

Neue Ansätze zur Erweiterung der  
Optimierung von Dosisverteilungen bei  
intensitätsmodulierter Strahlentherapie  
(IMRT): Die Einstrahlrichtungen von  
Photonenstrahlenfeldern und die  
Intensität energiemodulierter  
Protonenstrahlenfelder

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Naturwissenschaften  
der Fakultät für Mathematik und Physik  
der Eberhardt–Karls–Universität zu Tübingen

vorgelegt von  
Gustav Meedt  
aus Hermannstadt

2003

Tag der mündlichen Prüfung :	24. Juli 2003
Dekan :	Prof. Dr. Herbert Müther
1. Berichterstatter :	Prof. Dr. Fridtjof Nüsslin
2. Berichterstatter :	Prof. Dr. Wolfgang Schlegel

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Inverse Planung in der Strahlentherapie</b>	<b>7</b>
2.1	Fluenz und Dosis . . . . .	7
2.2	Beschränkte Optimierung als Variationsproblem . . . . .	9
2.2.1	Lagrangefunktion . . . . .	10
2.2.2	Lagrangedichtefunktion . . . . .	11
2.2.3	1. und 2. Variation der Lagrangefunktion - Optimalitätsbedingungen . . . . .	11
2.3	Formulierung des Optimierungsproblems . . . . .	12
2.4	Strahlenphysikalische Eigenschaften von Protonen- und Photonenstrahlung . . . . .	16
2.4.1	Photonenstrahlung . . . . .	16
2.4.2	Protonenstrahlung . . . . .	18
2.4.3	Ein Nadelstrahlverfahren zur Berechnung der Protonendosis . . . . .	19
<b>3</b>	<b>Richtungsoptimierung in der IMRT</b>	<b>28</b>
3.1	Entartung der Lösung der Fluenzoptimierung . . . . .	28
3.2	Eigenwertspektrum und Eigenvektoren der Hessematrix . . . . .	31
3.3	Problematik der Richtungsoptimierung . . . . .	37
3.4	Lösungsansätze . . . . .	38
3.4.1	Beschleunigung der Fluenzoptimierung . . . . .	39
3.4.2	Reduzierung der Anzahl der Fluenzoptimierungen . . . . .	40
3.5	Algorithmus zur Optimierung der Orientierung intensitätsmodulierter Strahlenfelder . . . . .	42
3.5.1	Ermittlung zusätzlicher Einstrahlrichtungen . . . . .	44
3.5.2	Identifikation überflüssiger Einstrahlrichtungen . . . . .	49
3.6	Anzahl der notwendigen Strahlenfelder - Konflikterfassung . . . . .	52

<b>4</b>	<b>Ergebnisse der <math>4\pi</math> Richtungsoptimierung</b>	<b>56</b>
4.1	Koplanare Richtungsoptimierung . . . . .	56
4.2	Nicht-koplanare Richtungsoptimierung . . . . .	60
4.2.1	Testfall 1: Nasennebenhöhlenkarzinom . . . . .	62
4.2.2	Testfall 2: Nasennebenhöhlenkarzinom . . . . .	62
4.2.3	Testfall 3: Optikusscheidenmeningeom . . . . .	74
<b>5</b>	<b>Optimierung von Protonenfeldern</b>	<b>81</b>
5.1	Modulation von Energie und Intensität . . . . .	81
5.2	Spot-Scanning . . . . .	82
5.3	Therapieplanung - Spot-Scanning . . . . .	83
<b>6</b>	<b>Ergebnisse: Optimierung von Protonen</b>	<b>85</b>
6.1	Vorteile der Dosisverteilung von Protonenstrahlenfeldern . . . . .	85
6.2	Vergleich Protonenstrahlenfelder - richtungsoptimierte Photonstrahlenfelder . . . . .	86
6.2.1	Testfall 1: Nasennebenhöhlenkarzinom . . . . .	87
6.2.2	Testfall 2: Nasennebenhöhlenkarzinom . . . . .	91
6.2.3	Testfall 3: Optikusscheidenmeningeom . . . . .	95
6.3	Diskussion . . . . .	96
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>99</b>
	Liste der verwendeten Abkürzungen	105
	Literaturverzeichnis	106
	Danksagung	114
<b>A</b>	<b>On the degeneracy of the IMRT optimization problem</b>	<b>I</b>
<b>B</b>	<b>Non-coplanar beam direction optimization for intensity modulated radiotherapy</b>	<b>II</b>
<b>C</b>	<b>Tools for the analysis of dose optimisation III: Map of conflict</b>	<b>III</b>



# Kapitel 1

## Einleitung

Neben den gängigen Methoden der Chemotherapie und des chirurgischen Eingriffs steht die Strahlentherapie als drittes Verfahren der Therapie von Krebserkrankungen. Grundlage dieser Therapie ist die Möglichkeit der Inaktivierung von Tumorzellen durch die Zerstörung von DNS-Molekülen mittels ionisierender Strahlung. Die Strahlentherapie wird aufgeteilt in interne Methoden wie die Brachytherapie oder externe wie die Verwendung von Elektronen-Linearbeschleunigern zur Applikation hochenergetischer Bremsstrahlung.

In den letzten Jahren hat dabei in der externen Strahlentherapie das Verfahren der *intensitätsmodulierten Strahlentherapie* (IMRT) zunehmend an Bedeutung gewonnen. Es stellt eine konsequente Fortentwicklung der Konformationsbestrahlung dar, bei welcher die Form homogener Photonen-Strahlungsfelder verschiedener Einstrahlrichtungen an das zu bestrahlende Volumen möglichst gut geometrisch angepasst wird. Auf diese Weise können unter geschickter Wahl von Einstrahlrichtungen konvexe Volumina konform bestrahlt werden.

In der IMRT wird der Strahlungsfluss von mehreren irregulären Feldern inhomogen moduliert. Damit können zum Einen auch nicht-konvexe Tumor-

volumina mit der therapeutisch verschriebenen Dosis homogen bestrahlt werden. Zum Andern werden präzise lokalisierte Dosisgradienten an den Rändern des Zielvolumens (ZV) ermöglicht, wodurch benachbarte Risikoorgane (RO) geschont werden können und Komplikationen auch bei hohen Dosen im ZV vermieden werden.

Dies erfordert eine dem jeweiligen Problem zugeschnittene Entwicklung der Fluenzprofile der Einstrahlrichtungen. Die inhomogenen Strahlungsfelder werden üblicherweise in kleinere homogene Felder aufgeteilt, die je nach Zerlegung in einer großen Anzahl von Freiheitsgraden in der Planung der Therapie resultieren. Wegen der komplizierten Bestimmung der Fluenzprofile der Strahlenfelder einer gesamten Konfiguration von Einstrahlrichtungen<sup>1</sup> wird in der Planung auf numerische Optimierungsalgorithmen zurückgegriffen.[36] [63] [17] [10] Diese müssen die physikalischen Eigenschaften der jeweiligen Strahlungsart, die Patientengeometrie, die biologische Wirkung der Strahlung sowie die medizinische Zielsetzung berücksichtigen. Dazu werden präzise Bestimmung physikalischer Dosis durch Nadelstrahl- und Monte-Carlo-Verfahren, die Entwicklung radiobiologischer Modelle, sowie die Konstruktion effizienter Algorithmen für die Planung notwendig.

In die Planung selbst geht die Verschreibung der Energiedosis auf das ZV unter Berücksichtigung der Nebenbedingungen, die auf zu schützende RO gesetzt werden, ein. Der Therapeut legt für einen gegebenen Fall die Einstrahlrichtungen einer Konfiguration fest. Anschließend werden die Fluenzprofile der Strahlungsfelder den Verschreibungen entsprechend optimiert.

Gerade in Bezug auf schwierige Fälle wie den Kopf- und Hals-Bereich, bei denen das ZV fast ausschließlich in unmittelbarer Nähe von RO liegt, reichen die gegebenen Freiheitsgrade auch unter feiner Modulation der Fluenzprofile oft nicht aus, das klinische Ziel zu erreichen, ohne dass gravierende Neben-

---

<sup>1</sup>dies wird fortan abkürzend mit Konfiguration bezeichnet

wirkungen riskiert werden. Die erwünschte Dosisverteilung im ZV wird dann oftmals durch die Dosisbeschränkungen auf RO verhindert.

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob und inwieweit eine darüber hinausgehende Erweiterung der Freiheitsgrade der Optimierung um die Einstrahlrichtungen Vorteile liefern kann:

- **Richtungsoptimierung fluenzmodulierter Photonensefeldern:**

Zwar werden für viele Fälle generelle Lösungen (*class solutions*) für die Richtungswahl, fluenzmodulierter Felder angeboten, doch können diese von der jeweils optimalen Lösung in der Planung der Therapie eines individuellen Patienten abweichen. Die Erweiterung der Freiheitsgrade in der Dosisoptimierung um die jeweilige Auslenkung des Tragarms und des Tisches und damit des Raumwinkels einer Einstrahlrichtung führt zu einer Vielzahl denkbarer Konfigurationen. Um mögliche Vorteile einer sorgfältigen Auswahl von Einstrahlrichtungen zu überprüfen wird ein Algorithmus zur Optimierung der Einstrahlrichtungen einer Konfiguration entwickelt.

Des Weiteren können unter Verwendung anderer Strahlungsmodalitäten zusätzliche Freiheitsgrade erschlossen werden. Die Tiefendosiskurve von monoenergetischen Protonen besitzt in einer energieabhängigen, charakteristischen Tiefe ein eng abgegrenztes Maximum, hinter welchem die Dosis innerhalb weniger Millimeter auf Null abfällt. Neben der üblichen Variation der Intensitäten auf der Ebene senkrecht zur Einstrahlrichtung wird dadurch die Variation des jeweiligen Dosismaximums in der Tiefe des Patientenvolumens durch Verwendung unterschiedlicher Energien ermöglicht.

- **Optimierung von Protonensefeldern:**

Dies gibt dem Therapeuten einen weiteren Freiheitsgrad bei der Planung von Protonensefeldern. Ein Algorithmus zur Optimierung von Flu-

enzprofilen wird erweitert auf die Optimierung der Fluenzmodulation energiemodulierter Protonenfelder.

Die Vorteile der Dosisverteilungen von Protonenstrahlungsfeldern gegenüber Photonen wird oft betont [35][34][12]. So kann das an dem ZV angrenzende gesunde Gewebe aufgrund der vorteilhaften Eigenschaften der Protonendosisverteilung mit wenig Planungsaufwand geschont werden. Auch für komplizierte Geometrien lassen sich damit hohe Dosiswerte im Zielvolumen erreichen, während das Risiko von Komplikationen gering gehalten werden kann.

Jedoch sind die mit Protonen-Anlagen verbundenen Kosten sowohl in der Unterhaltung als auch in der Anschaffung wesentlich höher als die bei üblicherweise verwendeten Linearbeschleunigern zur konventionellen Photonen-Bestrahlung. Zudem ist die Handhabung hochenergetischer Protonenstrahlung mit sehr hohem Aufwand verbunden.

Ein angemessener Vergleich zwischen Photonen- und Protonendosisverteilungen lässt sich nur dann anstellen, wenn für beide Modalitäten jeweils optimale Voraussetzungen gegeben sind. Für Photonen werden deshalb in einer vergleichenden Studie die durch die  $4\pi$  Richtungsoptimierung ermittelten Einstrahlrichtungen in der Planung verwendet. Dem gegenübergestellt werden die Ergebnisse der Optimierung energiemodulierter Protonenfelder.

# Kapitel 2

## Inverse Planung in der Strahlentherapie

### 2.1 Fluenz und Dosis

Im Wesentlichen wird hier die Nomenklatur von [11] übernommen und diese kurz erläutert. In einer generellen Darstellung kann die auf den Patienten einfallende Fluenzverteilung als ein 5-dimensionales skalares Feld beschrieben werden. Für jede Strahlenart  $\nu$  (Photonen, Protonen, Elektronen, etc.) gilt:

$$\Phi : \mathbb{R}_0^+ \times \mathcal{S}_2 \times \mathbb{R}^2 \rightarrow [0, \Phi_{max}], \quad (E, \gamma, \theta, u, v) \rightarrow \Phi \quad . \quad (2.1)$$

Der gesamte Energiefluss  $\Phi$  ist abhängig von der Energie  $E$ , den Einstrahlwinkeln gegeben aus dem Tragarmwinkel  $\gamma$  und der Tischauslenkung  $\vartheta$ , kommend von der auf dem Richtungsvektor senkrecht stehenden Fläche  $(u, v) \in \mathbb{R}^2$ . Die zu einer Einstrahlrichtung  $\Omega = (\gamma, \vartheta)$  gehörende Fluenzverteilung wird als Fluenzprofil  $\phi(u, v)$  bezeichnet. Der Fluenzraum  $\mathcal{F}$  umschließt die Menge aller Fluenzverteilungen.

Die von der Fluenz erzeugte Dosisverteilung wird beschrieben als ein 3-dimensionales skalares Feld  $D(x, y, z)$  für alle Koordinaten  $(x, y, z) \in \mathbb{R}^3$  des

Patientenvolumens.

$$D : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}_0^+, \quad (x, y, z) \rightarrow d \quad . \quad (2.2)$$

Der Raum aller möglichen Dosisverteilungen ( $\mathcal{D}$ ) ist verbunden mit dem Fluenzraum über den linearen Operator  $T(x, y, z)$ . Er beschreibt die lokale Energieabsorption pro Masse und Fluenzeinheit am Punkt  $(x, y, z)$ .  $T$  ist abhängig von der verwendeten Strahlenart und der Dichteverteilung des Patientenvolumens.

$$T : \mathcal{F} \rightarrow \mathcal{D}, \quad \Phi \rightarrow T \Phi = D \quad . \quad (2.3)$$

Praktischerweise wird das Strahlenfeld mit dem Fluenzprofil  $\phi$  zerlegt in  $n$  gleichförmige Basisfluenzelemente  $\eta_j (j = 1, \dots, n)$ . Die Fluenzelemente stellen kleine Strahlenfelder dar. Jedes realisierbare Strahlungsfeld kann durch eine gewichtete Summe der Elemente erreicht werden. Ein Basisfluenzelement  $\eta_j$  erzeugt eine Elementardosis  $T\eta_j = T_j$ . Die Menge von Basisfluenzelementen ( $\mathcal{B} = \{\eta_1, \dots, \eta_n\}$ ) spannt den Raum von den Strahlungsfeldern einer Konfiguration realisierbarer Fluenzen ( $\mathcal{F}_{\mathcal{B}} \subset \mathcal{F}$ ) auf. Durch eine feinere Aufspaltung des Fluenzprofils kann ein größerer Unterraum von  $\mathcal{F}$  erreicht werden.

Das Fluenzprofil der  $i$ -ten Einstrahlrichtung wird mit den zugehörigen linearen Koeffizienten ( $\varphi_j \geq 0$ ) beschrieben:  $\phi_i = \sum_j \varphi_j \eta_j^i$ . Die Festlegung auf eine Basis von Fluenzen schränkt auch den Raum der erreichbaren Dosisverteilungen ( $\mathcal{F}_{\mathcal{B}} : T\mathcal{F}_{\mathcal{B}} \subset \mathcal{D}$ ) ein.

Die Lösung des inversen Problems, der Bestimmung der zu einer gewünschten Dosisverteilung zugehörigen Fluenzverteilungen ( $\Phi^*$  aus:  $D_0 = T\Phi^*$ ) ist kaum direkt durchführbar. Selbst unter der Voraussetzung eines inversen Operators  $T^{-1}$  werden die resultierenden Fluenzverteilungen ( $T^{-1}D_0$ ) nicht im Fluenzraum  $\mathcal{F}$  liegen, da negative Elemente auftreten. Deswegen werden

in der Strahlentherapie in der inversen Planung Optimierungsmethoden zur Bestimmung von Fluenzprofilen eingesetzt.

Des weiteren sind unter üblicher Zerlegung der Fluenzprofile in einzelne Fluenzelemente unter Einbezug von 5 Einstrahlrichtungen zwischen  $10^3$  und  $10^4$  Variablen zu bestimmen. Eine Approximation der gewünschten Dosisverteilung durch manuelle Bestimmung der Gewichte der Fluenzelemente wird unmöglich.

## 2.2 Beschränkte Optimierung als Variationsproblem

Die Zielvorgaben, die hinsichtlich des zu bestrahlenden Tumorzvolumens wie auch gesunden Gewebes gemacht werden, müssen für die Optimierung mathematisch formuliert werden. Dabei können physikalische und geometrische Eigenschaften der Dosisverteilung, sowie biologische Eigenschaften wie Organisation der jeweiligen Organe, Strahlenempfindlichkeit, Ansprechverhalten, Mechanismen der Regeneration, etc. in den Planungsprozess integriert werden.

Das wesentliche Behandlungsziel der Strahlentherapie wird formuliert als das Inaktivieren aller klonogener Tumorzellen im Zielvolumen. Dieses Ziel erfordert jedoch oftmals, Kompromisse einzugehen zwischen der hohen Dosis, die auf das Zielvolumen appliziert werden soll und der dabei notwendigerweise auftretenden Dosisbelastung des gesunden umliegenden Gewebes. Eine erfolgreiche Therapie bedeutet, dass unter Auftreten möglichst geringer Nebenwirkungen, formuliert in einem Satz von Nebenbedingungen, alle Tumorzellen inaktiviert werden, was in einem Optimierungsproblem beschrieben wird.

Die Zielfunktion  $F$  und die Beschränkungen  $G$  bilden den erreichbaren

Fluenzraum auf Skalare ab:

$$\begin{aligned} F : \mathcal{F} &\rightarrow \mathbb{R}_0^+ & . & \\ G : \mathcal{F} &\rightarrow \mathbb{R}_0^+ & . & \end{aligned} \quad (2.4)$$

Die Zielfunktion wird minimiert unter der strengen Berücksichtigung der  $m$  Nebenbedingungen  $G = (G_1, \dots, G_m)$ , so dass das Optimierungsziel lautet:

$$\begin{aligned} \text{Minimiere} & \quad F(\Phi) & (2.5) \\ \text{Unter den Nebenbedingungen} & \quad G_1(\Phi) \leq C_1 \\ & \quad \vdots \\ & \quad G_m(\Phi) \leq C_m \\ \text{sowie} & \quad \Phi \geq 0 & . \end{aligned}$$

Für die verordneten Schranken gilt:  $C_{j=1, \dots, m} \geq 0$ . Die Fluenzgewichte, die den Basisfluenzen zugeordnet sind, werden nicht negativ.

### 2.2.1 Lagrangefunktion

Zur Lösung dieses Optimierungsproblem wird oft die Methode der Lagrangeschen Multiplikatoren verwendet [24][37]. Die Nebenbedingungen können mit der Zielfunktion verbunden werden, um ein neues, einfacheres unbeschränktes Optimierungsproblem zu generieren:

$$\begin{aligned} \text{Minimiere} & \quad L(\Phi, \lambda) = F(\Phi) + \sum_{j=0}^m \lambda_j G_j(\Phi) & (2.6) \\ & \quad \Phi \geq 0 & . \end{aligned}$$

Die Lösung des gesamten Problems stellt eine Fluenzverteilung mit dem dazugehörigen Satz von Lagrangeschen Multiplikatoren  $(\Phi^*, \lambda^*)$  dar. Praktisch werden die Fluenzgewichtsprofile der einzelnen Einstrahlungsrichtungen hinsichtlich der resultierenden Dosisverteilung optimiert.



Die Lagrangeschen Multiplikatoren sollten nicht als willkürlich gesetzte Gewichte missverstanden werden, sondern bilden ein mathematisches Konstrukt zur Lösung des beschränkten Optimierungsproblems. Nach der eigentlichen Optimierung gilt, dass entweder  $\lambda_i = 0$  (Nebenbeschränkung inaktiv), d.h. die  $i$ -te Beschränkungen wurde unterschritten, oder dass  $\lambda_i \neq 0$  (Nebenbedingung aktiv), d.h. die Schranke ( $C_i$ ) einer Beschränkung wurde während des Optimierungsprozesses erreicht.

### 2.2.2 Lagrangedichtefunktion

Die geometrische Ausdehnung der betrachteten Volumina muss in die Formulierung der Zielfunktion und deren Beschränkungen mit einbezogen werden. Dies gelingt, indem die Lagrangefunktion als Integral einer Lagrangedichtefunktion  $l(T(\vec{x})\Phi)$  über das gesamte Patientenvolumen berechnet wird. Sowohl die Zielfunktion  $f(T(\vec{x})\Phi)$  als auch die Beschränkungen  $g_j(T(\vec{x})\Phi)$  werden für jeden Punkt in Form einer Dichtefunktion definiert. Normiert man die einzelnen Nebenbedingungen, so erhält man:

$$\begin{aligned} L(T\Phi) = L(D) &= \int_V l(D(\vec{x})) dx^3 = \\ &= \int_V \left( f(D(\vec{x})) + \sum_{j=0}^m \frac{\lambda_j}{C_j} g_j(D(\vec{x})) \right) dx^3 \quad . \end{aligned} \quad (2.7)$$

### 2.2.3 1. und 2. Variation der Lagrangefunktion - Optimalitätsbedingungen

Als Voraussetzung für die Optimierung hinsichtlich der Fluenzgewichtsprofile  $\Phi$  muss gefordert werden, dass die erste und zweite Variation von  $L$  in Bezug auf die betrachteten Variablen, den Fluenzgewichten  $\varphi_i$  existiert:

$$\frac{\partial L(D)}{\partial \varphi_i} = \int_V \frac{\partial l(D(\vec{x}))}{\partial D(\vec{x})} \frac{\partial D(\vec{x})}{\partial \varphi_i} dx^3 = \int_V \frac{\partial l(D(\vec{x}))}{\partial D(\vec{x})} T(\vec{x}) \eta_i dx^3 \quad . \quad (2.8)$$

Die im bestrahlten Gebiet der Basisfluenz  $\eta_i$  auftretenden negativen Beiträge im Integral entsprechen der Tendenz, während der Optimierung das Gewicht dieser Basisfluenz zu erhöhen, um die Lagrangefunktion zu verkleinern. Höhere Gewichte führen zu höheren Dosen im Zielvolumen, aber auch entlang des jeweils bestrahlten Volumens. Die Zielfunktion  $F$  wird kleiner, während die von dem Fluenzelement bestrahlten RO  $L$  vergrößern. Nach der Fluenzprofiloptimierung heben sich beide Tendenzen auf und es gilt für alle  $s$  Fluenzgewichte:

$$\frac{\partial L(T\Phi^*)}{\partial \varphi_i} = 0 \quad \forall \varphi_{i=1,\dots,s} \quad \text{oder} \quad \varphi_i = 0 \quad . \quad (2.9)$$

Die zweite Variation der Lagrangefunktion führt zur Hessematrix  $H$ . Sie beschreibt die Krümmungseigenschaften der Lagrangefunktion bezüglich der Fluenzelemente und der aktuellen Dosisverteilung.

$$H_{i,j} = \frac{\partial^2 L(D)}{\partial \varphi_i \partial \varphi_j} = \int_V \frac{\partial^2 l(D(\vec{x}))}{\partial D(\vec{x})^2} T(\vec{x}) \eta_i T(\vec{x}) \eta_j dx^3 \quad . \quad (2.10)$$

Jedes Element von  $H$  besitzt positive oder verschwindende Einträge [24],  $H(\Phi^*)$  ist symmetrisch und positiv semidefinit. Eine notwendige Eigenschaft von  $H$  am Minimum von  $L(\Phi^*)$  lautet:

$$H_{i,j}(\Phi^*) = H_{j,i}(\Phi^*) = \frac{\partial^2 L(T\Phi^*)}{\partial \varphi_i \partial \varphi_j} \geq 0 \quad . \quad (2.11)$$

## 2.3 Formulierung des Optimierungsproblems

Eine Möglichkeit der Beschreibung des klinischen Zieles, die ohne Modelle für die biologischen Wirkungen auskommt, ist die Verordnung von Schranken an die physikalische Dosis. So können für alle Teilvolumina des Patienten Dosis- und Volumenverschreibungen festgelegt werden, die erreicht werden sollen.

Es können aber auch offensichtliche, biologische Eigenschaften der betroffenen Gewebe mittels Formulierung eines angepassten einfachen Maßes beschrieben werden. Als eine für den Therapeuten leicht handhabbare Größe,

wie auch in einem Algorithmus einfach umsetzbares Maß, hat sich das Konzept eines zu einer inhomogenen Dosisverteilung gleichwertigen homogenen Effektes bewährt. Ein Beispiel für diesen *Isoeffekt* ist die äquivalente homogene Dosis [42] (equivalent uniform dose EUD), die eine heterogene Dosisverteilung in einem zu betrachtenden Organ einer Homogenen zuordnet, die den gleichen Effekt (Komplikation, Tumorvernichtung) bewirkt. Diese Maße werden in der Optimierung sowohl als Zielfunktionsterme als auch als Nebenbedingungen verwendet. Sie erscheinen in der Lagrange funktionsdichte in Form von Effektdichteverteilungen  $(f, g)$ <sup>1</sup>. Die Beschränkungen  $C_i$  werden als maximale Isoeffekte vom Arzt vorgegeben, während der Algorithmus unter strikter Beachtung dieser Nebenbedingungen die Dosis im Zielvolumen maximiert.

### Tumor - Vernichtung

Die Vernichtung des Tumorgewebes wird in der Zielfunktion  $F(T\Phi) = F(D)$  behandelt. Als ein einfaches Modell zur Tumorvernichtung durch ionisierende Strahlung wird die konstante Rate von Zellvernichtung unter Absorption kleiner Energiemengen angenommen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit (surviving fraction SF) in Abhängigkeit der akkumulierten Dosis  $D$  ist dann unter Berücksichtigung der Radiosensitivität  $\alpha$ :

$$SF = f(D(\vec{x})) = \exp(-\alpha D(\vec{x})) \quad . \quad (2.12)$$

Der zu einer gegebenen Dosisverteilung zugehörige Isoeffekt entspricht einer homogenen Dosisverteilung (EUD) zu:

$$D_{\text{iso}}(D) = -\frac{1}{\alpha} \ln \left( \frac{1}{V} \int_V \exp(-\alpha D(\vec{x})) dx^3 \right) \quad . \quad (2.13)$$

---

<sup>1</sup>Die komplexen biologischen Vorgänge und deren lokale Abhängigkeiten, die durch die Schädigung der Strahlung bewirkt werden, können nicht im Detail in solch einer Dichtefunktion impliziert werden. Die Bestimmung des Isoeffektes aus einer Dichtefunktion ist eine einer Molekularfeldmethode äquivalente Näherung.

So haben Gebiete, die unterdosiert werden, ein großes Gewicht in der Zielfunktion, während auf Überdosierungen nicht reagiert wird. Diese müssen anderen in den beschränkenden Nebenbedingungen formuliert werden.

### Serielle Komplikationen

Seriell organisierte Organe zeichnen sich dadurch aus, dass eine lokal auftretende Schädigung die Funktion des gesamten Organs betrifft. Ein Beispiel ist das Rückenmark, dessen lokale Zerstörung zu Lähmungserscheinungen führt. Die Effektdichte der zugeordneten Nebenbedingung, welche die Wirkung von Dosis auf serielle Organe beschreibt, kann definiert werden als:

$$g(D(\vec{x})) = \left( \frac{D(\vec{x})}{D_0} \right)^k \quad . \quad (2.14)$$

Der Volumeneffektparameter  $k > 1$  beschreibt die Steilheit der Wahrscheinlichkeit lokaler Schädigungen,  $D_0$  den Normierungsfaktor. Je größer  $k$  gewählt wird, desto kleiner ist die Toleranz gegenüber Dosispitzen. Der auftretende Isoeffekt ist die Lebesgue-k-Norm der gegebenen Dosisverteilung über dem Volumen  $V$ :

$$D_{\text{iso}}(D) = \left[ 1/V \int_V (D(\vec{x}))^k \right]^{1/k} dx^3 \quad . \quad (2.15)$$

### Parallele Komplikationen

In manchen Organen können Teilvolumina eine sehr hohe Strahlungsbelastung erfahren, ohne dass Komplikationen auftreten. Diese wesentliche Eigenschaft von parallel strukturierten Organen kann in Form einer sigmoiden Effektdichtefunktion beschrieben werden:

$$g(D(\vec{x})) = \frac{\left( \frac{D(\vec{x})}{D_0} \right)^k}{1 + \left( \frac{D(\vec{x})}{D_0} \right)^k} \quad . \quad (2.16)$$

Die Form der Sigmoiden wird bestimmt über den Schwellwert der Dosis  $D_0$  und den Volumeneffektparameter  $k$ . Für lokale Dosen unterhalb des Schwellwertes erreicht man abhängig von  $k$  auf diese Weise Werte nahe an 0, lokale Dosen darüber einen Wert nahe 1. Um ein Maß für die Nebenbedingung zu finden, wird hier für den auftretenden Isoeffekt von der Definition einer äquivalenten Dosis abgesehen und der effektive Anteil des Volumens bestimmt, dessen Funktion ganz verloren ist:

$$v_{\text{eff}} = 1/V \int_V g(D(\vec{x})) dx^3 \quad . \quad (2.17)$$

Diese Art der Beschränkung tendiert dazu, Hochdosisbereiche zu konzentrieren.

### Überdosierung

Oft werden neben den biologisch motivierten Beschränkungen der applizierten Dosis auch physikalische Grenzen verschrieben, wenn z.B. das Auftreten von Nekrosen im ZV berücksichtigt werden soll. Diese können z.B. die maximale Dosis innerhalb des gesamten behandelten Gewebes limitieren oder Dosispitzen (Hot Spots) im Zielvolumen verhindern. Die entsprechende Nebenbedingung kann ausgedrückt werden durch eine Effektdichtefunktion, welche die lokale quadratische Überdosierung beinhaltet:

$$g(D(\vec{x})) = \begin{cases} (D(\vec{x}) - D_{\text{max}})^2 & : D > D_{\text{max}} \\ 0 & : \text{sonst} \end{cases} \quad . \quad (2.18)$$

Der gesamte Isoeffekt wird folglich als die mittlere quadratische Überdosierung im Organ definiert. Denkbar wären auch Penaltyfunktionen höherer Ordnung.

$$D_{\text{iso}}(D) = \sqrt{1/V \int_V g(D(\vec{x})) dx^3} \quad . \quad (2.19)$$

Weitere Nebenbedingungen, welche die physikalischen Eigenschaften der Fluenzprofile (Vermeidung negativer Fluenzgewichte, Glättung der Fluenzprofile) beinhalten werden in *Hyperion* berücksichtigt, werden aber hier nicht behandelt.

### Lagrangefunktion

Die in der Optimierung auftretende Lagrangefunktion kann also formuliert werden als:

$$L(T\Phi) = L(D) = \int_{TV} \exp\left(-\alpha(T(\vec{x})\Phi)\right) dx^3 + \sum_k \int_{V_j} \frac{\lambda_j}{C_j} g_j(T(\vec{x})\Phi) dx^3 \quad . \quad (2.20)$$

## 2.4 Strahlenphysikalische Eigenschaften von Protonen- und Photonenstrahlung

### 2.4.1 Photonenstrahlung

Die Wechselwirkung ionisierender Photonenstrahlung mit Materie kann aufgeteilt werden in primäre und sekundäre Prozesse [32]. Primäre Wechselwirkungen resultieren in der Schwächung der Intensität der einfallenden Photonen. Dabei kommt es zu Umwandlung der Photonenenergie in kinetische Energie geladener Sekundärteilchen, zumeist Elektronen. Die von den Sekundärteilchen aufgenommene Energie wird in den sekundären Prozessen an die umliegende Materie durch Anregung oder Ionisation abgeben.

Photonen können in Materie unter klassischer elastischer Streuung ohne Energieübertrag ihre Richtung ändern. Daneben wird ein Teil der Energie der Photonen durch Comptonstreuung, Photoeffekt und Paarbildung absorbiert. Photonen können auch inelastisch an Atomkernen gestreut werden, jedoch

können diese Reaktionen bei der Berechnung der Energiedosis bei maximalen Energien unterhalb 15 MeV vernachlässigt werden.

Die in der Strahlentherapie verwendete maximale Energie von Photonenstrahlung liegt üblicherweise zwischen 5 und 50 MeV. In diesem Bereich wird die Energiedosis im Gewebe des Patienten hauptsächlich von Sekundärelektronen aus Comptonstreuung und Paarbildung verursacht. Der Photoeffekt tritt bei niedrigen Photonenenergien und hohen Ordnungszahlen des Absorbers auf und spielt bei der Strahlentherapie kaum eine Rolle. Auch die klassische Streuung ist für Materialien geringer Ordnungszahlen bzw. Photonen hoher Energien nur von geringer Bedeutung.

Die Sekundärteilchen werden vorwiegend in Einstrahlrichtung gestreut. Dadurch wird die Energie zusätzlich vom Streuort weg in Strahlrichtung transportiert, bevor die Sekundärteilchen total absorbiert werden. Das eigentliche Maximum der Energiedosis liegt dadurch nicht direkt an der Oberfläche, sondern im wesentlichen um die mittleren freien Weglänge der Sekundärteilchen verschoben dahinter. An diesem Punkt erst herrscht Sekundärelektronengleichgewicht, d.h. die Rate der Erzeugung entspricht der Rate der Absorption der Sekundärteilchen. Der daraus resultierende *Dosisaufbaueffekt*, d.h. das Vorhandensein eines Dosismaximums tritt für Photonenenergien oberhalb etwa 0.66 MeV auf.

Dahinter wird der Tiefendosisverlauf mittels eines exponentiellen Abfalls mit einem effektiven linearen Abschwächungskoeffizienten  $\mu_{\text{eff}}$  beschrieben.

Zur Berechnung von Dosisverteilungen der Basisfluenzelemente können Nadelstrahlverfahren oder Monte-Carlo-Methoden verwendet werden [27] [66] [21].

### 2.4.2 Protonenstrahlung

Im Gegensatz zu Photonenstrahlung wird der Energieübertrag von Protonen hauptsächlich durch primäre Wechselwirkungen verursacht. Diese beinhalten Stoßbremsungen der einfallenden Teilchen, die direkte Anregung und Ionisation von einzelnen Hüllenelektronen zur Folge haben. Die dabei freigesetzten Elektronen können wiederum zu weiterer Anregung und Ionisation führen ( $\delta$ -Elektronen). Neben diesen Reaktionen mit Hüllenelektronen kann es auch zu elastischer Coulombstreuung der Protonen an der Atomhülle oder am Atomkern kommen.

Nichtelastische Kernreaktionen zwischen Protonen und Atomen führen ebenfalls zu Energieabgabe. Die dabei entstehenden Sekundärteilchen können im Maximum der Tiefendosis bis zu 10 % des Beitrages zur Energiedosis liefern [44]. Diese beinhalten Protonen, Deuteronen, Neutronen und Alphateilchen.

Im Unterschied zu Photonen zeigen Protonen ein Dosismaximum, hinter dem die Tiefendosis innerhalb weniger Millimeter auf Null abfällt. Das jeweils hinter dem Zielvolumen angrenzende Gewebe kann deshalb bei Protonentherapie einfacher geschont werden als bei der Photonentherapie.

Der Energieverlust der Protonen wird für kleinere kinetische Energien größer. Das Stoßbremsvermögen (*Stopping power*) eines Absorbers ist annähernd proportional zu  $1/E_{\text{kin}}$ . Die extreme Dichteabhängigkeit der Energiedosis von Protonenstrahlung erfordert Monte-Carlo-Methoden zur genauen Berechnung von Dosisverteilungen im Patienten, insbesondere wenn das ZV in unmittelbarer Nähe von Kavitäten liegt, jedoch sind diese Verfahren zeitaufwendig.

Durch einige Näherungen kann der Dosisverlauf von Protonen mit Nadelstrahlverfahren bestimmt werden.



### 2.4.3 Ein Nadelstrahlverfahren zur Berechnung der Protonendosis

Der elementare Dosisverlauf eines rotationssymmetrischen Protonen-Nadelstrahls (Spot) in Wasser wird angenommen als:

$$T(r, z) = T(z) L(r, z) \quad (2.21)$$

$T(z)$  beschreibt den Tiefendosisverlauf eines unendlich breiten Protonenstrahls in der Tiefe  $z$ ,  $L(r, z)$  die laterale Verteilung der Dosis des Spots auf der zur Zentralachse senkrechten Ebene im Abstand  $r$ .

#### Tiefendosisverlauf von Protonen in Wasser

Der Tiefendosisverlauf eines Spots in Wasser kann durch Messungen, Monte-Carlo Verfahren oder analytische Funktionen ermittelt werden. Eine Methode zur analytischen Beschreibung der Tiefendosis wurde von Bortfeld [14] aufgezeigt und wird hier verwendet. Die Tiefendosis von Protonen in Wasser wird beschrieben über die Energie  $E(z)$  in der Tiefe  $z$ , bzw. der Fluenz  $\Phi(z)$  der Protonen:

$$T(z) = -\left(\Phi(z)\frac{dE_{\text{kin}}(z)}{z} + \gamma\frac{d\Phi}{dz}E_{\text{kin}}(z)\right) \quad (2.22)$$

Der Anteil der durch inelastische Streuprozess an Kernen absorbierten Protonen wird beschrieben über Fluenzreduktion, die in die Gleichung der Tiefendosis einbezogen wird, so dass  $-\frac{d\Phi}{dz} = \Phi_0\frac{\beta}{1+\beta R_0}$  mit  $\beta \approx 0.012\text{cm}^{-2}$ . Dabei ist  $R_0$  die Tiefe des Bragg-Maximums.

Jedoch wird nur ein Teil der Gesamtzahl aller inelastisch gestreuten Protonen betrachtet. Der Anteil der entsprechenden Energie, die lokal absorbiert wird, wird mit  $\gamma = 0.6$  angenommen.

Die Abhängigkeit der Dosis von der Energie  $E_{\text{kin}}$  kann über die Energie-Reichweite Beziehung von Protonen in Wasser bestimmt werden. Eine Liste

von Stoßbremsvermögen ist im ICRU Report 49 [1] tabelliert, bzw. kann im WWW vom National Institute of Standards and Technology (NIST)[6] erhalten werden. Aus diesen kann ein einfacher Zusammenhang zwischen  $R_0$  und kinetischer Energie  $E_{\text{kin}}$  (im Bereich zwischen 0.1 und 260 MeV) von Protonen anhand der Parameter  $\alpha$  und  $p$  abgeleitet werden (Abbildung 2.1):

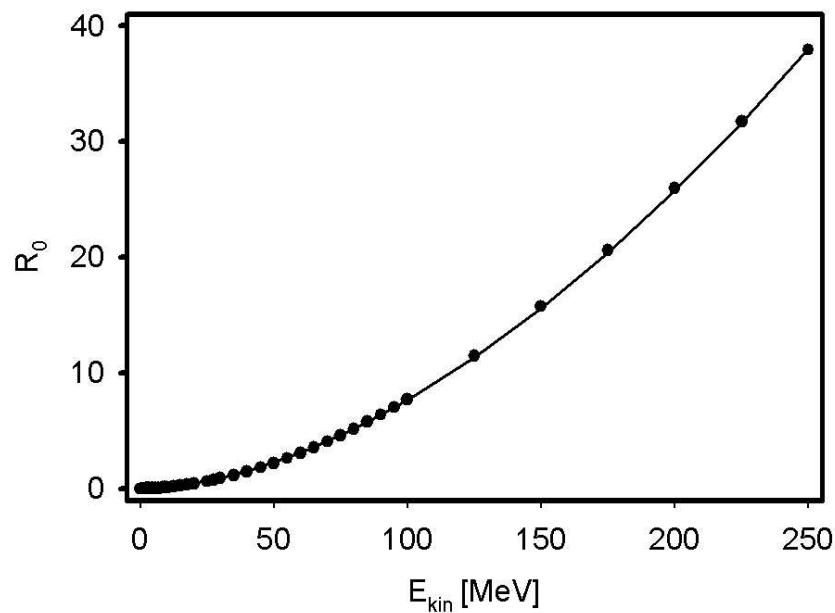


Abbildung 2.1: Stoßbremsvermögen von Protonen in Wasser

$$R_0 = \alpha E_{\text{kin}}^p \quad . \quad (2.23)$$

Für die Größen erhält man:  $\alpha = (2.5 \pm 0.03) 10^{-3} \text{cm}$ ,  $p = 1.744 \pm 0.002$ ., wenn die Energie  $E_{\text{kin}}$  in MeV dimensionslos angegeben wird. Mit diesen Termen kann prinzipiell ein Tiefendosisverlauf bestimmt werden. Jedoch muss die tiefenabhängige Verteilung des Energieverlustes der Protonen miteinbezogen werden. Die Verbreiterung eines anfangs monoenergetischen Energiespektrums verursacht effektiv eine Verbreiterung der Dosisverteilung  $D(z)$

in jeder Tiefe  $z$  (*range straggling*). Diese wird durch Faltung einer Gaußfunktion (einer als von  $z$  unabhängig angenommenen Standardabweichung  $\xi \approx 0.012 \cdot R_0^{0.9315}$ ) mit der ursprünglichen Dosisverteilung beschrieben. Man erhält schließlich für den Tiefendosisverlauf eines monoenergetischen Spots:

$$T(z) = \Phi_0 K_1 \left[ \frac{1}{\xi} \mathcal{W}_{-1/p}(-\zeta) + K_2 \mathcal{W}_{-1/p-1}(-\zeta) \right] \quad . \quad (2.24)$$

Dabei ist

$$\begin{aligned} K_1 &= \frac{\exp\left(-\frac{\zeta^2}{4}\right) \xi^{1/p} \Gamma(1/p)}{\sqrt{2\pi} p \alpha^{\frac{1}{p}} (1 + \beta R_0)} \\ K_2 &= \frac{\beta}{p} + \gamma \beta \\ \zeta &= \frac{R_0 - z}{\xi} \quad . \end{aligned}$$

Die Parabolischen Zylinderfunktionen  $\mathcal{W}_{-1/p}$  und  $\mathcal{W}_{-1/p-1}$  können sowohl in Tabellen [3] nachgeschlagen, als auch durch mathematische Bibliotheken [4] berechnet werden.

Schließlich kann noch ein anfängliches Energiespektrum vor Eintritt in die Tiefendosisverlaufskurve miteinbezogen werden. Wird für das Energiespektrum wiederum eine Gaußverteilung mit Standardabweichung  $\epsilon$  angenommen, so resultiert dies in einem erweiterten  $K_2 = \frac{\beta}{p} + \gamma \beta + \frac{\epsilon}{R_0}$ .

Abbildung 2.2 zeigt den mit diesem Algorithmus berechneten Tiefendosisverlauf eines 138 MeV bzw. eines 200 MeV unendlich breiten Protonenstrahlenfeldes. Daneben wird die mit dem Monte-Carlo-Verfahren (Geant IV) [5][59] berechnete Tiefendosisverlaufskurve dargestellt (durchgezogene Linie). Die analytische Funktion reproduziert den mit dem Monte Carlo-Verfahren bestimmten Verlauf nahezu in jeder Tiefe.

## 138 MeV - 200 MeV PB MC

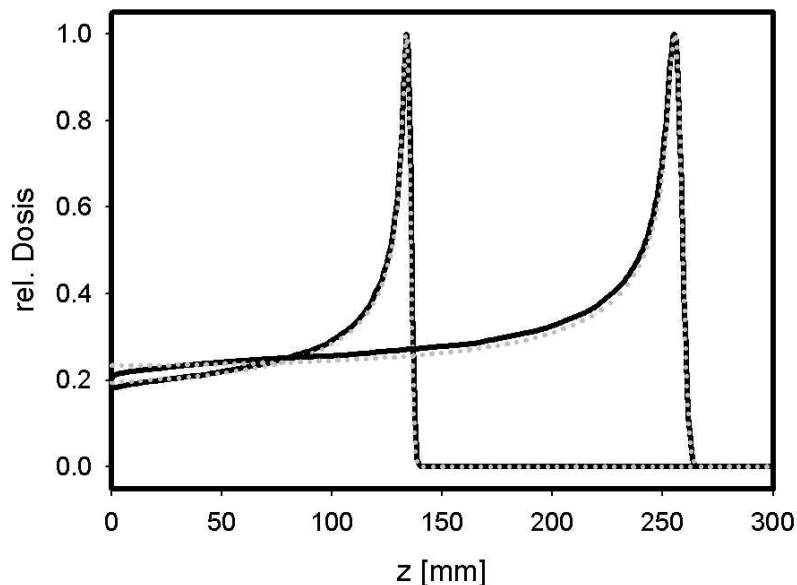


Abbildung 2.2: Tiefendosisverlauf eines unendlich breiten Protonenstrahls der Energie von 138 MeV bzw. 200 MeV in Wasser. Durchgezogene Linie - nach dem Monte Carlo Verfahren bestimmt. Graue Punkte - nach der analytischen Funktion berechnete Tiefendosis.

### Radiologisch äquivalente Tiefe

Die analytische Funktion der Tiefendosis des Spots wurde für Wasser bestimmt. Entlang der Ausbreitungsrichtung im Patientenvolumen ist die absorbierte Energie jedoch abhängig von der Dichte und der Energie der Protonen an der betrachteten Stelle. Um Rechenzeiten zu verkürzen wird bei der Dosisberechnung der Spots im Patienten für die jeweils bestrahlten Volumenelemente eine dichteabhängige wasseräquivalente Tiefe  $wed(z)$  berechnet [22]. Der Wert der Tiefendosis in  $z$  ist dann der einer effektiven Tiefe  $z_{\text{eff}}$ , welche über das Integral aller wasseräquivalenten Tiefen von der Oberfläche

$OF$  bis zu dem betrachteten Punkt bestimmt werden kann.

$$z = \int_{OF}^z w_{\text{eff}}(z') dz' = \int_{OF}^z \frac{\rho(z')}{\rho_{H_2O}} f(\rho(z'), E_{\text{kin}}(z')) dz' \quad . \quad (2.25)$$

Dabei ist  $f(\rho(z'), E_{\text{kin}}(z'))$ :

$$f(\rho, E_{\text{kin}}) = \frac{\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dz}(\rho, E)}{\frac{1}{\rho_{H_2O}} \frac{dE}{dz}(\rho_{H_2O}, E)} \quad . \quad (2.26)$$

Eine einfache Näherung dieser Funktion kann geschrieben werden als:

$$f(\rho, E_{\text{kin}}) = a_0(E_{\text{kin}}) + a_1(E_{\text{kin}}) \left[ \left( \frac{\rho}{\rho_{H_2O}} \right)^{-0.7} - 1.0 \right] \quad . \quad (2.27)$$

Die Koeffizienten lassen sich für verschiedene Energien durch entsprechende Fits von Stoßbremsvermögen an diese Funktion bestimmen. Die einzelnen Stoßbremsvermögen für Protonen in unterschiedlichen Medien können im ICRU-Report 49 nachgeschlagen werden. Tabelle 2.1 zeigt für klinisch relevante Protonenenergien entsprechende Fitparameter. Die Energieabhängig-

Tabelle 2.1: Koeffizienten zur Berechnung der effektiven Tiefe

$E_{\text{kin}} [\text{MeV}]$	10	50	100	200
$a_0(E_{\text{kin}})$	1.0122	1.0113	1.0073	1.0061
$a_1(E_{\text{kin}})$	0.4245	0.3687	0.3496	0.3374

keit der Koeffizienten lässt sich gut annähern durch folgende Funktion, sofern  $E_{\text{kin}} [\text{MeV}]$  dimensionslos gegeben ist:

$$a_0(E_{\text{kin}}) = a_{00} - a_{01} E_{\text{kin}} \quad (2.28)$$

$$a_1(E_{\text{kin}}) = a_{10} + (1 + E_{\text{kin}}^{-a_{11}}) \quad . \quad (2.29)$$

Die einzelnen Koeffizienten werden bestimmt zu:

$$\begin{aligned} a_{00} &= 1.10123 \\ a_{10} &= 0.2910 \\ a_{01} &= 3.386 \cdot 10^{-5} \\ a_{11} &= 0.3421 \quad . \end{aligned}$$

Die zur Berechnung der wasseräquivalenten Tiefe gesuchte Funktion kann somit angegeben werden:

$$f(\rho, E_{\text{kin}}) = a_{00} - a_{01}E_{\text{kin}} + a_{10}(1 + E^{-a_{11}}) \left[ \left( \frac{\rho}{\rho_{H_2O}} \right)^{-0.7} - 1 \right] \quad . \quad (2.30)$$

Für Lunge und Luft lassen sich feste Werte von  $f$  finden ( $f = 0.882$  für Luft,  $f = 0.992$  für Lunge). Es zeigt sich, dass für den Bereich zwischen 5 und 260 MeV eine zu Wasser äquivalente Tiefe unabhängig von der kinetischen Energie angenähert werden kann:

$$f(\rho) = \begin{cases} 0.8815 + \frac{\rho}{\rho_{H_2O}} 0.425 & : 0.0012 < \frac{\rho}{\rho_{H_2O}} \leq 0.26 \\ 0.992 + \left( \frac{\rho}{\rho_{H_2O}} - 0.26 \right) 0.0759 & : 0.26 \leq \frac{\rho}{\rho_{H_2O}} < 0.9 \\ 1.0123 + 0.37005 \left( \frac{\rho}{\rho_{H_2O}}^{-0.7} - 1 \right) & : 0.9 \leq \frac{\rho}{\rho_{H_2O}} \leq 3.5 \\ 0.796 & : \frac{\rho}{\rho_{H_2O}} > 3.5 \quad . \end{cases} \quad (2.31)$$

Der Fehler in der Bestimmung der effektiven Tiefe unter Vernachlässigung der Energieabhängigkeit liegt bei dieser Näherung im betrachteten Energiebereich etwa bei  $\pm 5\%$ .

### Laterale Verteilung - Vielfach-Coulombstreuung

Die Protonen werden während des Durchgangs von Materie durch Vielfach-Coulombstreuung abgelenkt.

Die daraus resultierende laterale Verteilung des Nadelstrahls kann [Hong, Gottschalk] durch eine Gaußverteilung angenähert werden.

$$L(x, y) = \frac{1}{2 \pi \sigma_x \sigma_y} e^{\frac{-x^2}{2\sigma_x^2}} e^{\frac{-y^2}{2\sigma_y^2}} \quad . \quad (2.32)$$

Sind die Komponenten der Standardabweichungen gleich, so gilt:

$$L(r) = \frac{1}{2 \pi \sigma^2} e^{\frac{-r^2}{2\sigma^2}} \quad . \quad (2.33)$$

Nach der generalisierten Highland-Näherung [30][26] für unendlich dicke Materialien wird die entsprechende Standardabweichung  $\sigma$  in der Tiefe  $z$  von der Oberfläche  $OF$  bestimmt durch:

$$\sigma_0(z) = 14.1 \text{ MeV} \cdot \left(1 + \frac{1}{9} \log_{10}\left(\frac{z \rho}{L_R}\right)\right) \left[\int_{OF}^z \left(\frac{z - z'}{pv}\right)^2 \frac{\rho}{L_R} dz'\right]^{1/2} \quad . \quad (2.34)$$

Die laterale Verteilung ist abhängig von der materialabhängigen Strahlungslänge  $L_R$ , der Dichte  $\rho$  und dem Produkt aus mittleren Geschwindigkeit  $v$  und Impuls  $p$  der Protonen (in MeV) in der Tiefe  $z$ , die gegebenenfalls relativistisch aus der kinetischen Energie ermittelt werden muss.

Abbildung 2.3 zeigt für verschiedene Tiefen den lateralen Dosisverlauf, grau, bestimmt nach dem Monte-Carlo Verfahren, schwarz, nach der Gaußverteilung mit Highland-Näherung berechnet. In dem Schaubild wird die in einem Annulus der Breite (und Tiefe) 0.5 Millimeter akkumulierte Energiedosis dargestellt. Auf der Abszisse ist jeweils der äußere Radius des Annulus angegeben. Der vom Monte-Carlo-Verfahren berechnete laterale Verlauf der Dosisverteilung wird von der Gaußverteilung gut wiedergegeben. Jedoch werden Abweichungen vom tatsächlichen Verlauf für größere Abstände von der Zentralachse erkennbar. Die Highland-Näherung (bzw. eine Gaußverteilung für den lateralen Verlauf) kann die Molière-Streuung schneller geladener Teilchen sowie nichtelastischer Streuung nicht vollends beschreiben [26].

Die letztendlich auftretende laterale Verteilung aufgrund der Streuung in

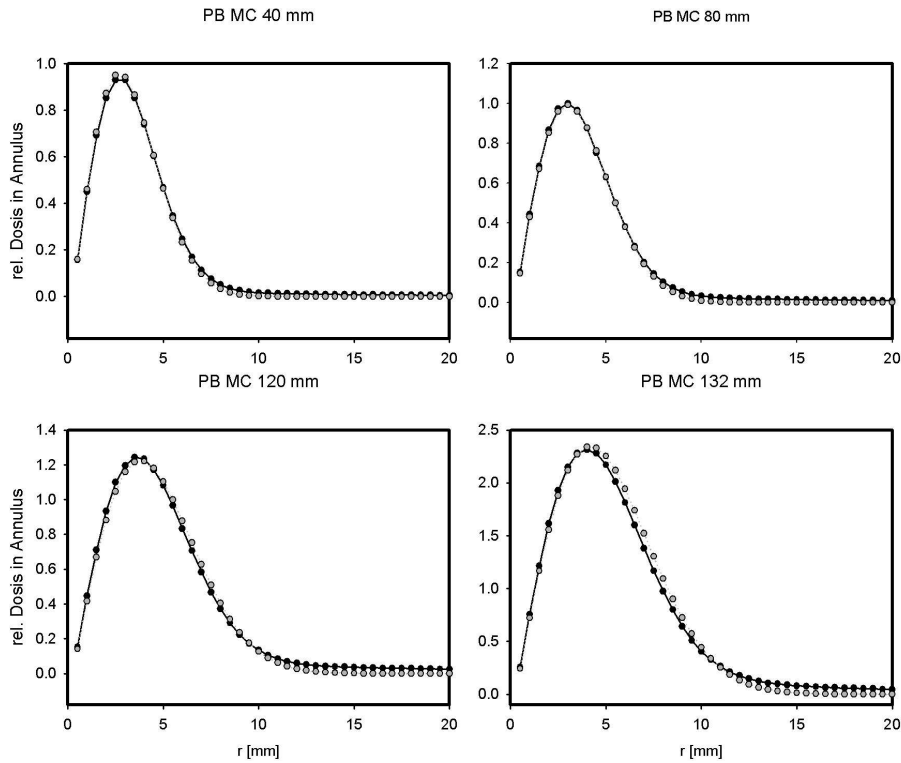


Abbildung 2.3: Laterale Dosisverteilung. Aufgenommene Energiedosis  $\int L(z, r)r dr$  im Annulus der Breite 0.5 mm. Vergleich zwischen Monte-Carlo (schwarze Punkte) und nach Gaußverteilung berechnete (graue Punkte).

dem Patientenvolumen ( $\sigma_{pt}$ ) in der radiologisch effektiven Tiefe wird (Gleichung 2.30):

$$\sigma_{pt}(z) = \sigma_0(z_{\text{eff}}(z)) \quad . \quad (2.35)$$

Eine anfängliche Verteilung ( $\sigma_{ini}$ ) wird durch die verschiedenen vor Eintritt in den Patienten auftretenden Streuprozesse (Kollimatoren, Blenden, Blöcke, etc.) sowie der endlichen Quellgröße verursacht. Die einzelnen auftretenden Standardabweichungen addieren sich quadratisch.

$$\sigma_{ini} = \sqrt{\sum_i (\sigma_i^2)}$$



$$\sigma(z) = \sqrt{\sigma_{ini}^2 + \sigma_0^2(z_{\text{eff}}(z))} \quad .$$

Der so entwickelte Dosisverlauf eines Nadelstrahles wird in diesem Modell also im Wesentlichen bestimmt über die Tiefendosiskurve in Wasser und der tiefenabhängigen Standardabweichung der lateralen Verteilung.

Abbildung 2.4 zeigt den Dosisverlauf zweier Nadelstrahlen gleicher Anfangsstandardabweichung ( $\sigma_{ini} = 2.4$  mm) für die Energien 138 MeV und 200 MeV. Auffallend ist der Verlauf am Eintritt in die Wasseroberfläche. Der 138 MeV Nadelstrahl zeigt noch die üblicherweise zu erwartende Dosisverteilung mit deutlichem Bragg-Maximum, wohingegen der 200 MeV Nadelstrahl einen Sattelpunkt entwickelt, der zum eigentlichen Bragg-Maximum führt. Die starke Verbreiterung am Bragg-Maximum des Nadelstrahls führt zu flachen Gradienten des Feldrandes.

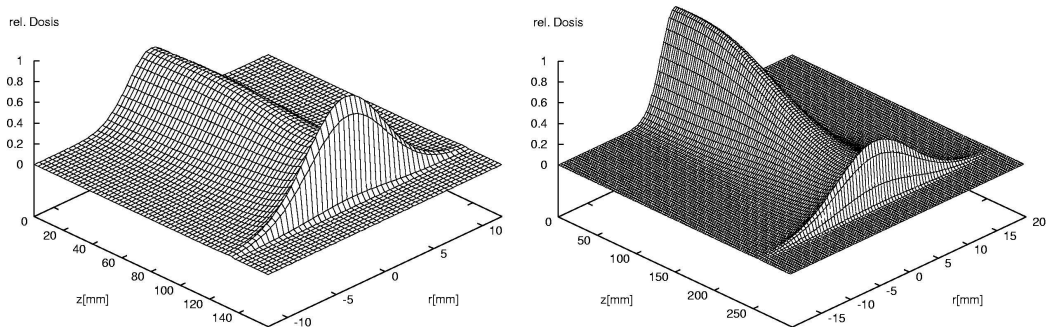


Abbildung 2.4: Dosisverteilung von Protonen-Nadelstrahlen gleicher anfänglicher Größe. Links, 100 MeV, rechts 200 MeV

# Kapitel 3

## Richtungsoptimierung in der IMRT

Für die Entwicklung eines Richtungsoptimierungsalgorithmus ist es hilfreich, einige Eigenschaften der Lagrangefunktion zu erörtern. Die Optimalitätsbedingung nach Optimierung der Fluenzgewichtsprofile (Gleichung 2.9) fordert, dass die Lagrangefunktion bezüglich ihrer Variablen nicht mehr minimiert werden kann bzw. die Gradienten hinsichtlich der Fluenzgewichte verschwinden. Die Krümmungseigenschaften von  $L(\Phi^*)$  bieten am Optimum Einblicke in die Empfindlichkeit der Lösung gegenüber Störungen, was zum Begriff der Entartung der Lösung des Problems führt.

### 3.1 Entartung der Lösung der Fluenzoptimierung

Das qualitative Maß, mit dem Dosisverteilungen verglichen werden können, ist weniger die Dosisverteilung selbst, als vielmehr die aus der Dosis resultierende räumliche Verteilung des lokalen Effektes (Effektdichteverteilung). Die

Lagrangefunktion ist eine gewichtete Summe aller Integrale der betrachteten Effektedichten über das gesamte Patientenvolumen (Gleichung 2.7). Für die Optimierung macht es deshalb keinen Unterschied, an welcher Stelle ein hoher Beitrag eines jeweiligen Effektes auftritt. Eine Vielzahl von unterschiedlichen Dosisverteilungen resultiert in gleichwertigen Isoeffekten.

In der Lagrangefunktion werden Zielfunktion mit Lagrangeschen Multiplikatoren gewichtete Nebenbedingungen berücksichtigt. Der Beitrag einer bestimmten Nebenbedingung zur Lagrangefunktion wird nur dann verschieden von Null, wenn die Schranke der Nebenbedingung erreicht wird. Ansonsten verschwindet der zugehörige Lagrangesche Multiplikator.

Es existiert aus diesen beiden Gründen eine große Zahl von Dosisverteilungen, die gleiche Lagrangefunktionswerte aufweisen. Diese Eigenschaft der Lagrangefunktion kann als Entartung eines Zustandes, also der resultierenden Effektdichteverteilung bezüglich seiner Variablen, den Fluenzgewichtsprofilen, interpretiert werden. Dieser Befund gilt selbstverständlich auch für das Optimum  $\Phi^*$  der Fluenzverteilung einer Konfiguration.

Entartung bezüglich der Fluenzprofile bedeutet für einen Vektor  $\Psi \neq 0$  und ein genügend kleines  $\epsilon > 0$ :

$$L(\Phi^* + \epsilon\Psi) - L(\Phi^*) = 0 \quad . \quad (3.1)$$

Der Grad der Entartung ist dann gegeben als die Anzahl der linear unabhängigen Vektoren  $\Psi$  mit  $\epsilon\Psi + \Phi^* \in \mathcal{F}_B$ , die diese Bedingung erfüllen. Durch den Vektor  $\Psi$  werden gleichzeitige differenzielle Änderungen des gesamten Fluenzprofils aller Einstrahlrichtungen beschrieben. Entwickelt man den ersten Term nach  $\epsilon$  bis zur zweiten Ordnung, erhält man:

$$\epsilon \sum_{i=1}^n \frac{\partial L(\Phi^*)}{\partial \varphi_i} \Psi_i + \frac{\epsilon^2}{2} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \frac{\partial^2 L(\Phi^*)}{\partial \varphi_i \partial \varphi_j} \Psi_i \Psi_j + \mathcal{O}(\epsilon^3) \approx 0 \quad . \quad (3.2)$$

Wegen der Optimalitätsbedingung (Gleichung 2.9) verschwindet der Term erster Ordnung.

Die Hessematrix (Gleichung 2.11), die im Term zweiter Ordnung auftritt, ist im Optimum positiv semidefinit und symmetrisch. Ihre Eigenwerte sind damit positiv oder 0 und ihre Eigenvektoren orthogonal zueinander. Es gilt:

$$\Psi^T H(\Phi^*) \Psi \geq 0 \quad . \quad (3.3)$$

Gleichung 3.1 ist also dann und nur dann erfüllt, wenn  $\Psi$  ein Eigenvektor zu  $H$  mit dem Eigenwert 0 ist. Umgekehrt bedingen Änderungen der Fluenzprofile in Richtung von Eigenvektoren großer Eigenwerte große Änderungen der Lagrangefunktion. Wegen der Optimalitätsbedingungen können diese Änderungen die gegebene Dosisverteilung nur verschlechtern.

Die Dimension des Raums, der durch alle Eigenvektoren zum Eigenwert 0 aufgespannt wird (Raum verschwindender Krümmung, RVK), kann als Maß der Entartung verstanden werden. Änderungen der Fluenzprofile in diese Richtungen bewirken kleine Änderungen der Zielfunktion.

In Gleichung 2.10 wird ersichtlich, dass die Krümmungsbeiträge von  $l(\Phi^*)$  nur über das Volumen des Überlappungsbereichs der beiden Basisfluenelemente  $\eta_i$  und  $\eta_j$  integriert werden. Die elementaren Dosisverteilungen  $T(\vec{x})\eta_i = T_i(\vec{x})$  sind im Allgemeinen linear unabhängig. Dies gilt insbesondere, wenn das Gitter der Dichteverteilung des Patienten nicht allzu grob gewählt ist und damit der Anteil der Voxel, die von zwei unterschiedlicher Basisfluenzen erfasst werden, nicht zu groß wird. Ein Maß für die Überlappung zweier elementarer Dosisverteilungen kann durch folgendes Integral definiert werden:

$$K_{ij} = \int_V T_i(\vec{x}) T_j(\vec{x}) dx^3 \quad . \quad (3.4)$$

Eine so definierte *Dosis-Überlappungs*-Matrix  $K$  besitzt für linear unabhängige Fluenelemente vollen Rang. Dadurch ist die Anzahl der verschwindenden Eigenwerte von  $H$  immer kleiner oder gleich denen von  $K$ . Jedoch treten aufgrund des Halbschattens der Fluenelemente kleine Eigenwerte von  $K$  auf,

die schließlich in kleinen Eigenwerten von  $H$  resultieren.

## 3.2 Eigenwertspektrum und Eigenvektoren der Hessematrix

Ein typisches Eigenwertspektrum von  $K$  bzw.  $H$  eines Testfalles (Planung eines Nasennebenhöhlenkarzinoms) wird in Abbildung 3.1 gezeigt. Die Hesse-

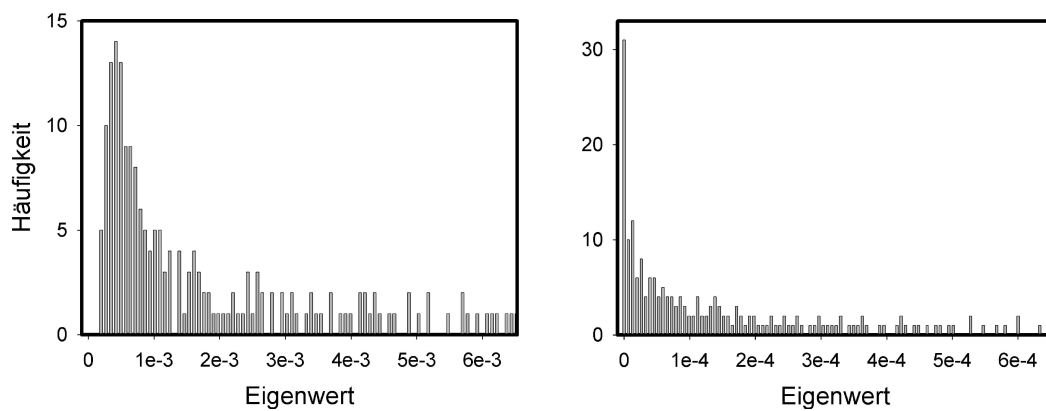


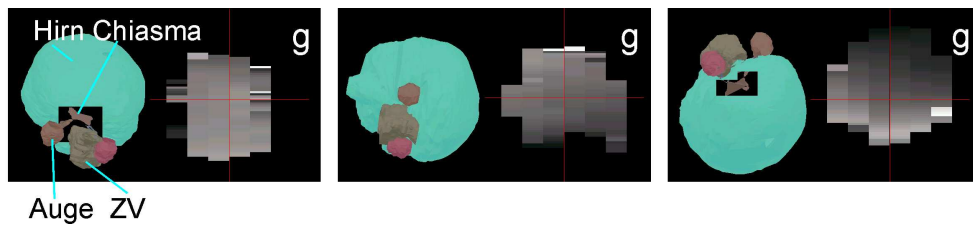
Abbildung 3.1: *Eigenwertspektren von  $K$  (links) und  $H$ . Die Eigenwerte sind auf den jeweils größten auftretenden Eigenwert normiert.*

matrix wurde nach Fluenzoptimierung von drei nicht-koplanaren Einstrahlrichtungen bestimmt. Der Übersicht halber ist hier das untere Spektrum, nämlich die kleinsten 30% aller Eigenwerte, dargestellt. Die Eigenwerte sind bezüglich des größten Eigenwertes normiert. Es wird ersichtlich, dass ein großer Anteil des Spektrums von  $K$  nahe an 0 liegt, aber nicht verschwindet. In den unterschiedlichen Spannweite der Spektren wird offensichtlich, dass der Effekt der Anhäufung der Eigenwerte der Hessematrix bei Null aus der Entartung der Lagrangefunktion resultiert und nicht allein auf die Überlappungsregionen der Basisfluenzelemente zurückgeführt werden kann.

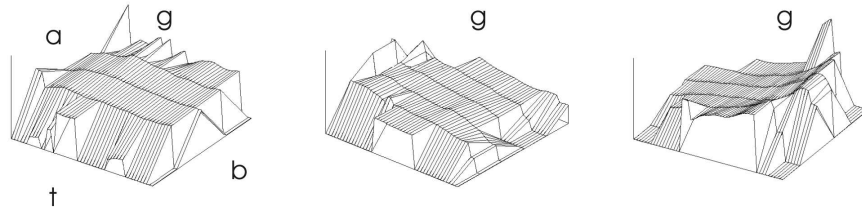
In einer anderen Studie (siehe Anhang A) wurden die Eigenwertspektren eines Prostataplanes für gleichverteilte koplanare Konfigurationen (3, 5 und 7 Felder) verglichen. Die Anzahl der Eigenwerte, die gegen Null gehen, ist dabei annähernd proportional zur Anzahl der Einstrahlrichtungen, während die Anzahl hoher Eigenwerte praktisch konstant bleibt. Das Eigenwertspektrum wird im Bereich hoher Eigenwerte jeweils von einzelnen, wenigen Eigenwerten geprägt. Die Erhöhung der Freiheitsgrade geht einher mit der Vergrößerung der Entartung der Lagrangefunktion.

Wie oben erwähnt, beschreiben die Eigenvektoren zu endlichen Eigenwerten der Hessematrix die differentiellen Fluenzprofile (DFP), auf deren Variation die Lagrangefunktion am empfindlichsten reagiert. Diese korrespondieren eng mit den Bereichen des Patientenvolumens, in welchen bei einer gegebenen Dosisverteilung Konflikte zwischen Bestrahlung des ZV und Nebenbedingung der RO besonders stark hervortreten. Die Eigenvektoren der Hessematrix stellen Moden der Fluenzmodulation dar, die zur Lösung von Konflikten der Fluenzprofiloptimierung beitragen.

Ein repräsentatives Beispiel für Konflikte sind Überlappungsbereiche zwischen RO und ZV. Falls der Halbschatten eines modulierten Strahlenfeldes, das auf diesen Bereich trifft, nicht angepasst werden kann, führt dies gegebenenfalls zu Unterdosierungen im ZV oder Überdosierungen im RO. Effektiv tritt eine Überlappung zwischen RO und ZV auch dann auf, wenn das RO im Strahlengang einer Einstrahlrichtung liegt, d.h. wenn Fluenzelemente RO und ZV treffen. Die jeweils unterschiedliche Überschneidungsbereiche des ZV und des ROs können anhand der Quellenperspektive (Beam's eye view - BEV) wiedergegeben werden (Abbildung 3.2).

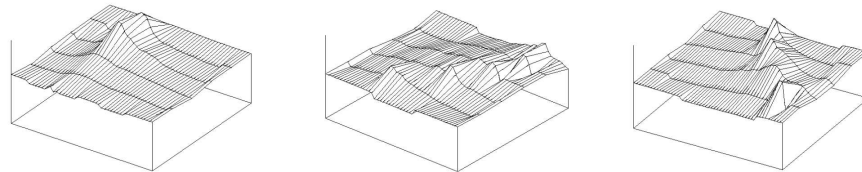


Fluenzprofile

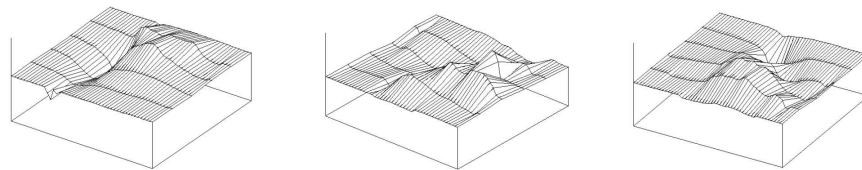


Eigenvektoren

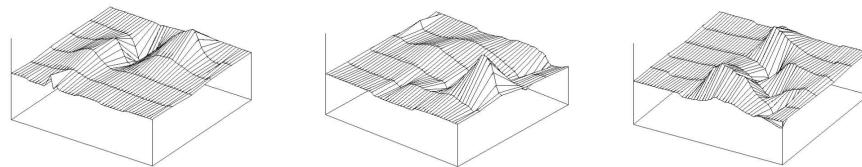
1. EV



2. EV



3. EV



4. EV

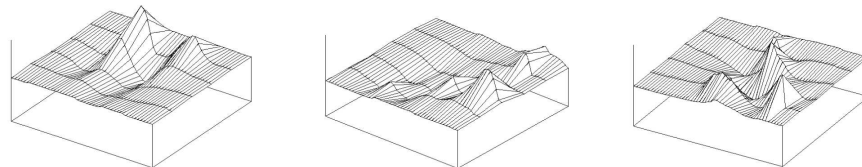


Abbildung 3.2: Quellenperspektive mit Fluenzprofilen. Darunter die vier Eigenvektoren der entsprechenden größten Eigenwerte der Hessematrix.

In dem Beispielfall liegt das Chiasma direkt im Strahlengang der zweiten Einstrahlrichtung, während es z.B. von der dritten Richtung nicht getroffen wird. Weitere RO, die von der gewählten Konfiguration beeinträchtigt werden, sind die beiden optischen Nerven, die Augen, sowie das Hirn. Diese wurden in die Optimierung der Fluenzprofile mit seriellen Nebenbedingungen einbezogen. Neben diesen wurde eine Nebenbedingung an Überdosierung des ZV gestellt. In Abbildung 3.2 werden die Eigenvektoren der vier größten Eigenwerte der Hessematrix aufgezeigt. Der Eigenvektor, der dem größten Eigenwert entspricht, kann für die ersten beiden Einstrahlrichtungen als Mode zur Konfliktlösung wegen der Überschneidung des linken Auges bzw. des linken optischen Nervs mit dem ZV identifiziert werden. Moden, die einen solchen Konflikt lösen könnten, sind Ausdehnung oder Verkleinerung der Feld oder Verringerung des Halbschattens. Der Hauptbeitrag der dritten Einstrahlrichtung wird im tb-Quadranten bestimmt durch den linken optischen Nerv, im gb-Quadranten vom Hirn bzw. Überdosierungen im ZV.

Der zweite Eigenvektor beschreibt in den ersten beiden Einstrahlrichtungen eine Mode zur Lösung des Konfliktes des linken optischen Nervs (gb) bzw. der Kante der Überlappung Hirn-ZV (tg-Richtung), im DFP der dritten Orientierung werden Moden zur Konfliktlösung aufgrund des linken Auges (tb) als auch des rechten optischen Nervs beschrieben.

Im dritten Eigenvektor sind für die erste Einstrahlrichtung Moden zur Verringerung des Halbschattens an der oberen und unteren Kante des Überlappungsbereichs zwischen Hirn und des ZV erkennbar (ga, gb). Der Beitrag der zweiten Einstrahlrichtung zum Eigenvektor wird geprägt durch Konflikte des Chiasmas (ga) und des linken Auges (gb, tb). Im DFP der entsprechenden dritten Einstrahlrichtung werden in den beiden t-Quadranten Moden zur Konfliktlösung aufgrund des linken Auges bzw. des linken optischen Nervs offenbar.



Der vierte Eigenvektor der ersten Orientierung enthält Moden bezüglich des linken optischen Nervs (ga) und des linken Auges (gb), die in der zweiten und dritten Einstrahlrichtung gekoppelt sind mit der Mode der Konfliktlösung infolge der Überschneidung des Gehirns mit dem ZV bzw. eventueller Überdosierungen im ZV.

Die Anzahl endlicher Eigenwerte ist abhängig von den Nebenbedingungen, die an RO gestellt werden. Je schärfer diese Nebenbedingungen gestellt werden, desto eher werden Dosistoleranzen erreicht und damit Konflikte definiert.

Für den gleichen Fall wurden nach Optimierung unter drei verschiedenen Sätzen von Nebenbedingungen Eigenwertspektren berechnet. Der erste Satz von Nebenbedingungen wurde moderat gewählt. Mit dem zweiten Satz wurde die Schonung des kontralateralen Augennervs betont. Der dritte Satz unterstrich die Schonung des Hirns sowie des Chiasmas (siehe auch Anhang B).

Um die Dosisüberlappungsmatrix  $K$  für alle Konfigurationen gleich zu halten, wurden fünf gleichverteilte koplanare Einstrahlrichtungen gewählt. Damit spielen nur noch die Eigenschaften der Lagrangefunktion im Optimum eine Rolle.

In Abbildung 3.3 werden die unterschiedlichen Eigenwertspektren der Hessematrix dargestellt. Um die Histogramme vergleichen zu können, wurde die Breite der Säulen für alle Schaubilder gleich gewählt. Je schärfer die Nebenbedingungen gesetzt werden, desto kleiner wird die Anzahl verschwindender Eigenwerte. Die endlichen Eigenwerte werden über das Spektrum verteilt. Der Grad der Entartung wird kleiner, auch wenn weiterhin die große Mehrheit der Eigenwerte nahe bei Null liegen.

Bemerkenswert sind die verschiedenen Bandbreiten der Spektren. So sind die größten Eigenwerte des moderat beschränkten Falles um Größenordnun-

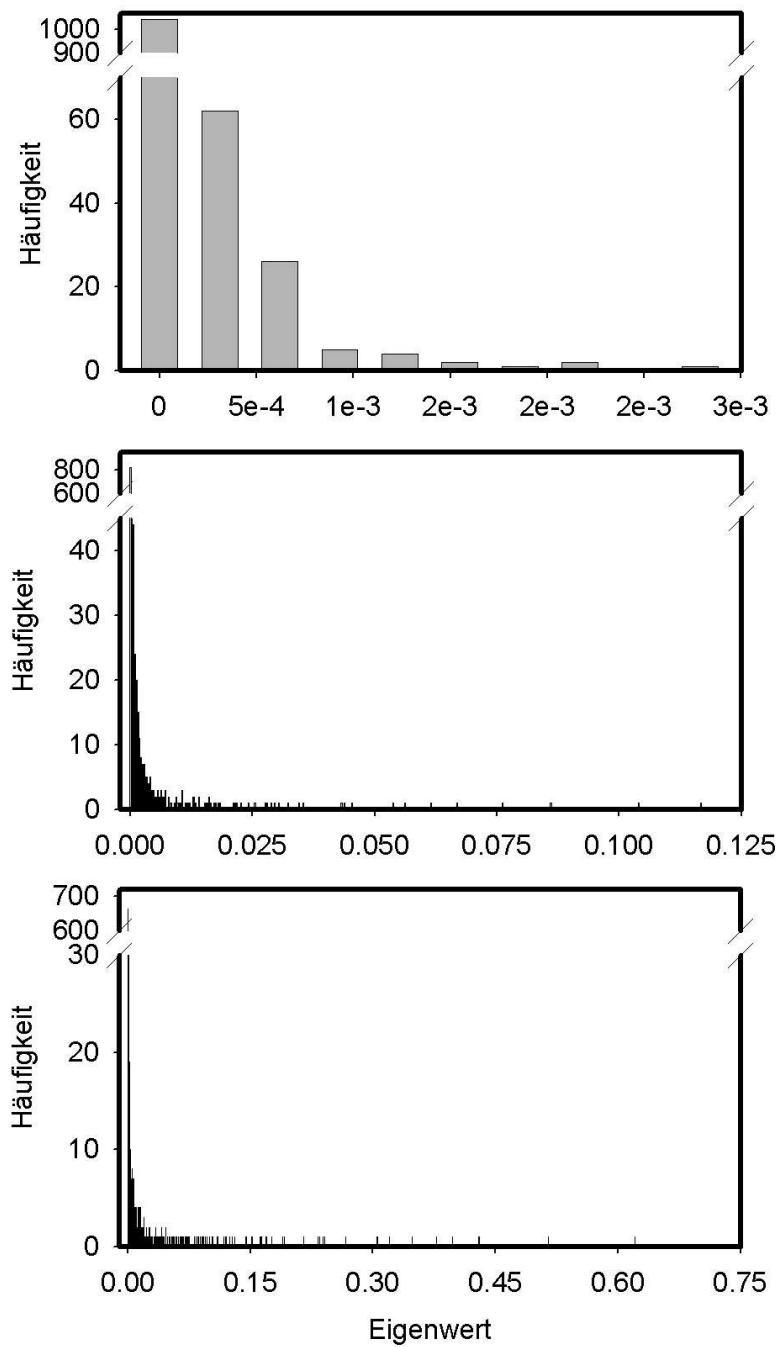


Abbildung 3.3: Eigenwertspektren von  $H$  nach Fluenzoptimierung unter verschiedenen Nebenbedingungen. Die Breite der Säulen ist jeweils gleich gesetzt.

gen kleiner als die der schärfer beschränkten.

### 3.3 Problematik der Richtungsoptimierung

In der Praxis wird eine kleine Anzahl von Einstrahlrichtungen ausgewählt, die zu einer Dosisverteilung führt, welche das globale Optimum der Effektdichteverteilung möglichst gut approximiert oder die ohne größeren Aufwand nicht weiter verbessert werden kann. Das Optimierungsproblem kann formuliert werden als die Bestimmung eines Satzes von Basisfluenzelementen, der für eine individuelle Patientengeometrie, Verschreibung im Zielvolumen und Nebenbedingungen der Risikoorgane dem globalen Optimum entartete Lösungen erreichbar macht.

Der Experte, der die Einstrahlrichtungen per Hand auswählt, ist dabei auf seine Erfahrung und Intuition angewiesen. Diese Auswahl wird aber unter anderem erschwert durch die wechselseitigen Beziehungen von optimierten Fluenzelementen und Einstrahlrichtungen.

#### Wechselbeziehungen Fluenzverteilung - Konfiguration

Jede Einstrahlrichtung  $\Omega_i$  einer Konfiguration ist ein Teil des Unterraumes von  $(\mathcal{F})$ , d.h. ein bestimmter Satz von Basisfluenzelementen  $\eta_j^i$ , zugeordnet. Die Änderung einer Einstrahlrichtung entspricht dem Entfernen von Fluenzelementen aus der Basis  $\mathcal{B}$  und dem gleichzeitigen Hinzufügen neuer Fluenzelemente. Die veränderte Basis führt zu unterschiedlichen Fluenzräumen und damit zu optimalen Dosisverteilungen, die nur nach kompletter Optimierung der Fluenzgewichtsprofile bestimmt werden können.

Dabei ändert sich die Krümmungsstruktur der Lagrangedichtefunktion. Fluenzelemente, die vor Veränderung einer Einstrahlrichtung noch im RVK lagen, können dann am jeweiligen Optimum zu Eigenvektoren endlicher Ei-

genwerte der Hessematrix beitragen. Konfliktlösende Moden der Fluenzmodulation, welche die Fluenzprofile aller Einstrahlrichtungen miteinander koppeln, können neu entstehen bzw. verschwinden.

Dies ist nicht vorhersehbar und macht eine manuelle Auswahl der Einstrahlrichtungen mühsam, wobei in vielen Fällen erst eine Vielzahl von Konfigurationen getestet werden muss, bevor eine akzeptable Dosisverteilung erreicht werden kann.

### Hohe Zahl von Konfigurationen, lokale Minima

Die automatische Auswahl einer Konfiguration von Einstrahlrichtungen stellt ein schwer handhabbares Problem dar. Für eine feste Anzahl von Einstrahlrichtungen existiert eine große Zahl möglicher Konfigurationen. Unter der Voraussetzung von jeweils 3500 wählbaren nicht-koplanaren Richtungen sind für eine Zusammenstellung von 5 Einstrahlrichtungen rund  $5 \cdot 10^{15}$  Konfigurationen denkbar. Die Analyse des gesamten Suchraums (*Exhaustive search*) wird dadurch undurchführbar.

Die Menge aller Konfigurationen von  $n$  Einstrahlrichtungen ist nicht zusammenhängend und folglich nicht konvex. Die Kombination zweier  $n$ -Felder-Pläne kann Konfigurationen zwischen  $n$  und  $2n$  Einstrahlrichtungen enthalten. Dies bedeutet, dass eine Zielfunktion, die Einstrahlrichtungen mit in die Optimierung einbezieht, eine Vielzahl lokaler Minima besitzt.

## 3.4 Lösungsansätze

Für viele Fälle besteht Grund zur Annahme, dass eine genügend große Anzahl gleichverteilter koplanarer Einstrahlrichtungen immer zur optimalen Realisierung des klinischen Zieles führt [15]. Unter diesem Gesichtspunkt wird der Richtungsoptimierung nur dann Bedeutung beigemessen, sofern eine gerin-

ge Anzahl von Einstrahlrichtungen bestimmt werden soll [61]. Jedoch kann nicht a priori bestimmt werden, wie viele gleichverteilte koplanare Einstrahlrichtungen für ein gegebenes Problem benötigt werden.

Im Wesentlichen können die in der Literatur angegebenen Lösungsvorschläge zur Optimierung von Einstrahlrichtungen in zwei Klassen unterteilt werden.

Für jede Konfiguration, die während der Optimierung auftritt, muss zur Evaluation eine komplette Fluenzoptimierung durchgeführt werden. Deswegen wird zum Einen versucht, die jeweils auftretenden Fluenzprofiloptimierungen zu beschleunigen. Dies ermöglicht es, einen größeren Suchraum zu überprüfen.

Zum Anderen kann eine Reduzierung der Anzahl von Fluenzoptimierungen die Bestimmung optimaler Einstrahlrichtungen in einem klinisch relevanten zeitlichen Rahmen halten.

### 3.4.1 Beschleunigung der Fluenzoptimierung

Eine Möglichkeit der Beschleunigung der Optimierung der Fluenzprofile ist die Vereinfachung der Dosisberechnung oder die Verwendung einfacher Zielfunktionen.

Die Berechnung der Dosis kann schneller durchgeführt werden durch Vergrößerung der Dichtematrix des Patientenvolumens. Sie kann zudem beschleunigt werden durch vereinfachte Nadelstrahlverfahren.

Ein weiterer Vorschlag zur Beschleunigung der Bestimmung von Fluenzprofilen ist die Verwendung einer einmaligen gefilterten Rückprojektion (*filtered backprojection*) [29][46].

### 3.4.2 Reduzierung der Anzahl der Fluenzoptimierungen

#### Simulated Annealing

Ein Algorithmus, der die nichtkonvexe Struktur der Zielfunktion berücksichtigt, muss Möglichkeiten besitzen, das Konvergieren zu lokalen Minima möglichst auszuschließen. Ein häufig verwendeter stochastischer Optimierungsalgorithmus, der diese Eigenschaft hat, ist das sogenannte *Simulated Annealing* [66]. Hier wird das Verhalten eines Systems simuliert, dessen interagierende Teilchen, unter fortschreitender Kühlung bei Beibehaltung des thermischen Gleichgewichts den Grundzustand erreichen.

Zufällig ausgewählte Veränderungen einer Konfiguration werden akzeptiert, falls eine Verbesserung erreicht wird. Daneben werden abhängig von zeitabhängigen Parametern Veränderungen einer Konfiguration angenommen, selbst wenn sie die Konfiguration verschlechtern.

Wenngleich die Anzahl der Fluenzoptimierungen (relativ zu einer *Exhaustive search*) bei weitem verringert wird, muss eine Vielzahl von Fluenzoptimierungen durchgeführt werden, was zu hohen Rechenzeiten führt [47][61][66].

#### Entkopplung der Fluenzprofile verschiedener Einstrahlrichtungen

Eine weitere Reduzierung der Anzahl der Fluenzoptimierungen wird in der Entkopplung der Fluenzprofile von den Einstrahlrichtungen angestrebt.

Die Methode des *Simulated Annealing* wird dabei nur zur Auswertung der Variation der Orientierung der Felder verwendet, während die Fluenzprofile unabhängig voneinander bestimmt werden. Dies erreicht man z.B. durch vorherige Optimierung der individuellen Fluenzprofile oder durch die Verwendung der *filtered backprojection* [48] [46].

In einem anderen Ansatz werden die Fluenzprofile aller Einstrahlrichtungen des Suchraums einzeln optimiert. Der auftretende Zielfunktionswert wird als Maß für die Qualität dieser Einstrahlrichtung innerhalb einer Konfiguration herangezogen [67].

Um ein Maß für die Qualität einer Richtung zu finden, wird für Fluenzprofile eine Entropie und ein Maß der Fouriertransformierten des optimierten Fluenzprofils definiert [55]. Die Entropie beschreibt dabei den Grad der Information bzw. Struktur, den eine Einstrahlrichtung enthält. Dabei wird vorausgesetzt, dass eine Einstrahlrichtung umso wichtiger für eine Konfiguration ist, je heterogener ihr Fluenzprofil erscheint. Das Fourier-Maß soll den groben Anteil einer Einstrahlrichtung hervorheben. Von diesem kann angenommen werden, dass er effizient zu der Dosisverteilung im ZV beiträgt. Diese Methoden vernachlässigen die Kopplung der Moden zur Konfliktlösung über mehrere Einstrahlrichtungen.

### Reduzierung des Suchraums

Als ein Hilfsmittel zur Bestimmung geeigneter Einstrahlrichtungen wird vorgeschlagen, die relative Überlappung zwischen ZV und RO, die im BEV offenbar wird, zu bestimmen [19]. Eine Orientierung wird als umso besser angesehen, je kleiner der entsprechende Überlappungsbereich ist. Andere Optimierungsstrategien beziehen die Maximierung der Distanz zwischen zwei Einstrahlrichtungen in die Zielfunktion mit ein [20]. Hier werden Sekundärkriterien berücksichtigt, die sich nicht direkt auf Dosis (bzw. die Geometrie der Lagrangefunktion) oder das ZV beziehen.

Eine weitere Methode, den Suchraum zu verkleinern, wird im Konzept des *Wegs des geringsten Widerstandes* (path of least resistance) vorgeschlagen [25]. Eine virtuelle Strahlungsquelle wird in das ZV gesetzt und der Strahlungstransport durch das Patientenvolumen berechnet. Die Austrittsgebiete,

an denen der Fluss am größten ist, die also die geringste Abschwächung aufweisen, repräsentieren die effizientesten Richtungen, den Tumor zu bestrahlen. Bei dieser Methode werden jedoch die einzelnen Dosisverschreibungen der RO nicht berücksichtigt. Diese ergeben zwar keine physikalischen Abschwächungen, jedoch wird ein Fluenzoptimierungsalgorithmus diese Richtungen ausblocken, sofern ein RO im Strahlengang liegt. Dies spielt auch eine Rolle, wenn RO hinter dem ZV im Strahlengang liegen.

### **3.5 Algorithmus zur Optimierung der Orientierung intensitätsmodulierter Strahlenfelder**

Der hier vorgestellte Algorithmus versucht unter Ausnützung eines möglichst großen Suchraums eine Konfiguration zu erzielen, die zur optimalen Lösung entartet ist. Dabei wird versucht, die Anzahl der auftretenden intermediären Konfigurationen und damit Optimierungen der jeweiligen Fluenzprofile so niedrig wie möglich zu halten.

Eine Änderung der Orientierung entspricht dem Austausch von Basisfluenzelementen der Basis  $\mathcal{B}$ , die dem Fluenzoptimierungsalgorithmus übergeben werden. Eine Einstrahlrichtung sollte jedoch nicht nur ausgetauscht werden mit einer jeweils benachbarten, sondern von einer ersetzt werden, die im Moment das höchste Potenzial besitzt, die Konfiguration zu verbessern. Des Weiteren muss nicht jede Einstrahlrichtung einer Konfiguration verändert werden, sondern hauptsächlich diejenige, deren Beitrag zur Lösung durch die übrigen Orientierungen weitestgehend kompensiert werden kann, die also verzichtbar geworden ist.

Ein Richtungsoptimierungsalgorithmus läuft Gefahr, stationäre subop-



timale Lösungen zu generieren. Eine Methode, dies zu vermeiden bzw. zu umgehen ist die Vergrößerung der Zahl der Optimierungsparameter durch Hinzunahme zusätzlicher Einstrahlrichtungen. Sollte eine gegebene Konfiguration durch weitere Einstrahlrichtungen nicht weiter verbessert werden können, kann diese als Optimum angenommen werden.

### **Konstruktion einer ersten Konfiguration von Einstrahlrichtungen**

Eine anfängliche Konfiguration  $\Gamma_1 = \{\Omega_1, \dots, \Omega_n\}$  wird durch den sequenziellen Aufbau von  $n$  Richtungen erreicht. In dieser Stufe werden von einer Einstrahlrichtung ausgehend iterativ einzelne, neue Orientierungen hinzugefügt. Jede Iteration beinhaltet die Suche nach der Richtung innerhalb des Phasenraumes, welche jeweils die aktuelle Dosisverteilung optimal verbessert. Der Suchraum zusätzlicher Richtungen ist zwar immer noch extrem groß, jedoch wesentlich kleiner als die gleichzeitige Suche von  $n$  optimalen Richtungen aus allen möglichen Richtungen. Nachdem eine neue Orientierung gefunden und in die gegebene Konfiguration integriert wurde, wird eine komplette Fluenzoptimierung durchgeführt. Aufbauend auf der resultierenden Dosisverteilung wird die Suche nach einer neuen optimalen Einstrahlrichtung erneut durchgeführt.

### **Auswechslung redundanter Einstrahlrichtungen**

Während des Aufbaus der Anfangskonfiguration können Richtungen, die zu Beginn des Algorithmus eingesetzt wurden, innerhalb der sich entwickelnden Konfiguration an Bedeutung verlieren. Das Fluenzprofil einer vollkommen überflüssigen Einstrahlrichtung läge dann vollkommen im RVK. Obwohl dies kaum eintritt, kann die Ersetzung mit einer anderen Einstrahlrichtung durchaus zur Verbesserung der gegebenen Konfiguration führen. Ein Kriterium zur Identifikation entbehrlicher Einstrahlrichtungen wird unten aufgeführt.

Nachdem eine Orientierung aus der Konfiguration genommen wurde, müssen die Fluenzprofile der übrigen Richtungen optimiert werden. Auf der Basis der erreichten Dosisverteilung wird dann eine verbessernde Einstrahlrichtung gesucht.

Einstrahlrichtungen werden ersetzt, bis keine weitere Verbesserung der Konfiguration erreicht werden kann. Das kann z.B. bedeuten, dass die Richtung, die im vorherigen Durchgang von dem Suchalgorithmus gefunden wurde, nun als überflüssig identifiziert wird. Der Algorithmus konvergiert in den Zustand der Konfiguration  $\Gamma_2$ .

### Vermeidung lokaler Minima

Die erhaltene Konfiguration  $\Gamma_2$  kann aber einen suboptimalen, stationären Zustand der Richtungsoptimierung darstellen. Um dies auszuschließen, werden in der letzten Stufe des Algorithmus mehrere Richtungen gleichzeitig zur Konfiguration hinzugefügt und anschließend redundante Richtungen wiederum entfernt (Konfiguration  $\Gamma_3$ ).

Zwischen den einzelnen Schritten der Richtungssuche und der Identifikation überflüssiger Richtungen werden die Fluenzverteilungen der jeweiligen Konfiguration optimiert. Sollten die zusätzlichen Richtungen nur einen weiteren Beitrag zur Entartung liefern, würden sie sukzessive als überflüssig erkannt werden. Die Konfiguration  $\Gamma_3$  entspräche dann  $\Gamma_2$  und beendet die Suche. Andernfalls werden Richtungen weiter ausgewechselt.

#### 3.5.1 Ermittlung zusätzlicher Einstrahlrichtungen

Der Suchraum  $\mathcal{S}_\Omega$  aller möglichen Richtungen  $\Omega$  wird im koplanaren Fall auf die Auslenkung des Tragarms (in  $1^\circ$  Schritten) beschränkt, im nicht-koplanaren Fall auf diskretisierte Raumwinkel (Tisch- und Tragarmauslenkung). Die nicht-koplanaren Richtungen werden als auf der Einheitskugel

annähernd gleichverteilte Punkte definiert.

Die Einheitskugel wird unterteilt in  $l$  Ringe deren Abstand  $d\varphi = \pi/l$  ist. Der  $j$ -te Ring wird wiederum aufgeteilt in die ganzzahlige Anzahl von Punkten  $p_j$ , die auf diesem unter der Ringdiskretisierung  $d\varphi$  passen. In der weiteren Diskretisierung wird der  $j$ -te Ring in  $p_j$  gleiche Winkel

$$d\vartheta = \frac{2\pi}{\text{int}[2l \sin(j\pi/l)]} \text{ aufgeteilt.}$$

So werden zwischen 3500 und 5000 nicht-koplanare Richtungen pro Richtungssuche untersucht. Kollisionen zwischen Tisch und Tragarm werden ausgeschlossen (Abbildung 3.4).

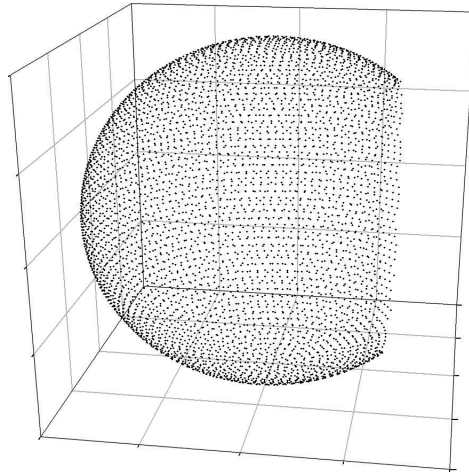


Abbildung 3.4: Darstellung aller zu überprüfenden Richtungen auf der Einheitskugel. Etwa 5000 nicht-koplanare Richtungen werden getestet.

Zu einer gegebenen Konfiguration  $\Gamma$  von  $n$  Richtungen  $(\Omega_1, \dots, \Omega_n)$  mit Fluenzprofilen  $\Phi = (\phi_1, \dots, \phi_n)$  soll die Richtung  $\Omega^*$  gefunden werden, die das größte Potenzial besitzt, die Konfiguration zu verbessern.

Um den gesamten Suchraum abzudecken, müsste jede Richtung  $\Omega \in \mathcal{S}_\Omega$  jeweils in die Konfiguration integriert werden und eine Optimierung aller Fluenzprofile durchgeführt werden.

$$\Omega^* = \arg \min_{\Omega \in \mathcal{S}_\Omega} \left( \min_{\{\Phi_i\}_{i=1, \dots, n} \cap \Phi(\Omega)} L(D(\Phi, \Phi(\Omega))) \right) . \quad (3.5)$$

Durch das Einbeziehen aller gegebenen Variablen berücksichtigt dieses Verfahren die wechselseitigen Abhängigkeiten von Richtungen und optimalen Fluenzprofilen. Jedoch führt dies, abhängig von der Auflösung des Suchraums, zu enormen Rechenzeiten. Die Untersuchung aller Richtungen aus  $\mathcal{S}_\Omega$  kann nur beschleunigt werden, wenn die Forderung nach Fluenzoptimierung für alle möglichen Konfigurationen der jeweils  $n + 1$  Richtungen ersetzt wird.

Dies wird erreicht, indem auf das Konzept des *Wegs des geringsten Widerstandes* zurückgegriffen wird. Nach Fluenzoptimierung der  $n$  Einstrahlrichtungen ist wegen der Optimalitätsbedingungen zu erwarten, dass jegliche *Wege geringen Widerstandes* einer gegebenen Konfiguration abgeblockt sind. Das bedeutet, dass manche Toleranzdosen der RO, die von der Konfiguration bestrahlt werden, bis zu ihren Grenzwerten ausgenutzt wurden, um Dosis im Zielvolumen zu applizieren. Eine neue Einstrahlrichtung wird die aktuelle Konfiguration verbessern, wenn sie zum einen die RO, deren Dosistoleranz unter der aktuellen Dosisverteilung ausgeschöpft ist, vermeidet und zum anderen auf die Gebiete relativer Unterdosierung im ZV trifft. Nicht alle Fluenzelemente einer neuen potenziellen Richtung werden einen Einfluss auf die Dosisverteilung haben oder weitere Moden der Konfliktösung entwickeln. Der *Weg des geringsten Widerstandes* wird durch einen bestimmten Repräsentanten des Fluenzprofils (eine kreisförmige Basisfluenz) einer Einstrahlrichtung beschrieben. Dessen Beitrag zur Effektverteilung einer gegebenen Konfiguration muß jeweils bestimmt werden. Dieser Repräsentant wird im Folgenden *Teststrahl* genannt. Ein Teststrahl  $\eta(\gamma, \vartheta, \vec{z})$  wird dann die Dosisverteilung signifikant verbessern, wenn er von der Richtung  $(\gamma, \vartheta)$  auf das Zentrum  $\vec{z}$  eines Gebietes im ZV zielt, in welchem die Dosisverteilung am weitesten von der Verschreibung abweicht. Das Zentrum  $\vec{z}$  wird bestimmt als das Maxi-

mum des Integrals aus Gleichung 2.7 über das Volumen einer Kugel mit dem Durchmesser der Abmessungen des Teststrahls für jeden Mittelpunkt  $\vec{z}$  innerhalb des ZVs. Der Widerstand eines Weges hängt somit von der Dosis-

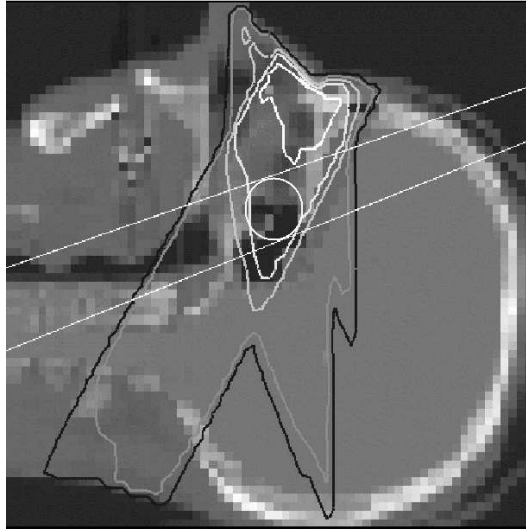


Abbildung 3.5: *Bestimmung einer neuen Einstrahlrichtung. Der Teststrahl repräsentiert den Anteil eines Fluenzprofils, der in einer gegebenen Dosisverteilung (repräsentiert durch Isodosislinien) zur größten Verbesserung der gegebenen Konfiguration beitragen könnte. Die Basisfluenz zielt auf die Region, in welcher die verschriebene Dosis im ZV am weitesten unterschritten wird.*

verschreibung aller Organe, sowie von der Dosisverteilung einer gegebenen Konfiguration und von der Dosisverteilung des Teststrahls ab.

Damit kann ein Ersatz für Gleichung 3.5 gefunden werden:

$$\Omega^* = \arg \min_{\Omega \in \mathcal{S}_\Omega} [\min_{w \geq 0} L(D(\Phi^*) + wT_{\eta(\Omega)})] \quad . \quad (3.6)$$

Die reduzierte Optimierung kann inklusive der Berechnung der Dosisverteilung  $T_{\eta(\Omega)}$  für jede Richtung zwischen 0.2 und 0.5 Sekunden durchgeführt werden.

Eine weitere Beschleunigung kann erreicht werden, wenn höhere Ordnungen von  $L$  vernachlässigt werden und nur die Variation von  $L(D^*)$  nach dem Gewicht  $w$  (Gleichung 2.8) der Teststrahls aller Richtungen bestimmt wird. Dies führt zur *Teststrahl-Ableitung*, die dem intuitiven Bild des *Wegs des geringsten Widerstandes* am Nächsten kommt:

$$\Omega^* = \arg \min_{\Omega \in \mathcal{S}_\Omega} \left( \frac{\partial L(D^*, wT_{\eta(\Omega)})}{\partial w} \Big|_{w=0} \right) \quad (3.7)$$

$$= \arg \min_{\Omega} \int_V dV \frac{\partial L(\vec{x})}{\partial D(\vec{x})} T(\vec{x}) \quad . \quad (3.8)$$

Die Variation wird negativ, sobald eine Richtung ein Potenzial aufweist, die Konfiguration zu verbessern. Positive Beiträge der Variation des Gewichts

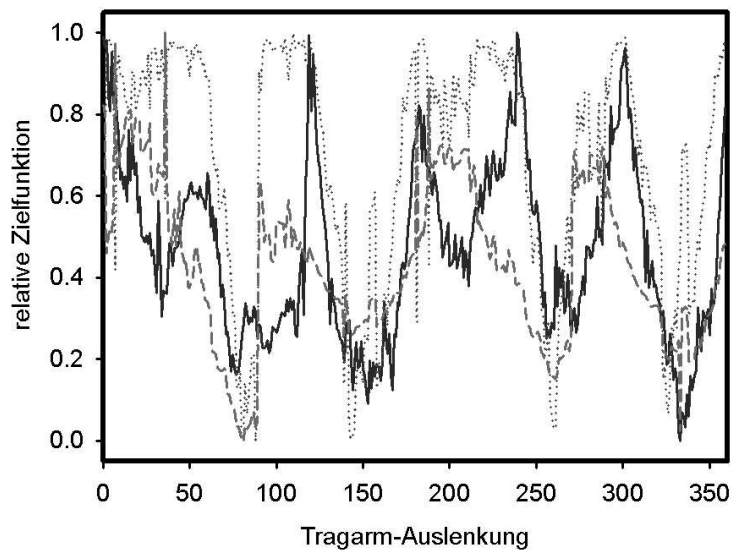


Abbildung 3.6: Bestimmung einer neuen Einstrahlrichtung. Vergleich zwischen Brute-Force-Methode (Gleichung 3.5, durchgezogene Linie), Teststrahl-Optimierung (Gleichung 3.6 gepunktet grau) und Teststrahl-Ableitung (Gleichung 3.7 gestrichelt grau). Die Suche wurde nach Fluenzoptimierung dreier gleichverteilter koplanarer Einstrahlrichtungen ( $0^0$ ,  $120^0$ ,  $240^0$ ) durchgeführt.

werden verursacht von RO, die innerhalb des vom Teststrahl durchstrahlten

Gebietes liegen, wohingegen das Zielvolumen negative Anteile im Integral von Gleichung 3.7 aufweist. Positive oder verschwindende *Teststrahl-Ableitungen* verweisen auf Richtungen, die kein Potenzial besitzen, die Dosisverteilung zu verbessern.

Durch diese Methode lässt sich die benötigte Zeit der Richtungssuche auf etwa 20 bis 40 Sekunden verkürzen. Damit wird auch die simultane Richtungssuche hinsichtlich mehrerer Orte der Unterdosierung im Zielvolumen durchführbar. In Abbildung 3.6 werden die Ergebnisse der beschriebenen Methoden zur Richtungssuche am Beispiel eines HNO-Falles nach Fluenzoptimierung von drei gleichverteilten Einstrahlrichtungen verglichen.

Die von der *brute force*-Methode ermittelten Minima werden sehr gut von der Optimierung der Gewichte des Teststrahls relativ zur Dosisverteilung der drei Einstrahlrichtungen reproduziert. Die Richtungssuche über Berechnung der *Teststrahl-Ableitung* gibt den Verlauf der Ergebnisse der *brute force* Methode nahezu identisch wieder.

### 3.5.2 Identifikation überflüssiger Einstrahlrichtungen

Der oben beschriebene sequenzielle Aufbau einer Konfiguration bedeutet, dass manche Einstrahlrichtungen, die anfangs gesetzt wurden, im weiteren Verlauf des Algorithmus an Bedeutung verlieren können. Andere einzelne Einstrahlrichtungen könnten während einer Iteration Aufgaben dieser Richtungen übernommen haben, bzw. sie könnten von der gesamten Konfiguration nach Abschaltung dieser Einstrahlrichtung übernommen werden.

Dies gilt auch nach einer Auswechslung von Einstrahlrichtungen. Jede neu hinzugefügte Richtung kann sowohl eine Konfiguration verbessern, als auch *Wege geringen Widerstands* anderer Richtungen übernehmen bzw. Moden zur Konfliktlösung mit anderen Fluenzprofilen entwickeln. Einzelne Elemente der Konfiguration könnten dann aufgrund der hohen Entartung redundant

geworden sein.

In einem *brute force*-Ansatz zur Bestimmung der Relevanz von Einstrahlrichtungen würden für alle  $n$  Unterkonfigurationen, die bei Eliminierung einer Orientierung aus der ursprünglichen Konfiguration entstehen, die Fluenzgewichtsprofile optimiert. Die Richtung geringster relativer Wichtigkeit bewirkt dann bei ihrer Entfernung die geringste Verschlechterung der Lagrangefunktion.

$$\begin{aligned}\Gamma &= \{\Omega_1, \dots, \Omega_n\} \\ \Omega_{red} &= \arg \min_{\Omega_i \in \Gamma} [\min_{\Phi \in \Gamma \setminus \Omega_i} L(D(\Phi))] \quad .\end{aligned}\tag{3.9}$$

Die Orientierung  $\Omega_{red}$ , die zur kleinsten Lagrangefunktion führt, kann von den restlichen Einstrahlrichtungen der Konfiguration am Besten kompensiert werden. Die Untersuchung eines  $n$ -Felder-Plans unter Verwendung dieser Methode führt zu  $n$  Fluenzprofiloptimierungen, welche diese Stufe der Richtungsoptimierung zeitintensiv gestalten würde.

Die Entartung der Lagrangefunktion im Optimum kann, wie in Kapitel 3.1 gezeigt, durch die Krümmungseigenschaften beschrieben werden. Aus den Eigenvektoren der Hessematrix kann der Raum verschwindender Krümmung entwickelt werden, also der differentiellen Fluenzprofile, auf deren Variation die Zielfunktion unempfindlich reagiert. Eine Einstrahlrichtung kann in diesem Bild als redundant bezeichnet werden, wenn ihr Fluenzprofil vollständig aus Vektoren des RVK linear kombiniert werden kann. Jedoch kann dieser Raum nur über die vollständige Analyse der Eigenvektoren der Hessematrix bestimmt werden. Wegen der hohen Dimension der Hessematrix wird dies aber sehr zeitaufwändig.

Da das Ausschließen einer gesamten Einstrahlrichtung untersucht wird, werden die Krümmungseigenschaften der Lagrangefunktion bezüglich kompletter Einstrahlrichtungen betrachtet: Nach der Fluenzoptimierung werden



die gewichteten  $m_j$  Fluenzelemente  $(\varphi_i^* \eta_i^j)_{i=1, \dots, m_j}$  der  $n$  Fluenzprofile  $\phi_{j=1, \dots, n}$  geordnet. Die Fluenzverteilung aller Einstrahlrichtungen wird dann über Fluenzprofilgewichte und damit der neuen Variablen  $\beta_{j=1, \dots, n}$  beschrieben:

$$\begin{aligned} \phi_j^* &= \sum_{i=1}^{m_j} \varphi_i^{j*} \eta_i^j \\ \Phi &= \sum_{j=1}^n \beta_j \phi_j^* \quad . \end{aligned} \quad (3.10)$$

Ähnlich wie die Bestimmung des RVK der Fluenzelemente kann man nun den Raum niedriger Krümmung für gewichtete Fluenzprofile entwickeln. Die Lagrangefunktion wird um das Optimum ( $\beta_{1, \dots, n} = 1$ ) entwickelt. Dazu wird der  $n$ -dimensionale normierte Variationsvektor  $\vec{\Lambda}$  eingeführt. Er kennzeichnet die gleichzeitige Änderung aller Fluenzprofile  $\phi_{j=1, \dots, n}$ , so dass die Variation um das Optimum nur über ein kleines Skalar  $\epsilon > 0$  beschrieben werden kann:

$$\begin{aligned} L\left(\Phi_j^* + \epsilon \sum_{j=1, \dots, n} \Lambda_j \phi_j\right) &= \\ L(\Phi^*) + \epsilon \sum_{j=1}^n \frac{\partial L(\Phi^*)}{\partial \beta_j} \Big|_{\beta_{1, \dots, n}=1} &+ \frac{\epsilon^2}{2} \sum_{i, j=1}^n \frac{\partial^2 L(\Phi^*)}{\partial \beta_i \partial \beta_j} \Big|_{\beta_{1, \dots, n}=1} \Lambda_i \Lambda_j + \mathcal{O}(\epsilon^3) \\ \epsilon > 0 \quad . \end{aligned} \quad (3.11)$$

Wegen der Optimalitätsbedingung nach Fluenzoptimierung fällt der Term erster Ordnung weg. Die Störung der Lagrangefunktion kann also in Näherung durch deren Krümmungseigenschaften beschrieben werden. Definiert wird analog zur Hessematrix der Fluenzgewichte eine Hessematrix der Fluenzprofilgewichte  $\beta_{1, \dots, n}$  der Einstrahlrichtungen einer Konfiguration:

$$H_{B_{ij}} = \frac{\partial^2 L(\Phi)}{\partial \beta_i \partial \beta_j} \Big|_{\Phi=\Phi^*} \quad . \quad (3.12)$$

Der Variationsvektor  $\Lambda$  lässt sich analog zu den differentiellen Fluenzprofilen aus Kapitel 3.1 auch hier nach den Eigenvektoren der Hessematrix  $H_B$

entwickeln. Die kleinste Störung von  $L$  wird durch die Variation nach dem Eigenvektor zum kleinsten Eigenwert von  $H_B$  erreichbar. Die Einstrahlrichtung, die in einer Konfiguration ersetzbar wird, hat demnach innerhalb dieses Eigenvektors den größten Beitrag.

So lässt sich ein relativ schnell zu bestimmendes Kriterium zur Identifikation ersetzbarer Einstrahlrichtungen berechnen. Wenngleich dies eine recht grobe Näherung darstellt, werden redundante Richtungen gut ermittelt, wobei die Ersetzung dieser Einstrahlrichtungen in fast allen Fällen zur Verbesserung der Konfiguration führt.

### 3.6 Anzahl der notwendigen Strahlenfelder - Konflikterfassung

In Anhang C wird herausgestellt, dass die Krümmungseigenschaften der Lagrangefunktion auch die Information liefern könnten, die Anzahl der notwendigen Einstrahlrichtungen eines gegebenen Falles zu bestimmen.

Es wird gefordert, dass eine richtungsoptimierte Konfiguration nur dann eine dem globalen Optimum entartete Lösung darstellt, wenn die Krümmungseigenschaften gleich sind. Diese können bezüglich einer gemeinsamen, neuen Basis von Fluenzelementen, der Teststrahlen aller nicht-koplanaren Einstrahlrichtungen durch das Isozentrum, bestimmt werden.

Die Richtungen, die eine starke Krümmung aufweisen, kennzeichnen Richtungen, in welchen eine gegebene Dosisverteilung besonders scharfe Konflikte verursacht. Es lässt sich dadurch eine Karte auf der Einheitskugel bestimmen, welche die auftretenden Konflikte der Dosisverteilung visualisiert (*Map of conflicts*, MoC). Damit wird eine Konfiguration dann eine dem globalen Optimum entartete Lösung generieren, wenn die entsprechende MoC der MoC des globalen Optimums entspricht.

Es zeigt sich also, dass die Konflikte eines Falles, die durch die Geometrie der Lagrangefunktion vorgegeben sind, die optimalen Dosisverteilungen bestimmen und damit auch die notwendige Anzahl von richtungsoptimierten Einstrahlrichtungen festlegen.

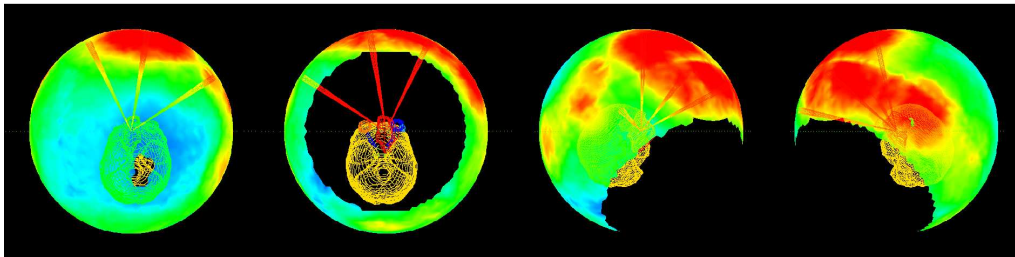
Abbildung 3.7 zeigt den Verlauf der MoC während des sequenziellen Aufbaus der anfänglichen Konfiguration im oben beschriebenen Richtungsoptimierungsalgorithmus. Der Übersicht halber werden jeweils vier Perspektiven der farbkodierten Einheitskugel ohne pro Zeile dargestellt. Da das Hauptaugenmerk auf die Struktur der MoC gelegt wird, wurde auf zusätzliche auf Längen- oder Breitengrade verzichtet.

Die Einstrahlrichtungen wurden dabei optimiert für die Planung eines Patienten mit Nasennebenhöhlenkarzinom. Die Konturen der relevanten RO und des ZV wurden in das Bild mit eingezeichnet. Die momentanen Einstrahlrichtungen des jeweiligen Planes werden mit roten Kegeln dargestellt. Nach der Fluenzoptimierung der Felder wird mit etwa 5000 Teststrahlen durch das Isozentrum die MoC ermittelt. Rote Bereiche auf der Einheitskugel kennzeichnen Teststrahlen, bezüglich derer die Lagrangefunktion eine hohe Krümmung aufweist. Das bedeutet, dass diese Richtungen Gebiete treffen, in welchen der Konflikt zwischen Dosis im ZV und der Dosis in entsprechenden RO besonders scharf hervortritt. Blaue Gebiete hingegen kennzeichnen Richtungen, deren Krümmung klein ist bzw. deren Einbau in die Konfiguration zu keiner Verbesserung beiträgt, die lediglich die Entartung der Lösung vergrößern werden.

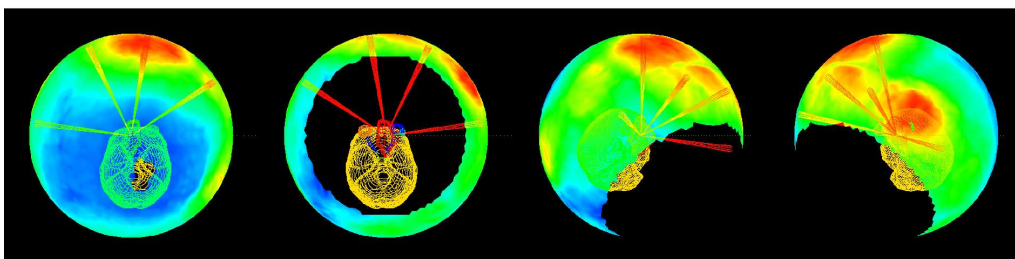
In der ersten Zeile wird die MoC nach der sukzessiven Entwicklung von vier Einstrahlrichtungen dargestellt. Während des fortlaufenden Einbaus weiterer Einstrahlrichtungen wird erkennbar, dass Konflikte, die unter der Verwendung von vier Einstrahlrichtungen auftraten nach Einbau weiterer Einstrahlrichtungen in die Konfiguration teilweise aufgelöst werden können. Man-

che Konflikte bleiben jedoch erhalten. Es wird auch erkennbar, dass die Fläche der Gebiete mit hoher Krümmung verringert werden, wohingegen die Flächen niedriger Krümmung maximiert werden.

## 4 Einstrahlrichtungen



## 5 Einstrahlrichtungen



## 6 Einstrahlrichtungen

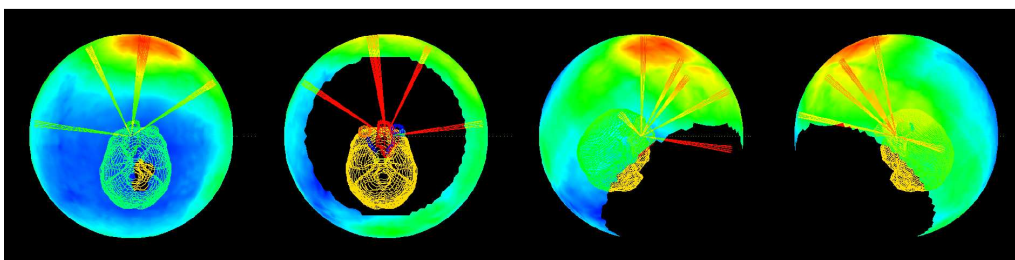
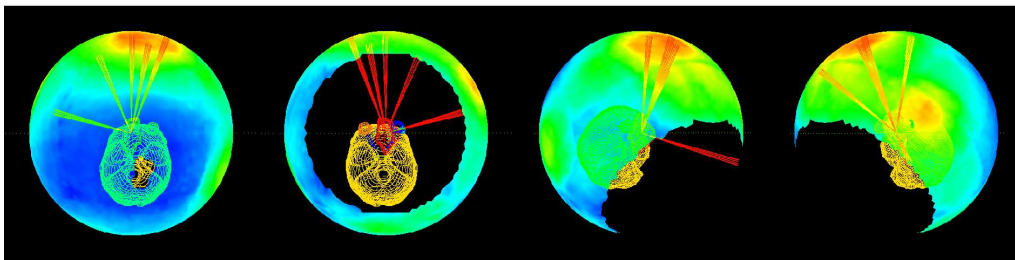


Abbildung 3.7: MoC während des sequenziellen Aufbaus der Einstrahlrichtungen in der Richtungsoptimierung. Beschreibung siehe Text.

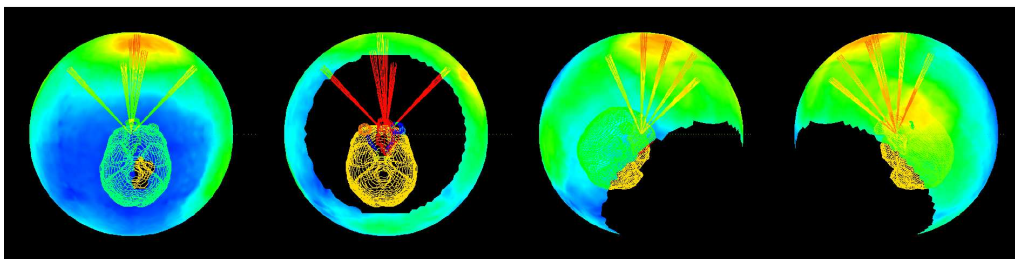
Abbildung 3.8 zeigt die MoC nach vollständiger Richtungsoptimierung von 5, 6 und 7 Einstrahlrichtungen. Obwohl in den Konfigurationen kaum gleiche Einstrahlrichtungen gefunden werden, sind die MoC der 6 Einstrahl-

richtungen und der 7 Einstrahlrichtungen ähnlich. Ein Unterschied ist hauptsächlich zwischen der 5 und 6 - Felder Konfiguration erkennbar. Weitere Einstrahlrichtungen werden zu keiner zusätzlichen Auflösung von Konflikten beitragen. Des weiteren wird erkennbar, dass Einstrahlrichtungen, die während

### 5 Einstrahlrichtungen - richtungsoptimiert



### 6 Einstrahlrichtungen - richtungsoptimiert



### 7 Einstrahlrichtungen - richtungsoptimiert

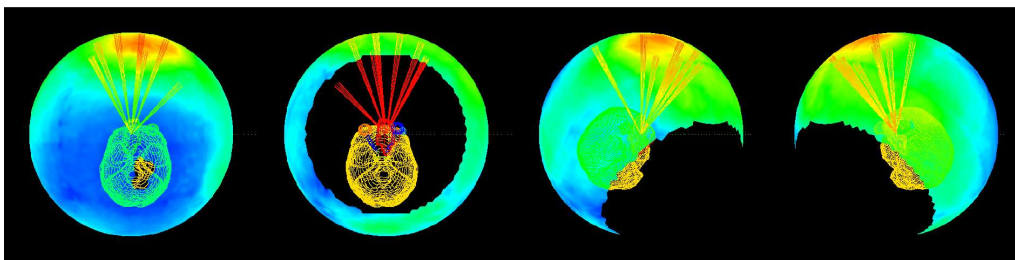


Abbildung 3.8: MoC nach Richtungsoptimierung verschiedener Konfigurationen. Beschreibung siehe Text.

des Aufbaus eingesetzt wurden, redundant werden können, also komplett in blauen Arealen der Einheitskugel liegen können.

# Kapitel 4

## Ergebnisse der 4 $\pi$

## Richtungsoptimierung

### 4.1 Koplanare Richtungsoptimierung

Koplanare Einstrahlrichtungen werden insbesondere für eine längliche, an der Körperachse ausgerichtete Geometrie des Zielvolumens für ausreichend erachtet, optimale Dosisverteilungen zu erreichen. Zur Optimierung von koplanaren Einstrahlrichtungen wurde Patient mit Larynx-Karzinom und Verdacht auf Lymphknotenbefall des Halses und des oberen Mediastinums (siehe Anhang B) geplant.

Ein koplanar richtungsoptimierter (KRO) 6 Felder bzw. ein KRO 7 Felder Plan wurden verglichen mit einem manuell bestimmten 9 Felder und einem koplanaren gleichverteilten 15 Felder Plan. Es konnte gezeigt werden, dass der Richtungsoptimierungsalgorithmus unter Verwendung von 7 Einstrahlrichtungen bessere Dosisverteilungen bezüglich der Homogenität und der erreichten EUD erzielen konnte als die gleichverteilte 15 Felder-, bzw. die handoptimierte 9 Felder- Konfiguration.

Einige der Einstrahlrichtungen, die bei der Optimierung der Konfigura-

tionen entwickelt wurden, gleichen den manuell ausgewählten. Jedoch ist die Anzahl der übereinstimmenden Richtungen abhängig von der Zahl der in der Richtungsoptimierung zugelassenen Einstrahlrichtungen. Dies legt nahe, dass eine bestimmte Menge von Richtungskandidaten für einen gegebenen Fall existiert, die alle möglichen *Wege geringen Widerstandes* einschließt. Der Richtungsoptimierungsalgorithmus wählt aus diesen diejenigen aus, die für die jeweils zugelassene Anzahl von Richtungen am geeignetsten erscheinen. Eine Orientierung, die in der manuell optimierten Auswahl einbezogen wurde, konnte in keinem der richtungsoptimierten Pläne wiedergefunden werden. Das deutet darauf hin, dass die intuitiv wirkungsvoll erscheinende Einstrahlrichtung nicht in der Menge potenzieller Richtungskandidaten liegt.

### Koplanare und nicht-koplanare Richtungsplanung

Abbildung 4.1 stellt die zu berücksichtigenden Organe bei der Planung eines Nasennebenhöhlenkarzinoms dar. Das Zielvolumen grenzt direkt an das Hirn-

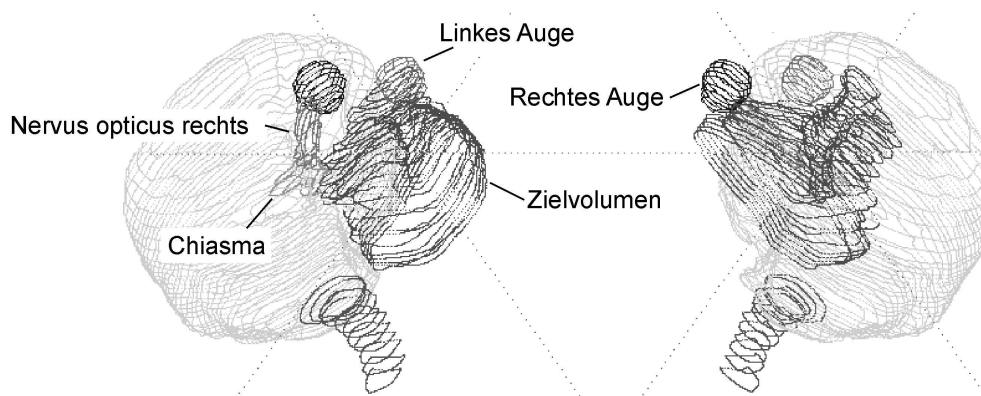


Abbildung 4.1: *Relevante Organe des koplanar und nicht-koplanar geplanten Testfalls.*

volumen an, erstreckt sich um den linken Nervus opticus und umschließt das linke Auge. Zur Bestrahlung des größten Anteils des Zielvolumens unterhalb

des linken Auges kann erwartet werden, dass koplanare Einstrahlrichtungen die Dosisverschreibung erreichen können. Jedoch ist auch zu vermuten, dass das Volumen oberhalb des linken Auges mit nicht-koplanaren Orientierungen vorteilhafter bestrahlt werden könnte. Deswegen werden neben vier koplanaren auch zwei nicht-koplanare Einstrahlrichtungen in den handoptimierten Plan (man) einbezogen. Dieser wird verglichen mit einem koplanar gleichverteilten 15 Felder (15 coeq) sowie einem richtungsoptimierten, koplanaren 8 Felder Plan. Um mögliche Vorteile aus nicht-koplanaren Konfigurationen zu ermitteln, wird je ein 5 und 6 Felder Plan nicht-koplanar richtungsoptimiert (NKRO).

Das in unmittelbare Nähe zum Zielvolumen liegende Chiasma führt für allen Konfigurationen zu Konflikten. Zudem kann es für koplanare Konfigurationen wegen des rechten Auges wie auch des rechten Sehnerves zu Unterdosierungen im Zielvolumen kommen, die nicht immer von den übrigen Einstrahlrichtungen kompensiert werden können.

Der koplanar gleichverteilte 15 Felder Plan erreicht die Verschreibungsdosis im gleichen Maß wie der nicht-koplanar, richtungsoptimierte 6 Felder Plan (Tabelle 4.1).

Der handoptimierte Plan ist mit der NKRO 5 Felder-Konfiguration hinsichtlich der EUD vergleichbar. Jedoch kann der NKRO 6 Felder Plan die verschriebene Dosis konformer im ZV verteilen (Abbildung 4.2).

Das rechte Auge wird von allen koplanaren Konfigurationen stärker belastet, während sowohl der handoptimierte Plan als auch die NKRO Pläne das Auge weiter schonen konnten (Abbildung 4.3).

Die Toleranzdosis des Rückenmarks wird nur von den nicht-koplanaren Konfigurationen erreicht. Der 6 Felder NKRO Plan führt jedoch zu einer Konfiguration, die das Rückenmark besser schont, die Dosis kann auf andere RO effizienter verteilt werden.



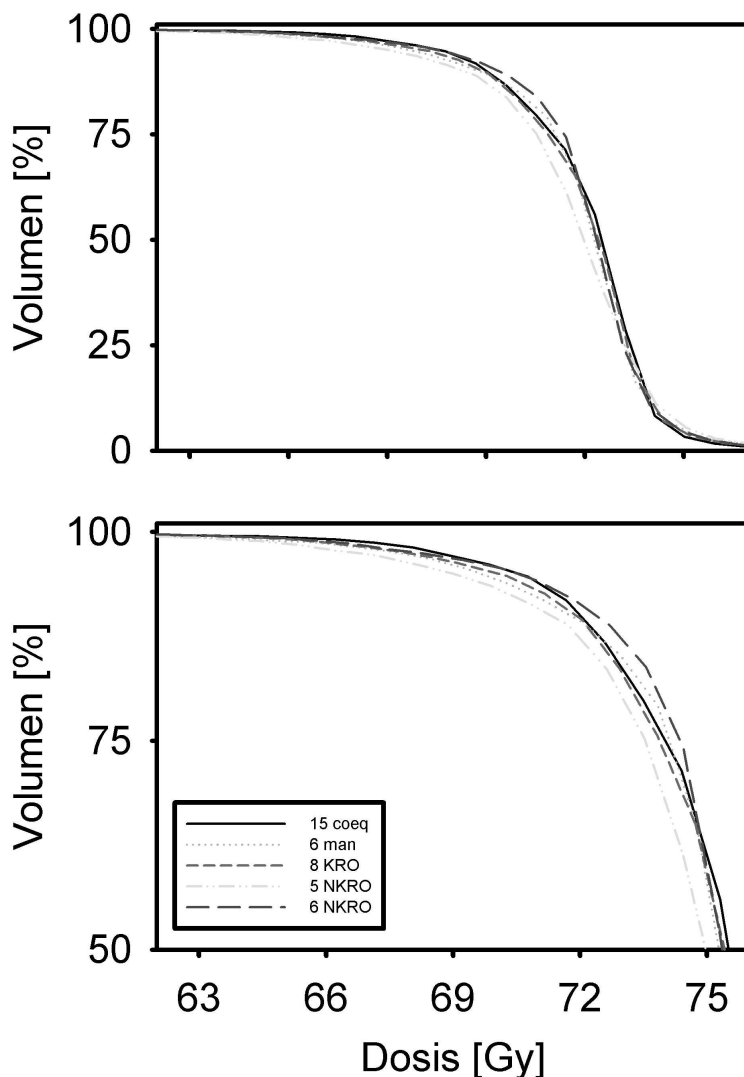


Abbildung 4.2: DVH Zielvolumen. Vergleich zwischen 15 Felder gleichverteilt (15 coeq), 6 Felder manuell geplant (6 man), und nichtkoplanaren 5 Felder und 6 Felder Plänen (NKRO)

Der koplanar richtungsoptimierte 8 Felder Plan realisiert ähnliche Dosisverteilungen wie der gleichverteilte 15 Felder Plan. Verringert man in der koplanaren Richtungsoptimierung die Zahl der erlaubten Einstrahlrichtungen, so wird das klinische Ziel nicht mehr erreichbar. Die große Anzahl von

Tabelle 4.1: Gesetzte Nebenbedingungen (NB) und Ergebnisse in EUD: Chiasma, Rechter Nervus opticus, rechte Retina, rechtes Auge, linkes Auge, Gehirn, Rückenmark und Verschreibung auf das Zielvolumen.

NB	Chiasma.	r.N.o.	r.Ret.	r.A.	l.A.	Geh.	RM	ZV
EUD [Gy]	40.0	20.0	20.0	20.0	48.0	40.0	25.0	72.0
15 coeq.	39.7	19.5	18.4	19.3	47.7	39.6	22.2	72.2
6 man.	39.9	19.8	7.4	7.0	48.0	39.8	25.0	71.7
8 KRO	39.8	19.8	20.0	18.9	47.8	39.7	22.1	71.9
5 NKRO	40.0	20.0	7.1	8.7	47.7	39.8	24.9	71.6
6 NKRO	39.8	19.9	16.4	14.5	48.0	40.0	22.8	72.2

gleichverteilten koplanaren Einstrahlrichtungen kann in diesem Fall die klinische Verschreibung gut erreichen. Jedoch wird das gleiche Ergebnis mit einer weitaus geringeren Anzahl optimierter, nicht-koplanarer Einstrahlrichtungen erzielt. Dies legt den Schluss nahe, dass für ähnlich geartete Fälle nicht-koplanare Einstrahlrichtungen weitere Vorteile bieten könnten.

## 4.2 Nicht-koplanare Richtungsoptimierung

Der mögliche Nutzen der Richtungsoptimierung fluenzmodulierter Felder ist eng verbunden mit der Anzahl aller möglichen Konfigurationen, die dem globalen Optimum gleichwertige Dosisverteilungen erzielt. Werden Nebenbedingungen schärfer gesetzt, wächst die Anzahl möglicher Konflikte. Häufiger auftretende und schwierig zu lösende Konflikte erfordern eine höhere Anzahl von Einstrahlrichtungen.

Durch eine Verkleinerung der Anzahl von Einstrahlrichtungen wird die Richtungswahl wichtiger, da die auftretenden Konflikte von Moden einer geringeren Anzahl von Fluenzelementen gelöst werden müssen.

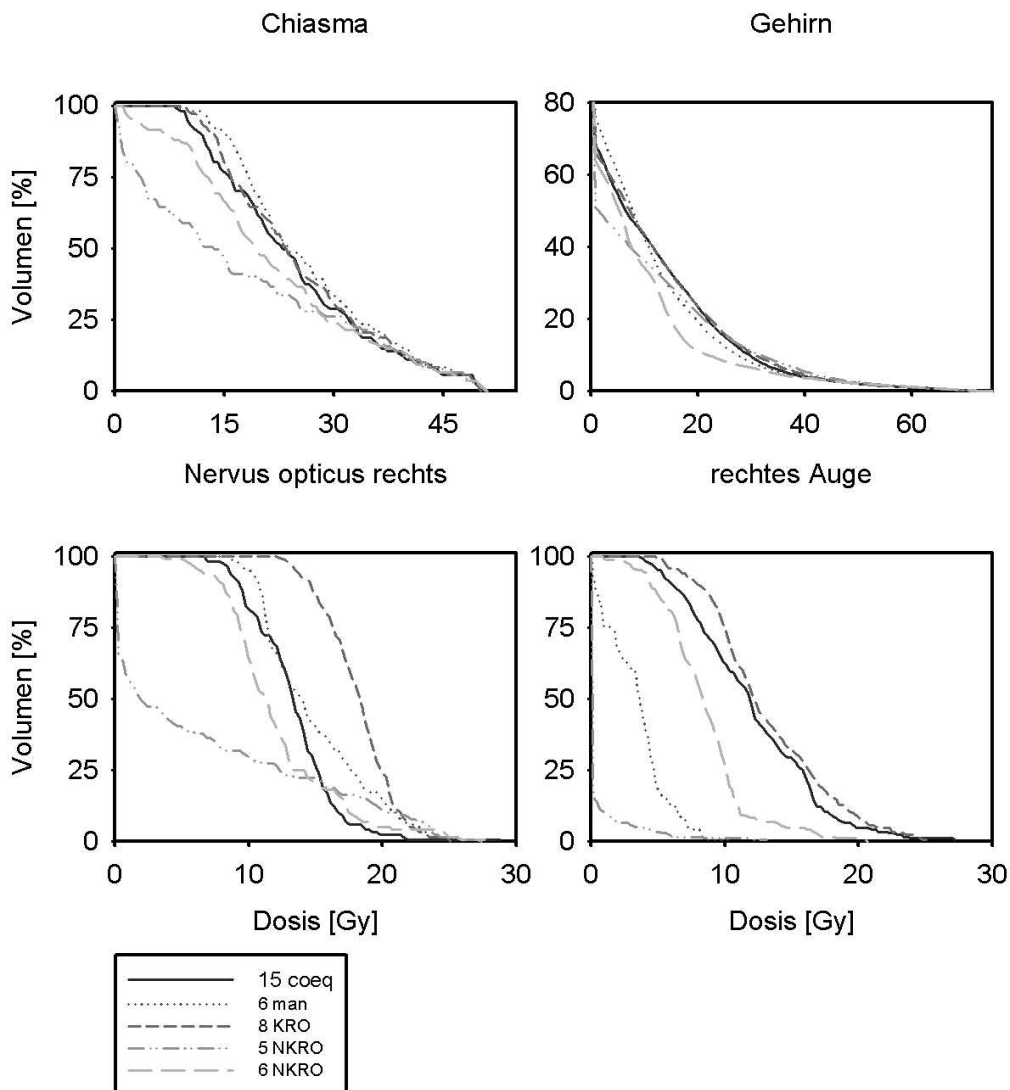


Abbildung 4.3: DVH der relevanten Risikoorgane nach Fluenzoptimierung.

Der Richtungsoptimierungsalgorithmus wurde deswegen im nicht-koplanaren Fall für verschiedene Sätze von Nebenbedingungen getestet. Die *Entartungsschwelle*, also die Anzahl der Richtungen, ab welcher keinerlei Verbesserung mehr zu erwarten ist, kann ermittelt werden, wenn für jede Einstellung der Nebenbedingungen Konfigurationen verschiedener Anzahl von

Einstrahlrichtungen optimiert werden.

#### 4.2.1 Testfall 1: Nasennebenhöhlenkarzinom

Nicht-koplanare Richtungsoptimierung wurde getestet anhand der Planung eines Patienten mit paranasalen Tumor (siehe Anhang B). Hier ist das ZV umgeben von den Risikoorganen Nervi optici, Chiasma, Hirn und Augen. Unter moderaten Nebenbedingungen konnte die Richtungsoptimierung eine wesentlich kleinere Konfiguration (zwischen drei und fünf Einstrahlrichtungen) ermitteln, die ähnliche Ergebnisse wie der 15 Felder koplanar gleichverteilte Plan erzielte. Wurde jedoch der kontralaterale Augennerv in der Planung stärker geschont, konnte weder der gleichverteilte koplanare noch der handoptimierte nicht-koplanare 6 Felderplan die Verschreibungsdosis erreichen. Im Gegensatz dazu wurde vom NKRO 5 Felder Plan unter weiterer Aufteilung der Dosis auf die beschränkten RO die Verschreibungsdosis im ZV erzielt. Die Optimierung von mehr als fünf Einstrahlrichtungen führte zu keiner weiteren signifikanten Verbesserung der Konfiguration. Die *Entartungsschwelle* lag unter diesen Bedingungen bei fünf Richtungen.

Nach Verschärfung der Nebenbedingungen für Hirn und Chiasma verfehlten der koplanar gleichverteilte wie auch der handoptimierte Plan die Verschreibungsdosis unter erheblichen Unterdosierungen im ZV. Der 6 Felder NKRO Plan konnte die Verschreibungsdosis schon erreichen, doch erzielte der NKRO 7 Felder Plan eine höhere Dosis-Homogenität im ZV. Hier wurde die *Entartungsschwelle* mit 7 Einstrahlrichtungen erreicht.

#### 4.2.2 Testfall 2: Nasennebenhöhlenkarzinom

Ähnlich geartet wie der oben dargelegte Fall liegt das ZV in unmittelbarer Umgebung einer Vielzahl von RO (Abbildung 4.13). Ein weiteres Pro-

blem für die Planung stellt hier die unmittelbare Nähe des ZV zur Patientenoberfläche dar. Aufgrund des Dosisaufbaueffektes kann es deshalb leicht zu Unterdosierungen im ZV kommen. Abbildung 4.6 zeigt den Verlauf der

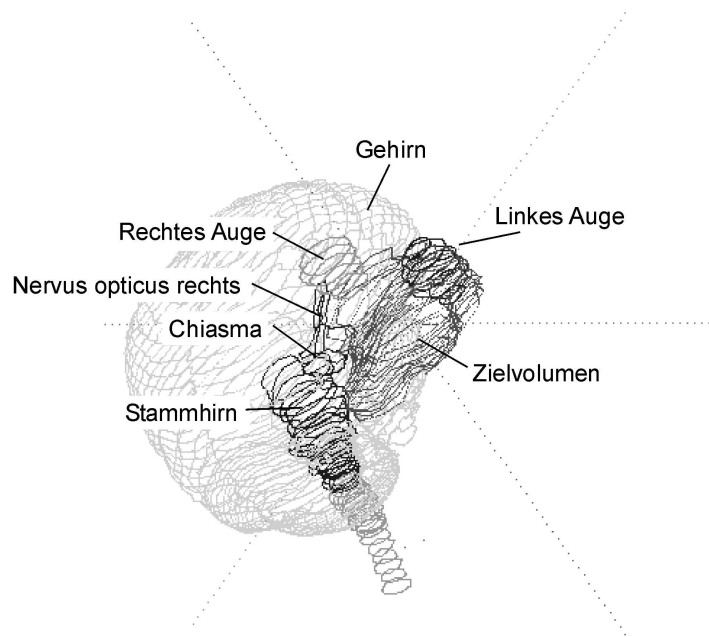


Abbildung 4.4: Zielvolumen, Risikoorgane des nicht-koplanar geplanten Testfalles.

Teststrahl-Ableitung in der ersten Stufe der Richtungsoptimierung während des Aufbaus einer anfänglichen Konfiguration. Schon vorhandene Einstrahlrichtungen werden durch blaue Kegel dargestellt, die jeweils *beste* neue Einstrahlrichtung wird mit einem roten Kegel gekennzeichnet. Das Potenzial einer Einstrahlrichtung, die Dosisverteilung der vorhergehenden fluenzoptimierten Konfiguration zu verbessern wird farbkodiert wiedergegeben. Blaue Felder auf der Einheitskugel signalisieren Orientierungen, deren entsprechende Teststrahl-Ableitung positiv oder gleich null ist. Sie können die gegebene Konfiguration nicht verbessern. Rote Felder verweisen auf Richtungen, deren

zugehörige Teststrahl-Ableitung negativ ist und die voraussichtlich verbessernde zusätzliche Richtungen darstellen. Schon gesetzte Einstrahlrichtungen führen erwartungsgemäß zu blauen Gebieten auf der Einheitskugel.

Es erweist sich, dass die iterative Entwicklung des Potentials von Einstrahlrichtungen nicht durch einzelne Richtungssuchen prognostizierbar ist. Einstrahlrichtungen, die zu früheren Stufen ein hohes Potenzial besitzen, die Konfiguration zu verbessern, können dies in der fortlaufenden Richtungssuche verlieren, obgleich manche Orientierungen, die vormals wirkungslos schienen, im weiteren Verlauf des Aufbaus der Konfiguration an Potenzial gewinnen.

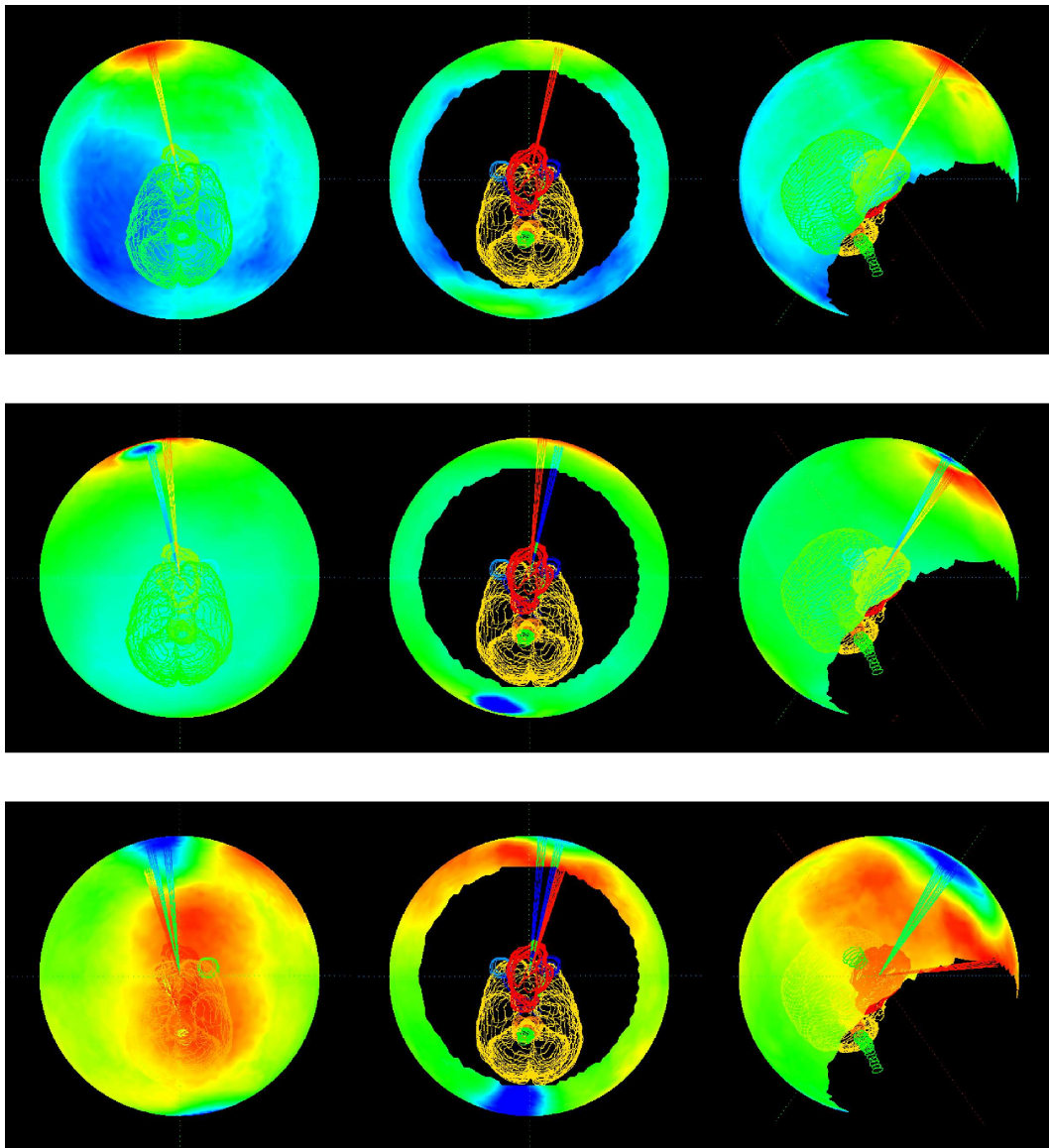


Abbildung 4.5: Aufbau der anfänglichen Konfiguration. Schon vorhandene Einstrahlrichtungen sind mit blauen Kegeln gekennzeichnet. Die Flächen der Einheitskugel sind dem aktuellen Potenzial der Einstrahlrichtungen, eine Konfiguration zu verbessern entsprechend farbkodiert. Die mit dem Suchalgorithmus gefundene Einstrahlrichtung ist mit einem roten Kegel markiert. Zwischen jedem Schritt wird die Fluenzverteilung der momentanen Konfiguration optimiert.

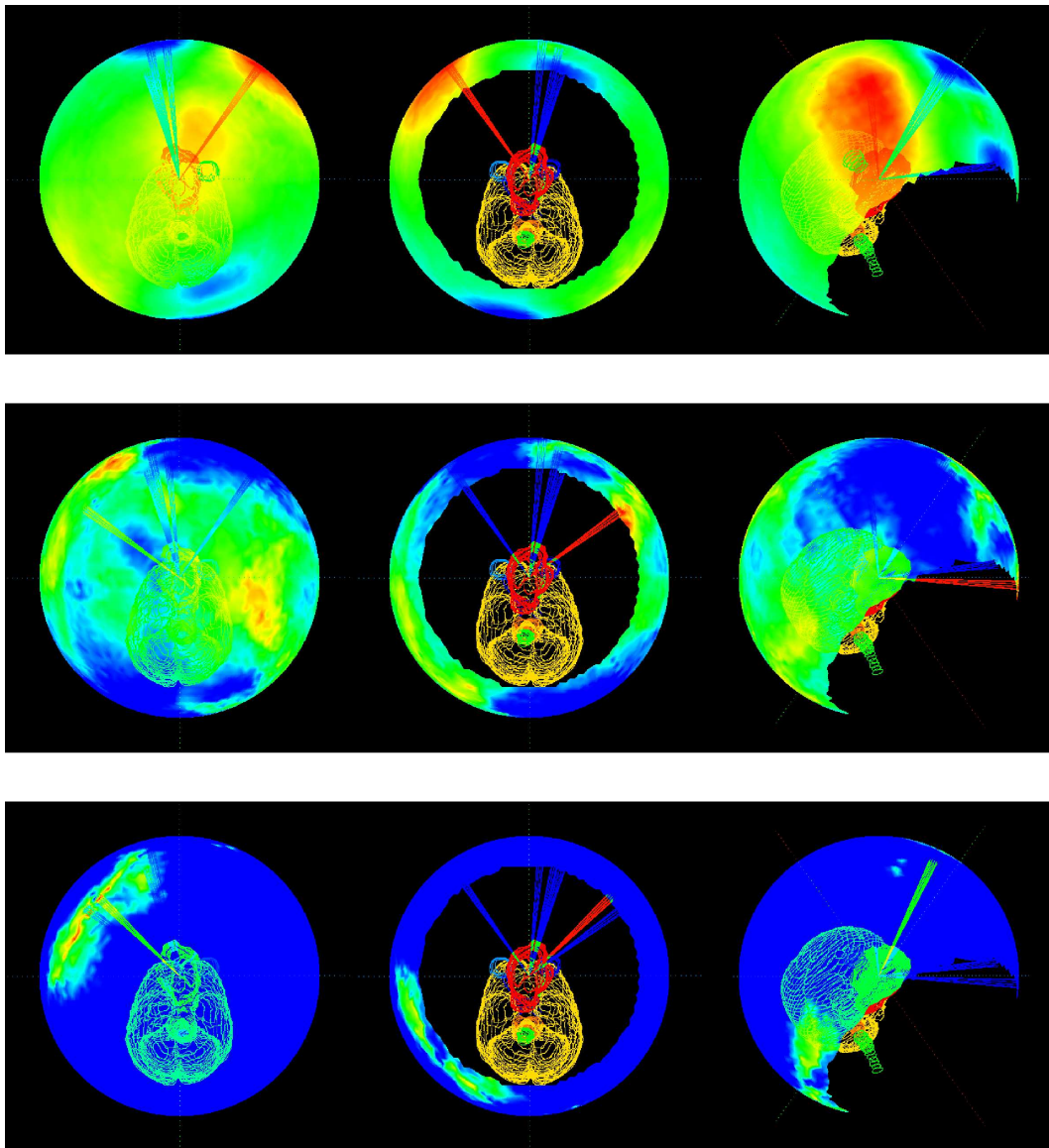


Abbildung 4.6: Weiterer schrittweiser Aufbau der anfänglichen Konfiguration - 4. - 6. Suche einer neuen Einstrahlrichtung.



Die enge Kopplung zwischen Fluenzprofilen und Einstrahlrichtungen verhindert jegliche Vorausbestimmung der auftretenden Konfiguration durch eine einzige Suche allein.

Auch in diesem Testfall wurden für drei verschiedene Sätze von Nebenbedingungen Einstrahlrichtungen optimiert. So werden die Restriktionen für Hirn, Hirnstamm, Chiasma, Nervi optici und Augen sukzessive verschärft (Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2: Gesetzte Nebenbedingungen (seriell, EUD [Gy])

	Hirnstamm	Gehirn	Chiasma	l.o.N.	r.o.N.	l.A.	r.A.
1. Satz	35.0	32.0	40.0	45.0	45.0	45.0	35.0
2. Satz	24.0	24.0	30.0	40.0	40.0	45.0	30.0
3. Satz	20.0	24.0	24.0	38.0	30.0	40.0	30.0

Die Ergebnisse einer handoptimierten Konfiguration (8 Felder nicht-koplanar) bzw. einer gleichverteilten koplanaren 15 Felder Konfiguration werden auch hier verglichen mit zahlenmäßig unterschiedlichen Konfigurationen nach Richtungsoptimierung. Die auftretenden Konflikte werden von den verschiedenen Konfigurationen unterschiedlich gelöst.

Tabelle 4.3: Ergebnisse: Dosis im ZV, EUD [Gy]

NKRO	5	6	7	8	9	8 man	15 coeq
1. Satz	71.2	71.5	71.6			71.3	71.4
2. Satz		70.5	70.6	71.2		70.6	70.8
3. Satz		70.3	70.5	70.8	70.8	70.3	69.9

### 1. Satz von Nebenbedingungen

Der NKRO 6 Felder Plan erreicht unter Beschränkung des ersten Satzes von Nebenbedingungen ähnliche Dosisverteilungen wie der gleichverteilte koplanare und der handoptimierte 8 Felder Plan (Tabelle 4.3) Die Optimierung

von 7 Orientierungen führt zu keiner signifikanten Verbesserung (Abbildung 4.7).

Tabelle 4.4: Ergebnisse RO 1. Satz von NB, EUD [Gy]

	5 NKRO	6 NKRO	7 NKRO	8 man	15 coeq
Hirnstamm	28.7	28.0	24.5	17.4	22.7
Gehirn	30.2	29.7	31.6	30.0	32.0
Chiasma	39.9	40.0	38.7	32.3	33.5

Während die Dosisverteilungen der koplanaren Konfiguration die Toleranzdosis des Gehirns erreicht, liegt die von den nicht-koplanaren Konfigurationen erreichte EUD darunter. Dies spiegelt sich auch in den entsprechenden DVHs wider (Abbildung 4.8). Die Toleranzdosis des Chiasmas wird durch den 7 Felder Plan zwar weiter unterschritten, jedoch kann keine zusätzliche Verbesserung des Planes erreicht werden. Die Grenzwerte der übrigen RO werden von allen Konfigurationen ausgenutzt und sind deswegen in der Tabelle nicht aufgeführt.

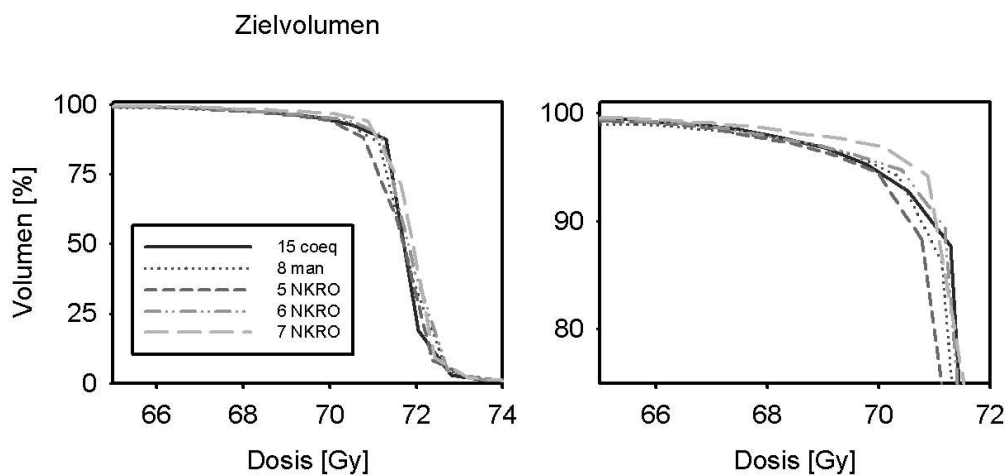


Abbildung 4.7: DVH des Zielvolumens nach Fluenzoptimierung unter Berücksichtigung des 1. Satzes von Nebenbedingungen.

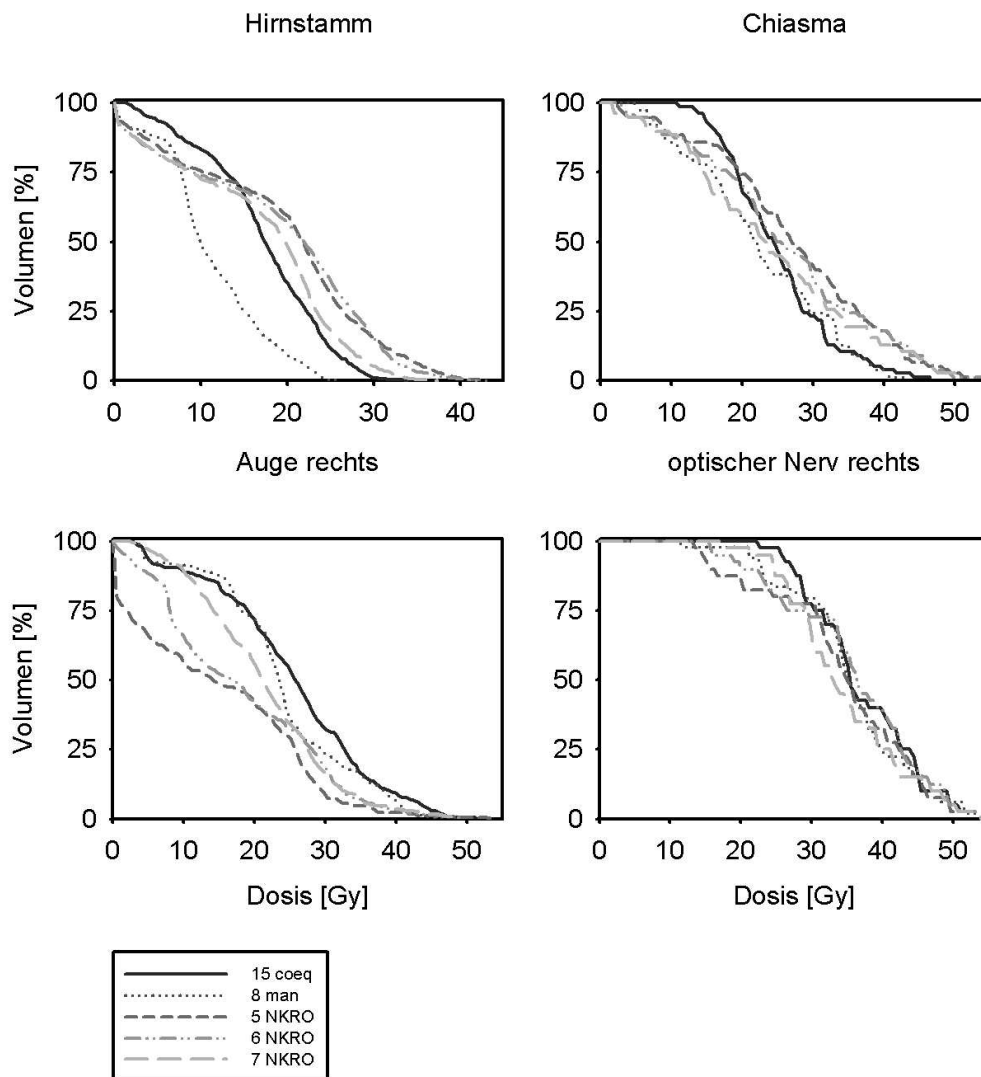


Abbildung 4.8: DVH der relevanten Risikoorgane nach Fluenzoptimierung unter Berücksichtigung des 1. Satzes von Nebenbedingungen.

## 2. Satz von Nebenbedingungen

Die Dosisverteilung der NKRO 6 und 7 Felder Pläne ist bezüglich der EUD im ZV äquivalent zu der handoptimierten Konfiguration (Tabelle 4.3, Abbildung 4.9). Der NKRO 8 Felder Plan kann zudem eine höhere Dosis im ZV erzielen.

Die verschärften Nebenbedingungen führen dazu, dass bei allen betrach-

Tabelle 4.5: Ergebnisse RO 2. Satz von NB, EUD [Gy]

	6 NKRO	7 NKRO	8 NKRO	8 man	15 coeq
Hirnstamm	21.2	23.9	23.0	16.0	20.3
Chiasma	29.8	29.8	28.0	29.4	29.8

teten Konfigurationen einige RO die verschriebenen Toleranzdosen erhalten, diese sind deswegen in Tabelle 4.2.2 nicht aufgeführt. Für den Hirnstamm wird hier lediglich im 7 Felder Plan die Nebenbedingung aktiv. Die übrigen richtungsoptimierten Konfigurationen verteilen die auftretende Dosis auf andere RO (Abbildung 4.10). Die Nebenbedingung des Chiasmata wird nur für

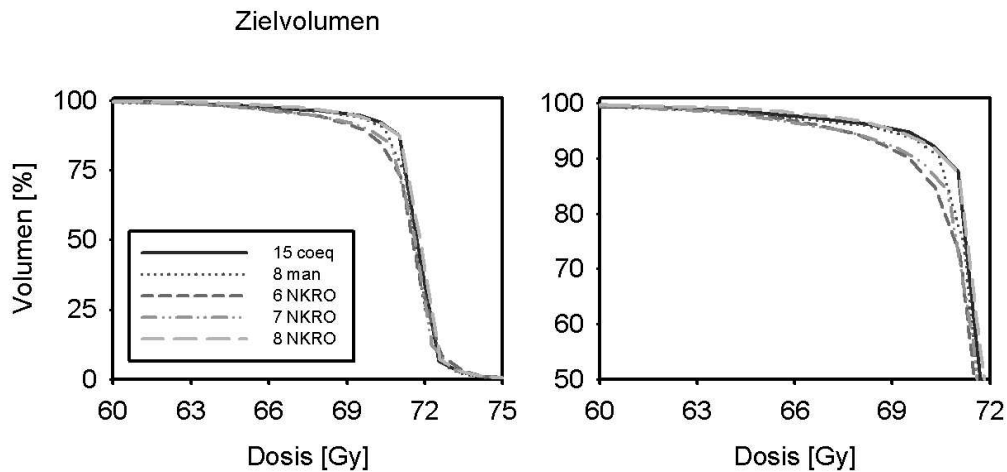


Abbildung 4.9: DVH des Zielvolumens nach Fluenzoptimierung unter Berücksichtigung des 2. Satzes von Nebenbedingungen.

den NKRO 8 Felder bzw. den handoptimierten Plan inaktiv.

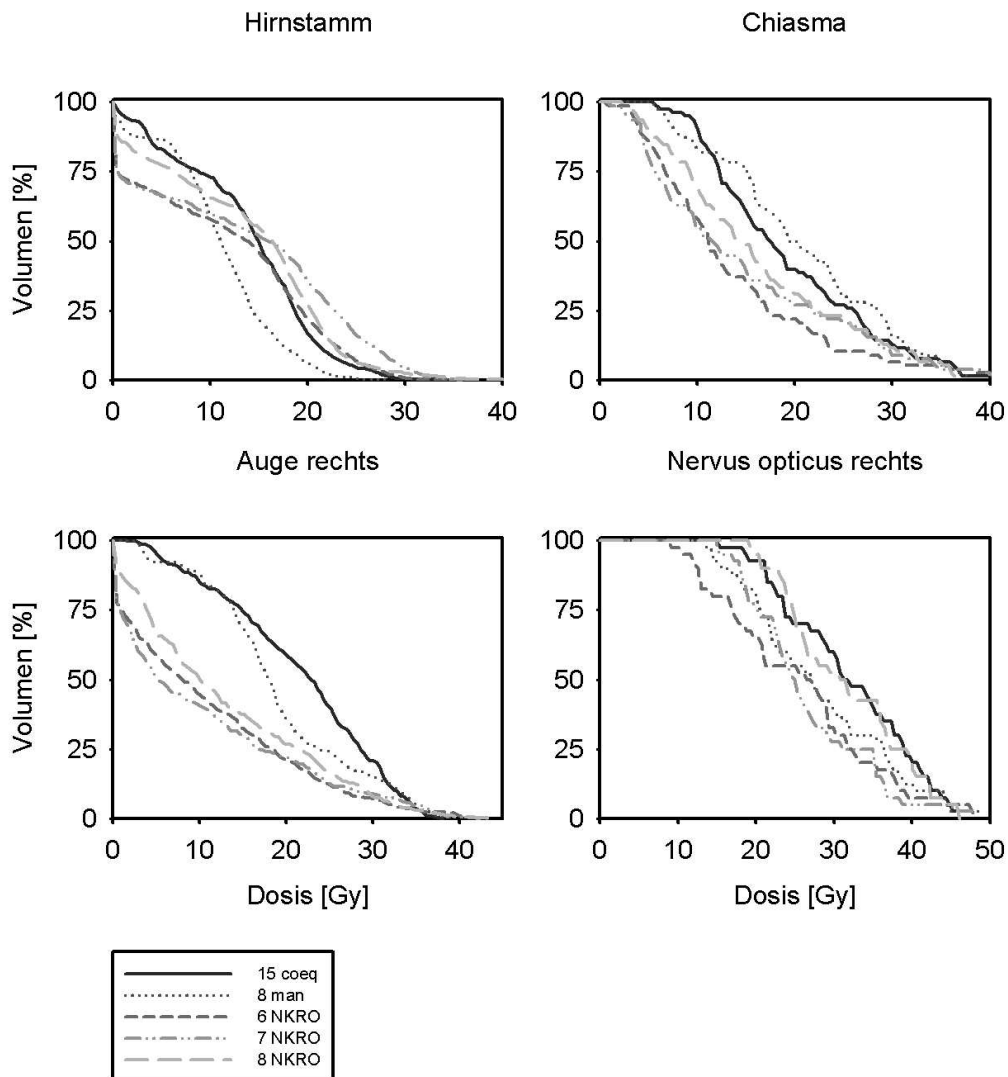


Abbildung 4.10: DVH der relevanten Risikoorgane nach Fluenzoptimierung unter Berücksichtigung des 2. Satzes von Nebenbedingungen.

### 3. Satz von Nebenbedingungen

Eine weitere Verschärfung der Nebenbedingungen hat zur Folge, dass zusätzliche Konflikte entstehen. Diese können von den koplanaren Einstrahlrichtungen schlechter gelöst werden, wodurch weitere Unterdosierung des ZV resultieren (Tabelle 4.3, Abbildung 4.11). Der handoptimierte 8 Felder Plan

ist dem richtungsoptimierten 6 Felder Plan äquivalent. Weitere Einstrahlrichtungen bewirken eine Steigerung der Dosis im ZV, jedoch sind für mehr als 8 Einstrahlrichtungen die Verbesserung der Dosiverteilung lediglich marginal.

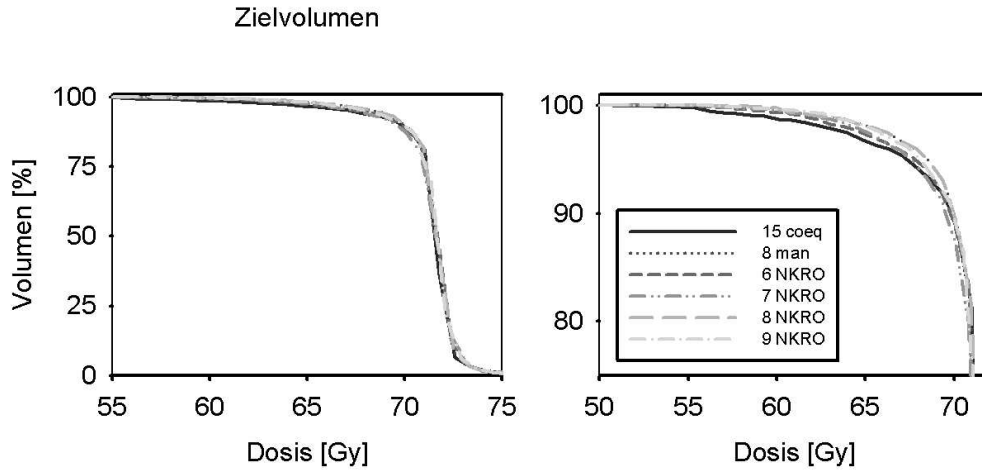


Abbildung 4.11: DVH des Zielvolumens nach Fluenzoptimierung unter Berücksichtigung des 3. Satzes von Nebenbedingungen.

Tabelle 4.6: Ergebnisse RO 3. Satz von NB, EUD [Gy]

	6 NKRO	7 NKRO	8 NKRO	9 NKRO	8 man	15 coeq
Hirnstamm	19.8	19.4	19.4	19.3	17.2	18.5
Chiasma	23.9	22.4	23.8	23.9	23.9	24.0

Der NKRO 6 Felder Plan nutzt die Toleranzdosis des Hirnstamms aus, während die Dosisverteilungen der anderen Konfigurationen unterhalb der Toleranzschwelle bleiben (4.12). Hier werden andere Konflikte weiteren Dosisaufbau im ZV verhindern. Das Chiasma kann lediglich vom NKRO 7 Felder Plan weiter geschont werden.

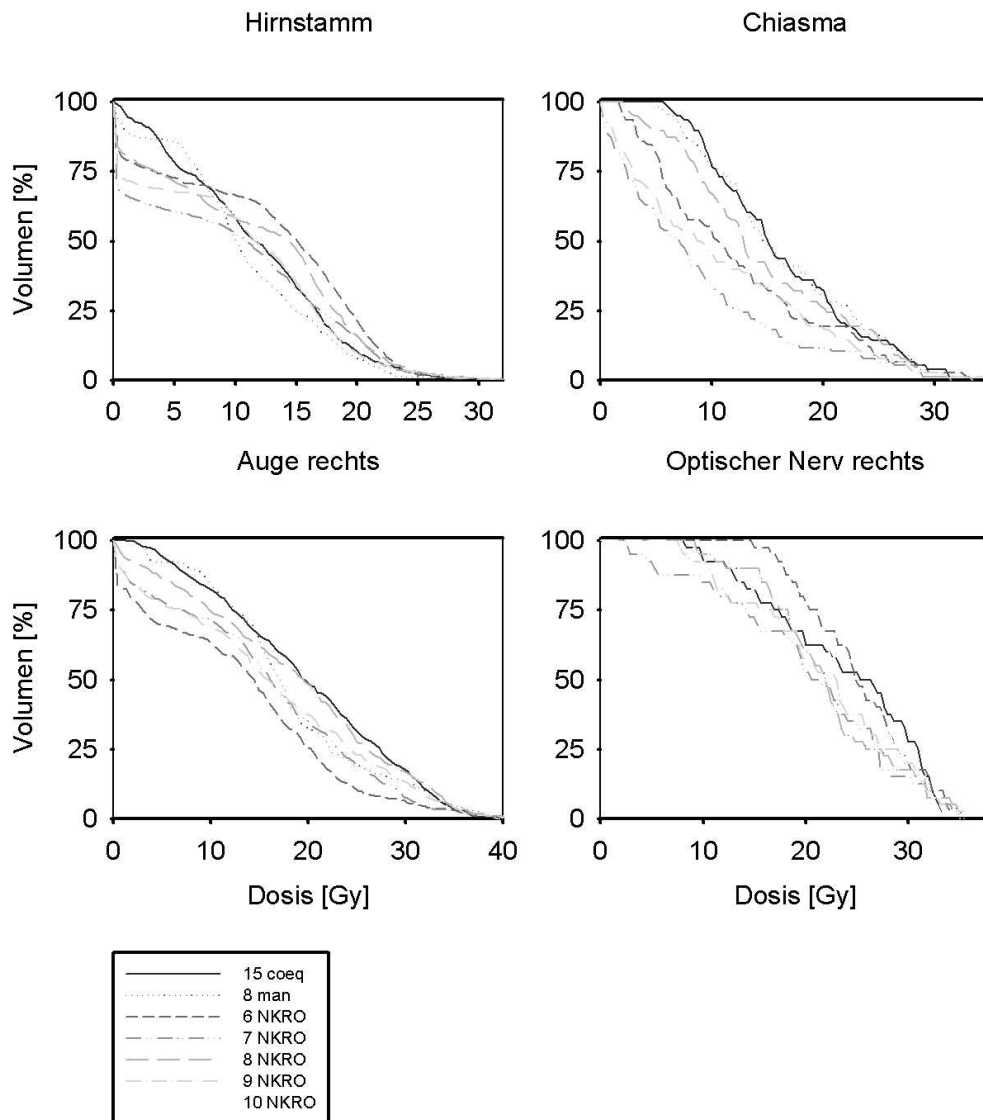


Abbildung 4.12: DVH der relevanten Risikoorgane unter Berücksichtigung des 3. Satzes von Nebenbedingungen.

Es zeigt sich also, dass die *Entartungsschwelle* von den angelegten Restriktionen abhängt. Die manuelle Optimierung der Einstrahlrichtungen kann diese Schwelle nur durch Zufall finden. Der gleichverteilte koplanare Plan liegt bei weitem über dieser Schwelle. Dabei sind die auftretenden Dosisverteilungen im ZV mit deutlich weniger Einstrahlrichtungen der NKRO-Pläne zu

erreichen.

In der manuellen Planung können Einstrahlrichtungen gezielt ausgeschlossen werden, die RO belasten. Die richtungsoptimierten Konfigurationen hingegen werden soweit möglich die Dosis auf alle RO möglichst verteilen. Die entsprechenden Nebenbedingungen müssen deswegen für die Richtungsoptimierung genau spezifiziert werden.

### 4.2.3 Testfall 3: Optikuscheidenmeningeom

In diesem Fall ist der linke Nervus opticus befallen. Damit sind sowohl das linke Auge als auch das Chiasma bei der Bestrahlung unmittelbar gefährdet. Für diesen Fall wurden für zwei verschiedene Sätze von Nebenbedingungen richtungsoptimierte Konfigurationen bestimmt. Das Erreichen der Ver-

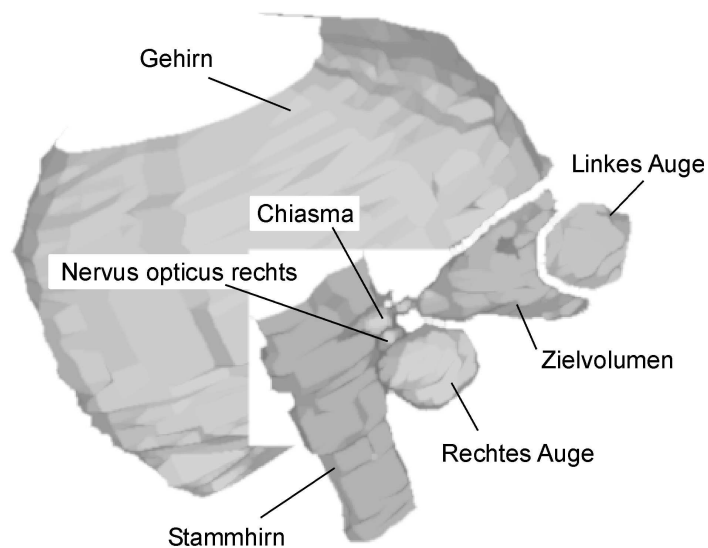


Abbildung 4.13: Zielvolumen, Risikoorgane des nicht-koplanar geplanten Testfalles.

schreibung (hier 70 Gy EUD auf das ZV) wird erschwert durch den großen Überlappungsbereich des ZV mit dem Chiasma und dem linken Auge. Die



unmittelbare Nähe zum Gehirn führt zu weiteren möglichen Konflikten.

Tabelle 4.7: Nebenbedingungen seriell, EUD [Gy]

	Chiasma	r.o.N.	r.A.	l.A.	Hirnstamm	Gehirn
1. Satz	40.0	37.0	15.0	45.0	33.0	40.0
2. Satz	35.0	35.0	15.0	40.0	30.0	36.0

Um dies zu veranschaulichen, wird im zweiten Satz der Nebenbedingungen die Toleranzdosis des Chiasma, des linken Auges sowie des Gehirns verringert.

Tabelle 4.8: Dosis ZV, EUD [Gy]

	4 NKRO	5 NKRO	6 NKRO	7 NKRO	4 man.	15 coeq
1. Satz	68.3	68.6	68.9	68.9	68.4	68.5
2. Satz	64.5	64.9	64.9	65.1	63.3	64.4

Die Verschreibungsdosis wird von keinem der Pläne beider Sätze von Nebenbedingungen erreicht (Tabelle 4.8). Dennoch kann es aufschlussreich sein, wie nah im gegebenen Fall für die ausgewählten Richtungen das Ergebnis der verordneten Dosis im ZV kommt.

### 1. Satz von Nebenbedingungen

Das Zielvolumen kann im ersten Satz von dem 15 Felder Plan ähnlich homogen (Abbildung 4.14) bestrahlt werden wie von dem handoptimierten 4 Felder Plan und der entsprechenden NKRO 4 Felder Konfiguration.

Der NKRO 6 Felder Plan erreicht jedoch eine höhere EUD als der 15 Felder Plan. Eine höhere Anzahl als sechs optimierte Einstrahlrichtungen führt zu keiner weiteren Verbesserung. In allen Plänen liegt die Dosis im Chiasma an der Toleranzschwelle. Die Richtungsoptimierung kann die Konflikte, die durch die Volumendefinition entstehen (hohe Überlappung zwischen Chiasma und ZV) nicht lösen.

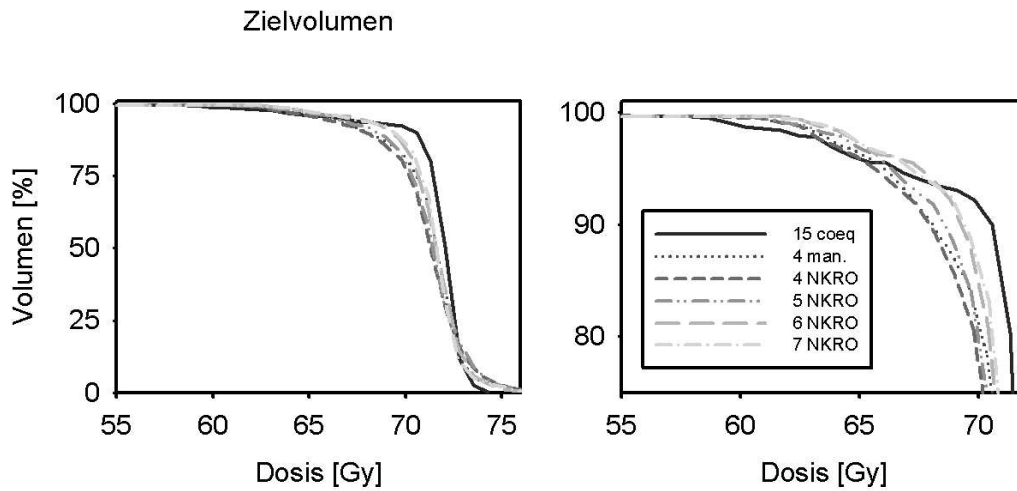


Abbildung 4.14: DVH des Zielvolumens nach Fluenzoptimierung unter Berücksichtigung des 1. Satzes von Nebenbedingungen.

Tabelle 4.9: Ergebnisse RO, EUD [Gy]

	4 NKRO	5 NKRO	6 NKRO	7 NKRO	4 man	15 coeq
N.o.r.	18.5	27.5	17.6	22.3	2.6	30.0
r. Auge	11.2	15.0	15.0	15.0	8.0	14.5
Hirnstamm	8.1	15.0	10.4	2.9	1.1	11.0

Bei der Planung des manuellen 4 Felder Plans wurden jegliche Richtungen vermieden, die auf den rechten Augennerv zielen (Abbildung 4.17).

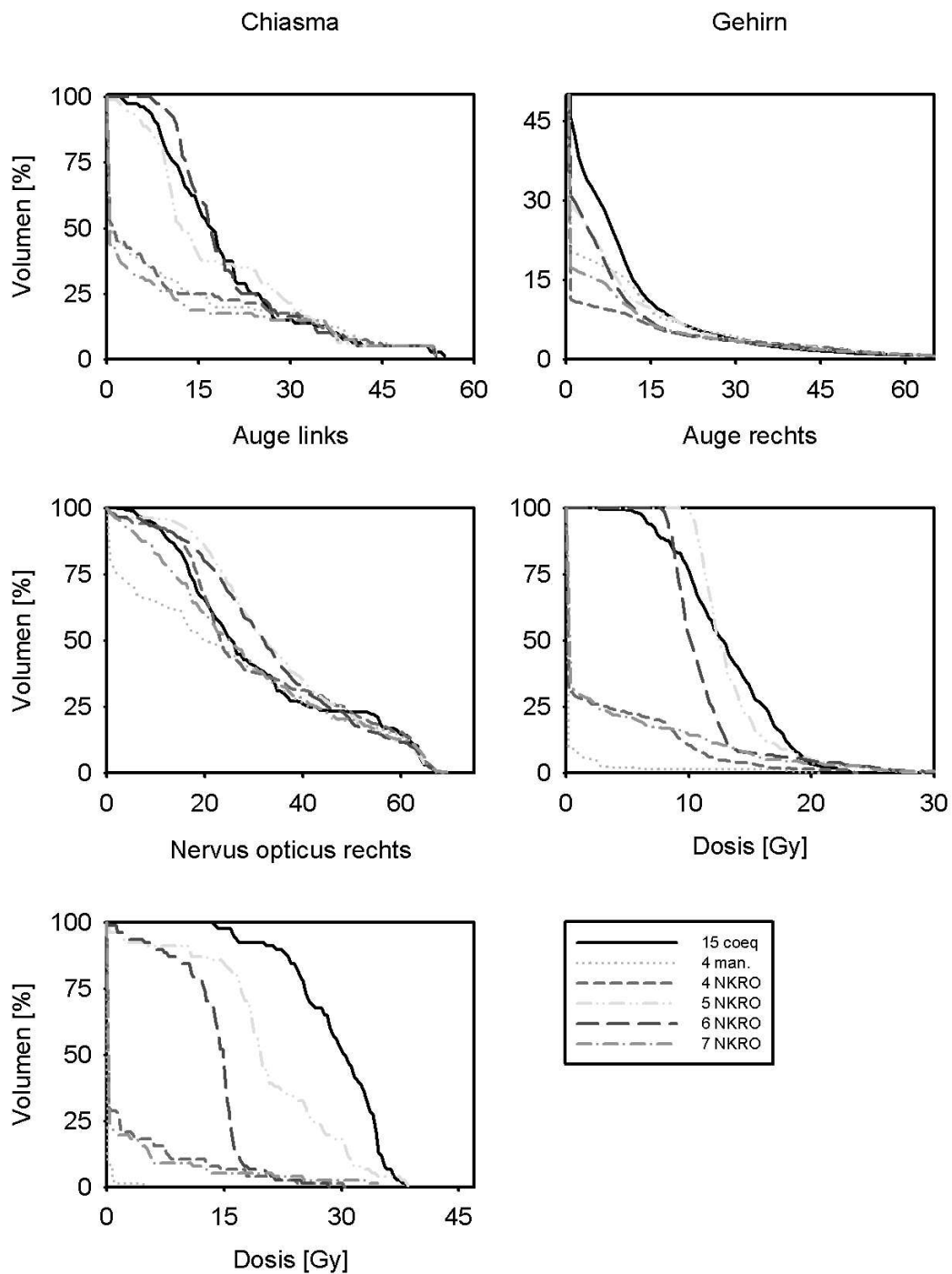


Abbildung 4.15: DVH der relevanten Risikoorgane nach Fluenzoptimierung unter Berücksichtigung des 1. Satzes von Nebenbedingungen.

Der Richtungsoptimierungsalgorithmus bestimmt zwar Richtungen, die

den Nervus opticus betreffen, doch liegt der resultierende Effekt weit unterhalb der Toleranzschwelle, die Nebenbedingung bleibt inaktiv. Ähnliches gilt für den Hirnstamm. Die Toleranzdosis des rechten Auges wird in dem NKRO 5, 6 und 7 Felder Plan weiter ausgenützt, um die Dosis im ZV zu erreichen.

## 2. Satz von Nebenbedingungen

Auch in dem zweiten Satz wird der koplanare 15 Felder Plan hauptsächlich durch Konflikte bezüglich des Gehirns, des Chiasmas, des linken und des rechten Auges (Tabelle 4.10, Abbildung 4.16) gehindert, die vorgeschriebene Dosis im ZV zu applizieren.

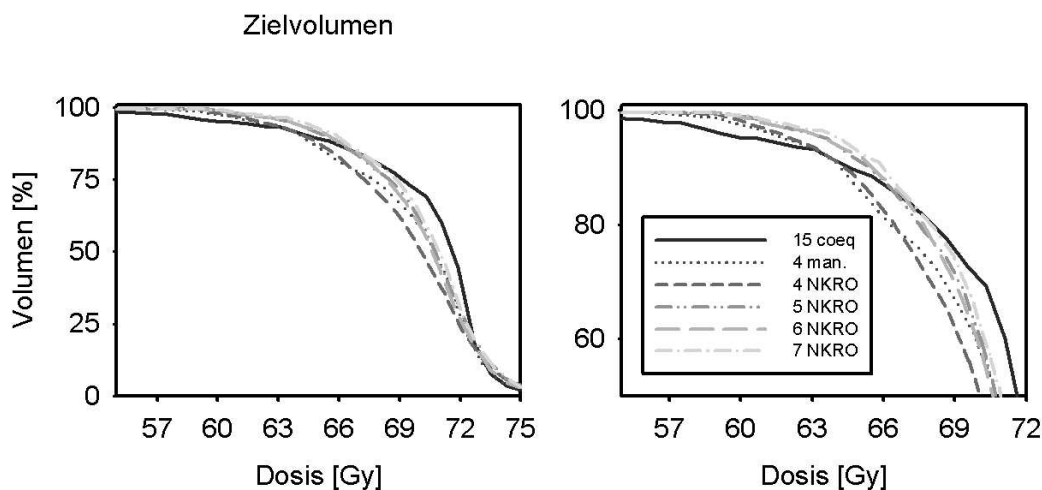


Abbildung 4.16: DVH des Zielvolumens nach Fluenzoptimierung unter Berücksichtigung des 2. Satzes von Nebenbedingungen.

Tabelle 4.10: Ergebnisse RO, EUD [Gy]

	4 NKRO	5 NKRO	6 NKRO	7 NKRO	4 man	15 coeq
r.o.N.	10.1	11.6	5.8	14.8	1.6	31.8
r. Auge	12.5	10.9	0.2	8.0	8.5	15.0
Hirnstamm	18.0	11.6	10.5	7.5	1.2	10.5

Dies führt dazu, dass ein größerer Anteil des Zielvolumen unterdosiert wird als durch die nicht-koplanaren Konfigurationen.

Die Entartungsschwelle ist unter den gegebenen Umständen bei 5 Einstrahlrichtungen erreicht. Eine Verbesserung durch eine Erhöhung der Anzahl optimierter Einstrahlrichtungen ist deshalb marginal. Jedoch führen die richtungsoptimierten Konfigurationen unter Verwendung einer weitaus geringeren Zahl von Einstrahlrichtungen zu höheren EUDs im ZV als der koplanar 15 Felder gleichverteilte Plan. Der koplanare Plan beinhaltet nicht die *Wege geringsten Widerstandes* und führt dadurch zu erheblichen Unterdosierungen im ZV.

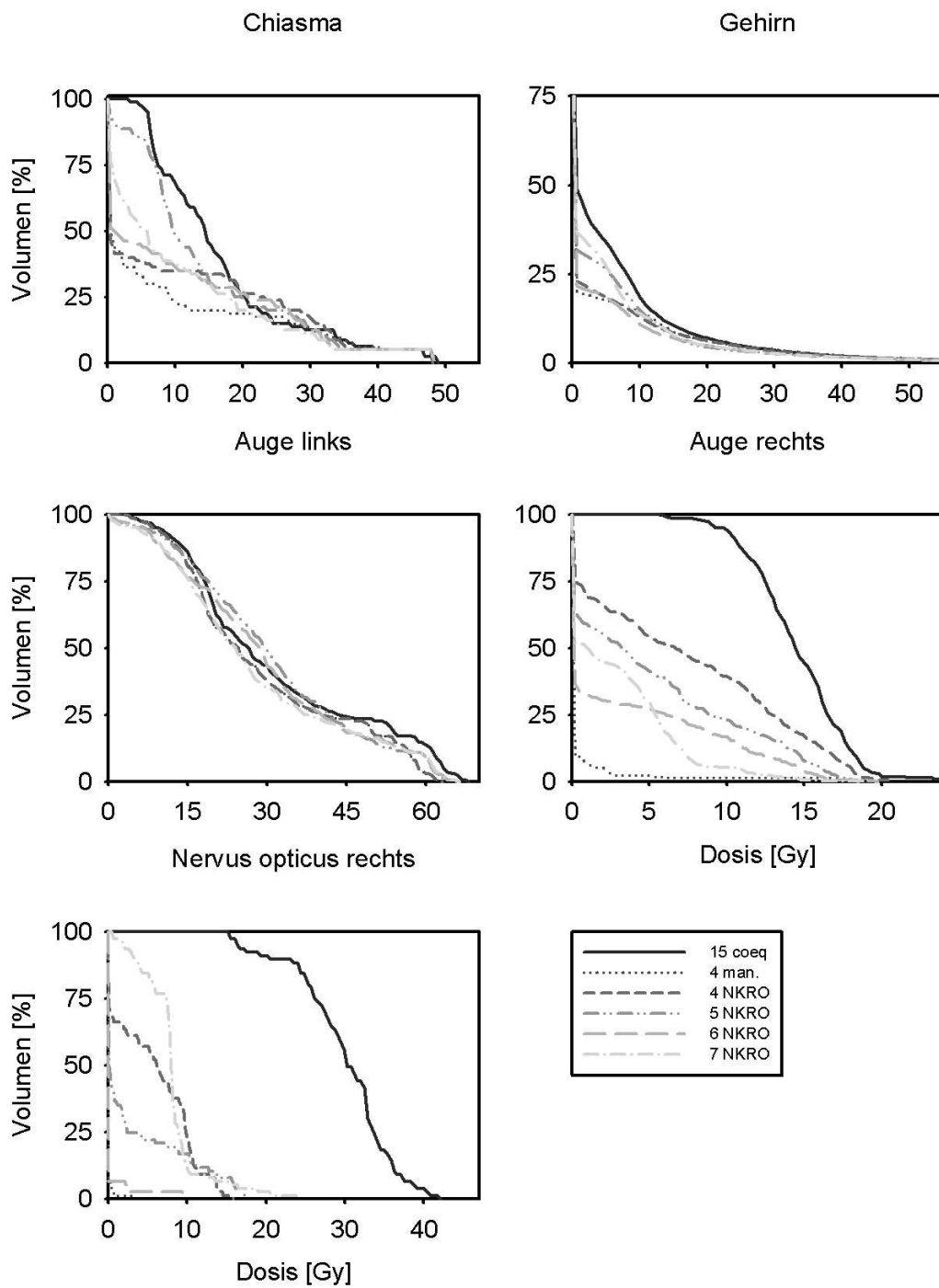


Abbildung 4.17: DVH der relevanten Risikoorgane nach Fluenzoptimierung unter Berücksichtigung des 2. Satzes von Nebenbedingungen.

# Kapitel 5

## Optimierung von Protonenfeldern

### 5.1 Modulation von Energie und Intensität

Da die Tiefe des Bragg-Maximums der Dosisverteilung abhängig ist von der kinetischen Energie der Protonen (Gleichung 2.23), ist durch Modulation der Energie ein weiterer Freiheitsgrad gegeben.

Ein Protonen-Nadelstrahl einer vorgegebenen Energie wird üblicherweise Spot genannt. Einzelne Spots werden deshalb durch die Position ihres Bragg-Maximums und ihre Position im Feld gekennzeichnet.

Durch das Aufsummieren der Dosisverteilung einer Vielzahl von Spots unterschiedlicher Energie aus einer Richtung (von einem Punkt ausgehend) kann das Bragg-Maximum in der Tiefe aufgefächert werden (Spread Out Bragg Peak, SOBP). Das definierte Zielvolumen kann gewissermaßen mit der Dosis mehrerer Protonen-Spots *ausgemalt* (Dose-Painting) werden. Für die Modulationen von Energie und Intensität einzelner Spots können im Allgemeinen zwei Möglichkeiten angegeben [33] werden.

#### 2D-Modulation

In der 2D-Modulation werden die Spots mit fester Position im Feld einer Einstrahlrichtung in die Planung einbezogen, deren Bragg-Maximum zwischen

dem jeweiligen distalen Ende des Zielvolumens und der Oberfläche liegt. Für jede Gitterposition des Strahlenfeldes wird ein SOBP bestimmt, dessen Gewicht effektiv in der Optimierung variiert wird. Die 2D Modulation entspricht prinzipiell der Fluenzmodulation von Photonen. Es wird nur ein Fluenzprofil pro Einstrahlrichtung ermittelt.

### 3D-Modulation

Die 3D Modulation lässt alle Freiheitsgrade der Protonentherapie zu. Jeder Spot, dessen Bragg-Maximum innerhalb des ZV liegt, wird in der Fluenzoptimierung berücksichtigt. So wird für jede Energie der jeweils betrachteten Spots ein entsprechendes Fluenzgewichtprofil ermittelt.

In dieser Arbeit wurde die 3D Modulation verwendet, um möglichst viele Freiheitsgrade der Protonentherapie auszunützen. Die 3D Modulation wird im Verfahren des Spot Scannings verwirklicht.

## 5.2 Spot-Scanning

Bei der Methode des Spot Scannings wird das ZV mit den Bragg-maxima einzelner Protonen-Nadelstrahlen *abgetastet*. Dazu muss der Protonenbeschleuniger in der Lage sein, die Bragg-maxima von Protonen verschiedener möglichst monochromatischer Energie in allen Raumrichtungen präzise zu lokalisieren. Pedroni et al. [45] haben eine Möglichkeit des Protonen-Spot-Scannings beschrieben, das am Paul Scherrer Institut in Villigen (Schweiz) realisiert wurde.

Die verwendeten Spots haben eine Energie zwischen 85 und 270 MeV. Die Einstellung der Koordinaten eines Spots auf der Fläche senkrecht zur Einstrahlrichtung wird durch einen Ablenkmagnet bzw. Verrückung des Patiententisches erreicht. Dabei werden auf einem kartesischen 20 auf 20 cm Gitter (*Scanning Pattern*) im Abstand von 4 mm parallele Nadelstrahlen



einer Energie ermöglicht. Das bedeutet zudem, dass die Veränderung der Fluenz ( $1/r^2$ -Abhängigkeit) nicht auftritt. Das Feld kann zusätzlich durch weitere Verschiebung des Patiententisches zur Strahlrichtung vergrößert werden.

Durch die Einführung geeigneter Polyethylenscheiben (*Rangeshifter*) in den Strahlengang kann die Tiefenposition des Bragg-Maximums verändert und damit deren Lokalisation in den drei Raumrichtungen ermöglicht werden. Die 36 *Rangeshifter* haben wasseräquivalente Dicken von jeweils 4.7 mm. Ein weiterer *Rangeshifter* zur präziseren Auflösung der Tiefenlokalisation besitzt die halbe Dicke. Die Scheiben können einzeln durch pneumatische Ventile in den Strahlengang eingebracht werden.

In einem 1l Zielvolumen können mit dieser Methode innerhalb von 5 min. etwa 10000 Spots appliziert werden.

### 5.3 Therapieplanung - Spot-Scanning

In der Therapieplanung müssen zunächst für jede Einstrahlrichtung einer Konfiguration die Spots gefunden werden, deren Bragg-Maximum innerhalb des Zielvolumens liegt. Für jede der mittels der *Rangeshifter* einstellbaren effektiven Energien erhält man eine Feldumrandung, welche die relevanten Spot-Positionen umschließt. Die Lokalisation der Bragg-Maxima im Patienten muss die jeweils unterschiedlichen massendichteabhängigen Abbremsvermögen der Voxels entlang des Nadelstrahls berücksichtigen (Gleichung 2.30). In der Planung sollten deswegen Richtungen vermieden werden, in deren Strahlenfeld Kavitäten auftreten. Dies kann insbesondere bei der Planung von Nasennebenhöhlenkarzinomen zu Problemen der genauen Lokalisation der einzelnen Braggmaxima der Spots führen.

Um wegen des großen Halbschattens der Protonen-Spots etwaige Underdosierungen an den Rändern des ZV auszuschließen, werden die Feldum-

randungen um den jeweils nächsten Spot erweitert. Dies gilt auch für die unmittelbar hinter dem distalen bzw. vor dem proximalen Ende des ZV positionierten Spots. Die so entwickelte Basis von Elementarfluenzen (Gleichung 2.6) kann dann dem Fluenzoptimierungsalgorithmus übergeben werden, um für jede einstellbare Energie das jeweilig optimale Fluenzgewichtsprofil zu ermitteln.

Durch die hohe Anzahl überlappender Nadelstrahlen werden viele Spots während der Optimierung redundant. Dies zeigt sich, wenn das Gewicht eines entsprechenden Nadelstrahles ein Minimalgewicht unterschreitet. Die entsprechenden Spots können im Laufe der Fluenzprofiloptimierung von der Planung ausgeschlossen werden.

# Kapitel 6

## Ergebnisse: Optimierung von Protonen

Der Algorithmus zur Berechnung von Dosis im Patientenvolumen wurde zusammen mit den Eigenschaften der *Spot Scanning* -Anlage des PSI in das Planungssystem *Hyperion*[10] integriert.

### 6.1 Vorteile der Dosisverteilung von Protonenstrahlenfeldern

Der vorteilhafte Tiefendosisverlauf von Protonen hinsichtlich der Photonenfelder zeigt sich hauptsächlich in dem rapiden Abfall der Dosis hinter dem Bragg-Maximum. So können RO, die für eine Einstrahlrichtung hinter dem distalen Ende des ZV liegen, optimal geschont werden. Jedoch müssen auch Spots in die Planung einbezogen werden, die zwar schon hinter dem distalen Ende des ZV liegen, deren Ausschließung aber zu Unterdosierungen im Randbereich führen können. Grenzt das ZV direkt an Kavitäten im Patientenvolumen oder an RO an, kann dies dazu führen, dass vereinzelte Spots innerhalb des RO liegen. Diese Spots können jedoch zu einer homogenen Dosisverteilung im ZV beitragen. Dies bedeutet für die Optimierung nicht unbedingt, dass diese Spots zu klinisch relevanten Energiedosen innerhalb des RO führen.

Abbildung 6.1 zeigt Isodosen einer optimierten Dosisverteilung von drei 3D-optimierten koplanaren Protonen-Strahlungsfeldern für den gleichen Fall wie der zur NKRO im Anhang B beschriebene. Daneben sind die Positio-

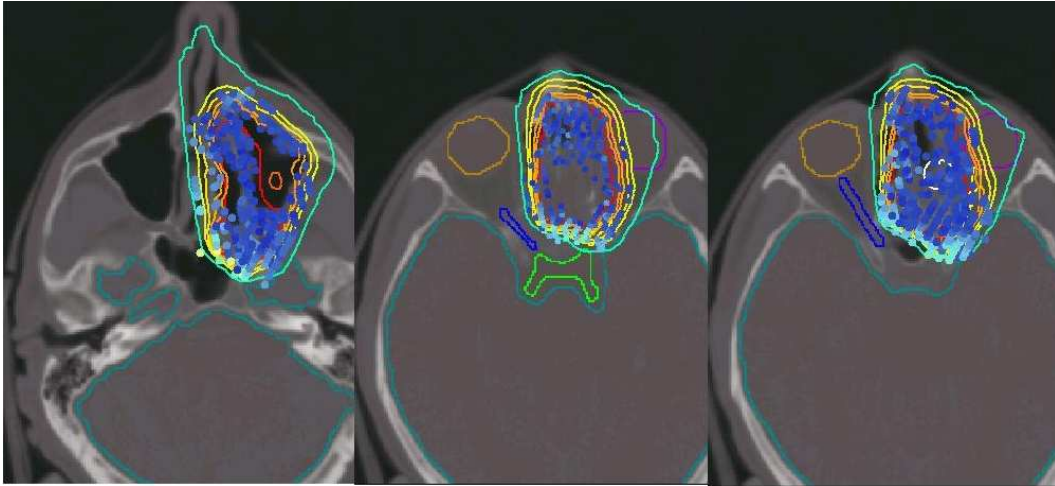


Abbildung 6.1: Dosisverteilungen von drei Protonen-Strahlungsfeldern ( $-10^\circ$ ,  $20^\circ$  und  $120^\circ$  in drei Schichten. Die Positionen der Bragg-Maxima sind gekennzeichnet mit Kreisflächen, deren Farbgebung dem Gewicht der Spots entsprechen.

nen der Bragg-Maxima der auftretenden Spots innerhalb dieser Schicht mit Kreisflächen gekennzeichnet. Die Gewichte der Spots sind (von blau zu rot gehend) farbkodiert dargestellt.

Am distalen Ende (hinsichtlich der Einstrahlrichtungen) des ZV (rot konturiert) werden die Gewichte der Spots in der Optimierung am höchsten gesetzt. Die Spots im Zentrum des ZV besitzen ein weitaus geringeres Gewicht. Das ZV liegt komplett innerhalb der 100 % Isodose.

## 6.2 Vergleich Protonenstrahlenfelder - richtungsoptimierte Photonenstrahlenfelder

Die Dosisverteilung von Protonenstrahlenfeldern wird im Allgemeinen als günstiger angesehen als die von Photonenstrahlung.

Ein Vergleich beider Modalitäten erfordert die Verwendung möglichst optimaler Dosisverteilungen. Deswegen wird für Photonen auf die richtungsoptimierten nicht-koplanaren Felder zurückgegriffen. Diese werden verglichen mit der Dosisverteilung von koplanaren, der klinischen Praxis entsprechenden Konfigurationen weniger Protonenstrahlenfelder. Protonendosisverteilungen wurden für die Beispielfälle der nichtkoplanaren Richtungsoptimierung aus Kapitel 4 unter Berücksichtigung der jeweils verwendeten Nebenbedingungen optimiert.

### 6.2.1 Testfall 1: Nasennebenhöhlenkarzinom

Die Ergebnisse des nicht-koplanaren richtungsoptimierten Planes aus Anhang B werden hier den Dosisverteilungen einer Konfiguration von Protonenstrahlenfeldern von 3 Einstrahlrichtungen gegenübergestellt.

Die Toleranzdosen wurden gegebenenfalls soweit angepasst, dass die Zielvorgaben für das ZV erreichbar wurden.

Abbildung 6.2 zeigt einen Vergleich der Dosisverteilungen nach Optimierung von 3 Protonenstrahlenfeldern und 8 richtungsoptimierten IMRT-Feldern. Die IMRT-Felder können den Hochdosisbereich ähnlich konform an das Zielvolumen anpassen wie die Protonenstrahlungsfelder. Jedoch werden die weiteren Vorteile der Protonendosisverteilung anhand der 40% und der 10% Isodosislinie (hellblau) offenbar. Die 40% Isodose liegt bei der Dosisverteilung der Protonenfelder näher beim ZV als die der Photonenfelder. Die begrenzte Reichweite der Protonenshots macht den äußerst hohen Gradienten der Dosisverteilung um das ZV möglich (siehe auch die 10% Isodose).

Tabelle 6.1 stellt die Ergebnisse nach Fluenzoptimierung der jeweils verwendeten Modalitäten dar. Die seriellen Nebenbedingungen für Gehirn, Chiasma und rechten Nervus opticus wurden sukzessive in den 3 Stufen verschärft.

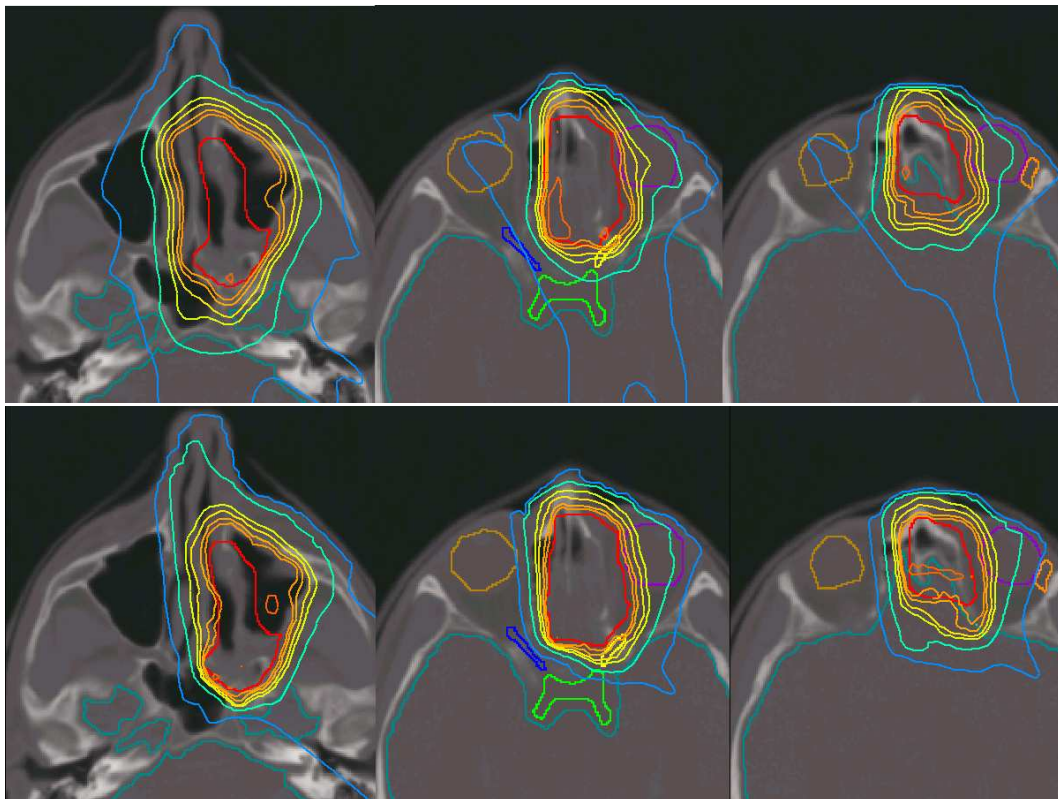


Abbildung 6.2: Oben: Dosisverteilung von richtungsoptimierten IMRT-Strahlungsfeldern (6 Felder). Unten: Dosisverteilung von Protonenstrahlungsfeldern (3 Felder). Eingezeichnet sind jeweils die Konturen der relevanten RO, des ZV, sowie Isodosislinien (rot nach blau: 100%, 95% , 90%, 80%, 40% und 10%)

Die Verschreibungsdosis des ZV wird von den hinsichtlich der Protonenstrahlungsfelder optimierten Plänen unter jedem Satz von Nebenbedingungen erreicht. Selbst unter den schärferen Nebenbedingungen für das Gehirn und den rechten Nervus opticus werden diese während der Optimierung nicht aktiv.

Die für das Chiasma gesetzte Nebenbedingung wird nur im 3. Satz von Nebenbedingungen aktiv. Die entsprechenden DVHs werden in den Abbildungen 6.6 und 6.5 wiedergegeben. Das ZV wird für alle Nebenbedingungen von den Spot-Scanning-Plänen homogener bestrahlbar als von den richtungs-

Tabelle 6.1: Ergebnisse Protonen - NKRO, EUD [Gy] - Testfall 1 Nasennebenhöhlenkarzinom

	ZV	Chias.	Gehirn	l. o. Nervus	l. Auge	r.o. Nervus	r. Auge
1. Satz	70.2	28.0	24.0	66.0	54.0	28.0	10.0
NKRO 5	71.1	28.0	24.0	65.0	54.0	28.0	10.0
Proton 3	71.3	18.6	8.7	66.0	54.0	8.7	9.5
2. Satz	70.2	20.0	21.0	66.0	54.0	14.0	10.0
NKRO 6	70.3	20.0	21.0	62.2	53.9	14.0	10.0
Proton 3	70.7	15.8	8.5	63.4	52.4	7.4	8.4
3. Satz	70.2	15.0	17.0	66.0	54.0	12.0	10.0
NKRO 7	70.5	15.0	17.0	61.9	54.0	12.0	10.0
Proton 3	71.1	15.0	8.7	65.1	54.0	8.2	9.1

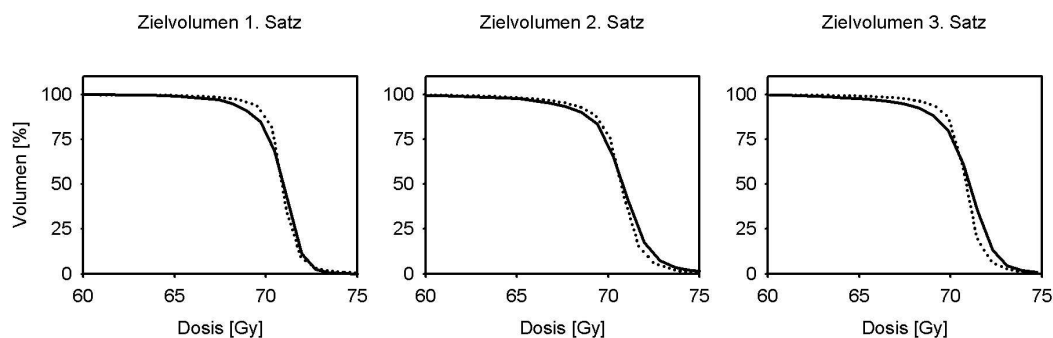


Abbildung 6.3: DVH des Zielvolumens unter Berücksichtigung der drei Sätze von Nebenbedingungen nach Optimierung der richtungsoptimierten Strahlungsfelder (durchgezogene Linie) bzw. der Protonenstrahlungsfelder (gepunktete Linie).

optimierten Plänen. Es ist zwar erkennbar, dass die Nebenbedingungen für Chiasma, Gehirn und rechten Nervus opticus in der Planung der richtungsoptimierten Felder verschärft werden können, ohne die Einhaltung der verschriebenen Dosis im ZV zu gefährden, jedoch liegen die DVHs der Protonenpläne für alle Nebenbedingungen jeweils unter den entsprechenden DVHs der NKRO-Pläne. Der günstige Tiefendosisverlauf der Protonen erfordert weitaus weniger Aufwand in der Planung als der von Photonen.

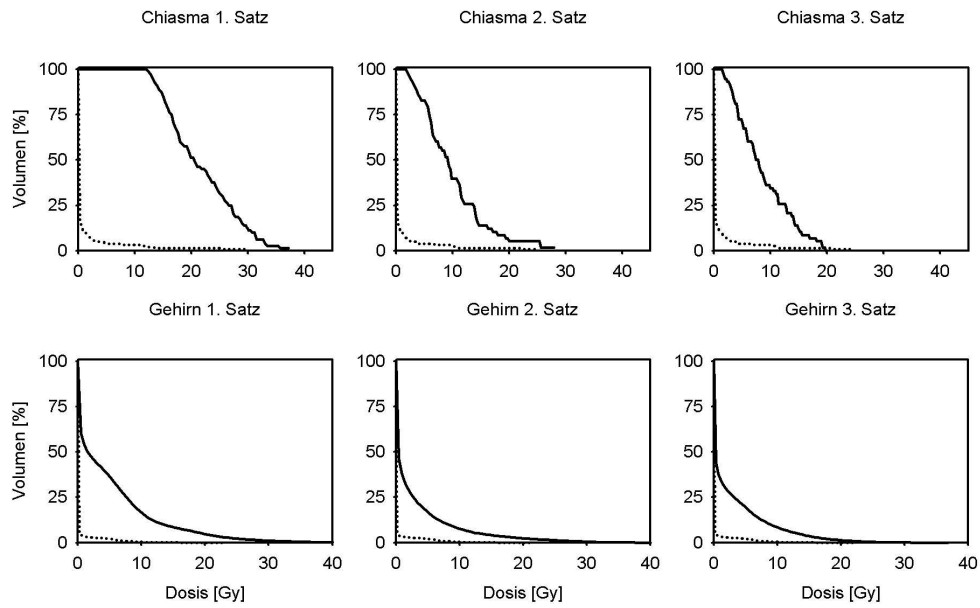


Abbildung 6.4: DVH des Chiasmata und des Gehirns

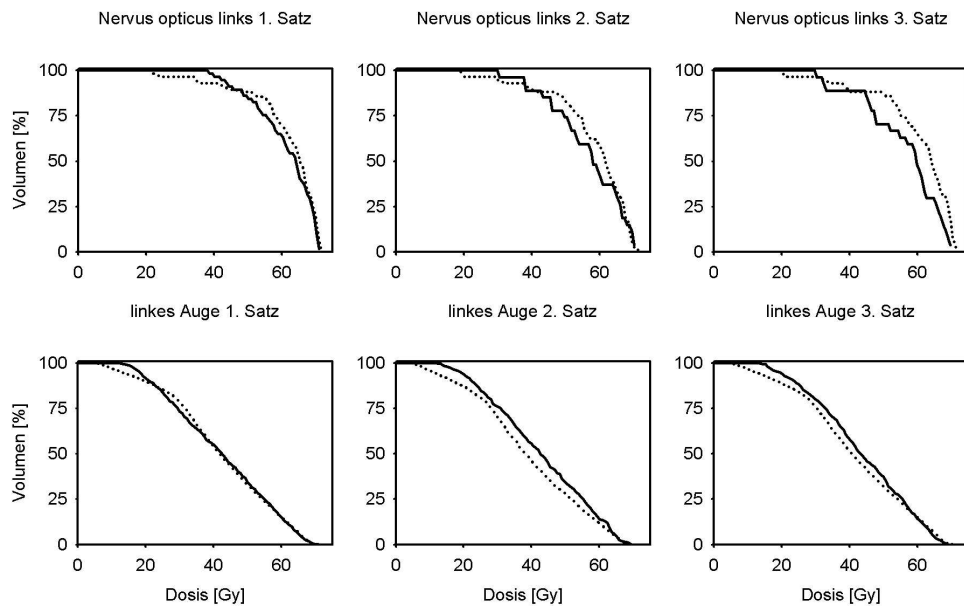


Abbildung 6.5: DVH des linken Nervus opticus, bzw. des linken Auges. - NKRO durchgezogene Linie - Protonenstrahlenfelder gepunktete Linie



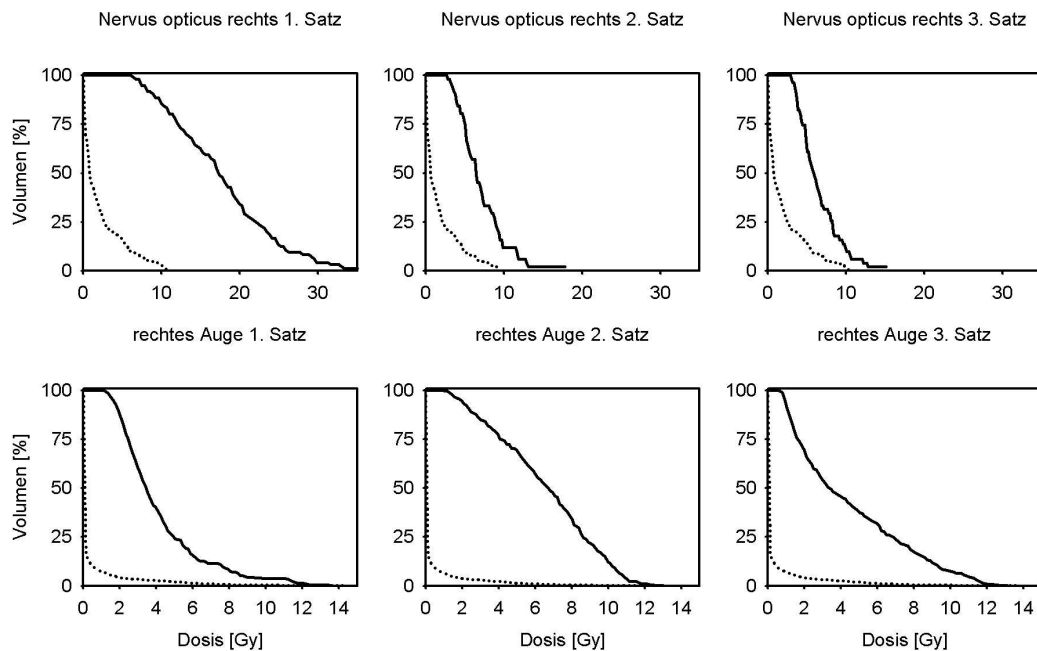


Abbildung 6.6: DVH des rechten Nervus opticus bzw. des rechten Auges. - NKRO durchgezogene Linie - Protonenstrahlenfelder gepunktete Linie

Der Abstand zwischen RO und ZV ist in diesem Fall so groß, dass der flache Dosisgradient der Protonen auf das Ergebnis keinen Einfluß hat. Die Nebenbedingungen werden hier jedoch so streng, dass die Vorteile der Dosisverteilung der Protonen klinisch nicht relevant werden. Besonders die DVH des linken Auges und des linken Nervus opticus zeigen, dass die optimale Dosisverteilung mehr von der Patientengeometrie abhängt, als von der verwendeten Teilchenart.

### 6.2.2 Testfall 2: Nasennebenhöhlenkarzinom

Auch im ähnlich gearteten zweiten Testfall aus Kapitel 3 (Abbildung 4.13) wurden die aus der Richtungsoptimierung gewonnenen Felder verglichen mit einem Protonen-Spot-Scanning 3-Felder Plan.

Jedoch sind hier wegen der Überlappung von Zielvolumen mit Gehirn, rechten und linken Nervus opticus wie auch den Augen die Ergebnisse für

beide Modalitäten empfindlich gegenüber Verschärfung der Nebenbedingung (Tabelle 6.2). Dennoch bieten die Spot-Scanning-Pläne schon für drei Einstrahlrichtungen homogenere Dosisverteilungen im ZV als die Photonen-NKRO-Pläne (Abbildung 6.7). Auch sind die EUD der Protonendosisverteilungen

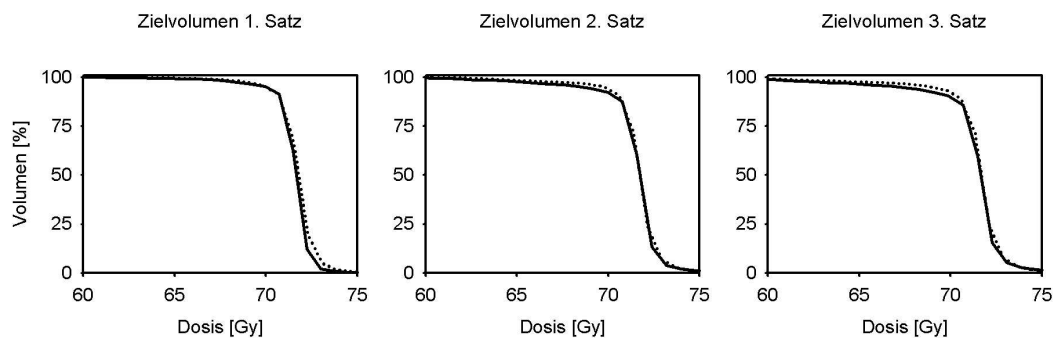


Abbildung 6.7: DVH des Zielvolumens unter Berücksichtigung der drei Sätze von Nebenbedingungen nach Optimierung der richtungsoptimierten Strahlungsfelder (durchgezogene Linie) bzw. der Protonenstrahlenfelder (gepunktete Linie).

näher an der Verschreibungsdosis als die der Photonen. Unter klinisch akzeptablen Nebenbedingungen sind jedoch beide Modalitäten hinsichtlich der Dosisverteilung im ZV gleichwertig. Werden äußerst niedrige Dosen in RO zugelassen, bleibt der Unterschied der erreichten Dosis im ZV um 1%.

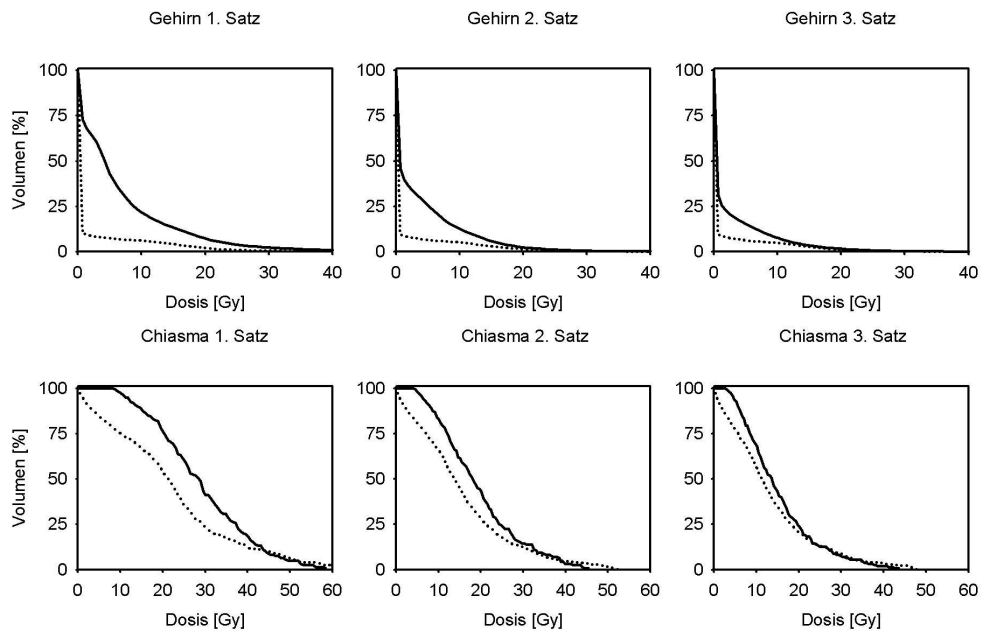


Abbildung 6.8: DVH des Chiasmas und des Gehirns

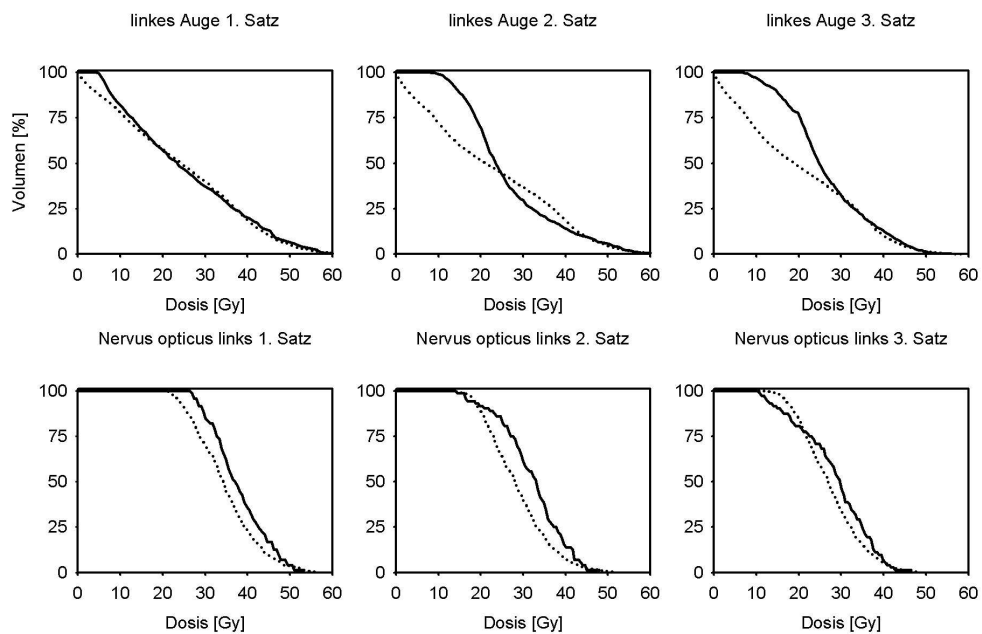


Abbildung 6.9: DVH des linken Nervus opticus, bzw. des linken Auges. - NKRO durchgezogene Linie - Protonenfelder gepunktete Linie

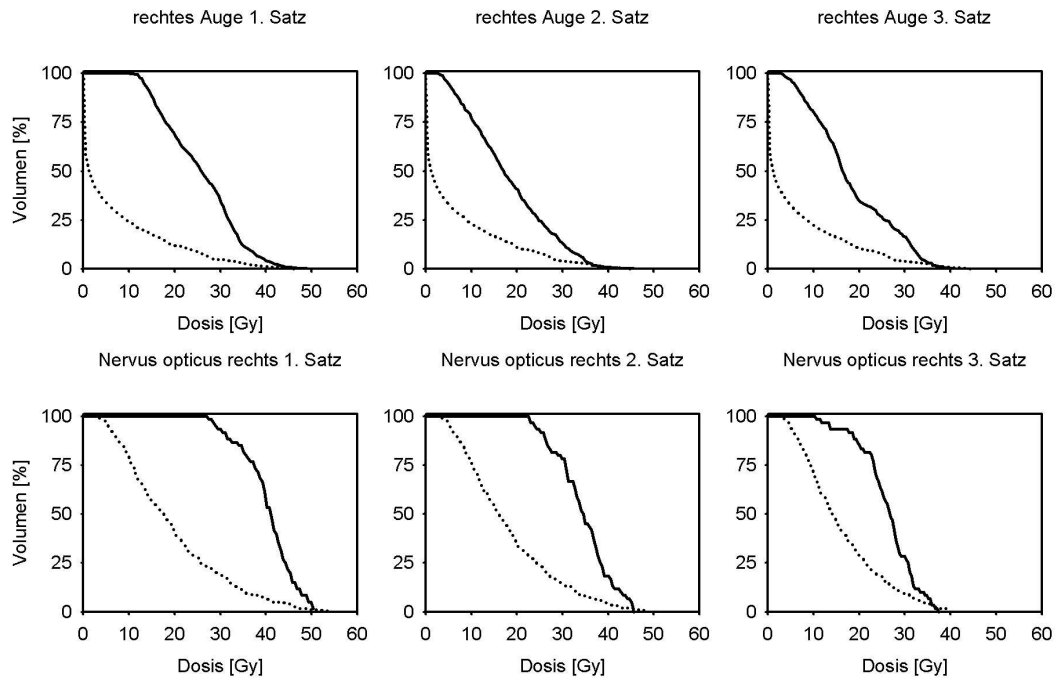


Abbildung 6.10: DVH des rechten Nervus opticus bzw. des rechten Auges. - NKRO durchgezogene Linie - Protonenstrahlenfelder gepunktete Linie

Tabelle 6.2: Ergebnisse Protonen - NKRO, EUD [Gy] - Testfall 2 Nasennebenhöhlenkarzinom, Verschreibungen und Ergebnisse

	ZV	Chiasma	Gehirn	l. o. Nerv	l. Auge	r.o. Nerv	r. Auge
1. Satz	72.0	40.0	32.0	45.0	45.0	45.0	35.0
NKRO 8	72.0	36.8	32.0	44.9	45.0	44.9	35.0
Proton 3	72.2	27.8	32.0	44.8	45.0	41.5	31.2
2. Satz	72.0	30.0	26.0	40.0	45.0	40.0	31.0
NKRO 8	71.4	30.0	26.0	40.0	45.0	40.0	31.0
Proton 3	71.9	23.0	26.0	40.0	44.6	37.8	30.2
3. Satz	72.0	25.0	24.0	38.0	40.0	32.0	30.0
NKRO 10	70.4	25.0	24.0	37.9	40.0	32.0	30.0
Proton 3	71.3	19.3	24.0	38.0	40.0	32.0	30.0

Tabelle 6.3: Ergebnisse Protonen - NKRO, EUD [Gy] - Optikusscheidenmeniom, Verschreibungen und Ergebnisse.

	ZV	Chiasma	Gehirn	l. Auge	r.o. Nerv	r. Auge
1. Satz	70.0	40.0	39.0	45.0	37.0	15.0
NKRO 6	75.3	40.0	38.9	44.9	24.0	15.0
Proton 2	75.5	39.3	34.3	43.4	1.1	0.6
2. Satz	70.0	35.0	30.0	40.0	35.0	15.0
NKRO 8	70.5	35.0	30.0	39.9	22.2	8.8
Proton 2	72.3	35.0	29.7	38.6	1.0	0.3

### 6.2.3 Testfall 3: Optikusscheidenmeningeom

Zur Planung dieses Falles wurden zwei koplanare Protonen-Felder den NKRO-Plänen gegenübergestellt. Die Nebenbedingungen für das Chiasma und das Gehirn werden in beiden Modalitäten für alle Sätze von Nebenbedingungen aktiv (Tabelle 6.3). Der hohe Überlappungsbereich des Chiasmas mit dem ZV aufgrund des Sicherheitsrandes ist auch für die vorteilhaften Protonendosisverteilungen von Bedeutung. (Abbildungen 6.12) Von den zwei gesetzten Einstrahlrichtungen der beiden Protonen-Pläne wird im rechten gegenüberliegenden Auge sowie dem rechten Nervus opticus praktisch keine Dosis appliziert.

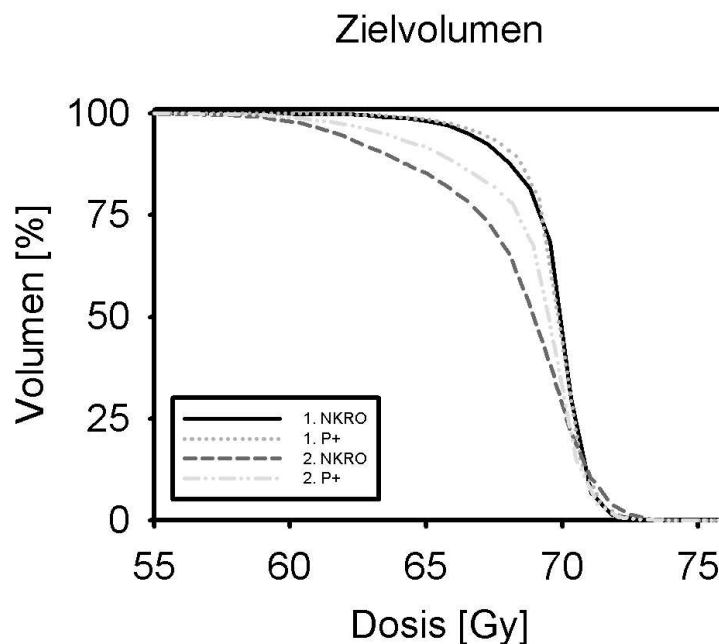


Abbildung 6.11: DVH des Zielvolumens unter Berücksichtigung der beiden Sätze von Nebenbedingungen nach Optimierung der richtungsoptimierten Strahlungsfelder (NKRO) bzw. der Protonenstrahlungsfelder (P+).

Die NKRO Photonenfelder belasten diese weiter, jedoch bleiben sie bis auf das rechte Auge im 1. Satz von Nebenbedingungen in der Fluenzoptimierung inaktiv. Die Pläne sind im 1. Satz von Nebenbedingungen hinsichtlich der Homogenität gleichwertig. Im zweiten Satz wird aber in der Planung der Spot-Scanning-Methode eine höhere EUD wie auch Homogenität erreicht, wengleich die verschriebene Dosis durch den NKRO Plan erzielt werden kann (Abbildung 6.11).

### 6.3 Diskussion

Die Dosisverteilungen der richtungsoptimierten Pläne sind in den meisten Fällen den Dosisverteilungen der Protonen-Spot-Scanning Methode klinisch äquivalent. Selbst unter einer Verschärfung der Nebenbedingungen für die Risikorgane, die nicht mehr klinisch relevant ist, ist der Unterschied der Do-

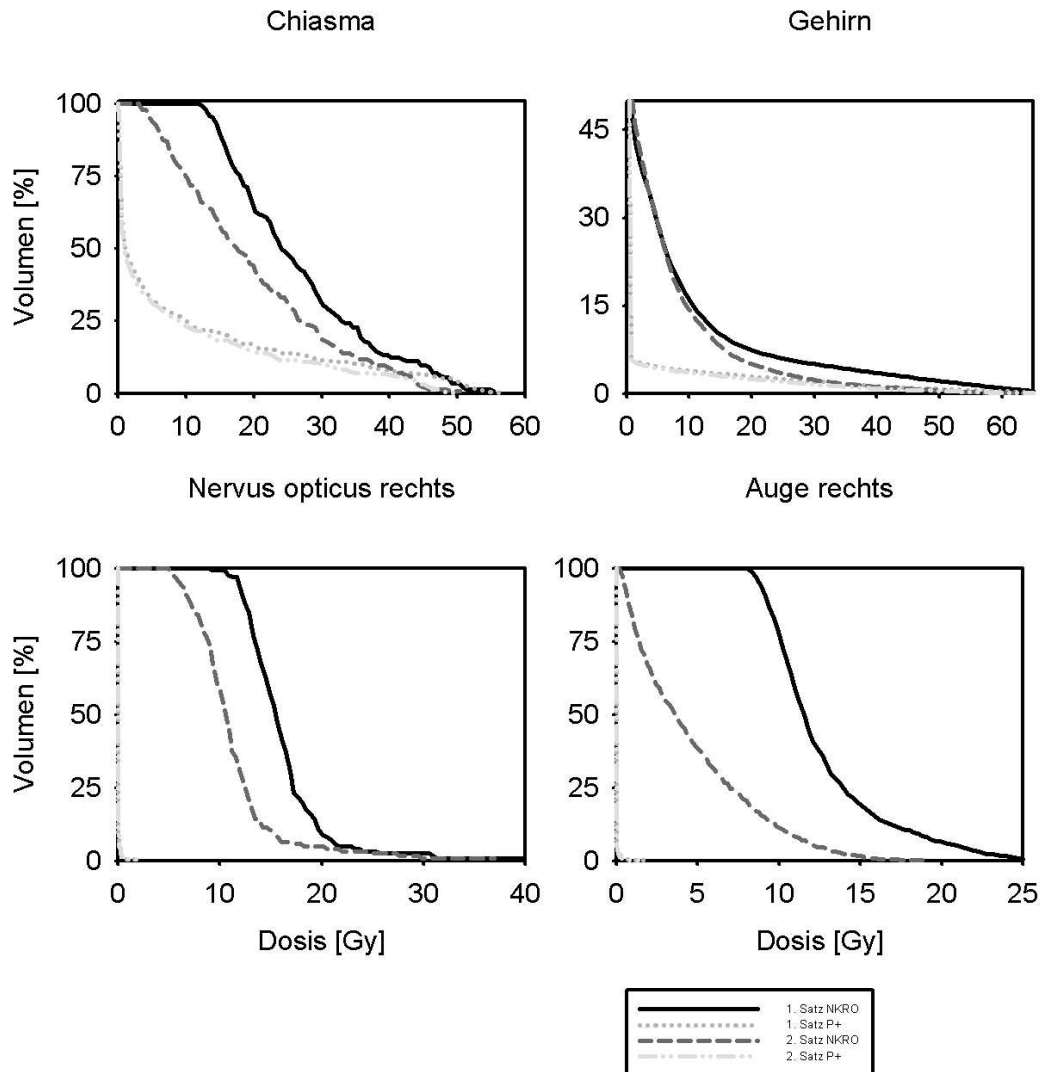


Abbildung 6.12: DVH der relevanten Risikoorgane.

sisverteilung in den hier behandelten Fällen bezüglich des ZV zwischen den beiden Modalitäten nicht signifikant.

Jedoch lassen sich bei der Planung von Protonen-Spot-Scanning-Plänen die Verschreibungsdosen im ZV unter schärfer gesetzten Nebenbedingungen unter weitaus geringerem Planungsaufwand erreichen. So reichen in den gezeigten Fällen schon zwei bis drei Einstrahlrichtungen aus, das klinische Ziel

zu verwirklichen. Dies liegt nicht nur an der überlegenen Dosisverteilung der Protonenstrahlenfeldern hinsichtlich der Tiefendosis und des schnell abfallenden lateralen Profils sondern in der Erweiterung der Freiheitsgrade bezüglich der Energie einer Einstrahlrichtung.

Der breitere Halbschatten der Photonenfelder führt jedoch in den richtungsoptimierten Konfigurationen kaum zu gravierenden Nachteilen.

Natürlich sind auch andere Situationen denkbar, insbesondere bei der Bestrahlung kindlicher Tumoren, wo grundsätzlich die Protonentherapie aus Gründen einer generellen Minimierung der Dosisbelastung außerhalb des Zielvolumens selbst einer richtungsoptimierten IMRT mit Photonenstrahlung überlegen ist. Der indikationsspielraum für die Protonentherapie wird aber deutlich kleiner, wenn alle Optimierungsmöglichkeiten der IMRT mit Photonenstrahlung ausgeschöpft werden.



# Kapitel 7

## Zusammenfassung

Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie eröffnet der Bestrahlungsplanung eine Vielzahl von Freiheitsgraden. Diese ermöglichen die Bestrahlung kompliziert geformter Zielvolumina, die Bildung steiler Dosisgradienten und damit die relativ einfache Schonung von umliegenden gesunden Gewebe. Der Schluss liegt nahe, dass eine weitere Erhöhung der Freiheitsgrade zu weiterer Verbesserung der Dosisverteilungen führen könnte. Diese Frage wurde untersucht anhand der Entwicklung eines Algorithmus zur Bestimmung optimaler Einstrahlrichtungen für Photonenfelder.

Im Gegensatz dazu ergibt sich unter Verwendung von Protonenstrahlung durch die energieabhängige Tiefenlokalisierung des Bragg-Maximums mit der Modulation der Energie der Protonen weitere Freiheitsgrade. Ein Protonendosisberechnungsalgorithmus wurde entwickelt und in einem ursprünglich für Photonenmodulation ausgelegten Fluenzoptimierungsalgorithmus integriert. Dabei wurden die Eigenschaften des Spot-Scanning-Verfahrens einbezogen und damit ein System zur Planung von intensitäts- und energiemodulierten Protonenfeldern entwickelt.

Erst die Integration eines Algorithmus zur Protonendosisberechnung in das Photonen-IMRT-Programm erlaubt eine zulässige Validierung der derzeit stark diskutierten Protonentherapie im Vergleich zu konventionellen Photo-

nenstrahlung. Der hier entwickelte Richtungsoptimierer für Photonen-IMRT ist ein entscheidendes Kriterium in der Abschätzung des Potenzials unterschiedlicher Strahlenqualitäten und Strahlenarten.

Kann die Entartung zum globalen Optimum für richtungsoptimierte Konfigurationen der Photonenfelder nachgewiesen werden, fallen alle Beschränkungen eines Vergleichs beider Strahlenarten weg.

Die Grundaufgabe der Richtungsoptimierung von Photonenfeldern kann in der effizienten Auflösung von Konflikten zwischen den Zielvorgaben und den gegebenen Randbedingungen gesehen werden. Konflikte treten auf, wenn Dosis-Restriktionen in den Risikoorganen eine Dosisverminderung im Zielvolumen erzwingen. Sie sind bedingt durch die Patientenanatomie bzw. die Geometrie der Lagrangefunktion, welche die Dosisverschreibung im ZV bzw. Nebenbedingungen auf RO beinhaltet. Die von den Konflikten bedingten unterdosierten Gebiete müssen im ZV durch geeignete Richtungen bestrahlt werden. Zusätzliche Richtungen müssen so gewählt werden, dass möglichst keine weiteren Konflikte entstehen. Dies wird im intuitiven Bild des *Wege geringen Widerstandes* veranschaulicht und in der *Teststrahl-Ableitung* formalisiert. Die optimale Dosisverteilung bzw. die optimale Konfiguration wird die maximale Zahl der zugänglichen *Wege geringen Widerstandes* zur Konfliktlösung ausnützen. Jedoch treten oftmals Konflikte auf, die durch eine Erhöhung der Anzahl von Einstrahlrichtungen nicht vollständig gelöst werden können, insbesondere wenn RO in unmittelbarer Nähe zum ZV liegen und steile Dosisgradienten notwendig werden. Diese Konflikte bestimmen die realisierbaren optimalen Dosisverteilungen und treiben somit die Fluenzoptimierung sowie die Optimierung von Einstrahlrichtungen. Sie werden hauptsächlich durch die Anatomie und die Geometrie des Patienten, der Dosisverschreibung der ZV sowie den Nebenbedingungen der RO vorherbestimmt.

Zwar werden durch eine höhere Zahl von Einstrahlrichtungen Moden der Konfliktlösung verfeinert, doch werden Konfigurationen, welche die endliche Anzahl *Wege geringen Widerstandes* übersteigen keine Verbesserung mehr hervorbringen.

Im Hinblick auf klinische Effizienz ist es vorteilhaft, Konfigurationen einer geringen Anzahl geeigneter Einstrahlrichtungen zu verwenden. Die geringste Anzahl notwendiger Einstrahlrichtungen ist durch das intuitive Bild einer *Entartungsschwelle* gegeben. Sind die entsprechenden Einstrahlrichtungen einer Konfiguration optimal gesetzt, erhöhen zusätzliche Einstrahlrichtungen lediglich den Grad der Entartung.

Der Experte kann jedoch diesen Grenzwert im Vorhinein kaum abschätzen. Die Ergebnisse, welche die manuelle Auswahl der Einstrahlrichtungen erzielt, sind zwar im Allgemeinen mit denen der Richtungsoptimierung durchaus vergleichbar, doch werden in vielen Fällen die Zahl der ausgewählten Einstrahlrichtungen die Entartungsschwelle überschreiten, was in redundanten Einstrahlrichtungen resultiert.

Eine Annäherung an diese Schwelle, also die Suche nach möglichst relevanten Einstrahlrichtungen, wird für den Planer äußerst mühsam und zeitaufwendig. In schwierigen, nicht-koplanaren Fällen kann es dann leicht dazu kommen, dass zu wenige Richtungen geplant und suboptimale Dosisverteilungen erreicht werden.

Häufig tragen intuitiv sinnvoll erscheinende Einstrahlrichtungen kaum zur Qualität der Lösung bei. Die Schwierigkeiten bei der Wahl der Richtungen hängen hauptsächlich mit der hohen Abhängigkeit der optimalen Fluenzprofile von den Orientierungen aller Einstrahlrichtungen einer gegebenen Konfiguration zusammen.

Die automatische Richtungsoptimierung wird undefinierte Volumina als mögliche Freiräume ausnützen, Dosis im ZV zu akkumulieren, wobei ho-

he Dosen in gegebenenfalls nicht beschränkten gesundem Gewebe auftreten können. Eine präzise und vollständige Definition des Optimierungszieles, also die umfassende Beschreibung aller betroffenen Organe und entsprechenden Nebenbedingungen, muss gewährleistet sein. Unter diesen Voraussetzungen sind zusätzliche Nebenbedingungen wie die Nebenbedingung minimaler Abstände zwischen Einstrahlrichtungen nicht notwendig.

Der in dieser Arbeit entwickelte Algorithmus konstruiert sequenziell eine anfängliche Konfiguration. Passende Einstrahlrichtungen werden jeweils zu einer gegebenen Konfiguration hinzugefügt. Das bedeutet, dass jede weitere Wahl zusätzlicher Orientierungen von der vorherigen Konfiguration (und damit auch von der ersten Wahl der Einstrahlrichtung) abhängig ist. Jedoch werden in der zweiten Stufe die Einstrahlrichtungen, die in der fortlaufenden Entwicklung weitgehend redundant wurden, durch verbessernde Einstrahlrichtungen ausgetauscht. Damit verliert sich die ursprüngliche Abhängigkeit der momentanen Konfiguration von der Wahl der ersten Orientierung.

Der Algorithmus reduziert auf diese Weise sukzessive die Konfiguration auf relevante Einstrahlrichtungen, die sowohl einen hohen Beitrag zur Bestrahlung des ZV haben als auch geeignete Fluenzprofile zur Lösung der auftretenden Konflikte bereitstellen.

Das Abbruchkriterium wird in der *Entartungsschwelle*, also der Anzahl von Feldern erkannt, ab welcher weitere Einstrahlrichtungen keine Verbesserung des Planes bewirken. Eine solche Konfiguration ist zu dem globalen Optimum entartet.

Unter Verwendung dieses Algorithmus wurden verschiedene Testfälle geplant. Es konnte gezeigt werden, dass unter moderaten Nebenbedingungen schon wenige richtungsoptimierte Einstrahlrichtungen zur Erfüllung des Planungsziel ausreichen. Wurden die Nebenbedingungen verschärft, erzielten richtungsoptimierte Pläne weitaus bessere Ergebnisse als eine Vielzahl ko-

planarer, gleichverteilter Einstrahlrichtungen.

Die Planung von Protonenstrahlungsfeldern eröffnet weitere Freiheitsgrade hinsichtlich der Energievariation des Strahlungsfeldes.

Bestrahlungspläne wurden unter Berücksichtigung des Spot-Scanning-Verfahrens, das am Paul Scherrer Institut in Villigen (Schweiz) eingesetzt wird, optimiert. Hier können einzelne Protonen-Nadelstrahlen sowohl in der Position senkrecht zur Einstrahlrichtung als auch in der Energie variiert werden.

Die mit Protonen erzielbaren Dosisverteilungen werden im Allgemeinen als den Ergebnissen von Photonenfeldern überlegen erachtet. In einem direkten Vergleich wurden die Testfälle der richtungsoptimierten Pläne den Plänen nach dem Spot-Scanning Verfahren gegenübergestellt. Es konnte gezeigt werden, dass die dabei erzielten Dosisverteilungen unter klinisch relevanten Nebenbedingungen hinsichtlich der Dosis im Zielvolumen äquivalent sind. Auch unter Verschärfung der Nebenbedingungen konnten die richtungsoptimierten Photonenfelder in den meisten Fällen den Protonen entsprechende Dosisverteilungen erzielen. Dies gilt insbesondere, wenn Zielvolumen und Risikoorgane nicht überlappen, oder die Abstände der Volumina nicht zu klein werden.

Das weist darauf hin, dass mit einer geeigneten Zielvolumendefinition fluenzmodulierte Photonenstrahlenfelder zur Umsetzung des klinischen Zieles ausreichen, sofern sämtliche Freiheitsgrade, also auch die Bestimmung optimaler Einstrahlrichtungen, in die Planung einbezogen werden.

Eine genauere Definition des Zielvolumens kann durch weitere bildgebende Verfahren wie kernmagnetische Resonanzverfahren (NMR) oder Positronenemissionsspektroskopie (PET) erreicht werden. Schließlich wird durch die Entwicklung angepasster Sicherheitsränder mittels bildgesteuerter adaptiver Planung (Image guided radiotherapy IGRT) die Verwendung größerer, starrer Randzonen ersetzbar [13]. Die geometrischen Widersprüche aufgrund

überlappender ZV und RO können dann besser aufgelöst und alle verfügbaren Freiheitsgrade in der Strahlentherapie ausgenutzt werden. Dies bedeutet auch, dass die gegenwärtigen Grenzen der Strahlentherapie in Konzepten der Zielvolumendefinition wie nach ICRU 62 zu sehen sind [2].

# Liste der verwendeten Abkürzungen

<b>BEV</b>	Beam's eye view - Quellenperspektive.
<b>coeq</b>	Koplanar gleichverteilt.
<b>DFP</b>	Differenzielles Fluenzprofil.
<b>DVH</b>	Dosisvolumenhistogramm.
<b>EUD</b>	Equivalent uniform dose - äquivalente homogene Dosis.
<b>EV</b>	Eigenvektor.
<b>HNO</b>	Hals, Nasen, Ohren
<b>IMRT</b>	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie.
<b>KRO</b>	Koplanare Richtungsoptimierung.
<b>NKRO</b>	Nicht-koplanare Richtungsoptimierung.
<b>man</b>	Manuell geplante Einstrahlrichtungen.
<b>MoC</b>	Map of conflicts. Karte auf der Einheitskugel, die Konflikte. zwischen Dosisverschreibung im ZV und Nebenbedingungen. auf RO hinsichtlich aller Richtungen darstellt.
<b>NB</b>	Nebenbedingung.
<b>OF</b>	Oberfläche.
<b>RO</b>	Risikoorgan.
<b>RVK</b>	Raum verschwindender Krümmung.
<b>SF</b>	Surviving fraction - Überlebenswahrscheinlichkeit.
<b>WED</b>	Water equivalent depth - Zu Wasser äquivalente Tiefe.
<b>ZV</b>	Zielvolumen.

# Literaturverzeichnis

- [1] ICRU Report 49 *Stopping powers and ranges for protons and alpha particles* International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993
- [2] ICRU Report 62 *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy* International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999
- [3] Handbook of mathematical functions with formulas, graphs, and mathematical tables U.S. Department of commerce National Bureau of standards Applied mathematical series 55
- [4] Gnu Scientific libraries <http://www.gnu.org/software/gsl/>
- [5] Geant 4 <http://www.cern.ch/geant4>
- [6] National Institute of Standards and Technology <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/PSTAR.html>
- [7] DIN 6814-8 *Begriffe in der radiologischen Technik - Teil 8: Strahlentherapie*. Beuth Verlag, Berlin 2000
- [8] Alber M., Nüsslin F. 1999 An objective function for radiation treatment optimization based on local biological measures. *Phys. Med. Biol* **44** 479-93



- [9] Alber M., Nüsslin F. 2001 A representation of an NTCP function for local complication mechanisms *Phys. Med. Biol.* **46** 439-447
- [10] Alber M., Birkner M., Laub W., Nüsslin F. *Hyperion - An integrated IMRT planning tool* Proceeding of the XIII. ICCR in Heidelberg
- [11] Alber M. *A concept for the optimization of radiotherapy* Dissertation, Eberhardt-Karls-Universität Tübingen, 2000
- [12] Amaldi U., Larsson B., Lemoigne Y. Editors 1997 *Advances in Hadrontherapy* Elsevier
- [13] Birkner M. *Bildgestützte, adaptive Bestrahlungsplanung intensitätsmodulierter Strahlentherapie* Dissertation, Eberhardt-Karls-Universität Tübingen, 2002
- [14] Bortfeld T. 1997 An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams *Med. Phys.* **24 (12)** 2024-33
- [15] Bortfeld T. and Schlegel W. 1993 Optimization of beam orientations in radiotherapy: some theoretical considerations *Phys. Med. Biol.* **38** 291-304
- [16] Bortfeld T. Stein J. Preiser K. 1997 Clinically relevant intensity modulation optimization using physical criteria *Proceeding of the 12 th ICCR meeting* (Salt Lake City)
- [17] Brahme 1988 Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques *Rad. Onc.* **12** 129-140
- [18] Carlsson A. K., Andreo P., Brahme A. 1997 Monte Carlo and analytical calculation of proton pencil beams for computerized treatment plan optimization *Phys. Med. Biol.* **42** 1033-53

- [19] Cho B.C.J. and Roa W.H. 1999 The development of target-eye-view maps for selection of coplanar or noncoplanar beams in conformal radiotherapy treatment planning *Med. Phys.* **26 (11)** 2367-72
- [20] Das K. Shiva, Marks Lawrence B. 1997 Selection of coplanar and noncoplanar beams using three-dimensional optimization based on maximum beam separation and minimized nontarget irradiation *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **38 3** 643-55
- [21] Fippel M. 1999 Fast Monte Carlo dose calculation for photon beams based on the VMC electron algorithm *Med. Phys.* **26** 1466-75
- [22] Fippel Private Mitteilung
- [23] Frauenfelder H., Henley E.M. 1987 *Teilchen und Kerne / Subatomare Physik* 2. Auflage, R. Oldenbourg Verlag München Wien
- [24] Gill P. E., Murray W. Wright M., 1988 *Practical Optimization* Academic press limited
- [25] Gokhale P., Hussein E. M. A. 1994 Determination of beam orientation in radiotherapy planning *Med. Phys.* **21 (3)** 393-400
- [26] Gottschalk B., Koehler A.M., Schneider R.J., Sisterson J.M., Wagner M.S. Multiple Coulomb scattering of 160 MeV protons 1993 *Nucl. Inst. Meth. Phys. Res.* **B74(1993)** 467-90
- [27] Gustafson A. Lind B. K., Brahme A. 1994 A generalized pencil beam algorithm for optimization of radiation therapy *Med. Phys.* **21 (3)** 343-55
- [28] Haas O.C., Burnham K. J., Mills J. A. 1998 Optimization of beam orientation in radiotherapy using planar geometry *Phys. Med. Biol.* **43** 2179-93

- [29] Holmes T. and Mackie T.R. 1994 A filtered backprojection dose calculation method for inverse treatment planning *Med. Phys.* **21** (2) 303-13
- [30] Hong L., Goitein M., Bucciolini M., Comiskey R., Gottschalk B., Rosenthal S., Serago C., Urie M. 1996 A pencil beam algorithm for proton dose calculations *Phys. Med. Biol.* **41** 1305-130
- [31] Jones A.O., Das. I.J., Jones F.L. A Monte Carlo study of IMRT beamlets in inhomogenous media *Med. Phys.* **30** (3) 296-300
- [32] Krieger *Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz - Band 1 Grundlagen* 1998 Stuttgart B.G. Teubner 4. Auflage
- [33] Lomax A. 1999 Intensity modulation methods for proton radiotherapy *Phys. Med. Biol.* **44** 185-205
- [34] Lomax A., Boehringer T., Coray A., Egger E., Goitein G., Grossmann M., Juelke P., Lin S., Pedroni E., Rohrer B., Roser W., Rossi B., Siegentaler B., Stadelmann O., Stauble H., Vetter C., Wissler L. 2001 Intensity modulated proton therapy: A clinical example *Med. Phys.* **28** (3) 317-324
- [35] Lomax A.J., Goitein M., Adams J. 2003 Intensity modulation in radiotherapy: proton versus protons in the paranasal sinus *Rad. Onc.* **66** 11-18
- [36] Ling C. C., Burman C., Chui C. S. Kutcher G.J. Leibel S. A., LoSasso T., Mohan R., Bortfeld T., Reinstein L., Spirou S. Wang X.H. Wu Q. Zelefsky M. Fuks Z. 1996 Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation *Int. J. Rad. Onc.* **35** 4 721-731

- [37] Marti K., Gröger D. 2000 *Einführung in die lineare und nichtlineare Optimierung* Physica-Verlag Heidelberg
- [38] Mohan R., Wang X., Jackson A., Bortfeld T., Boyer A.L., Kutcher G.J., Leibel S.A., Fuks Z., Ling C.C. 1994 The potential and limitations of the inverse radiotherapy technique *Rad. Onc* **32** 232-48
- [39] Mohan R., Wu Q., Manning M., Schmidt-Ullrich R. 2000 Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* **46/3** 619-30
- [40] Niemierko A. 1992 Random search algorithm (RONSC) for optimization of radiation therapy with both physical and biological end points and constraints *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* **23** 89-98
- [41] Niemierko A. 1996 A selection of objective functions for optimization of intensity modulated beams *Med. Phys* **23** 1172
- [42] Niemierko A. 1997 Reproting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose *Med. Phys.* **24 (1)** 103-10
- [43] Nocedal J., Wright S.J. 1999 *Numerical Optimization* Springer Verlag New York
- [44] Paganetti H. 2002 Nuclear interactions in proton therapy: dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles *Phys. Med. Biol.* **47** 746-64
- [45] Pedroni P., Bacher R., Blattmann H., Böhringer T., Coray A., Lomax A., Lin S., Munke G., Scheib S., Schneider U., Tourovsky A. 1995 The 200-MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: Conceptual design and practical realization *Med. Phys.* **22 (1)** 37-53

- [46] Pugachev A., Boyer A.L., Xing L. 2000 Beam orientation optimization in intensity-modulated radiation treatment planning *Med. Phys.* **27 (6)** 1238-45
- [47] Pugachev A., Li J.G., Boyer A.L., Hancock S.T., Ler. Q., Donaldson S.S., Xing L. 2001 Role of beam orientation optimization in IMRT *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **50** 551-560
- [48] Pugachev A., Xing L. 2001 Pseudo beam's-eye-view as applied to beam orientation selection in intensity-modulated radiation therapy *Int. j. Rad. Onc. Biol. Phys.* **51 (5)** 1361-70
- [49] Raphael C. 1991 Mathematical modelling of objectives in radiation therapy treatment planning *Phys. Med. Biol.* **37/6** 1293-311
- [50] Rowbottom C. G., Webb S., Oldham M. 1998 Improvements in prostate radiotherapy from the customization of beam directions *Med. Phys.* **25 (7)** 1171-79
- [51] Rowbottom C.G. Oldham M., Webb S. 1999 Constrained customization of non-coplanar beam orientations in radiotherapy of brain tumours *Phys. Med. Biol.* **44** 383-98
- [52] Rowbottom C. G., Khoo V. S., Webb S. 2001 Simultaneous optimization of beam orientations and beam weights in conformal radiotherapy *Med. Phys* **28/8** 1696-702
- [53] Rowbottom C.G., Webb S., Oldham M. 1999 Beam-orientation customization using an artificial neural network *Phys. Med. Biol.* 2251-62
- [54] Russel K. R., Isacson U., Saxner M., Ahnesjö A., Montelius A., Grusell E., Dahlgren C.V., Lorin S. Glimelius B. 2000 Implementation of pencil

- kernel and depth penetration algorithms for treatment planning and proton beams *Phys. Med. Biol.* 9-27
- [55] Söderström S. and Brahme A. 1992 Selection of suitable beam orientations in radiation therapy using entropy and Fourier transform measures *Phys. Med. Biol.* **37** (4) 911-24
- [56] Söderström S. and Brahme A. 1993 Optimization of the dose delivery in a few field techniques using radiobiological objective functions *Med. Phys* **20** (4) 1205-10
- [57] Söderström S. and Brahme A. 1995 Which is the most suitable number of photon beam portals in coplanar radiation therapy *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* **33** 1 151-9
- [58] Smith A.R. 1995 *Radiation therapy physics* Springer Verlag Berlin Heidelberg
- [59] Soukup M., Private Mitteilung
- [60] Spirou S.V. and Chui C. 1998 A gradient inverse planning algorithm with dose-volume constraints *Med. Phys.* **25** (3) 321-33
- [61] Stein J., Mohan R. and Wang X., Bortfeld T., Wu Q., Preiser K., Ling C. C., Schlegel W. 1997 Number and orientations of beams in intensity-modulated radiation treatments *Med. Phys.* **24** (2) 149-60
- [62] Wang X, Mohan R. Jackson A., Leibel A. A. Fuks Z. Ling C. C. 1995 Optimization of intensity-modulated 3D conformal treatment plans based on biological indices *Rad. and Onc.* **37** 140-52
- [63] Webb S. 1994 Optimizing the planning of intensity-modulated radiotherapy *Phys. Med. Biol.* **39** 2229-46

- [64] Webb S. 1993 *The physics of three dimensional radiation therapy, radiosurgery and treatment planning* Bristol: IOP Publishing
- [65] Webb S. 1997 *The physics of conformal radiotherapy: Advances in technology* Bristol: IOP Publishing
- [66] Webb S. 2001 *Intensity modulated radiation therapy* Bristol: IOP Publishing
- [67] Woudstra E and Storchi P R M 2000 Constrained treatment planning using sequential beam selection *Phys. Med. Biol.* **45** 2133-49

# Danksagung

Eine Arbeit bzw. ein Projekt, das sich über einen solch großen Zeitraum erstreckt, kann von einem Einzelnen allein kaum getragen werden. Viele Menschen haben direkt oder indirekt dazu beigetragen, dass meine Arbeit diesen Abschluss finden konnte. An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Mitarbeitern und Kollegen, von denen viele zu Freunden wurden oder immer waren, für ihren geistigen, fachlichen und sonstwie gearteten Beistand bedanken.

Herrn Professor Nüsslin für die immer währende Unterstützung in einer Arbeit die viele Bereiche der Strahlentherapie abdeckte. Für das entgegengebrachte Wohlwollen, auch wenn die Gesten beim Erklären von Zusammenhängen immer ausholender wurden und manchmal die Hermetik mit mir durchbrach.

Markus Alber, ihm zu danken fehlen die Worte. Ich denke an Nachmittage auf dem Balkon, Abende mit Salt'n Vinnegar Crisps und besten Malzgetränken, *Freundschaftsabende* allgemein, dazu Radelaktionen durch den Schönbuch, Stapfen durch die Highlands... Die Liste ließe sich fortsetzen, aber für Freundschaft kann man jemandem nur schwer danken. Also werde ich mich auf die nimmermüden Diskussionen, den gegenseitigen Aufmuntern, der Begeisterungsfähigkeit, einer Passion für die Problematik, die ansteckend wirkt, dem "Aufdiesprüngehelfen", wenn man sich im Kreis drehte, der vielen Ideen, die das gesamte Projekt erst möglich machten, beziehen.



Daniela Buck, für ihr (fast) immer sonniges Gemüt, ihre Offenheit, für selbige nachmittägliche Balkonsitzungen, für ihr aufheiterndes Wesen, wenn man ein weiteres Mal ein tiefes Tal der Tränen durchschritt, ich bin dankbar dafür, dass auch sie eine gute Freundin geworden ist.

Werner Bär, durch den ich erfahren konnte, dass man Musik, die mit drei Akkorden und einem krächzenden Sänger auskommt, durchaus etwas abgewinnen kann, wobei mir seine Leidenschaft dafür immer verborgen bleiben wird. Des weiteren aber sicherlich auch für lange Nächte in der Tangente und bei krachender Musik.

Matthias Birkner, dessen gelockerte Zunge zwar scharf und würzig argumentiert, wenn der Abend fortgeschritten genannt werden durfte, den ich aber auch in langen Abenden mit Wein, Fußball und intensiven Diskussionen schätzen lernen durfte.

Annemarie Bakai, die meine Höhen und Tiefen miterleben durfte, die meine Sprüche aushielt, die aber und das möchte ich hiermit nochmal betonen, immer wohlwollend gemeint waren!

Freddy Haryanto, für seine Gemüter beruhigenden Hilfestellungen vor irgendwelchen Datenverarbeitungsprogrammen, welche mich zwar oft in den Wahnsinn trieben, die aber ihre dunkle Macht über mich verloren, sobald Freddy in der Nähe war.

Matthias Soehn, für seine ewig zweifelnden, nagenden und manchmal zersetzenden Zwischenfragen, für abendliche Schwimmaktionen, für Diskussionen,

die manchen wohl auch einiges an intellektueller Reife abverlangten, für sich wellenartig überschlagende Gespräche, für Mathematika-Sitzungen, die zwar vielleicht manchmal nicht ganz zum erhofften Ziel führten, die aber mit ein zwei Flaschen Gerstensaft immer wieder erträglich wurden.

Martin Soukup, für weiteren Zweifel. Das ist zumindest das Erste was mir einfällt. Die jedoch führten immer weiter, näher dorthin wohin man eigentlich wollte. Für seine Geant4 Programme, die mit immer neuen Modellen bestückt wurden, vielen Dank.

Matthias Fippel, für sein beruhigendes Wesen, nicht zuletzt auch für die dichteabhängige äquivalente Tiefe der Protonen, für bestes Essen bei Fippels.

Christoph Baum, für sein tolles Matrix - zu - Bitmap - Konvertierungsprogramm, ohne dem die meisten der bunten Bilder nicht ganz so einfach zu machen gewesen wären. Danke.

Oliver Dohm, Niklas Rehfeld, all den anderen Mitarbeitern in der medizinischen Physik, den Ärzten und MTAs, kurz all den Menschen, die das gesamte Umfeld ausfüllten.

Schließlich meinen Freunden aus und in Würzburg, die mir, dem Wanderer zwischen den Welten, auch die Unterstützung in den letzten Jahren lieferten, für die ich tief dankbar bin.

Meiner Freundin Sandrine, die das wirkliche Leben repräsentierte, dafür, dass sie immer da war, auch wenn ich schon längst wieder in Problemen versunken war.

# Anhang A

## On the degeneracy of the IMRT optimization problem

*veröffentlicht in Medical Physics* **29** (11) p. 2584-2589 (2002)

# On the degeneracy of the IMRT optimization problem

M. Alber,<sup>a)</sup> G. Meedt, and F. Nüsslin

Section for Medical Physics, Radiooncological Clinic, University of Tübingen, Tübingen, Germany

R. Reemtsen

Institute of Mathematics, BTU Cottbus, Cottbus, Germany

(Received 28 January 2002; accepted for publication 20 June 2002; published 25 October 2002)

One approach to the computation of photon IMRT treatment plans is the formulation of an optimization problem with an objective function that derives from an objective density. An investigation of the second-order properties of such an objective function in a neighborhood of the minimizer opens an intuitive access to many traits of this approach. A general finding is that only a small subset of the parameter space has nonzero curvature, while the objective function is entirely flat in a neighborhood of the minimizer in most directions. The dimension of the subspace of vanishing curvature serves as a measure for the degeneracy of the solution. This finding is important both for algorithm design and evaluation of the mathematical model of clinical intuition, expressed by the objective function. The structure of the subspace of great curvature is found to be imposed on the problem by conflicts between objectives of target and critical structures. These conflicts and their corresponding modes of resolution form a common trait between all reasonable treatment plans of a given case. The high degree of degeneracy makes the use of a conjugate gradient optimization algorithm particularly favorable since the number of iterations to convergence is equivalent to the number of different eigenvalues of the curvature tensor and is hence independent from the number of optimization parameters. A high level of degeneracy of the fluence profiles implies that it should be possible to stipulate further delivery-related conditions without causing severe deterioration of the dose distribution. © 2002 American Association of Physicists in Medicine.

[DOI: 10.1118/1.1500402]

Key words: IMRT, optimization

## I. INTRODUCTION

Many approaches to the inverse problem of radiotherapy have been pursued and publications on numerical solutions number in the hundreds. However, the formulation of an optimization problem with an objective function whose minimization delivers an acceptable solution seems to become prevalent in the community and is certainly the dominating method among commercial implementations (cf. Refs. 1 and 2). This paper is devoted to the investigation of a general property of this particular approach.

In a very general formulation, the fluence profile  $\Phi^*$  which solves the IMRT optimization problem obtains as

$$\Phi^* = \arg \min_{\Phi} F(D(\Phi)), \quad (1)$$

$$D(\mathbf{x}) = \sum_{j=1}^n T_j(\mathbf{x}) \Phi_j, \quad (2)$$

where  $F(D)$  is the objective function, which represents treatment goals both for the target volume and critical structures. The dose distribution  $D(\mathbf{x})$  is the weighted sum of the elementary dose distributions  $T_j(\mathbf{x})$  of the constituents of the fluence modulated beams with respective weights  $(\Phi_j)_{j=1,\dots,n}$ . Frequently,  $F$  derives from the integral of a local objective density  $f_{\mathbf{x}}(D(\mathbf{x})): \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  over the volume of interest

$$F(D(\Phi)) = \int_V f_{\mathbf{x}}(D(\mathbf{x})) dx^3. \quad (3)$$

Usually, the  $f_{\mathbf{x}}(D)$  are twice continuously differentiable functions of the *local dose at point  $\mathbf{x}$*  only, hence

$$\frac{\partial^2 f(D)}{\partial D(\mathbf{x}_1) \partial D(\mathbf{x}_2)} = 0 \quad \text{if } \mathbf{x}_1 \neq \mathbf{x}_2.$$

An example would be the quadratic deviation from the local prescription dose, local cell survival probability, a penalty for exceeding the local maximum tolerable dose or the EUD concept.<sup>3</sup> The objective function for the entire problem would be composed of a number of objectives, each representing a separate treatment goal with individual weight. It is important to notice that if all objective densities  $f_{\mathbf{x}}$  are convex functions (a convex function of one variable has a positive second derivative), the objective function assumes only one global minimum which may be degenerate, in which case the minimum is assumed on a connected, convex set of fluence profiles. In contrast, the use of a partially nonconvex objective density does not necessarily lead to local minima. All examples given previously represent convex objective densities. In contrast, dose–volume restrictions can only be expressed by a nonconvex objective density (for a discussion

see Refs. 4–6). The following development emphasizes the methodology of a novel angle of investigation for which we treat  $F$  as a generic objective function.

The use of an objective density results in a multitude of solutions of almost equal values of  $F$ . A redistribution of dose may change the objective density, but need not change the integral. An interesting problem in its own right is to quantify the degree of this degeneracy. It has been shown that the degeneracy can be used to pick (near-) solutions of Eq. (1) which are better suited for clinical delivery with MLCs.<sup>7–11</sup> Also, an optimization algorithm may save computation time because of the degeneracy of the problem. Finally, a study of the patterns of degeneracy offers clues as to which conflicts between the objectives of the target and normal tissue the algorithm has to resolve to obtain the dose distribution closest to prescription. This is a profound check of the translation of clinical intuition into the mathematics of the objective function. In the following, these three points are addressed after a brief outline of the mathematical method.

## II. METHOD

We define degeneracy of the solution  $\Phi^*$  of Eq. (1) as tantamount to finding a vector  $\Psi \neq 0$  such that

$$F(\Phi^* + \epsilon\Psi) - F(\Phi^*) \approx 0 \quad (4)$$

for all sufficiently small  $\epsilon > 0$ . The degree of degeneracy is given by the dimension of the space spanned by all vectors  $\Psi$  which approximately obey this condition. By expanding the first term to second order in  $\epsilon$ , this becomes

find  $\Psi$  such that:

$$0 \approx \epsilon \sum_{j=1}^n \frac{\partial F(\Phi^*)}{\partial \Phi_j} \Psi_j + \frac{\epsilon^2}{2} \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n \frac{\partial^2 F(\Phi^*)}{\partial \Phi_j \partial \Phi_k} \Psi_j \Psi_k + o(\epsilon^3). \quad (5)$$

By virtue of the second order optimality conditions,<sup>12</sup> the first term is zero, whereas the *Hessian* matrix

$$H_{jk}^* = \frac{\partial^2 F(\Phi^*)}{\partial \Phi_j \partial \Phi_k}$$

is positive semidefinite. It can be seen that this condition can be fulfilled if and only if  $\Psi$  is an eigenvector of  $H_{jk}^*$  with vanishing eigenvalue because the matrix is symmetric and all its eigenvalues non-negative. Hence, the dimension of the space spanned by all eigenvectors with vanishing eigenvalues (the “zero-eigenspace” of  $H$ ) can serve as a measure of the degeneracy of the optimization problem. In an intuitive picture of this condition, the eigenvectors of the small eigenvalues define the directions of least curvature of the objective function, i.e., span the subspace in which the objective function is entirely flat in a neighborhood of the minimizer. Conversely, the eigenvectors of the large eigenvalues span the subspace of great curvature, i.e., best delimitation of the minimum. Notice that the eigenvectors are differential changes of the fluence profiles and that they form a basis of fluence weight space even though they usually contain nega-

tive elements. Notice also that by virtue of the elementary dose distributions  $T$  these eigenvectors can also be mapped onto differential changes in dose space.

Taking into account Eq. (3), the Hessian matrix can be written as

$$H_{jk}^* = \int_V \frac{\partial^2 f_{\mathbf{x}}(D^*(\mathbf{x}))}{\partial^2 D(\mathbf{x})} T_j(\mathbf{x}) T_k(\mathbf{x}) dx^3. \quad (6)$$

Since the dimension of  $H$  is of order  $10^3$ , its computation can be time consuming if the elementary dose distributions  $T_j(\mathbf{x})$  are modeled with realistic penumbra. In this case,  $H$  is far from being sparse since almost all elementary dose distributions typically share some volume of intersection. To illustrate this, define the matrix

$$K_{jk} = \int_V T_j(\mathbf{x}) T_k(\mathbf{x}) dx^3 \quad (7)$$

whose elements represent a measure of how much two elementary dose distributions overlap. Notice that  $K$  has full rank if the fluence modulated beams are built of linearly independent fluence elements, e.g., as in the case of the standard usage of a coarse-grained fluence distribution on a regular grid. As the dose distribution is usually sampled on a finite number of points, the properties of  $K$  depend on the coarseness of this sampling. In particular, elementary dose distributions may appear linearly dependent if the sampling is too coarse. Any small eigenvalue of  $K$  will create a small eigenvalue of  $H$ , so that the dimension of the zero-eigenspace of  $K$  is always smaller than or equal to that of  $H$ .

To diagonalize these matrices and obtain the spectrum of eigenvalues and the set of eigenvectors, Householder reduction was employed.<sup>13</sup>

## III. RESULTS

The intuition about the IMRT optimization problem implies that those parts of the beams impinging both on target and critical structures will force the algorithm to mediate trade-offs, whereas parts with an unobstructed field of view achieve the objective (e.g., of target coverage) easily and without need for heavy fluence modulation. This intuition is reflected in the spectrum of eigenvalues of the Hessian: difficult trade-offs correspond to high curvature, respectively, large eigenvalues, while directions of small curvature with small eigenvalues demonstrate that there is some leeway in the solution.

In a standard setting of photon IMRT, where 5 to 9 modulated beams are composed of fluence elements defined on a regular grid of, say  $10 \times 2 \text{ mm}^2$ , the general finding is that the overwhelming number of eigenvalues is nearly zero. Figure 1 shows a typical result for such a setting, emphasizing the lower end of the spectrum. Although the dose overlap matrix  $K$  displays some accumulation of small, but nonzero eigenvalues, this does not account for the large proportion of eigenvalues of the Hessian concentrated close to zero. This shows that the high degeneracy of the latter stems from the formulation of the objective function, rather than being inherent in the setup of the elementary fluence elements. No-

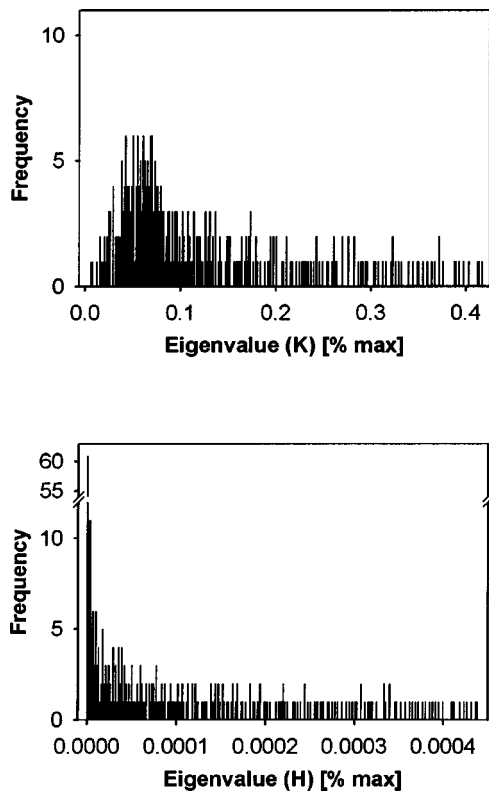


FIG. 1. The spectrum of the 25% smallest eigenvalues of  $K$  (above) and  $H$  for a typical example IMRT case. The eigenvalues are normalized to the maximum eigenvalue.

tice also, that the displayed range of eigenvalues of the Hessian is only  $5 \times 10^{-4}$  of the maximum eigenvalue, reflecting their concentration at zero.

The opposite end of the spectrum is characterized by few well-distinguished eigenvalues. Their eigenvectors define those parts of the beams where perturbations of the optimum fluence profiles cause the greatest change of the objective function. A most remarkable finding is that for all reasonably good treatment plans (beam arrangements) of a given case the structure of the subspace of high curvature is quite similar and determined by the same conflicts between target coverage and normal tissue sparing. In Fig. 2, spectra of eigenvalues of treatment plans of 3, 5, and 7 equispaced beams are shown. While the number of eigenvalues is roughly proportional to the number of beams, it becomes evident that additional degrees of freedom increase the degeneracy of the solution, but do not affect the structure of the subspace of high curvature. This demonstrates that the conflicts between target coverage and normal tissue sparing which dominate the solution cannot be resolved by additional beams. The shift of the eigenvalues is a higher order effect and indicates that the dose distribution with more beams becomes better, but the fundamental conflicts prevail. The reason for this trait is that each eigenvalue is tied to a specific *volume of conflict* in the treated volume and a *mode of resolving this conflict* by modulation of the fluence profile. A typical example for such a volume of conflict is the boundary between the target and a very close critical structure, which may be too close to ac-

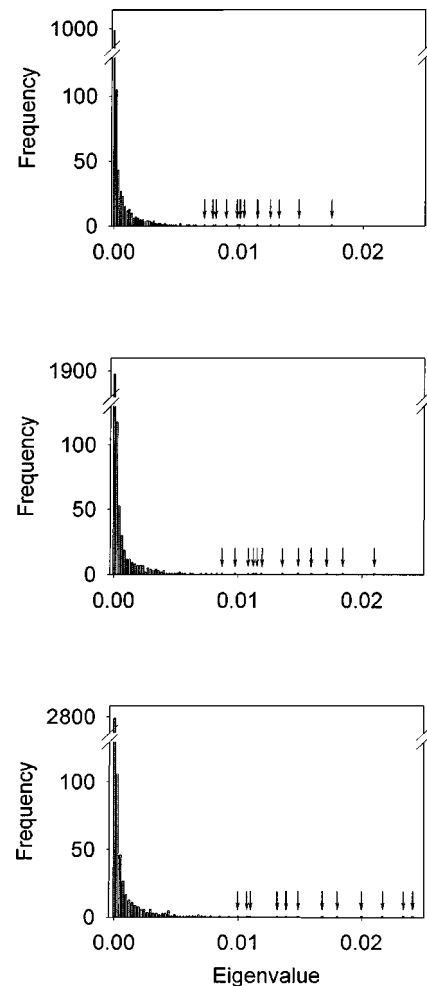


FIG. 2. The spectra of eigenvalues of three treatment plans of 3, 5, and 7 equispaced coplanar beams for the same example case.

commodate the beam penumbra. This may result in either underdosage of the target, or overdosage of the normal structure. Modes of resolving this conflict are either expanding or shrinking the beam, or penumbra sharpening.

In the example case, a prostate treated with equispaced coplanar beams, and bladder and rectum as critical normal structures (the objective function consists of a weighted sum of four objectives, the probability of cell survival and a quadratic overdose penalty for the target, and one EUD objective each for rectum and bladder) the first two eigenvectors correspond to either mode of resolving the conflict of overdosing the bladder or underdosing the target at the caudal end of the bladder volume. These modes result because the field outline can only be changed in increments of the leaf width in this direction. The next eigenvector is tied to a second volume of conflict, the overlap of the rectum with the PTV. The mode of resolving the conflict is sparing, respectively, sacrificing the critical structure. Notice that the eigenvectors are orthogonal to each other, which explains the perturbation of the eigenvector differential fluence profile in the domain of the first volume of conflict. The following eigenvectors would then show penumbra sharpening modes at the rectum outline, hot-spot avoidance, penumbra sharpening at the tar-

get outline, compensation for the detrimental effects of more dominant modes and further less severe conflicts. However, as these conflicts and the corresponding modes of solving them are tied to the geometry and objectives of the optimization problem, they cannot be affected by the beam arrangement and build a common trait of all reasonable treatment plans.

We conjecture that for each IMRT optimization problem the structure of the subspace of high curvature is determined *a priori* by the geometry and dose objectives of subvolumes and the conflicts arising from these. Further, alternative beam setups, which afford dose distributions of comparable quality, employ similar modes of fluence modulation to resolve the conflicts and differ only in the degree of degeneracy of the solution fluence profile. This amounts to the conjecture of a maximum number of different eigenvalues which is independent of the beam setup.

This conjecture is of great practical significance. It implies that increasing the parameter space by finer coarse graining of fluence maps or additional beams may lead to better dose distributions, but only insofar as they afford more freedom to execute the possible modes of conflict resolution. In essence, the minimum parameter space (given by the choice of beam number, angles and granularity of the fluence modulation) for a given problem has to provide just enough degrees of freedom to generate the fluence profiles of the dominant eigenvectors. However, excess degrees of freedom can be used to introduce additional delivery constraints such as stipulated by static or dynamic MLC techniques without spoiling the quality of the dose distribution, as was shown in Ref. 9.

If the solution of the optimization problem is indeed determined by a small nondegenerate subspace, an optimization algorithm could use this to speed up convergence. For the conjugate gradient algorithm, it can be shown that the number of necessary iterations to convergence is proportional to the number of *different* eigenvalues of the Hessian matrix.<sup>12</sup> Since most eigenvalues are grouped in clusters and only very few are solitary, the number of different eigenvalues is even smaller than the number of nonvanishing eigenvalues. This property also holds approximately for nonlinear problems with nonconstant Hessian matrix. Further, it is possible to show that the algorithm makes the largest progress in the subspaces of great curvature first, so that it exhibits rapid initial convergence. Together with the above-mentioned conjecture, this means that a conjugate gradient algorithm finds the solution in a number of iterations which depends on the maximum number of eigenvalues of the given case, but not on the number of optimization parameters. This observation can be supported by the practical experience with a conjugate gradient IMRT optimization algorithm.<sup>14</sup> (In particular, all treatment plans of the example case converged in approximately 40 iterations).

The choice of algorithm has to regard the possibility of local minima of the objective function that are seriously inferior to the global minimum. The results of this study imply that this problem is often overestimated for the IMRT setup. First, only dose–volume type restrictions are liable to pro-

duce local minima. Second, it is hard to envisage a situation which is both highly degenerate and has well-distinguished minima at the same time. Obviously, if such a minimum exists, the subspace of high curvature has to be spanned by profoundly different eigenvectors, implying that a different set of conflicts have to be resolved. Hence, from the above-mentioned conjecture we can infer that the basins of attraction to distinct sets of conflict resolution modes are well separated and that if local minima exist, the corresponding dose distributions differ markedly. However, even though local minima cannot be ruled out, taking advantage of the degeneracy by means of a conjugate gradient algorithm outweighs the theoretical advantage of stochastic algorithms such as simulated annealing to escape deep local minima. If additional safety is an objective, multiple optimization runs with a conjugate gradient algorithm, using randomly perturbed solutions of previous runs as starting points, should induce sufficient confidence in the global nature of a minimizer.

#### IV. DISCUSSION

The investigation of the second-order curvature information of the IMRT optimization problem offers deep insights into the mechanisms that drive the solution. The analysis of the subspaces of great curvature (the eigenvectors of the Hessian matrix with great eigenvalues) leads to a “conflict resolution spectroscopy” which associates “lines” (eigenvalues) with volumes of conflicting dose objectives and their “modes” of solving the conflicts. It appears as if IMRT problems were generally driven by a small number of conflicts and a small number of solution strategies. This makes it plausible to assume that all good treatment plans for the same case have to share a minimum set of modes of conflict resolution.

Two conclusions may be drawn from this assumption. The first, pertaining to the choice of beam incidences and the number of beams, implies that any beam which does increase the number of conflict resolution modes of a given set of beam incidences improves the dose distribution. The converse, that beam incidences which do not enable new modes of conflict resolution are redundant, is shown in Fig. 2 where the spectra of beam arrangements of 3, 5, and 7 beams only differ in the dimension of the zero-eigenspace. Thus, additional beams, in particular noncoplanar beams, will only be beneficial if they allow new modes of conflict resolution. This may not be given if the conflict is the finite width of the penumbra as in the first two modes of Fig. 3, but can be the case if the conflict is organ sparing as in the third mode of Fig. 3.

The second conclusion pertains to IMRT delivery with static MLC techniques. One approach to IMRT starts from predefined beam shapes and determines the weights of these beam segments. If the above-given assumption holds, starting with a set of segments that derive from the modes of conflict resolution should result in a sufficient minimum set of segments. However, these modes cannot be guessed from the geometry of the patient alone as they also include con-



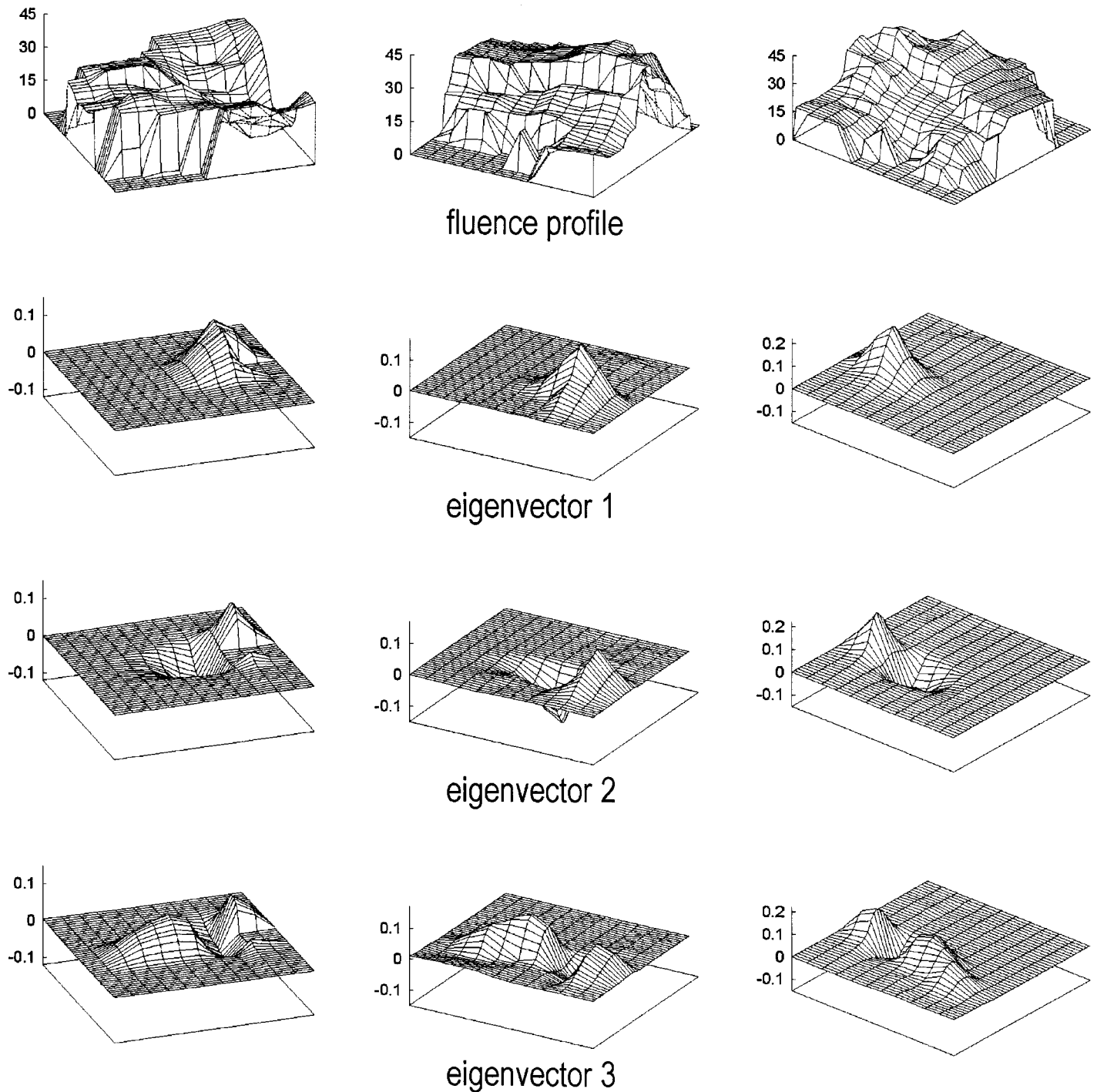


FIG. 3. The fluence maps for a three beam prostate treatment together with the eigenvectors belonging to the three greatest eigenvalues. Their corresponding modes of conflict resolution are field expansion (second row), penumbra sharpening (third row), and volume sparing (fourth row). The contour of the rectum can be distinguished in both the fluence profiles and the third eigenvector. The conflict governing the first two eigenvectors is located at the intersection of target, bladder and rectum in the projection planes perpendicular to the beams.

flicts that arise from the dose distributions of more dominant modes. This implies that the so-called “forward” approach needs elements of “inverse” planning in the form of segment shape optimization.<sup>15</sup> On the other hand, starting with a finely coarse-grained grid of fluence elements leads to a high degree of degeneracy of the solution which could result in “noisy” fluence profiles and large numbers of MLC beam segments if no countermeasures are taken. For either

method, above-mentioned conjecture results in the statement that the number of necessary beam segments is roughly proportional to the number of modes and should therefore be constant for any given reasonable beam setup. If the number of beams is increased, only subsets of the beams will partake in the modulations of each mode.

Although intuitively accessible, the conjecture of *a priori* conflicts and modes of their solution is hard to prove. How-



ever, the formalism of Eqs. (1) and (3) is general enough to apply to the majority of published IMRT algorithms and can also accommodate biological objectives,<sup>6</sup> so that the Hessian and its eigenvectors can give interesting insights into the numerical solution of IMRT treatment planning problems and allow one to validate the mathematics against intuition. The Hessian is probably too expensive to compute to be used in a routine manner, but investigation of second-order information is a valuable development tool.

## ACKNOWLEDGMENT

This work was supported by DFG Grant No. Nu 33/7-1.

<sup>a)</sup>Electronic mail: msalber@med.uni-tuebingen.edu

<sup>1</sup>S. Webb, *The Physics of Conformal Radiotherapy: Advances in Technology*, Medical Science Series (IOP, Bristol, 1997).

<sup>2</sup>S. Webb, *Intensity-Modulated Radiation Therapy*, Medical Science Series (IOP, Bristol, 2000).

<sup>3</sup>A. Niemierko, "A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD) (abstract)," *Med. Phys.* **26**, 1100 (1999).

<sup>4</sup>M. S. Bazarra, H. D. Sherali, and C. M. Shetty, *Nonlinear Programming* (Wiley, New York, 1983).

<sup>5</sup>J. O. Deasy, "Multiple local minima in radiotherapy optimization problems with dose-volume constraints," *Med. Phys.* **24**, 1157–1161 (1997).

<sup>6</sup>M. Alber and F. Nüsslin, "An objective function for radiation treatment

optimization based on local biological measures," *Phys. Med. Biol.* **44**, 479–493 (1999).

<sup>7</sup>S. Webb, D. J. Convery, and P. M. Evans, "Inverse planning with constraints to generate smoothed intensity-modulated beams," *Phys. Med. Biol.* **43**, 2785–2794 (1998).

<sup>8</sup>M. Alber and F. Nüsslin, "Intensity modulated photon beams subject to a minimal surface smoothing constraint," *Phys. Med. Biol.* **45**, N49–N52 (2000).

<sup>9</sup>M. Alber and F. Nüsslin, "Optimization of intensity modulated radiotherapy under constraints for static and dynamic MLC delivery," *Phys. Med. Biol.* **46**, 3229–3239 (2001).

<sup>10</sup>R. Mohan, M. Arnfield, S. Tong, Q. Wu, and J. Siebers, "The impact of fluctuations in intensity patterns on the number of monitor units and the quality and accuracy of intensity modulated radiotherapy," *Med. Phys.* **27**, 1226–1237 (2000).

<sup>11</sup>S. V. Spirou, N. Fournier-Bidoz, J. Yang, C.-S. Chui, and C. C. Ling, "Smoothing intensity-modulated beam profiles to improve the efficiency of delivery," *Med. Phys.* **28**, 2105–2112 (2001).

<sup>12</sup>J. Nocedal and S. J. Wright, *Numerical Optimization* (Springer, New York, 1999).

<sup>13</sup>W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, and B. P. Flannery, *Numerical Recipes in C* (Cambridge University Press, Cambridge 1994).

<sup>14</sup>M. Alber, M. Birkner, W. Laub and F. Nüsslin. "Hyperion: An integrated IMRT planning tool," in *Proceedings of the XIII International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy*, edited by W. Schelge and T. Bortfeld (Springer, Heidelberg, 2000), pp. 46–48.

<sup>15</sup>W. De Gersem, F. Claus, C. De Wagter, B. Van Duyse, and W. De Neve, "Leaf position optimization for step-and-shoot IMRT," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol., Phys.* **51**, 1371–1388 (2001).

# Anhang B

## Non-coplanar beam direction optimization for intensity modulated radiotherapy

*eingereicht in Physics in Medicine and Biology*

# Non-coplanar beam direction optimization for intensity modulated radiotherapy

G. Meedt <sup>\*</sup>, M. Alber <sup>§</sup>, F. Nüsslin

Department of Medical Physics  
Universitätsklinikum Tübingen,  
Hoppe-Seyler Strasse 3  
72076 Tübingen, Germany

**Abstract.** One of the main aspects of intensity modulated radiotherapy (IMRT) planning is the identification and avoidance of possible conflicts between healthy structure and the target volume (TV). The planner is given a great number of degrees of freedom when selecting incident beam angles and corresponding fluence profiles to achieve the clinical goal. Fluence profiles can be obtained by inverse planning methods and the remaining task lies in the choice of a suitable beam configuration.

The optimum solution cannot be predicted but usually a great number of equivalent beam arrangements exists. The beam direction optimization (BDO) algorithm described in this paper exploits this degeneracy. Corresponding to a given number of beams relevant orientations are arranged, while superfluous beams which merely increase the degeneracy can be identified.

Beam configurations are altered by adding and deleting beams. A fast exhaustive (up to 3500 non coplanar orientations) search finds beam directions improving a configuration. Redundant beams inside an arrangement can be identified by a fast criterion based on second order derivative information of the objective function. This offers means to iteratively substitute redundant beams from a configuration. Inferior stationary states can be evaded by building up more beams than the desired number of beams and the subsequent cancellation of superfluous beams. The significance of BDO is examined in a coplanar and a non coplanar test case.

Submitted to: *Phys. Med. Biol.*

## 1. Introduction

During the last years there has been a continuous interest in the development of inverse planning algorithms for intensity modulated radiotherapy. These tools are designed to determine fluence profiles for a given configuration of beams in order to achieve simultaneously the goal of shaping high dose regions to the target volume (TV) while

\* First and second author contributed equally to this manuscript

§ author to whom correspondence should be addressed: msalber@med.uni-tuebingen.de

avoiding organs at risk (OARs). The physics of dose deposition in the patient volume usually does not allow to achieve the desired dose distributions. Hence, optimization methods have been devised which utilize an objective function ( $F$ ) which translates the clinical trade-off strategies with respect to the TVs as well as the OARs into mathematical terms. The optimum fluence profile  $\Phi^*$  obtains as the minimize of  $F$

$$\Phi^* = \arg \min_{\Phi} (F(D(\Phi))), \quad (1)$$

where the dose distribution ( $D(\Phi) = T\Phi$ ) is a function of the fluence profiles  $\Phi$  and the linear energy deposition operator  $T$ . The linear absorption operator  $T$  describes the energy absorption per mass and fluence unit in the patient volume. The parameter space of the fluence optimization can be reduced to  $(\phi_i)_{i=1,\dots,N} \in \mathbb{R}_0^N$  if there exists a decomposition of  $\Phi$  into a fluence base  $\eta_i, i = 1, \dots, N$ , such that  $\Phi = \sum_{i=1}^N \phi_i \eta_i$ . The  $\phi_i$  are the weights of the fluence elements  $\eta_i$ . In many cases, a high number of fluence weightprofiles  $(\phi)_{i=1,\dots,N}$  can be found which are equivalent to the optimum  $(\phi)_{i=1,\dots,N}^*$  with respect to the objective function  $F$  (Alber *et al* 2002). In the following this is referred to as degeneracy of the fluence optimization. Because of this degeneracy, the question arises if any reasonable arrangement of beams, e.g. a great number of evenly spaced coplanar beam directions, will always be degenerate to the global optimum (Bortfeld & Schlegel 1993, Stein *et al.*,1997). From a different point of view, the high degeneracy could be exploited to find a smaller number of well chosen (non-coplanar) beams to reach similar (or superior) dose distributions.

This can be analysed only by including the degrees of freedom of gantry ( $\gamma$ ) and table ( $\vartheta$ ) angles into the planning process. While there are a wide range of fluence optimization engines, the combination with beam direction optimization algorithms has rarely been addressed. Two main reasons can be stated. Determining an optimum configuration of fluence optimized beams chosen from the set of all possible directions results in a very large phase space  $(\gamma, \vartheta, u, v) \rightarrow \Phi$ . Every direction defined by the solid angle  $\Omega = (\gamma, \vartheta)$  corresponds to a unique set of fluence elements whose superposition spans the fluence profile with the field coordinates  $(u, v)$ .

Changes within a beam configuration lead to a different set of fluence elements and thus to a different optimum dose distribution. Hence, the optimum fluence weight profile of each beam is strongly coupled to all fluence profiles of the given beam-configuration.

An objective function depending on discrete gantry and table angles assumes multiple local minima and thus poses problems to algorithms. Often stochastic methods like simulated annealing are utilized which are suited to escape local minima (Bortfeld & Schlegel 1993) or exhaustive search methods are used (Söderström & Brahme 1993, 1995, Rowbottom *et al.* 1999, Pugachev *et al.*, 2001)

Approaches to automatized optimization of beam directions usually include brute force sampling of the search space. Depending on the coarseness of discretisation in terms of beam angles (particularly considering non-coplanar configurations) this can extend to a large number of beam configurations. To evaluate each beam arrangement

an optimization of fluence profiles has to be processed which can lead to high overall computation times. Decoupling the optimization of beam angles from fluence profiles was suggested (Pugachev *et al.*, 2000). Fluence profiles are then calculated up-front, e.g. by use of filtered backprojection methods and included as a measure of potential of single beam orientations. This approach neglects the interaction between fluence elements of different beam directions in the fluence optimization process.

A human planner is bound to optimize beam arrangements by experience or intuition. Geometrical aspects of the volumes of interest may offer information about excluding or selecting certain orientations from the search space. The intuitive potential of beam directions is captured by detecting “paths of least resistance” (Gokhale & Hussein 1993) within the patient volume. In the following development, this concept is formalized with respect to the objective function  $F$  of a given dose distribution. It is crucial to include the individual dose prescription to the TVs relative to constraints to OARs into the process of selecting beam directions. Often the tolerance dose of some OARs has to be exploited in order to achieve the prescribed dose to the target and it is not predictable which OAR and to which extent. Furthermore, it is not known up-front which fluence modulated beam can spare an OAR or how its acceptable tolerance dose is apportioned between the beams. To extend the concept of “path of least resistance” by the element of dose prescription, it is necessary to describe *the geometry of the objective function* of a given dose distribution rather than the patient geometry or the geometry of the dose distribution alone.

To achieve this, an objective density  $f(D(\vec{x}))$  corresponding to each voxel  $\vec{x}$  of the volume of interest (Alber 1999, 2002) is defined such that:

$$F(D(\Phi)) = \int_V f(D(\vec{x})) dx^3 \quad (2)$$

Notice, that on OARs,  $f$  is a monotonously increasing function, while on TVs,  $f$  is a cup-convex function that assumes a minimum at the prescribed dose. The path of least resistance can be thus identified by small values of  $f(D(\vec{x}))$  along the track of a beam. Assume a fluence element  $\eta(\gamma, \vartheta)$  of some shape (e.g. circular) with its corresponding dose distribution  $T_\eta$  and its weight  $w$  for a given dose distribution  $D$ . Considering the derivative of the objective function with respect to the weight:

$$\frac{\partial F(D(\Phi + w\eta))}{\partial w} = \int \frac{\partial f(D(\vec{x}))}{\partial D(\vec{x})} T_\eta(\vec{x}) dx^3 \quad (3)$$

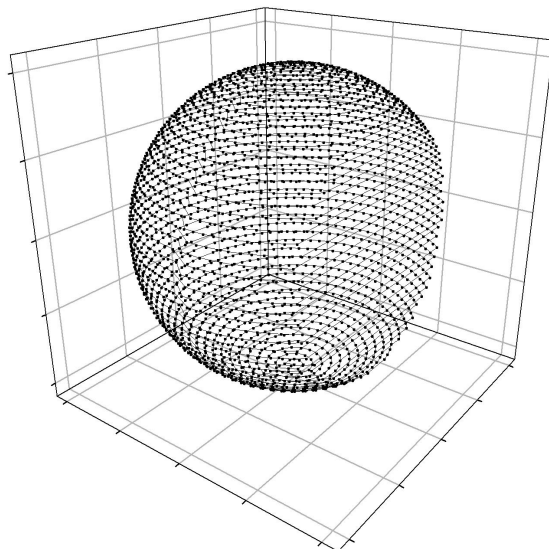
In this picture, the path of least resistance corresponds to the smallest value of derivative of the objective function with respect of the weight  $w$  of the probing fluence element  $\eta$ .

A path of high resistance marks the conflict between TVs and some tolerance dose of an OAR. A fluence optimization algorithm will face conflicts if certain constraints applied to OARs contradict the prescription given to the TVs. Notice that OARs in the direct beamline can cause conflicts as well as OARs adjacent to TVs due to finite penumbra width.

In this paper, we present an algorithm which arranges beam orientations due to their potential of resolving possible conflicts. A path of little resistance can be blocked if fluence elements from other directions increase the dose to OARs and consequentially the objective density locally. Likewise, a conflict that blocks a path can be caused by a hot spot in the TV. If no other beams impinging from another direction is able to find a path of little resistance to resolve the conflict, the fluence optimization cannot reach a better dose distribution. It follows, that any optimum dose distribution employs the maximum number of paths of little resistance available to resolve the conflict posed by the interplay of patient geometry and the physics of dose deposition. While some conflicts can be avoided by changing beam directions or allowing for a higher number of beams reducing the dose to the corresponding OARs, other conflicts may not be resolvable. These unavoidable conflicts will drive the fluence optimization as well as the eventual choice of beam directions.

## 2. Methods

The selection of a suitable and sufficient set of directions for intensity modulated beams is strictly not an optimization problem. The requirement for a “good” arrangement of beam directions only arises because in practice the number of beams is finite, so that the task becomes: find a set of beam directions that produces a dose distribution which cannot be improved with reasonable effort. As the dose optimization problem for



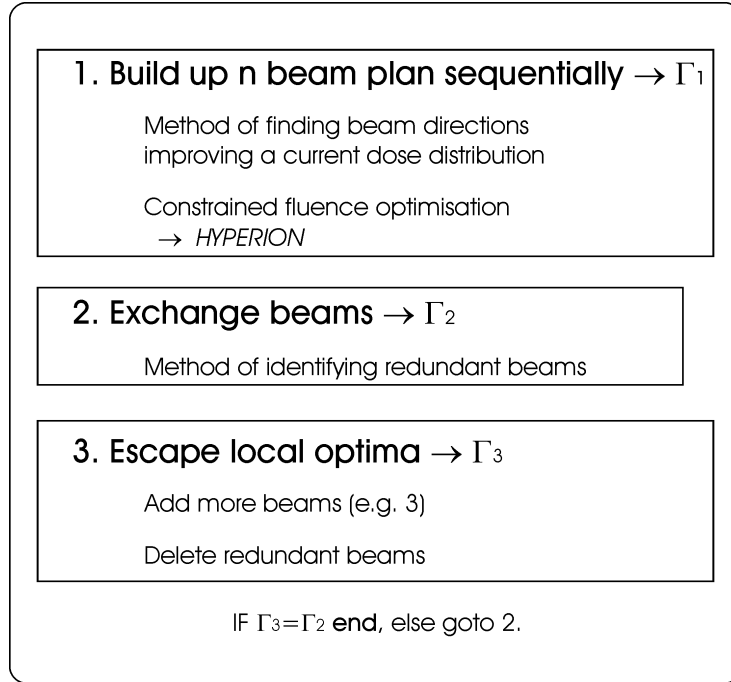
**Figure 1.** Search space  $\mathcal{S}_\Omega$  of the non-coplanar beam search. Every dot on the unit sphere denotes a candidate beam direction

IMRT is so greatly degenerate, one can require that beam directions be found whose

optimum dose distribution is equivalent with respect to the objective function to the global optimum. The search space for this task is enormous: A discretisation of the search space as in figure 1 allows approximately  $5 \cdot 10^{15}$  different configurations of 5 beam directions. Clearly, this means also that there is a large number of almost equivalent arrangements of a given number of beams, and the more beams are allowed, the easier it will be to find a sufficient configuration. Consequentially, the concept presented here comprises three elements: Construction of a configuration of beam directions  $\Gamma_1$ , evaluation of this configuration, and verification that it is not a local optimum. The initial beam configuration  $\Gamma_1 = \{\Omega_1, \dots, \Omega_n\}$  is achieved by building up  $n$  beams sequentially,  $n$  being the desired number of beams. This phase starts with one beam direction and iteratively adds a single new beam direction to the configuration. At each iteration, the phase space is searched for a beam that yields the greatest improvement of the current dose distribution according to the criterion of equation 3 followed by a fluence optimization. The search space for this task is still large but substantially smaller than finding all  $n$  orientations out of all possible directions simultaneously. Once a new beam direction has been found and integrated into  $\Gamma_1$  the fluence-profiles of all beams are optimized. This is performed by the in-house planning system Hyperion (Alber *et al.* 2000). Hyperion maximizes the equivalent uniform dose (EUD) to the TV while strictly obeying EUD constraints applied to the OARs and maximum dose constraints for the TVs. Based on the result of the fluence profile optimization, the new beam search can be executed again.

During the process of building up the initial configuration, a beam selected at the beginning can become ill-adapted or redundant. Although a beam is rarely completely redundant, its replacement can improve the configuration. A selection criterion for dispensable beams is described in the “delete worst” section. Once a beam has been identified and deleted, the fluence profiles of the residual beams have to be optimized again.

Beams are replaced until no further improvement is achieved or beams to be taken away had been found previously by the beam-search algorithm (Configuration  $\Gamma_2$ ). This state can be understood as convergence of the BDO process. In order to exclude that a stationary solution of low quality was found, more than one beam can be added simultaneously, followed by the cancellation of redundant beams, resulting in configuration  $\Gamma_3$ . If the arrangement  $\Gamma_3$  equals  $\Gamma_2$ , this configuration is assumed to be degenerate to the optimum solution. This configuration corresponds to a stationary state for which additional beams merely increase the degree of degeneracy of the solution space. In case  $\Gamma_2 \neq \Gamma_3$  beam replacement is performed again on  $\Gamma_3$ . ( $\Gamma_3 \rightarrow \Gamma_2$ )



**Figure 2.** Beam Direction Optimization Flowchart

### 2.1. Find new beam

The search space  $\mathcal{S}_\Omega$  of possible beam directions  $\Omega$  is defined by the discretisation of either gantry angle alone or the discretisation of solid angle (table, gantry) in the non-coplanar case. Directions are defined by approximately evenly spaced points on a unit sphere (Figure 1). Approximately 3500 non-coplanar beam orientations are checked each time during the beam search process. Table-gantry collisions are excluded.

Based on a given beam configuration of  $n$  beams from angles  $\{\Omega_1, \dots, \Omega_n\}$  with fluence profiles  $\Phi = \{\Phi_1, \dots, \Phi_n\}$ , a beam direction  $\Omega^*$  best capable of improving the set has to be found.

Imaginable as a brute force method is to check any possible direction  $\Omega$  by introducing it to the current configuration and performing a complete fluence profile optimization of all beams.

$$\Omega^* = \arg \min_{\Omega \in \mathcal{S}_\Omega} \left[ \min_{\{\Phi_i\}_{i=1, \dots, n} \cap \Phi(\Omega)} F(D(\Phi, \Phi(\Omega))) \right] \quad (4)$$

The orientation which leads to the smallest objective value can be identified as the optimum new direction with respect to the current configuration of beams.

This approach would respect the interdependence between optimum fluence profiles and beam directions, yet checking all directions within the search space takes an enormous amount of time (proportional to the coarseness of the beam angle discretisation). In order to accelerate the exhaustive search of equation 4, the



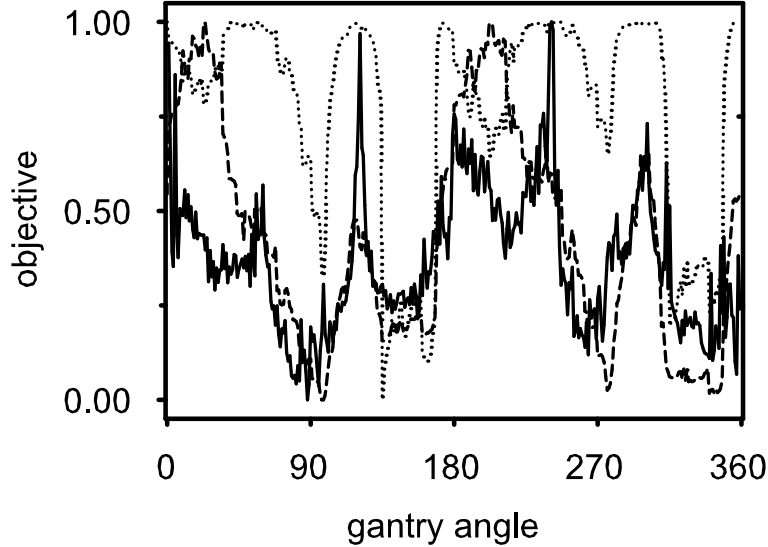
requirement of a full fluence optimization for all possible  $(n + 1)$  beam configurations has to be replaced with a substitute. Here, the intuitive concept of the “path of least resistance” can be brought to use. Usually, an optimum dose distribution of  $n$  intensity modulated beams can be expected to exploit the paths of little resistance accessible to it, and exhaust the tolerance of the irradiated OARs where necessary. Any significant improvement on this dose distribution can only be achieved if a beam direction can be found which avoids these areas in the patient where the normal tissue tolerance is not already depleted *and* which impinges on a relatively cold spot in the target volume. Turning back to equation 3, such a direction can be found if  $\eta(\gamma, \vartheta, \vec{z})$  is a representative fluence distribution (e.g. a small circular field) and  $T_\eta$  its corresponding dose distribution, which aims from angle  $(\gamma, \vartheta)$  at the centre of the cold spot  $\vec{z}$ . The respective cold spot can be detected by identifying the maximum integral of equation 2 with regard to the volume of a sphere with the dimension of the probing beamlet for each centre  $\vec{z}$  within the TV. Hence, a substitute to equation 4 can be found as:

$$\Omega^* = \arg \min_{\Omega \in \mathcal{S}_\Omega} [\min_{w \geq 0} F(D(\Phi^*) + wT_{\eta(\Omega)})] \quad (5)$$

This “reduced” optimization can be performed within 0.2 to 0.5 seconds for each direction including computation of  $T_\eta$  and approximates the “brute force” evaluation (Equation 4) of a huge search space within reasonable times. Alternatively, neglecting higher orders of  $F$ , the potential of a new beam direction can be calculated by the first derivative of the objective function with respect to the weight of the probing beam.

$$\Omega^* = \arg \min_{\Omega \in \mathcal{S}_\Omega} \left( \frac{\partial F(D^*, wT_{\eta(\Omega)})}{\partial w} \Big|_{w=0} \right) \quad (6)$$

Notice, that this derivative will be negative for the most promising beam. OARs within the beamline contributes a positive term to the integral equation 3 while TVs add negative contributions. Positive or zero “probing derivatives” thus display poor potential for new beam directions. At contrast, negative derivatives indicate a higher potential of candidate beam directions. Hence the minimum “probing derivative” for all possible directions within the search space characterizes the optimum new beam direction. In figure 3, the findings for the three methods concerning an example head & neck case after fluence optimization of three equispaced coplanar beams are compared. Notice the analogous behaviour of all curves. The minima found by the brute force method can be well detected by the optimization of the weight of the probing beam relative to the dose distribution of the three fluence optimized beams. Testing beam directions by calculating the “probing derivative” reproduces the results of the brute force method closely.



**Figure 3.** Results of the beam search of a sample head & neck case after optimizing fluence profiles of three coplanar equispaced beams (0, 120, 240 degrees gantry angle) - solid line - brute force, dotted line - optimization of the probing beam within given dose distribution, dashed line - “probing derivative”.

## 2.2. Find worst beam

The iterative growth of the beam configuration can reduce the relative importance of directions selected early. The role of these beams (i.e. filling a “path of little resistance”) may have been taken by other beams, or the high degeneracy may make them redundant so that their elimination can be compensated for by the remaining configuration. In the following we propose a selection criterion for the least important beam which is based on a measure of degeneracy of the objective function. The brute force method of quantifying the relative importance of a beam in the sense that the elimination of the least important beam causes the smallest deterioration of the objective function is to run a fluence profile optimization for all  $(n-1)$  beam subconfigurations of the current  $n$  beam configuration.

$$\Gamma = \{\Omega_1, \dots, \Omega_n\}$$

$$\Omega_{red} = \arg \min_{\Omega_i \in \Gamma} \left[ \min_{\Phi(\Gamma \setminus \Omega_i)} F(D(\Phi)) \right] \quad (7)$$

The beam  $(\Omega_{red})$  whose cancellation leads to the smallest change of the objective function value represents the beam which is best compensated for by the remaining beams. When regarding an  $n$ -beam plan this method results in  $n$  fluence optimizations at this stage of the BDO, which can be quite time consuming.

The degeneracy of the solution space can be related to the curvature of the objective function around the minimum. It has been shown that the objective function is flat in

the vast majority of directions, indicating that a perturbation of the fluence profile in these directions will not affect the objective function value (Alber *et al.* 2002). The set of all directions in which the objective function is flat shall be called “zero-curvature-space” (ZCS). If a beam lies entirely in the ZCS, its elimination will not greatly affect the quality of the dose distribution. The criterion described below quantifies the component of a fluence profile  $\Phi_k$  which does not lie in the ZCS. Let  $H_{ij}$  be the curvature tensor (the Hessian matrix) of  $F$  at the optimum.

$$H_{ij} = \frac{\partial^2 F}{\partial \phi_i \partial \phi_j}, \quad \Phi = (\phi_1, \dots, \phi_N) \quad (8)$$

Let  $\Phi_k$  be the fluence weight profile of beam  $\Omega_k$  and let  $V_k, Z_k$  be a decomposition of  $\Phi_k$  such that  $Z_k \in ZCS$ ,  $V_k \in \mathbb{R}^N \setminus ZCS$ .

We define as quantity of interest the curvature weighted norm of  $V_k$ :

$$\begin{aligned} & V_k^T H V_k = \\ & (V_k^T + Z_k^T) H (V_k + Z_k) = \\ & \Phi_k^T H \Phi_k = \\ & \frac{\partial^2 F(D(\Phi + \epsilon \Phi_k))}{\partial \epsilon^2}, \quad \epsilon \in \mathbb{R} \end{aligned} \quad (9)$$

bearing in mind that by definition  $Z_k^T H = H Z_k = 0$ . Hence we define the substitute beam deletion criterion as:

$$\Omega_{red} = \arg \min_{\Omega_k \in \Gamma} \left\{ \frac{\partial^2 F(D(\Phi + \epsilon \Phi_k))}{\partial \epsilon^2} \right\} \quad (10)$$

### 3. Results

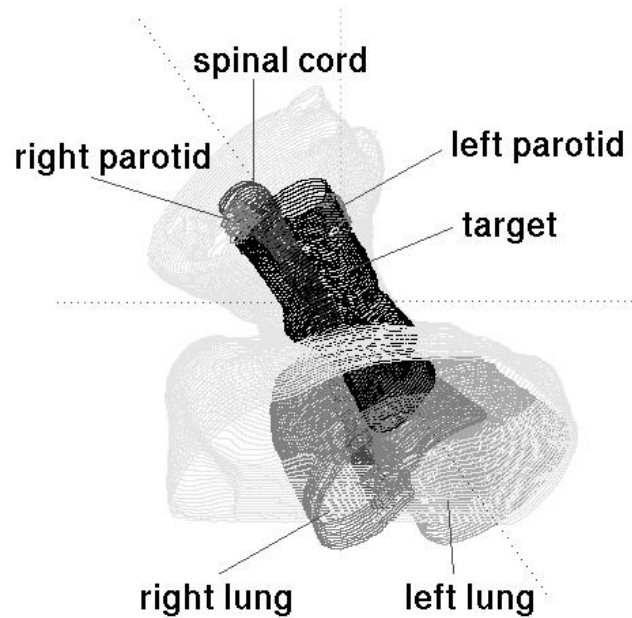
#### 3.1. Coplanar Beam Direction Optimization

When considering an elongated symmetry of the patient- or the TV- geometry, coplanar configurations can be expected to be sufficient to reach optimum dose distributions. The coplanar test case is a carcinoma of the larynx with suspected microscopic disease in the lymph nodes of the cervix and upper mediastinum. The TV overlaps with the left and right lung while being in close vicinity to the spinal cord. It extends into the head where it lies adjacent to the left and right parotid gland (Figure 4).

A 6 and 7 beam BDO plan is compared to a nine field coplanar manually beam optimized configuration and a 15 field equispaced coplanar arrangement, which is often considered as a good standard setting.

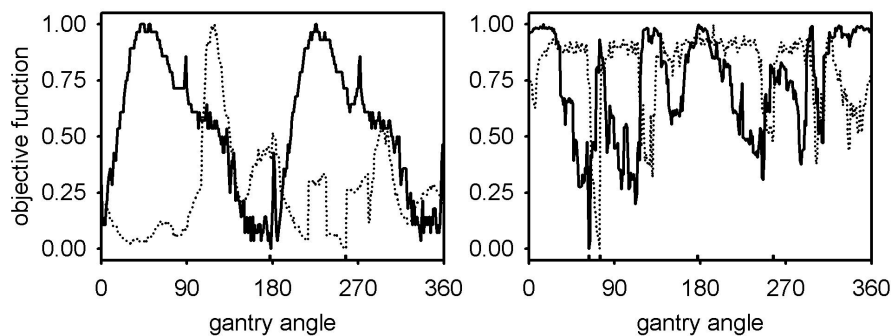
Figure 5 shows normalized plots of the objective-functions during the search of new beams. 360 coplanar beam orientations are examined during each beam search of the BDO. The direction leading to the smallest value of the objective function is identified as the optimum new direction.

The plots are taken during the first stage of the BDO process when the initial beam configuration is built up sequentially. The first beam search is based on no previous



**Figure 4.** coplanar testcase

dose distribution. Two apparent minima of the objective function (about 340, 180 degrees respectively) are discernible. The second beam search takes into account the dose distribution achieved after fluence optimization of the first found beam (gantry set at 178 degrees). It leads to a manifold of local minima which are no longer predictable when considering the first beam search alone. Regarding the graphs of the objective function for the 3rd and the 4th beam search a similar situation becomes apparent. Beam directions regarded as “good” orientations during the beam search after selection of two beams can lose any potential in the search for the 4th beam. Furthermore,

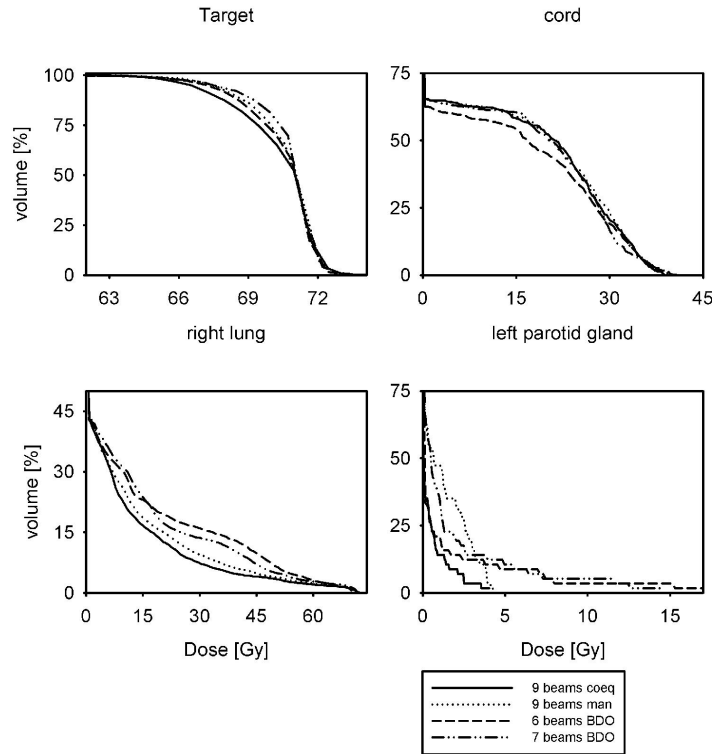


**Figure 5.** coplanar beam search: 1st (solid) and 2nd (dotted) - left , 3rd (solid) and 4th (dotted) - right

**Table 1.** Setting of constraints - prescriptions and results. The spinal cord is considered as a serially organized organ with an EUD constraint set to 32 Gy. The right lung is treated as a parallel organ. 25 % of the organs volume may receive more than 24 Gy.

dose constraint	spinal cord serial EUD[Gy]	left parotid parallel [%] 15 Gy	right lung parallel [%] 24 Gy	prescription TV: EUD [Gy]
	32.0	15	25.0	70.0
BDO 6 beams	31.8	3.1	21.0	70.0
BDO 7 beams	31.9	3.2	19.5	70.3
15 beam coeq	31.9	0.2	15.7	70.3
9 beams man.	31.9	0.8	15.4	70.2

beam directions previously perceived as “poor” can gain potential in later stages. The interdependence of fluence profiles and beam directions prevents any prediction of the eventual usefulness of beams when building up the initial configuration.



**Figure 6.** Dose Volume Histograms of the coplanar BDO-plans, the manually optimized plan and the evenly distributed 15 beam plan.

Some of the eventual beam directions arranged by the BDO-algorithm are similar to the directions chosen for the manually optimized plan (Table 2). However, the number and direction of similar directions are dependent on the number of beams one is willing

**Table 2.** Manual choice of gantry orientations - BDO. Diagonally opposed beam directions are put in brackets.

9 man	0	32	75	135	160	200	225	285	328					
6 BDO	(178)		74	109		205	226		323					
7 BDO	359		79	89	137	201	227	263						
8 BDO	(178)	(211)	63	74		188	226	285	321					
15 coeq	0	(216)	(240)	72	(264)	(288)	(312)	(340)	192	(24)	(48)	264	288	(144)

to accept. This suggests that a certain set of candidate beam directions exists which represent all paths of little resistance. The BDO algorithm picks beam directions from this set which are most suitable subject to the desired number of beams. While a 6 beam BDO plan results in 4 beam orientations (5 if counting diagonally opposed beams) analogous to the manually optimized plan, the 7 beam plan lead to 5 similar beam directions. Optimizing 8 beam directions reproduces 4 (6, respectively) orientations of the manually chosen plan. The 160 degree gantry angle which appeared good by intuition was not selected by the BDO algorithm for any plan.

All different beam configurations could achieve the clinical dose prescription to the target volume (Table 1). The constrained optimization demands that all constraints are obeyed. The objective function is only effective if the dose load on an OAR reaches the applied constraint. In this view all plans are equivalent with respect to the employed constraints. Yet, more beams will stress OARs less since the dose load is apportioned between the single beams. Hence, the 15 beam coplanar equispaced plan spares OARs further. The DVHs (Figure 6) of the 6 beam BDO plan and the nine beam manually chosen plan displays the equality of both plans. The 7 beam BDO plan could reach a higher dose conformity to the target volume. The equispaced plan showed inferior results to all other plans in terms of target coverage. This could be due to the fact that only 5 beams of the 15 beam plan are in the union set of beam orientations picked the by BDO-plans. An even greater number of equispaced beam directions would be necessary to cover all available paths of least resistance.

3.2. Non-coplanar Beam Direction Optimization

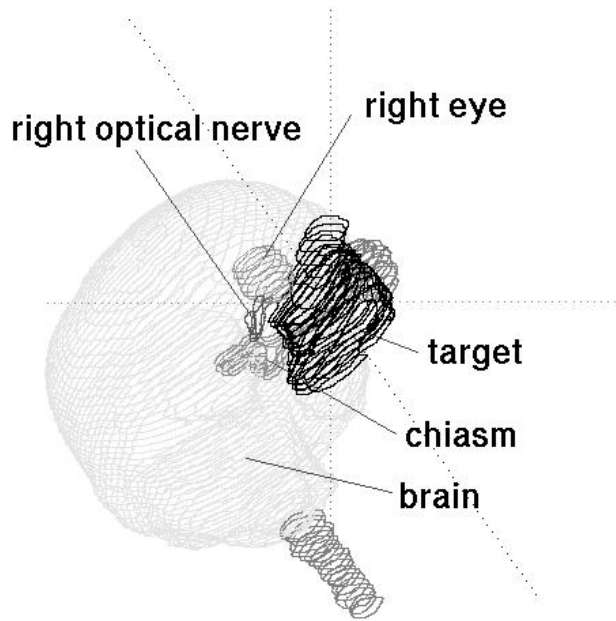


Figure 7. non-coplanar testcase

Non-coplanar BDO was tested by planning a carcinoma of the paranasal sinuses. Here the TV is completely surrounded by critical structures like optical nerves, the chiasm, the brain and the eyes (Figure 7).

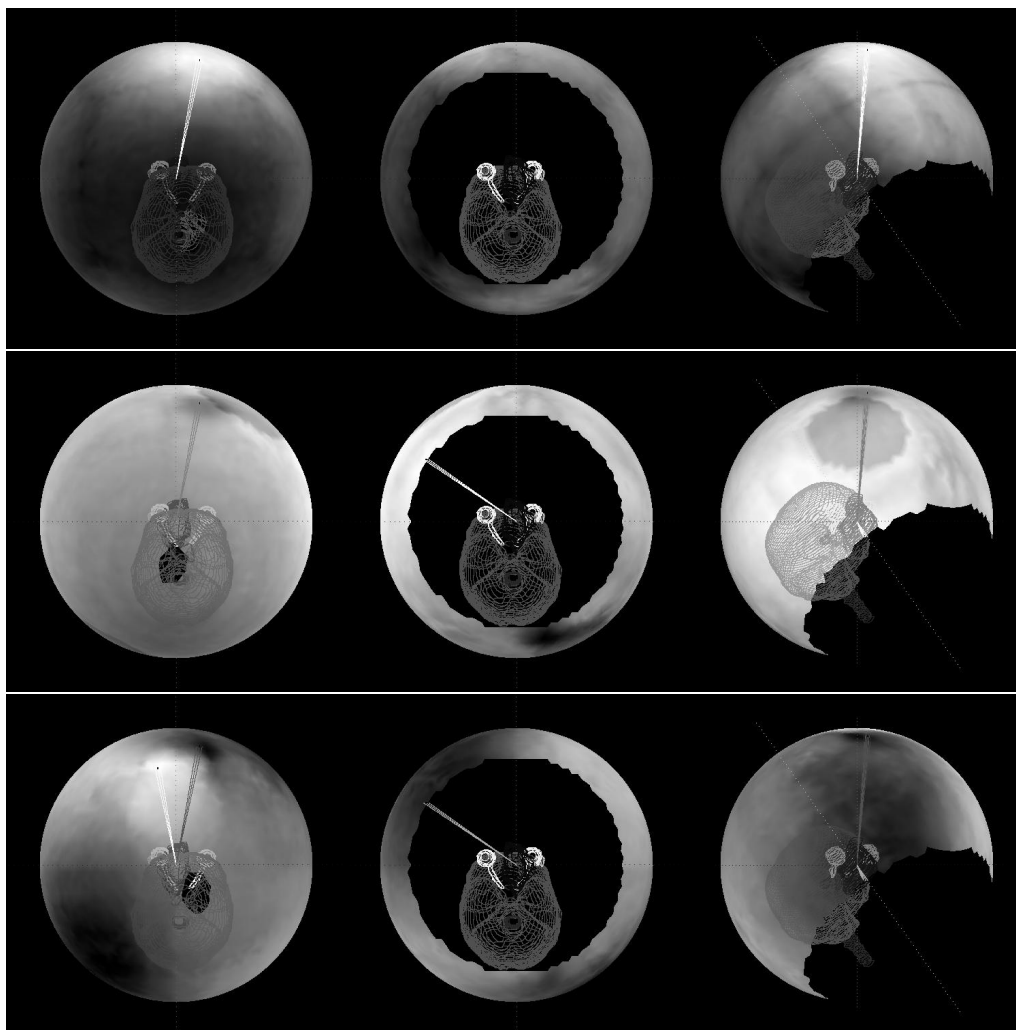
The significance of BDO is strongly linked to the level of degeneracy of the IMRT-problem. If moderate constraints are set, a large number of beam configurations will achieve a dose distribution similar or equivalent to the optimum. This can lead to the condition when coplanar equispaced beam directions are sufficient.

Adding a beam to a certain arrangement will merely increase the degree of degeneracy and increase the ZCS. An improvement of the configuration is then no longer possible by increasing the number of beams. This is equivalent to the situation when  $\Gamma_3 = \Gamma_2$  during the BDO process.

To the contrary, the degree of degeneracy will decrease if a smaller number of beams is concerned or constraints are set more stringent. In these cases, the manual choice of beam directions becomes difficult and runs the risk of failure of intuition.

The BDO algorithm is tested in the non-coplanar case for different settings of constraints applied to the OARs. For each setting, various numbers of beams are optimized to find the degeneracy threshold. While the first setting of constraints is moderate, the second stresses the sparing of the contralateral optical nerve. The third set of constraints emphasizes the protection of the brain and the chiasm. A complete

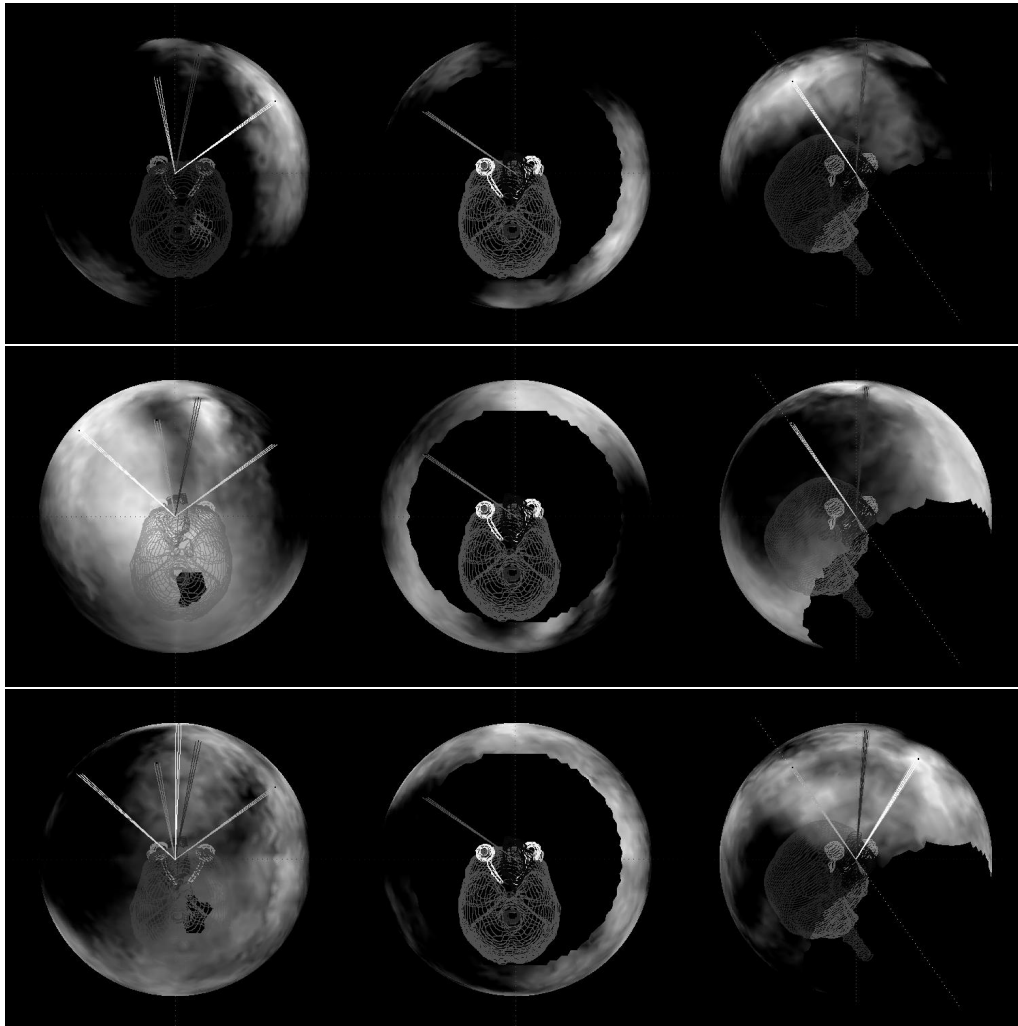
BDO was performed in 3 to 6 hours. The obtained non-coplanar beam arrangements are compared to a manually optimized non-coplanar 6 beam respectively a 15 beam coplanar equispaced configuration. The manually selected beam configuration was used for all sets of constraints. Figure 8 and 9 display the results of the beam-search when



**Figure 8.** *Building up the initial  $n$  beam plan. Black areas correspond to directions displaying poor potential of improving the previous beam configuration. White regions represent orientations with higher potential of improving a plan. The topmost picture shows the first beam search based on no former dose distribution. The middle picture displays the potential of beam orientations based on the dose distribution of the first found fluence optimized beam. The distribution of potential is shown in the lowest row for the search of the 3rd beam.*

building up the initial configuration. Beams were sought subject to the dose distribution of the previously fluence optimized beams. Black areas on the unit sphere correspond to directions encountering a great “probing-derivative”. These directions display poor potential of improving the configuration. The white regions of the unit sphere mark





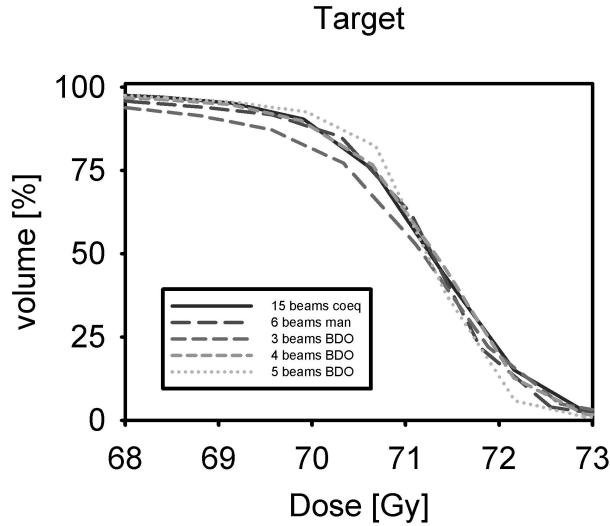
**Figure 9.** Building up the initial  $n$  beam plan. Based on the previous dose distribution improving beam orientations are sought for the 4th, 5th and 6th beam.

orientations with a small “probing derivative” corresponding to directions with high potential. Beam directions already set are indicated by grey lines within the plots. The optimum new beam found by the algorithm can be detected inside the white region on the search sphere marked by a white line. Beam directions previously inserted result in black regions on the unit sphere, as should be expected. Nonetheless, the beam configuration achieved after sequential build up can not be predicted by the findings of any single beam-search alone.

*3.2.1. 1st setting of constraints* The coplanar and the manually direction optimized beam arrangement are compared to a three, four and five BDO arrangement. All beam configurations could reach the clinically prescribed EUD dose to the TV (Table 3). However, the 5 beam BDO plan shows the most uniform dose concerning the TV

**Table 3.** 1st setting of constraints - prescriptions and results.

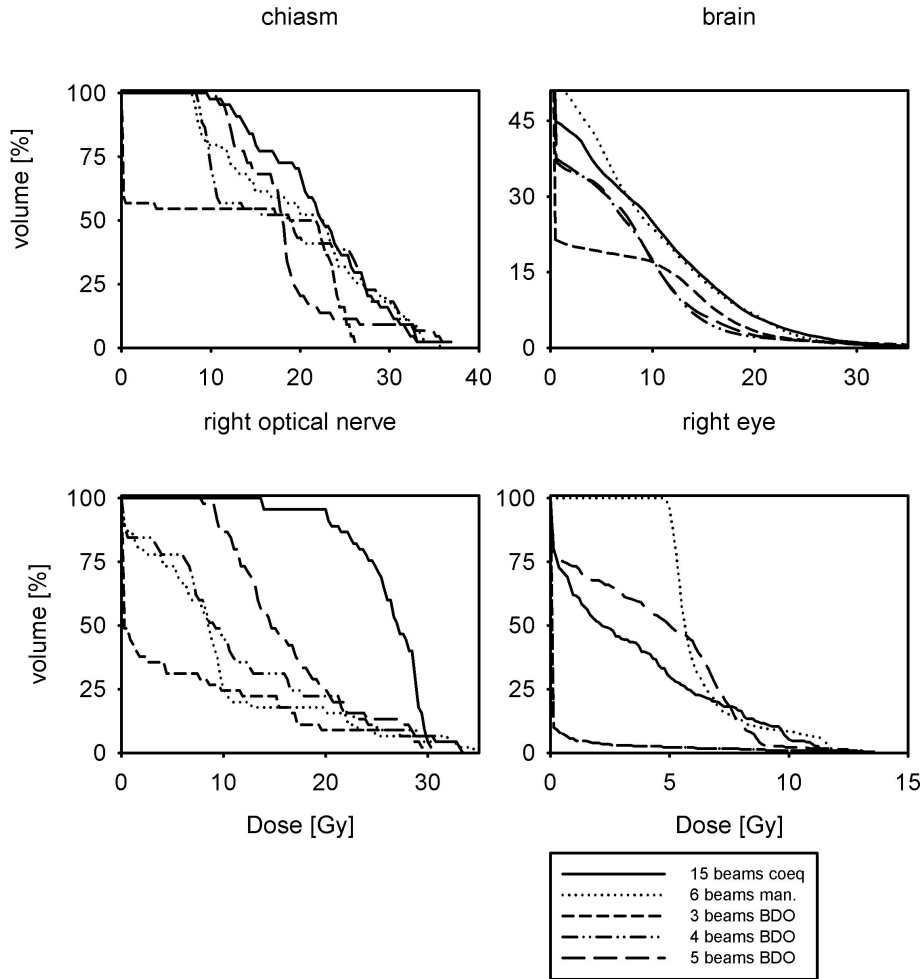
dose constraint	brain	chiasm	r.o.n.	right eye	prescription TV: EUD [Gy]
EUD [Gy] serial	24.0	28.0	28.0	10.0	70.2
BDO 3 beams	24.0	22.7	24.8	10.0	70.2
BDO 4 beams	23.8	27.7	27.7	9.9	70.8
BDO 5 beams	22.8	28.0	27.6	10.0	71.0
15 beam coeq	23.6	27.9	28.0	9.4	71.0
6 beams man.	24.0	28.0	28.0	10.0	70.8

**Figure 10.** Dose Volume Histograms of the TV - non coplanar test case.

(Figure 10). The 4 beam BDO plan is able to reach the same uniformity as the manually optimized 6 beam non-coplanar plan and the 15 beams equispaced coplanar configuration.

Beam directions of the manually optimized plan were chosen to avoid the optical nerves and the right eye. The 3 beam BDO-plan has to avoid inherently directions passing through the right optical nerve as can be seen in the corresponding DVHs. Any of the three beams aiming at this OAR would be blocked during the process of fluence profile optimization. The BDO is able to find other directions facing OARs with less stringent constraints.

While the 3 beams BDO plan displays the least stress on the chiasm and the right optical nerve, the conflicts emerging from other constraints are inhibiting further dose to the TV. The 4 beam and the 5 beam BDO plan can apportion the dose load to the different OARs in a more efficient way resulting in a higher uniformity of dose in the TV.

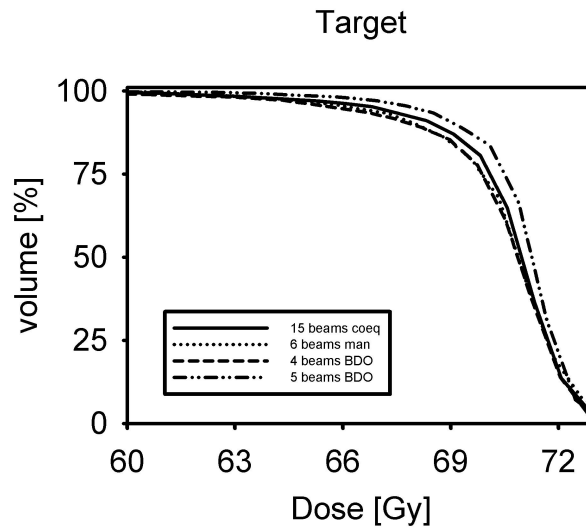


**Figure 11.** Non coplanar testcase: Dose Volume Histograms of the relevant OARs. 1st set of constraints.

**Table 4.** 2nd setting of constraints - prescriptions and results.

dose constraint	brain	chiasm	r.o.n.	right eye	prescription TV: EUD [Gy]
EUD [Gy] serial	20.0	20.0	10.0	10.0	70.2
BDO 4 beams	20.0	19.9	10.0	10.0	69.4
BDO 5 beams	20.0	19.9	10.0	9.9	70.5
15 beam coeq	19.8	19.9	9.9	9.9	69.8
6 beams man.	20.0	19.9	9.9	10.0	69.7

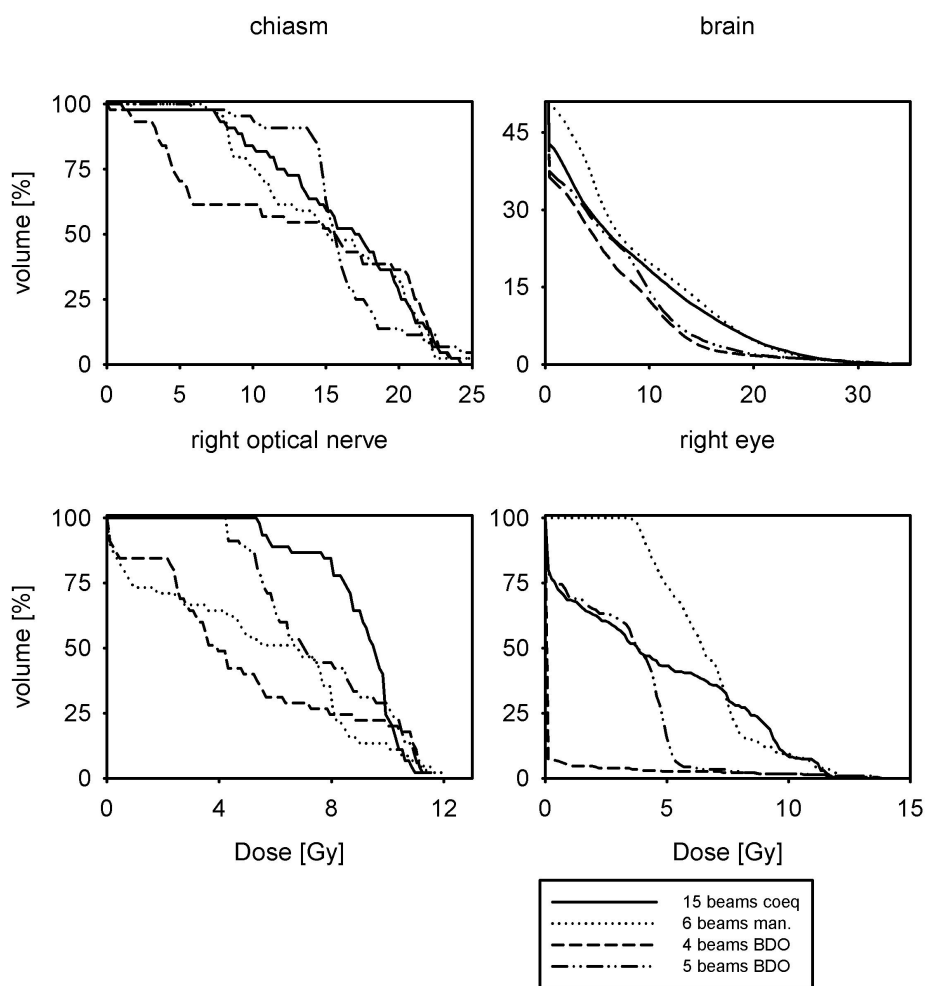
*3.2.2. 2nd setting of constraints* When engaging more stringent constraints a similar picture becomes apparent. For this setting only the 5 beam BDO plan is able to reach the clinical prescription to the TV (Table 4). The 15 beam coplanar and the manually chosen beams fail to achieve the clinical goal.



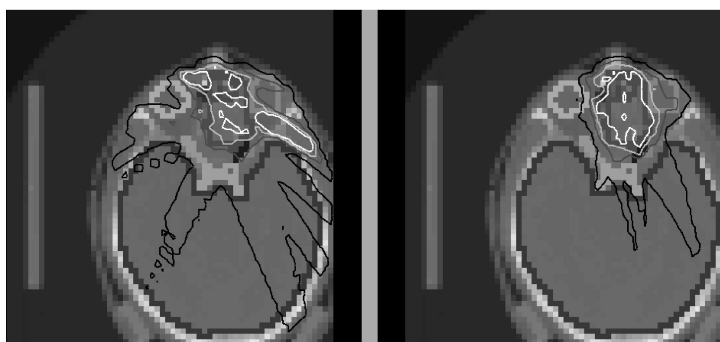
**Figure 12.** Dose Volume Histograms of the TV.

The coplanar beam configuration is bound to use the tolerance dose of all OARs to place dose in the TV. Further tightening of the applied constraints will lead to severe cold spots within the TV.

The 5 beam BDO plan can reach the clinical target by splitting the dose load between all constrained OARs. The 4 beam BDO-plan possesses fewer degrees of freedom and fails to achieve the prescription dose for the TV. Optimizing more than 5 beams will not improve the arrangement significantly. The degeneracy level of this setting is reached with the employment of 5 beams.



**Figure 13.** Dose Volume Histograms of the relevant OARs. 2nd set of constraints.



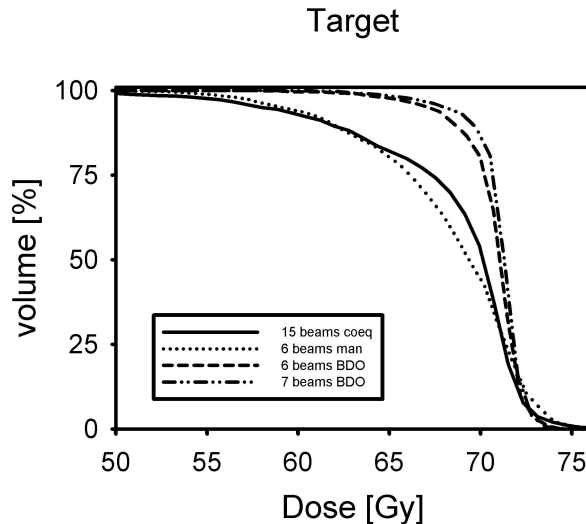
**Figure 14.** Dose distributions of 15 coplanar equispaced fluence optimized beams (left) and a 7 beam non-coplanar BDO - plan after fluence optimization with respect to the 3rd setting of constraints. The 100%, 80% 50% and 20% isodose lines are displayed.

**Table 5.** 3rd setting of constraints - prescriptions and results.

dose constraint	brain	chiasm	r.o.n.	right eye	prescription TV: EUD [Gy]
EUD [Gy] serial	15.0	15.0	10.0	10.0	70.2
BDO 6 beams	14.9	15.0	10.0	9.9	70.2
BDO 7 beams	14.9	14.9	10.0	10.0	70.7
15 beam coeq	15.0	14.9	9.9	9.9	67.3
6 beams man.	15.0	14.9	9.9	10.0	65.5

*3.2.3. 3rd setting of constraints* The dose distribution after BDO of 7 beams and fluence optimization of the equispaced coplanar arrangement (Figure 14) displays the advantages of non-coplanar beam directions. Within the coplanar configurations beam orientation aiming at the right eye or traversing through the brain or the chiasm are nearly completely blocked out. The BDO plan can spare the brain and the chiasm while avoiding the right optical nerve and the right eye. Thus, the high dose region can be shaped more closely to the TV-contour.

For the coplanar arrangement all possible paths of little resistance to achieve dose within the TV are taken (Figure 16). The 6 beam BDO plan is still able to reach the prescription dose for the TV, while the 7 beam BDO plan improves the dose uniformity within the TV further (Figure 15). Hence, the degeneracy threshold is reached when considering more than 6 beam directions.

**Figure 15.** Dose Volume Histograms of the TV.

The applied constraint setting defines the conflict regions and the degeneracy threshold of a plan which drives the optimization.

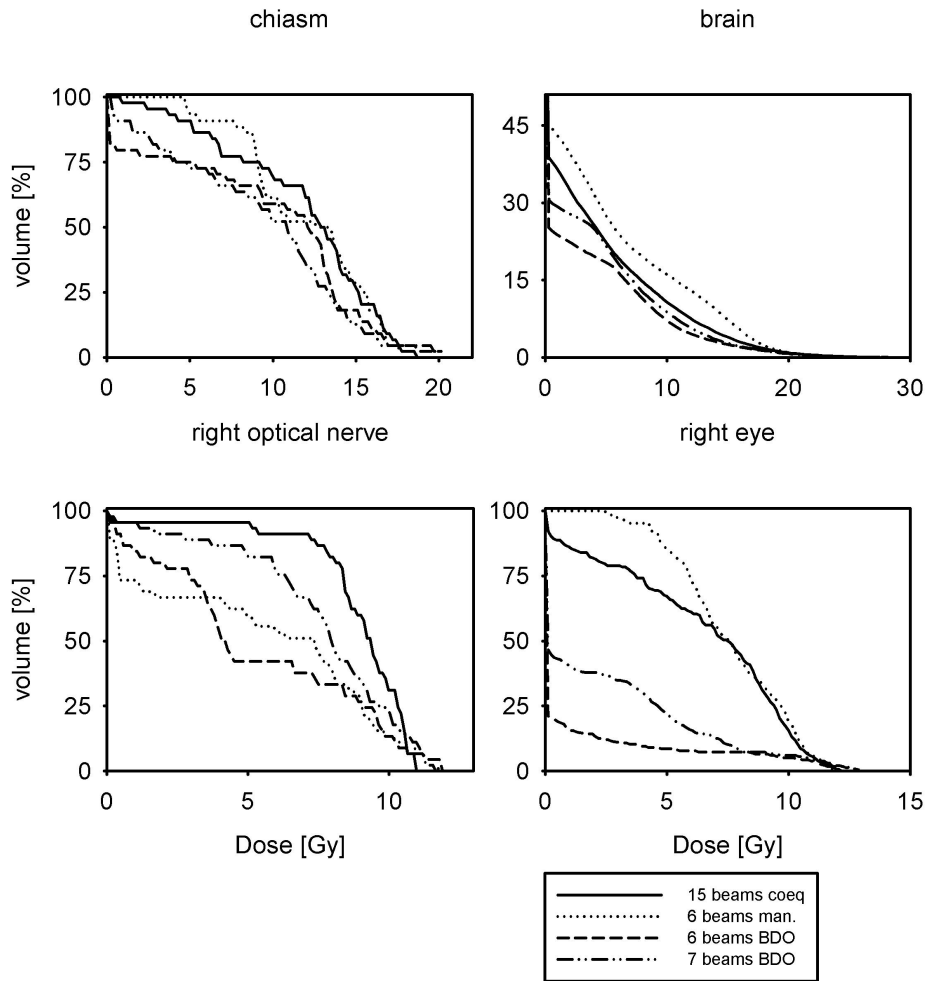


Figure 16. Dose Volume Histograms of the relevant OARs. 3rd set of constraints.

#### 4. Discussion

The basic task of BDO can be seen in the efficient solution of conflicts. A conflict emerges when dose constraints applied to OARs oppose the delivery of the prescribed dose to the TV. Conflicts can be resolved by finding directions of unhibited access to the areas of the TV which are underdosed as a consequence of the conflict regions. This is captured by the intuitive picture of the “path of least resistance” and formalized by the “probing derivative”. It is evident that the optimum solution uses the maximum number of paths of least resistance pertinent to each conflict. However, there are conflicts which can not be resolved completely by permitting a higher number of beams, especially considering OARs in the immediate vicinity of the TV where steep dose gradients might become necessary. They determine the possible optimum dose distribution and thus drive the BDO as well as the fluence optimization of any particular beam arrangement. Since the number of paths is essentially determined by the patient

geometry and definition of the objective function, it is easy to envisage a situation where the number of beams exceeds the number of essential paths of a given setup. As a consequence, the degree of degeneracy of a configuration explodes once a certain number of beams is exceeded. With respect to clinical efficiency, it is advantageous to obtain beam configurations which are right at the degeneracy threshold, which will be case dependent. Automatic BDO will exploit any leeway permitted by the patient geometry and constraint definition applied. A precise and comprehensive definition of the optimization goals becomes necessary that avoids underspecification of treatment goals. This will limit the degree of degeneracy and prevent the algorithm from creating unwanted dose features. Nonetheless, the results shown do not suggest that additional constraints like minimum separation constraints of beam orientations (Das *et al.* 1997) are mandatory. Small angles will result in hot spots which would be opposed by the objective function.

The human planner can not assess the degeneracy threshold of a given case up-front. A low degeneracy threshold results in a wide range of configurations which achieve optimum dose distributions. Simple choices like coplanar equispaced arrangements are then often sufficient to attain the clinical goal. A smaller degree of degeneracy will make the manual choice of beam directions more challenging. The manual beam selection process, although guided by intuition and experience, usually results in beam configurations which exceeds the degeneracy threshold by far, i.e. contain superfluous beams. Although in general it will be possible to create manually configurations that compare well with the results of BDO, the process is cumbersome and time consuming, especially in the non-coplanar case. On the other hand, automatic BDO requires a more detailed specification of the patient model (volumes of interest, objectives, etc.) which must make explicit the experts intuition. Of course, there is always the risk that the manual beam selection picks too few beams in a very complex setup.

## 5. Acknowledgements

This work was supported by DFG grants Nu 33/7-2 and Nu 33/6-2.

## References

- Alber M., Nüsslin F. 1999 An objective function for radiation treatment based on local biological measures *Phys. Med. Biol.* Phys. Med. Biol. **44** 2 479-493
- Alber M., Meedt G., Nüsslin F., Reemtsen R. 2002 On the degeneracy of the IMRT optimization problem *Med. Phys.* **29** (11) 2584-89
- Alber M., Birkner M., Laub W., Nüsslin F. Hyperion: An integrated IMRT planning tool *Proceeding of the 13th ICCR meeting*
- Bortfeld T. and Schlegel W. 1993 Optimization of beam orientations in radiotherapy: some theoretical considerations *Phys. Med. Biol.* **38** 291-304
- Bortfeld T. Stein J. Preiser K. 1997 Clinically relevant intensity modulation optimization using physical criteria *Proceeding of the 12th ICCR meeting*



- Brahme 1988 Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques *Rad. Onc.* **12** 129-140
- Cho B.C.J. and Roa W.H. 1999 The development of target-eye-view maps for selection of coplanar or noncoplanar beams in conformal radiotherapy treatment planning *Med. Phys.* **26** (11) 2367-72
- Das K. Shiva, Marks Lawrence B. 1997 Selection of coplanar and noncoplanar beams using three-dimensional optimization based on maximum beam separation and minimized nontarget irradiation *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **38** 3 643-55
- Gokhale P., Hussein E. M. A. 1994 Determination of beam orientation in radiotherapy planning *Med. Phys.* **21** (3) 393-400
- Gustafson A. Lind B. K., Brahme A. 1994 A generalized pencil beam algorithm for optimization of radiation therapy *Med. Phys.* **21** (3) 343-55
- Holmes T. and Mackie T.R. 1994 A filtered backprojection dose calculation method for inverse treatment planning *Med. Phys.* **21** (2) 303-13
- Ling C. C., Burman C., Chui C. S. Kutcher G.J. Leibel S. A., LoSasso T., Mohan R., Bortfeld T., Reinstein L., Spirou S. Wang X.H. Wu Q. Zelefsky M. Fuks Z. 1996 Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation *Int. J. Rad. Onc.* **35** 4 721-731
- Pugachev A., Boyer A.L., Xing L. 2000 Beam orientation optimization in intensity-modulated radiation treatment planning *Med. Phys.* **27** (6) 1238-45
- Pugachev A., Li J.G., Boyer A.L., Hancock S.T., Ler. Q., Donaldson S.S., Xing L. 2001 Role of beam orientation optimization in IMRT *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **50** 551-560
- Rowbottom C. G., Webb S., Oldham M. 1998 Improvements in prostate radiotherapy from the customization of beam directions *Med. Phys.* **25** (7) 1171-79
- Rowbottom C.G., Oldham M., Webb S. 1999 Constrained customization of non-coplanar beam orientations in radiotherapy of brain tumours *Phys. Med. Biol.* **44** 383-98
- Rowbottom C.G., Nutting C.M., Webb S. 2000 Beam-orientation optimization of intensity-modulated radiotherapy: clinical application to parotid gland tumours *Rad. and Onc.* **59** 169-177
- Söderström S. and Brahme A. 1992 Selection of suitable beam orientations in radiation therapy using entropy and Fourier transform measures *Phys. Med. Biol.* **37** (4) 911-24
- 1993 Optimization of the dose delivery in a few field techniques using radiobiological objective functions *Med. Phys.* **20** (4) 1205-10
- 1995 Which is the most suitable number of photon beam portals in coplanar radiation therapy *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* **33** 1 151-9
- Spirou S.V. and Chui C. 1998 A gradient inverse planning algorithm with dose-volume constraints *Med. Phys.* **25** (3) 321-33
- Stein J., Mohan R. and Wang X., Bortfeld T., Wu Q., Preiser K., Ling C. C., Schlegel W. 1997 Number and orientations of beams in intensity-modulated radiation treatments *Med. Phys.* **24** (2) 149-60
- Wang X, Mohan R. Jackson A., Leibel A. A. Fuks Z. Ling C. C. 1995 Optimization of intensity-modulated 3D conformal treatment plans based on biological indices *Rad. and Onc.* **37** 140-52
- Webb S. 1994 Optimizing the planning of intensity-modulated radiotherapy *Phys. Med. Biol.* **39** 2229-46
- Webb S. 2001 *Intensity modulated radiation therapy* Bristol: IOP Publishing
- Woudstra E and Storchi P R M 2000 Constrained treatment planning using sequential beam selection *Phys. Med. Biol.* **45** 2133-49

# Anhang C

## Tools for the analysis of dose optimisation III: Map of conflict

*eingereicht in Physics in Medicine and Biology*

# Tools for the analysis of dose optimisation III: Map of conflict

M. Alber      G. Meedt      F. Nüsslin

May 8, 2003

## Abstract

The placement of beams for intensity modulated radiotherapy is still mostly an interactive process of trial and error, in particular for cases requiring non-coplanar beams. A termination criterion based solely on the difference of the objective function between rival beam configurations or first order properties is not robust and sufficient enough. Here, we present a necessary criterion that two dose distributions are equivalent to the global optimum solution, which employs second order curvature properties. Furthermore, we derive a visualization tool which illustrates the involvement of beam directions into conflicts caused by contradicting prescriptions for targets and normal tissues.

## 1 Introduction

Despite the dependence on optimisation algorithms, treatment planning for intensity modulated photon radiotherapy (IMRT) still requires significant user interaction and experience. This is particularly true for the problem of beam placement in complex cases that require non-coplanar beam directions. Here, it is hard to determine whether both the number and the directions of beams are sufficient in the sense that the resulting dose distribution cannot be improved further with reasonable effort.

A fundamental property of the solution space of the IMRT optimisation problem is that there exists a very large number of virtually equivalent solutions [1]. Due to this property of degeneracy, it is not necessary to identify one solitary best set of beam directions, but merely a set that is degenerate (i.e. close enough) to the global optimum. It is important to note that this degeneracy is inherent to the problem and does not arise spuriously from any particular mathematical formulation. In this manuscript, we present a necessary (but not sufficient) condition that two rival sets of beam directions are degenerate to the global optimum.

In section 2, we introduce the notion of convexity of an objective function and standard optimality conditions. Under the assumption of convexity, several derived optimality conditions can be found. It will become essential that the optimality conditions of the IMRT problem are associated with a set of elementary fluence base vectors. An extension of this base set by *probe rays* will provide the means to map the structure of the degenerate solution space onto the fluence space spanned by the probe rays, e.g. onto the unit sphere of all beam directions, thereby providing a universal tool for the assessment of the distance of some set of beam directions to the global optimum. In section 3, an example of this *map of conflict* and its application in the context of manual and computerized beam direction optimisation is given for a head and neck tumour case. In the concluding section, the benefit of these tools for beam direction optimisation is discussed.

## 2 Methods

The notation of the development is introduced as follows. Let  $f(D)$  be a twice continuously differentiable and convex objective function of the dose distribution  $D$  in the patient volume  $V$ , whose minimum defines the desired solution. Let  $\mathcal{B}$  be a base set of elementary fluence distributions (fluence elements)  $(\eta_i)_{i=1..n}$ , and  $(\phi_i)_{i=1..n} \geq 0$  the associated weights.<sup>1</sup> Let  $T$  be the (linear) dose deposition operator that associates the fluence element  $\eta_i$  with its dose distribution  $T_i$ . Hence,

$$D = \sum_{i=1}^n T_i \phi_i \quad . \quad (1)$$

The solution of the IMRT problem is a vector of fluence weights  $(\phi_i^*)_{i=1..n}$  which obtains from the minimization of  $f$  under the constraints  $\phi_i \geq 0$ . Given that  $f$  is assumed to be twice continuously differentiable, the necessary optimality conditions

$$\frac{\partial f(D^*)}{\partial \phi_i} = 0 \text{ or } \phi_i^* = 0 \quad \forall \eta_i \in \mathcal{B} \quad (2)$$

hold.

Let  $\mathcal{B}_1, \mathcal{B}_2$  be two fluence base sets and  $D_1^*, D_2^*$  be the associated optimum dose distributions. Since  $f$  is assumed to be convex, it holds for any  $0 \leq \lambda \leq 1$  [2, 3]

$$f(\lambda D_1^* + (1 - \lambda) D_2^*) \leq \lambda f(D_1^*) + (1 - \lambda) f(D_2^*) \quad . \quad (3)$$

In other words, the objective function along the line  $\lambda D_1^* + (1 - \lambda) D_2^*$  is equal to or smaller than the line between  $f(D_1^*)$  and  $f(D_2^*)$ . Notice that local minima, i.e. two minima separated by a hump in the objective function along the connecting line, cannot exist in a convex

---

<sup>1</sup>A fluence element can, but need not be a beamlet in the common understanding as a constituent of an intensity modulated field. A beamlet is an elementary fluence distribution with the property that a finite superposition yields a deliverable intensity modulated field

setting. Most objective functions proposed for IMRT are either convex or can be assumed to be convex in a neighbourhood of the global optimum.

The problem at hand is, that one has to decide if two fluence base sets (usually, this would be sets of intensity modulated beams) and the corresponding optimum dose distributions are equivalent to the global optimum. In the following, this is termed *global equivalence*. A test that asserts global equivalence of two sets of beam directions can serve as termination criterion for an iterative beam direction optimisation scheme, be it manual or computerized.

Assuming that  $f(D_1^*) = f(D_2^*)$ , global equivalence can be verified by means of eq. 3. If this is the case, strict equality has to hold, i.e.

$$f(D_1^*) = f(D_2^*) = f(\lambda D_1^* + (1 - \lambda)D_2^*) \quad . \quad (4)$$

Although this is a necessary condition for degeneracy to the global optimum and is relatively easy to verify, it does not ensure that the optimality conditions hold for any point along the line  $\lambda D_1^* + (1 - \lambda)D_2^*$ , where strictly the objective function would have to be minimized with respect to the base set  $\mathcal{B}_+ = \mathcal{B}_1 \cup \mathcal{B}_2$ , i.e. it may be the case that  $f(D_+^*) < f(D_1^*)$ .

Verification of the optimality conditions along the line  $\lambda D_1^* + (1 - \lambda)D_2^*$  with respect to  $\mathcal{B}_+$  is relatively time consuming and encounters numerical problems: since the objective function is very flat around the optimum as a consequence of degeneracy, the derivatives with respect to the fluence weights accumulate rapidly around zero even if the dose distribution is not optimum. Hence, this criterion would not be specific enough in practice.

Since degeneracy is the dominating trait of the problem and degeneracy is associated with the curvature of the solution space, it appears promising to derive the test for global equivalence from a second order property. It has been shown [1] that the solution of the IMRT problem is dominated by the (small) subspace of non-vanishing curvature. This information is contained in the eigenvalues of the matrix of second derivatives. However, computation of this matrix is extremely time consuming. We propose to apply the optimality conditions eq. 2 to eq. 4

$$\frac{\partial f(\lambda D_1^* + (1 - \lambda)D_2^*)}{\partial \phi_i} = 0 \quad \forall \quad \eta_i \in \mathcal{B}_+ \quad (5)$$

and expand the left hand side to first order in  $\lambda$

$$\text{lhs} = 0 + \lambda \int dV (D_1^* - D_2^*) \frac{\partial^2 f(D_2^*)}{\partial D^2} T_{\mathcal{B}_2} + \mathcal{O}(\lambda^2) \quad (6)$$

where  $T_{\mathcal{B}_2}$  denotes the dose distributions of fluence elements in  $\mathcal{B}_2$  only. For global equivalence, it is necessary that lhs vanishes and the first order optimality conditions hold for  $D_1^*$  and  $D_2^*$ . In other words, the criterion asserts that the condition eq. 2 does not change when moving away from  $D_2^*$  towards  $D_1^*$ .

This criterion is closely related to the Hessian matrix

$$H_{\mathcal{B}_2} = \int dV T_{\mathcal{B}_2} \frac{\partial^2 f(D_2^*)}{\partial D^2} T_{\mathcal{B}_2} \quad (7)$$

by eq. 1. In this context, the criterion eq. 6 evaluates whether the difference between two dose distributions lies entirely in the subspace of zero curvature, respectively, whether the solutions agree in the relevant subspace of non-vanishing curvature. In practice, the criterion can be evaluated at the same computational cost as the first order criterion eq. 2 but shows enhanced sensitivity since the curvature is not required to vanish at the optimum.

One weakness remains in that the evaluation of the criterion is still associated with the base set  $\mathcal{B}_2$  that also composes the dose distribution  $D_2$ . In case  $\mathcal{B}_2$  is rather limited, the criterion may evaluate to zero even if global equivalence does not exist (recall that it is only a necessary, yet not a sufficient criterion). All optimality conditions given so far were associated with a fluence base set, i.e. asserted optimality only within the fluence space spanned by this base set.

However, this dependency is not required. Let  $D$  be any dose distribution created by the base set  $\mathcal{B}$  and let  $\mathcal{B}_p$  be any set of *probe rays*, then the *map of conflict (MoC)* is defined as

$$M(\mathcal{B}_p) := \int dV D \frac{\partial^2 f(D)}{\partial D^2} T_{\mathcal{B}_p} \quad . \quad (8)$$

This construction yields the change of the derivative with respect to the weight  $\phi$  of a probe ray  $\eta$  if the dose distribution is varied by a global factor. If this evaluates to zero, this probe ray lies in the subspace of vanishing curvature of the space spanned by the fluence base set  $\mathcal{B}$ . It has been shown [1], that conflicting prescriptions for target volumes and organs at risk determine the structure of the space of high curvature of  $f$ . If a probe ray  $\eta$  passes through these volumes where the dose distribution is a forced compromise, its corresponding MoC-value  $M(\eta)$  will be high. At contrast, if a probe ray passes only through volumes where the target prescription can be met without violating normal tissue constraints, the MoC-value will be close to zero. Notice that due to the convexity of  $f$ , the MoC cannot be negative.

A more stringent version of the above criterion then reads: *if two fluence base sets are globally equivalent, the difference of their maps of conflict vanishes and the first order optimality conditions are fulfilled for any base set of probe rays.* The great advantage of the MoC construction is that it can be evaluated on a fluence base set that is much larger than the feasible size for optimisation or delivery. Therefore, the danger that two given dose distributions are not globally equivalent despite being indicated by the criterion becomes smaller with increasing size of the probe ray base set. Although this does not replace a sufficient criterion, it increases the utility of the map of conflict.

One advantageous choice of probe rays for beam direction optimisation would be conical beams of a certain diameter of 15 mm say, which impinge on the isocentre from about 5000 directions distributed uniformly across the unit sphere. This MoC can be computed in less than a second. The map of conflict would then show beam directions which pass though or avoid areas of conflicting dose prescriptions. An iterative beam selection process would terminate e.g. if the last two configurations differ in less than a certain pointwise threshold

in their MoCs.

### 3 Results and Discussion

The example case presented here is a paranasal sinus tumour. The obvious obstacle for achieving the target dose is the proximity of the optical pathway and to a much smaller degree the brain. According to the lore, directions which get a clean shot at the target volume would be preferred. In figure 1, maps of conflict for several beam configurations are shown. The MoC value is colour coded, starting from zero in blue to the maximum in red. Beam directions are indicated as cones.

Several observations can be made.

- The first three rows show MoCs of a five, six and seven IMRT beam configuration created by a beam direction optimisation (BDO) algorithm [4]. The difference between 5 BDO and 6 BDO is somewhat greater than between 6 BDO and 7 BDO. Notice, that each configuration has no more than one beam in common. The small difference between 6 BDO and 7 BDO leads to the assumption that both plans are globally equivalent, which is also supported by the equivalence of their final objective function values.
- The fourth row shows the MoC of a manually optimized 6 field configuration. The MoC differs noticeably from the 7 BDO MoC. At the same time, the associated objective function value is significantly higher, reflecting that only 94 per cent of the mean target dose of 7 BDO could be reached. The frontal red region is more extensive in the 6 MAN configuration, which shows that a larger sector of the unit sphere is compromised by larger conflict volumes in the patient. There exists one beam direction which originates from a region which is blue in the 7 BDO configuration and green in the 6 MAN configuration. Blue sectors correspond to directions which lie in the subspace of vanishing curvature and thus can be easily substituted. For this reason, the BDO algorithm does not employ these directions. At contrast, the human expert picked this direction on the basis of intuition, which was misleading in this case. On one hand, the direction is redundant in a configuration that is globally equivalent, on the other hand, it creates a conflict (green zone) which would not exist in a globally equivalent configuration. This is evidence that in cases like this, human intuition may fail.
- The fifth row shows the MoC for the combined 5 BDO and 6 MAN configuration (i.e. an optimized dose distribution of 11 beams). Notice that there is virtually no difference to the 7 BDO configuration, the characteristic pattern of the 6 MAN configuration vanished and several beams became redundant (lie in blue sectors).

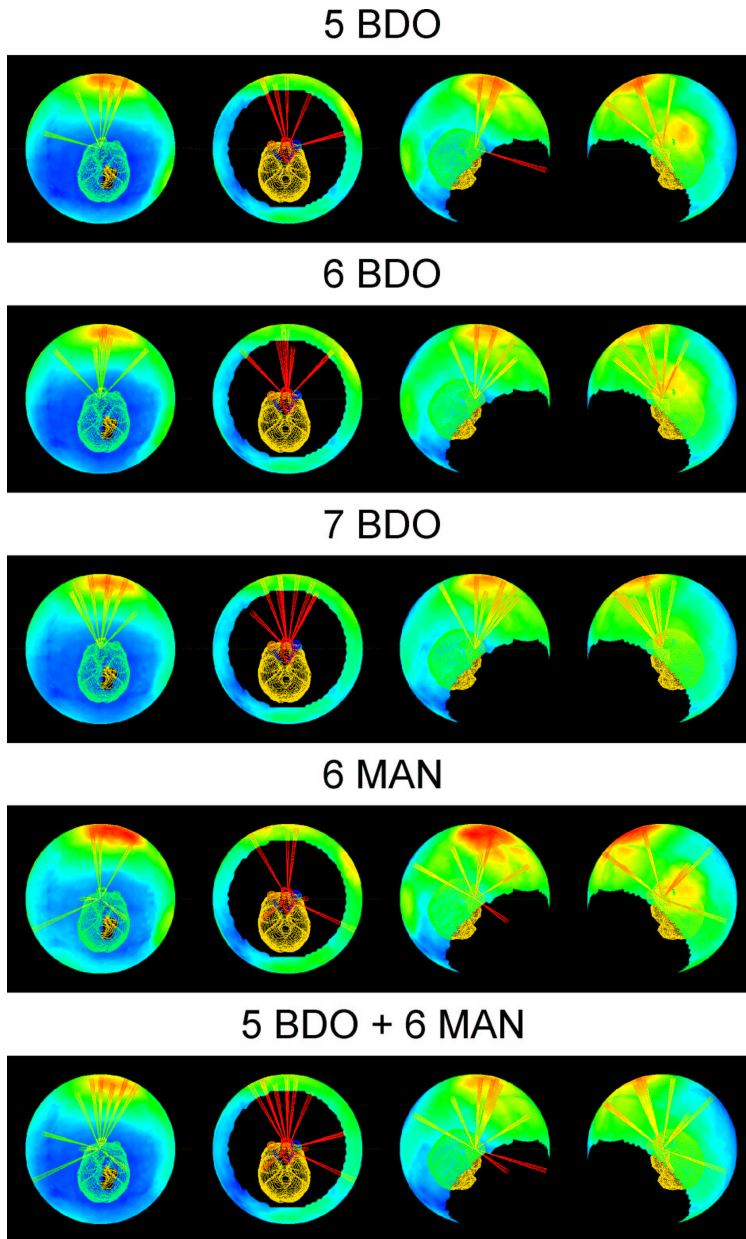


Figure 1: Maps of conflict of a 5, 6, and 7 beam direction optimized configuration, a manually optimized configuration and a 11 field configuration consisting of the union of the 5 BDO and 6 MAN fields. Blue sectors correspond to a MoC-value of zero, red regions display zones of conflicts between target objectives and normal tissue constraints.



In the framework of the MoC, the task of optimum beam placement is equivalent to maximizing the blue sectors, respectively minimizing the red sectors. This means, that a configuration has to be found which minimizes the volumes in the patient where the dose distribution is compromised by conflicting target and normal tissue objectives. The beam selection has to continue as long as the MoC changes between successive configurations or two rival configurations differ in their MoCs locally. Once a final configuration was found, beams originating from blue zones are most likely redundant and can be removed from the configuration. Notice, that the MoC does not guide well the search for additional beam directions at intermediate stages: since it is subject to significant change while the beam configuration evolves, the indication of redundant beams or areas of conflict is not stable.

## 4 Conclusion

Treatment planning for IMRT still faces the problem of beam placement, especially in complex cases. Determining both the necessary number of beams and sufficient beam directions is often a process of trial and error, not in the least because a clear termination criterion does not exist. In ignorance of the global optimum dose distribution, such a criterion can be constructed around the difference of two rival dose distributions of two different sets of beams.

We have presented a criterion which combines first and second order optimality conditions for convex objective functions to test a necessary condition that two dose distributions are degenerate to the global optimum. This criterion can be used as termination test in iterative beam direction optimisation schemes. Compared to criteria that are based on changes of the objective function or its derivatives, it is more robust and specific. Because of the degeneracy of the IMRT problem, the latter would rapidly tend to zero and may indicate convergence prematurely.

From this second order criterion, a visualisation tool can be derived, which is termed map of conflict. This tool helps to illustrate the spatial distribution of conflicts between the goal of target dose coverage and normal tissue sparing and can guide the understanding of the causes for an unsatisfactory dose distribution. It can also assist in the process of manual beam direction optimisation. Since the map of conflict visualizes curvature information, it is complementary to the display of dose distribution in that it concentrates on the spatial properties of the objective function. Ultimately, the final solution is always determined by the objective function which warrants surveying it from a variety of angles.

## Acknowledgements

This work was supported by DFG grant Nu 33/7-1.

## References

- [1] M. Alber, G. Meedt, R. Reemtsen, and F. Nüsslin. On the degeneracy of the IMRT optimisation problem. *Med. Phys.*, 29(11):2584–2589, 2002.
- [2] J. Nocedal and S. J. Wright. *Numerical Optimization*. Springer, New York, 1999.
- [3] D. P. Bertsekas. *Nonlinear Programming*. Athena Scientific, Belmont, MA, 1995.
- [4] G. Meedt, M. Alber, and F. Nüsslin. Non-coplanar beam direction optimization for intensity modulated radiotherapy. *Phys. Med. Biol.*, in print, 2003.