für klinische und Modelldaten (unten und links) und ihre tabellarische Gegenüberstellung mit automatischen Warnhinweisen bei nennenswerten Abweichungen (oben rechts).

ab (flexible Benutzeroberfläche). Deren Eingabemasken können mit Programmunterstützung bearbeitet werden (interaktive Ausfüllhilfe), da das Modul während einer OCTOPUS-Planungssitzung die Kommentareinträge aus der Programmkonsole auslesen und daraus aktuelle Berechnungsparameter extrahieren kann (autonomer Plandatenimport). Auf diese Weise werden Übertragungsfehler weitgehend ausgeschlossen, und die paarweise Übereinstimmung von klinischen und Plandaten wird noch im Planungsverlauf geprüft (Absicherung der Planung). In den Formularen hingegen ist keine Daten- oder Texteingabe möglich, vielmehr werden die Eingabedaten

dort tabellarisch aufbereitet. Das Ergebnis der online, d.h. im Dialog mit dem Bestrahlungsplanungsprogramm geführten Datenprüfung wird in den Tabellen mit angezeigt, um den Bearbeiter gleich bei Übernahme der Modelldaten auf mögliche Abweichungen zu den klinischen Vorgaben aufmerksam zu machen. Das Modul kann Warnungen ausgegeben und die Dateneingabe kurzzeitig unterbrechen, wenn das Planungsergebnis diese Vorgaben nicht zu berücksichtigen scheint. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn die Cliporte im Modell um mehr als einen Clipdurchmesser von den erwarteten Positionen der Tantalmarker abweichen oder wenn das Zielvolumen kleiner ausfällt als der klinische Tumorbereich. Beanstandet das Modul die Planung hingegen nicht, dann ermittelt eine programminterne Ablaufsteuerung den Bearbeitungszustand der Parameterdatei und führt den Bearbeiter situationsbedingt zur aktuellen Eingabemaske (zwecks Ausfüllung) oder Tabelle (zwecks Kontrolle). Der manuelle Wechsel in andere Bereiche der Datei ist zwar jederzeit möglich, kann aber abhängig vom Bearbeitungszustand mit einer Meldung und ggf. mit sicherheitsbedingten Einschränkungen im weiteren Programmbetrieb verbunden sein.

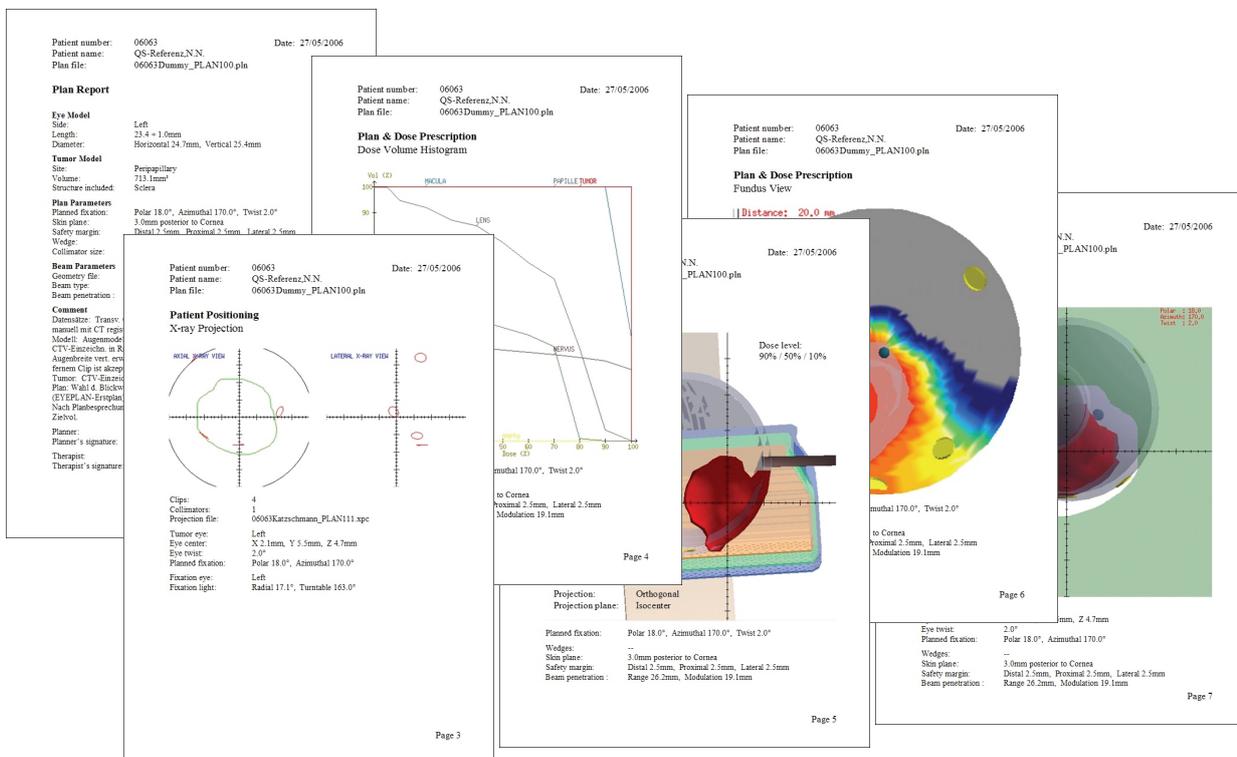
Die in der Parameterdatei gespeicherten Plandaten können von anderen Anwenderprogrammen abgerufen werden. Das Modul unterhält speziell zur Patientendatenbank eine Beziehung, die es einem berechtigten Nutzerkreis erlaubt, die Daten direkt in das Archiv für Protonentherapien an der Charité abfließen zu lassen. Eine weitere, für den Planungsabschluss wichtige Anwendung, die den Datenaustausch mit der Parameterdatei voraussetzt, ist im Zusammenhang mit der Präsentation und Dokumentation von Bestrahlungsplänen nachstehend beschrieben.

#### Zusatzmodul für die Plandokumentation

Die Bestrahlungsplanung wird mit dem Planbericht abgeschlossen, der das Computermodell des zu bestrahlenden Auges beschreibt und eine Aufstellung der physikalischen Einstellgrößen für die individuelle Bestrahlung enthält. Zwar bietet das Mutterprogramm VIRTUOS die Ausgabe von Bestrahlungsplänen in Berichtform an, doch diese ist auf konventionelle Strahlentherapien für den Einsatz von Linearbeschleunigern ausgerichtet und geht nicht auf die speziellen Merkmale der Protonentherapie von Augentumoren ein. Weil außerdem die hierbei verwendeten Koordinatensysteme inkompatibel mit denen unserer Einrichtung sind, greifen wir zu Dokumentationszwecken nicht auf die Berichtausgabe von VIRTUOS zurück.

Stattdessen werden Berichte über die mit OCTOPUS erstellten Bestrahlungspläne außerhalb des eigentlichen Programms durch eine MICROSOFT OFFICE-Anwendung ausgegeben. Die An-

wendung ist eine Präsentationsvorlage mit integriertem Makromodul, das nach Beendigung der planerischen Tätigkeit aus der Vorlage heraus gestartet werden kann, um die gespeicherten Plansowie Bilddateien auszulesen und Rohdaten daraus für den Planbericht aufzuarbeiten. Die Vorlage selbst besteht aus einem mehrseitigen Vordruck mit Platzhaltern für repräsentative Ansichten und Angaben hauptsächlich zur Feldeinstellung und Dosisverteilung, die nach entsprechender Ausfüllung den aktuellen Planungsfall umfassend dokumentieren. Das Makromodul entnimmt hierfür die fallspezifischen Plandaten und Abbildungen aus dem gewählten Datenordner und exportiert sie zusammen mit ergänzenden Modelldaten aus der FILEMAKER-Parameterdatei direkt in die Berichtsvorlage. Der Planbericht wird durch den Kommentar zum Bestrahlungsplan vervollständigt, den der Medizinphysiker bei Planungsabschluss abgegeben hat und den nachzueditieren er Gelegenheit bekommt, bevor das Modul die verbindliche Druckfassung des Berichts erzeugt. Alle genannten Übertragungsprozesse laufen auf Knopfdruck vollautomatisch ab, wobei im Bedarfsfall noch Benutzerdialoge zwischengeschaltet sind, z.B. wenn das Modul eine Meldung über nicht auffindbare Dateien abgibt und eine Entscheidung über den Fortgang der Anwendung erwartet. Darüber hinaus ist die Ablaufdauer der Anwendung mit etwa einer Viertelminute soweit entschleunigt, dass der Bearbeiter die Auffüllung der Berichtseiten, die auf dem Bildschirm offen angezeigt werden, aufmerksam mitverfolgen kann (Abbildung 12):



Beide neu eingeführte Hilfsanwendungen lösen zwar einzelne, mit der Bestrahlungsplanung eng verbundene Vorgänge wie die Datenverwaltung, Online-Konsistenzprüfung und Berichtausgabe aus der eigentlichen Planungssoftware heraus. Doch insgesamt wirkt sich die eigenständige Fortführung dieser Vorgänge durch Softwaremodule entlastend auf den Planungsablauf aus, weil sich der Anwender von OCTOPUS nun besser auf die Kernaufgaben der Planung, die Erstellung von Computermodellen anhand klinischer Vorgaben und die Festlegung physikalischer Einstellgrößen für die technische Umsetzung des Bestrahlungsziels, konzentrieren kann. Dahingehend konnte auch der in der OCTOPUS-Software verankerte Arbeitsfluss effektiver auf die planerische Kernkompetenz ausgerichtet werden, als dies ohne das hier verwirklichte, modulare Gesamtkonzept möglich gewesen wäre.

#### **4.1.3. Einbindung in das Rechensystem**

Bei Einführung des neuen Therapieplanungssystems wurde der Archivrechner als zentraler Datenserver eingerichtet, über den allein Zugriff auf sämtliche für die Bestrahlungsplanung sowie Therapie relevanten Daten in Form von Bild-, Plandateien, Berichten und Datenbanken besteht. Insbesondere erfolgt die Bestrahlungsplanung mit OCTOPUS auf einer gesonderten, mit allen Arbeitsplatzrechnern verbundenen Partition dieses Servers, wodurch der ursprüngliche Nutzen der Workstation als Arbeitsplattform mit anhängendem Plandatenspeicher entfällt. Der Server ist außerdem als Zielrechner für den Bilddatentransfer aus der Klinik deklariert, womit künftig vermieden wird, dass die Bilddaten erst auf die lokalen Festplatten der Arbeitsplatzrechner gelegt und dort für Planungszwecke bearbeitet werden müssen. Die Arbeitsplatzrechner bedürfen lediglich eigener OCTOPUS-Installationen mit einer für den jeweiligen Nutzer personalisierten Software-Umgebung, was im Unterschied zur vorherigen Mischnutzung der Rechner im System nun zu einer konsequenten Trennung von Daten- (Server) und Programmbereichen (Arbeitsplatzrechner) geführt hat, die sich wiederum in der Konfiguration der Hardware und letztlich auch in

---

Abbildung 12. Momentaufnahme während der automatischen Planberichterstellung. Nachdem das Makromodul alle Daten und Abbildungen in die Berichtvorlage importiert hat, wird kurzzeitig eine Mehrseitenübersicht des vollständig ausgefüllten Planberichts angezeigt. Durch Bestätigung des eingeblendeten Dialogs gibt der Bearbeiter die dem Bericht zugrundeliegenden Plandateien für die Bestrahlung frei. (Makroprogrammierung mit frdl. Unterstützung von Herrn Dr. H. Waldmann, Stabsabteilung Strahlenschutz am Helmholtz-Zentrum Berlin.)

unseren Arbeitsabläufen niederschlägt. Diese Organisationsstruktur erlaubt es uns im Bedarfsfall, mit den Notebooks einfach durch Netzwerkanschluss zusätzliche Planungskapazitäten an variablen Standorten zu schaffen (flexible Planung). Beispielsweise kann die Patientenpositionierung im Verlauf einer Probestimmung gleichzeitig mithilfe eines solchen Planungsrechners im Bestrahlungsraum überprüft werden. Das Personal wird damit in die Lage versetzt, erforderlichenfalls durch Planänderungen und eine anschließende Korrektur der Einstellwerte für die Positionierung auf mögliche Probleme, die während der Sitzung auftreten können, unmittelbar zu reagieren. Auf allen Notebooks wurden überdies lokale Speicherbereiche für Klinik- und Plandateien angelegt und OCTOPUS der entsprechende Datenzugriff ermöglicht, um Bestrahlungspläne auch außerhalb der Therapieeinrichtung in Kopie öffnen und bearbeiten zu können (mobile Planung). Die Plankopien können bei interdisziplinären Fachbesprechungen in der Charité vorgeführt und, wenn gewünscht, vor Ort ergänzt oder abgeändert und hiernach auf den Datenserver unserer Einrichtung zurückgespielt werden.

Von einzelnen Desktop-Computern der Klinik für Strahlentherapie wurde ein Tunnel für eine verschlüsselte Rechner-zu-Rechner-Kommunikation mit dem Arztrechner im Bedienungsraum eingerichtet, über den die Klinikärzte sich jederzeit im Therapieplanungssystem anmelden und zugleich eine Verbindung zum Datenarchiv für die Protonentherapie aufbauen können. Über diesen Tunnel können diagnostische Informationen mit der Charité ausgetauscht (elektronische Akte) und spezielle Planungsfälle dem Strahlentherapeuten zur Weiterbearbeitung übergeben werden (MRT-Planung), ohne dass der Verbindungsrechner in der Charité über eine eigene OCTOPUS-Installation mitsamt der dazugehörigen lokalen Organisationsstruktur aufweisen muss. Nach Vorbereitung des Augenmodells durch die Medizinphysiker am Helmholtz-Zentrum und Übergabe der Rechnersteuerung an die Charité ist die Verbindung für die Strahlentherapeuten offen, das Zielvolumen in koregistrierten MRT-Schichtbildern zu konturieren. Anschließend können die Medizinphysiker das fertiggestellte Modell vom institutsseitigen Arztrechner abholen und die Bestrahlungsplanung mit Fokus auf die Feldeinstellung und Optimierung der Dosisverteilung fortsetzen. Faktisch dient der Arztrechner somit als Schnittstelle für den gemeinsamen Datenzugriff und interaktiven Zugang zum Planungssystem von außen, wobei allerdings weiterhin keine Datenbewegung aus dem betrieblichen Netzwerk heraus stattfindet.

Der initiale Bilddatentransfer, der sich lediglich durch Übermittlung einer Nachricht an die betrieblichen Arbeitsplatzrechner selbst ankündigt, erfolgt wie bisher vom DICOM-Verteilerknoten der Charité. Wir müssen uns also nach wie vor betriebsfremder Ressourcen bedienen, zumindest,

um die Bestrahlungsplanung zu eröffnen. Dafür fußt die gesamte, neukonzipierte Planungsumgebung auf einer Rechnerarchitektur mit integrierter Datenverwaltung und uneingeschränkt verbundfähigen Implementierungen, die für einen geschlossenen Nutzerkreis sowohl lokal als auch im betrieblichen Netzwerk verfügbar sind und beiderseits eine für Echtzeitanwendungen genügend hohe Verarbeitungsgeschwindigkeit aufweisen. Bereits der Wegfall der Workstation hat auf der Hardwareseite maßgeblich dazu beigetragen, die Komponenten des neuen Therapieplanungssystems besser zu vernetzen, Datenstrukturen zusammenzuziehen und die planerischen Anwendungen gleichermaßen auszuweiten und zu vereinfachen. Bedingt durch die jetzt einheitliche Rechnerplattform in unserer Einrichtung ist der Datenverkehr vom Planungssystem zu den Arbeitsstationen im Bestrahlungs- sowie Bedienungsraum einerseits (Therapiedurchführung) und zum betrieblichen Datenserver andererseits (Archivierung) handlicher geworden. Neben den zuvor beschriebenen, den Planungsablauf unterstützenden Implementierungen ist es nun auch möglich, weitere Programmschnittstellen auszuführen, die eine noch bessere Verzahnung mit dem für die Therapie genutzten Teil des Rechensystems bewirken.

## 4.2. Freigabe des Therapieplanungssystems

### 4.2.1. Funktions- und Gebrauchstauglichkeitsprüfung

Die Langzeit-Evaluierung von OCTOPUS erstreckte sich hauptsächlich auf produktbezogene Qualitätsmerkmale („Was wurde erreicht?“), schloss aber auch Maßnahmen zur Steuerung der Entwicklungsaktivitäten selbst ein, die bereits im Vorfeld der empirischen Prüfung ergriffen wurden („Wie wurde es erreicht?“). Ablauf und vorläufige Ergebnisse der Prüfung der Planungssoftware wurden auf einer Fachtagung vorgestellt [65].

#### Bewertung der Prozessqualität

Der Entwicklungsprozess erfüllte die in der ISO 13407 [54] formulierten Grundsätze der benutzerorientierten Gestaltung interaktiver Systeme und schaffte somit die Voraussetzungen dafür, dass eine gebrauchstaugliche Software entsteht. Ein diesbezüglich entscheidendes Merkmal des OCTOPUS-Kooperationsprojekts auf methodisch-organisatorischer Seite war es, dass die ursprüngliche Produktidee zusammen mit den Nutzern anhand eines gemeinsam erarbeiteten Nutzungskonzepts verfeinert wurde, um die Validität der Anforderungen an die Nutzungsqualität frühzeitig zu sichern. Die Beteiligung verschiedener Fachkompetenzen (Informatiker, Strahlentherapeuten, Medizinphysiker) am Gestaltungsprozess und die konstruktive Mitwirkung aller Nutzer des neuen Therapieplanungssystems an der Evaluierung von OCTOPUS ließen den Prozess schließlich erfolgreich im Sinne einer für das gesamte Planungssystem angestrebten Gebrauchstauglichkeit werden.

Die den o.g. Grundsätzen benutzerorientierter Gestaltung [54] entsprechenden Kennzeichen des Entwicklungsprozesses sind nachfolgend zusammengefasst:

Aktive Beteiligung der Nutzer und klares Verständnis von Benutzer- und Aufgabenanforderungen (Abschnitt 5.2 der ISO-Norm) –

- Die Medizinphysiker als die vorgesehenen Hauptnutzer des neuen Bestrahlungsplanungsprogramms waren am Entwicklungsprozess in allen Projektphasen beteiligt, indem sie ihre Ideen zur Lösungsfindung für die Neukonzeption von OCTOPUS gaben, eigene Punkte zu den Anforderungsspezifikationen beisteuerten und an explorativen Übungen (Laboruntersuchung), am Eignungstest und an Festlegungen qualitätssichernder Maß-

nahmen teilnahmen. Die Strahlentherapeuten wurden in die explorative Phase zwecks Mitgestaltung von Abläufen bei der Handhabung digitaler Bilddaten eingebunden (Felduntersuchung).

- Die Benutzertätigkeiten wurde vom Projektleiter moderiert, und die zu bewältigenden Testaufgaben waren an die fachliche Qualifikation der jeweiligen Nutzergruppe sowie ihre Erwartung an die Aufgabenstellung gebunden (Strahlentherapeuten: Konturieren in Bilddatensätzen, Medizinphysiker: alle anderen Planungsabläufe).

Geeignete Funktionsaufteilung zwischen Nutzern und Technik (Abschnitt 5.3 der ISO-Norm) –

- Die funktionelle Trennung von Augenmodellierung, Tumorrekonstruktion und Planfestlegung nach dem Vorbild von EYEPLAN wurde in OCTOPUS beibehalten, wodurch den Nutzern die grundlegenden Funktionsabläufe verständlich bleiben und die von ihnen als maßgeblich erachtete Eigenleistung für eine zielgerichtete und erfolgreiche Bestrahlungsplanung wie gewohnt erbracht werden kann. Mit der praktischen Orientierung am internationalen Planungsstandard wurde zugleich die oberste Prämisse für die diesbezügliche Gestaltungsentscheidung erfüllt.
- Eine programmseitige Unterstützung durch automatisch ablaufende Hintergrundprozesse, insbesondere die Berechnung und Darstellung von Modellstrukturen, der Feldform und Dosis sowie die Berechnung und Speicherung der Bestrahlungsparameter, begrenzt den Arbeitsumfang des Anwenders der Software gerade so weit, dass fortwährend die menschliche Leistung und nicht der Automatismus das Arbeitsergebnis bestimmt.

Iteration von Gestaltungslösungen (Abschnitt 5.4 der ISO-Norm) –

- Anhand der von den Nutzern gemachten Mängelangaben und Verbesserungsvorschläge konnten die während des Betatests aufgedeckten Nutzungsprobleme behoben oder zumindest kompensiert werden. Die so gewonnenen, schrittweise verbesserten Programm-lösungen führten noch in der Testphase zur zweimaligen Neuausgabe der vorklinischen Entwicklungsstufe (Releases in 02 und 07/2005), die den Medizinphysikern erneut für Prüfzwecke zur Verfügung gestellt wurde.
- Im Anschluss an die Probeplanungen wurden, z.T. mit abschließenden Erkenntnissen aus der empirischen Prüfung, weitere Softwareanpassungen bis zur vollständigen Einführung von OCTOPUS in die Therapie vorgenommen (Releases in 05, 09 und 12/2006).

## Multidisziplinäre Gestaltung (Abschnitt 5.5 der ISO-Norm) –

- Die mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum eingegangene Kooperation war rein projektbezogen und bestand bis zur endgültigen Fertigstellung von OCTOPUS im Dezember 2006. Über den gesamten Projektzeitraum hinweg wurde somit eine enge Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Informatik und Medizinischen Physik mit externen Fachleuten unterhalten (z.B. Programmierertechnik, Computermodelle).
- Neben den Anwendern der Software waren schließlich auch die Augenärzte der Charité am Freigabevollzug für das neue Therapieplanungssystem und an der Pilotphase – dem Zeitraum bis zum Projektabschluss, in dem das System seine letzten Feineinstellungen im Therapiebetrieb erhielt – beteiligt (z.B. Plandokumentation, Ergebnispräsentation).

## Bewertung der Produktqualität

Nach Ablauf der einjährigen, entwicklungsbegleitenden Erprobung von OCTOPUS konnte die Gebrauchstauglichkeit der Planungssoftware anhand von gesammelten Arbeitsergebnissen aus dem Betatest, Benutzerrückkopplungen, teilnehmenden Beobachtungen und Protokollen zu entdecken, kritischen Nutzungssituationen und erfolgten Abhilfen explizit beurteilt werden. Der Umfang des erstellten Daten- und Bildmaterials und die nachvollziehbaren Handlungen der teilnehmenden Medizinphysiker machte eine aussagekräftige Zwischenauswertung und Verbesserung der Nutzungsqualität der Software noch während der laufenden Prüfung möglich. Zweckmäßige Leitkriterien für die Beurteilung der Nutzungsqualität waren die in der ISO 9241 Teil 11 [55] definierten Maße der Gebrauchstauglichkeit

- Effektivität (zur Lösung der gestellten Aufgaben),
- Effizienz (bei der Handhabung der Software) und
- Zufriedenstellung (des Anwenders).

Es wurden insgesamt 106 Planungsfälle in den Betatest eingeschlossen. Je Planungsfall wurden bis zu drei Planvarianten erstellt. Die Prüfabschnitte „Tumormodell bearbeiten“ und „Vergleichsplan festlegen“ wurden in 96 % bzw. 91 %, die übrigen Aufgaben in 100 % der Fälle anforderungskonform erfüllt (Tabelle 10). Letztere beinhalteten auch die regelmäßige Bereitstellung und Pflege der für die Planungssitzungen benötigten Ordner, Dateien und Vorlagen auf den Planungsrechnern als die Sitzung vorbereitende und die Arbeitsergebnisse ordnende Tätigkeiten,

was übergangsweise (bis Juli 2005) vom Projektmoderator und schließlich von allen Nutzern eigenständig ausgeführt wurde.

Im Prüfzeitraum wurde ein anfänglicher Mangel an Möglichkeiten zur Darstellung bifokaler oder im anterioren Segment liegender Tumoren erkannt. Dieses Nutzungsproblem führte dazu, dass die Prüfabschnitte „Tumormodell bearbeiten“ in 4 % und „Vergleichsplan festlegen“ in weiteren 5 % der Fälle nur unvollständig bearbeitet werden konnten oder die Probeplanung in den betreffenden Abschnitten gar abgebrochen werden musste. Zum einen sahen sich die Testpersonen außerstande, ein aus zwei – getrennten oder zusammenhängenden – Anteilen bestehendes Zielvolumen mithilfe der Zeichnungsfunktion im Fundusdiagramm zu erstellen, da das Programm ein derart erstelltes, erstes Teilvolumen nach Einzeichnung weiterer Teile löschte und lediglich durch den zuletzt dargestellten Teil ersetzte. Zwar gab es prinzipiell die Möglichkeit der detaillierten Zielvolumendefinition und -korrektur innerhalb der Bildwürfel, doch fehlte eine vereinfachte Eingabefunktion, die eine stückweise Tumorrekonstruktion aus morphologisch verschiedenen Anteilen mit akzeptablem Aufwand erlaubt hätte. Da das Nutzungsproblem erstmals auftrat, nachdem die letzte Ausgabe der vorklinischen Entwicklungsstufe von OCTOPUS bereits erschienen war, wurde die von den Nutzern gewünschte Funktion folglich erst nach Beendigung der Testphase realisiert. Zum anderen konnte es vorkommen, dass Tumorbasisausläufer, die in der Zeichnungsvorlage weit in den vorderen Augenabschnitt reichen, nach Einpassung der Vorlage in das Fundusdiagramm aus dem Projektionsfenster heraustreten. Einige Ausläufer blieben somit für die geforderte Rekonstruktion nicht zugänglich, obwohl der sichtbare Bildausschnitt eigens während der laufenden Probeplanungen zum limbalen Aderhautrand hin erweitert wurde. Jedoch bedurfte es noch einer variablen Größeneinstellung des Fundusdiagramms für eine wahlweise ausschnittshafte oder vollständige Modellprojektion, um den Mangel zu beheben. Eine zweckdienliche Abhilfe wurde ebenfalls nach Prüfungsabschluss geschaffen.

Weitere im Rahmen des Betatests erkannte Abweichungen von den Anforderungen an die Nutzungsqualität wie nachfolgend beschrieben wurden noch im Prüfzeitraum beseitigt, und die zu den Abweichungen führenden Aufgaben wurden den Nutzern zusammen mit der verbesserten Programmlösung erneut vorgelegt und schließlich von ihnen erfolgreich bewältigt. Unter anderem betraf dies die Basisfunktion zur Handhabung vordefinierter Einzelstrukturen im Computermodell, vor allem dem Modellnerv, der sich bei Gebrauch der Schieberegler im Einstellungsfenster willkürlich vom Modellauge ablösen konnte und dessen erneute Anbindung sich nur in komplizierten Einzelschritten hätte wiederherstellen lassen. Zur prozeduralen Vereinfachung und um mögliche, ungewollte Eingriffe in die elementare Modellgeometrie in Zukunft auszuschlie-

ßen, wurden nur solche Bedienungen zugelassen, welche die strukturelle Beziehung der Modellobjekte zueinander und zum Gesamtmodell erhalten. Hatten die Nutzer angesichts der anfänglichen Erschwernis noch auf jegliche Manipulation des Modellnervs verzichtet und den Verzicht durch Lageoptimierung der anderen Objekte in Bezug auf die vorliegende Bildinformation zu kompensieren versucht (partielle Fehlanpassung), so konnten sie in der Folge von der Modellplastizität unbeschränkt Gebrauch machen und bezogen nun im Schnitt in zwei von drei Planungsfällen auch die hinteren Polstrukturen in die komplexe Modellkorrektur ein (Vollanpassung). Vor allem die überdurchschnittliche Häufung partieller Fehlanpassungen führte in 57 % der ersten Planungsfälle dazu, dass der hierin ausgeführte Clipfit von den Nutzern als nicht zufriedenstellend erachtet und die Clipanordnung im Computermodell einer nachträglichen Lagekorrektur unterzogen wurde. Besonders in diesen Fällen erwies sich der programmseitige Clipfit als zu abhängig von der Anpassungsgüte des aktuellen Augenmodells. Um mehr Flexibilität bei der Clipmodellierung zu ermöglichen und ein generelles Erfordernis nachträglicher Lagekorrekturen zu vermeiden, wurde die Fitprozedur um ein Rechenverfahren ergänzt, das sich direkt an den im Bilddatensatz markierten Zielkoordinaten orientiert. Der Grad der Übereinstimmung dieser Koordinaten mit der berechneten Clipanordnung einerseits sowie ihre Beziehung zur Oberfläche des Modellauges andererseits wurden im Weiteren durch zwei Fitwerte ausgedrückt, sodass nunmehr die Modellkonformität durch Abwägung beider Werte gegeneinander beurteilt werden konnte. Mit diesen funktionellen Verbesserungen gelang es, die Nutzerakzeptanz gegenüber dem vom Programm berechneten Clipfit von zuvor 43 % auf 95 % im zweiten Durchgang zu steigern.

Dagegen erwiesen sich einige seltenere Nutzungsprobleme wie ein einmaliger Projektionsfehler im Fundusdiagramm sowie eine vorübergehende Gleichsetzung seiner Projektionsfläche mit der Sklerinnenfläche im Augenmodell und eine dadurch bei der Zielvolumendefinition bedingte, programmseitige Vorfestlegung hinsichtlich der Binnenlage des Tumormodells als zweitrangig. Diese Probleme wurden entweder okkasionell (Korrektur des Projektionsfehlers) oder intentional (Wahl der Projektionsfläche) im Zuge der bereits avisierten Programmverbesserungen behoben. Wo eine Änderung der Zielvolumina – speziell der voreingestellten Lagebeziehung zum übrigen Modellauge – erforderlich war, wichen die Nutzer anfangs auf alternative Planungswerkzeuge aus (in 9 % der in Frage kommenden Fälle), oder sie warteten mit der Probeplanung einfach die Abhilfe ab (77 % der Fälle) und vermieden es auf diese Weise, eine kritische Nutzungssituation überhaupt entstehen zu lassen. Das singuläre Auftreten eines Projektionsfehlers blieb indes ohne Auswirkung auf die laufende Fallbearbeitung und wiederholte sich nach seiner Korrektur im weiteren Verlauf der Prüfung nicht.

Ausführbare Tätigkeit	Nutzungsproblem	Abhilfe
Planungssitzung vorbereiten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lokalen Verzeichnisbaum anlegen</li> <li>- Clipdatei und Tumorzeichnung einordnen<sup>1</sup></li> <li>- Tabellenkalkulationsvorlage bereitstellen<sup>1</sup></li> </ul>	–	
Bilddatensatz bearbeiten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- CT-Bilddaten importieren</li> <li>- CT-Bildwürfel darstellen</li> </ul>	–	
Augenmodell bearbeiten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Augenmodell erzeugen<sup>1</sup></li> <li>- Augenmodell anpassen<sup>2</sup></li> </ul>	Effektivität (Modellplastizität)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aufbauversion (OCTOPUS 4.3)</li> <li>- Anleitungszusatz</li> </ul>
Clips einfügen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zielkoordinaten setzen<sup>2</sup></li> <li>- Fitparameter berechnen<sup>1</sup></li> <li>- Clipdatei laden<sup>1</sup> und Cliplage anpassen<sup>2,3</sup></li> </ul>	Effizienz (Fitprozedur)  Zufriedenstellung (Folge aus: s.o.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aufbauversion</li> <li>- Anleitungszusatz</li> </ul>
Tumormodell bearbeiten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumorzeichnung laden<sup>1</sup> und einpassen<sup>3</sup></li> <li>- Tumorbasis rekonstruieren<sup>1,3</sup></li> <li>- Zielvolumen darstellen<sup>1</sup></li> </ul>	Effektivität (Tumorage, -form, Fundusprojektion)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Programm-Endfassung (OCTOPUS 4.4)</li> <li>- Anleitungszusatz</li> </ul>
Vergleichsplan festlegen und Dosis bestimmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Planparameter übernehmen<sup>1</sup></li> <li>- Feld und Dosis darstellen</li> </ul>	Effektivität, Zufriedenstellung (Folgen aus: s.o.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine weiteren Abhilfen erforderlich</li> </ul>
Verlaufsdokumentation und Sicherung der Plan- ausgabe	Effizienz (Sitzungsvorlagen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachschulung, Praxistraining</li> </ul>
Abbruch und Wiederaufnahme der Planungs- sitzung	–	

Bezugnahme: <sup>1</sup> Planvorlage (EYEPLAN), <sup>2</sup> CT-Bild (OCTOPUS), <sup>3</sup> Fundusdiagramm (OCTOPUS).

Tabelle 10. Erkannte Normabweichungen und Maßnahmen zur Verbesserung der Nutzungsqualität.

Durch die zwischenzeitliche Verbesserung der Programmlösung und die damit verbundene Neuausgabe der Betatestversion nach der ersten Jahreshälfte war der Prüfungsablauf praktisch zweigeteilt (Abbildung 13). Von den 57 im ersten Halbjahr angefallenen Planungsfällen wurden bis Juli 2005 23 Fälle mit der OCTOPUS-Programmfassung 4.2.7 und weitere sechs mit dem im selben Monat aktivierten Upgrade 4.3.3 bearbeitet. Die 28 übriggebliebenen wurden zusammen mit den 49 neuen Planungsfällen in den Folgemonaten unter alleiniger Nutzung der Aufbauversion bearbeitet. Zudem wurden 22 der 23 mit der Vorversion geplanten Fälle einer wiederholten Überprüfung mit dem Upgrade unterzogen. Entsprechend der Quartalsstatistik steigerte sich das Verhältnis von bearbeiteten zu neu angefallenen Fällen benutzerübergreifend von anfänglich 0,7:1 auf 2,4:1 im letzten Quartal, was zum Ende der Testphase eine deutlich bessere Programmbeherrschung und ein effizienteres Zeitmanagement seitens der Nutzer erkennen ließ.

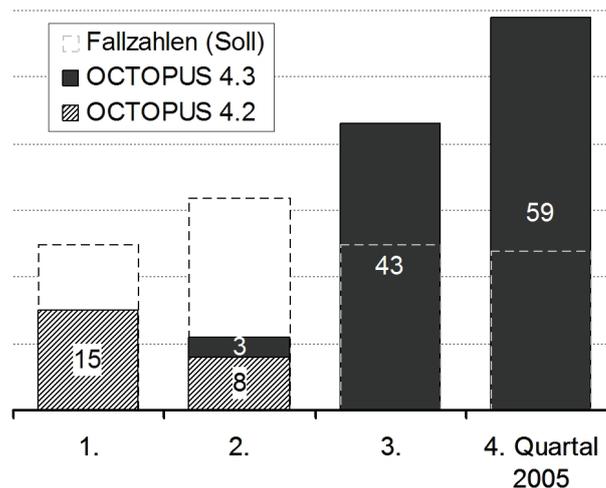


Abbildung 13. Soll-Ist-Vergleich über die Durchführung von Probeplanungen im Prüfzeitraum. Die Quartalsdarstellung gleicht Unregelmäßigkeiten im Patientenaufkommen aufgrund von Strahlzeitpausen (in 02, 07 und 12/2005) sowie monatlich schwankenden Fallzahlen aus.

Da es keine Vorgabe für die Bearbeitungszeit gab, blieb das persönliche Zeitmanagement jedem Nutzer selbst überlassen, wodurch betriebsbedingte Unterbrechungen auftreten konnten, die in wenigen Einzelfällen kumulativ mehrere Wochen betrug (8 % der Fälle, max. 73 Tage). In allen Unterbrechungsfällen konnte die Planungssitzung später komplikationslos wiederaufgenommen und die Probeplanung zu Ende geführt werden. In der Mehrzahl der Fälle (61 % im ersten, 81 % im zweiten Durchgang) konnten die Probeplanungen jedoch taggleich oder zumindest am

Folgetag beendet werden. Bei Aufnahme und Abschluss einer Planungssitzung am selben Tag betrug die Gesamtbearbeitungszeit einschließlich kurzer bis mehrstündiger Unterbrechungen im Mittel 2,3 h (Medianwert 1,8 h). Orientierend an diesem Erwartungswert wurden vollständige und unterbrechungsfreie Planbearbeitungen in einer Zeit unter zwei Stunden als Schnellläufersitzungen angesehen und ihr Anteil am gesamten Planungsaufkommen auf 22 % in der ersten und 30 % nach Wechsel der Betatestversion in der zweiten Jahreshälfte beziffert. Die kürzeste Bearbeitungszeit einer kompletten Einzelplanung betrug 0,6 h. Zwei Testpersonen schafften eine Serienplanung von jeweils vier Fällen in einer Zeit von 6:04 h bzw. 6:07 h mit einer Effizienz – dem Verhältnis von Bearbeitungs- zur Gesamtzeit – von 90 % bzw. 87 %. Die höchste Effizienz von 96 % erreichte ein weiterer Nutzer durch Fertigstellung dreier Probeplanungen im Schnelllauf in 2:30 h Gesamtdauer. Alle genannten Leistungsspitzen wurden zwischen Oktober und Dezember 2005, also zum Ende der Testphase, aufgezeichnet.

Selbstauskünfte zu insgesamt 128 Fallbearbeitungen einschließlich der durch zwischenzeitliche Programmverbesserungen bedingten Wiederholungssitzungen gaben schließlich Aufschluss über die Zufriedenstellung der Nutzer. Nach Selbsteinschätzung der Testpersonen konnten drei Viertel (96) aller Planungssitzungen beeinträchtigungsfrei durchgeführt und beendet werden. Gleichwohl enthielt durchschnittlich jedes vierte Sitzungsprotokoll Mitteilungen über empfundene oder tatsächlich aufgetretene Schwierigkeiten, zu deren Bewältigung ein erhöhter Bearbeitungsaufwand getrieben wurde. Die Auswirkungen auf den Planungsablauf wurden einer eingehenden Einzelfallbeurteilung im Sinne einer Erhärtungsprüfung auf der Grundlage von Ausführungsempfehlungen für die Konformitätsprüfung von Software [66] unterzogen. Demnach gingen 16 der 32 berichteten Schwierigkeiten auf Eigeninitiativen der Nutzer zur Verbesserung des Computermodells (in 10 Fällen), ohne dass etwaige Nutzungsprobleme im Vorfeld dazu Anlass gegeben hätten, oder auf bewusste alternative Handlungen mit letztlich gleichwertigem Planungsergebnis (in 6 Fällen) zurück. Der erhöhte Aufwand wurde stets von einer Steigerung der Effektivität bzw. einem Vertrauenszuwachs in die Zuverlässigkeit der Software aufgewogen, wobei im Ganzen die positive Wirkung überwiegte. In sechs weiteren Fällen nannten die Nutzer Ansätze zur Verbesserung des individuellen Probeplans, die sie selbst allerdings nicht weiterverfolgten. Da im Rahmen der Erprobung von OCTOPUS sowohl die Anwendung methodischer Neuerungen sowie die Einübung kompensatorischer Maßnahmen als auch die Freiheit, sich gegen die Ergriffung solcher Maßnahmen zu entscheiden, ausdrücklich erlaubt waren, wurden die diesbezüglichen Lernfortschritte als Ausdruck eines sich mitentwickelnden, eigenständigen Arbeitsstils bei kreativer Entfaltung der Nutzer und nicht als Abweichung von der erwarteten Nutzungsqualität

gewertet. Erst in den verbleibenden zehn Mitteilungen fanden sich Hinweise auf eine bedeutsame Minderung der Arbeitsleistung, die in allen betreffenden Fällen auf das bereits bekannte und später beseitigte Nutzungsproblem, der mangelhaften Darstellbarkeit anteriorer Tumoren im Modell, zurückzuführen war. Folglich waren hierunter auch die neun zuvor erfassten Planungsabbrüche vollzählig vertreten, die jedoch erstrangig, wie schon erörtert, eine Abweichung von Anforderungen an die Bewältigung der gestellten Aufgabe an sich offenbarten und demzufolge allein unter dem Gesichtspunkt der Effektivität beurteilt werden konnten. Nur der zehnte und letzte Fall einer anterioren Tumorausdehnung wurde im Unterschied zu den anderen Planbearbeitungen vollständig und in einer Zeit von 2,4 h abgeschlossen, indem die Rekonstruktion des Tumors auf seinen im Projektionsfenster sichtbaren Hauptteil beschränkt wurde. Somit wurden die Tätigkeitsanforderungen in den Leistungskategorien (Effektivität und Effizienz) zwar formal erfüllt. Dennoch war der Bearbeiter weder mit dem Planungsergebnis (zu kleine Blendenöffnung) noch mit der gegebenen Möglichkeit (alternative 3D-Zielvolumenkonturierung) zur Umgehung der ursprünglichen Nutzungsbarriere zufrieden. Das Zufriedenstellungsurteil dieses Nutzers zur letztgenannten Umgehungsmöglichkeit stellte sich aber, da hier ein früher Fall bearbeitet wurde, vielmehr als Einarbeitungs- denn als echtes Nutzungsproblem heraus, das in ähnlichen Fallbeispielen und Prüfsituationen nach einer gewissen Einarbeitungszeit schließlich von diesem wie auch von anderen Nutzern überwunden wurde.

Angesichts einer einzigen, echten Negativwertung aus Anwendersicht – dem als misslungen erachteten Planungsergebnis im Fall einer Tumorverlegung des vorderen Augenabschnitts – belief sich der Prozentsatz gelungener von allen anforderungskonform beendeten Probeplanungen am Ende auf 99 %. Die zusammenfassend positive Beurteilung der Gebrauchstauglichkeit von OCTOPUS seitens der Nutzer in allen Prüfkategorien auf Grundlage der ISO 9241 Teil 11 [55] ist in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt (Tabelle 11). Die verbesserte Qualität der Abhilfen, von denen einige erst nach Abschluss der Testphase realisiert wurden, konnte schließlich im Rahmen der vergleichenden Berechnung von Standard-Plänen zur Geltung kommen (s. nachfolgenden Abschnitt).

<b>Prüfkategorie</b>	<b>Indikatoren für Gebrauchstauglichkeit</b>	<b>Konformität</b>
Effektivität:	- Ziele erreicht (Aufgabenerfüllung: 91-100 %), ggf. zielführende Kompensationsmöglichkeiten	Erfüllt*
	- Erwartete Übereinstimmung mit dem Referenzplan	Erfüllt
	- Vollständige Dokumentation der Plandaten und Nutzungsszenarien	Erfüllt
Effizienz:	- Aufgabenbewältigung im Arbeitsalltag (Kontinuität der Programmnutzung im gesamten Prüfzeitraum), flexible und störungsunempfindliche Handhabung	Erfüllt
	- Erforderliche Hilfsmittel gegeben, übersichtliche Bildschirminformationen und handlungsleitende Menüführung (lerngerechtes Arbeitsumfeld)	Erfüllt
	- Vertretbarer Arbeitsaufwand (Schnelllauf: 37 min)	Erfüllt**
Zufriedenstellung:	- Hohe Motivation (Benutzerbeteiligung: 100 %)	Erfüllt
	- Fachliche Vorkenntnisse nutzbar, mit auszuführenden Tätigkeiten vertraut, kreative Entfaltung möglich	Erfüllt
	- Baldiger Einarbeitungsfortschritt, danach beständiger Erfahrungszuwachs, eigene Entscheidungskompetenz eingebracht (mehrstufige Programmverbesserungen)	Erfüllt**
	- Gelungener Planungsabschluss (Positivwertung: 99 %)	Erfüllt***

\* Endgültig ab 2006 (OCTOPUS-Upgrades 4.4.x); \*\* Mindestanforderung übertroffen; \*\*\* gemäß Erhärtungsprüfung.

Tabelle 11. Gesamtbewertung der Gebrauchstauglichkeitsprüfung von OCTOPUS gemäß [55].

#### 4.2.2. Übereinstimmungsprüfung

Bei der geometrischen Anpassung der EYEPLAN- und OCTOPUS-Computermodelle an die jeweiligen, in Tabelle 7 vorgegebenen Ausgangsmodelle wurde eine Reproduktionsgenauigkeit innerhalb der Anzeigetoleranz von einem Zehntelmillimeter\* erreicht. Dies gilt bis auf eine Ausnahme auch für die durch grafische Interaktion modellierten Tumorbasen hinsichtlich ihrer Abmessungen und Abstände zu den Modellstrukturen „Clips“, „Disc“, „Fovea“ und der im Augenmodell integrierten Orientierungshilfslinie „Equator“ sowie für die in EYEPLAN noch grafisch gesetzten Keilstellungen. Die angesprochene Ausnahme ist ein um 0,4 mm verkürzter Basisdurchmesser im EYEPLAN-Tumormodell Nr. 3 ohne erwarteten Einfluss auf die weitere Berechnung der Plandaten, sodass hier die Notwendigkeit einer Korrektur entfiel. Alle anderen geometrischen Eingabeparameter aus der Mindestauswahl von Tabelle 4, die entweder durch Auslesen einer gemeinsamen Datei (Clippositionen) oder durch numerische Direkteingabe (sonst) in die Computermodelle eingepflegt wurden, stimmten wertmäßig mit der Vorgabe und miteinander auf mindestens eine Nachkommastelle überein, was in den konkreten Fällen einer Eingabegenauigkeit  $<0,1$  mm bzw.  $<0,01^\circ$  gleichkam.

Ausgehend hiervon wurden mit EYEPLAN fiktive Reichweiten des Protonenstrahls zwischen 7,0 mm und 30,1 mm, Modulationstiefen zwischen 7,0 mm und 24,0 mm und Öffnungsflächen der Feldblenden von 80 bis 304 mm<sup>2</sup> berechnet. In OCTOPUS waren die Rechenwerte in praktisch allen Standard-Plänen etwas größer und lagen in der Spanne von 7,0 bis 30,6 mm bei der Reichweite, 7,0 bis 24,4 mm bei der Modulationstiefe und zwischen 87 mm<sup>2</sup> und 329 mm<sup>2</sup> bei der Blendenfläche. Der modellbezogene Paarvergleich ergab eine mittlere Abweichung von 0,27 mm in der jeweils von beiden Bestrahlungsplanungsprogrammen berechneten Feldausdehnung in allen drei Raumrichtungen bei maximalen Unterschieden von 0,6 mm entlang der Strahlrichtung (Reichweite, Modulationstiefe) und 0,4 mm in der Querrichtung (Radius der Blendenöffnung). Um zu klären, warum die von OCTOPUS berechneten Feldabmessungen die Rechenwerte vom Planungsstandard einseitig überschreiten, wurde eine Abweichungsanalyse vorge-

---

\* Im Fall des Einstrahlwinkels: Hundertstelgradtoleranz. Dies entspricht einer technischen Abweichung der Fixierlichtstellung von maximal 0,07 mm.

nommen, wodurch die beiden folgenden systematischen Fehlerquellen identifiziert werden konnten:

1. Eintrittsfläche für den Protonenstrahl – Die Eingabe eines Limbusdurchmessers bewirkt in OCTOPUS, dass die Längen zweier sich schneidender Ellipsoide als Grundkörper des Augenmodells so aufeinander abgestimmt werden, dass ihr Schnittkreis den gewünschten Durchmesser erhält. Gesamtlänge und -breite des Augenmodells werden hierbei nicht verändert. Die Variation des Limbusdurchmessers resultiert allein in einem Zurückziehen (durch Limbusvergrößerung) oder Vorrücken der Vorderfläche des Modellbulbus (durch Limbusverkleinerung), wodurch im allgemeinen Planungsvorgang eine gezielte Modellanpassung an unterschiedliche Augenformen erreicht werden kann, was letztlich Einfluss auf die simulierte Lauflänge des Protonenstrahls im Augengewebe hat. Hingegen werden die anfängliche Bulbusgeometrie und damit der berechnete Strahlverlauf in EYEPLAN durch Limbusvariation nicht korrigiert. Der virtuelle Limbusring wird lediglich für Zwecke der Abstandsmessung auf dem Modellbulbus verschoben, verliert dabei den ursprünglichen Kontakt zur Vorderkathode und beschreibt die im Modell realisierte Augenform nicht mehr zutreffend. Insbesondere lässt sich der Modellbulbus nicht an die individuelle Planungsgrundlage anpassen. Als Folge daraus ist in EYEPLAN die Berechnung der Reichweite und Modulationstiefe unsicher: Der Rechenfehler ist bei Strahldurchtritt nahe am Hornhautrand am größten und kann nach unserer Erfahrung im unkorrigierten Fall je nach wahrer Augenform, Lage des Planungs-Zielvolumens und Festlegung der Einstrahlrichtung bis zu einem Millimeter ausmachen [67-69].
2. Apertur der Zielvolumenprojektion – Vor Berechnung einer Blendenkontur entlang der planerisch festgelegten, seitlichen Feldgrenzen zeichnen beide Bestrahlungsplanungsprogramme zunächst den Umriss des Zielvolumens in der senkrecht zur gewählten Einstrahlrichtung stehenden Projektionsebene nach, indem benachbarte Punkte in vorgegebenen Abständen untereinander (OCTOPUS: 1-2 mm, EYEPLAN: 2-3 mm) auf die Umrisslinie gesetzt und durch einen geschlossenen Polygonzug miteinander verbunden werden. In OCTOPUS werden die Stützpunkte zudem noch geringfügig nach außen versetzt, sodass die Polygone nicht die Projektionsfläche des Zielvolumens schneiden. Dagegen führt das Fehlen dieser Technik zusammen mit der lockereren Punkteanordnung in EYEPLAN dazu, dass die Polygone z.T. merklich, d.h. in der Skala mehrerer Zehntelmillimeter, in die Projektion hineinragen. Die graduelle Überschätzung (OCTOPUS) bzw. Unterschätzung der Zielvolumenapertur (EYEPLAN)

wird durch automatisierte Abläufe in beiden Programmen direkt auf die finale Form der Blendenöffnung übertragen.

Für die weitere Durchführung der Prüfung wurde zunächst der Limbusdurchmesser in OCTOPUS an die tatsächliche Weite der Bulbuseinschnürung im jeweiligen EYEPLAN-Partnermodell (Durchmesser 9,9-15,7 mm), die vom ursprünglichen Vorgabewert (einheitlich 12,0 mm) um bis zu 3,7 mm abwich, angeglichen. Zudem wurde die Dichte der Stützpunkte für die Umrisszeichnung der Zielvolumenprojektion in beiden Programmen auf etwa einen Punkt pro Millimeter Umkreislänge erhöht und der Aperturradius in OCTOPUS manuell um eine Verstelleinheit (0,1 mm) verringert, sodass sich eine geglättete und an die Zeichenmethode von EYEPLAN angenäherte Darstellung der Blendenkonturen ergab.

Der so korrigierte Paarvergleich wies eine bessere Übereinstimmung der von OCTOPUS berechneten Reichweiten (Spanne 7,0-30,3 mm, mittlere Abweichung +0,1 mm mit mittlerem Fehler  $\pm 0,1$  mm), Modulationstiefen (7,0-24,2 mm,  $+0,1 \pm 0,2$  mm) und Öffnungsflächen der Blenden (77-313 mm<sup>2</sup>,  $+0,5 \pm 2,8$  %) mit den von EYEPLAN berechneten Werten auf. Die verbliebenen stochastischen Abweichungen in der Feldausdehnung betrug im Mittel weniger als einen Zehntelmillimeter und lagen damit innerhalb der Reproduktionstoleranz für die geometrische Modellanpassung (Tabelle 12).

In den Vergleich der berechneten Organdosen wurden – ihrer Auflistung im Planprotokoll folgend – die EYEPLAN-Modellstrukturen „Retina“, „Surface of Globe“, „Volume of Globe“, „Lens“, „Ciliary Body“, „Optic Disc“, „Macula“, „Optic Nerve“ und „Surface of Tumour“ einbezogen. Ihnen wurden die OCTOPUS-Strukturen „Retina“, „Sclera“, „Vitreo“, „Lens“, „Ciliary“, „Disc“, „Fovea“, „Nerve“ und „Target“ derart zugeordnet, dass die in OCTOPUS nicht vorhandene Dosismessfläche „Surface of Globe“ ersatzweise durch die bloß ein Millimeter dicke „Sclera“ repräsentiert und die Bulbuskugel „Volume of Globe“ – im Sinne des EYEPLAN-Kalottenmodells – durch eine Vereinigung von „Sclera“ und „Vitreo“ in OCTOPUS technisch angeglichen wurde. Außerdem wurde in EYEPLAN bei der Dosisbestimmung für das Volumen „Lens“ (Gitterstruktur im Linsenkern) noch die Oberfläche „Periphery of Lens“ (Ringstruktur am Kapselrand) mitberücksichtigt. Alle übrigen Strukturen genügten einer Eins-zu-eins-Zuordnung in der Reihenfolge ihrer jeweiligen Aufzählung. Dies galt auch für den Ziliarkörper, der in EYEPLAN dosimetrisch mit Teilen der Iris verbunden ist, und für das Tumormodell, von dem EYEPLAN strenggenommen nur die Oberfläche erfasst.

Physikalische Einstellgröße	Spanne der Rechenwerte aus		Mittlere Abweichung mit mittlerem Fehler <sup>1</sup>
	EYEPLAN	OCTOPUS	
Reichweite	7,0-30,1 mm	7,0-30,3 mm	0,12 ± 0,12 mm (0,5 ± 0,5 %)
Modulationstiefe	7,0-24,0 mm	7,0-24,2 mm	0,13 ± 0,15 mm (1,4 ± 1,8 %)
Blendenöffnung	80-304 mm <sup>2</sup>	77-313 mm <sup>2</sup>	1,4 ± 4,7 mm <sup>2</sup> (0,5 ± 2,8 %)
Fixierlichtstellung	Übereinstimmend (gemeinsame Ausgangswerte aus Tabelle 7)		<0,1 mm bzw. <0,01°* * Anzeigetoleranz
Zielkoordinaten der Clips	Übereinstimmend (gemeinsame Ausgangswerte aus Clipdateien)		≤0,1 mm <sup>†</sup> <sup>†</sup> nach Clipfit

<sup>1</sup> Angabe: Absolutwerte. Werte in Klammern: relative Abweichung und relativer Fehler.

Tabelle 12. Paarvergleich der mit OCTOPUS und EYEPLAN berechneten physikalischen Einstellgrößen bei bestmöglicher Übereinstimmung beider Modellgeometrien.

Die vorgegebenen Zielwerte für die Gesamtdosis am Tumor von 20 CGE (für Hämangiome), 50 CGE (für Irismelanome) oder 60 CGE (für Aderhautmelanome) wurden in den betreffenden Standard-Plänen am Referenzpunkt erreicht. Mit Ausnahme der Tumormodelle Nr. 1 und 2, an deren Oberfläche eine Dosisreduktion auf 18 CGE statt 20 CGE durch Verringerung des lateralen Sicherheitssaums beabsichtigt war, wurde rechnerisch die jeweilige Zieldosis homogen im gesamten Zielvolumen deponiert.

Die Angaben beider Bestrahlungsplanungsprogramme über die von der 20 %-, 50 %- oder 90 %-Isodose eingeschlossenen Flächen und Volumina wichen voneinander im Mittel um 1,1 % bezogen auf ihre Gesamtmaße ab. Die größten Einzelabweichungen von 9 % (OCTOPUS: Linse, vs. EYEPLAN: Linsenkern/-kapsel), 8 % (Skleravolumen vs. Augenoberfläche) und 7 % (sowohl interretinal als auch Ziliarkörper vs. Ziliarkörper/Iris) fanden sich gerade in Strukturpaarungen mit im engen Sinne uneinheitlicher Grundgeometrie als Ausdruck der verbliebenen, erst infolge der Dosisbestimmung messbaren Modellinkonsistenz wieder. Dagegen blieb bei den geometrisch

besser übereinstimmenden Modellstrukturen Augapfel, Papille, Sehgrube, Sehnerv und Zielvolumen die paarweise Abweichung rechnerisch behandelte (bzgl. 20 %- und 50 %-Isodosen) bzw. bestrahlter Flächeninhalte und Volumina (bzgl. 90 %-Isodose) auf höchstens 4 % begrenzt.

Der Paarvergleich der relativen Minimum-, Maximum- und mittleren Organdosen ergab vereinzelte Unterschiedswerte von 12 % (ca. 7 CGE: Linse), 11 % (ca. 6 CGE: Retina), 8 % (ca. 2 CGE: Ziliarkörper), 7 % (ca. 4 CGE: Augenoberfläche) und <6 % sonst (<3 CGE), was quantitativ mit den empirisch ermittelten Abweichungen der Behandlungs- und Bestrahlungsvolumina bzw. entsprechender Flächeninhalte korrespondierte und seinerseits mit der vorbeschriebenen Restinkonsistenz der Computermodelle erklärt werden konnte. Angesichts der auf Ausgabeseite abgestuften Dosisanzeige in 10 %-Schritten lagen diese Abweichungen bereits innerhalb der Rechen- und Abbildungstoleranz beider Programme. Tatsächlich wies die Angabe der in den Modellstrukturen kumulierten Teildosis eine noch höhere Rechengenauigkeit auf, die je nach Größe der betreffenden Struktur im Bereich weniger (kleinere oder flächenhafte Strukturen) bis unter einem Kobalt-Gray-Äquivalent lag (größere, räumliche Strukturen). Für die Risikostrukturpaare betrug die Dosisabweichung 0,2 bis 3,2 % relativ (Mittelwert 1,6 %) bzw. 0,1 bis 1,5 CGE absolut (Mittelwert 0,8 CGE), was im Einklang mit der erwarteten Rechengenauigkeit war. In Tabelle 13 sind die verbliebenen Unterschiede der Dosis-Volumen-Informationen, nach Organen geordnet, zusammengefasst.

Setzt man den Unterschiedsbetrag der Teildosen jedes Strukturpaares ins Verhältnis zur Zieldosis am Referenzpunkt und führt den Mittelwert der so erhaltenen relativen Dosisfehler über alle Modellstrukturen eines Standard-Plans als repräsentatives Prüfmaß für die paarweise Übereinstimmung der Vergleichsplanung überhaupt ein, so ergibt sich ein Übereinstimmungsgrad von 98,0 bis 99,3 % in den jeweiligen Fallbeispielen bei einer durchschnittlich 98,6-prozentigen Übereinstimmung der von OCTOPUS ausgegebenen Dosiswerte mit denen von EYEPLAN. Die visuelle Kontrolle der räumlichen Dosisverteilung in repräsentativen, für die bildliche Planausgabe üblichen Schnittebenen erbrachte keine weiteren, über das beschriebene Maß hinausgehenden Unterschiede.

Modellgruppe/-struktur	Relatives Volumen in 20-90 %-Isodose		Relative Organdosis	
	Größte Abweichung	Mittlere Abweichung	Größte Abweichung	Mittlere Abweichung
Gesamtauge:	(≤8 %)	(2,0 %)	(≤11 %)	(2,4 %)
- Retina	≤7 %	2,0 %	≤11 %	2,3 %
- Augenoberfläche	≤8 %	2,7 %	≤7 %	3,2 %
- Augapfel	≤3 %	1,5 %	≤4 %	1,7 %
Vorderer Augenabschnitt:	(≤9 %)	(2,0 %)	(≤12 %)	(2,3 %)
- Linse	≤9 %	1,3 %	≤12 %	1,6 %
- Ziliarkörper	≤7 %	2,6 %	≤8 %	3,0 %
Hinterer Augenabschnitt:	(≤4 %)	(0,1 %)	(≤5 %)	(0,3 %)
- Papille	0 %	0,0 %	≤4 %	0,3 %
- Sehgrube	≤4 %	0,1 %	≤5 %	0,2 %
- Sehnerv <sup>1</sup>	≤2 %	0,3 %	≤2 %	0,4 %
Zielvolumen	≤1 %	0,1 %	≤2 %	0,1 %

<sup>1</sup> Programmtechnisch wird die Dosisbelastung auf den ersten 10 mm Nervlänge berechnet (1 % Volumen entspricht 0,1 mm mittlere Länge). Zahlen in Klammern: Werte stellvertretend für die gesamte Modellgruppe.

Tabelle 13. Größte und mittlere Abweichungen zwischen charakteristischen Ausgabewerten zur Dosisverteilung in Modellstrukturen von OCTOPUS und EYEPLAN im Paarvergleich.

#### 4.2.3. Verifikationsprüfung und Abnahme des Therapieplanungssystems

Die ausgewählten Patienten, die eine doppelte, um eine bessere Dosisverteilung konkurrierende Bestrahlungsplanung mit OCTOPUS und EYEPLAN erhielten, wurden nach vorangegangener Fallvorstellung und individueller Freigabe entsprechend den OCTOPUS-Planvorgaben bestrahlt. Die Vorstellung und Begutachtung der Bestrahlungspläne erfolgte im Zuge der gemeinsamen Fachbesprechungen zwischen Medizinphysikern, Augenärzten und Strahlentherapeuten der Charité. Zur Absicherung der OCTOPUS-Bestrahlungsplanung wurde auf Vorschlag der Fachkollegen im ersten Behandlungsfall wegen der darin neu zum Einsatz kommenden MRT-Zielvolu-

mendarstellung eine zusätzliche Übereinstimmungsprüfung durchgeführt, bei der noch vor Therapiebeginn der vorliegende EYEPLAN-Vergleichsplan kurzerhand mit dem traditionellen, modellbasierten Planungsverfahren in OCTOPUS nachzubilden war. Die außerordentliche Vergleichsplanung wurde regelrecht und fristgerecht abgeschlossen. Im Ergebnis wies sie eine mangelfreie Modelladaptation bei geringer geometrischer Restungenauigkeit (Auge und Clips:  $\leq 0,1$  mm, Tumor:  $\leq 0,3$  mm, Strahlenfeld:  $\leq 0,2$  mm) und eine knapp 99-prozentige Übereinstimmung zwischen den jeweils mit EYEPLAN und OCTOPUS berechneten Organdosen auf, womit die Bestrahlungsplanung als verifiziert angesehen wurde.

Vor Therapiebeginn wurden die Bestrahlungsparameter anhand der ihnen zugeordneten Patientennummer über die OCTOPUS-Schnittstelle in das Kontrollsystem für die Protonentherapie übertragen (Abbildung 14). Insbesondere wurde der Blendenausdruck in Originalgröße ausgegeben, die Bestrahlungsdatei geschrieben und diese zusammen mit der finalen Röntgenpositions- und der Blendendatei auf die Arbeitsstationen im Therapie- sowie Werkstattbereich verteilt, wo sich auch die Daten der anderen, weiterhin mit EYEPLAN geplanten Behandlungsfälle befanden. Ferner wurden für sämtliche Patienten einer Therapieperiode die physikalischen Einstellgrößen und benötigten Strahlabsorber in eine Übersicht für den Anlagenfahrer zur Vorbereitung des späteren Strahlbetriebs eingetragen. Die Einträge wurden anschließend von zwei Medizinphysikern unabhängig voneinander auf Vollständigkeit und Richtigkeit in Bezug auf die Originaldaten im jeweiligen Bestrahlungsplan geprüft. Die ordnungsgemäße Datenübertragung wurde auch in den mit OCTOPUS geplanten Fällen bestätigt, und die metallischen Blenden wurden nach ihrer Fertigstellung einzeln mithilfe der vorgefertigten Ausdrücke verifiziert.

Das neue Therapieplanungssystem wurde ab August 2006 uneingeschränkt freigegeben und von diesem Zeitpunkt an für alle Patienten in der Augentumorthherapie mit Protonen am Helmholtz-Zentrum eingesetzt, ohne dass es fortgesetzter Vergleichsprüfungen bedurfte. Damit endeten gleichermaßen die Einführungsphase von OCTOPUS und die übergangsweise Parallelnutzung von EYEPLAN. Im Zuge des Systemwechsels wurde der erste, mit OCTOPUS erstellte und in der Protonentherapie angewendete Bestrahlungsplan (Fall-Nr. 06063 in Tabelle 8) als Referenzplan für die Konstanzprüfung gemäß DIN 6873 Teil 5 [49] archiviert. Der neue Referenzplan ersetzt somit den bisherigen Testdatensatz aus EYEPLAN durch einen Satz aktualisierter, speziell auf OCTOPUS zugeschnittener Prüfbedingungen, anhand derer die Ein- und Ausgabe von geometrischen und dosisbezogenen Parametern in regelmäßigen Wiederholungszeiträumen entsprechend dieser Norm einem einfachen Konstanzprüfverfahren zugänglich gemacht und relevante

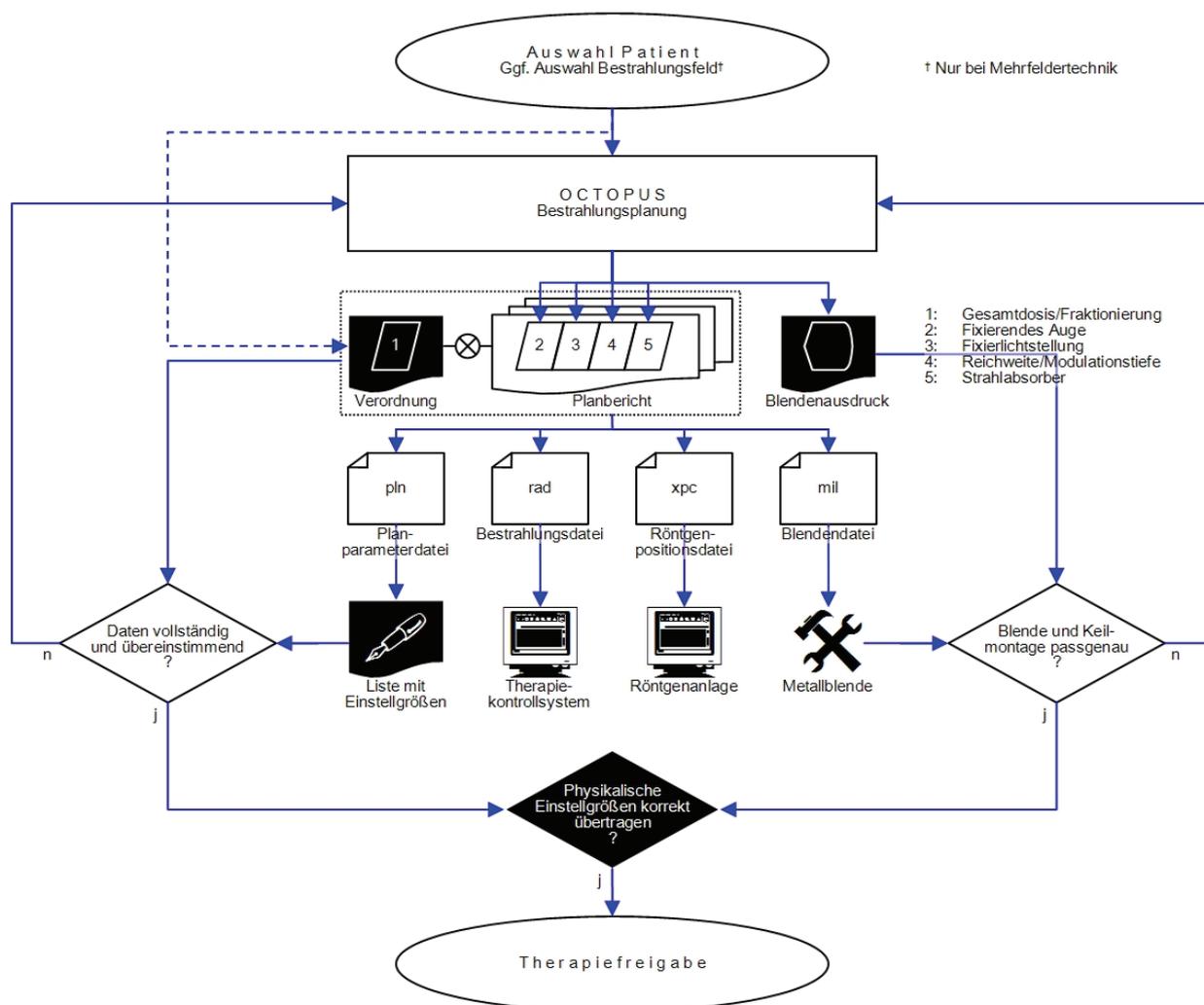


Abbildung 14. Datenverkehr vom Planungssystem zur Blendenfertigung und zum Kontrollsystem für die Protonentherapie. Der Transferprozess wird routinemäßig vor Therapiebeginn durch unabhängige Kontrollen qualitätsgesichert. Am Ende der Überprüfung steht die Therapiefreigabe.

Änderungen der Qualitätsmerkmale der rechnergestützten Bestrahlungsplanung während ihrer gesamten Nutzungsdauer sicher erkannt werden können. Einen Sonderfall stellen die Bezugsdosisgrößen dar, da sie eingeschrieben im Quelltext keiner direkten Überprüfung zugänglich sind. Abhilfeweise wurden die Dosistiefen- und -querprofile auf Höhe des Isozentrums im Referenzplan festgestellt, die als neue Ausgangswerte für indirekte Konstanzprüfungen der Dosisreferenzprofile im Einklang mit dieser Norm, beispielsweise nach künftigen Software- oder Hardwareänderungen, dienen (Abbildung 15):

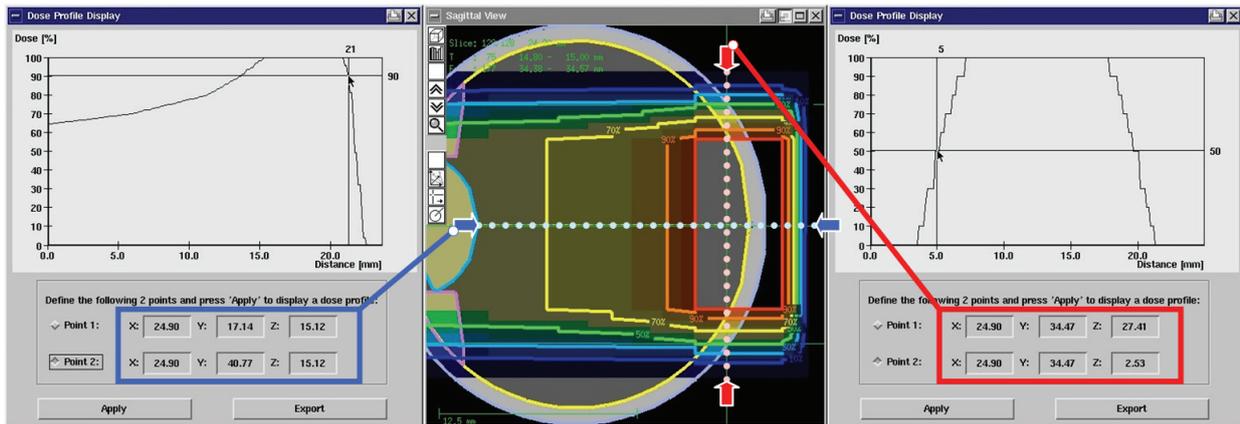


Abbildung 15. Feststellung der Dosisreferenzprofile im Rahmen der Abnahmeprüfung zur Visualisierung der Bezugsdosisgrößen im Basisdatensatz von OCTOPUS. Mithilfe des Visualisierungsverfahrens kann der Inhalt des Basisdatensatzes in spätere Konstanzprüfungen des Therapieplanungssystems nach den Regeln der Technik [49] einbezogen werden.

### **4.3. Qualität der Bestrahlungsplanung**

#### **4.3.1. Verwendung computertomographischer Bilddaten für die Augenmodellierung**

Zu acht verschiedenen Bestrahlungsplanungen, die im laufenden Therapiebetrieb mit dem traditionellen EYEPLAN angefertigt worden waren, wurden für Studienzwecke vollwertige Planungsalternativen mit OCTOPUS erstellt. Die im Röntgenbild lokalisierten und in beide Bestrahlungsplanungsprogramme importieren Clipkoordinaten glichen bis auf eine Restabweichung von 0,2 bis 0,3 mm (entspricht der auf Eins normierten Fitgüte) den im CT-Bild erkannten Markerpositionen. Diese mittlere Abweichung ist identisch mit dem Erwartungswert der Objektauflösung in beiden Aufnahmeverfahren, sodass insgesamt von der Ununterscheidbarkeit der Clipanordnungen in den jeweiligen Vergleichsplänen ausgegangen werden konnte.

Gemessen daran fiel der Clipfit an das EYEPLAN-Augenmodell mit einer mittleren Anpassungsgüte von 2,4 (entspricht einem radiären Clipversatz von 0,4 bis 0,5 mm) erkennbar schlechter aus als der Clipfit in Bezug auf das in allen drei Raumrichtungen angepasste Augenmodell in OCTOPUS (mittlere Fitgüte 1,5 bzw. mittlerer Versatz 0,3 mm;  $P = 0,055$ ), der sich kaum vom Normwert unterschied. Da jedoch die Augen- und Clipmodellierung bei der ursprünglichen EYEPLAN-Bestrahlungsplanung CT-gestützt erfolgt war, konnte zumindest in der Tumorumgebung eine bessere lokale Anpassung erreicht werden. Durch Nichtberücksichtigung des jeweils peripheren vierten Clips verbesserte sich die Fitgüte der anderen drei tumornahen Clips in EYEPLAN auf den Wert von 0,2 bis 0,3 in Übereinstimmung mit der Zielvorgabe.

Die im CT-Bild gemessenen axialen Augenlängen variierten zwischen 21,3 mm und 23,9 mm. Die äquatoriale Verbreiterung betrug im Mittel aller Planungsfälle 7 % (4-10 %). Für die Augenmodellierung in OCTOPUS wurden diese Abmessungen praktisch unverändert übernommen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung der Differenz: axial  $0,0 \pm 0,2$  mm, äquatorial  $+0,4 \pm 0,4$  mm), woraus bereits eine in allen Schichten zufriedenstellende Modellanpassung an die individuelle Augenform resultierte. Die tumornahe Anpassung des starren Augenmodells in EYEPLAN erforderte dagegen eine von den Messwerten stärker abweichende Dimensionierung (axial  $+0,2 \pm 0,3$  mm;  $P = 0,054$ ; äquatorial  $-1,2 \pm 0,5$  mm;  $P < 0,001$ ) und zudem eine kompensatorische Verschiebung des gesamten Modellbulbus um durchschnittlich 0,9 mm (0,0-2,5 mm) gegen seine Clipumgebung.

Wenn – wie für die traditionelle Bestrahlungsplanung mit EYEPLAN typisch – die axiale Augenlänge allein aus Ultraschallmessungen bestimmt wird und keine ergänzende Information über die Querlänge zur Verfügung steht, müssen sich Positionierung und ggf. Größenjustierung des Augenmodells auf den rechnerischen Fit in die vorgegebene Clipumgebung stützen, was wahlweise unter Beibehaltung der gemessenen Augenlänge oder Größenvariation des Modells innerhalb eines vorgewählten Suchbereichs erfolgen kann. Zwar wichen die mit Ultraschall bestimmten Augenlängen (Bereich 21,6-24,2 mm), die im ersten Fall direkt in das Augenmodell von EYEPLAN übernommen worden wären, von den CT-Messwerten nur in geringem Maße ab ( $-0,2 \pm 0,4$  mm). Doch die Unterschätzung der Augenbreite in allen Modellen um mehr als einen Millimeter hätte zu einer unzureichenden Anpassung an die Clipumgebung geführt (4-Clipfit: mittlere Fitgüte 3,0). Im zweiten Fall wäre die freie Variation der Augenlänge im Modell geeignet, den Clipfit signifikant zu verbessern (Variationslänge max. 2,0 mm: Fitgüte 0,1 bzw. Versatz  $<0,1$  mm;  $P = 0,004$ ). Dies ginge allerdings damit einher, dass die im Modell verwirklichten Augenlängen (22,6-25,2 mm) deutlich von den vorgegebenen Messwerten abweichen ( $+1,1 \pm 0,4$  mm,  $P < 0,001$ ,  $R = 0,92$ ). Die mittleren Abstände der Bulbusmittelpunkte in beiden Grenzfällen (traditionelle Verfahren) zum Schwerpunkt des im Bestrahlungsplan tatsächlich verwendeten, lokal optimierten Augenmodells (CT-gestütztes Verfahren) betrugen 1,2 mm (0,1-3,6 mm) beim Clipfit mit fester Augenlänge und 0,7 mm (0,2-1,6 mm) beim Clipfit mit Augenlängen-anpassung. Die Präzision der Positionierung des Modellbulbus in Bezug auf die Clipkoordinaten wurde somit aus der Verrückung der Bulbusmittelpunkte relativ zueinander und im Durchschnitt aller drei EYEPLAN-Verfahren mit 1,1 mm (95 %-Schwankungsbreite 2,4 mm) abgeschätzt. Ein Beispiel für die Positionierungsunsicherheit ist rechts in Abbildung 17 gezeigt.

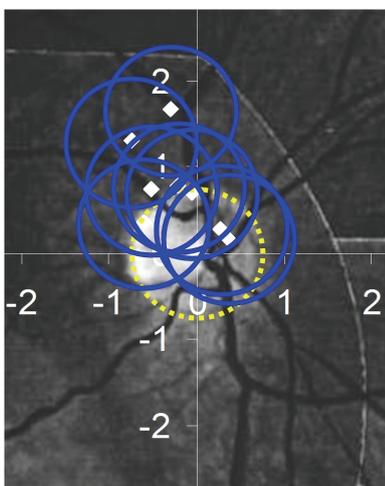


Abbildung 16. Position der Modellpapille in EYEPLAN (blaue Kreise) relativ zur anatomischen Lage im CT (entspricht Modellstruktur in OCTOPUS: gelber Referenzkreis). Die Papillen aus OCTOPUS sind aus Anschauungsgründen willkürlich im Pol einer Fundusaufnahme zusammengelegt, wobei die Lateralverschiebung auf Höhe der Retina durch die horizontale Achse und die kranio-kaudale Verschiebung durch die vertikale Achse angezeigt werden. Kreisdurchmesser ist gleich einem Papillendurchmesser (1,5 mm).

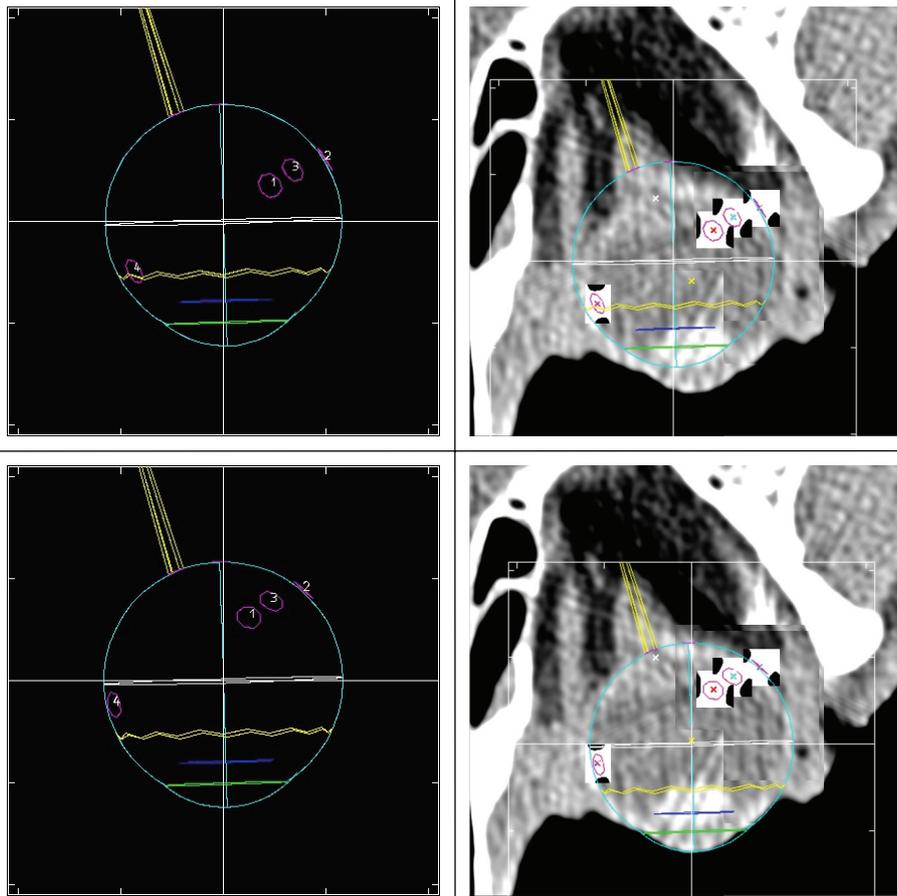


Abbildung 17. Beispielhafte Augenmodellierung in EYEPLAN nach traditionellem Clipfit ohne (oberes Bildpaar) und nach manueller Modellkorrektur mit Anpassung der Augenlänge (unteres Bildpaar) auf Grundlage des CT-Zentralschichtbildes aus Planungsfall Nr. 2. Die manuelle Korrektur zielte vorrangig auf lokale Deckungsgleichheit des Augenmodells mit dem CT-Abbild im Tumorausbreitungsgebiet, im polnahen Bereich und in der vorgesehenen Strahleintrittsfläche ab.

Der Lagevergleich der Polstrukturen in EYEPLAN und OCTOPUS bei übereinstimmenden Clippositionen ergab eine verbliebene Fehlanpassung der Modellpapille und -fovea von im Mittel 0,9 mm (0,4-1,7 mm) bzw. 0,8 mm (0,3-1,6 mm). Während die Modellstruktur „Nerve“ mit seinen Kindstrukturen „Disc“ und „Fovea“ in OCTOPUS frei beweglich ist und direkt an die im CT-Würfel gut extrahierbare anatomische Struktur angebunden werden konnte, ließ das starre Augenmodell in EYEPLAN trotz CT-gestützter Modellierung eine Rekonstruktion der Pollage präziser als 0,4 mm (95 %-Schwankungsbreite 1,2 mm) nicht zu. Die linksseitige Abbildung 16 illustriert für alle Planungsfälle die geographische Versetzung am Beispiel der Modellpapille.

Sieben Tumoren befanden sich in zentraler (Basisrandabstand zur Fovea oder Papille bis zwei Papillendurchmesser) und ein Tumor in peripherer Lage. Insbesondere in ersteren Fällen mussten sich die Planer bei der Rekonstruktion der Tumorbasis neben den Positionen der tumornahen Clips auch an den Polstrukturen orientieren, sodass deren Lageunsicherheit in EYEPLAN die Lage des Zielvolumens unmittelbar beeinflusste. In Verbindung mit einer regional verzerrten Darstellung des Fundusdiagramms, die hauptsächlich durch die Bulbusfehlanpassung in EYEPLAN bedingt war, erreichte die Rekonstruktion der Tumorschwerpunkte eine Präzision von 0,7 mm (95 %-Schwankungsbreite 1,0 mm) bei angenommener Korrektheit der Zielvolumendarstellung in OCTOPUS. Dagegen erzielte die alternative Bestrahlungsplanung mit OCTOPUS einen leichten Rückgang der konservativen Zielvolumenüberschätzung (EYEPLAN: 109 %, OCTOPUS: 105 %;  $P = 0,20$ ,  $R = 0,81$ ), wobei das klinische Volumen des Tumors zugrundegelegt wurde.

Anhand von Planausfertigungen von OCTOPUS und EYEPLAN, in denen die Patientenpositionierung durch übereinstimmende Zielkoordinaten der Clips in den Röntgenprojektionsdateien und einen aneinander angeglichenen Gebrauch von Keilfiltern vorgenommen wurde, konnten die jeweiligen Feldgrößen und Blendenkonturen direkt miteinander verglichen werden. Die Blendenfläche in OCTOPUS war graduell kleiner und nahm im Mittel 95 % (77-108 %,  $P = 0,40$ ,  $R = 0,93$ ) der von EYEPLAN berechneten Blendenfläche ein, was mit dem in diesem Maße verringerten Zielvolumen korrespondierte. Die mittlere Isozentrumsverschiebung betrug 0,8 mm (0,3-1,8 mm) ohne erkennbare Vorzugsrichtung in Entsprechung der erreichbaren Präzision bei der Rekonstruktion der Tumorschwerpunkte (95 %-Schwankungsbreite 1,6 mm). Die Reichweite des fiktiven Protonenstrahls war in OCTOPUS um durchschnittlich 0,5 mm (Präzision 0,7 mm, 95 %-Schwankungsbreite 2,3 mm) verlängert, was einerseits durch die insgesamt kleineren Bulbusdurchmesser in EYEPLAN mit folglich unterschätzter Gewebetiefe bedingt war. Ein anderer Grund konnte auch eine bewusst hingenommene Überschätzung der Bulbusgröße während der Anpassung des Modellauges an das CT-Bild gewesen sein, wodurch sich die Reichweite in OCTOPUS nochmals um den Wert der räumlichen Bildauflösung (ca. 0,3 mm) erhöhen konnte. Bei der Modulationstiefe – dem maximalen Durchmesser der Planungs-Zielvolumina in Einstrahlrichtung – trat im Mittel kein Unterschied auf ( $<0,1$  mm; Präzision 0,7 mm, 95 %-Schwankungsbreite 2,8 mm).

Aufgrund der veränderten Lage und Größe der Zielvolumina wurde im Zuge der OCTOPUS-Alternativplanung sowohl der Einsatz von Keilen im Strahlengang neu bewertet (Änderung der

Keilgröße bzw. Hinzufügung von Keilen in fünf Fällen) als auch die Fixierlichtstellung optimiert (alle Fälle; Korrekturwerte: polar bis  $11^\circ$ , Drehtisch bis  $41^\circ$ ), um eine für den Patienten günstigere Dosisverteilung zu errechnen. Ein Vergleich der Blendenöffnungen war nach diesen gezielten Planänderungen nicht sinnvoll, allerdings konnte eine Verringerung der Reichweite in zwei Planungsfällen (Nr. 6: um 0,4 mm, Nr. 8: um 2,8 mm) und der Modulationstiefe in vier Fällen (Nr. 1 und 6: um 0,4 mm, Nr. 6: um 2,3 mm, Nr. 8: um 2,8 mm) festgestellt werden. In einem Fall (Nr. 7) führte eine in OCTOPUS geänderte Blickrichtungsvorgabe nach deutlicher Verkleinerung des anterioren Tumoranteils im Modell zwar zu einer Erhöhung sowohl der Reichweite als auch der Modulationstiefe um jeweils 1,6 mm, jedoch auch um eine Verringerung der mittleren Nervdosis um 10 %, was gleichbedeutend mit der Verringerung der mittleren bestrahlten Nervlänge um einen Millimeter ist. In einem weiteren Fall (Nr. 2) wurde in OCTOPUS die anteriore Tumorbasis erweitert und die Modulationstiefe bei gleichbleibender Reichweite um 1,8 mm erhöht, ohne dass sich dies messbar auf die Dosisverteilung der Risikoorgane auswirkte.

Die Planungsalternative wies in vier Fällen (Nr. 1, 3, 4 und 8; Abbildung 18) eine bessere Abgrenzung der polnahen Risikostrukturen vom Feldrand bei Verringerung der Papillen- und/oder Makuladosis gegenüber dem Bestrahlungsplan auf. In einem Fall (Nr. 6) ergab die Dosisberech-

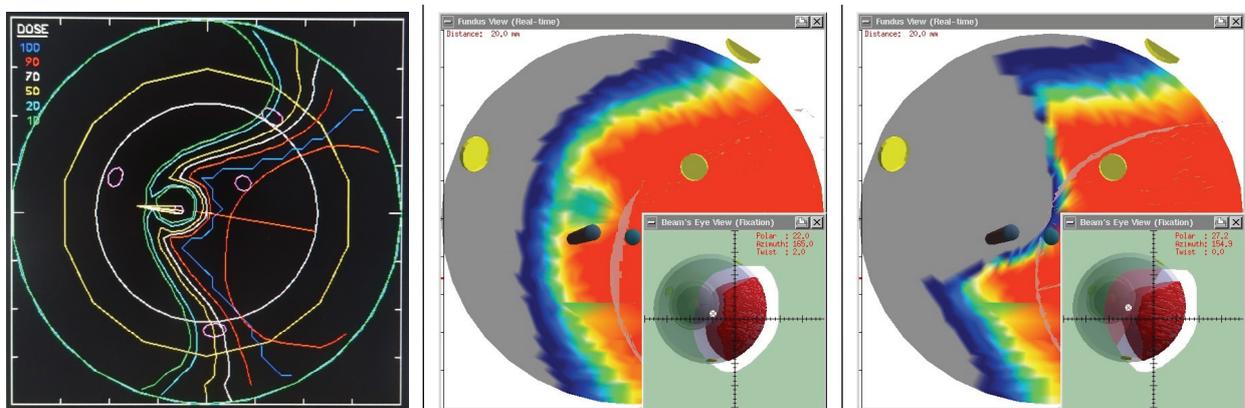


Abbildung 18. Senkung der polnahen Dosis durch Alternativplanung mit OCTOPUS. Links: Im regulären Bestrahlungsplan zu Fall Nr. 8 wurde das Auge derart positioniert, dass die Papille in einem dosisfreien Hof liegt. Mitte: dieselbe Strahlführung nach unveränderter Übernahme des Zielvolumens und der Augenstellung in das OCTOPUS-Computermodell. Tatsächlich befindet sich die Papille tiefer im Hochdosisbereich am unteren Rand der Dosiskante. Rechts: Isodosenbild nach Überprüfung der Zielvolumendefinition und Optimierung der Dosisverteilung im Alternativplan. Der papillennahe Bereich und das makulopapilläre Bündel sind sicher dosisfrei.

nung im OCTOPUS-Alternativplan eine geringfügige Erhöhung der Makula- und Papillendosis im unteren Dosisbereich bis 30 CGE, und drei Fälle zeigten keine relevante Änderung der Dosisangaben. Bei diesem Dosisvergleich wurde der mögliche Einfluss der geometrischen Modellanpassung gegenüber der ursprünglichen Planung bereits berücksichtigt.

#### **4.3.2. Verwendung kernspintomographischer Bilddaten für die Zielvolumendarstellung**

Die Ergebnisse des Planvergleichs zwischen EYEPLAN (CT-gestützt) und OCTOPUS (MRT-basiert) in zehn konsekutiven Fallbeispielen mit durchgeführter MRT-Bildgebung des Auges sind in Marnitz et al. [58] publiziert und in Tabelle 14 zusammengefasst.

Größe der Zielvolumina (Abschnitt „Results“ der Publikation, erster und zweiter Absatz)

Das mittlere klinische Zielvolumen nach Tumorrekonstruktion in EYEPLAN war mit  $1.200 \pm 660 \text{ mm}^3$  (Spanne  $130\text{-}2.120 \text{ mm}^3$ ) um den Faktor 1,4 bis 2,2 größer als das aus Ultraschallmessungen der Prominenz und der Basisabmessung berechnete Tumolvolumen von im Mittel  $540 \pm 350 \text{ mm}^3$  ( $70\text{-}1.050 \text{ mm}^3$ ; erster Untersucher) bis  $850 \pm 570 \text{ mm}^3$  ( $90\text{-}1.590 \text{ mm}^3$ ; zweiter Untersucher). Indem  $T_1$ - und  $T_2$ -gewichtete MRT-Bildsequenzen für die Zielvolumendarstellung mit OCTOPUS genutzt wurden, verringerte sich das mittlere Zielvolumen auf  $820 \pm 560 \text{ mm}^3$  ( $60\text{-}1.700 \text{ mm}^3$ ;  $T_1$ -Wichtung) bzw.  $570 \pm 390 \text{ mm}^3$  ( $60\text{-}1.240 \text{ mm}^3$ ;  $T_2$ -Wichtung). Obwohl im  $T_1$ -gewichteten Bild segmentale Erweiterungen des Zielvolumens gegenüber dem EYEPLAN-Referenzplan wegen Signalerhöhung in der am Tumor anliegenden Linse in einem Fall (Nr. 2) und regionaler Ununterscheidbarkeit von Tumorgewebe und Netzhautablösung mit Flüssigkeitsansammlung in einem zweiten Fall (Nr. 9) erforderlich waren, führte die schichtweise Zielvolumenkonturierung in OCTOPUS sogar in jedem Einzelfall zu einer Angleichung des klinischen Zielvolumens an das aus Ultraschallmessungen bestimmte Tumolvolumen. Im Vergleich zu EYEPLAN konnte das klinische Zielvolumen in OCTOPUS durchschnittlich um den Faktor  $1,7 \pm 0,4$  ( $T_1$ ;  $P = 0,002$ ,  $R = 0,92$ ) bzw.  $2,2 \pm 0,5$  ( $T_2$ ;  $P = 0,001$ ,  $R = 0,92$ ) vermindert werden, ohne die planerische Sicherheit zu beeinträchtigen.

Größe der Blendenöffnung (Abschnitt „Results“ der Publikation, dritter Absatz)

Die Blendenfläche nach EYEPLAN betrug im Mittel  $273 \pm 59 \text{ mm}^2$  ( $143\text{-}357 \text{ mm}^2$ ). Durch die Alternativplanung mit OCTOPUS verringerte sich die mittlere Blendenfläche leicht auf

Nr.	Klinisches Tumorstadium	Zielvolumen aus Bestrahlungsplanung			Blendenfläche aus Bestrahlungsplanung		
		EYEPLAN	OCTOPUS mit T <sub>1</sub> -/T <sub>2</sub> -Bild	Reduktionsfaktor zum T <sub>1</sub> -/T <sub>2</sub> -Bild	EYEPLAN	OCTOPUS mit T <sub>1</sub> -/T <sub>2</sub> -Bild	Reduktionsfaktor zum T <sub>1</sub> -/T <sub>2</sub> -Bild
1	840 bis 1.490 mm <sup>3</sup>	1.440 mm <sup>3</sup>	1.050/850 mm <sup>3</sup>	1,4/1,7	248 mm <sup>2</sup>	250/241 mm <sup>2</sup>	1,0/1,0
2	930 bis 1.170 mm <sup>3</sup>	1.790 mm <sup>3</sup>	1.700/620 mm <sup>3</sup>	1,1/2,9	357 mm <sup>2</sup>	379/260 mm <sup>2</sup>	0,9/1,4
3	80 bis 90 mm <sup>3</sup>	880 mm <sup>3</sup>	470/370 mm <sup>3</sup>	1,9/2,4	247 mm <sup>2</sup>	226/222 mm <sup>2</sup>	1,1/1,1
4	70 bis 110 mm <sup>3</sup>	130 mm <sup>3</sup>	60/60 mm <sup>3</sup>	2,2/2,3	143 mm <sup>2</sup>	110/106 mm <sup>2</sup>	1,3/1,3
5	590 bis 850 mm <sup>3</sup>	1.170 mm <sup>3</sup>	580 mm <sup>3</sup> /-	2,0/-	301 mm <sup>2</sup>	281 mm <sup>2</sup> /-	1,1/-
6	130 mm <sup>3</sup>	210 mm <sup>3</sup>	180/100 mm <sup>3</sup>	1,2/2,1	279 mm <sup>2</sup>	131/109 mm <sup>2</sup>	2,1/2,6
7	660 bis 990 mm <sup>3</sup>	1.590 mm <sup>3</sup>	750/530 mm <sup>3</sup>	2,1/3,0	354 mm <sup>2</sup>	323/255 mm <sup>2</sup>	1,1/1,4
8	760 bis 1.590 mm <sup>3</sup>	2.120 mm <sup>3</sup>	1.430/1.240 mm <sup>3</sup>	1,5/1,7	295 mm <sup>2</sup>	305/265 mm <sup>2</sup>	1,0/1,1
9	1.050 bis 1.500 mm <sup>3</sup>	1.890 mm <sup>3</sup>	1.580/1.100 mm <sup>3</sup>	1,2/1,7	278 mm <sup>2</sup>	301/257 mm <sup>2</sup>	0,9/1,1
10	320 bis 600 mm <sup>3</sup>	730 mm <sup>3</sup>	390/320 mm <sup>3</sup>	1,9/2,3	231 mm <sup>2</sup>	187/158 mm <sup>2</sup>	1,2/1,5
Fälle	Mittelwert ± Standardabweichung						
1-10	540 ± 350 bis 850 ± 570 mm <sup>3</sup>	1.200 ± 660 mm <sup>3</sup>	820 ± 560/ 570 ± 390 mm <sup>3</sup>	1,7 ± 0,4/ 2,2 ± 0,5	273 ± 59 mm <sup>2</sup>	250 ± 82/ 208 ± 62 mm <sup>2</sup>	1,2 ± 0,3/ 1,4 ± 0,5

Tabelle 14. Vergleich klinischer Zielvolumina und Blendenflächen zwischen herkömmlicher Bestrahlungsplanung mit EYEPLAN und MRT-basierter Alternativplanung mit OCTOPUS. (Daten entnommen aus Tab. 1 und 2 in [58].)

$250 \pm 82 \text{ mm}^2$  (110-379  $\text{mm}^2$ ;  $T_1$ ) bzw.  $208 \pm 62 \text{ mm}^2$  (106-265  $\text{mm}^2$ ;  $T_2$ ). Im Einzelvergleich waren sechs ( $T_1$ ) bzw. acht Blendenöffnungen ( $T_2$ ) aus OCTOPUS kleiner als in EYEPLAN, zwei ( $T_1$ ) bzw. eine OCTOPUS-Blende ( $T_2$ ) waren von gleicher Größe wie die jeweiligen Blenden in EYEPLAN, und in den beiden Fällen nach Zielvolumenerweiterung war die Blendenfläche in OCTOPUS um 6 % (Nr. 2) und 8 % (Nr. 9; bd.:  $T_1$ -Wichtung) gegenüber EYEPLAN vergrößert. Im Durchschnitt aller Alternativplanungen mit OCTOPUS auf Basis der  $T_1$ -gewichteten MRT-Bilddatensätze ergab sich eine Reduktion der Blendenfläche gegenüber den EYEPLAN-Referenzplänen um den Faktor  $1,2 \pm 0,3$  ( $P = 0,16$ ,  $R = 0,83$ ). Die Bestrahlungsplanung auf Grundlage der  $T_2$ -gewichteten Bilder führte zu einer Flächenreduktion um den Faktor  $1,4 \pm 0,5$  ( $P = 0,008$ ,  $R = 0,68$ ).

### 4.3.3. Qualitätssichernde Maßnahmen

Nach Vollendung der letzten Projektetappe, bei der die Eigenentwicklung eines zeitgemäßen Bestrahlungsplanungsprogramms in Kooperation mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg auch für den Einsatz in der Augentumorthherapie befähigt wurde, gaben schließlich beide Projektpartner am 29. Mai 2006 ihr Einverständnis zur klinischen Nutzung von OCTOPUS am Standort der Berliner Therapieeinrichtung. Mit auslaufender Kooperation wurde ein Technischer Bericht [60] mit ausführlicher textlicher und bebildeter Dokumentation des Aufbaus und der Funktionsweise des Programms nach neuestem Stand verfasst. Der Bericht stellte erstmals einen Vergleich mit dem etablierten Planungsstandard EYEPLAN hinsichtlich technischer Gemeinsamkeiten und Unterschiede her und ist zugleich offizielles Begleitdokument zum Bestrahlungsplanungsprogramm OCTOPUS im Sinne der DIN 6814 Teil 16 [70].

Während der Pilotphase wurden die Medizinphysiker und Strahlentherapeuten praxisbegleitend durch interne Schulungen mit den neuen Planungstechniken, insbesondere der MRT-basierten Bestrahlungsplanung, vertraut gemacht. Mit Herausgabe der endgültigen Programmfassung wurde die bestehende Schriftensammlung über die Bestrahlungsplanung mit OCTOPUS neugefasst und durch thematisch vertiefende Arbeitsmaterialien (zu: Iristumor, Bildregistrierung und Tumorkonturierung) und Beschreibungen der Zusatzmodule (Datenverwaltung, Plandokumentation) ergänzt [63]. Letztere wurden durch eine beigeordnete Schrift über die Dokumentation der Bestrahlungsplanung mit OCTOPUS vervollständigt, in der die Aspekte Messwerttabellierung und Ergebnissicherung wegen ihrer gleichzeitigen Bedeutung für die elektronische Patientenakte eingehend behandelt werden [71]. Zur Vorsortierung der Ausgabedateien für die Planfertigstel-

lung und des Bildmaterials für die Verlaufsdokumentation wurde die Struktur der elektronischen Patientenakte an die Datentransfers zur Therapieeinheit und zum Archivknoten angepasst.

Für die Augentumortherapie am Helmholtz-Zentrum Berlin wurde gemeinsam mit den Kliniken für Strahlentherapie und Augenheilkunde an der Charité eine Standardisierte Arbeitsanweisung erstellt, die von der Indikationsstellung für die Therapie bis zur Nachsorge der Patienten alle therapiebegleitenden Aspekte umfasst [72]. In ihr wurden auch die planungsbezogenen Neuerungen hinsichtlich der Bildgebung mit CT und MRT, des Datentransfers zwischen den Einrichtungen und der Bestrahlungsplanung mit OCTOPUS eingebracht. Zur praktischen Umsetzung der Qualitätsanforderungen aus dieser Arbeitsanweisung wurden Checklisten entworfen, die der individuellen Patientenakte zugeordnet werden und im Routinebetrieb dem Bearbeiter bzw. der gegenlesenden Partei eine rasche und vollständige Übersicht über den laufenden Stand der Therapievorbereitung zu jedem Einzelfall geben.

Die ersten Monate der Nutzung des neuen Therapieplanungssystems waren besonders auch der Eingewöhnung ärztlicher Kollegen der Augenklinik in die bildorientierte Bestrahlungsplanung gewidmet, was ihnen half, die Feinheiten der Planung verstehen zu lernen und ihren Einfluss auf die individuelle Therapie zu bewerten. Ihre Vorschläge zur Verbesserung von Präsentationsform und -umfang der Bestrahlungspläne wurden konsequent umgesetzt. So wurden in die Planberichte zusätzliche Ansichten zu allen wesentlichen Schritten der Modellrekonstruktion eingefügt, die aus Anschauungsgründen in das vorhandene klinische Bildmaterial eingebettet wurden. Mit angeglichenem Wissensstand hinsichtlich der Planungsverfahren zum Ende der Pilotphase erübrigte sich die Notwendigkeit der weiteren Eingewöhnung, und bei der Plandokumentation wurde zum ursprünglichen, von Bestrahlungsplanungen mit EYEPLAN gewohnten Umfang zurückgekehrt.

Zwei Jahre lang blieb das EYEPLAN-gebundene Planungssystem mitsamt seinen peripheren Installationen als Ersatzlösung für den Behelfsfall einsatzbereit, ohne dass jedoch eine Situation eintrat, die einen erneuten Wechsel auf das alte System erfordert hätte. Demnach wurde EYEPLAN aus dem Servernetz entfernt und OCTOPUS als alleiniges Planungssystem ab dem Jahr 2009 etabliert, was bei der jährlichen Sachverständigenprüfung nach § 66 Strahlenschutzverordnung anerkannt wurde [73]. Die konstante Überwachung der Systemeigenschaften in arbeitstäglichen bis jährlichen Wiederholungszeiträumen nach DIN 6873 Teil 5 [49] wurde auch für die Folgejahre bescheinigt.

Die Prüfung der Qualitätssicherung in der Strahlentherapie nach § 83 Strahlenschutzverordnung in Zwei- bis Vier-Jahresintervallen ergab, dass die Bestrahlungsplanung alle Vorgaben der DIN 6827 Teil 1 [50] hinsichtlich der Festlegung und Protokollierung ihrer Merkmale erfüllt und frei von Beanstandungen war. In der abschließenden Gesamtbewertung der Prüfungen durch die Ärztliche Stelle zur Qualitätssicherung in der Strahlentherapie wurde festgestellt, dass die Berliner Protonentherapie im physikalisch-technischen wie auch im medizinisch-strahlentherapeutischen Bereich sorgfältig und kompetent erfolgte [74].

## 5. Diskussion

Protonentherapie hat den Anspruch, eine leistungsfähige Präzisionsstrahlentherapie zu sein. Im Vergleich zu anderen, therapeutisch häufiger genutzten Strahlungsarten wie Photonen- oder Elektronenstrahlen zeichnet sich der Protonenstrahl durch hohe Dosisgradienten an den Feldrändern aus. Aus physikalischer Sicht bieten Protonenstrahlen den Vorteil einer hohen Selektivität bei weitgehend verminderter Integraldosis im umliegenden Normalgewebe [75]. Die Anwendung hochenergetischer Protonen für die Bestrahlung von Augentumoren hat eine jahrzehntelange Tradition und ist außerhalb Deutschlands derzeit in neun weiteren spezialisierten Bestrahlungseinrichtungen in Europa und Nordamerika verfügbar. Das eigens zum Zweck der Augentumorthherapie entwickelte Bestrahlungsplanungsprogramm EYEPLAN wird seit seiner Einführung vor 40 Jahren noch immer von den meisten Zentren für die Therapieplanung verwendet. Heute sind die Versionen 3.x für Personal Computer weit in der Gemeinschaft der Protonentherapieeinrichtungen verbreitet und offiziell in acht der spezialisierten Fremdeinrichtungen im klinischen Einsatz [10]. Das Instytut Fizyki Jądrowej Kraków nutzt seit 2011 das kommerzielle Programm ECLIPSE OCULAR PROTON PLANNING von Varian, das – auch optisch – auf die EYEPLAN-Programmfassung des Paul-Scherrer-Instituts aufbaut und über eine Dosisberechnungsoption mit Nadelstrahlen verfügt [76, 77].

Die vorliegende Arbeit handelt von der Einführung eines Therapieplanungssystems für die Protonentherapie von Augentumoren in die klinische Routine. Sie enthält einen entwicklungs- und prüftechnischen Teil sowie einen methodisch-wissenschaftlichen Teil. Im Folgenden werden Eigenschaften und Funktionsweisen der Eigenentwicklung OCTOPUS, Ergebnisse der Vorlauf-tests und der Abnahmeprüfung, Ergebnisse der Planvergleiche mit dem Planungsstandard EYEPLAN im Rahmen von Studien, unsere Erfahrungen mit dem klinischen Einsatz von OCTOPUS und Verbesserungsvorschläge für zukünftige Anwendungen besprochen.

Stand der Technik – Weiterentwicklung und Abnahmeprüfung eines auf bildgebende Verfahren basierenden Bestrahlungsplanungsprogramms und seiner Hardware- und Software-Komponenten

Mit der Eigenentwicklung des bildbasierten Bestrahlungsplanungsprogramms OCTOPUS haben wir die Brücke zwischen traditioneller Augentumorthherapie und moderner Therapieplanung geschlagen. Das in gemeinsamer Arbeit mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg geschaffene Programm kann CT- und MRT-Bilddatensätze sowie Augenhintergrundfotografien

verarbeiten und einzeln oder in Kombination miteinander und mit ausgewählten Modellansichten grafisch darstellen. OCTOPUS liefert zugleich die technische Plattform dafür, jedwedes Modellobjekt ausgehend von seiner Grundbeschaffenheit neu zu formen, im Raum zu drehen und zu positionieren, ohne die Struktur aus der Einheit des Augenmodells abzulösen. Die aus bildgebenden Verfahren gewonnenen Informationen über die Geometrie des Auges und seiner Anhangsgebilde, die Position der Tantalmarker und das Tumolvolumen können nun in ein geschlossenes Computermodell, das unter ständiger Sichtkontrolle des Arztes oder Medizinphysikers während der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung individualisiert werden kann, einfließen. Nach Festlegen der Bestrahlungsparameter wird die Dosisverteilung direkt in den Modell- und Bildansichten angezeigt. Beim Durchrollen der jeweiligen Schnittebenen kann der Betrachter Isodosenverläufe räumlich erfassen. Die Dosisanzeige wird bei Änderungen dosisrelevanter Einstellungen selbsttätig und in Echtzeit aktualisiert. Der Planungsvorgang wird durch Erstellen von Berichtsseiten, deren Ausführung sich an das von EYEPLAN gewohnte Erscheinungsbild eines Planberichts anlehnt, dokumentiert.

Während der Bestrahlungsplanung hat der Medizinphysiker die Möglichkeit, planungsrelevante Geometrieparameter des Computermodells in eine Sekundärdatei zu übertragen und, bevor er das Modell fixiert, sich der Übereinstimmung der Plandaten mit den klinischen Messwerten zu vergewissern bzw. Korrekturvorschläge aus der Parameterdatei zu empfangen und im Bestrahlungsplan umzusetzen. Die programmgestützte Datenerfassung und -prüfung außerhalb von OCTOPUS, die früher mit Papier und Stift durchgeführt wurde und nunmehr durch das externe Modul teilautomatisiert ist, dient uns heute sowohl der planerischen Absicherung im Routinebetrieb als auch der Führung einer elektronischen Patientenakte für Dokumentationszwecke und zur späteren Überprüfung des Behandlungserfolgs in Nachbeobachtungsanalysen, was fester Bestandteil des laufenden Qualitätssicherungsprogramms für die Augentumorthérapie ist [72]. Das Rechensystem unserer Bestrahlungseinrichtung kann die physikalischen Einstellgrößen für die Strahlentherapie von der Datenausgabeseite der neuen Planungssoftware abgreifen. Durch stärkere Vernetzung der Hardware und Software konnte das Zusammenspiel aller Komponenten unseres Therapieplanungssystems verbessert werden.

Die Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten zum Kooperationsprojekt OCTOPUS begannen bereits Anfang 1997 und wurden in mehrere Aufgabenbereiche aufgeteilt, von denen die Bereiche Modellierung und die Dosisdarstellung federführend vom Heidelberger Projektpartner bearbeitet wurden. Ursprünglich war es beabsichtigt, das Programm im Rahmen eines öffentlich ge-

förderten und zeitlich auf drei Jahre befristeten nationalen Forschungsvorhabens zu entwerfen und mit einer auf die Erfordernisse der Augentumorthérapie zugeschnittenen Funktionalität auszustatten, um nach Abschluss der Entwicklungsarbeiten in der Berliner Therapieeinrichtung erprobt zu werden. Pfeiffer et al. schlossen ihre Arbeit in der Überzeugung ab, OCTOPUS mit der grundlegenden Funktionalität versehen und für die Verifikationsprüfung vorbereitet zu haben [44]. Bei ersten praktischen Anwendungen zeigte sich jedoch, dass dem Programm die Anbindung an die Anlagengeometrie unserer Therapieeinrichtung fehlte und weder seine Teile miteinander noch der Planungsablauf mit unserer Arbeitsweise harmonierten.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden daher umfangreiche Veränderungen in der Programmstruktur sowie dem Aufbau und den grundlegenden geometrischen Eigenschaften des Computermodells vorgenommen:

- Die Geometrie unserer Anlage und die korrekten Koordinatensysteme seiner Komponenten wurden einprogrammiert.
- Die Standardwerte und Variationsbreiten aller Objekte des Computermodells wurden den Vorgaben vom internationalen Planungsstandard EYEPLAN angeglichen.
- Hierarchie und Geometrie des Augenmodells wurden überarbeitet, um bruchfreie Objekt-oberflächen erzeugen und sinnvolle Manipulationen von Einzelstrukturen vornehmen zu können.
- Die Konstruktion des Fundusdiagramms wurde an das Prinzip der optischen Projektion des Augenhintergrundes durch eine kommerzielle Funduskamera angelehnt.
- In den Betriebsarten für die Modellierung sowie Planfestlegung wurden die Tumorrekonstruktion aus dem Fundusdiagramm sowie die Zielvolumen- und Felddarstellungen vollständig erneuert, um die von EYEPLAN gewohnten Erzeugungs- und Transformationsaktionen in den Planungsablauf zu integrieren.
- Programmhilfen zu Bewegungen des Augenmodells, zum Clipfit und zur Strahlführung wurden an die vom Planungsstandard bekannten Prozeduren angepasst.
- Die Programmoberfläche wurde insbesondere im Bereich der Einstellungsfenster zur Parametereingabe modifiziert.
- Für Prüfzwecke und Zwecke der Datenerfassung mit einem externen Modul wurde die Ausgabe von Augen-, Clip- und Planparametern in der Programmkonsole vervollständigt.

- Die Berechnung der physikalischen Einstellgrößen und ihre Dokumentation in den Plan-dateien und im Planbericht erfolgten nach dem Vorbild von EYEPLAN.

Parallel zur Konsolidierung von OCTOPUS wurden Vorbereitungen für den Eignungstest, der ein Jahr lang unter klinischen Bedingungen und Beteiligung der späteren Programmnutzer stattfand, getroffen. Es wurden Hilfsdateien für die Umrechnung und Vorausberechnung von Planpa-rametern zu Vergleichszwecken, ein gesonderter Server-Bereich mit Ordnerstrukturen für die Ablage der Planungsergebnisse und eine speziell auf die Vergleichsplanung zugeschnittene Ver-fahrensanleitung bereitgestellt. Die beteiligten Medizinphysiker und Strahlentherapeuten der Berliner Therapieeinrichtung wurden in der Handhabung der Software einzeln und in der Gruppe geschult. In dieser Frühphase der Erprobung wurden funktionelle Verbesserungen aus der Grup-pe angeregt, die in eine überarbeitete Programmspezifikation eingingen und in einer Aufbauver-sion von OCTOPUS umgesetzt wurden. So gingen wesentliche Softwareänderungen rechtzeitig vor Prüfungsbeginn in den praktischen Prüfungsablauf ein. Umgekehrt konnten von den Testper-sonen identifizierte Nutzungsprobleme kurzfristig im Programm behoben werden, wodurch die eingebrachten Verbesserungen einer umgehenden Nachprüfung unterzogen werden konnten.

Dass die Weiterentwicklungs- und Prüfaktivitäten nun in einer Hand lagen, erwies sich nicht nur als Vorteil bei der organisatorischen Abstimmung, sondern war der Schlüssel für den Erfolg des gemeinsamen Bestrebens, das neue Therapieplanungssystem kliniktauglich zu machen. Die früh-zeitige Beteiligung der klinischen Partner der Charité ließ ihre Erfahrung mit ähnlichen Systeme-n und ihre Erwartungen hinsichtlich der Einsatzmöglichkeiten von OCTOPUS in die Pro-grammgestaltung einfließen. Dies beförderte die Akzeptanz des neuen Systems bei den für die Augentumorthherapie verantwortlichen Ärzten und schuf letztlich Vertrauen in die Handlungen der mit der physikalischen Bestrahlungsplanung betrauten Personen. Die Planer wiederum emp-fanden die mit dem bildbasierten Ansatz verknüpften planerischen Vorgehensweisen in OCTOPUS und die den Planungsfortschritt unterstützenden, teilautomatisierten Prozesse trotz ihrer Komplexität als Erleichterung gegenüber der zwar vereinfachten, aber in den Handlungs-möglichkeiten stark einschränkenden Funktionalität des traditionellen Planungssystems EYEPLAN. Die Beibehaltung des grundlegenden, von EYEPLAN gewohnten Planungsablaufs hingegen – 1. Augenmodellierung, 2. Clipregistrierung, 3. Tumorrekonstruktion, 4. Planfestle-gung und 5. Dosisbeurteilung – verlieh den Medizinphysikern die nötige Orientierung bei der an-fangs noch unbekanntem Programmbedienung, was sie schon nach kurzer Lernphase befähigte, bessere individuelle Planungsergebnisse zu erzielen.

Der Eignungstest erfüllte die Voraussetzungen zur Bewertung der Gebrauchstauglichkeit der Software auf Grundlage der Internationalen Normen ISO 13407 [54] und ISO 9241 Teil 11 [55]. Die Auswertung von 106 mit OCTOPUS bearbeiteten Planungsfällen schloss mit dem Gesamtergebnis, nach dem

- durchschnittlich 97 % der gestellten Aufgaben anforderungskonform erfüllt wurden,
- die Planung überwiegend mit vertretbarem Zeitaufwand von unter 2,3 h erfolgte und
- aus Anwendersicht 99 % der Planungsabschlüsse als zufriedenstellend bewertet wurden.

Das neue Therapieplanungssystem wurde vor seiner klinischen Erstverwendung durch eine gesonderte Prüfung auf Übereinstimmung von EYEPLAN-Planvorlagen mit OCTOPUS-Computermodellen nach geometrischer Anpassung in zehn repräsentativen Fallbeispielen gemäß Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“ [48] unter Berücksichtigung der DIN 6873 Teil 5 über die Konstanzprüfung von Qualitätsmerkmalen von Bestrahlungsplanungssystemen [49] und DIN 6827 Teil 1 über die Protokollierung bei der medizinischen Anwendung ionisierender Strahlen [50] validiert. Die Überprüfung der Standard-Pläne ergab eine mittlere Abweichung zwischen den Rechenergebnissen beider Programme von  $0,1 \pm 0,1$  mm für die Reichweiten und Modulationstiefen und von  $1,4 \pm 4,7$  mm<sup>2</sup> bzw.  $0,5 \pm 2,8$  % für die Öffnungsflächen der Feldblenden. Die Abweichungen der berechneten Fixierlichtstellungen und der Clip-Zielkoordinaten für die Patientenpositionierung lagen unterhalb der Anpassungsschwelle von 0,1 mm. Der Übereinstimmungsgrad der von OCTOPUS und EYEPLAN ausgegebenen Dosiswerte betrug mehr als 98 % in allen Fallbeispielen. Das gesamte Therapieplanungssystem einschließlich der Anbindung an das klinische Kontrollsystem der Bestrahlungseinrichtung am Helmholtz-Zentrum, insbesondere die Programmschnittstellen zu den Arbeitsstationen in den Therapie- und Werkstattbereichen, wurde durch doppelte Bestrahlungsplanung und anschließende Bewertung der physikalischen Einstellparameter und angefertigten Feldblenden verifiziert. Von den Medizinphysikern, Strahlentherapeuten und Augenärzten der Berliner Therapieeinrichtung wurde der gemeinsame Beschluss gefasst, OCTOPUS im klinischen Betrieb einzusetzen und die Verwendung von EYEPLAN für Planungszwecke schrittweise einzustellen.

Für die Inbetriebnahme von Therapieplanungssystemen schreibt die Richtlinie vor, dass die Standard-Pläne zusätzlich durch Dosismessungen zu verifizieren sind. Zum Zeitpunkt der Inbetriebnahme der Berliner Therapieeinrichtung wurde das Dosisberechnungsverfahren des Planungssystems EYEPLAN dosimetrisch verifiziert [35], und die arbeitstäglichen Dosimetrieverfahren wurden durch Teilnahme an internationalen Dosimetrievergleichen an das Protokoll der

International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) im ICRU-Bericht Nr. 59 angeschlossen [78]. Die Rechenverfahren und Dosisreferenzprofile von EYEPLAN wurden in die OCTOPUS-Software übernommen. Die Dosisberechnungen beider Programme stimmten mit einem zwei Prozentigen Fehler der Genauigkeit überein, und die Validität des neuen Planungssystems konnte im Rahmen der Übereinstimmungsprüfung bestätigt werden; somit erübrigte sich hier die explizite Verifikationsprüfung durch wiederholte Dosismessung.

Die Abnahmeprüfung von OCTOPUS wurde bis zur klinischen Erstverwendung in der Berliner Therapieeinrichtung im Mai 2006 weitgehend abgeschlossen. Demzufolge waren als Prüfgrundlage natürlicherweise nur die Regeln des Rechts und der Technik mit Ausgabedatum vor dem Prüfungsabschluss verfügbar. Abgesehen von den obenstehend aufgeführten Aspekten (a) Überprüfung der Funktionen und der erzielbaren Genauigkeit eines Computersystems zur Bestrahlungsplanung, (b) Verifikation von berechneten Bestrahlungsplänen durch Messung, (c) Einbeziehung in die laufenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung mittels Normenreihe DIN 6873 und (d) Dokumentationspflicht bei Patientenbestrahlungen enthielt die Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“ keine weiteren Regelungen oder Hinweise zu medizinisch genutzten bzw. für die Nutzung vorgesehenen Therapieplanungssystemen oder zu physikalischen Aspekten der Bestrahlungsplanung, die zweckdienlich gewesen wären, Merkmale und Umfang der Abnahmeprüfung solcher Systeme festzulegen [48]. Dies galt auch für die gesetzlichen Regelungen über Medizinprodukte einschließlich Software, die hauptsächlich auf Konformitätsprüfungen zum Zweck der CE-Kennzeichnung dieser Produkte und ihr Inverkehrbringen abzielten [79]. Es wurde der Begriff der In-Haus-Herstellung für Medizinprodukte eingeführt, die nur innerhalb der eigenen Einrichtung genutzt wurden. Hier war der Betreiber dem Hersteller gleichgestellt und ein Inverkehrbringen von Medizinprodukten außerhalb des Bereichs der Eigennutzung ausgeschlossen. Dies trifft jedoch in unserem Fall zu. Die ausschließliche Eigennutzung von OCTOPUS ist schon vertraglich und technisch bedingt: Vertraglich wurde mit dem Heidelberger Kooperationspartner vereinbart, die Software nur für den Eigenbedarf klinisch einzusetzen [47], und technisch sind die Anlagengeometrie der Berliner Therapieeinrichtung und die Basisdatensätze zu den anlagenspezifischen Dosisreferenzprofilen im Quelltext kodiert, was den klinischen Gebrauch der Software in Fremdeinrichtungen unmöglich macht [60]. Als In-Haus-Produkt fiel OCTOPUS unter die erleichterten Regelungen des Medizinproduktegesetzes, wonach ein CE-Konformitätsbewertungsverfahren nicht erforderlich war und lediglich grundlegende, sich aus den Rechtsvorschriften des Strahlenschutzes ergebende Anforderungen einzuhalten waren [80].

Die International Atomic Energy Agency (IAEA) ist eine internationale, unabhängige, autonome Organisation, die sich mit Fragen zur friedlichen Nutzung der Kernenergie befasst und darin die Vereinten Nationen und ihre Regierungen berät. Ihre Empfehlungen zu Aspekten der Sicherheit, Überwachung und Qualitätssicherung haben weltweit den höchsten Stellenwert und können als verbindlicher Stand von Wissenschaft und Technik angesehen werden. Der IAEA-Bericht TRS 430 ist der Abnahmeprüfung und Qualitätssicherung von rechnergebundenen Therapieplanungssystemen in der Strahlentherapie von Krebserkrankungen gewidmet und versteht sich als Leitfaden für Personen, die in ihrer Einrichtung mit der Inbetriebnahme und Qualitätssicherung von Planungssystemen betraut sind [81]. Genauigkeit und Fehlervermeidung nennt der Bericht als die beiden Leitmotive des Qualitätsmanagements in der Strahlentherapie. Konkret soll die Ungenauigkeit der Dosisbestimmung durch das Planungssystem die 3 %-Schwelle nicht überschreiten, und die vier Problembereiche Ausbildung, Nachprüfung, Dokumentation und Kommunikation sind als Hauptfehlerquellen in der Therapieplanung identifiziert worden. Die in dieser Arbeit vorgestellte Prüfmethodik der Vergleichsplanung anhand von verschiedenen, repräsentativen Auswahlen simulierter und tatsächlicher Behandlungsfälle erbrachte insgesamt eine ausgezeichnete Dosisübereinstimmung von OCTOPUS mit dem Planungsstandard EYEPLAN innerhalb einer Abweichung von nur 2 %. Weiterhin adressierte der langfristige und von allen künftigen OCTOPUS-Nutzern durchgeführte Betatest speziell die potentiellen Problembereiche, die der IAEA-Bericht aufführte, und setzte ihnen Schulungsmaßnahmen und praktisches Training, Ergebnisabsicherung durch doppelte Planung, Verfahrensbeschreibungen und Qualitätssicherungsprotokolle sowie teilnehmende Beobachtungen und Benutzerrückkopplungen entgegen.

Laut IAEA-Bericht sind folgende Faktoren und Maßnahmen geeignet, die klinische Einführung eines Therapieplanungssystems zu befördern [81]:

- Der Nutzer entwickelt ein eigenes Verständnis von den Möglichkeiten und Grenzen der Planungssoftware.
- Die Parameter der Therapieanlage und Messdaten zu Bezugsdosiswerten für die Dosisberechnung werden von der Software eingelesen oder in den Quelltext eingetragen.
- Die Software wird entsprechend ihrer Komplexität und der Vielzahl von Komponenten anhand von repräsentativen Szenarien überprüft. Allgemeine Anforderungen an die vorgesehene Nutzung des Planungssystems werden formuliert und in die Tests einbezogen.
- Die Qualitätssicherung des Planungssystems umfasst nicht allein die Abnahmeprüfung und laufende Qualitätskontrollen, sondern beginnt mit dem Anschaffungsprozess.

- Auf Einzelprozesse ausgerichtete Qualitätssicherungsmaßnahmen werden in ein übergeordnetes Qualitätsmanagementsystem einbezogen, das auf die Eigenschaften und Arbeitsweise der Einrichtung zugeschnitten ist, in der das System zur Anwendung kommt. Qualitätsmanagement bedingt ständige Prozessüberwachung und -verbesserung.

Diese einleitenden Prinzipien von Kapitel 1 des IAEA-Berichts ähneln sehr den Ausführungen der Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“, die wiederum für die Abnahmeprüfung unseres Therapieplanungssystems handlungsleitend war. Die folgenden Kapitel des Berichts vertiefen die Aspekte der Inbetriebnahme und des Qualitätsmanagements beispielhaft für eine Reihe von klinischen apparativen und Softwareanwendungen, lassen jedoch dem Verantwortlichen für die Prüfung seines Planungssystems ausdrücklich die Entscheidungsfreiheit darüber, welche für das Umfeld und den Nutzerkreis spezifischen Prüfmittel er auswählt. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten ISO 13407 und 9241 [54,55] sind zwar nicht auf Therapieplanungssysteme spezialisiert, doch sind die in diesen Normenreihen genannten Grundsätze benutzerorientierter Software-Gestaltung weitgehend konform mit den Grundsätzen des IAEA-Berichts. Insbesondere die jeweiligen Ausführungen über Aktivitäten zur Sicherung der Qualität des Entwicklungsprozesses können als gleichwertig angesehen werden.

In Deutschland blieb der Mangel an Gesetzen, Richtlinien und normativen Prüfvorschriften, die eine verbindliche Festlegung von Kennmerkmalen und Regelungen zur Inbetriebnahme klinisch verwendeter Therapieplanungssysteme enthalten, noch vier Jahre nach Durchführung der in Eigeninitiative vorbereiteten Abnahmeprüfung unseres Planungssystems bestehen. Eine vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit in Auftrag gegebene Publikation der Strahlenschutzkommission (SSK) mit Empfehlungen zur Prüfung des gesamten Behandlungssystems in der Strahlentherapie wurde erst im April 2010 verabschiedet und im Dezember desselben Jahres bekanntgegeben [82]. Die SSK-Empfehlung zum Unterpunkt „Bestrahlungsplanungssysteme“ verwies unter anderem auf den IAEA-Bericht TRS 430 [81] und kommentierte den Entwurf einer neuen, als jedoch nicht ausreichend erachteten Deutschen Norm über Festlegungen für die Sicherheit von Bestrahlungsplanungssystemen [83]. Auf Basis dieser Empfehlung hat der Gesetzgeber im November 2011 die Regelungslücke zunächst durch Herausgabe einer Novelle der Strahlenschutzverordnung [84] und im Anschluss daran durch Neufassung der Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“ [85] geschlossen. Diese beiden Gesetzestexte enthalten nunmehr konkrete Festlegungen in Sicherheitsfragen im Vorfeld von und während der Einführung von Therapieplanungssystemen in medizinischen Einrichtungen. Bei künftigen Neuin-

Installationen von Planungssystemen in der Strahlentherapie wäre also die geänderte nationale Gesetzesgrundlage heranzuziehen. Die Verantwortlichen für Abnahme- und Konstanzprüfungen gesamter Systeme hätten damit rechtliche und verfahrenstechnische Klarheit erlangt und müssten für die Informationsbeschaffung zum Stand von Wissenschaft und Technik nicht länger den Umweg über die einschlägigen internationalen Publikationen wählen.

Stand der Wissenschaft – Präzision der Bestrahlungsplanung und Vorteile des bildbasierten Planungsverfahrens

Im Juli 2000 stellte der Chefprogrammierer von EYEPLAN seine Agenda zur Zukunftsfähigkeit des Planungsstandards in einem fachwissenschaftlichen Forum zur Diskussion [86]. Er berichtete über seinen Erfolg bei der Übersetzung des Quelltextes in die Programmiersprache C++ und die damit erreichte Portierung des Programms auf die WINDOWS-Plattform. Die Forumsteilnehmer vertraten die Ansicht, dass EYEPLAN mit dem Upgrade 3.0 benutzerfreundlicher und ausreichend für zukünftige Entwicklungen gerüstet sei. Die weltweite Verbreitung von EYEPLAN in der einen oder anderen Version rechtfertige die Beibehaltung des modellbasierten Planungsprinzips, und der bisherige Anwendungserfolg mache die Einbeziehung von Bilddaten in den Programmablauf unnötig [27, 86]. Nur teilten nicht alle Nutzer diese Ansicht:

Neben den konventionellen Bildmodalitäten wie Ultraschallaufnahmen und Fundusfotografien haben MRT-Aufnahmen hauptsächlich als diagnostisches Hilfsmittel ihren Stellenwert in der Augenheilkunde. Bei Tumorerkrankungen stehen klinische Fragestellungen wie das Tumorstaging und die Gewebisdifferenzierung im Vordergrund [87, 88]. Die Anfertigung von CT-Volumendatensätzen dient oftmals der Speicherung von Dichteinformationen für Monte-Carlo-Simulationsrechnungen zur genauen Bestimmung der Dosisverteilung aus vorberechneten Bestrahlungsplänen, wie es mittlerweile auch in der traditionellen Augentumorthherapie mit Protonen praktiziert wird [89-91]. Auch wir haben in Einzelfällen das Monte-Carlo-Verfahren ergänzend zum vereinfachten Dosisberechnungsverfahren von EYEPLAN verwendet [39, 92, 93]. Dagegen sind Planungsserien, in denen Schnittbildaufnahmen des Auges die Modellanpassung mit EYEPLAN bereichern konnten, nur vereinzelt dokumentiert. Von 1994 an überlagerte das Centre Antoine Lacassagne in Nizza, Frankreich, als erste Therapieeinrichtung das EYEPLAN-Augenmodell mit einem Planungs-CT und stieß damit die Nutzung bildgebender Verfahren für die Bestrahlungsplanung von Augentumoren an [94]. Das Spektrum der Nutzung von CT- und MRT-Bilddaten reicht seitdem von der Verifikation der Clippositionen und des Augenmodells [30, 76] über die schichtweise Tumorkonturierung [95] bis hin zur Verbesserung der Patienten-

positionierung und Dosiskonformation im Rahmen von vergleichenden Planungsstudien [58, 96]. Der unverändert mit EYEPLAN verbundene, vereinfachte Planungsansatz – hauptsächlich die mangelnde Möglichkeit der Bildintegration in die Planung, die erheblich eingeschränkten Mittel für die Modellanpassung und das auf tabellierten Basisdaten beruhende Dosisberechnungsverfahren – scheint der grundsätzlichen Forderung der Strahlentherapie nach einer zuverlässigen Berechnung der optimalen Dosisverteilung nicht länger zu entsprechen. Um das unbestrittene Potential der Protonentherapie als hochkonformale Bestrahlungstechnik in vollem Umfang ausschöpfen zu können, ist nach unserem Verständnis eine Unterstützung der Therapieplanung durch Bildgebungsverfahren, die eine Rekonstruktion von Augenstrukturen und des Tumors in direkter und nachprüfbarer räumlicher Beziehung zu den Tantalmarkern leisten und erst dadurch eine submillimetergenaue Patientenpositionierung und Feldbegrenzung gewährleisten können, unverzichtbar.

Schon zu Beginn der Protonentherapie am Helmholtz-Zentrum Berlin im Juni 1998 sind CT-Schnittbilder des Auges in Form von Filmaufnahmen in die Bestrahlungsplanung einbezogen worden, was die Planer zunächst zur Kontrolle der in das EYEPLAN-Augenmodell eingepassten Cliplage befähigte. Dank einer klinikeigenen Entwicklung automatischer Bildverarbeitungsmethoden zur Kontrolle der Bestrahlungsplanung von Augentumoren und Realisierung eines sicheren Datentransfers [32] konnte zur Jahrtausendwende auch auf digitale Bilddatensätze zugegriffen werden. Der Zugriff auf die Bilder und ihre Visualisierung zusammen mit dem EYEPLAN-Computermodell musste allerdings außerhalb des Bestrahlungsplanungsprogramms in einem Hilfsprogramm erfolgen, was wiederum eine verminderte Effizienz für die routinemäßige Anwendung bedeutete. Erschwerend kam hinzu, dass wegen der starren Kugelgeometrie des Augenmodells von EYEPLAN-Version 1 in 63 % aller Behandlungsfälle unserer Einrichtung bis zum Jahr 2005 keine zur tatsächlichen Augengeometrie passgenaue Formgebung möglich war und das Optimierungsproblem durch Versetzen des Augen- und Tumormodells gegen die Clipumgebung um bis zu 5 mm ( $1,1 \pm 0,7$  mm) gelöst werden musste. Mithilfe der Visualisierungshilfe gelang es uns zumindest im Anschluss, die polnahen Augenstrukturen innerhalb der Rekonstruktionsgenauigkeit von 1 mm zu positionieren [65]. Der Umstieg auf das Ellipsoidmodell der zweiten Version von EYEPLAN, auf das wir aufgrund seiner größeren Ähnlichkeit mit dem OCTOPUS-Augenmodell in der ersten Jahreshälfte von 2006 für regelmäßige Bestrahlungs- und fortgesetzte Vergleichsplanungen zurückgriffen, konnte die grundlegenden Schwierigkeiten bei der Modellierung mit EYEPLAN trotz frei dimensionierbarer Bulbusgröße nicht beheben. Ob das Zielvolumen konsistent mit den klinisch gemessenen Abständen zwischen der Tumorbasis,

der Papille und den Clips definiert werden konnte, hing weiterhin empfindlich von der Qualität der Fundusaufnahme und der Einzeichnung vom Augenarzt ab. Dies minderte in der Regel die Planungssicherheit soweit, dass regionale Abweichungen der mit dem Planungsstandard rekonstruierten Tumurlage von der anatomischen Lage von bis zu 1,2 mm auftraten und zur Sicherstellung einer konservativen Bestrahlung des klinischen Tumors eingeplant werden mussten [67].

Ein expliziter Vergleich zwischen herkömmlicher Bestrahlungsplanung mit EYEPLAN und CT-basierter Alternativplanung mit OCTOPUS in acht Fallbeispielen mit Fokus auf die programmgebundenen Möglichkeiten der Modelladaptation bestätigte unseren früheren Erfahrungswert für den geometrischen Fehler, mit dem beim traditionellen Planungsverfahren zu rechnen war. Brachte man die Clipanordnungen der Vergleichspläne miteinander in Deckung, so wurden die paarweisen Abweichungen von Abmessungen und Lagen planungsrelevanter Modellstrukturen deutlich: Für die Augenachsenlängen und die Bulbusmittelpunkts- sowie hintere Pollage im starren Augenmodell von EYEPLAN belief sich die Präzision der Rekonstruktion auf 1 mm; die mittlere Verschiebung des Tumorschwerpunkts und des Isozentrums für die Feldblende in der Beam's Eye View – gleichbedeutend mit der Versetzung der Zentralstrahlage – betrug noch 0,7 mm bzw. 0,8 mm. Die mit 95-prozentiger Wahrscheinlichkeit erwartete Verschiebung der Tumor- und Pollage maß jeweils 1 mm, die des Isozentrums 1,6 mm und die des Augenmittelpunkts 2,4 mm, wobei letztere praktisch keinen Einfluss auf die Reichweiten- und Dosisberechnung hatte. Die Reichweite des fiktiven Protonenstrahls und die Modulationstiefe wiesen eine Präzision von 0,7 mm auf, allerdings war die 95 %-Schwankungsbreite mit 2,3 mm bzw. 2,8 mm in beiden Fällen etwa so groß wie der Standard-Sicherheitsaum um die Zielvolumina selbst.

Slopsema et al. vom University of Florida Health Proton Therapy Institute in Jacksonville, Florida, USA, führten bei 30 Augentumorpatienten mit herkömmlicher, clip- und modellbasierter Bestrahlungsplanung nachträglich eine Clipregistrierung im Planungs-CT durch und schoben das Augenmodell jedes Patienten von der ursprünglichen Planposition in die korrekte anatomische Lage im CT [96]. Die Verschiebung zwischen dem ursprünglichen und dem anatomischen Modell bei festgehaltenen Clippositionen interpretierten sie als Genauigkeitsmaß für die clipbasierte Positionierung während der Bestrahlung selbst. Der von der Florida-Gruppe gefundene Positionierungsfehler war im Mittel etwa 1 mm; die beiden größten Abweichungen zwischen der modellbasierten und der CT-basierten Patientenpositionierung betrugen 3,6 mm in einem und 5 mm in einem anderen Fall. Der angegebene mittlere Fehler stimmt genau mit unserem Ergebnis über die erwartbare Präzision der Mittelpunktslage von Augenmodellen, die traditionell auf Grundla-

ge vorgegebener Clippositionen in EYEPLAN erstellt wurden und bei denen keine Überprüfung am Planungs-CT erfolgte, überein. Die größten Mittelpunktverschiebungen in unserem Vergleichskollektiv waren mit 2,7 mm und 3,6 mm konsistent mit den von Slopsema et al. genannten Höchstwerten. Ein zweites Gütekriterium der Florida-Studie war die ausreichende Dosisbelegung des Zielvolumens nach Positionierungskorrektur anhand des anatomischen Modells, die nach Auffassung der Autoren in drei Fällen oder 10 % nicht gegeben war. Die drei Fälle zeichneten sich dadurch aus, dass mehr als 7,5 % des Zielvolumens nach Neupositionierung des Patienten aus der 99 %-Isodose austraten. Wir fassen den klinischen Sicherheitssaum unserer Anlage von typischerweise 1,0 bis 1,5 mm als den Teil des Standard-Sicherheitssaums auf, der im Bestrahlungsplan dem Abstand der 90 %-Isodose zur Zielvolumenoberfläche entspricht. Gemessen daran identifizierten wir in unserem kleineren Vergleichskollektiv schon drei Fälle oder 38 % mit knapp unzureichender Dosisbelegung des Tumors, die hypothetisch aufträte, wenn die Positionierung nach der Bestrahlungsplanung ohne CT-Information vorgenommen würde. Möglicherweise können wir sogar einen noch größeren Anteil von Patienten annehmen, bei denen die CT-basierende Bestrahlungsplanung im Vergleich zur traditionellen faktisch eine Verbesserung der Dosiskonformation erreichen kann.

Daftari et al. waren die ersten, die Augentumoren in T<sub>2</sub>-gewichteten MRT-Volumendatensätzen des Kopfes segmentierten und über das Ergebnis ihres Vergleichs mit der konventionellen Technik der Tumorrekonstruktion aus Ultraschall- und Fundusbildern berichteten [95]. In 54 untersuchten Fällen von Patienten des University of California Davis Cyclotron in Davis, Kalifornien, USA, fanden sie eine gute Übereinstimmung des in EYEPLAN rekonstruierten Tumolvolumens mit dem MRT-Volumen nach schichtweiser Konturierung der Tumorgrenzen durch zwei unabhängige Onkologen. Die Autoren gaben ein mittleres Verhältnis der im MRT und in EYEPLAN gemessenen Volumina von 0,993 bei großen und 1,02 bei kleinen Tumoren bei einer maximalen Variation von  $\pm 6\%$  an; dem stand das ebenso ausgeglichene Verhältnis der Tumolvolumina im MRT nach Segmentierung durch Onkologen 1 und 2 bei einer Variabilität von im Mittel  $-0,2\%$  und im Intervall von  $-9$  bis  $+13\%$  gegenüber. Die intraindividuellen Planungsunterschiede wurden mit dem gepaarten T-Test geprüft und erwiesen sich als nicht signifikant. Diese Planungsstudie ist in seiner Anlage und in vielen methodischen Details der unseren sehr ähnlich, insbesondere, was die Berechnung von Tumolvolumina angeht. Deshalb ist es bemerkenswert, dass unsere Studie einen anderen Ausgang nahm: Das in der vorliegenden Arbeit beschriebene und in [58] veröffentlichte Verfahren der paarweisen Alternativplanung in zehn Fällen zeigte, dass sich die Tumolvolumina aus herkömmlicher EYEPLAN-Planung signifikant von denen aus MRT-

basierter Planung mit OCTOPUS um den Faktor  $1,7 \pm 0,4$  (1,1-2,2;  $P = 0,002$ ) bei Verwertung von  $T_1$ -gewichteten Bildaufnahmen und um den Faktor  $2,2 \pm 0,5$  (1,7-2,9;  $P = 0,001$ ) in neun  $T_2$ -gewichteten Planungsfällen unterschieden. Um entscheiden zu können, ob das traditionelle Planungsverfahren zur Überschätzung oder die MRT-Planung zur Unterschätzung des Tumolvolumens geführt haben könnte, rechneten wir das klinische Tumolvolumen zu jedem unserer Studienfälle aus den von zwei Untersuchern im Ultraschallbild gemessenen Werten der Augenlänge, maximalen Prominenz und Basislängen aus. Zwischen klinischen Tumolvolumina und solchen aus der MRT-Bildgebung in  $T_2$ -Wichtung bestand wieder Gleichheit innerhalb der Messwertschwankung. Die mit EYEPLAN rekonstruierten Tumoren unserer Patienten waren also um den Faktor 1,4 bis 2,2 deutlich größer. Eine vergleichbare Diskrepanz findet sich bei Daftari et al. nicht, allerdings bestimmten die Autoren das Volumen des Tumors aus EYEPLAN unverständlicherweise selbst, statt den im Plan dokumentierten Wert anzugeben. Hierfür verwendeten sie zudem noch ein Analogon der von Kidd et al. [59] für Schätzungen klinischer Tumolvolumina vorgeschlagene Methode, die nicht mit der Rechenvorschrift in EYEPLAN korrespondiert\*. Wir müssen wohl davon ausgehen, dass der Kalifornien-Gruppe die eigentlichen EYEPLAN-Tumorgrößen nicht bekannt waren, insofern trifft ihre Publikation strenggenommen auch keine Aussage über die Vergleichbarkeit von Tumorgrößen aus anatomischen und Planstrukturen. Doch gibt ihre Studie schon durch die erfolgreich abgeschlossene und mit EYEPLAN validierte Tumorsegmentierung sowie durch den für die Tumorummetrie in MRT- und Ultraschallbildern festgestellten Messfehler von lediglich  $\pm 6\%$  einen ersten Hinweis darauf, dass die Integration der MRT-Bildgebung in die Bestrahlungsplanung von Augentumoren auch von anderen Arbeitsgruppen als hilfreich und wünschenswert erachtet wird. Aus eigener Erfahrung kann schon die visuelle Kontrolle des mit EYEPLAN dargestellten Zielvolumens durch MRT-Ansichten des

---

\* EYEPLAN bildet das Profil der Tumoroberfläche standardmäßig als Parabelschar aus, die sternförmig vom Apex ausgeht und bis zu den Setzpunkten der Tumorbasis reicht. Die Profilschnitte können einzeln oder rotationssymmetrisch bearbeitet werden, um auch nicht kuppelförmige Tumoren darstellen zu können. Das Programm berechnet die Teilvolumina aller Profilsegmente und addiert sie zum Gesamtvolumen des Modelltumors entsprechend der individuellen Formgebung. Diese Berechnungsmethode wird im Handbuch [53] nicht beschrieben und kann nur im FORTRAN Programmquelltext bis Version 2.x eingesehen werden. Daftari et al. [95] verwendeten vermutlich die Version 3.x und hatten keinen Zugang zum C++-Quelltext. Ihre Quelle (Nr. 26 der Literaturliste), eine „private communication“, erweist sich offenbar in dieser Frage als irreführend.

klinischen Tumolvolumens in entsprechender Perspektive einen Zugewinn an Planungssicherheit einbringen. Diese Maßnahme zur Absicherung der Bestrahlungsplanung kann sich besonders bei großen oder irregulär geformten Tumoren therapieverbessernd auswirken [46, 58, 97].

Bisher vertraute man darauf, anatomische und chirurgische Landmarken des Auges durch konventionelle Verfahren der Abstandsmessung so miteinander in Beziehung zu setzen, dass die Modellrekonstruktion während der Bestrahlungsplanung mit der erforderlichen Zuverlässigkeit und Präzision erfolgen kann. So gab es eine Reihe von alternativen Ansätzen zur Steigerung der diagnostischen und Planungspräzision, die in den letzten Jahren im klinischen Alltag erprobt wurden. Die Kombination aus Transillumination und Hochfrequenz-Ultraschallmessung liefert zuverlässigere Informationen speziell zur Lagebestimmung und Abgrenzung von Tumorbasen im anterioren Augensegment als Transillumination allein. Messungen von Tumorrandabständen zu operativ gesetzten Tantalmarkern und zu anatomischen Strukturen mit dieser Technik lieferten übereinstimmende Daten mit den jeweiligen Abstandsmessungen in EYEPLAN mit einer Genauigkeit von 0,5 mm [98]. Die Versuchsreihe mit 18 Patienten knüpft an einen früheren Vorschlag von Zografos et al. an, die sogenannte Ultraschall-Biomikroskopie für die Untersuchung des anterioren Segments und die Planung konservativer Protonentherapien bei anterioren uvealen Melanomen zu nutzen [99]. Die Ultraschall-Biomikroskopie hat sich in diesem speziellen Anwendungsgebiet inzwischen mehrfach bewährt [100, 101]. Ein optoelektronisches Navigationssystem zur intraoperativen Lagebestimmung der Markierungsplättchen und Augenstrukturen für die Bestrahlungsplanung mit EYEPLAN erreichte im besten Fall noch eine Genauigkeit der Abstandsmessungen von 0,7 mm gegenüber den im Plan gemessenen Werten [102]. Diese Machbarkeitsuntersuchung wurde nur einmalig und anhand einer geringen klinischen Fallzahl von vier Patienten durchgeführt. Die Technik ließ jedoch keinen praktischen Zugewinn an Planungssicherheit erwarten und konnte sich in der konservativen Protonentherapie letztlich nicht durchsetzen.

Eine moderne Variante der Bestrahlungsplanung mit EYEPLAN ist die Fusion eines digitalen Augenhintergrundbildes mit dem Fundusdiagramm in der Programmversion 3.05 oder höher, deren Nützlichkeit durch eine Nachbewertung der Genauigkeit bei der Tumorrekonstruktion in 79 Behandlungsfällen – davon sechs Rezidivfälle – des University of California Davis Cyclotron eruiert wurde [103]. In zwei Fällen mit Tumorzidiv wies das mit dem EYEPLAN-Augenmodell registrierte Fundusbild eine ehemals unvollständige Erfassung des klinischen Tumors durch die Modellkontur mit Unterdosierung in Bereichen nach, von denen das erneute Größenwachs-

tum später ausging. Durch Nachplanung mithilfe der Bildfusion konnte die Zielvolumendefinition zwar in beiden Fällen verbessert werden, allerdings zeigte die nähere Analyse im ersten Fall, dass die Fehlplanung andere, von der Verfügbarkeit digitaler Bildressourcen unabhängige Ursachen hatte. Der retrospektive Vergleich in allen anderen Fällen zeigte keinen Hinweis auf fehlerhafte Zielvolumendefinitionen oder Unterdosierungen im Fundusbereich. Unsere neueste Untersuchung zu Gründen für das Versagen der Protonentherapie von Aderhautmelanomen in 35 Fällen ließ keine Fehler bei der Tumorrekonstruktion aus den Bestrahlungsplänen erkennen [104]. Die retrospektive Begutachtung der rezidierten Tumorareale und ihre Gegenüberstellung mit den ursprünglichen Feldbegrenzungen im Plan durch zwei Physiker und einen Augenarzt zeigte keine Dosisminderung in den Randbereichen der Tumoren auf. Dieses Ergebnis überrascht eigentlich nicht, denn setzt man eine geübte und sorgfältige Zielvolumendefinition anhand der üblichen Lage- und Bildinformationen [105] schon während der Erstplanung voraus, so kann jede dieselben Grundlagen nutzende Folgeplanung nur von gleicher Güte sein. Die Darbietungsform der klinischen Information sollte allenfalls einen Einfluss auf den zeitlichen und technischen Aufwand haben. Daftari et al. kalkulierten eine zusätzliche Planungszeit von 10 min für die Fusion des Fundusbildes mit dem Augenmodell ein [103]. Bei Nutzung früherer Programmversionen von EYEPLAN legten die Medizinphysiker vom Helmholtz-Zentrum Berlin den Ausdruck des Fundusdiagramms aus dem Programm über das Komposit mit den vom Augenarzt eingezeichneten Tumorgrenzen und Clippositionen auf einen Lichttisch [51]. Jede Umskalierung des Programmausdrucks bis zur maßstabsgetreuen Bedeckung des klinischen Bildes und jede Modifikation der im Plan modellierten Tumorbasis erforderte eine Neuanpassung der Bildüberlagerung, sodass für das iterative Vorgehen 10 bis 20 min Extrazeit eingeplant werden musste, die erst bei der späteren Handhabung des Komposits in OCTOPUS in Form einer skalier-, dreh- und verschiebbaren digitalen Hintergrundprojektion im Fundusdiagramm entfiel.

Schwachpunkt der konventionellen ophthalmologischen Bildgebungsverfahren – Ultraschallaufnahmen und Fundusfotografien – bleibt ihre ausschnitt- und flächenhafte Darstellungsweise, die Markierungsplättchen, Augenstrukturen und Tumorgrenzen nicht gemeinsam abzubilden vermag und bei der selbst unter günstigen Aufnahmebedingungen eine geometrische Unsicherheit bestehen bleibt, die der ursprünglichen Zielsetzung hinsichtlich einer präzisen Modellrekonstruktion zuwiderläuft. Die Unsicherheit ist dadurch begründet, dass zum einen die räumliche Lage und Ausrichtung der Ultraschallschnitte aus dem Bildausdruck nicht oder nur grob erkennbar wird und zum anderen die Fundusprojektion neben technisch bedingten auch patientenabhängige Verzerrungen enthält, die wegen ihres individuellen Charakters kaum erfassbar oder gar korrigierbar

sind. Lagebedingt können Einzelstrukturen einander im Fundusbild überdecken oder durch Flüssigkeits- oder Blutansammlung unkenntlich werden [3], wodurch sie nicht lokalisierbar und für die Planung nur eingeschränkt nutzbar sind. Die für unsere Zwecke optimierte CT- und MRT-Bildgebung liefert stattdessen zusammenhängende räumliche Darstellungen der planerisch benötigten geometrischen Informationen zu den Markern, dem Auge und dem Tumor in einem Bild. Die hochauflösenden Volumendatensätze mit Voxelgrößen von  $<0,01 \text{ mm}^3$  und einer Helligkeitsskala von über 4.000 Grauwertstufen minimieren den Abbildungsfehler und damit die Unsicherheit von Modellrekonstruktionen auf 0,2 mm. Für die Sichtbarkeit des klinischen Tumorumfanges im CT gilt einschränkend, dass Kernbereiche artefaktischer Überstrahlungen und sekundäre, hofartige Abdunklungszonen um die metallischen Marker nahe benachbarte Tumorrandbereiche überdecken können, sodass in der Regel kein vollständiges Abbild vom Tumor vorliegt. Die Artefakte in unseren Aufnahmeserien waren immerhin klein genug, dass sie die Sichtbarkeit anatomischer Strukturen des Auges nicht oder zumindest nicht entscheidend beeinträchtigten und die helligkeitsadaptierte Fensterung noch eine Markerlokalisierung mit einer Präzision von 0,3 mm zuließ. Im MRT traten keine durch Tantalmarker bedingten Bildverzerrungen, dafür aber Abschattungen in genauer Übereinstimmung mit der Lage, Größe und Gestalt der Markerplättchen auf, deren Positionen mit der gleichen Präzision wie im CT bestimmt werden konnten. Wir koregistrierten verschiedene Bilddatensätze landmarkenbasiert anhand von Sätzen von Markerpositionen, die in beiden Bildmodalitäten und unabhängig voneinander bestimmt wurden. Durch Fusion der anatomischen Strukturmerkmale in beiden Modalitäten konnte das im MRT segmentierte Tumorareal mit dem nativen CT-Bild vereinigt werden. Bei der Erstellung eines Computermodells aus Biometriedaten der fusionierten Bildschnitte wurden intraoperative oder im Verlauf von Ultraschalluntersuchungen vorgenommene Abstandsmessungen dann nur noch zur Plausibilitätskontrolle herangezogen.

Patientenmanagement – Erste Erfahrungen mit der Bestrahlungsplanung mit OCTOPUS während der Pilotphase und langfristige Entwicklung des Verwendungsrahmens

Die Integration verschiedener Bildinformationen in die Bestrahlungsplanung war das ursprüngliche Leitmotiv für den Aufbau der OCTOPUS-Software und durfte nach deren Verwirklichung zweifelsfrei als wichtigste Neuerung in der Augentumorthherapie am Helmholtz-Zentrum Berlin gelten. Da wir mit allen, in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen Formen bildgebender Verfahren schon seit Beginn unserer Therapie regelmäßig umgingen, bedeutete dies nicht einmal einen zusätzlichen Aufwand an Klinik- oder Planungsressourcen. Die Nutzer der Software emp-

fanden vielmehr die flexible Ablaufsteuerung der Bestrahlungsplanung bei bequemer, mausgesteuerter Menüführung als die spürbarste Verbesserung, die als Gegenstück der stringenten und eingabeorientierten Funktionsabfolge des traditionellen Planungsprogramms EYEPLAN überzeugte. Zugleich bot der Variantenreichtum der Modellierung auf Basis von CT-, MRT-, Röntgen- oder konventionellen Fundusaufnahmen die Möglichkeit alternativer Vorgehensweisen in der Planung. Modelldarstellungen aus alternativen Planungsansätzen konnten, falls einzelne Bildmodalitäten fehlten, füreinander einspringen. Z.B. konnte auf die klassische Bestimmung von Clippositionen aus Röntgenaufnahmen und damit auf Sammeleinbestellungen von Patienten zur Vorpositionierung in unserer Therapieeinrichtung, die in der Vergangenheit obligatorisch für den Beginn der EYEPLAN-Planungssitzung waren, verzichtet werden. Stattdessen genügte eine einfache Clipregistrierung in CT- oder MRT-Aufnahmen, die sich als gleichwertig mit dem klassischen Clipmodell erwies. Da die Schnittbildaufnahmen sofort nach Entlassung der Patienten aus der Augenklinik über den speziell eingerichteten DICOM-Verteilerknoten zur Verfügung standen, konnten die Medizinphysiker am Helmholtz-Zentrum Bestrahlungsplanungen mit OCTOPUS in freier zeitlicher Selbstbestimmung durchführen und waren nicht länger an Präsenztermine zur Vorbereitung der Planungssitzungen gebunden.

Die alternativen Planungsansätze konnten sogar miteinander kombiniert werden, so wie z.B. die Koregistrierung von MRT- und CT-Aufnahmeserien ein zusammenhängendes Abbild von allen anatomischen Strukturen und geometrischen Landmarken in nachvollziehbarer räumlicher Beziehung zueinander zu erzeugen vermochte. In unserer Einrichtung setzte sich die Fusion tomographischer Bilddaten als Methode der Wahl für die detailgetreue Rekonstruktion großer, unregelmäßig geformter oder anteriorer Tumoren durch, was bei den betroffenen Patienten in der Regel mit einer verbesserten Dosiskonformation bei verkleinerter Feldblende einherging. Der Anteil von MRT-basierten Zielvolumendarstellungen zu allen Bestrahlungsplanungen betrug 21 % im ersten Jahr des klinischen Einsatzes von OCTOPUS und erreichte schon ab dem zweiten Jahr ein Niveau von rund 30 %, was bis heute Bestand hat. Inzwischen werden T<sub>1</sub>- und T<sub>2</sub>-gewichtete Aufnahmeserien auch miteinander und schließlich mit einem Master-CT fusioniert, um bei der Tumorkonturierung eine gleichzeitige Sicht auf alle verfügbaren Modalitäten und Sequenzen zu gewähren. Der Volumeneinschluss erfolgt hierbei konservativ, d.h. die Strahlentherapeuten gehen bei uneindeutigen Befunden stets von der maximalen Tumorausdehnung in den fusionierten Bilddatensätzen aus. Ein anderes Anwendungsbeispiel für die Verbindung von Bildinformationen aus zwei unterschiedlichen Bildmodalitäten ist die herkömmliche Rekonstruktion der Tumorbasis aus dem Fundusfoto bzw. -komposit und die ergänzende 3D-Profilierung des

ggf. irregulär gebildeten Tumorkopfes wiederum aus koregistrierten Schnittbilddarstellungen. Vor allem bei morphologisch nicht randscharfen Gewebsübergängen oder tumorsuspekten Randzonen im Fundusbereich, die sich funduskopisch besser eingrenzen lassen, kam diese Segmentierungstechnik in Einzelfällen zum Zuge.

#### Therapieplanung heute – Neue Zielsetzungen und Grenzen der Verbesserungsfähigkeit

Für die hier beschriebenen Planungsmethoden und Einzelmaßnahmen ist durch betriebsinterne Probeplanungen und retrospektive Planungsstudien in insgesamt über 100 Fällen der Nachweis erbracht worden, dass sie wiederholt zur – teilweise erheblich – verbesserten Präzision in der Bestrahlungsplanung von Augentumoren und oftmals auch zu kleineren Feldgrößen führen, ohne die Tumorkontrolle erkennbar zu beeinträchtigen oder gar zu gefährden. Eine neuere klinikeigene Auswertung der Nachbeobachtungsdaten von nahezu 1.000 Patienten der Einrichtung für die Augentumorthherapie am Helmholtz-Zentrum Berlin hat in den 35 registrierten Rezidivfällen zumindest keinen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Computermodell in Verbindung mit der verabreichten Tumordosis und dem Entstehungsort für das Lokalrezidiv erkennen lassen [104]. Ob die planerischen Verbesserungen indes ausreichen, um die Behandlung erfolgreicher im Sinne 1. des organischen Augenerhalts bei einem verminderten Risiko für das Auftreten von strahlentherapiebedingten Spätschäden oder Fernmetastasen und 2. des Erhalts der Augenfunktion bei einer aus Patientensicht gesteigerten Lebensqualität zu machen, muss durch laufende klinische Studien entschieden werden.

Am Helmholtz-Zentrum Berlin wird die OCTOPUS-Software noch heute in der seit Projektabschluss im Dezember 2006 ungeänderten Fassung für die Bestrahlungsplanung in der Augentumorthherapie verwendet. Derzeit bemühen sich die beiden ehemaligen Kooperationspartner um ein Wiederaufleben ihrer Zusammenarbeit, die auf dem Gebiet der Bestrahlungsplanung zu erneuten Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten führen soll, vor deren Hintergrund eine Modernisierung der Software angedacht ist. Zum einen soll ein zweiter Satz von Dosisreferenzprofilen, der eine neuentwickelte, optional einstellbare Protonenstrahlgeometrie am Helmholtz-Zentrum beschreibt [106], zur erweiterten Dosisberechnung in OCTOPUS einprogrammiert werden. Zum anderen ist das Therapieplanungssystem an aktuelle Rechnerhardware und Betriebssysteme anzupassen, wozu die hauptsächlich aus der Client-Anwendung EXCEED samt Computergrafik EXCEED 3D bestehende Benutzerschnittstelle überarbeitet werden muss.

Der nächste, auf der Hand liegende Schritt zur Qualitätssteigerung der Bestrahlungsplanung ist die Implementierung der verfeinerten Berechnung räumlicher Dosisverteilungen auf Basis des im Hause entwickelten Nadelstrahlverfahrens [39]. Die ursprüngliche Anbindung des von Rethfeldt et al. geschaffenen externen Moduls an das Bestrahlungsplanungsprogramm ist jedoch nach der Vielzahl zwischenzeitlicher Programmmodifikationen, die auch die Schnittstellen für den programminternen und -externen Datenaustausch betrafen, verloren gegangen. Um das ansonsten fertiggestellte Dosisberechnungsmodul für den klinischen Routinebetrieb vorzubereiten, wird es daher nötig sein, zumindest die Datenübertragungsstrecke zwischen dem Modul und dem Hauptprogramm zu überprüfen und ggf. neu einzurichten. Anschließend müssen messtechnische Kontrollen von mit dem Modul berechneten und in OCTOPUS angezeigten Dosisverteilungen im Sinne einer Abnahmeprüfung entsprechend der novellierten Strahlenschutzverordnung durchgeführt werden [84]. Programmtechnische Arbeiten bedürften wiederum eines noch zu schließenden Kooperationsvertrags mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg, sofern Teile der OCTOPUS/VIRTUOS-Programmstruktur in die Überarbeitung einbezogen werden müssen. Die Dosismessungen in der Berliner Therapieeinrichtung können hingegen von den Medizinphysikern des Helmholtz-Zentrums in Eigenregie vorgenommen werden.

Tatsächlich sind das Helmholtz-Zentrum Berlin und das Deutsche Krebsforschungszentrum Heidelberg seit Beginn des gemeinschaftlichen OCTOPUS-Entwicklungsprojekts in all seinen Entwicklungsaktivitäten stets als gleichwertige Partner und gemeinsame Nutznießer aufgetreten. Im Januar 2005 wurde die Firma Siemens, Erlangen, als neuer Lizenzinhaber für Softwaresysteme und Rechenverfahren für die Protonentherapie, zu denen ausdrücklich auch das Planungsprogramm OCTOPUS gezählt wurde, bestätigt [107]. Zur Verwertung der durch Vertragsabschluss mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum überschriebenen exklusiven Lizenz- und Nutzungsrechte aufseiten der Firma Siemens ist dem Autor der vorliegenden Arbeit nichts bekannt. Für Interessenten jedoch aus anderen Einrichtungen steht seitdem fest, dass jegliche Anfragen zur Anpassung und Nutzung von OCTOPUS in firmenfremden Therapieeinrichtungen an den Lizenzinhaber oder dessen Kooperationspartner, das Deutsche Krebsforschungszentrum, zu richten sind. Durch diese Praxis ist die Verbreitung unseres Therapieplanungssystems schon zu Testzwecken nicht mehr möglich. Der wissenschaftliche und technisch-methodische Erfahrungsaustausch, den die Mitglieder der Particle Therapy Co-operative Group als die in der Partikeltherapie zusammengeschlossene Interessensgemeinschaft seit jeher miteinander pflegen, ist somit empfindlich gestört, was vermittelbaren Nutzen und mögliche Risiken der Verwendung von OCTOPUS angeht. Dies scheint aus unserer Sicht als Initiatoren der bildbasierten Planungsme-

thode in der Augentumorthherapie, doch vor allem aus der Sicht der Gemeinschaft das problematischste Merkmal von OCTOPUS zu sein, auch wenn wir als alleinige Nutzergruppe des Therapieplanungssystems in der täglichen Routine keine unmittelbare negative Auswirkung bemerken und im Rückblick von einem knappen Jahrzehnt der Eigenbedarfsanwendung keine auf das Planungssystem bezogenen Fehleinschätzungen oder kritischen Zwischenfälle auftraten. Somit hat OCTOPUS einmal mehr durch den praktischen Gebrauch über viele Jahre und bei weit über 1.000 Strahlentherapien seine Tauglichkeit belegt. Zu wünschen bliebe, dass es anderen Interessenten von OCTOPUS, die es durchaus gibt, z.B. durch ein institutionsübergreifendes Kooperationsgesuch an das Deutsche Krebsforschungszentrum doch noch gelingen kann, einen baldigen Zugang zur dreidimensionalen bildbasierten Bestrahlungsplanung zu erhalten und eigene Erfahrungen mit der Planungsvielfalt von OCTOPUS zu gewinnen. Möglicherweise kann daraus einmal eine planerische Vision entstehen, die als praktische Anwendung in der Zukunft wiederum der gesamten Gemeinschaft zugute kommt.

## 6. Zusammenfassung

Für die Augentumortherapie mit Protonen der Charité am Helmholtz-Zentrum Berlin wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein neues Therapieplanungssystem verwirklicht, erprobt und in die klinische Routine eingeführt. Mit dem klinischen Einsatz dieses Planungssystems, wodurch eine jahrelange, gemeinsam mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg vorangetriebene Entwicklung schließlich zu einem Produkt für den Eigenbedarf herangereift ist, hat die Berliner Therapieeinrichtung weltweit als erste ihrer Art Anschluss an die zeitgemäße bildbasierte Bestrahlungsplanung aufgenommen. Dies hat zu einer klaren Verbesserung in der Präzision der Protonentherapie bei insgesamt verringertem Zeitaufwand für die Anfertigung der Bestrahlungspläne geführt. Zugleich ist es gelungen, einzelne methodische Fortschritte in der Bestrahlungsplanung vorab in den laufenden Therapiebetrieb zu integrieren und die praktischen Arbeitsabläufe bei Einführung des gesamten Systems aus Anwendersicht maßvoll umzustellen.

Hardwareseitig wurde das Therapieplanungssystem in den vorhandenen Rechnerverbund eingebettet, was trotz einer unumgänglichen Umstellungsphase bei seiner Einführung doch zur Verstärkung grundlegender Planungsabläufe in gewohnter Arbeitsumgebung beitrug. Das System wurde vorrangig als Client-Server-Lösung auf Rechnern am Helmholtz-Zentrum mit WINDOWS-Konfiguration ausgeführt. Hierfür wurde eine geschlossene Ausführungsart mit Hauptrechner (Server) für die zentrale Plandatenverwaltung und seiner Verbindung zu den Arbeitsplatzrechnern (Clients) über das betriebliche Netzwerk eingerichtet. Begünstigt durch die Lizenzvergabe auf Einzelrechner lässt sich das Planungssystem aber zum Vorteil der Standortunabhängigkeit auch außerhalb des Netzwerks, d.h. lokal im Klinikumfeld verwenden. Die hierfür erforderlichen lokalen Datenverzeichnisse und Programmfunktionen wurden auf tragbaren Planungsrechnern eingerichtet und diese den Medizinphysikern in der Protonentherapie zur Verfügung gestellt. Der ortsungebundene Einsatz des Systems, für den der Begriff der mobilen Bestrahlungsplanung geprägt wurde, hat vor allem die regelmäßigen Fachbesprechungen mit den Ärzten in der Charité am Campus Benjamin Franklin spürbar effizienter gemacht. Darüber hinaus wurde für häufig anfallende ärztliche Routineaufgaben im Rahmen der Bestrahlungsplanung eine direkte Netzwerk- anbindung der Strahlentherapie klinik an den Planungsserver am Helmholtz-Zentrum geschaffen, und es konnten einzelne MACINTOSH-Rechner, die in der Klinik für Augenheilkunde verbreitet sind, durch Emulation einer WINDOWS-Umgebung so eingerichtet werden, dass sie eine Remote-Ausführung des Systems zum Zweck der späteren Nachverfolgung der bestrahlten Patienten gestatten.

Das Bestrahlungsplanungsprogramm OCTOPUS ist das Kernstück des Planungssystems, auf das andere Komponenten wie Netzwerk- und Datenstrukturen, die Basiskonfiguration der Planungsrechner und die weiteren Nutzenanwendungen, die ihrerseits aus fertiggestellten Bestrahlungsplänen die Parameter für die spätere Patientenpositionierung abgreifen, abgestimmt sind. Softwareseitig umfasst das System neben dem auf dreidimensionalen Bildgebungsverfahren basierten OCTOPUS noch zwei neugeschaffene, den Planungsablauf unterstützende bzw. ergänzende Verfahren zur Verwaltung der klinischen und Plandaten (unterstützend) sowie zur abschließenden Plandokumentation in heute üblicher Berichtform (ergänzend).

In fortgesetzter Zusammenarbeit mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum wurde die OCTOPUS-Software weiterentwickelt und technisch zur Einsatzreife geführt. Eine erste, die Therapie simulierende Vergleichsstudie anhand von zehn aufeinander folgenden Fällen, bei denen zuvor ein Planungs-MRT vom Augentumor gefertigt wurde, wies die Überlegenheit der bildbasierten Bestrahlungsplanung mit OCTOPUS gegenüber der traditionell modellbasierten Methode nach. In gemeinsamer Arbeit mit den Medizinphysikern in der Berliner Protonentherapie ist das OCTOPUS-Programm durch gezielte Nachbildung von über hundert Referenzplänen mit Erfolg klinisch erprobt worden. Die Freigabe von OCTOPUS für die Verwendung in der Augentumorthherapie mit Protonen am Helmholtz-Zentrum ist im Einklang mit den gesetzlichen Bestimmungen und gemäß dem Stand von Wissenschaft und Technik erfolgt. Um einen gleichbleibend hohen Qualitätsstandard für die Bestrahlungsplanung zu gewährleisten und um praktische Hilfestellung bei Spezialanwendungen zu geben, sind qualitätssichernde Maßnahmen ergriffen worden, die von standardisierten Arbeitsanweisungen bis zu Schulungen für Ärzte und Medizinphysiker reichen. Das neue Planungssystem und die zugehörige Dokumentation sind nach Auffassung der Ärztlichen Stelle zur Qualitätssicherung in der Strahlentherapie regelkonform und fanden ihre fachliche Zustimmung.

Seit dem 29. Mai 2006 wird das Bestrahlungsplanungsprogramm OCTOPUS therapeutisch eingesetzt. Zeitgleich mit dem Vertragsabschluss zwischen der Charité und dem Helmholtz-Zentrum zur Übernahme des klinischen Betriebs durch die Charité am 20. Dezember 2006 wurde die endgültige Programmfassung von OCTOPUS bereitgestellt. Das neue Planungssystem ist unserem seit jeher gesetzten Anspruch an eine größtmögliche planerische Sorgfalt bereits zum Einführungsdatum gerecht geworden. Wir sind zuversichtlich, dass wir es mit seiner Hilfe schaffen können, zumindest bei einem Großteil unserer Patienten langfristig die Behandlungsqualität der Augentumorthherapie zu steigern.

## 7. Literaturverzeichnis

- 1 Krebserkrankungen in Deutschland im Jahr 2011. Schätzung des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert-Koch-Institut, Stand: 30.03.2015, [http://www.krebsdaten.de/krebs/de/content/zfkd/archiv/datenbank\\_aktualisiert\\_2015.html](http://www.krebsdaten.de/krebs/de/content/zfkd/archiv/datenbank_aktualisiert_2015.html) (Datenbankabfrage vom 28.09.2015).
- 2 Dieckmann K, Georg D, Zehetmayer M, et al. Linac based stereotactic radiotherapy of uveal melanomas: 4 years clinical experience. *Radiother Oncol* 2003; 67 (2): 199-206.
- 3 Grehn F, Leydhecker W. *Augenheilkunde*. 26. Aufl., ISBN 3-540-59296-2, Springer, Berlin/Heidelberg, 1995: 147, 154-156.
- 4 Burri RJ. Eye. In: Chao KSC, Perez CA, Brady LW, eds. *Radiation oncology: management decisions*. 3. Aufl., ISBN 978-1-605-47911-8, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2011: 193-202.
- 5 Bechrakis NE, Höcht S, Martus P, et al. Endoresektion von großen uvealen Melanomen nach Protonenbestrahlung. *Ophthalmologe* 2004; 101 (4): 370-376.
- 6 Finger P, Lipka A, Lipkowitz J, et al. Failure of transpupillary thermotherapy (TTT) for choroidal melanoma: two cases with histopathological correlation. *Br J Ophthalmol* 2000; 84 (9): 1075-1076.
- 7 Lommatzsch PK, Vollmar R. Ein neuer Weg zur konservativen Therapie intraokularer Tumoren mit Betastrahlen (Ru-106/Rh-106) unter Erhaltung der Sehfähigkeit. *Klin Monatsbl Augenheilk* 1966; 148 (5): 682-699.
- 8 Dieckmann K, Bogner J, Georg D, et al. A Linac-based stereotactic irradiation technique of uveal melanoma. *Radiother Oncol* 2001; 61 (1): 49-56.
- 9 Langmann G, Pendl G, Müllner K, et al. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas: an 8-year experience. *J Neurosurg* 2000; 93 (Suppl. 3): 184-188.
- 10 Kacperek A. Ocular proton therapy centers. In: Linz U, ed. *Ion beam therapy: fundamentals, technology, clinical applications, biological and medical physics, biomedical engineering*. ISBN 978-3-642-21413-4, Springer, Berlin/Heidelberg, 2012: 149-177.

- 11 Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989; 62 (740): 679-694.
- 12 Vergleichende Bewertung der biologischen Wirksamkeit verschiedener ionisierender Strahlungen. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission (SSK) vom 26.10.2004 (BAnz. Nr. 32a S. 4).
- 13 Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L, et al. Proton beam irradiation – an alternative to enucleation for intraocular melanomas. *Ophthalmology* 1980; 87 (6): 571-581.
- 14 Bechrakis NE, Foerster MH. Where is the superiority of proton radiation for ocular tumours? *Graefe's Arch Clin Exp Ophtalmol* 2002; 240 (7): 513-514.
- 15 Strahlenhygienische Bewertung von Strahlentherapieverfahren mit Protonen und Schwerionen. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission (SSK) vom 19.04.2007 (BAnz. Nr. 96 S. 5339).
- 16 Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV) in der Fassung der Bekanntmachung vom 20.07.2001 (BGBl. I S. 1714) mit Änderung vom 18.06.2002 (BGBl. I S. 1869).
- 17 Richter E, Feyerabend T. Grundlagen der Strahlentherapie. 2. Aufl., ISBN 978-3-540-41265-6, Springer, Berlin/Heidelberg, 2002: 157, 161-163.
- 18 Richter E, Feyerabend T. Grundlagen der Strahlentherapie. 2. Aufl., ISBN 978-3-540-41265-6, Springer, Berlin/Heidelberg, 2002: 171.
- 19 Damato B. An overview of uveal melanomas and their treatment. Abstracts of XXXVIII PTCOG meeting, Chester, England, 2003: 54.
- 20 Damato B, Kacperek A, Chopra M, et al. Proton beam radiotherapy of iris melanoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2005; 63 (1): 109-115.
- 21 Homeyer H. High energy ions for materials analysis, materials modification and medical applications. *Nucl Instr Meth Phys Res B* 1998; 139 (1-4): 58-64.
- 22 Stark R, Fromme M, Cordini D, et al. Computer-aided patient positioning in proton therapy of eye tumours. *Biomedizinische Technik* 2005; 50 (Suppl. 1 Pt. 1): 346-347.

- 23 Goitein M, Miller T. Planning proton therapy of the eye. *Med Phys* 1983; 10 (3): 275-283.
- 24 Perret C, Greiner R, Zografos L, Gailloud C. Die Behandlung intraokularer Melanome mit Protonen am Paul Scherrer Institut (PSI), ID PSI/2000, Villigen, Schweiz, 1988.
- 25 Sheen MA. Review of Eyeplan at Clatterbridge. Abstracts of XX PTCOG meeting, Chester, England, 1994: 10.
- 26 Bajer M, Kajdrowicz T, Kopec M, et al. Development of the eye-proton therapy planning program – Eyeplan-PC for WINDOWS operating system. Abstracts of XXXIII PTCOG meeting, Berlin, 2000: 9.
- 27 Sheen MA. Eyeplan: the story so far – where next? Abstracts of XXXVIII PTCOG meeting, Chester, England, 2003: 61.
- 28 Fuchs H, Heese J, Morgenstern H, et al. Augentumorthherapie. In: Hahn-Meitner-Institut Berlin (HMI). Statusbericht Strukturforschung 1997-2000. 2. Aufl., HMI-Bericht B 575, Berlin, 2001: 37-40.
- 29 Cordini D, Heufelder J, Homeyer H, et al. Precision proton therapy. Progress report of the programme-oriented funding – research field health. Supplement to the ISL Annual Report 2005. ISSN 1610-0638, Report HMI-B 606, Berlin, 2006.
- 30 Heese J, Kluge H, Fuchs H, et al. Proton beam eye treatments in Berlin: experiences of the first two years. *Physica Medica* 2001; 17 (Suppl. 3): 20-22.
- 31 Lemke AJ, Hosten N, Bornfeld N, et al. Uveal melanoma: correlation of histopathologic and radiologic findings by using thin-section MR imaging with a surface coil. *Radiology* 1999; 210 (3): 775-783.
- 32 Derz C, Heese J, Bernarding J. A new tool for proton beam eye treatment planning. In: Homeyer H, Klaumünzer S, Busse W, eds. Annual Report 2001. ISSN 1610-0638, HMI-Bericht B 587, Berlin, 2002: 70.
- 33 Rethfeldt C, Fuchs H, Heese J, Morgenstern H. Geometry and dose investigations on the ATT beam delivery system. In: Mahnke HE, Lux-Steiner MC, Homeyer H, von Oertzen W, eds. Annual Report 1998. ISSN 1437-1464, HMI-Bericht B 563, Berlin, 1999: 67-68.

- 34 Mahnke E, Homeyer H. Ionenstrahlenwendungen und ISL. In: Hahn-Meitner-Institut Berlin (HMI). Ergebnisbericht – Forschung und Entwicklung 1998. ISSN 1437-8248, HMI-Bericht B 561, Berlin, 1999: 25-27.
- 35 Fuchs H, Hahn W, Homeyer H, et al. Eye tumor therapy: treatment started. In: Mahnke HE, Lux-Steiner MC, Homeyer H, von Oertzen W, eds. Annual Report 1998. ISSN 1437-1464, HMI-Bericht B 563, Berlin, 1999: 65-66.
- 36 Durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördertes Projekt „Entwicklung eines Planungssystems für die Protonentherapie von Augentumoren“, Nr. Schl 249/4-1-4, FU 50/3-1-4 (1998-2001).
- 37 Dobler B, Bendl R. Precise modelling of the eye for proton therapy of intra-ocular tumours. *Phys Med Biol* 2002; 47 (4): 593-613.
- 38 Pfeiffer K, Bendl R. Real-time dose calculation and visualization for the proton therapy of ocular tumours. *Phys Med Biol* 2001; 46 (3): 671-686.
- 39 Rethfeldt C, Fuchs H, Gardey KU. Dose distributions of a proton beam for eye tumor therapy: hybrid pencil-beam ray-tracing calculations. *Med Phys* 2006; 33 (3): 782-791.
- 40 Höss A, Debus J, Bendl R, et al. Computerverfahren in der dreidimensionalen Strahlentherapieplanung. *Radiologe* 1995; 35 (9): 583-586.
- 41 Bendl R, Pross J, Höss A, et al. Virtuos – a program for virtual radiotherapy simulation and verification. In: Hounsell AR, Wilkinson JM, Williams PC, eds. The use of computers in radiation therapy. Proceedings of XI ICCR, Manchester, England, 1994: 226-227.
- 42 Gademann G, Schlegel W, Bürkelbach J, et al. Dreidimensionale Bestrahlungsplanung – Untersuchungen zur klinischen Integration. *Strahlenther Onkol* 1993; 169 (3): 159-167.
- 43 Jäkel O, Krämer M, Bendl R, et al. Bestrahlungsplanung für Schwerionen. In: Voigtmann L, Geyer P, eds. Medizinische Physik 1998. Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP), Dresden, 1998: 123-124.
- 44 Pfeiffer K, Dobler B, Rethfeldt C, et al. Octopus: a planning tool for proton therapy of eye tumours. *Physica Medica* 2001; 17 (Suppl. 3): 59-62.

- 45 Cordini D, Rethfeldt C, Fuchs H. CT-based proton therapy planning for eyes with Octopus: approaching application. In: Homeyer H, Klaumünzer S, Busse W, eds. Annual Report 2001. ISSN 1610-0638, HMI-Bericht B 587, Berlin, 2002: 73-74.
- 46 Cordini D, Rethfeldt C, Fuchs H. CT-based proton therapy planning for eyes with Octopus: approaching applicability. In: Bertschat HH, Röhrich J, Schiwietz G, eds. Annual Report 2002. ISSN 1610-0638, HMI-Bericht B 591, Berlin, 2003: 94-95.
- 47 Zusammenarbeitsvertrag zwischen dem Deutschen Krebsforschungszentrum und dem Hahn-Meitner-Institut, Nr. L-3747 vom 28.09.2004 (in Kraft getreten am 01.09.2004), mit Anlage.
- 48 Strahlenschutz in der Medizin – Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV) in der Fassung der Bekanntmachung vom 24.06.2002 (GMBI. 2003 S. 227).
- 49 DIN 6873: Bestrahlungsplanungssysteme – Teil 5: Konstanzprüfung von Qualitätsmerkmalen. Deutsche Norm, Ausgabe: August 1993.
- 50 DIN 6827: Protokollierung bei der medizinischen Anwendung ionisierender Strahlen – Teil 1: Therapie mit Elektronenbeschleunigern sowie Röntgen- und Gammabestrahlungseinrichtungen. Deutsche Norm, Ausgabe: September 2000.
- 51 Heufelder J, Cordini D, Fuchs H, et al. Fünf Jahre Protonentherapie von Augentumoren am Hahn-Meitner-Institut Berlin. Z Med Phys 2004; 14 (1): 64-71.
- 52 Cordini D, Kluge H, Nausner M. Patient database for eye tumour therapy. In: Bertschat HH, Röhrich J, Schiwietz G, eds. Annual Report 2003. ISSN 1610-0638, HMI-Bericht B 596, 2004: 138.
- 53 Eyeplan version 2.1C user manual. Issue no. 1.0, Clatterbridge Centre for Oncology (CCO), Wirral, England, Fassung vom 10.06.2004.
- 54 EN ISO 13407: Benutzer-orientierte Gestaltung interaktiver Systeme. Europäische Norm, Ausgabe: Juni 1999.
- 55 ISO 9241: Ergonomic requirements for office work with visual display terminals (VDTs) – Part 11: guidance on usability. International Standard, Ausgabe: März 1998.

- 56 Bestrahlungsplanung mit EYEPLAN. Hahn-Meitner-Institut Berlin (HMI), Berlin, Fassung vom 22.12.2004, mit Anlage.
- 57 Vergleichsplanung mit OCTOPUS. Vers. 4.2/4.3. Hahn-Meitner-Institut Berlin (HMI), Berlin, Fassung vom 08.07.2004, zuletzt geändert am 13.07.2005, mit Anlage.
- 58 Marnitz S, Cordini D, Bendl R, et al. Proton therapy of uveal melanomas. *Strahlenther Onkol* 2006; 182 (7): 395-399.
- 59 Kidd MN, Lyness RW, Patterson CC, et al. Prognostic factors in malignant melanoma of the choroid: a retrospective survey of cases occurring in Northern Ireland between 1965 and 1980. *Trans Ophthalmol Soc U.K.* 1986; 105 (suppl. 1 pt. 1): 114-121.
- 60 Gegenüberstellung zweier Bestrahlungsplanungsprogramme für die Protonentherapie von Augentumoren. Technischer Bericht, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ), Heidelberg und Berlin, November 2006.
- 61 Morgenstern H. Einfluss von Kompensator und Keilen auf die Dosisverteilung. Hahn-Meitner-Institut Berlin (HMI), Berlin, Mai 2001, mit Anlage.
- 62 Open Software Foundation. OSF/Motif Style Guide Revision 1.2. Prentice Hall PTR, London, England, 1992.
- 63 Kurzanleitung zur Bestrahlungsplanung mit OCTOPUS. Vers. 4.4.9. Helmholtz-Zentrum Berlin (HZB), Berlin, Fassung vom 15.01.2007, mit Anlage.
- 64 Cordini D, Heese J, Heufelder J, et al. Aktueller Stand und neue Entwicklungen der Protonentherapie von okularen Tumoren am Hahn-Meitner-Institut Berlin. Poster auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP), Gmunden, Österreich, Oktober 2002.
- 65 Simiantonakis I, Cordini D, Fuchs H, et al. Comparative treatment planning for proton therapy of eye tumours with Eyeplan and Octopus. *Biomedizinische Technik* 2005; 50 (suppl. 1 pt. 2): 1056-1057.
- 66 Gebrauchstauglichkeit von Software – ErgoNorm: Ein Verfahren zur Konformitätsprüfung von Software auf der Grundlage von DIN EN ISO 9241 Teile 10 und 11. Schriftreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund, 2000.

- 67 Fuchs H. CT-based proton therapy planning for eyes with Octopus: comparison with CT-corrected Eyeplan. In: Bertschat HH, Röhrich J, Schiwietz G, eds. Annual Report 2003. ISSN 1610-0638, HMI-Bericht B 596, Berlin, 2004: 136-137.
- 68 Cordini D, Fuchs H, Heufelder J, Kluge H. Comparative CT-based planning for proton treatment of ocular melanoma – Eyeplan vs. Octopus. Abstracts of XXXVIII PTCOG meeting, Chester, England, 2003: 64.
- 69 Cordini D, Fuchs H, Heufelder J, Kluge H. Vergleichende CT-gestützte Bestrahlungsplanung in der Augentumorthherapie. In: Semmler W, Schad L, eds. Medizinische Physik 2003. Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP), Heidelberg, 2003: 238-239.
- 70 DIN 6814: Begriffe in der radiologischen Technik – Teil 16: Prüfung der Qualität einschließlich Sicherheit; Allgemeines. Deutsche Norm, Ausgabe: März 1996.
- 71 Beschreibung für die Nutzung der Planparameterdatei (QS-ATT) – Protokollierung planungsrelevanter Daten im Verlauf der Bestrahlungsplanung mit OCTOPUS 4.4.10 (12/06). Helmholtz-Zentrum Berlin (HZB), Berlin, Fassung vom 04.06.2009.
- 72 SOP – Standard Operating Procedures – Standardisierte Arbeitsanweisungen für die Augentumorthherapie mit Protonen am Ionenstrahllabor (ISL) des Hahn-Meitner-Instituts (HMI). Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Juni 2007.
- 73 Prüfbericht Nr. 20/2009 über die Überprüfung eines medizinischen genutzten Protonenbeschleunigers auf sicherheitstechnische Funktion, Sicherheit und Strahlenschutz. Technischer Überwachungs-Verein (TÜV) Süd Industrie Service. Bericht vom 04.12.2009.
- 74 Ärztekammer Berlin, Ärztliche Stelle Qualitätssicherung – Strahlenschutz Berlin. Prüfprotokolle vom 27.06.2011, 04.04.2013 und 01.04.2015.
- 75 Stellungnahme zur Strahlentherapie mit Protonen in Deutschland. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), Münster, Juni 2015.
- 76 Sas-Korczynska B, Markiewicz A, Romanowska-Dixon B, Pluta E. Preliminary results of proton radiotherapy for choroidal melanoma – the Kraków experience. Contemp Oncol (Pozn) 2014; 18 (5): 359-366.

- 77 Doolan P. The use of proton radiography to reduce uncertainties in proton treatment planning. Doctoral thesis, Department of Medical Physics and Bioengineering, University College London, London, England, Dezember 2014.
- 78 Vatnitsky S, Moyers M, Miller D, et al. Proton dosimetry intercomparison based on the ICRU report 59 protocol. *Radiother Oncol* 1999; 51 (3): 273-279.
- 79 Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz – MPG) vom 02.08.1994 mit Änderung vom 07.08.2002 (BGBl. I S. 3146).
- 80 Aus dem Medizinproduktrecht abgeleitete Anforderungen an und sich daraus ergebende Konsequenzen für den Betrieb und die Instandhaltung der Protonenbestrahlungsanlage für die Augentumorthherapie. Hahn-Meitner-Institut Berlin (HMI), Berlin, Januar 2003.
- 81 Commissioning and quality assurance of computerized planning systems for radiation treatment of cancer. Technical report series no. 430, International Atomic Energy Agency (IAEA), Wien, Österreich, Oktober 2004.
- 82 Physikalisch-technische Qualitätssicherung in der Strahlentherapie – Vorschläge zur Prüfung des gesamten Behandlungssystems. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission (SSK) vom 06.12.2010 (BAnz. Nr. 66 vom 29.04.2011, S. 1563)
- 83 E DIN EN 62083: Medizinische elektrische Geräte – Festlegungen für die Sicherheit von Bestrahlungsplanungssystemen. Europäische Norm, Entwurf 2008.
- 84 Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV) in der Fassung der Bekanntmachung vom 04.10.2011 (BGBl. I S. 2000), zuletzt geändert am 11.12.2014 (BGBl. I S. 2010).
- 85 Strahlenschutz in der Medizin – Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV) in der Fassung der Bekanntmachung vom 26.05.2011 (GMBL. 2011 S. 867), zuletzt geändert am 11.07.2014 (GMBL. 2014 S. 1020).
- 86 Sheen MA. Bringing Eyeplan into the 21st century. SCRAP meeting vom 12.07.2000, <http://www.radphysics.f9.co.uk/SCRAP2000newsletter.htm> (aufgerufen am 01.02.2006).

- 87 Peyman GA, Mafee MF. Uveal melanoma and similar lesions: the role of magnetic resonance imaging and computed tomography. *Radiol Clin N America* 1987; 25 (3): 471-486.
- 88 Lemke AJ, Hosten N, Foerster PI, Foerster MH. Einsatz hochauflösender bildgebender Schnittbildverfahren in der Diagnostik von Auge und Orbita. *Ophthalmologie* 2001; 98 (5): 435-445.
- 89 Koch NC, Newhauser WD. Development and verification of an analytical algorithm to predict absorbed dose distributions in ocular proton therapy using Monte Carlo simulations. *Phys Med Biol* 2010; 55 (3): 833-853.
- 90 Cirrone GAP, Cuttone G, Di Rosa F, et al. Monte Carlo validation of Eyeplan proton therapy treatment planning. *Nucl Phys B Proc Suppl* 2007; 172: 273-276.
- 91 Galland H, Morin H, Nauraye C. Modelization of the ophthalmic treatment set up beam line of the Institut Curie – Centre de Protonthérapie d’Orsay. *Physica Medica* 2013; 29 (Suppl. 1): E18-E19.
- 92 Paganetti H. Monte Carlo method to study the proton fluence for treatment planning. *Med Phys* 1998; 25 (12): 2370-2375.
- 93 Weber A, Cordini D, Stark R, Heufelder J. The influence of silicone oil used in ophthalmology on the proton therapy of uveal melanomas. *Phys Med Biol* 2012; 57 (24): 8325-8341.
- 94 Courdi A, Caujolle JP, Grange JD, et al. Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999; 45 (1): 5-11.
- 95 Daftari IK, Aghaian E, O’Brien J, et al. 3D MRI-based tumor delineation of ocular melanoma and its comparison with conventional techniques. *Med Phys* 2005; 32 (11): 3355-3362.
- 96 Slopsema R, Mamalui M, Rutenberg M, et al. The benefit of adjunct CT imaging in clip-based treatment of ocular melanoma with protons. *Med Phys* 2015; 42 (6): 3725.
- 97 Cordini D, Marnitz S, Fuchs H. MRI-based treatment planning for proton therapy of uveal melanomas – first experience. *Biomedizinische Technik* 2005; 50 (suppl. 1 pt. 1): 465-466.

- 98 Daftari I, Barash D, Lin S, O'Brien J. Use of high-frequency ultrasound imaging to improve delineation of anterior uveal melanoma for proton irradiation. *Phys Med Biol* 2001; 46 (2): 579-590.
- 99 Zografos L, Chamot L, Bercher L, et al. Contribution of ultrasound biomicroscopy to the conservative treatment of anterior uveal melanomas. *Klin Monatsbl Augenheilk* 1996; 208 (5): 414-417.
- 100 Conway RM, Chew T, Golchet P, et al. Ultrasound biomicroscopy: role in diagnosis and management in 130 consecutive patients evaluated for anterior segment tumours. *Br J Ophthalmol* 2005; 89 (8): 950-955.
- 101 Schalenbourg A, Uffer S, Zografos L. Utility of a biopsy in suspicious pigmented iris tumors. *Ophthalmic Research* 2008; 40 (5): 267-272.
- 102 Amstutz CA, Bechrakis NE, Foerster MH, et al. Intraoperative localization of tantalum markers for proton beam radiation of choroidal melanoma by an opto-electronic navigation system: a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82 (4): 1361-1366.
- 103 Daftari IK, Mishra KK, O'Brien JM, et al. Fundus image fusion in Eyeplan software: an evaluation of a novel technique for ocular melanoma radiation treatment planning. *Med Phys* 2010; 37 (10): 5199-5207.
- 104 Seibel I, Cordini D, Rehak M, et al. Local recurrence after primary proton beam therapy in uveal melanoma: risk factors, retreatment approaches, and outcome. *Am J Ophthalmol* 2015; 160 (4): 628-636.
- 105 Requirements for measurements on intra-ocular tumours. Issue CYC/CCO/04/95, Clatterbridge Centre for Oncology (CCO), Wirral, England, Fassung vom 13.02.1997.
- 106 Morgenstern H, Heese J, Cordini D, et al. Distal and lateral dose fall-offs for a modulated 68 MeV proton beam. In: Homeyer H, Klaumünzer S, Busse W, eds. Annual Report 2001. ISSN 1610-0638, HMI-Bericht B 587, Berlin, 2002: 72.
- 107 Gemeinsame Pressemitteilung des Deutschen Krebsforschungszentrums und der Siemens Medical Solutions vom 24.01.2005, <http://idw-online.de/pages/de/news98023> (aufgerufen am 31.01.2005).

# Anhang



# **Lebenslauf**

*Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.*



## Publikationsliste

(Entnommen aus: Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/flowcontroller/search>, Datenbankabfrage [AU=Cordini ? OR {Cordini#}] vom 28.11.2015.)

- Autoren: Willerding GD; Cordini D; Moser L; Krause L; Foerster MH; Bechrakis NE  
Titel: Neoadjuvant proton beam irradiation followed by transscleral resection of uveal melanoma in 106 cases.  
Quelle: The British journal of ophthalmology /20150729/
- Autoren: Seibel I; Cordini D; Rehak M; Hager A; Riechardt AI; Böker A; Heufelder J; Weber A; Gollrad J; Besserer A; Jousen AM  
Titel: Local recurrence after primary proton beam therapy in uveal melanoma: risk factors, retreatment approaches, and outcome.  
Quelle: American journal of ophthalmology; VOL: 160 (4); p. 628-36 /201510/
- Autoren: Willerding GD; Cordini D; Hackl C; Karle B; Lakotka N; Foerster MH; Bechrakis NE; Heufelder J; Moser L; Jousen AM  
Titel: Proton beam radiotherapy of diffuse iris melanoma in 54 patients.  
Quelle: The British journal of ophthalmology; VOL: 99 (6); p. 812-6 /201506/
- Autoren: Schönfeld S; Cordini D; Riechardt AI; Seibel I; Willerding G; Bechrakis NE; Moser L; Jousen AM  
Titel: Proton beam therapy leads to excellent local control rates in choroidal melanoma in the intermediate fundus zone.  
Quelle: American journal of ophthalmology; VOL: 158 (6); p. 1184-91 /201412/
- Autoren: Riechardt AI; Cordini D; Dobner B; Seibel I; Gundlach E; Rehak M; Hager A; Stark R; Moser L; Jousen AM  
Titel: Salvage proton beam therapy in local recurrent uveal melanoma.  
Quelle: American journal of ophthalmology; VOL: 158 (5); p. 948-56 /201411/

- Autoren: Seibel I; Cordini D; Hager A; Riechardt AI; Klein JP; Heufelder J; Moser L; Joussem AM  
 Titel: Long-term results after proton beam therapy for retinal papillary capillary hemangioma.  
 Quelle: American journal of ophthalmology; VOL: 158 (2); p. 381-6 /201408/
- Autoren: Zeisberg A; Seibel I; Cordini D; Lakotka N; Willerding G; Moser L; Heufelder J; Joussem AM  
 Titel: Long-term (4 years) results of choroidal hemangioma treated with proton beam irradiation.  
 Quelle: Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie; VOL: 252 (7); p. 1165-70 /201407/
- Autoren: Riechardt AI; Cordini D; Willerding GD; Georgieva I; Weber A; Seibel I; Lakotka N; Bechrakis NE; Foerster MH; Moser L; Joussem AM  
 Titel: Proton beam therapy of parapapillary choroidal melanoma.  
 Quelle: American journal of ophthalmology; VOL: 157 (6); p. 1258-65 /201406/
- Autoren: Weber A; Cordini D; Stark R; Heufelder J  
 Titel: The influence of silicone oil used in ophthalmology on the proton therapy of uveal melanomas.  
 Quelle: Physics in medicine and biology; VOL: 57 (24); p. 8325-41 /20121221/
- Autoren: Höcht S; Wachtlin J; Bechrakis NE; Schäfer C; Heufelder J; Cordini D; Kluge H; Foerster M; Hinkelbein W  
 Titel: Proton or photon irradiation for hemangiomas of the choroid? A retrospective comparison.  
 Quelle: International journal of radiation oncology, biology, physics; VOL: 66 (2); p. 345-51 /20061001/

- Autoren: Marnitz S; Cordini D; Bendl R; Lemke AJ; Heufelder J; Simiantonakis I; Kluge H; Bechrakis NE; Foerster MH; Hinkelbein W
- Titel: Proton therapy of uveal melanomas: intercomparison of MRI-based and conventional treatment planning.
- Quelle: Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]; VOL: 182 (7); p. 395-9 /200607/
- Autoren: Höcht S; Stark R; Seiler F; Heufelder J; Bechrakis NE; Cordini D; Marnitz S; Kluge H; Foerster MH; Hinkelbein W
- Titel: Proton or stereotactic photon irradiation for posterior uveal melanoma? A planning intercomparison.
- Quelle: Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]; VOL: 181 (12); p. 783-8 /200512/
- Autoren: Höcht S; Bechrakis NE; Nausner M; Kreusel KM; Kluge H; Heese J; Heufelder J; Cordini D; Homeyer H; Fuchs H; Martus P; Foerster MH; Wiegel T; Hinkelbein W
- Titel: Proton therapy of uveal melanomas in Berlin. 5 years of experience at the Hahn-Meitner Institute.
- Quelle: Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]; VOL: 180 (7); p. 419-24 /200407/
- Autoren: Heufelder J; Cordini D; Fuchs H; Heese J; Homeyer H; Kluge H; Morgenstern H; Höcht S; Nausner M; Bechrakis NE; Hinkelbein W; Foerster MH
- Titel: Fünf Jahre Protonentherapie von Augentumoren am Hahn-Meitner-Institut Berlin. [Five years of proton therapy of eye neoplasms at the Hahn-Meitner Institute, Berlin].
- Quelle: Zeitschrift für medizinische Physik; VOL: 14 (1); p. 64-71 /2004/
- Autoren: Weitschies W; Karas M; Cordini D; Trahms L; Breitzkreutz J; Semmler W
- Titel: Magnetic marker monitoring of disintegrating capsules.
- Quelle: European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences; VOL: 13 (4); p. 411-6 /200107/

Autoren: Weitschies W; Kötitz R; Cordini D; Trahms L

Titel: High-resolution monitoring of the gastrointestinal transit of a magnetically marked capsule.

Quelle: Journal of pharmaceutical sciences; VOL: 86 (11); p. 1218-22 /199711/

## Eidesstattliche Versicherung

Ich, Dino Cordini, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Einführung eines Therapieplanungssystems  
für die Protonentherapie von Augentumoren  
in die klinische Routine

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE – [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

## **Anteilserklärung an erfolgten Publikationen**

Dino Cordini hatte Anteil an den folgenden Publikationen:

### Publikation 1:

D. Cordini, S. Marnitz, H. Fuchs. MRI-based treatment planning for proton therapy of uveal melanomas – first experience. Biomedizinische Technik, September 2005.

*Beitrag zu Publikation 1 im Einzelnen: Studienkonzeption/-design, Datenerstellung/-sammlung, Datenanalyse/-interpretation, Schreiben/Überarbeiten des Beitrags, Bereitstellung von Materialien/Arbeitsumgebung, Statistische Expertise, Literatursuche.*

### Publikation 2:

I. Simiantonakis, D. Cordini, H. Fuchs, J. Heufelder, R. Stark, A. Weber, H. Kluge. Comparative treatment planning for proton therapy of eye tumours with Eyeplan and Octopus. Biomedizinische Technik, September 2005.

*Beitrag zu Publikation 2 im Einzelnen: Studienkonzeption/-design, Datenerstellung/-sammlung, Schreiben/Überarbeiten des Beitrags, Bereitstellung von Materialien/Arbeitsumgebung, Literatursuche.*

### Publikation 3:

S. Marnitz, D. Cordini, R. Bendl, A.-J. Lemke, J. Heufelder, I. Simiantonakis, H. Kluge, N.E. Bechrakis, M.H. Foerster, W. Hinkelbein. Proton therapy of uveal melanomas – intercomparison of MRI-based and conventional treatment planning. Strahlentherapie und Onkologie, Juli 2006.

*Beitrag zu Publikation 3 im Einzelnen: wie Publikation 1.*

### Publikation 4:

A. Denker, D. Cordini, J. Heufelder, H. Homeyer, H. Kluge, I. Simiantonakis, R. Stark, A. Weber. Ion accelerator applications in medicine and cultural heritage. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, September 2007.

*Beitrag zu Publikation 4 im Einzelnen: kritisches Lesen des Beitrags, Bereitstellung von Bild-/Datenmaterialien.*

Publikation 5:

N.E. Bechrakis, E. Schmid, G. Blatsios, B. Widmann-Schuchter, S. Höcht, L. Moser, D. Cordini, J. Heufelder, G. Willerding, M.H. Foerster. Protonenstrahlentherapie bei Aderhautmelanomen des hinteren Augenpols. Spektrum der Augenheilkunde, Februar 2010.

*Beitrag zu Publikation 5 im Einzelnen: wie Publikation 4.*

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

## Danksagung

Die für die vorliegende Dissertation namensgebende Einführung eines Therapieplanungssystems für die Protonentherapie von Augentumoren in die klinische Routine entsprang einer fachübergreifenden Projektarbeit, die ohne die Unterstützung vieler Berufskollegen in unterschiedlichen, verantwortlichen Stellungen in der Berliner Protonentherapie nicht hätte zustande kommen können.

Zunächst möchte ich den Kollegen in der Medizinphysik für ihre geistige Mithilfe bei der Formulierung der Mindestanforderungen an das gemeinsame Projektziel und ihre Mitwirkung an den z.T. sehr aufwändigen Prüfungen danken, was die Einhaltung dieser Anforderungen bei der späteren praktischen Nutzung des neuen Therapieplanungssystems sicherzustellen half.

Ebenso bin ich den ärztlichen Kollegen in der Augenheilkunde und der Strahlentherapie dafür verbunden, dass sie ihr reiches Fachwissen gern mit mir teilten. Beeindruckend fand ich immer wieder die Demonstration operativer Kunstfertigkeiten der Augenärzte. Die Strahlentherapeuten erstaunten mich durch ihre rasche und nahezu blinde Beherrschung von angebotenen Techniken der bildbasierten Bestrahlungsplanung und brachten sich dankenswerterweise in diversen Planungsstudien ein.

Den Kollegen im Werkstattbereich bin ich für ihre praktischen Hinweise zur Funktion von CNC-Fräsmaschinen und ihr Entgegenkommen bei der Anpassung des Planungssystems an die maschinellen Voraussetzungen für die Fertigung von Metallblenden für die Therapie dankbar.

Wenn ich einen Namen dankend hervorheben möchte, dann den meines kooperierenden Projektpartners am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg, Herrn Professor Dr. Rolf Bendl, der stets hilfsbereit auf all meine Fragen einging und sich geduldig mit mir als Neuling in der objektorientierten Programmierung zeigte. Seine Aufgeschlossenheit gegenüber meinen zahlreichen Anliegen und sein aufrichtiges und fürsorgliches Interesse an einem gelungenen Projektabschluss im Sinne des Promotionsthemas ermutigten mich überhaupt erst, die langwierige Projektarbeit anzugehen. Für seine langjährige Unterstützung, die letztlich für den Erfolg dieser Arbeit ausschlaggebend war, möchte ich meinen besonderen Dank ausdrücken.