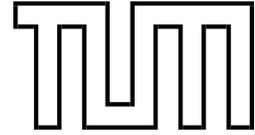


Institut für Informatik
der Technischen Universität München



Lineare und Quadratische Optimierung in der Strahlentherapie

Dissertation

Robert Hanne

Institut für Informatik
der Technischen Universität München

**Lineare und Quadratische Optimierung
in der Strahlentherapie**

Robert Hanne

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Informatik der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. B. Radig

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. A. Schweikard
Universität zu Lübeck
2. Univ.-Prof. Dr. Th. Huckle

Die Dissertation wurde am 24.09.2003 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Informatik am 08.03.2004 angenommen.

Kurzfassung

Die Strahlentherapie spielt bei der Behandlung von Tumoren eine wichtige Rolle. Eine neue Bestrahlungsvariante, die intensitätsmodulierte Bestrahlung, sorgt zunehmend für einen sicheren Behandlungserfolg bzw. gute Heilungschancen des Patienten.

Um dieses erweiterte Potenzial voll nutzen zu können, muss die sogenannte inverse Bestrahlungsplanung eingesetzt werden: Ausgehend von den segmentierten CT-Daten des Patienten, die Form und Lage des Tumors bzw. der zu schützenden Risikostrukturen kennzeichnen, sowie einer, vom behandelnden Arzt definierten, gewünschten Dosisverteilung werden in einem Optimierungsverfahren die dazu notwendigen Teilstrahlintensitäten bzw. Fluenzmatrizen berechnet.

Die bislang eingesetzten Verfahren gelten jedoch bezüglich der Kriterien Lösungsqualität, Benutzerführung und (wirtschaftlichem) Aufwand noch immer als problematisch, um auch im klinischen Routineeinsatz bestehen zu können. Das zentrale Anliegen der vorliegenden Arbeit richtete sich daher auf die Suche nach neuen innovativen Ansätzen für die inverse Bestrahlungsplanung, um speziell die oben aufgeführten Anforderungen besser erfüllen zu können.

In einem ersten Schritt wurden dazu die Grundlagen der Strahlentherapie, sowie die Anforderungen an ein Bestrahlungsplanungssystem untersucht. Der daraus resultierende Ansatz, der im Unterschied zu anderen Arbeiten eine optimale Lösung garantiert, verwendet das Verfahren der Linearen bzw. Quadratischen Optimierung. Damit können alle in diesem Kontext relevanten Zielsetzungen in verständlicher Art und Weise und trotzdem umfassend und problem-adäquat modelliert werden.

Der zweite Schritt dieser Arbeit bestand aus der Entwicklung eines inversen Bestrahlungsplanungssystems gemäß der Modellierung. Der Verzicht auf die Eingabe von absoluten Dosisgrenzen, ein fortschrittliches Prioritätenkonzept und die Skalierung auf absolute Dosiswerte nach dem eigentlichen Optimierungsprozess bewirken eine einfache Bedienung und eine schnelle Berechnung von Bestrahlungsplänen mit qualitativ überzeugenden Ergebnissen.

Die erforderliche Evaluierung erfolgte dabei bereits parallel zur Konzeptentwicklung anhand von Modellszenarien. Abschließende Tests mittels realistischer Patientendaten, sowie ein objektiver Vergleich mit den Ergebnissen aus einem Vorläuferprojekt runden die Arbeit ab und demonstrieren die Leistungsfähigkeit des entstandenen Systems.

Danksagung

Die vorliegende Dissertation entstand während meiner mehrjährigen Tätigkeit am Lehrstuhl Informatik IX der Technischen Universität München. Wie bei solchen aufwendigen Vorhaben üblich, bin ich vielen Personen, die meine Arbeit direkt oder indirekt unterstützt haben zu Dank verpflichtet.

Namentlich erwähnt werden sollen in erster Linie Herr Prof. Dr. Achim Schweikard, der die Arbeit in dieser interessanten Thematik initiierte und betreute, Herr Prof. Dr. Thomas Huckle für seine Übernahme des Zweitgutachtens und nicht zuletzt Herr Prof. Dr. Bernd Radig, an dessen Lehrstuhl die Arbeit entstand.

Weiter gilt mein Dank meinen Ansprechpartnern in den Münchener Kliniken „Rechts der Isar“ und „Großhadern“ für ebenso zahl- wie hilfreiche Diskussionen und Anregungen.

Meine Arbeit baut auf dem DFG-Projekt *Geometrie-basierte inverse Bestrahlungsplanung* von meinem Kollegen Herrn Matthias Hilbig auf, dem ich für unsere erfolgreiche Zusammenarbeit besonders danken möchte. In diesem Kontext hilfreich waren ebenfalls die konstruktiven Arbeiten mehrerer, von mir betreuter Studenten, darunter Herr Hermann Mayer und Herr Andreas Nägele.

Aber auch all meinen anderen Kollegen sei für fachliche Anregungen und Tipps sowohl von-Tür-zu-Tür als auch während Eispausen und Grillabenden gedankt.

Ich danke meiner Familie für den Rückhalt, die Motivation und auch geistige Entspannung, die sie mir gegeben haben.

Schließlich wurde die zeitbeanspruchende orthografische Durchsicht und Korrektur dieser Arbeit von meinem Vater und meiner Frau Alexandra geleistet, wofür ich mich herzlich bedanken möchte.

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung	i
Danksagung	iii
1 Einführung	1
1.1 Vision	2
1.2 Anforderungen und Zielsetzung	2
1.3 Lösungskonzept	3
1.4 Thematisches Umfeld	5
1.5 Kapitelübersicht	6
2 Strahlentherapie	9
2.1 Arten der Strahlentherapie	9
2.1.1 Brachytherapie	9
2.1.2 Perkutane Strahlentherapie	10
2.1.2.1 Konventionelle Strahlentherapie	10
2.1.2.2 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie	12
2.2 Körper-Strukturen	16
2.2.1 Überblick	16
2.2.2 Segmentierung	19
2.3 Planungsziele	19
2.4 Dosismodelle	21
2.4.1 Korrekturbasierte Verfahren	23
2.4.2 Modellbasierte Verfahren	23
2.5 Planungsarten	24
2.5.1 Vorwärtsplanung	24

2.5.2	Inverse Bestrahlungsplanung	25
2.6	Hilfsmittel zur Planevaluierung	29
2.7	Beispielszenario	30
2.8	Szenario-Klassifikation	31
2.8.1	Einfache Geometrie	32
2.8.2	Komplexe Geometrie	32
2.8.3	Überlappung	32
3	Lineare Programmierung	35
3.1	Transformation der Aufgabenstellung	35
3.2	Wahl der Linearen Programmierung	38
3.2.1	Geeignetes Programmierungsmodell	38
3.2.2	Effiziente Lösungsalgorithmen	39
3.2.3	Verfügbare Implementierung	40
3.3	Modellierung von Constraints	41
3.3.1	Ungleichungen als Constraints	41
3.3.1.1	Feste Schranken	41
3.3.1.2	Optimierung von gemeinsamer Schranke	43
3.3.1.3	Minimierung der Abweichungen	45
3.3.2	Gleichungen als Constraints	46
3.4	Modellierung von (zusätzlichen) Optimierungszielen	50
3.4.1	Feste Grenzen der Variablen	50
3.4.2	Einfache Variablenminimierung	51
3.4.3	Abhängige Optimierung der Variablen	52
3.5	Unlösbarkeit	53
3.5.1	Auftreten von Unlösbarkeit	53
3.5.2	Vermeidung von Unlösbarkeit	54
3.6	Fazit	55
4	MIPART	57
4.1	Systemüberblick	57
4.2	Eingaben	60
4.3	Gerätekonfiguration	61

4.4	Dosismodell	61
4.4.1	Korrekturbasiertes Verfahren	62
4.4.2	Modellbasiertes Verfahren	62
4.5	Optimierung	63
4.5.1	Voxel-Constraints	63
4.5.2	Auflösung von Dosiskonflikten	64
4.5.3	Verfahren bei Unlösbarkeit	65
4.5.3.1	Objekterweiterung	66
4.5.3.2	Dosis-Volumen-Constraints	67
4.5.3.3	Optimierung von Grenzen	69
4.5.4	Strahlenhomogenität	70
4.5.5	Zielfunktion	70
4.5.6	Zusammenfassung	71
5	MIPART EQ	73
5.1	Zielsetzung	73
5.2	Eingaben	74
5.3	Gerätekonfiguration	75
5.4	Dosismodell	75
5.5	Neue Konzepte für die Bestrahlungsplan-Optimierung	75
5.5.1	Minimierung der Abweichungen	76
5.5.2	Virtualisierung	78
5.5.3	Struktur-Prioritäten	81
5.5.3.1	Prioritätenvergabe	81
5.5.3.2	Interne Prioritätenkorrektur	82
5.5.3.3	Folgerung	84
5.5.4	Dosisskalierung	86
5.6	Zielfunktion	87
5.6.1	Motivation der quadratischen Zielfunktion	88
5.6.2	Kombination von Zielen	92
5.7	Betrachtungen zur Strahlrichtungsoptimierung	93
5.7.1	Konfigurationsraum	94
5.7.2	Vereinfachung und Diskretisierung	95

5.7.3	Selektionskriterien für geeignete Strahlen	96
5.7.4	Manuelle Selektion	97
5.7.5	Automatische Selektion	98
5.7.5.1	Unabhängige Vorauswahl einzelner Strahlen	98
5.7.5.2	Vorauswahl einer Strahlenkombination	99
5.7.5.3	Iterative Strahleliminierung (während des Optimierungsprozesses) . .	100
5.8	Realisierung von MIPART EQ	101
5.8.1	Implementierungsdetails	101
5.8.2	Benutzeroberfläche von MIPART EQ	104
6	Evaluierung	111
6.1	Vorbemerkung zur Planungsqualität	111
6.2	Fallbeispiel - Lungentumor	112
6.2.1	Planung mit MIPART	113
6.2.2	Planung mit MIPART EQ	117
6.2.3	Vergleich der Planungsqualität	119
6.3	Fallbeispiel - Bauchspeicheldrüsentumor (Pankreas)	127
6.3.1	Planung mit MIPART	127
6.3.2	Planung mit MIPART EQ	130
6.3.3	Vergleich der Planungsqualität	131
6.4	Fallbeispiel - Kopf-/Halstumor	137
6.4.1	Planung mit MIPART	137
6.4.2	Planung mit MIPART EQ	138
6.4.3	Vergleich der Planungsqualität	139
6.5	Fazit	141
7	Zusammenfassung	143
A	Systemumgebung	145
A.1	Testrechner	145
A.1.1	Hardware	145
A.1.2	Software	145
B	Mathematische Formulierung von LP	147

C Klinische Bedeutung der Strahlentherapie	151
C.1 Kongresse und Konferenzen	151
C.2 Aktuelles Datenmaterial	151
C.3 Systeme im (klinischen) Einsatz	152
Literaturverzeichnis	154

Abbildungsverzeichnis

2.1	Konventionelle Strahlentherapie: Drei-Felder-Technik.	10
2.2	Beispiel einer Bestrahlungsanlage.	11
2.3	Freiheitsgrade der Bestrahlungsanlage von Abbildung 2.2.	12
2.4	Hardware zur Intensitätsmodulierung.	13
2.5	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie: Bessere Schonung von Risikostrukturen.	13
2.6	Fluenzmatrix als abstrakter Zwischenplan.	14
2.7	Schematischer Kompensator.	15
2.8	Umsetzung der Fluenzmatrix.	16
2.9	Zulässige DVH-Kurven für serielle und parallele Strukturen.	18
2.10	Schematisches Strahl-Voxel-Modell und Strahlschwächungsmodell.	22
2.11	Schnittmodellierung von Teilstrahl und Voxel.	24
2.12	Prinzip der Vorwärtsplanung.	24
2.13	Prinzip der inversen Bestrahlungsplanung.	25
2.14	Dosis-Volumen-Histogramm für PTV und OAR.	30
2.15	Standardbeispiel des Voxel-Strahlen-Modells.	31
2.16	Beispiel einfacher Geometrie von PTV und OAR.	32
2.17	Beispiel komplexer Geometrie von PTV und OAR.	33
2.18	Beispiel von Überlappung des PTV mit OAR.	33
3.1	Gradientenverfahren: Ergebnis bei Verwendung direkter Ableitungen	37
3.2	Möglichkeiten der Constraintoptimierung.	41
3.3	Constraints mit fester unterer Schranke.	42
3.4	Constraints mit fester oberer Schranke.	42
3.5	Constraints mit beidseitig festen Schranken.	42
3.6	Constraints zur Maximierung einer gemeinsamen unteren Schranke.	43

3.7	Constraints für die Minimierung einer gemeinsamen oberen Schranke.	44
3.8	Constraints für die Minimierung der unteren Abweichungen von einer unteren Schranke.	45
3.9	Constraints für die Minimierung der oberen Abweichungen von einer oberen Schranke.	45
3.10	Constraints für die Minimierung der Abweichungen von beiden Schranken.	46
3.11	Constraints zur Minimierung der unteren Abweichungen.	47
3.12	Constraints zur Minimierung der oberen Abweichungen.	47
3.13	Constraints zur Minimierung der beidseitigen Abweichungen.	48
3.14	Unabhängig feste Grenzen für Variablen.	51
3.15	Einfache Variablenminimierung.	51
3.16	Abhängige Optimierung der Variablen.	52
3.17	Lösung nur durch Constraintlöschung.	55
3.18	Constraints ermöglichen stets eine Lösung.	55
4.1	Datenfluss im MIPART-System.	59
4.2	Dosiskonflikte bei Überlappung des PTV mit OAR.	64
4.3	Unlösbarkeit bei komplexer Geometrie.	65
4.4	Lösbarkeit durch Objekterweiterung.	66
4.5	Lösbarkeit durch Dosis-Volumen-Constraints.	67
4.6	Dosis-Volumen-Constraints im DVH.	68
4.7	Dosis-Volumen-Constraints: Lösungsbeispiel.	68
4.8	LP-Matrix von MIPART.	71
5.1	Minimierung der Abweichungen: Lösungsgarantie bei komplexen, überlappungsfreien Geometrien.	77
5.2	Minimierung der Abweichungen: Ergebnis am Beispiel komplexer Geometrie.	77
5.3	Minimierung der Abweichungen: Typisches DVH des Planungsvolumens.	78
5.4	Beispiel von Überlappung des PTV mit OAR	80
5.5	Auswirkungen unterschiedlicher Voxelzahl des OAR bzgl. PTV auf die Prioritäten.	82
5.6	Prioritätsabhängige Ergebnisse der Standardszenarien.	85
5.7	Normierung: Skalierung der Dosis-Volumen-Histogramme.	87
5.8	Lineare Zielfunktion: Unterschiedliche, aber gleichwertige Lösungen.	88
5.9	Quadratische Zielfunktion: Eindeutige Lösung.	89
5.10	Quadratische Zielfunktion: Homogenisierung der Teilstrahlen.	91
5.11	LP-Matrix-Schema von MIPART EQ.	92

5.12	Strahlrichtungsoptimierung im Standardszenario mit komplexer Geometrie.	93
5.13	Schematisches Modell der PTV-Bestrahlung.	96
5.14	Zusammenhang zwischen Strahlwinkel und der Schonung von Risikostrukturen.	97
5.15	Zusammenhang zwischen Strahlwinkel und Dosisspitzen.	98
5.16	Screenshot der CT-Schichtenansicht.	105
5.17	Screenshot der 3D-Ansicht.	106
5.18	Screenshot der Eingabemaske für alle Parameter.	107
5.19	Screenshot der „Beams-Eye-View“ eines Strahles.	108
5.20	Screenshot des Dosis-Volumen-Histogramms.	109
6.1	Lungentumor: 2D/3D-Ansicht.	114
6.2	Lungentumor: Vergleich der DVH-Kurven von MIPART.	116
6.3	Lungentumor: Vergleich der DVH-Kurven bei serieller / paralleler Architektur der Lungen.	121
6.4	Lungentumor: Vergleich der DVH-Kurven mit unterschiedlicher Priorität von PTV und Boost.	122
6.5	Lungentumor: Vergleich der DVH-Kurven mit Booststruktur als PTV (a) oder Boost (b).	123
6.6	Lungentumor: Vergleich der DVH-Kurven mit (a) nicht berücksichtigter, bzw. (b) berücksichtigter Teilstrahlenhomogenität.	124
6.7	Lungentumor: Vergleich korrespondierender 80%-Isodosislينien.	125
6.8	Lungentumor: Fluenzmatrizen ohne berücksichtigter Teilstrahlhomogenität.	125
6.9	Lungentumor: Fluenzmatrizen mit berücksichtigter Teilstrahlhomogenität.	125
6.10	Lungentumor: Vergleich der DVH-Kurven von MIPART und MIPART EQ.	126
6.11	Pankreastumor: 2D/3D-Ansicht.	127
6.12	Pankreastumor: DVH-Kurven nach MIPART.	129
6.13	Pankreastumor: Vergleich der DVH-Kurven bei serieller / paralleler Architektur von Nieren, Leber und Darm.	132
6.14	Pankreastumor: Vergleich korrespondierender Isodosislينien.	133
6.15	Pankreastumor: Vergleich der DVH-Kurven bei (a) unberücksichtigter, (b) berücksichtigter Teilstrahlenhomogenität.	134
6.16	Pankreastumor: Vergleich der DVH-Kurven bei unterschiedlicher Priorisierung des PTVs.	135
6.17	Pankreastumor: Vergleich der DVH-Kurven (a) ohne, (b) mit Strahlrichtungsoptimierung.	136
6.18	Kopf-/Halstumor: 2D/3D-Ansicht	137
6.19	Kopf-/Halstumor: Vergleich der DVH-Kurven von MIPART und MIPART EQ.	139

Tabellenverzeichnis

2.1	Datenmenge bei Tumorpatienten.	17
2.2	Voxel-Strahlen-Modell: Zuordnung.	31
3.1	Überblick über verschiedene Constraintdefinitionen.	56
3.2	Überblick über verschiedene (zusätzliche) Optimierungsziele.	56
4.1	Exemplarische Auswirkungen verschiedener Dosismodelle.	62
6.1	Maximal zulässige Strahlendosis bei großvolumiger Bestrahlung.	113
6.2	Beispiel für Dosis-Volumen-Constraints.	113
6.3	Lungentumor: Spezielle Dosisvorgaben für MIPART	114
6.4	Lungentumor: MIPART EQ-Parameter.	117
6.5	Lungentumor: Vergleich der Planqualität.	119
6.6	Pankreastumor: Spezielle Dosisvorgaben für MIPART.	128
6.7	Pankreastumor: MIPART EQ-Parameter.	130
6.8	Kopf-/Halstumor: Spezielle Dosisvorgaben für MIPART.	138
6.9	Kopf-/Halstumor: MIPART EQ-Parameter.	138
6.10	Kopf-/Halstumor: Vergleich der Planqualität.	140

Kapitel 1

Einführung

Mittels der Technik der mathematischen Optimierung wurden bislang meist Aufgabenstellungen in wirtschaftlichem oder militärischem Kontext unter idealisierten, vereinfachten Bedingungen betrachtet bzw. gelöst. Die in den letzten Jahren immer leistungsfähiger gewordenen Rechner gestatten nun auch das Lösen von komplexen Problemen in Anwendungsbereichen, in denen bisher nur menschliches Wissen und jahrzehntelange Erfahrung Erfolg brachten.

Am Lehrstuhl Informatik IX der Technischen Universität München wurden dazu in den letzten Jahren einige interessante Projekte, darunter die Montageplanung [87] und die Bestrahlungsplanung [51] [88] erfolgreich durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass gerade durch die relativ einfache Technik der Linearen Optimierung sich eine Vielzahl von Anwendungen modellieren und adäquat lösen lassen.

Eine dieser geeigneten Anwendungen ist die Strahlentherapie, die bereits heute eine wesentliche Therapieform bei vielen Arten von Krebs ist. Unterstützten die bisherigen Systeme lediglich eine Art „Vorab-Simulation“ der Bestrahlung, so befinden sich zur Zeit verstärkt Systeme, die den kompletten Planungsprozess für eine Patientenbestrahlung übernehmen, in der Forschung.

Trotzdem sind derartige Planungssysteme meist in hohem Maße von eingebrachter Erfahrung der beteiligten Ärzte abhängig. Damit verschließen sich die erzielten Resultate einem Nachweis der erreichten Qualität, sind selten optimal oder reproduzierbar, was für Systeme im ohnehin sensiblen medizinischen Bereich nicht befriedigend sein kann.

Daher wird in dieser Arbeit die Lineare und Quadratische Optimierung ausgewählt, um mit einer geeigneten Modellierung der Strahlentherapie-Problematik systematisch ein grundlegend neues System für die inverse Bestrahlungsplanung zu konzipieren, dem folgende Vision zu Grunde liegt:

1.1 Vision

Kernziel ist eine in Software umgesetzte Algorithmik, die aus vorliegenden Patientendaten *individuelle* Bestrahlungspläne von hoher Qualität berechnet, dabei aber *möglichst wenig menschliche Interaktion* benötigt und vor allem *nur geringe Erfahrung eines Spezialisten* voraussetzt. Dies alles soll selbstverständlich zum Wohle des Patienten geschehen, d.h. die generierten Pläne sind qualitativ mindestens gleich oder besser im Vergleich zu manuell oder mit anderen Systemen erzeugten Plänen.

Sämtliche Berechnungsschritte sollen weiterhin auf Grundlage einer wohldefinierten Konzeption erfolgen, die ihrerseits auf klaren mathematischen bzw. physikalischen Zusammenhängen basiert.

1.2 Anforderungen und Zielsetzung

Als Konsequenz aus der diese Arbeit vorantreibenden Vision ergibt sich nun ein Anforderungsprofil für das zu entwickelnde inverse Bestrahlungsplanungssystem.

Die nach außen sichtbaren erforderlichen Systemmerkmale seien dabei wie folgend definiert:

- Klare und eindeutige Eingabelogik: Die Bedienschnittstelle trägt wesentlich dazu bei, das System schnell zu erlernen und im Routineeinsatz sicher bedienen zu können. Möglichst nur durch Charakterisierung der vorhandenen Strukturen soll das Planungssystem Bestrahlungspläne generieren können (Stichwort: „One button user interface“).
- Optimale Resultate: Die resultierenden Bestrahlungspläne müssen stets optimal im Sinne der Eingaben und der Systemeigenschaften, d.h. zu gewählten Zielfunktionen und Optimierungsalgorithmen sein. Zusätzlich zur Optimalität ist das Resultat auch stets deterministisch zu halten.
- Geringe Planerstellungzeit: Die Rechenzeiten sollen den von anderen Planungssystemen bekannten Zeitrahmen einhalten oder unterbieten. Eine noch wichtigere Anforderung ist, dass insbesondere während der Rechenzeit des Systems keine Aufmerksamkeit vom Benutzer gefordert wird. In hohem Maße benutzer-iterative Lösungen scheiden somit aus.

Die systemimmanenten Eigenschaften hingegen seien:

- Einfaches (abstrakt gehaltenes) mathematisches Modell, das *trotzdem* alle „Sonderfälle“ hinsichtlich Strukturen, Prioritäten oder Strahlparameter integriert.
- Entwurf und Umsetzung eines Prototyps nach modernen Softwarerichtlinien: Vor allem muss eine dem Problem angemessene, geeignete Datenrepräsentation gewählt werden, die einerseits die notwendige Flexibilität, als auch einen schnellen Zugriff ermöglicht. Über das Hilfsmittel der Objektorientierung kann darüber hinaus eine vernünftige Systemarchitektur erstellt werden.

- Verwendung von hochentwickelten, deterministischen Optimierungsverfahren. Dies stellt keine Einschränkung etwa auf die Methoden der linearen Programmierung dar, die sich jedoch - wie sich später herausstellen wird - als geeignet erweisen wird.

Um das gemäß der oben aufgeführten Faktoren zu erstellende inverse Bestrahlungsplanungssystem endgültig in der Praxis und auch in der klinischen Routine nutzbringend einsetzen zu können, bedarf es noch der Auflösung einiger im Prototyp vorhandenen funktionalen Einschränkungen. Diese wurden bewusst in Kauf genommen, um im Gegenzug die theoretischen Grundlagen besser ausarbeiten zu können. Bei einer Weiterentwicklung (oder Kommerzialisierung) wären folgende Punkte zu betrachten:

- Flexibilität: Die prototypische Implementierung basiert z.B. auf einem vordefinierten Koordinatensystem und setzt über alle CT-Schichten einen gleichen Schichtabstand voraus. Ebenso ist das Bestrahlungsgerät festgelegt.
- Code-Optimierung: Das Sparen von Rechenzeit hat im Rahmen dieser Arbeit keine höchste Priorität. Die einzelnen implementierten Konzepte treten dadurch im „schlanken“ Quellcode übersichtlicher hervor.
- Integration in das klinische Umfeld; Einbindung in den klinischen Datenfluss: Die vorliegende Implementierung unterstützt nur explizit die am Klinikum „Rechts der Isar“ vorhandene SW-Infrastruktur (z.B. für den Daten-Import / -Export).

Die später vorgestellten allgemeinen Konzepte und Algorithmen sind jedoch nicht nur für die Strahlentherapie interessant, sondern können für eine ganze Reihe von Optimierungsproblemen nutzbringend adaptiert werden.

1.3 Lösungskonzept

Die vorliegende Arbeit basiert auf der grundlegenden Annahme, dass alle Bestrahlungspläne unter Verwendung der vorliegenden Anatomiedaten (geometrische Information), sowie einer eindeutigen Fallbeschreibung (Struktur- und Dosisinformation) mit Hilfe geeigneter Algorithmen optimal berechnet werden können. Dieses Ziel kann durch eine geeignete Eingabelogik so weit ausgebaut werden, dass selbst der unerfahrene Bediener des Systems diese Optimalität erreicht. Durch alle folgenden Kapitel der vorliegenden Arbeit soll diese Arbeitshypothese begründet werden. Dabei werden in den nächsten drei Kapiteln die zum Verständnis notwendigen Zusammenhänge erläutert:

- Theorie und Praxis der Strahlentherapie: Hierunter sind alle wesentlichen Aspekte der Strahlentherapie zu verstehen, um daraus eine sinnvolle (mathematische) Modellierung entwickeln zu können.

- Optimierungsverfahren: Die von einer konkreten Anwendung abstrahierten mathematischen Eigenschaften des gewählten Optimierungsverfahrens werden in Bezug zur gewählten Anwendung - der inversen Bestrahlungsplanung - gesetzt.
- Funktionsweise des inversen Bestrahlungsplanungssystems MIPART: Bezüglich Benutzereingaben und Lösungsqualität liefert dieses System eine alternative Konzeption und Implementierung.

Zusammen mit der Vision ergeben sich Grundlagen für Idee, Entwicklung und Realisierung eines neuartigen inversen Bestrahlungsplanungssystems. Dabei bilden die dazu neuentwickelten Konzepte den Kern der Arbeit:

- Modellierung der Voxeldosisbeziehung in (linearen) Gleichungen: Das Zulassen von Näherungslösungen garantiert ein Ergebnis. Weitere Vorteile dieses Konzepts sind die damit zu erreichende optimale Dosisverteilung sowie die dadurch vereinfachte Semantik der Eingabe.
- Virtualisierung von Datenpunkten (Voxeln): Damit können beliebige Geometrien in einfacher Weise konfliktfrei beschrieben und behandelt werden, was sich vorteilhaft auf die Bedienung und die Planqualität auswirkt.
- Leistungsfähiges Prioritätenkonzept: Damit wird die Wichtigkeit bzw. der Einfluss auf die resultierende Gesamtdosisverteilung auch konkurrierender Strukturen eindeutig festgelegt.
- Skalierung der Dosiswerte nach dem eigentlichen Optimierungsvorgang: Dieses Konzept bringt entscheidende Vorteile hinsichtlich dem Zeitbedarf des Planungsvorganges und der zu erreichenden Planqualität.

Die Konzepte wurden in Form eines Software-Prototypen implementiert und ihre Leistungsfähigkeit bezüglich folgender Aspekte evaluiert:

1. Qualität / Komplexität der Modelltransformation
2. Erforderlicher Implementierungsaufwand
3. Qualität der erzielten Bestrahlungspläne
4. Zeitbedarf / Rechenzeit für die Erzeugung von Bestrahlungsplänen
5. Qualität der Mensch-Maschine-Kommunikation (Usability)

Speziell für den wichtigen Aspekt (3) der Auflistung, der zu erzielenden Qualität der Bestrahlungspläne, gibt es in der Literatur eine Vielzahl medizinischer Bewertungskriterien, auf die eine Evaluierung zurückgreifen kann [64] [60].

Dabei wird die Evaluierung der Planqualität innerhalb dieser Arbeit in mehreren Stufen durchgeführt:

1. Universelle, vereinfachte Testszenarien: Diese erlauben isolierte Betrachtungen einzelner Effekte bzw. einzelner Konzepte. Durch die Simplizität ist dabei die Nachvollziehbarkeit gewährleistet bzw. es können die Schlüsseigenschaften nachgewiesen werden.
2. Fallbeispiele aus der klinischen Routine: Anhand von realistischen Patientendaten unterschiedlicher Komplexität können verschiedene Bestrahlungsplanungen durchgeführt werden, um günstige Planungsparameter festzustellen und den Aufwand für Eingaben und Berechnungen abzuschätzen.
3. Vergleich mit anderen Planungssystemen: Erst dadurch kann die Qualität der generierten Bestrahlungspläne (im Verhältnis zum Aufwand) eingeordnet werden. In dieser Arbeit wird zum Vergleich das MIPART-System [49] verwendet.

1.4 Thematisches Umfeld

Forschungsbereiche Neben bestehenden Systemen zur Bestrahlungsbehandlung wird intensiv in allen beteiligten Disziplinen geforscht, um diese zu verbessern, bzw. neue Systeme zu entwickeln.

- **Bestrahlungsgeräte und Kollimatoren:** Eine Weiterentwicklung sowohl der Hardware als auch der Software (zur Ansteuerung der Geräte) soll eine immer genauere Fokussierung auf den Tumor bei immer kürzeren Bestrahlungszeiten ermöglichen [18] [39] [40] [48] [64].
- **Onkologie:** Detaillierte Kenntnisse über geeignete Strahlendosis für jede Tumorindikation stellen eine immer genauere und erfolgreichere Behandlung sicher. Langzeitstudien sollen den Erfolg von einzelnen Maßnahmen der Strahlentherapie bewerten und darüber hinaus die biologische Strahlenwirkung besser abschätzbar machen [7] [9].
- **Optimierungsverfahren:** Besonders die inverse, intensitätsmodulierte Bestrahlungsplanung stellt hohe Anforderungen an den integrierten Optimierungsalgorithmus. Dieser soll möglichst immer optimale Lösungen in kurzer Zeit liefern [42] [45] [53].
- **Dosisberechnung:** Auch hier stellt die inverse, intensitätsmodulierte Bestrahlungsplanung hohe Anforderungen. Ein geeigneter Dosisberechnungsalgorithmus soll einerseits entsprechend genau die Dosiswerte bestimmen, andererseits nur geringe (Rechen-) Zeit beanspruchen [6] [44]. Stellvertretend für die moderne Dosisrechnung seien hier das Forschungsgebiet der Monte Carlo-Algorithmen genannt [38].
- **Strahlrichtungsoptimierung:** Eher Neuland betreten Verfahren, die nicht nur die Teilstrahlenintensität optimieren, sondern auch in Abhängigkeit der Anatomie des Patienten geeignete Strahlenrichtungen auswählen können. Grund hierfür ist einerseits die (zu) hohe mathematische Komplexität bekannter Ansätze, andererseits sind die damit erreichbaren Vorteile je nach Patientengeometrie meist gering [19] [43] [90].

- Anwendbarkeit (Usability): Fortschritte, die auf einem einfacheren Bedienungskonzept beruhen oder zu einem zeitlich kürzeren Planungs- und Bestrahlungsprozess führen, sind dazu geeignet, die Strahlentherapie weiter zu etablieren [14] [73] [83].
- Qualitätssicherung / Verifikation: Durch die immer exaktere Bestrahlungstechnik können sich Fehler in hohem Maße negativ auf einen Behandlungserfolg auswirken. Um dem zu begegnen müssen Kliniken bei einem routinemäßigen Einsatz der Strahlentherapie geeignete Maßnahmen zur Qualitätssicherung treffen [59] [98].

Die vorliegende Arbeit erweitert die bestehenden Verfahren im Bereich Optimierungsverfahren und auch der Strahlrichtungsoptimierung. Die damit verbundene einfachere Bedienung wirkt sich zusätzlich positiv aus.

Modellierungsaspekt Aufbauend auf dem Wissen um die Strahlentherapie muss eine geeignete Systemmodellierung erfolgen. Dabei spielten unterschiedliche Bereiche eine große Rolle:

- Mathematische Modellierung: Geeignete mathematische Formulierung von physikalischen Aufgabenstellungen. Aspekte wie Determinismus, Nachvollziehbarkeit und Universalität sollen vorrangig betrachtet werden.
- Software-Engineering: Umsetzung von Problemen aus der Realität in geeignete Software, die diese Aufgaben lösen kann. Die typischen Informatikdisziplinen Datenstrukturen, Design, Objektorientierung sowie letztlich die eigentliche Implementierung und Systemtests sind dabei zu berücksichtigen.
- Benutzerinterface: Aggregation von allen erforderlichen Daten in Form von leicht erfassbaren, intuitiven Bildschirmmasken. Da die Zielgruppe bzw. der Benutzerkreis für das geplante System hauptsächlich Mediziner und Strahlenphysiker sind, müssen deren Forderungen und Gewohnheiten explizit berücksichtigt werden.

1.5 Kapitelübersicht

Neben der zurückliegenden Einführung sowie der abschließenden Zusammenfassung der Ergebnisse beinhaltet die vorliegende Arbeit fünf weitere Kapitel mit unterschiedlicher Zielsetzung.

Kapitel 2 gibt eine Einführung in alle wesentlichen Belange der Strahlentherapie bzw. der inversen Bestrahlungsplanung, soweit diese für das Verständnis der Arbeit relevant sind. Ein kurzer Überblick über den aktuellen Stand der Forschung ergänzt diese Beschreibung. Vorbereitend für die nächsten Abschnitte werden einfache, modellhafte Standardszenarien entwickelt, die typische Probleme der Strahlentherapie modellieren, um so die Lösungseigenschaften von Bestrahlungsplanungssystemen bewerten zu können.

Kapitel 3 motiviert die Wahl der Linearen bzw. Quadratischen Programmierung als geeignetes Optimierungsverfahren in der Strahlentherapie. Die flexiblen Möglichkeiten, Constraints und Zielfunktion zu modellieren werden dazu vor allem im Hinblick auf die Anwendung in der inversen Bestrahlungsplanung vorgestellt.

Der Einschub von Kapitel 4 macht den Leser mit den Konzepten des am Lehrstuhl entwickelten inversen Bestrahlungssystems MIPART vertraut. Mit Hilfe der in Kapitel 2 definierten Standardszenarien wird vor allem die mathematische Konzeption hinsichtlich der Anforderungen und den Zielen der Strahlentherapie untersucht.

Kapitel 5 bildet den Kern der vorliegenden Arbeit. Hierin werden die Konzepte für ein inverses, intensitätsmoduliertes Bestrahlungsplanungssystem entworfen, das die genannten Anforderungen erfüllt. Basierend auf dem mathematischen Fundament der linearen Optimierung aus Kapitel 3 wird in Kenntnis der Problematik der Strahlentherapie (Kapitel 2) ein Nachfolgesystem zu MIPART (Kapitel 4) implementiert. Folgerichtig leitet sich der Name des neuen Systems (MIPART EQ) aus der Verwendung von mathematischen Gleichungen (engl.: Equalities) als Constraints ab, die in dem Kapitel als ein wesentliches und richtungsweisendes Konzept vorgestellt werden. Die günstigen Eigenschaften eines derart aufgebauten Planungssystem für die Strahlentherapie werden erstens anhand der Lösungen für Standardszenarien beschrieben und zweitens mit klinisch relevanten Testbeispielen in Kapitel 6 evaluiert. Weiterhin werden Ansätze für eine automatische Wahl von Strahlrichtungen skizziert, um auch diesen, bisher nicht genutzten Freiheitsgrad der Bestrahlungsplanung zu integrieren.

Die Evaluierung von MIPART EQ in Kapitel 6 stellt drei typische Fallbeispiele aus der klinischen Praxis vor. Hier wird die Konzeption erstmals mit realistischen Daten getestet und die erhaltenen Ergebnisse praxisgerecht anhand der in der Medizin üblichen Dosis-Volumen-Histogrammen verglichen. Durchgeführte Vergleiche von Bestrahlungsplänen der beiden Systeme MIPART und MIPART EQ zeigen die Vorteile von MIPART EQ in Hinblick auf Lösungsqualität und Benutzerführung und runden die Arbeit ab.

Kapitel 2

Strahlentherapie

In diesem Kapitel werden alle im Zusammenhang der Strahlentherapie auftretenden Aspekte vorgestellt, soweit sie für die vorliegende Arbeit relevant sind.

Die moderne intensitätsmodulierte Bestrahlung setzt dabei eine inverse Bestrahlungsplanung voraus, deren Komponenten (einzusetzende Hardware, implementiertes Dosismodell, zu erreichende Planungsziele) einen erheblichen Einfluss auf die weitere Konzeption eines inversen Bestrahlungsplanungssystems haben.

2.1 Arten der Strahlentherapie

Die Strahlentherapie zur Behandlung von (meist bösartigen) Tumoren ist eine von mehreren Behandlungsmethoden in der Onkologie (= Spezialgebiet der inneren Medizin, das sich mit der Ursachenforschung, der Diagnose und der Behandlung von Krebs befasst).

Innerhalb der Strahlentherapie haben sich bisher mehrere unterschiedliche Verfahren für den Einsatz am Patienten qualifiziert. Ziel aller Therapieformen der Strahlentherapie ist das gezielte Abtöten von Tumorgewebe mittels energiereicher, ionisierender Strahlung bzw. hochenergetischen Teilchen, bei gleichzeitiger Schonung von normalem Körpergewebe.

2.1.1 Brachytherapie

Die Brachytherapie (=Kontakttherapie) ist die Erweiterung der früheren Radiumtherapie. Bei ihr wird ein radioaktiver Strahler in Körperhöhlen oder Hohlorganen positioniert, bzw. im Rahmen einer Operation direkt an den Tumor gebracht.

Durch geeignete Positionierung der Strahlenquelle bzw. der Strahlenquellen und der jeweiligen Verweildauer lässt sich eine tumorkonforme Bestrahlung durchführen [54]. Die Brachytherapie kann teilweise Konzepte der inversen Bestrahlungsplanung übernehmen um erfolgreichere Behandlungen zu ermögli-

chen.

2.1.2 Perkutane Strahlentherapie

Charakteristisch für die perkutane (=externe) Strahlentherapie ist, dass die erzeugte Strahlung gezielt von außen in den Körper eintritt um das Ziel, den Tumor abzutöten, zu erreichen. Dadurch sind keine operativen Eingriffe nötig, jedoch kann vermehrt gesundes Gewebe durchstrahlt werden.

Es müssen zwei Varianten unterschieden werden:

2.1.2.1 Konventionelle Strahlentherapie

Die energiereiche Strahlung wird durch Kollimatoren auf den Tumor fokussiert (siehe Abbildung 2.1). Es ergibt sich eine gleichmäßige Dosisverteilung quer zur Strahlenrichtung im Strahl. Die Schonung

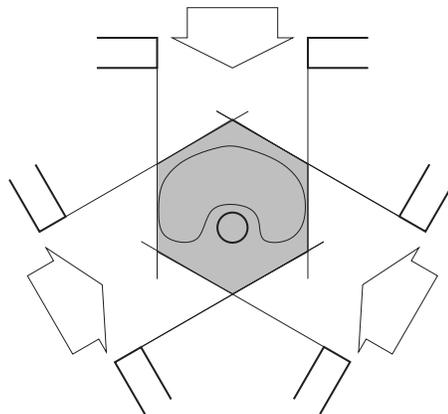


Abbildung 2.1: Konventionelle Strahlentherapie: Drei-Felder-Technik.

besonders strahlenempfindlicher Körperregionen kann hierbei nur durch das manuelle Einbringen von Absorbern (z.B. Bleikeilen) in den Strahlenweg erreicht werden. Durch gleichzeitiges oder zeitlich versetztes Einstrahlen aus mehreren Richtungen auf einen „Brennpunkt“ summiert sich eine hohe Dosis im darin liegenden Tumorgewebe, bei gleichzeitig verhältnismäßig niedriger Dosisverteilung im umliegenden Gewebe. Durch die einfach geformten Strahlenfelder, in der Praxis meist mit rechteckigem Querschnitt, kann nur bei Tumoren mit regelmäßiger, besser kugelförmiger Geometrie eine konforme Bestrahlung erzielt werden.

Komponenten Ein für die konventionelle Bestrahlung geeignetes System muss im Wesentlichen fünf Komponenten aufweisen:

- Vorrichtung zur präzisen, wiederholbaren Lokalisierung des zu bestrahlenden Tumors im Patienten.

- Eine Quelle hochenergetischer, biologisch wirksamer Strahlung. Diese muss zur Abgabe einer definierten Strahlungsmenge an- und abschaltbar sein.
- Flexible Positioniermöglichkeit der Strahlenquelle.
- Verfahren zur Steuerung bzw. Kontrolle der Bestrahlung.
- Dosimetrie-Algorithmen, um Patientenbehandlung vorab simulieren zu können.

Ein alle Punkte erfüllendes Behandlungsgerät für die konventionelle Strahlentherapie ist der Siemens Primus / Mevatron- Beschleuniger, wie in Abbildung 2.2 zu sehen. Dieser enthält einen Linearbeschleuniger, der die letztendlich zur Bestrahlung verwendete Röntgenstrahlung bereitstellt, die im Körper die gewünschte Dosis (SI-Maßeinheit Gray (Gy) = J/kg) erzeugt. Bei diesem Gerät kann durch Anpassung



Abbildung 2.2: Beispiel einer Bestrahlungsanlage.

der Freiheitsgrade Gantry-Winkel, Couch- bzw. Tisch-Winkel und Kollimator-Winkel (siehe Abbildung 2.3) die Strahlenquelle im Raum durch einfache geometrische bzw. kinematische Rechnung [49] positioniert werden. Sämtliche erreichbare Positionen liegen auf einer Kugeloberfläche im Abstand von einem Meter um das gemeinsame Isozentrum. Die (punktförmig angenommene) Strahlenquelle zielt dabei jeweils auf das Isozentrum, in dem der Schwerpunkt des Tumors (durch entsprechende Translation des Behandlungstisches, auf dem der Patient liegt) fixiert wird. Der Strahlquerschnitt in der Tumorebene

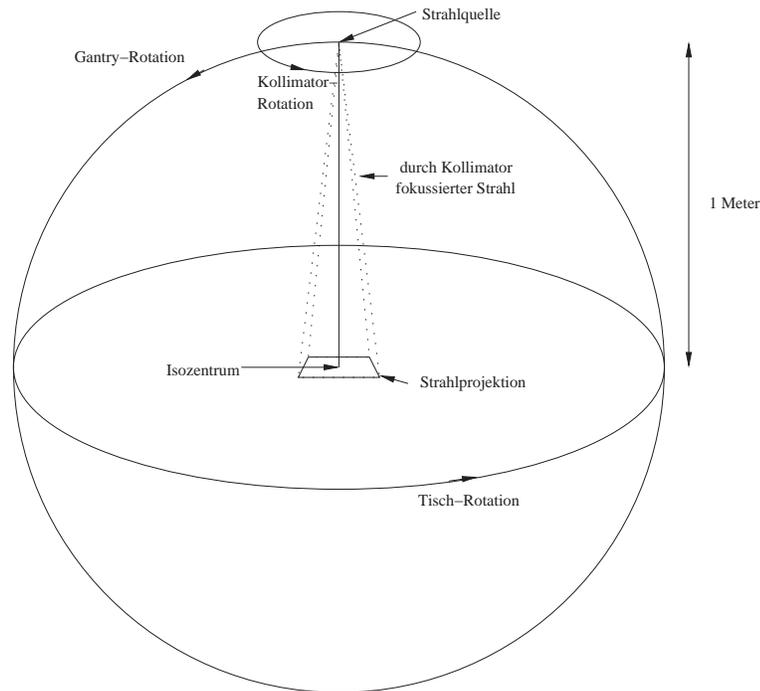


Abbildung 2.3: Freiheitsgrade der Bestrahlungsanlage von Abbildung 2.2.

eines jeden Strahles wird durch Blenden so eingeschränkt, dass der gesamte Tumor getroffen wird¹. Dieses vorgestellte Bestrahlungsgerät ist bei den Projektpartnern (Klinikum „Rechts der Isar“ und Klinikum „Großhadern“) vorhanden und bildet die Grundlage aller weiteren Betrachtungen und Entwicklungen dieser Arbeit.

Dabei wird in die koplanare Bestrahlung, bei der die Strahlen parallel zur Computertomographie-Bild-Schnittebene gewählt werden (Couch-Winkel = 0°) und die non-koplanare Bestrahlungstechnik, die alle konstruktiv möglichen Positionen der Strahlenquelle zulässt, unterschieden. Diese Varianten werden bei der Strahlrichtungsoptimierung relevant (siehe Abschnitt 5.7). In beiden Fällen müssen jedoch verschiedene Aspekte, wie Lage, Bezugssystem und Kollisionen von Patient und Gerät(-en) betrachtet werden.

Für die konventionelle Bestrahlung mit den oben definierten offenen Strahlenfeldern ohne Intensitätsmodulierung, sind sowohl Planungssysteme mit den unterschiedlichen Planungsphilosophien der Vorwärtsplanung (siehe Abschnitt 2.5.1) als auch der inversen Planung (siehe Abschnitt 2.5.2) verfügbar.

2.1.2.2 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie

Erfolgt eine Bestrahlung mittels einzelner nacheinander aktivierter Strahlen wie bei der konventionellen Strahlentherapie, besteht aber jeder Strahl wiederum aus vielen in ihrer Intensität steuerbaren Teil-

¹Andere Bestrahlungsgeräte mit unterschiedlichen Freiheitsgraden (z.B. vielachsige Roboter [2] [1] [96] oder auch das sogenannte „Gamma knife“ [37]) können ebenso zur Strahlentherapie allgemein und unter Verwendung der Linearen Programmierung im Besonderen verwendet werden.

strahlen, so spricht man von intensitätsmodulierter Strahlentherapie (engl.: IMRT = Intensity Modulated Radiation Therapy) [48]. Zusätzlich zu den erforderlichen Komponenten aus Abschnitt 2.1.2.1 wird zur Intensitätsmodulierung ein weiterer Kollimator an die Strahlöffnung des Gerätes montiert und somit in den Strahlenweg eingebracht. Dieser besteht alternativ aus einem statischen Kompensator (z.B. aus Bleiguss, eine Gussform zeigt Abbildung 2.4-links) oder aus einer elektrisch steuerbaren beweglichen Lamellenblende (engl.: Multi Leaf Collimators, MLC) (siehe Abbildung 2.4-rechts). Es ergibt sich in beiden Fällen eine 2D-Matrixanordnung der Teilstrahlen [79].

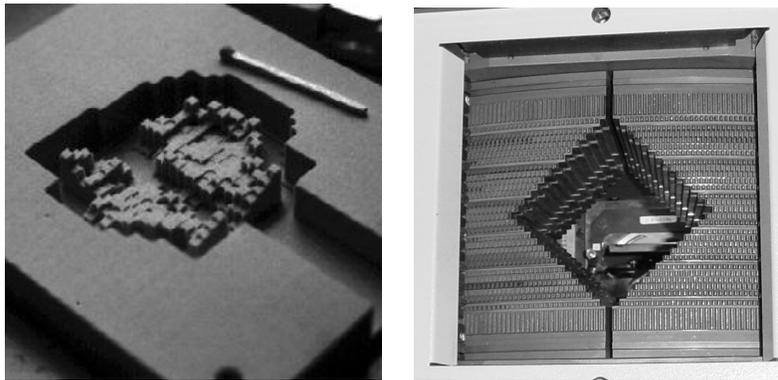


Abbildung 2.4: Hardware zur Intensitätsmodulierung. Gussform zur Herstellung eines statischen Kompensators (links) und teilweise geöffnete Lamellenblende (rechts).

Ergebnis Der Hauptvorteil dieser Anordnung besteht in besserer Schonung von Risikostrukturen, da sich mit Hilfe der zum Einsatz kommenden Kollimatoren Orte hoher Dosis gezielt dem Tumorvolumen angleichen lassen, was in diesem Zusammenhang mit hoher Tumorkonformität bezeichnet wird. Im Gegenzug können nicht zum Tumor gehörige Strukturen gezielt ausgeblockt werden, sind also damit niedriger dosiert. Die in der IMRT übliche zweidimensionale Schemazeichnung nach Abbildung 2.5 verdeutlicht dies. Dort bedeuten dunkle Bereiche (= Tumor) eine hohe Dosis.

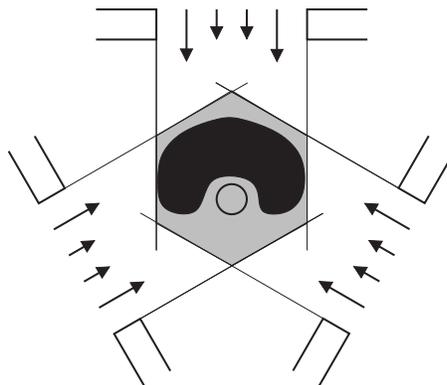


Abbildung 2.5: Intensitätsmodulierte Strahlentherapie: Bessere Schonung von Risikostrukturen.

Abstrakte Fluenzmatrix

0	7	9	8	6
5	7	7	7	6
0	4	4	4	0



projizierter
Tumorumriss

Abbildung 2.6: Fluenzmatrix als abstrakter Zwischenplan.

Der Nachteil der intensitätsmodulierten Bestrahlung ist der hohe Planungsaufwand. Die große Anzahl an zu optimierenden Teilstrahlen macht die inverse Planung erforderlich, die schließlich einen abstrakten Zwischenplan, die Fluenzmatrix (ein vereinfachtes Beispiel zeigt Abbildung 2.6), berechnet. Sind bei der konventionellen Bestrahlung typischerweise nur fünf Strahlrichtungen und ihre Intensitäten geeignet zu bestimmen (evtl. ergänzt um ein bis zwei Absorberkeile), so steigt der Konfigurationsraum bei der intensitätsmodulierten Bestrahlung üblicherweise je nach Tumorgröße auf das Hundertfache an (Annahme: Fluenzmatrizen mit 10x10 Teilstrahlen pro Strahl). Der Aufwand zur Lösung der (inversen) Planungsaufgabe ist also mindestens hundertmal größer.

Umsetzung des Zwischenplans in einen Bestrahlungsplan Die aus dem inversen Planungssystem erhaltenen zweidimensionalen Fluenzmatrizen stellen einen Zwischenplan dar. Die letztendliche Transformation dieser Matrizen in zu bestrahlende Teilfelder kann auf mehrere Arten erfolgen:

- Mittels eines statischen Kompensators: In diesem Fall muss für jeden Strahl eigens eine Gussform, sowie damit das Positiv angefertigt werden, was zeit- und materialaufwändig ist. Die Abbildung 2.7 zeigt für die exemplarische Fluenzmatrix nach Abbildung 2.6 den entsprechenden Absorber in schematischer Darstellung. Die unterschiedlichen Materialdicken bewirken die gewünschte Absorption der Strahlung.
- Mittels der Lamellenblende: Soll diese zum Einsatz kommen, müssen die zeilenweise links und rechts angeordneten Lamellen so in den Strahlenweg eingebracht werden (durch Verschieben), dass nur ein wohldefinierter Teil der Strahlung die Blende passieren kann, um die Teilstrahlintensitäten gemäß der Fluenzmatrix modulieren zu können.

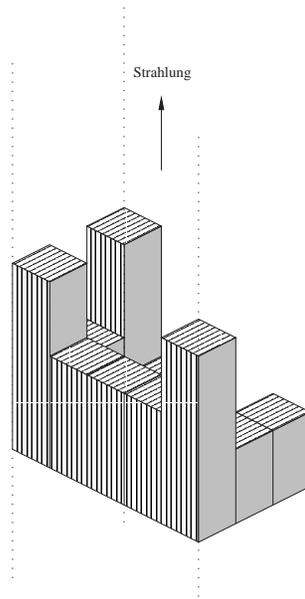


Abbildung 2.7: Schematischer Kompensator.

Die Modulierung kann auf zwei Arten erfolgen:

- „Step-and-Shoot“-Methode.
- Dynamische Lamellenbewegung während der Bestrahlung.

Beide Methoden erfordern einen - zusätzlich zur Optimierung der Fluenzmatrizen - weiteren komplexen Optimierungsprozess, der die abstrakten Fluenzmatrizen in möglichst (zeit-) optimale Steuersequenzen umsetzt und zusätzlich auftretende, physikalische Nebeneffekte kompensiert.

Bei der „Step-and-Shoot“-Methode werden durch das gezielte Öffnen der Lamellenfinger irreguläre Strahlungsfelder erzeugt. Nacheinander werden dann die Strahlungsfelder durch Verschieben der Lamellen eingestellt und eine genau vorberechnete Zeit bestrahlt (siehe Abbildung 2.8). Durch Summation ergibt sich dann eine Intensitätsverteilung gemäß der Fluenzmatrix. In der Realität müssen jedoch Abstriche bei der Genauigkeit der Umsetzung wegen der Begrenzung der Sequenzanzahl, sowie physikalisch begründete Abweichungen der Intensität an den Lamellengrenzen miteingerechnet werden. Die Berechnung der Strahlungsfelder (bzw. der Stellungsmuster der Lamellen) stellt dabei die Optimierungsaufgabe dar, in der hauptsächlich die Gesamtbestrahlungszeit über alle Segmente minimiert werden soll. Im Gegensatz zu [88] müssen die Stellungsmuster dabei nicht nur zeilenweise, sondern wegen Beschränkungen der Hardware über alle Lamellenzeilen optimiert werden.

Algorithmen hierfür wurden von A. Siochi [8] publiziert bzw. entstanden im Rahmen universitärer Projekte [63] [69]².

²Algorithmik für Lamellen- und Backenkollimatoren

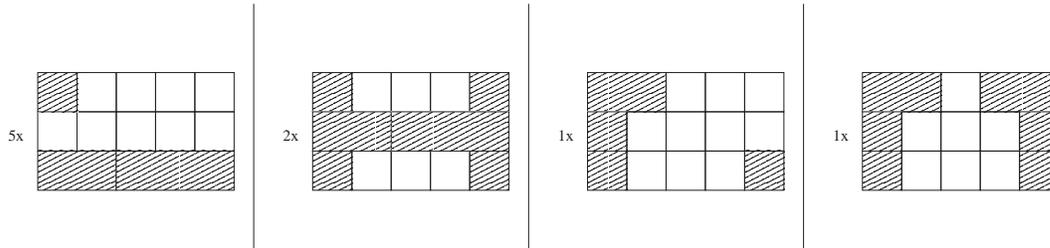


Abbildung 2.8: Umsetzung der Fluenzmatrix aus Abbildung 2.6 in entsprechende Sequenzen.

Die hier nicht weiter betrachtete dynamische Methode erfordert einen größeren Hardwareaufwand und höhere Präzision: Durch ein unabhängiges Verschieben der Lamellen von links nach rechts in unterschiedlicher Geschwindigkeit während der Bestrahlung können werden die Intensitäten der Fluenzmatrizen erzeugt, was im Allgemeinen schneller ist als mit der „Step-and-Shoot“-Methode.

2.2 Körper-Strukturen

2.2.1 Überblick

Für die Anwendung der Strahlentherapie müssen alle relevanten Organe und Tumore des Patienten erkannt, gekennzeichnet und klassifiziert werden. Dies geschieht in einer durch bildgebende Verfahren gewonnenen Abbildung; in der Strahlentherapie üblich ist die Computertomographie (CT) mit unterschiedlichen Stufen der Verarbeitung [26]. Die CT-Technik ist in der Strahlentherapie deshalb gut geeignet, da in der Strahlentherapie und Computertomographie gleichermaßen Strahlung ähnlicher Energie verwendet wird. Dadurch können aus den ermittelten Gewebedichten die Absorptionskoeffizienten berechnet werden.

Die dabei gewonnenen Daten bestehen nach dem Rekonstruktionsprozess aus einem Stapel von zweidimensionalen gerasterten Grauwert-Schichtbildern und werden in einer dreidimensionalen Matrix gespeichert. Jeder Matrixwert repräsentiert dann ein kleinstes quaderförmiges Volumen des Körpers und wird Voxel (Kurzform von „Volume pixel“) genannt. Gerade diesem ersten Diskretisierungsschritt ist dabei große Beachtung beizumessen, da die erzielte Planungsgenauigkeit maßgeblich von den Voxelmaßen abhängt.

Tabelle 2.1 zeigt exemplarisch die pro Patient anfallende Datenmenge für drei verschiedene Tumor-entitäten und Bestrahlungskonfigurationen. Man bemerkt übergreifend bei allen Fallbeispielen, dass die Anzahl der enthaltenen Matrixwerte sehr hoch ist gegenüber der Anzahl an tatsächlich zu berücksichtigenden Voxeln, die in Strukturen liegen. Dies kann bei einer SW-technischen Realisierung berücksichtigt werden, um das tatsächlich zu berechnende Datenvolumen möglichst klein zu halten. Dabei gilt selbstverständlich der Zusammenhang, dass feine Gewebestrukturen eine hohe Voxelauflösung (kleine Werte) erforderlich machen; die Anzahl der Matrixwerte steigt somit.

Eigenschaften	Fall 1	Fall 2	Fall 3
Lokalisation	Prostata	Lunge	Kopf/Hals
Matrixdimension X x Y x Z	144 x 103 x 35	167 x 95 x 53	162 x 90 x 59
Voxelauflösung (mm) X x Y x Z	2.8 x 2.8 x 5.0	2.4 x 2.4 x 5.0	2.7 x 2.7 x 5.0
Anzahl Matrixwerte	519120	840845	860220
Anzahl Strukturvoxel	11853	98962	22321
Anzahl Tumorvoxel	6352	11113	17920

Tabelle 2.1: Datenmenge bei Tumorpatienten.

Man beachte, dass die Schichtbilder bzw. die einzelnen Voxel bisher noch keinerlei Strukturinformation beinhalten. Um diese zu ergänzen ist es notwendig, zuerst einige wichtige Strukturbegriffe im Kontext der Strahlentherapie zu klären:

- ROI (Region Of Interest = interessante Struktur / Region): Markierung und Klassifikation eines interessanten Körper- oder Organbereichs.
- PTV (Planning Target Volume): Das Planungsvolumen wird in der Strahlentherapie als zu bestrahlendes Zielvolumen verwendet. Es entspricht dem nachweisbaren Tumolvolumen erweitert um einen Sicherheitssaum aufgrund von Organbeweglichkeit und Einstell-Ungenauigkeiten.
- Boost: Abstrakte Struktur, die nicht (direkt) aus den Schichtbildern abgeleitet werden kann. Der Boost liegt normalerweise innerhalb des PTV und definiert Voxelgruppen mit erhöhter erforderlicher Dosis. Oft dienen Booststrukturen dazu, gemeinsam mit dem (etwas niedriger dosierten) PTV physikalisch sinnvolle Dosisgradienten zu erreichen.
- OAR (Organ At Risk = kritische Struktur): Strahlensensibles Organ, das vor zu hoher Dosis zu schützen ist, um Schäden oder völligen Funktionsverlust zu verhindern. Abhängig vom biologischen Aufbau und der Funktionsweise klassifiziert man ein OAR in folgende zwei Kategorien:
 - Parallele Struktur: Die organische Funktion der Struktur kann bei einem stellenweisen Defekt durch nichtbetroffene Strukturteile aufrecht erhalten werden. Beispiele hierfür sind Leber und Lunge, wo einzelne sehr hohe Dosispitzen bei insgesamt geringer Dosisbelastung weniger schädlich sind als eine gleichmäßige Dosisbelastung auf hohem Niveau. Dieser Umstand kann durch spezielle Volumen-Algorithmen bzw. eingeschränkt durch das Setzen von Dosis-Volumen-Constraints (höchstens x Volumen-Prozent einer Struktur dürfen mehr als Dosis y erhalten) modelliert werden, was einige Planungssysteme bereits verwenden [33] [93]. Beispiele für medizinische Vorgaben liefert Tabelle 6.2 im Evaluierungskapitel.
 - Serielle Struktur: Eine Organfunktion ist nur bei Unversehrtheit der gesamten Struktur möglich, eine lokal begrenzte Schädigung der Struktur bewirkt den Ausfall der gesamten Struk-

tur. Beispiele dafür sind alle Nervenbahnen, wie Rückenmark und Sehnerv, bei denen zum Funktionserhalt eine bestimmte Dosisgrenze nicht überschritten werden darf, jedoch alle Dosisbelastungen unter dieser Schranke weitgehend folgenlos bleiben. Der Unterschied in der zulässigen Dosisverteilung wird durch das Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) in Abbildung 2.9 deutlich (zur Erläuterung des Dosis-Volumen-Histogramms siehe Abschnitt 2.6).

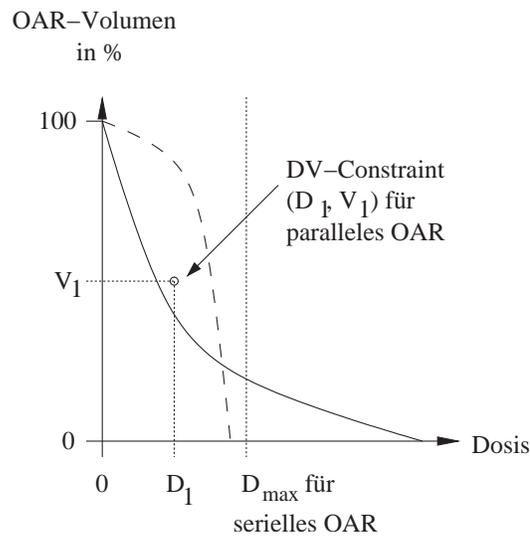


Abbildung 2.9: Zulässige DVH-Kurven für serielle Strukturen (gestrichelte Linie) und parallele Strukturen (durchgehende Linie) mit gleich hoher Gesamtdosisbelastung, d.h. Flächeninhalt (Integral) der Kurven im ersten Quadranten ist gleich.

Im inversen Planungssystem MIPART wird ein OAR weiter klassifiziert [49]:

- Kritische Struktur: In Konkurrenz mit dem PTV hat das Einhalten der Dosisgrenzen des PTVs die höhere Priorität. Dies kann zu Überdosierung in der kritischen Struktur führen.
- Sehr kritische Struktur: In Konkurrenz mit dem PTV hat das Einhalten der Dosisgrenzen der sehr kritischen Struktur höhere Priorität. Umgekehrt bedeutet dies ein in Kauf nehmen von Unterdosierung im PTV, um eine sehr kritische Struktur vor zu hoher Dosisbelastung zu schützen.
- Normalgewebe (engl.: Normal tissue): Körpergewebe, das keinem der oben genannten Typen zugeordnet wird und damit entweder bei der Strahlentherapie ganz unberücksichtigt bleibt oder als kritische Struktur geringer Priorität den Optimierungsprozess beeinflussen kann.

2.2.2 Segmentierung

Der Begriff Segmentierung bedeutet in diesem Umfeld eine manuelle oder teilautomatische Überführung von Bildbereichen mit abweichender Helligkeit in eine Umrißform. Von der Präzision der Segmentierung hängt unter anderem die weitere Planung und der Behandlungserfolg selbst ab. Schwierigkeiten treten bei den folgenden Fragestellungen auf:

- Welche Strukturen sind kritisch, d.h. welche Strukturen sind relevant und müssen segmentiert werden, um im Planungsprozess der Strahlentherapie berücksichtigt zu werden? In der klinischen Routine ist der Zeitbedarf der Segmentation das limitierende Element.
- Wie werden Organ- und Tumorüberlappungen erkannt und behandelt?
- Wie groß ist das PTV einzuzeichnen? Gerade dieser Aspekt wird in der Literatur teilweise kontrovers diskutiert, ist aber für einen Erfolg der Strahlentherapie maßgeblich verantwortlich [67] [74]. Es gilt allgemein der Zusammenhang, dass ein zu knappes Segmentieren des PTV den Tumor nicht gänzlich abtötet, so dass in Folge weiteres Wachstum oder Metastasenbildung möglich ist. Im Gegensatz dazu führt ein zu großzügig gewählter Umriss zu einer Dosismehrbelastung der strahlensensiblen Organe [102].
- Wie wird die verbleibende Organbeweglichkeit während der Bestrahlung berücksichtigt? Patienten-Immobilisierung oder Nachführung der Strahlenquellen können die Lagegenauigkeit verbessern [97] [89] [58].

Für das weitere Vorgehen der Arbeit ist hier relevant, dass die einzelnen Strukturen von verschiedenen Ärzten unterschiedlich eingezeichnet werden, es dementsprechend (in den meisten Fällen) keine „Musterlösung“ gibt, was die Definition von expliziten Dosissschranken schwierig macht.

Die Segmentierung reichert letztendlich die Voxel um die jeweilige Strukturzugehörigkeit an. Voxel können dabei durchaus mehreren Strukturen zugeordnet sein. Dieser Umstand ist insbesondere bei der inversen Planung zu berücksichtigen.

2.3 Planungsziele

Ausschlaggebend für einen Heilerfolg der Strahlentherapie ist das Erreichen der Planungsziele. Je nach Anwendungsfall werden verschiedene, auch zueinander konträre, wechselseitig konkurrierende Ziele die Bestrahlungsplanung bestimmen [3] [45]. Stellen die unten aufgeführten Ziele mehr oder weniger physikalische Bedingungen dar, die es einzuhalten gilt, sind auch biologische definierte Ziele bekannt (z.B. Dosis-Wirkungs-Kurven, (N)TCP [7]) [20]; diese werden in der Arbeit nicht betrachtet, da sie nur schwer modellierbar sind.

- **Dosishomogenität im Tumor:** Der naive Ansatz „minimale Dosis in den Risikostrukturen, maximale Dosis im PTV“ muss relativiert beziehungsweise verfeinert werden: Die Minimaldosiswerte dürfen im Tumor eine bestimmte im Einzelfall zu definierende Grenze nicht unterschreiten [41]. Umgekehrt erzeugen Areale wesentlich höherer Dosis auch eine zu vermeidende höhere Gesamtdosisbelastung des Patienten. In [74] wird daher eine möglichst homogene Dosis im Tumor und somit auch im PTV gefordert.
- **Schonung von Risikostrukturen:** Gleichmaßen Kernziel wie größtes Problem der Strahlentherapie ist die Einschränkung von bestrahltem Gewebe auf das Volumen des Tumors beziehungsweise des PTVs (tumorkonforme Strahlentherapie). Erst mit konsequenter Anwendung der intensitätsmodulierten Bestrahlungstherapie ist es möglich, Risikostrukturen durch das gezielte Ausblocken der Strahlen zu schonen und gleichzeitig für das PTV die für eine erfolgreiche Zerstörung von Tumorgewebe erforderliche Dosis aufzubringen.
- **Begrenzung von Dosisspitzen:** Ist es das erklärte Ziel, das PTV möglichst homogen zu bestrahlen, sowie Risikostrukturen auszusparen, können Bereiche, in denen eigentlich keine expliziten Risikostrukturen vorhanden sind, trotzdem unzulässig hohe Dosiswerte (=Dosisspitzen) erhalten [36].
- **Abstand von kritischen Strukturen:** Durch Bewegungen des Patienten verursacht, können a priori beim Bestrahlungsplan ausgesparte Strukturen dennoch in den Strahlfokus kommen. Daher ist der durch die Einstrahlrichtung festgelegte Strahlenweg so fern wie möglich von kritischen Strukturen zu halten, um hier ausreichenden Sicherheitsabstand zu gewährleisten. Eine Planung mit nicht koplanarer Anordnung und flexiblen Winkelstellungen ist hier von Vorteil.
- **Begrenzung der Zahl von Einstrahlrichtungen:** Theoretisch lassen sich Strukturen und das umgebende Normalgewebe durch möglichst viele Einstrahlrichtungen am besten schonen. In der klinischen Praxis werden aus Zeitgründen meist zwischen 3 und 7 intensitätsmodulierte Strahlen verwendet. Darüberhinaus zeigen [19],[43] und [72], dass mehr als 9 Strahlen keine nennenswerte Verbesserung mehr erbringen.
- **Zeitaufwand:** Der Forderung nach Minimierung des Zeitaufwandes für die Planung, für die Bestrahlung oder für die Gesamtbehandlungszeit kann mittels zusätzlicher Planungsstrategien entsprochen werden (z.B. spezielle Fluenzmatrizen, die nur wenig Lamellenbewegungen des Kollimators erfordern). Im Rahmen dieser Arbeit wird jedoch nur die Planungszeit berücksichtigt, andere Zeitvorteile können sich als Nebeneffekt ergeben.

2.4 Dosismodelle

Um durch Strahlung verursachte Dosisverteilungen in Körpergewebe vor dem eigentlichen Bestrahlungsvorgang simulieren zu können (Vorwärtsplanung, siehe Abschnitt 2.5.1), werden mathematische Modelle zur Berechnung der Dosis verwendet. Auch hängt die gesamte inverse Bestrahlungsplanung (siehe Abschnitt 2.5.2) von der Verfügbarkeit eines adäquaten, d.h. an die Genauigkeitsanforderungen angepassten Dosismodells ab.

Die Dosisrechnung muss je nach geforderter Genauigkeit vielschichtige Zusammenhänge berücksichtigen. Es existieren dazu bereits einerseits schnelle, jedoch weniger genaue Modelle, sowie andererseits komplexe, die Realität sehr genau erfassende Algorithmen, die allerdings einen nicht unerheblichen Rechenaufwand bedingen.

Abstraktion Erst durch Verfahren, die im Körper absorbierte Dosis (näherungsweise) zu berechnen, gelingt es, den realen Patientenfall und die Strahlentherapie derart zu abstrahieren, dass der Einsatz von allgemeinen, computerisierten Rechenverfahren möglich wird.

Durch die - vom Segmentierungsprozess - erhaltene Diskretisierung werden nun nicht mehr alle Schichtbilder des gesamten Körpers, sondern einzelne, in Voxel unterteilte Strukturen betrachtet.

Mit Hilfe des Dosismodells lässt sich, wenn alle betroffenen Voxel und die Strahlkonfigurationen (Strahlenenergie, -richtung, -öffnung, siehe Abschnitt 2.1.2.1) bekannt sind, *vorab* die Koeffizientenmatrix (K) berechnen. K ist somit für die weitere Rechnung konstant. Die Koeffizienten k_{ij} entsprechen den relativen Dosisbeiträgen, also der Dosis, die Teilstrahl j mit Einheitsintensität im Voxel i abgibt.

Die numerischen Koeffizienten von K bilden fortan die Eingabe für den nachfolgenden Optimierungsprozess. Anders herum betrachtet ermöglicht erst die Berechnung dieser Dosiskoeffizienten eine Entkopplung des Optimierungsalgorithmus von der Geometrie der Strahlen und der anatomischen Information.

Nachstehendes Schaubild (siehe Abbildung 2.10 links) vermittelt die Idee der Modellierung von Strahlen und die vorzunehmende Diskretisierung des Körpervolumens. Im gleichen Bild ist rechts die Modellierung der Strahlschwächung durch physikalische Effekte zu sehen.

Bei mehreren Strahlen gilt wegen der Additivitätseigenschaft der Intensitäten bzw. der Dosis für die Dosis d_i eines jeden Voxels V_i bei bekannten Einstrahlrichtungen stets die lineare Gleichung:³

$$d_i = \sum_{j=1}^n k_{ij} x_j \quad (2.1)$$

³Diese ist sowohl für die perkutane Bestrahlung, als auch für die Brachytherapie, sowie für die unterschiedlichsten Strahlenarten, z.B. Protonen, Photonen- oder Elektronenstrahlung, erzeugt aus Linear- bzw. Kreisbeschleuniger oder radioaktivem Zerfall gültig.

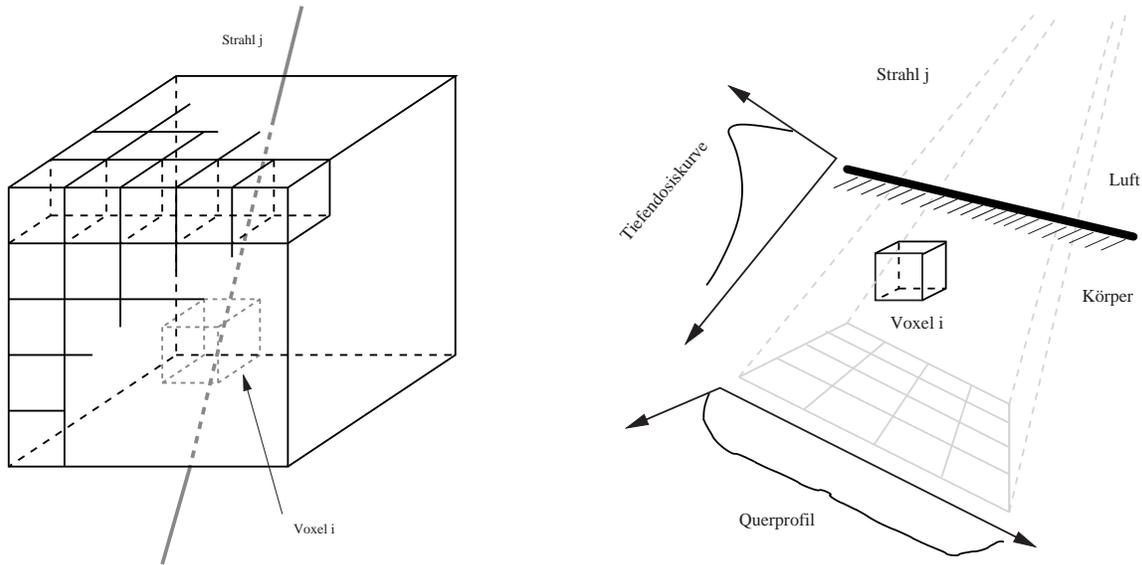


Abbildung 2.10: Schematisches Strahl-Voxel-Modell und Strahlschwächungsmodell.

bzw. zusammengefasst in Matrixnotation:

$$\vec{d} = K \cdot \vec{x} \quad (2.2)$$

Dabei sind x_j die zu optimierenden Vielfachen der Einheitsintensität, also die zu ermittelnden Teilstrahlengewichte. Alle x_j sind proportional zur emittierten Strahlenergie innerhalb der Bestrahlungszeit. Das Produkt $k_{ij}x_j$ ist dann gleichbedeutend mit der von Voxel i absorbierten Dosis von Teilstrahl j .

Physikalische Grundlagen und Effekte Je nach Präzision der Modellierung der physikalischen Gegebenheiten können nun mehrere Dosismodelle für oben genanntes Schema entwickelt werden. Mathematisch betrachtet äußern sich diese Modelle nur in einer unterschiedlichen Berechnung der Koeffizienten k_{ij} . Verschiedene Effekte mit unterschiedlichem Einfluss auf die Genauigkeit sind hierbei zu berücksichtigen:

- **Abstandsquadratgesetz:** Die Strahlleistung nimmt quadratisch mit der Entfernung zur Strahlquelle ab.
- **Gewebeabsorption:** Die Strahlleistung nimmt innerhalb von Gewebe exponentiell ab. Die Abnahme ist darüberhinaus abhängig von der jeweiligen Gewebedichte [91] [92]. Dieser Effekt wird durch Messung sogenannter Tiefendosiskurven quantifiziert. Je nach Strahlenenergie unterscheidet sich der Aufbaueffekt und die Tiefenabsorption.
- **Nichtlinearitäten im Beschleuniger:** Ein erzeugter Strahl hat keine ideale Intensitätsverteilung, sondern wird durch Strahlprofile, die auf individuellen Messungen beruhen, beschrieben. Dazu werden in Wasserphantomen laterale Dosisprofile durch eine Vielzahl von Einzelmessungen er-

stellt und durch Approximation mittels mathematischer Funktionen einer weiteren Verarbeitung zugänglich gemacht.

- Kollimatorbedingte Effekte: Die zur Strahlfokussierung bzw. -modulierung eingesetzten Kollimatoren können die Strahlung (vor allem an den Randbereichen) nicht zu 100 Prozent blockieren. Besonders an Rändern von Lamellen des MLC kann zu viel oder auch zu wenig Strahlung austreten.
- Gewebestreueung: Die fortgesetzte Reaktion der Strahlung mit dem Gewebe erzeugt Dosis auch „neben“ den bestrahlten Bereichen. Üblich ist an dieser Stelle eine Aufteilung der zu berechnenden Dosis in Primär- und Streuanteil (Cunningham-Methode, [30] [31]).

2.4.1 Korrekturbasierte Verfahren

Korrekturbasierte Dosismodelle verwenden experimentelle Daten von durchstrahlten, homogenen Medien (Wasserphantomen), die im Rechner gespeichert werden. Dabei kommen vor allem Tiefendosisprofile (Messungen entlang dem Zentralstrahl) und Sternprofile (quer zum Zentralstrahl gemessen) zum Tragen. In einem zweiten Schritt wird versucht, die tatsächlichen, für eine Bestrahlung verwendeten Strahlenfelder (nicht quadratische Formen, Einsatz von Absorbern) in die ursprünglich gespeicherten, in Form von Funktionen vorliegenden Profilen einzurechnen.

Schließlich werden diese solchermaßen vorbereiteten Dosismodelle mit den Daten des Patienten korrigiert. Dabei erzeugen die vom Phantom abweichende Außenkontur, sowie inhomogenes Gewebe die größten Abweichungen.

Durch den in [49] vorgestellten einfachen Algorithmus zur Schnittberechnung von Teilstrahl und Voxelpunkten bzw. von deren Repräsentanten können für jeden Strahl alle getroffenen Voxel angegeben werden, umgekehrt können natürlich auch alle einen Voxel treffenden Teilstrahlen berechnet werden. Zur Vereinfachung kann weiterhin nur die Projektion des Repräsentants eines jeden Voxels zum Schnitt von Teilstrahl und Voxel verwendet werden, d.h. $k_{ij} = 0$ wenn der Teilstrahl j nicht das Voxel i schneidet (Repräsentantenmodell nach Abbildung 2.11 links). Das in dieser Arbeit verwendete Dosismodell folgt im Wesentlichen diesem Ansatz. Der Realität eher entsprechende volumetrische Schnitte (siehe Abbildung 2.11 rechts) oder das Nadelstrahl-Modell (Aufteilung des Strahles in einzelne, dünne Strahlen, engl.: pencil beams [5] [6] [21]) werden aufgrund der höheren Komplexität [23] [24] nicht betrachtet.

2.4.2 Modellbasierte Verfahren

Moderne und exakte Dosisberechnungsalgorithmen verwenden ein statistisches modellbasiertes Verfahren, die sogenannte Monte Carlo-Methode ([9], [13], [47], [38]). Hier wird der Weg einzelner Photonen durch den Körper modelliert, d.h. die verschiedenen Wahrscheinlichkeiten für Reaktion und Streustrahlung berechnet. Wird diese Modellierung für sehr viele Teilchen vorgenommen (Größenordnung 10^6), so

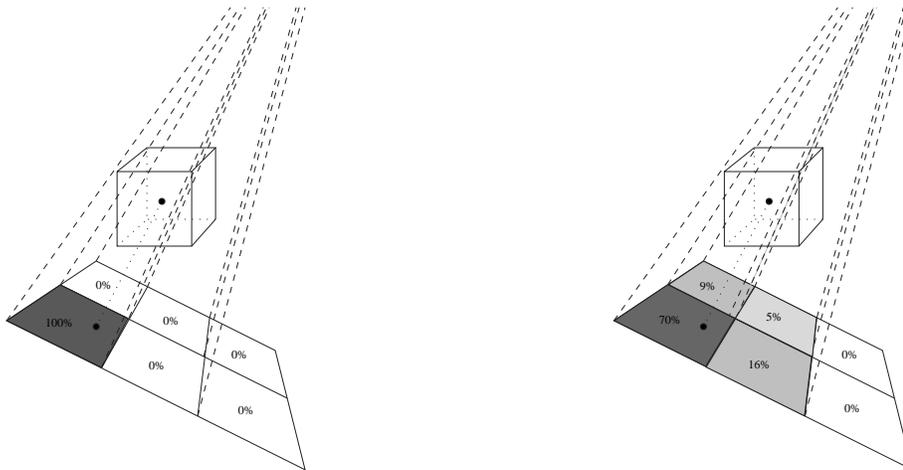


Abbildung 2.11: Schnittmodellierung von Teilstrahl und Voxel.

ergibt sich eine der Realität präzise entsprechende Dosisverteilung. Nachteilig beziehungsweise limitierend ist hier die hohe Rechenzeit, die pro Strahlkonfiguration und Patient zwischen Stunden und Tagen liegt. Dieses Verfahren eignet sich dadurch besonders bei komplizierten Tumorlokalisationen, bei denen das Streuverhalten der Strahlung auf Grund von verschiedenen nebeneinanderliegenden Gewebetypen und Hohlräumen sehr kompliziert ist [34].

Auch dieses Dosismodell modifiziert lediglich die Absorptionskoeffizienten der Koeffizientenmatrix.

2.5 Planungsarten

2.5.1 Vorwärtsplanung

Die Vorwärtsplanung geht von definierten Strahlenintensitäten aus und ermittelt die daraus resultierende Dosisverteilung (siehe Abbildung 2.12).

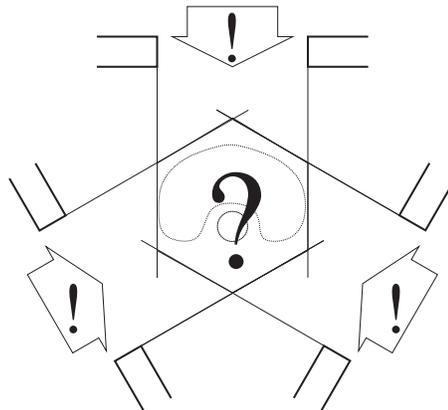


Abbildung 2.12: Prinzip der Vorwärtsplanung.

Die Vorwärtsplanung erfolgt typischerweise gemäß folgendem Ablaufplan:

1. Festlegung der Strahlrichtungen und -intensitäten.
2. Ggf. Einbringen von Kompensatoren (Blei-Absorber-Keile).
3. Berechnung und Bewertung der Körperpunktdosis.
4. Wenn Resultat aus (3) nicht zufriedenstellend, zurück zu (1) bzw. (2).

Nachteile ergeben sich aus dem iterativem Ablauf und der offenkundigen Abhängigkeit vom Wissen bzw. der Erfahrung des Bedieners solcher Systeme. Durch das „Trial-and-Error“-Verfahren sind keine optimalen Pläne möglich. Zusätzlich impliziert dies in der Regel lange Planungszeiten.

Schließlich ist die Vorwärtsplanung bei Nutzung von intensitätsmodulierter Bestrahlung (siehe Abschnitt 2.1.2.2) wegen der damit verbundenen drastisch erhöhten Freiheitsgrade im Lösungsraum überfordert und damit a priori ungeeignet.

2.5.2 Inverse Bestrahlungsplanung

Im Gegensatz zur Vorwärtsplanung wird bei der inversen Bestrahlungsplanung die zu erreichende Dosisverteilung festgelegt, um daraus die unbekanntenen (Teil-)Strahlenintensitäten zu berechnen (siehe Abbildung 2.13).

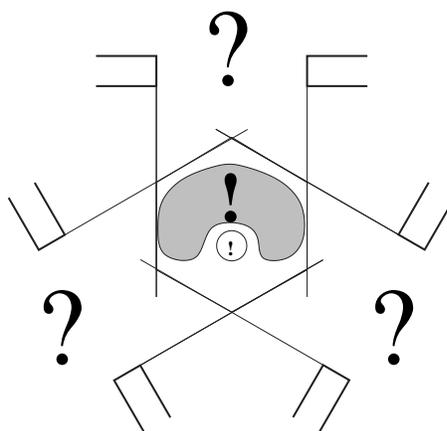


Abbildung 2.13: Prinzip der inversen Bestrahlungsplanung.

Der Prozeß der inversen Bestrahlungsplanung sei dabei wie folgt festgelegt [22] [27] [11]:

Definition 1 (Inverse Bestrahlungsplanung) Verfahren der Bestrahlungsplanung, bei dem für vorgegebene Randbedingungen (z.B. Dosiswerte für Strukturen) von einem Optimierungsalgorithmus eine Feld-

konfiguration berechnet wird.

Vergleicht man das Vorgehen mit der Vorwärtsplanung, so wird der „inverse Charakter“ des Verfahrens deutlich: Aus der Dosisrechnung nach Gleichung 2.1 berechnen sich die Strahlintensitäten \vec{x} in Matrixdarstellung zu

$$\vec{x}^{IDEAL} = K^{-1} \cdot \vec{d}^{IDEAL}. \quad (2.3)$$

Es ist festzuhalten, dass in der Formel die Dosisverteilung \vec{d}_{ideal} nicht bekannt ist, bzw. eine einfache Definition (z.B. $d_i = 0$ ausserhalb des Tumors) physikalisch unmögliche (negative) Intensitäten erzeugt. Folglich ist die inverse Operation nach Formel 2.3 allein nicht brauchbar. In [49] wird ferner klargestellt, dass es hierzu keine bekannten mathematisch analytischen Methoden gibt. Deswegen bildet den Kern eines jeden inversen Planungssystem ein Optimierungsalgorithmus, der aus den festgelegten Optimierungszielen (*OBJ*), der Koeffizientenmatrix (*K*) sowie der gewünschten Dosisverteilung (d_s^{SOLL} für alle Strukturen *S*) die optimale Feldkonfiguration errechnet:

$$\vec{x}^{OPT} = OPT(OBJ, K, d_s^{SOLL}), \forall s \in S. \quad (2.4)$$

Der Ablauf der inversen Bestrahlungsplanung gestaltet sich dadurch wie folgt [42]:

1. Festlegung von Dosisgrenzen und Optimierungszielen (\vec{d}).
2. Optimierung der Feldkonfiguration, i.W. der Strahlintensitäten (\vec{x}).
3. Bewertung des Ergebnisses (erreichte Dosisverteilung).
4. Wenn Resultat aus (3) nicht zufriedenstellend, zurück zu (1).

Durch die maschinelle Optimierung der Feldkonfiguration können somit mögliche Freiheitsgrade der Bestrahlungsplanung optimal ausgenutzt werden. Ein Einsatz von Lamellenkollimatoren ist somit möglich. Die Dauer des Rechenvorganges einer solchen Planung ist nur am Rande interessant, da während dieses Vorgangs selbst in der Regel kein Personaleinsatz notwendig ist. Eine dazu kritische Betrachtung der inversen Strahlentherapie in Hinsicht auf Kosten und Zeitbedarf befindet sich im Anhang.

Je nach Verfahren und Vorgaben liefern inverse Bestrahlungsplanungssysteme dann entweder

- Lösungen, die alle geforderten Kriterien genau einhalten,
- Näherungslösungen,
- oder auch, im Fall von zu strengen Vorgaben die Ausgabe „keine Lösung möglich“.

Festlegen der zulässigen Dosis Die im Ablaufplan vorgesehene Definition der Dosis bzw. der Dosisverteilung kann auf verschiedene Arten erfolgen bzw. bestimmt das einzusetzende Optimierungsverfahren maßgeblich:

- Vergabe von zulässigen Dosisintervallen („hard constraints“): Beispielsweise definiert $d_S^{min} \leq V_i \leq d_S^{max}, \forall V_i \in S$ die zulässigen Dosiswerte für alle Voxel V_i in der Struktur S . Diese Möglichkeit verwendet prinzipiell das MIPART-System.
- Vorgabe von Solldosiswerten („soft constraints“): Sämtliche Dosiswerte innerhalb der Struktur S sollen nach Möglichkeit die Solldosis d_S^{SOLL} erreichen, bzw. nur wenig davon (nach oben oder unten) abweichen. Es gilt $f(d(s) - d_S^{SOLL}) \rightarrow min!, \forall s \in S$. Solldosiswerte werden meist beim Einsatz von Gradientenverfahren vergeben (siehe unten) und auch im Rahmen dieser Arbeit (siehe Kapitel 5) verwendet.
- Aufstellen von Dosisgradienten am Tumorrand: Zur expliziten Schonung von benachbarten Risikostrukturen kann der Dosisabfall festgelegt werden (z.B. $\frac{1}{x} \cdot d_{PTV}^{max}$ im Abstand von x Millimetern vom Planungsvolumen).
- Mit Dosis-Volumen-Constraints: Diese Angaben zerlegen eine Struktur in mehrere Teilvolumina, die wiederum unterschiedliche Dosiswerte erhalten können (Bsp: In Struktur S darf höchstens das Teilvolumen x eine Dosis von mehr als d_x Dosis erhalten). Das MIPART-System verwendet diese Angaben, um die Lösbarkeit zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.5.3.2).

Direkt abhängig von der Dosisdefinition bzw. des dadurch implizierten Optimierungsverfahrens sind die Lösungseigenschaften des darauf basierenden Bestrahlungsplanungssystems. Mit MIPART und MIPART EQ werden in dieser Arbeit zwei unterschiedliche Systeme (mit unterschiedlicher Planungsphilosophie) vorgestellt.

Lösungsverfahren Basis aller Optimierungsverfahren ist eine Zielfunktion, die in der Strahlentherapie durch die Planungsziele modelliert wird. Diese werden dadurch auf einen einzigen skalaren Wert (=Score) abgebildet, der fortan das Maß für die Qualität des Bestrahlungsplanes ist. Geeignet sind in der Strahlentherapie quadratische Zielfunktionen (least square objectives) [70] [94].

Im Falle einer ausschließlichen Betrachtung des Planungsvolumens ergibt sich:

$$OBJ(\vec{d}) = \sum_{i_{PTV}} (d_{i_{PTV}} - d_{PTV}^{SOLL})^2. \quad (2.5)$$

Berücksichtigt man darüberhinaus die Risikostrukturen (siehe Abschnitt 2.3), so erhält man:

$$OBJ(\vec{d}) = \sum_{i_{PTV}} (d_{i_{PTV}} - d_{PTV}^{SOLL})^2 + \omega \sum_{i_{OAR}} (d_{i_{OAR}})^2. \quad (2.6)$$

Es ist dabei $d_{i_{PTV}}$ bzw. $d_{i_{OAR}}$ die Dosis in Voxel i des Planungsvolumens bzw. einer Risikostruktur, d_{PTV}^{SOLL} die Solldosis im PTV, sowie ω ein beliebiger Gewichtungsfaktor.

Um diese Zielfunktion zu optimieren, also vernünftige klinische Bestrahlungspläne zu erhalten, sind verschiedene mathematische Optimierungsverfahren geeignet. Im Nachfolgenden wird der Stand der Forschung auf dem Gebiet der inversen Bestrahlungsplanung durch die drei wichtigsten Klassen von Optimierungsverfahren erläutert und ihre Eigenschaften in diesem Kontext kurz miteinander verglichen [68].

Lineare Programmierung In frühen Arbeiten [10] [28] [82] wird diese Technik zur Optimierung von offenen Strahlenfeldern und wahlweise von einzusetzenden Keilfiltern verwendet. Ebenso wird hier neben der grundlegenden Vorstellung von Constraints und möglichen Zielen [27] [76] meist auf weiterführende Techniken wie Dosis-Volumen-Constraints oder selbstoptimierende Grenzen verzichtet. Eine mehr theoretische Beschreibung der Linearen Programmierung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder liefert [88]. Eine darauf aufbauende Implementierung zeigt [52], dessen Laufzeit bei realistischen Patientenfällen im Minutenbereich liegt.

Gemeinsames Merkmal aller Arbeiten ist die Betonung der Beschränkung auf jeweils eine untere und obere Dosisgrenze für jede Struktur und deren etwaige Unlösbarkeit. Diese Betrachtungsweise soll in dieser Arbeit im Kapitel MIPART EQ untersucht und durch neuere, universelle Konzepte ersetzt werden.

Da sich die Quadratische Programmierung von der Linearen Programmierung nur durch das Zulassen von quadratischen Termen in der Zielfunktion unterscheidet, aber die Möglichkeiten dadurch stark erweitert sind, wird diese Variante hier ebenfalls ergänzt und bildet die Grundlage des in dieser Arbeit entwickelten Bestrahlungsplanungssystems.

Gradientenverfahren Eine in der inversen Bestrahlungsplanung gängige Optimierungstechnik ist das Gradientenverfahren [25]. Gradientenverfahren selbst bestimmen (ausgehend von einem Startpunkt) mit unterschiedlichen Strategien (z.B. “Steepest descent“ oder konjugierte Gradientenverfahren) den nächsten Punkt, bis das Optimum erreicht ist. Ist die Ableitung der Zielfunktion ($\nabla f(\vec{x}) = \left(\frac{\partial f}{\partial x_1}, \frac{\partial f}{\partial x_2}, \dots, \frac{\partial f}{\partial x_n} \right)$) bekannt, können theoretisch beliebige Zielfunktionen (d.h. in der Strahlentherapie sowohl physikalisch als auch biologische Zielfunktionen) optimiert werden.

Jedoch verhindern die sich ergebenden Näherungslösungen das exakte Einhalten von Dosisgrenzen. Feste Dosisgrenzen („hard constraints“) sind nicht ohne algorithmische Erweiterungen möglich. Durch die Effizienz des Gradientenverfahrens und den Einsatz von Straffaktoren können auch Dosis-Volumen-Constraints berücksichtigt werden [93], was letztlich zu einer großen Verbreitung von Systemen mit dieser Technik geführt hat.

Bei einem Einsatz von strahlentherapie-üblichen Zielfunktionen ist bei Gradientenverfahren im Allge-

meinen sowohl die Konvergenz wie auch das Erreichen des globalen Optimums (unter der Voraussetzung konvexer Zielfunktionen) bei noch kurzer Laufzeit (Minutenbereich) gewährleistet.

Simulated Annealing Auch die mathematische Optimierungstechnik des Simulated Annealing [57] wird in der Strahlentherapie eingesetzt. Der Hauptvorteil ist die flexible Zielfunktionsdefinition, die aber die Gefahr von lokalen Optima bedingt; Nachteile ergeben sich aus der hohen Rechenzeit (typisch mehrere Stunden) und der nichtdeterministischen Arbeitsweise, was nicht reproduzierbare Ergebnisse zur Folge hat [99]. Weiterhin können die in der Strahlentherapie üblichen „hard constraints“ nur über Umwege in die Zielfunktion eingebracht werden [66] [75] [100].

Die Problematik der Strahlrichtungsoptimierung wird in [95] ebenfalls mit Simulated Annealing untersucht. Durch die dann nicht mehr konvexe Zielfunktion (d.h. erhöhter Aufwand zur Vermeidung lokaler Minima) und der hohen Komplexität des Ansatzes ergeben sich jedoch selbst für einfache Konfigurationen zu lange Optimierungszeiten.

Weitere Verfahren Vereinzelt werden auch spezielle Verfahren der CT-Projektion [4] [17], neuronale Netze [81] oder die inverse Monte Carlo-Methoden [35] in der inversen Bestrahlungsplanung eingesetzt. Die Eigenschaften dieser Verfahren hängen dabei stark von der jeweiligen Implementierung und den spezifischen Randbedingungen ab.

2.6 Hilfsmittel zur Planevaluierung

Die Evaluierung bzw. der Vergleich verschiedener Pläne erfolgt in der Strahlentherapie hauptsächlich mittels drei grafischer Auswertungen:

- **Dosis-Volumen-Histogramme:** In diesen zweidimensionalen Diagrammen ist nach rechts die Dosis aufgetragen, die Ordinate enthält das prozentuale Strukturvolumen. Jeder Diagrammpunkt charakterisiert somit den Volumenanteil einer bestimmten Dosis in akkumulierter Darstellung. Zur Planbeurteilung ist das Dosis-Volumen-Histogramm das wichtigste Hilfsmittel und wird auch in dieser Arbeit durchgängig zur Evaluierung eingesetzt.

Abbildung 2.14 zeigt je eine geeignete Dosisverteilung (durchgezogene Linie) und weniger geeignete Dosisverteilung (gestrichelte Linie) für ein Planungsvolumen (PTV) bzw. eine Risikostruktur (OAR). Eine Dosisverteilung im Planungsvolumen ist umso besser, je mehr Volumen eine hohe Dosis erhält (die Kurve im Diagramm fällt steil ab und umschließt möglichst viel Fläche). Im Gegensatz dazu soll das Produkt von Volumen und zugehöriger Dosis für Risikostrukturen möglichst klein sein.

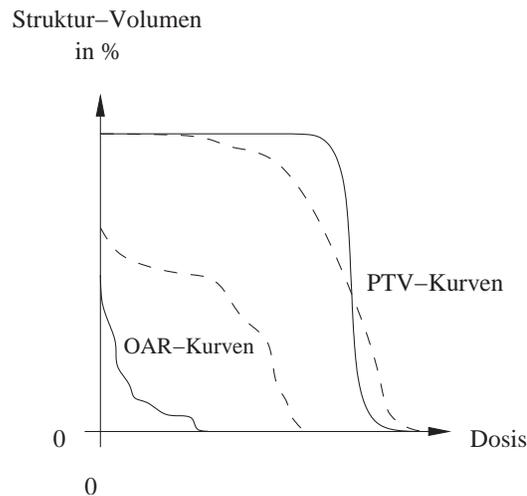


Abbildung 2.14: Dosis-Volumen-Histogramm für PTV und OAR.

- **Isodosislinien / -flächen:** Wird in jedem Punkt in der 2D- bzw. 3D-Patientendarstellung die Dosis berechnet und werden gleiche Werte miteinander durch Linien (2D) bzw. Flächen (3D) gleicher Farbe verbunden, so entstehen Isodosislinien bzw. Isodosisflächen. Damit lassen sich schnell Unter- und Überdosierungen auch in nicht segmentiertem Gewebe erkennen. Dabei umschließen die Isodosen jeweils Dosisareale größer als der angegebene Wert bezogen auf das Dosismittel des Planungsvolumens (ein Beispiel zeigt Abbildung 6.7 im Evaluierungskapitel).
- **Fluenzmatrizen:** Werden die berechneten Intensitäten innerhalb der Fluenzmatrizen durch Helligkeitsstufen visualisiert, kann damit das gezielte Aussparen von Risikostrukturen, die Homogenität oder auch die Verteilung der Intensitäten beurteilt werden (siehe auch Planungsziele, ein Beispiel zeigt Abbildung 6.8 im Evaluierungskapitel).

2.7 Beispielszenario

Um die Ergebnisse inverser Planungssysteme bzw. deren Optimierungsalgorithmen besser analysieren zu können, müssen möglichst einfache Eingabedaten gewählt werden. Dies stellt zum einen sicher, dass die Ergebnisse direkt, d.h. ohne Rechnerhilfe bestimmt und überprüft werden können, zum anderen kann damit der Einfluss einzelner Parameter- / oder Geometrieänderungen isoliert betrachtet werden. Reales Datenmaterial scheidet hier aufgrund der um Größenordnungen höheren Komplexität aus.

Eine simple Anordnung aus 3 mal 2 Voxeln (V_1, V_2, \dots, V_6) sowie 3 + 2 Teilstrahlen (x_1, x_2, \dots, x_5) erfüllt hingegen die Anforderung, wenn zusätzlich folgende Vereinfachungen getroffen werden:

- Verwendung eines einfachen Dosismodells ohne jede (!) Abschwächung und Streueffekte, d.h. Teilstrahlen treffen Voxel zu 100 Prozent oder gar nicht.

	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
V_1	1	0	0	1	0
V_2	0	1	0	1	0
V_3	0	0	1	1	0
V_4	1	0	0	0	1
V_5	0	1	0	0	1
V_6	0	0	1	0	1

Tabelle 2.2: Zuordnungen in der Standardkonfiguration des Voxel-Strahlen-Modells: Treffer sind mit '1' markiert.

- Voxel sind würfelförmig; es erfolgt keine Aufweitung der (Teil-) Strahlen in Strahlrichtung.
- Der Querschnitt der Teilstrahlen entspricht der Breite und Höhe der Voxel.
- Strahlen treffen in 0° und 90° .

Dies führt zur Entwicklung einer Standardkonfiguration nach Abbildung 2.15 (hier schematisch zwei-dimensional gezeichnet), die durch Modifikation der Strukturzugehörigkeit einzelner Voxel bereits alle Szenariotypen (siehe unten) hinreichend nachbilden kann. Unabhängig von der Strukturzugehörigkeit

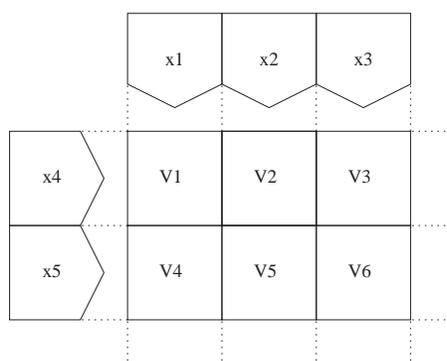


Abbildung 2.15: Standardbeispiel des Voxel-Strahlen-Modells.

der einzelnen Voxel sind aus dieser Standardkonfiguration alle Möglichkeiten des Zusammentreffens der Teilstrahlen und Voxel unmittelbar in Tabelle 2.2 ablesbar:

2.8 Szenario-Klassifikation

In der Praxis lassen sich alle aus realen Patientendatensätzen gewonnenen Strukturdaten auf wenige geometrische Grundmuster zurückführen. In diesem Prozess wird das Datenmaterial aufgrund der geometrischen Anordnung von Tumor (bzw. PTV) und Risikostrukturen untersucht und klassifiziert, die tatsächliche Größe, Form und Ausprägung der Strukturen wird hingegen vernachlässigt. Darüberhinaus

wird die in der Realität übliche Kombination aus verschiedenen kritischen Strukturen und einer / mehrerer Zielregion(en) (geteiltes PTV, zusätzlicher Boost) nur insoweit berücksichtigt, dass in diesen Fällen mehrere Grundmuster parallel auftreten. Es ergeben sich folgende drei Klassen:

2.8.1 Einfache Geometrie

Liegen PTV und OAR hinreichend weit voneinander entfernt, so dass sich eine physikalisch und medizinisch sinnvolle Dosisverteilung ergibt, lassen sich solche Beispiele in die Klasse der einfachen Geometrie einordnen. Die Standardkonfiguration der Klasse zeigt Abbildung 2.16 (links schematisches Volumenmodell / rechts Voxel-Strahlenmodell).

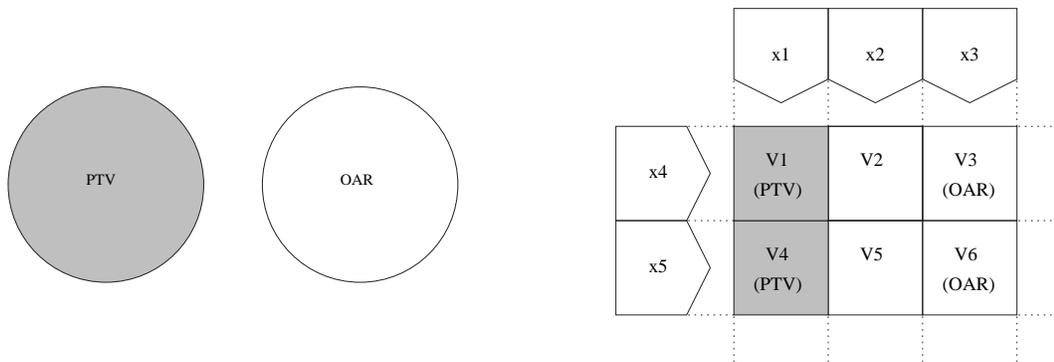


Abbildung 2.16: Beispiel einfacher Geometrie von PTV und OAR.

Anmerkungen:

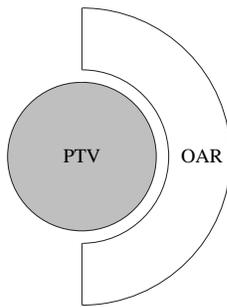
Um Dosisspitzen zu vermeiden, kann es in einem klinisch sinnvollem Gesamtbestrahlungsplan durchaus sinnvoll sein, auch mittels Teilstrahlen, die a priori vermeidbare Strukturen treffen, Dosis zu applizieren. Treten in einem Fall ausschließlich Vertreter dieser Klasse auf, sind dies oft triviale Fälle, bei denen bereits eine konventionelle Strahlentherapie den Behandlungserfolg garantieren kann.

2.8.2 Komplexe Geometrie

Kennzeichnend ist eine enge Nachbarschaft von PTV und OARs derart, dass ein Großteil aller (Teil-) Strahlen sowohl das PTV als auch das OAR treffen. Dies wird als komplexe Geometrie bezeichnet. Entsprechende Dosisvorgaben vorausgesetzt, führt hier eine physikalisch mögliche Dosisverteilung unweigerlich zu einem Kompromiss, d.h. es ergibt sich im Allgemeinen eine Aufweichung von Dosis-schranken. Eine einfache Ausprägung zeigt Abbildung 2.17.

2.8.3 Überlappung

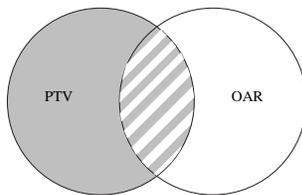
Die Abbildung 2.18 zeigt den Fall einer Überlappung von PTV und OAR. Hier ist die zu erzielende Dosisverteilung vor allem im Überlappungsbereich interessant. Entsprechend können einige Planungssysteme



	x1	x2	x3
x4	V1 (PTV)	V2 (PTV)	V3 (OAR)
x5	V4 (PTV)	V5 (OAR)	V6 (OAR)

Abbildung 2.17: Beispiel komplexer Geometrie von PTV und OAR.

me diese Klasse von Fällen mit ihren geometrischen Verhältnissen nicht oder nur ungenügend behandeln.



	x1	x2	x3
x4	V1 (PTV)	V2 (PTV) (OAR)	V3 (OAR)
x5	V4 (PTV)	V5 (PTV) (OAR)	V6 (OAR)

Abbildung 2.18: Beispiel von Überlappung des PTV mit OAR.

Kapitel 3

Lineare Programmierung

Das für die inverse Bestrahlungsplanung eingesetzte Optimierungsverfahren bestimmt wesentlich die Eigenschaften des Planungssystems und damit letztlich die Planungsqualität.

Die schrittweise Transformation der Aufgabenstellung zwischen der konkreten Anwendung (inverse Bestrahlungsplanung) und der jeweiligen Optimierungsmethode ist Thema des ersten Abschnitts.

Bei Einsatz der Linearen bzw. Quadratischen Programmierung mit ihren flexiblen Möglichkeiten, Constraints zu formulieren, ist es möglich, wahlweise definierte Dosisvorgaben unbedingt einzuhalten, oder auch Näherungslösungen zuzulassen. Diese Eigenschaften macht das Verfahren speziell für die Anwendung im System MIPART und MIPART EQ geeignet, was im Hauptteil des Kapitels gezeigt wird.

Eine Betrachtung der Problematik der Unlösbarkeit sowie dessen Auflösung schließt das Kapitel ab.

3.1 Transformation der Aufgabenstellung

Die jeweilige Anwendung benutzt zur Lösung ihres *anwendungsbezogenen* Optimierungsproblems ein *allgemeines* Optimierungsverfahren. In der Praxis wird dazu meist eine Implementierung des Optimierungsverfahrens als (unveränderliche) Bibliothek eingesetzt. Diese Bibliothek umfasst in der Regel eine wohldefinierte Schnittstelle zur Übergabe von Werten und Rückgabe von Ergebnissen, als auch einen beschränkten Zugriff auf interne Lösungsparameter. Jedoch ist die Funktionalität von Bibliotheken universell ausgelegt und nicht auf die Belange der speziellen Anwendung zugeschnitten. Daher müssen folgende Transformationsschritte durchgeführt werden, die je nach Anwendung und gewähltem Optimierungsverfahren unterschiedlich komplex sind:

1. Extraktion der für die Optimierung benötigten, relevanten Beschreibung der Aufgabenstellung.
2. Transformation dieser Beschreibung in eine für das Optimierungsverfahren geeignete Form.
3. Rückführung der vom Optimierungsprozess berechneten Resultate in eine für die Anwendung

geeignete Form.

Beispiel Für das Fallbeispiel komplexer Geometrie (siehe Abbildung 2.17) sollen die optimalen Teilstrahlintensitäten berechnet werden. Dabei liegt das Beispiel bereits in einer extrahierten Form vor, d.h. Strukturen, Voxel und Teilstrahlen sind bekannt.

In Punkt (1) sind zudem folgende Modellierungsentscheidungen zu treffen:

- Dosismodell: Abhängig vom verwendeten Dosismodell müssen die Dosisabsorptionskoeffizienten in den Dosisgleichungen bestimmt werden. Im Beispiel wird das einfachste Dosismodell ohne Abschwächung und Streueffekte vorausgesetzt. Aus der Dosisgleichung 2.1 von Abschnitt 2.4 erhält man:

$$V_1 : x_1 + x_4 = d_1$$

$$V_2 : x_2 + x_4 = d_2$$

$$V_3 : x_3 + x_4 = d_3$$

$$V_4 : x_1 + x_5 = d_4$$

$$V_5 : x_2 + x_5 = d_5$$

$$V_6 : x_3 + x_5 = d_6$$

- Definition der Dosisverteilung: Im Beispiel werden explizite Solldosis-Werte vergeben, $d_1 = d_2 = d_3 = 1$ (Planungsvolumen) sowie $d_4 = d_5 = d_6 = 0$ (Risikostruktur). Eine Alternative wäre die Angabe von festen Dosissschranken, die stets einzuhalten sind (Damit wären aber Schwierigkeiten mit der Repräsentation für Gradientenverfahren - siehe unten - verbunden).
- Festlegen des Planungsziels: Analog zu 2.5.2 sollen die quadratischen Abweichungen aller Dosiswerte minimiert werden (Ausschluss des Verfahren der Linearen Programmierung mit linearer Zielfunktion).
- Reduzierung der Komplexität: Entgegen dem weiteren Beispiel muss der Teilstrahl x_3 nicht unbedingt als Variable aufgenommen werden, da er ausschließlich Risikostrukturen trifft, und somit niemals einen sinnvollen Dosisbeitrag liefern wird.

Eine für ein Optimierungsverfahren geeignete Repräsentation (siehe Punkt (2)) ergibt sich z.B. für Gradientenverfahren zu:

$$OBJ(\vec{x}) = (x_1 + x_4 - 1)^2 + (x_2 + x_4 - 1)^2 + (x_3 + x_4)^2 + (x_1 + x_5 - 1)^2 + (x_2 + x_5)^2 + (x_3 + x_5)^2 \rightarrow \min! \quad (3.1)$$

oder alternativ für die Quadratische Programmierung zu:

$$\begin{aligned}
 OBJ(\vec{x}) &= x_6^2 + x_7^2 + \dots + x_{14}^2 \rightarrow \min! \\
 x_1 + x_4 + x_6 - x_7 &= 1 \\
 x_2 + x_4 + x_8 - x_9 &= 1 \\
 x_3 + x_4 - x_{10} &= 0 \\
 x_1 + x_5 + x_{11} - x_{12} &= 1 \\
 x_2 + x_5 - x_{13} &= 0 \\
 x_3 + x_5 - x_{14} &= 0
 \end{aligned} \tag{3.2}$$

Anhand der gegebenen Funktion ist die Semantik der Aufgabenstellung nicht mehr ersichtlich, es ist also ein allgemeines mathematisches Optimierungsproblem ohne Bezug zur tatsächlichen Anwendung entstanden (Abstraktion). Somit können allgemein formulierte Optimierungsverfahren dieses eigentlich konkrete anwendungsbezogene Problem lösen.

Anmerkung: Ein Optimieren dieser Funktion mit jedem dafür geeigneten Optimierungsverfahren erzeugt mathematisch korrekte Lösungen. Diese werden im Beispiel der Lösung durch Gradientenverfahren (siehe Formel 3.1) jedoch negative Werte enthalten (siehe Abbildung 3.1-links). Im Kontext der Strahlentherapie würde dies jedoch negativen Strahlgewichten entsprechen, die physikalisch freilich nicht realisierbar sind. Die Einschränkung $x_i \geq 0$ muss dem Optimierungsverfahren also gegebenenfalls zusätzlich bekannt sein, wenn es wie im Fall der Quadratischen Optimierung nicht Voraussetzung ist.

Der vom Optimierungsverfahren berechnete Lösungsvektor wird schließlich in den Kontext der Bestrahlungsplanung gesetzt (Punkt (3)), d.h. aus den nun physikalisch realisierbaren Teilstrahlintensitäten wird die damit erzielbare Dosisverteilung berechnet (siehe Abbildung 3.1-rechts).

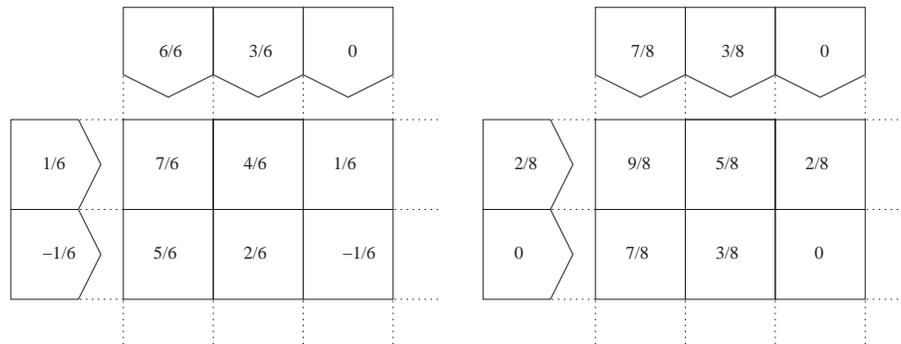


Abbildung 3.1: Gradientenverfahren: Ergebnis für Formel 3.1 - links: $x_i \in \mathbb{R}, f(\vec{x}) = \frac{1}{3}$, rechts: $x_i \in \mathbb{R}_0^+, f(\vec{x}) = \frac{3}{8}$.

Dabei ist das Resultat mit $x_i \geq 0$ besonders in Hinsicht auf Abschnitt 3.3.2 interessant, da dort mittels linearer Gleichungen als Constraints sowie dem Konzept der quadratischen Minimierung der Abweichungen vom Sollwert ein identisches Resultat erzielt wird.

3.2 Wahl der Linearen Programmierung

Die Lineare und Quadratische Programmierung ist ein deterministisches Optimierungsverfahren. Die definierten Nebenbedingungen (Constraints) sind dabei linear, ebenso wie die Zielfunktion (bei Quadratischer Programmierung kann diese quadratische Terme beinhalten). Durch die Linearität bedingt, sind numerische Stabilität und Effizienz für gängige Implementierungen unkritisch.

Für das MIPART-System [49] ist die sichere Erfüllung von festen Dosissschranken ein Hauptmotiv für die Verwendung der Linearen Programmierung. Dabei bildet vor allem die Vollständigkeitseigenschaft des Verfahrens die notwendige Voraussetzung. Die damit verbundene Unlösbarkeit bei zu eng definierten Dosissschranken wurde nur teilweise aufgehoben, siehe Abschnitt 4.5.3.

In der vorliegenden Arbeit wurde ebenfalls die Lineare bzw. Quadratische Programmierung als Optimierungsverfahren für die inverse Bestrahlungsplanung eingesetzt. Wie in Abschnitt 5.6 erläutert, ist eine Erweiterung um quadratische Zielfunktionen wichtig, um die Planungsziele der Strahlentherapie umsetzen zu können. Es sei jedoch angemerkt, dass die Konzeption dieser Arbeit (im Gegensatz zum MIPART-System) nicht auf die Lineare bzw. Quadratische Programmierung als Optimierungsverfahren beschränkt ist. Auch andere Verfahren, z.B. Gradientenmethoden könnten als Optimierungskomponente eingesetzt werden. Die unten aufgeführten Vorteile der Linearen bzw. Quadratischen Programmierung machen diese jedoch auch hier zum Mittel der Wahl.

Neben der Flexibilität bei der Modellierung von Dosissschranken mittels Constraints und von erweiterten Planungszielen in der Zielfunktion, die in einem eigenen Abschnitt vorgestellt werden (siehe Abschnitt 3.3) waren hierfür folgende Gesichtspunkte ausschlaggebend:

- Geeignetes Programmierungsmodell.
- Effiziente Lösungsalgorithmen.
- Verfügbare Implementierung.

3.2.1 Geeignetes Programmierungsmodell

Das Aufstellen eines Programmierungsmodells bedingt bei der Linearen Programmierung folgende Annahmen [32]:

1. Proportionalität: In dem linearen Programmierungsmodell sind die Flussmengen der verschiedenen Posten in die und aus der Aktivität stets dem Aktivitätsgrad proportional. Wünscht man z.B. den Aktivitätsgrad zu verdoppeln, so muss der gesamte zu der Aktivität gehörende Fluss verdoppelt werden.
2. Nichtnegativität: Während irgendein positives Vielfaches einer Aktivität möglich ist, so sind „negative Mengen“ von Aktivitäten nicht möglich.

3. Additivität: Der nächste Schritt beim Aufbau des Modells besteht darin, im einzelnen festzusetzen, dass das System der Aktivitäten in dem Sinne „vollständig“ wird, dass eine Buchführung jedes Postens in Bezug auf jede Aktivität möglich wird. Genauer gesagt, für jeden Posten wird verlangt, dass seine Totalmenge, die durch das System im Ganzen bestimmt ist, gleich ist der Summe der Mengen, die in die verschiedenen Aktivitäten fließen, minus der Summe der Mengen, die herausfließen.
4. Lineare Zielfunktion: Einer der Posten des Systems wird als „wertvoll“ in dem Sinne angesehen, als seine durch das System hergestellte Totalmenge den „Wert“ misst. Der Beitrag jeder Aktivität zur Gesamtauszahlung ist die Menge des „Wert-Postens“, der bei jeder Aktivität hinein- und hinausfließt.

Anwendungskontext Substituiert man Flussmenge bzw. Aktivität mit Teilstrahlintensität(en) bzw. den erreichten Dosiswerten der einzelnen betrachteten Voxel, so erhält man direkt den Bezug zur Strahlentherapie:

1. Proportionalität: Wird die Intensität aller Teilstrahlen verdoppelt, verdoppelt sich die Voxeldosis (siehe auch Gleichung 2.1). Im übrigen beruht darauf das Prinzip der Skalierung von MIPART EQ (siehe Abschnitt 5.5.4).
2. Nichtnegativität: Es sind keine negativen Intensitäten möglich; damit sind auch die erzielten Dosiswerte immer größer oder gleich Null.
3. Additivität: In der Strahlentherapie gilt stets die Gleichung nach 2.1.
4. Lineare Zielfunktion: Die Planungsziele der Strahlentherapie (siehe Abschnitt 2.3) müssen durch eine lineare Zielfunktion modelliert werden. Dies wird im weiteren Verlauf des Kapitels hinreichend dargestellt.

Zusammenfassend folgt die Modellierung der Strahlentherapie nach Kapitel 2 den wesentlichen Prinzipien der Linearen Programmierung. Somit ist die Lineare Programmierung als Optimierungsverfahren der inversen Bestrahlungsplanung zulässig und geeignet.

3.2.2 Effiziente Lösungsverfahren

Für eine genaue Beschreibung und Begründung der einzelnen Prozessschritte sei hier auf die zahlreich vorhandene mathematische Literatur verwiesen [32] [15].

- Simplex-Methode: Bis in die 70er Jahre galt der Simplex-Algorithmus von G. Dantzig [32] als einziges praxiserprobtes Lösungsverfahren für die Lineare Programmierung. Relativ einfach zu

implementieren, bei praktischen Aufgaben verhältnismäßig kurze Rechenzeiten und in der Lage, auch „Large scale problems“ mit einigen tausend Variablen und Ungleichungen zu lösen, waren ausschlaggebend, den Simplex-Algorithmus seinerzeit als *das* Lösungsverfahren für Anwendungen vor allem in Wirtschaft und Militär anzusehen. Verbesserungen wurden meist lediglich in der geometrischen Interpretation des Verfahrens gefunden.

Allerdings ist die Laufzeit des gegenwärtig bekannten Simplex-Algorithmus nachweislich exponentiell, was lediglich für die meisten betrachteten Anwendungen keine Rolle spielt. Nach [15] ist die größtmögliche Anzahl von Schritten $s(m, n)$ des Simplex-Verfahrens, die nötig ist, um ein LP, etwa in kanonischer Form zu lösen, begrenzt durch

$$s(m, n) \leq \binom{m+n}{m}, \text{ und } s(n, n) \geq 2^n - 1 \text{ für allen } n \in \mathbb{N}. \quad (3.3)$$

Trotzdem besitzt das Simplex-Verfahren im Durchschnitt eine recht günstige Komplexität. Nach [16] liegt der Erwartungswert E der Anzahl Prozessschritte bei

$$E[S(m, n)] \leq \frac{2\pi + e\pi^2}{5} m^{1/(n-1)} (n+1)^4, \quad (3.4)$$

abhängig von den LP-Parametern.

- **Ellipsoid-Methode:** Die Ellipsoid-Methode nach [56] propagiert einen polynomiellen (also eigentlich günstigeren) Algorithmus, der sich aber für eine reale Implementierung als völlig ungeeignet erwies. Jedoch erzielte dieser Algorithmus auf Grund seiner mathematischen Eleganz und Überlegenheit große theoretische Bedeutung.
- **Interior Point-Methode:** Ein bedeutender Schritt auf dem Gebiet der Linearen Programmierung stellt der erste praktisch nutzbare, polynomielle Algorithmus dar, die „Interior point method“ [55]. Dieser erwies sich meist als leistungsfähiger wie die Simplex-Methode, insbesondere bei sehr großen Aufgabestellungen. In der Praxis verwenden viele Optimierungsprogramme deshalb dieses Verfahren. Ein weiterer Vorteil ist, dass mit dem Interior Point-Verfahren auch quadratische Zielfunktionen unterstützt werden [65].

Alle vorgestellten Lösungsalgorithmen sind deterministisch. Durch die ausschließlich linearen Constraints und die lineare bzw. quadratische Zielfunktion ergibt sich eine hohe Rechengeschwindigkeit.

3.2.3 Verfügbare Implementierung

In dieser Arbeit wird für den eigentlichen Optimierungsprozess die Cplex-Bibliothek verwendet. Diese stellt besonders effiziente Lösungsalgorithmen für allgemeine, komplexe Aufgabenstellungen bereit. Die Möglichkeit über das Interior Point-Verfahren auch quadratische Zielfunktionen zu definieren, ist speziell für das Erreichen der Planungsziele in der Strahlentherapie ein Vorteil (siehe Abschnitt 2.5.2).

3.3 Modellierung von Constraints

Die Festlegung und / oder Optimierung¹ von Constraints ist bei der Linearen Programmierung von entscheidender Bedeutung. Davon hängt in der Regel ab, ob das zu Grunde liegende Problem korrekt erfasst wird und gegebenenfalls erfolgreich gelöst werden kann. Abbildung 3.2 zeigt einige wichtige Varianten der zur Verfügung stehenden Möglichkeiten, Constraints zu definieren. Nicht aufgenommen wurden

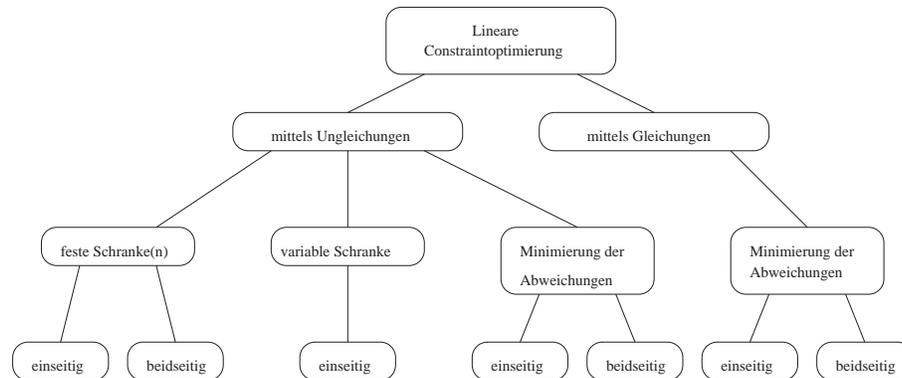


Abbildung 3.2: Möglichkeiten der Constraintoptimierung.

wenig sinnvolle Kombinationsmöglichkeiten wie „Gleichung - feste Schranke“, da dies ein herkömmliches Gleichungssystem darstellt, wodurch trivialerweise keine Optimierungsmöglichkeit gegeben ist. Zu den sinnvollen Varianten werden jeweils mindestens eine repräsentative LP-Matrix einschließlich aller benötigten (Zusatz-)Variablen, ein explizites Beispielconstraint C_i in mathematischer Notation, sowie ein Funktionsdiagramm des Zielfunktionswertes vorgestellt.

3.3.1 Ungleichungen als Constraints

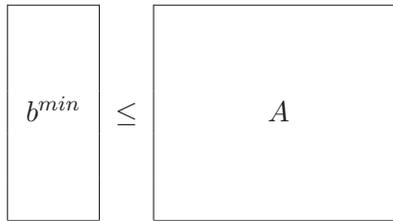
3.3.1.1 Feste Schranken

Der Paradefall der Linearen Programmierung definiert ein- oder beidseitig feste Schranken. Trotz ihrer recht simplen Funktion können mit diesem Prinzip bereits viele Anwendungen realisiert werden. Die nachfolgenden drei Abbildungen erläutern den Aufbau von Constraints sowie die zulässigen Wertebereiche.

Eigenschaften Werden ein- oder beidseitig feste Schranken gesetzt, so ist zusätzlich zu den Constraints keine Zielfunktion notwendig, d.h. sämtliche Zielfunktionskoeffizienten können Null sein. Dadurch sind alle Werte innerhalb des durch die festen Schranken definierten zulässigen Bereiches möglich. In der Praxis werden jedoch meist (zusätzlich) die Spaltenwerte x_j minimiert bzw. maximiert, also mit Koeffizienten ungleich Null in die Zielfunktion mitaufgenommen (siehe Abschnitt 3.4.2).

¹Die Festlegung unterscheidet sich von der Optimierung allgemein durch das Fehlen von Koeffizienten in der Zielfunktion

$$\text{OBJ} : 0 \ 0 \ \dots \ 0 \rightarrow \min$$



$$C_i : b_i^{min} \leq \sum_{j=1}^n a_{ij}x_j$$

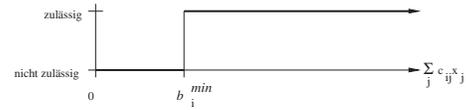
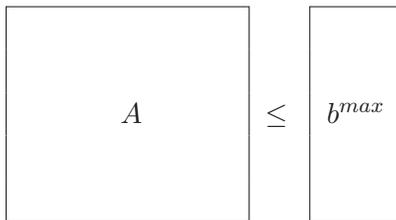


Abbildung 3.3: Constraints mit fester unterer Schranke.

$$\text{OBJ} : 0 \ 0 \ \dots \ 0 \rightarrow \min$$



$$C_i : \sum_{j=1}^n a_{ij}x_j \leq b_i^{max}$$

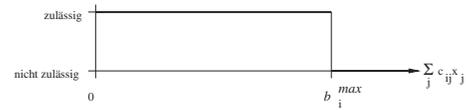
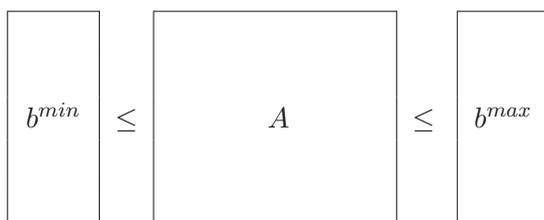


Abbildung 3.4: Constraints mit fester oberer Schranke.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass bereits durch die Definition eines Constraints mit festen Grenzen im Allgemeinen die Lösbarkeit nicht mehr garantiert werden kann.

Anwendungskontext Die einseitig bzw. beidseitig festen Schranken ermöglichen das Festlegen von unbedingt einzuhaltenden Dosiswerten für den Tumor (durch beidseitige Schranken) bzw. für Risikostrukturen (durch obere Schranke). Solche Dosisvorgaben werden im Kontext der Strahlentherapie als „hard constraints“ bezeichnet. Alle Schranken müssen dabei einen expliziten numerischen Wert aufweisen, dessen Definition oft schwierig ist, um nicht unlösbare Constraints zu erzeugen, gleichzeitig aber die Dosiswerte so weit wie erforderlich eingrenzen zu können. Wird darüberhinaus die Dosis von ganzen Strukturen mit festen Schranken definiert, so liegt die Dosis der einzelnen Voxel a priori beliebig

$$\text{OBJ} : 0 \ 0 \ \dots \ 0 \rightarrow \min$$



$$C_i : b_i^{min} \leq \sum_{j=1}^n a_{ij}x_j \leq b_i^{max}$$

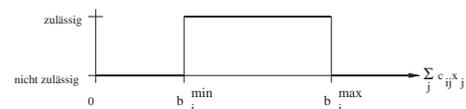


Abbildung 3.5: Constraints mit beidseitig festen Schranken.

innerhalb dieser Grenzen, was nachteilig für die Gesamtdosisverteilung sein kann (siehe Kapitel 4).

3.3.1.2 Optimierung von gemeinsamer Schranke

Soll für eine Gruppe von Constraints eine gemeinsame Schranke nicht fest vorgegeben werden, sondern erst durch den Optimierungsprozess bestimmt werden, ist nachfolgendes Vorgehen erforderlich. Wichtig ist, dass durch weitere Constraints sichergestellt ist, dass der Wertebereich weiter eingeschränkt ist, da sonst Null-Lösungen (bei einer Minimierung der oberen Schranke) bzw. unbegrenzte Werte (bei Maximierung der unteren Schranke) auftreten können. Grundlage eines solchen Vorgehens zur Maximierung

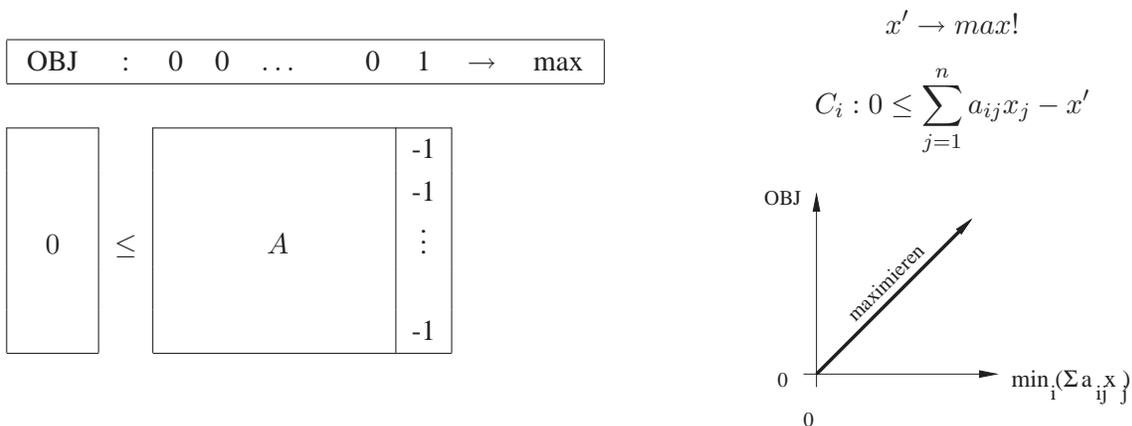


Abbildung 3.6: Constraints zur Maximierung einer gemeinsamen unteren Schranke.

einer (gemeinsamen) unteren Schranke nach Abbildung 3.6 ist wiederum die Ungleichung

$$b^{min} \leq \sum_{j=1}^n a_{ij} x_j.$$

Soll b^{min} in diesem Fall maximiert werden, d.h. b^{min} ist variabel, dann ist diese Ungleichung wegen der Unzulässigkeit von Variablen als Grenze(n) umzuformen in

$$0 \leq \underbrace{\sum_{j=1}^n a_{ij} x_j}_{\geq 0} - \underbrace{b^{min}}_{\geq 0}.$$

b^{min} wird nun wegen der Aufnahme in die Zielfunktion als x' substituiert. Ist x' die gemeinsame Schranke von mehreren Constraints so gilt:

$$x' \leq \min_{i=1}^m \left(\sum_{j=1}^n a_{ij} x_j \right).$$

Aus $x' \rightarrow \max!$ folgt unmittelbar $\min_{i=1}^m \left(\sum_{j=1}^n a_{ij} x_j \right) \rightarrow \max!$, d.h. damit begrenzt (und bestimmt) das Zeilen-Constraint mit der kleinsten Summe die untere Schranke. Die untere Schranke wird bei entsprechender Aufnahme von x' in die Zielfunktion maximiert. Die Herleitung der Minimierung der ge-

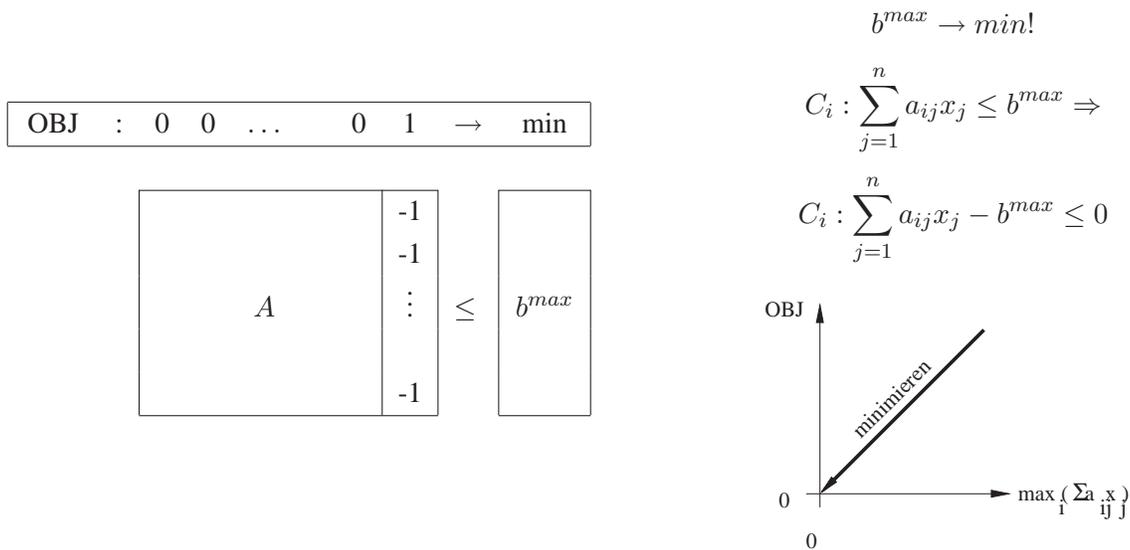


Abbildung 3.7: Constraints für die Minimierung einer gemeinsamen oberen Schranke.

meinsamen oberen Schranke gemäß Abbildung 3.7 erfolgt analog zur Maximierung der gemeinsamen unteren Schranke.

Eigenschaften Im Fall, dass die gemeinsame zu optimierende Schranke durch wenige (ein einziges) Constraint(s) bzw. die Summe $\sum_{j=1}^n a_{ij}x_j$ bestimmt wird, ist zu beachten, dass alle übrigen Constraints, die auch die gleiche Schrankenvariable optimieren keinerlei Optimierung unterliegen, also je nach Optimierungsziel entweder unbegrenzt groß oder klein (≥ 0) werden können.

Wegen der Optimierung tauchen die in der Basisungleichung auftauchenden Schrankenwerte b^{min} bzw. b^{max} bei Anwendung des Verfahrens nicht mehr auf.

Eine Kombination der Maximierung der gemeinsamen unteren Schranke sowie der Minimierung der gemeinsamen oberen Schranke ist mit diesem Verfahren nicht sinnvoll.

Anwendungskontext Eine naheliegende Idee im Kontext der Strahlentherapie ist, obere Dosisschranken von Risikostrukturen vom System minimieren zu lassen, anstatt je einen maximalen Dosiswert vorzugeben. Dadurch wird die Eingabe vereinfacht, die Gesamtdosisverteilung wird im Allgemeinen günstiger, sowie die Lösbarkeit erhöht. Nachteilig ist, dass nur der höchste Dosiswert - dieser definiert die obere Dosisschranke - minimiert wird, d.h. alle übrigen Voxel mit Dosiswerten darunter werden nicht beeinflusst. Bezüglich des Rechenaufwandes bewirken die mäßige Vergrößerung der LP-Matrix durch neu hinzugefügten Spalten pro Struktur keine signifikanten Geschwindigkeitseinbußen.

3.3.1.3 Minimierung der Abweichungen

Ähnlich der für mehrere Constraints gemeinsamen optimierten Schranken kann auch die Abweichung einzelner Constraints von dessen Schranken optimiert werden. Dazu wird eine zusätzliche Spalte (im Fall der beidseitigen Optimierung jeweils zwei Spalten) unabhängig für jedes Constraint eingefügt, so dass sich die Schemas nach Abbildung 3.8 - 3.10 ergeben.

OBJ	:	0	0	...	0	1	1	...	1	→	min
-----	---	---	---	-----	---	---	---	-----	---	---	-----

b^{min}	\leq	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center; vertical-align: middle;">A</td> <td style="width: 5%; border-left: 1px solid black; padding-left: 5px;"></td> <td style="width: 45%; text-align: center; vertical-align: middle;"> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">+1</td> <td style="padding: 5px;">0</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">+1</td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">⋮</td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">0</td> <td style="padding: 5px;">+1</td> </tr> </table> </td> </tr> </table>	A		<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">+1</td> <td style="padding: 5px;">0</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">+1</td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">⋮</td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">0</td> <td style="padding: 5px;">+1</td> </tr> </table>	+1	0	+1		⋮		0	+1
A		<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">+1</td> <td style="padding: 5px;">0</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">+1</td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">⋮</td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">0</td> <td style="padding: 5px;">+1</td> </tr> </table>	+1	0	+1		⋮		0	+1			
+1	0												
+1													
⋮													
0	+1												

$$C_i : b_i^{min} \leq \left(\sum_{j=1}^n a_{ij}x_j \right) + x_{n+i}$$

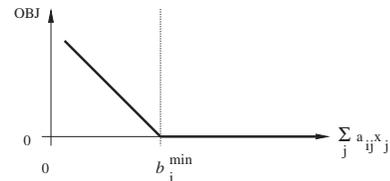


Abbildung 3.8: Constraints für die Minimierung der unteren Abweichungen von einer unteren Schranke.

OBJ	:	0	0	...	0	1	1	...	1	→	min
-----	---	---	---	-----	---	---	---	-----	---	---	-----

<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center; vertical-align: middle;">A</td> <td style="width: 5%; border-left: 1px solid black; padding-left: 5px;"></td> <td style="width: 45%; text-align: center; vertical-align: middle;"> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">-1</td> <td style="padding: 5px;">0</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">-1</td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">⋮</td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">0</td> <td style="padding: 5px;">-1</td> </tr> </table> </td> </tr> </table>	A		<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">-1</td> <td style="padding: 5px;">0</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">-1</td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">⋮</td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">0</td> <td style="padding: 5px;">-1</td> </tr> </table>	-1	0	-1		⋮		0	-1	\leq	b^{max}
A		<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">-1</td> <td style="padding: 5px;">0</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">-1</td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">⋮</td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">0</td> <td style="padding: 5px;">-1</td> </tr> </table>	-1	0	-1		⋮		0	-1			
-1	0												
-1													
⋮													
0	-1												

$$C_i : \left(\sum_{j=1}^n a_{ij}x_j \right) - x_{n+i} \leq b_i^{max}$$

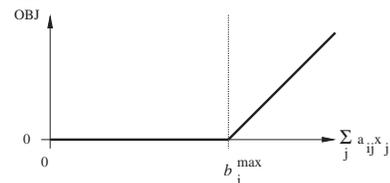


Abbildung 3.9: Constraints für die Minimierung der oberen Abweichungen von einer oberen Schranke.

Eigenschaften Besonders diese Formulierung von Schranken ist (bei Verwendung von Ungleichungen) interessant. Stellt diese doch eine Aufweichung der festen Schranken nach Abschnitt 3.3.1.1 dar, d.h. neben dem zulässigen Bereich innerhalb der Schranken werden bis zu zwei Bereiche ausserhalb definiert. Ein Constraintwert in diesen Bereichen quantifiziert eine Abweichung zum zulässigen Bereich,

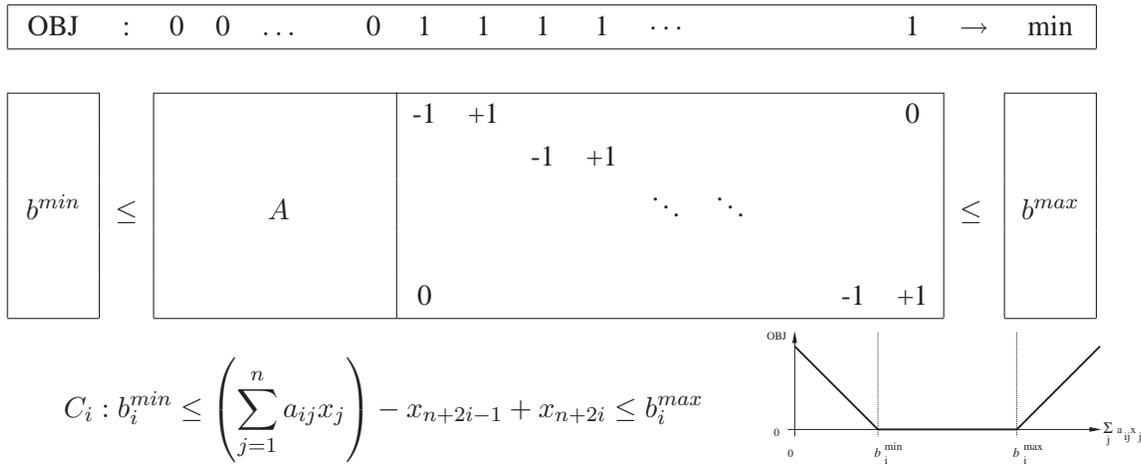


Abbildung 3.10: Constraints für die Minimierung der Abweichungen von beiden Schranken.

der jedoch nicht zur Unlösbarkeit, sondern lediglich zu einem erhöhten (=ungünstigeren) Zielfunktionswert führt. Somit ermöglichen diese „weichen“ Schranken Näherungslösungen. Wird dieses Verfahren konsequent eingesetzt, also für alle auftretenden (kritischen) Constraints verwendet, so ist die Lösbarkeit des Systems stets garantiert.

Anwendungskontext Die oben dargestellte Funktionalität der Minimierung der Abweichungen wird in der Strahlentherapie unter dem Begriff der „soft constraints“ zusammengefasst. Im Gegensatz zu festen Dosissschranken ist nun auch ein Über- bzw. Unterschreiten dieser Dosiswerte möglich, bei gleichzeitiger Verschlechterung des Zielfunktionswertes. Trotzdem müssen die Dosissschranken weiterhin sinnvoll definiert sein, was wie in Abschnitt 4.5.1 erläutert ein Problem sein kann. Auch der zeitliche Aspekt muss berücksichtigt werden, da die so modifizierte LP-Matrix für n Teilstrahlen und m Voxel bereits $2 * (m + n)$ Spalten² aufweist.

3.3.2 Gleichungen als Constraints

Naheliegender ist es, anstatt dem Optimierungsverfahren die Transformation der Ungleichungen in Gleichungen mit Schlupfvariablen zu überlassen, direkt Gleichungen zu verwenden und die Schlupfvariablen explizit in die LP-Matrix mitaufzunehmen. Gleichzeitig müssen verschiedene Forderungen erfüllt sein, um Gleichungen tatsächlich für die Optimierung verwenden zu können.

Wird als „Schranke“ etwa ein fester Wert vorgegeben, so ergibt sich ein herkömmliches Gleichungssystem ohne Optimierungspotential. Auch gemeinsame zu optimierende Schranken wie bei den Ungleichungssystemen vorgestellt, schränken die Lösung zu sehr ein bzw. verhindern die Lösbarkeit des Gleichungssystems. Als erfolgreich einsetzbares Optimierungsverfahren mit Gleichungen ist jedoch das folgende Konzept der (unabhängigen) Minimierung der Abweichungen geeignet. Während die *einseitig-*

²Die Doppelungleichungen werden mittels weiterer Schlupfvariablen auf Gleichungen zurückgeführt.

ge Minimierung der Abweichungen der nächsten beiden Abschnitte nur der Vollständigkeit halber aufgeführt ist, so stellt besonders die *beidseitige* unabhängige Minimierung der Abweichungen ein mächtiges Instrument in der Optimierung dar.

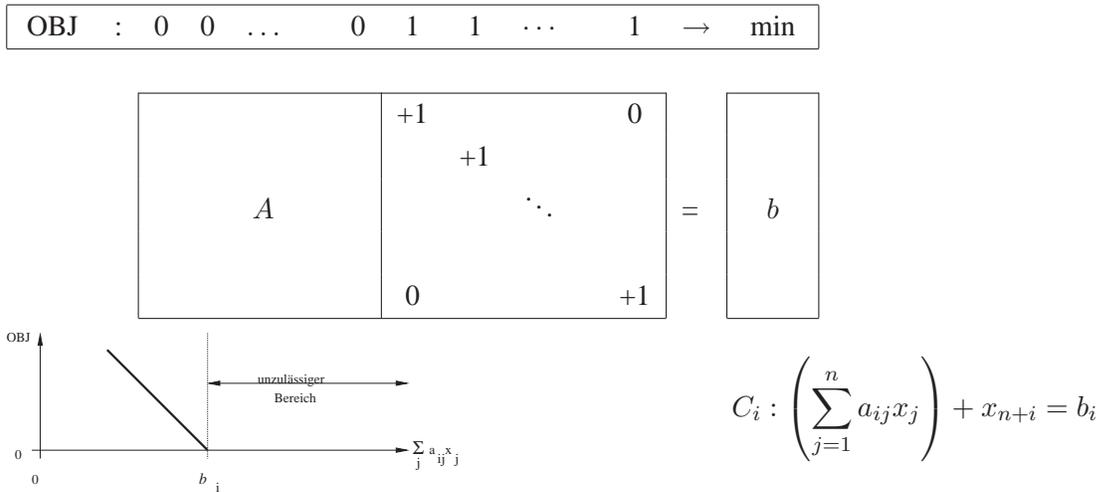


Abbildung 3.11: Constraints zur Minimierung der unteren Abweichungen.

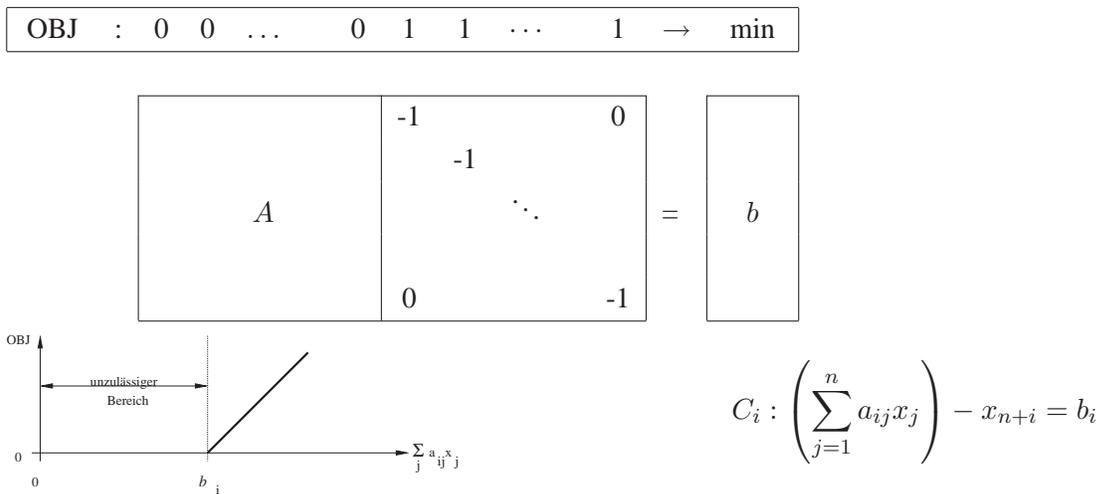


Abbildung 3.12: Constraints zur Minimierung der oberen Abweichungen.

Da speziell dieses Konzept in den Folgekapiteln eine wichtige Rolle spielt, sei an Stelle der bislang aufgeführten allgemeinen Formel für die Constraints die Minimierung der beidseitigen Abweichungen nun detaillierter erläutert.

Satz Die unabhängige Minimierung der Abweichungen nach oberem Tableau ist identisch mit dem bekannten und in vielen Anwendungen üblichen Minimieren der Differenz bzw. Quadrates der Differenz nach Formel 3.5 bzw. 3.6.

OBJ	:	0	0	...	0	1	1	1	1	...	1	→	min
-----	---	---	---	-----	---	---	---	---	---	-----	---	---	-----

A	=	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;">-1</td> <td style="padding: 5px;">1</td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;">0</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;">-1</td> <td style="padding: 5px;">1</td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;">⋮</td> <td style="padding: 5px;">⋮</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;">0</td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;">-1 1</td> </tr> </table>		-1	1				0				-1	1								⋮	⋮									0					-1 1
	-1	1				0																															
			-1	1																																	
					⋮	⋮																															
	0					-1 1																															

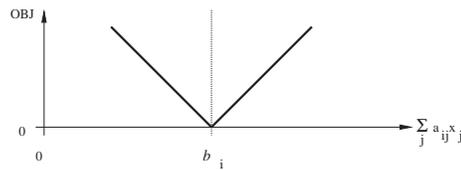


Abbildung 3.13: Constraints zur Minimierung der beidseitigen Abweichungen.

Zur Vereinfachung der Schreibweise substituiert man $\sum_{j=1}^n a_{ij}x_j$ durch IST, mit der Bedeutung des Istwertes, b durch SOLL, mit der Bedeutung des Sollwertes. Dann ist die Minimierung der Abweichungen eines jeden Constraints C_i definiert durch

$$|SOLL_i - IST_i| \rightarrow \min! \quad (\text{bei linearer Zielfunktion}), \text{ bzw.} \quad (3.5)$$

$$(SOLL_i - IST_i)^2 \rightarrow \min! \quad (\text{bei quadratischer Zielfunktion}). \quad (3.6)$$

Der Zielfunktionswert ergibt sich als Summe über alle so erhaltenen Differenzen zu

$$OBJ = \sum_{i=1}^m |SOLL_i - IST_i| \quad (\text{bei linearer Zielfunktion}), \text{ oder} \quad (3.7)$$

$$OBJ = \sum_{i=1}^m (SOLL_i - IST_i)^2 \quad (\text{bei quadratischer Zielfunktion}). \quad (3.8)$$

Beweis (bei linearer Zielfunktion)

Aus dem Tableau ergibt sich für die i .te Zeile

$$\left(\sum_{j=1}^n a_{ij}x_j \right) + x_{j+2i-1} - x_{j+2i} = b_i, \text{ mit} \quad (3.9)$$

$$x_{j+2i-1} \rightarrow \min!, j = (1 \dots n), i = (1 \dots m) \quad (3.10)$$

$$x_{j+2i} \rightarrow \min!, j = (1 \dots n), i = (1 \dots m) \quad (3.11)$$

$$x_j \geq 0, j = (1, 2, \dots, n + 2m). \quad (3.12)$$

Man unterscheide die drei Fälle

$$1. \sum_{j=1}^n a_{ij}x_j > b :$$

$$\Rightarrow x_{j+2i-1} = 0 \text{ wegen (3.10) und (3.12)}$$

$$\Rightarrow -x_{j+2i} = b_i - \sum_{j=1}^n a_{ij}x_j \rightarrow \min!$$

$$\Rightarrow x_{j+2i} = IST_i - SOLL_i = |SOLL_i - IST_i| \rightarrow \min!.$$

$$2. \sum_{j=1}^n a_{ij}x_j < b :$$

$$\Rightarrow x_{j+2i} = 0 \text{ wegen (3.11) und (3.12)}$$

$$\Rightarrow x_{j+2i-1} = b_i - \sum_{j=1}^n a_{ij}x_j \rightarrow \min!$$

$$\Rightarrow x_{j+2i-1} = SOLL_i - IST_i = |SOLL_i - IST_i| \rightarrow \min!.$$

$$3. \sum_{j=1}^n a_{ij}x_j = b :$$

$$\Rightarrow x_{j+2i-1} = x_{j+2i} = 0 \text{ wegen (3.10) bis (3.12)}$$

$$\Rightarrow SOLL_i = IST_i.$$

Wichtige Eigenschaften

- Durch dieses Konzept werden sämtliche Constraints unabhängig voneinander optimiert. Gerade diese Schlüsseleigenschaft macht das Verfahren für viele Anwendungen günstiger als Konzepte mit festen bzw. gemeinsam optimierten Schranken.
- Das Konzept garantiert in jedem Fall eine (Näherungs-) Lösung, unabhängig von den einzelnen Constraints. Diese vor allem in den verschiedenen Anwendungen wichtige Schlüsseleigenschaft ergibt sich aus den neu eingeführten $2m$ Spalten, die die Constraints wechselseitig unabhängig machen.
- Zur Lösung eines Ungleichungssystems mit festen Schranken ist es erforderlich, dieses zuerst wiederum auf ein *Gleichungssystem* zurückzuführen, indem dazu die sogenannten unabhängigen Schlupfvariablen eingeführt werden. Unter diesem Aspekt ist die Lösung des Gleichungssystems zur Minimierung der Abweichungen ähnlich, mit dem Unterschied, dass die „Schlupfvariablen“ explizit in die LP-Matrix aufgenommen worden sind.

- Gegenüber der herkömmlichen Zwei-Schranken-Optimierung scheint die so wesentlich erweiterte Matrix (plus $2m$ Spalten) zunächst die Laufzeit deutlich zu verlängern. Berücksichtigt man jedoch, daß zur Lösung eines herkömmlichen Ungleichungssystems ebenso m bzw. $2m$ Schlupfvariablen eingeführt werden müssen, verbessert sich der Sachverhalt entscheidend. Empirische Laufzeitbetrachtungen zeigen, dass die Minimierung der Abweichungen in vielen Fällen mit Ungleichungs-Constraintsystemen vergleichbare Rechenzeiten aufweist.

Anwendungskontext Die Variante der Minimierung der Abweichungen mit Gleichungen als Constraints verhilft dem MIPART EQ-Planungssystem zu einer Reihe von Vorteilen (siehe Kapitel 5). Streng genommen wird dort die Dosis in Risikostrukturen mittels der Minimierung der oberen Abweichungen minimiert, während die Dosisverteilung im Tumor mit der Variante der Minimierung der beidseitigen Abweichungen optimiert wird.

Im Gegensatz zur Modellierung der Constraints mit Ungleichungen ist so nunmehr eine einzige Schranke (die Solldosis) erforderlich; genau dieser Umstand vereinfacht die Eingabe entscheidend.

Zusätzlich ist damit eine Lösungsgarantie wie bei 3.3.1.3 gegeben.

3.4 Modellierung von (zusätzlichen) Optimierungszielen

Eine Optimierung wird bei der Linearen Programmierung stets durch die Aufnahme von Variablen in die Zielfunktion bewerkstelligt. Je nach gewählter Modellierung der Constraints (siehe letzter Abschnitt) unterscheidet sich die Zielsetzung zur Modellierung von Optimierungszielen:

Werden feste Schranken als Constraints verwendet (siehe Abschnitt 3.3.1.1), so spannen diese lediglich einen Lösungsraum auf. Die gewünschten Optimierungsziele wählen daraus dann die günstigste Lösung aus. Sind bei der Constraintdefinition bereits Variablen in die Zielfunktion aufgenommen, so kombinieren sich die zusätzlichen Ziele entsprechend zur Optimallösung.

3.4.1 Feste Grenzen der Variablen

Wegen dem Fehlen von Koeffizienten in der Zielfunktion eigentlich gar nicht zu den Optimierungszielen zurechenbar, bieten feste Grenzen für die Spaltenvariablenwerte oft eine einfache Möglichkeit, die Werte der auftretenden Variablen sinnvoll zu begrenzen.

Anmerkung:

LP-Solver wie Cplex implementieren oft ein vereinfachtes Interface zur Beschreibung für unabhängig feste Variablengrenzen³. Explizit ist dies durch das folgende Einfügen zusätzlicher Constraints zu erreichen (siehe Abbildung 3.14):

³in den standardisierten MPS-Dateien, die zur LP-Problembeschreibung dienen, ist die Festlegung von festen Variablengrenzen ebenfalls vorgesehen

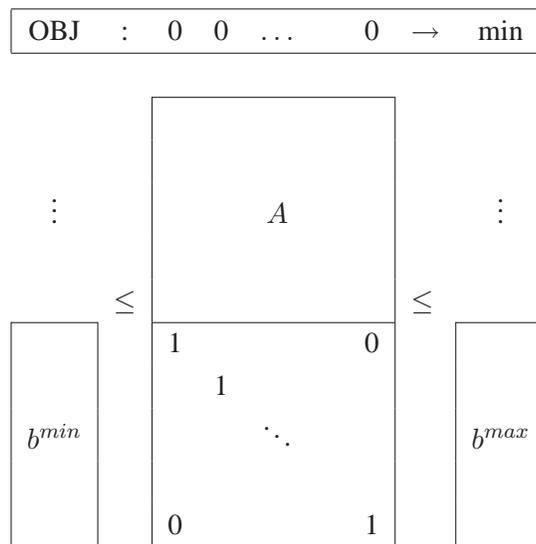


Abbildung 3.14: Unabhängig feste Grenzen für Variablen.

Anwendungskontext Teilstrahlintensitäten könnten auf diese Weise zwar wirksam begrenzt werden, was aber in den beiden betrachteten Systemen MIPART und MIPART EQ zu Gunsten anderer Optimierungen (siehe unten) nicht verwendet wird.

3.4.2 Einfache Variablenminimierung

Setzt man an den Positionen der „echten“ Spaltenvariablen die Koeffizienten der Zielfunktion ungleich null, so erreicht man die mithin einfachste Form der Variablenminimierung.

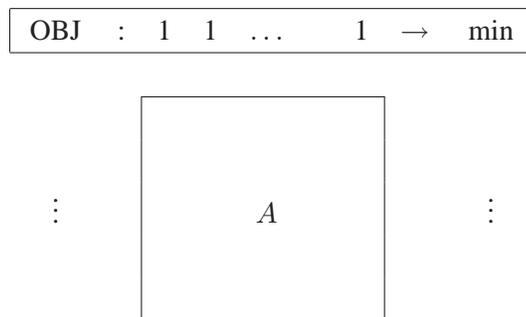


Abbildung 3.15: Einfache Variablenminimierung.

Anwendungskontext Die einfache Minimierung kann verwendet werden, um die Teilstrahlintensitäten unabhängig voneinander zu minimieren. Tritt diese Variante ausschließlich in der Zielfunktion auf, muss

über feste Constraints sichergestellt werden, dass überhaupt Dosis appliziert wird, d.h. Teilstrahlintensitäten größer Null erreicht werden. Ansonsten kann über eine Gewichtung der einfachen Minimierung zu den Zielfunktionsbeiträgen der Constraints gezielt auf die Strahlenhomogenität bzw. die Gesamtdosisverteilung eingewirkt werden (siehe MIPART EQ).

3.4.3 Abhängige Optimierung der Variablen

Ähnlich wie in Kapitel 3.3.1.3 die Constraints kann auch die Abweichung der zu optimierenden Variablen optimiert werden. Soll diese Minimierung in Abhängigkeit aller Variablen erfolgen, so gilt folgendes Schema:

Man erweitert die vorgegebene LP-Matrix A durch genau n Constraints sowie um zwei zusätzliche Spalten x_{n+1} und x_{n+2} , die in die Zielfunktion Eingang finden und so minimiert werden (denn die unteren und oberen Schranken b^{min} und b^{max} selbst dürfen bei der Linearen Prorammmierung nicht variabel sein).

$$\begin{aligned}
 b_1^{min} \leq x_1 \leq b_1^{max} &\Rightarrow b_1^{min} \leq x_1 - x_{n+1} + x_{n+2} \leq b_1^{max}, \\
 b_2^{min} \leq x_2 \leq b_2^{max} &\Rightarrow b_2^{min} \leq x_2 - x_{n+1} + x_{n+2} \leq b_2^{max}, \\
 &\dots\dots\dots \\
 b_n^{min} \leq x_n \leq b_n^{max} &\Rightarrow b_n^{min} \leq x_n - x_{n+1} + x_{n+2} \leq b_n^{max}.
 \end{aligned}
 \tag{3.13}$$

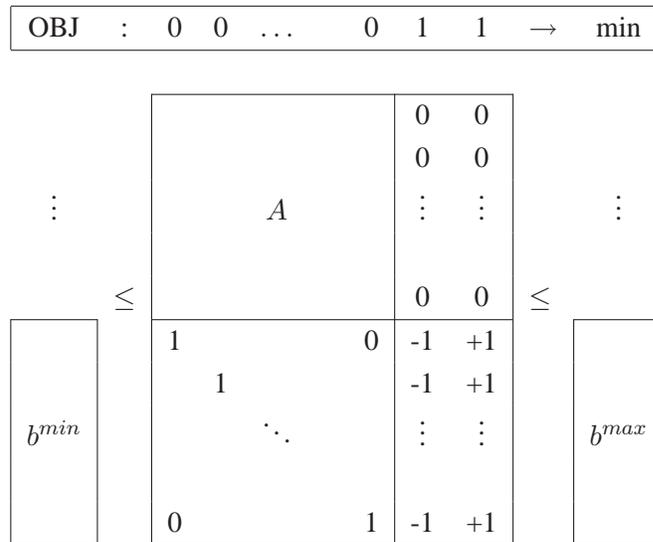


Abbildung 3.16: Abhängige Optimierung der Variablen.

Anmerkung 1: Das Schema minimiert bzw. maximiert lediglich den größten bzw. kleinsten Variablenwert. Alle anderen Variablen bleiben unbeachtet.

Anmerkung 2: Setzt man jeweils (pro Constraintzeile) $b_i^{min} = b_i^{max}$, so ergibt sich die bekannte Minimierung der Abweichungen von einem festen Wert b_i . Weiterhin ergibt das Setzen von $b_i = 0$ eine Minimierung der entsprechenden Variablen, da diese per Definition alle größer gleich Null sein müssen.

Anwendungskontext Die abhängige Optimierung der Variablen wird vom MIPART-Bestrahlungsplanungssystem genutzt, um das maximale Teilstrahlengewicht zu minimieren. Da aber die Dosisconstraints unbedingt einzuhalten sind, resultiert daraus eine Erhöhung aller anderen (niedrigeren) Teilstrahlintensitäten, was letztlich zu homogeneren Fluenzmatrizen und dadurch zu einer Vermeidung von Dosispitzen führt.

3.5 Unlösbarkeit

Eine der Linearen Optimierung oft zugeschriebener Nachteile ist das Auftreten von Unlösbarkeit. Während andere Verfahren in jedem Fall eine (Näherungs-)Lösung anbieten, kann es bei der (herkömmlichen) Linearen Optimierung tatsächlich zu keiner Lösung kommen. Dies ist insoweit problematisch, weil das Auftreten bereits einer nicht erfüllbaren Ungleichung das ganze System unlösbar macht.⁴

3.5.1 Auftreten von Unlösbarkeit

Ist die Schnittmenge der durch die Ungleichungen dargestellten Constraints leer, widersprechen sich also die gegebenen Nebenbedingungen, dann besitzt das Optimierungsproblem keine zulässige Lösung. Es sind also lediglich die fest vorgegebenen Constraints, die Unlösbarkeit verursachen können, zu betrachten, die Zielfunktion ist in dieser Hinsicht irrelevant.

Es sind folgende Fälle zu unterscheiden:

- **Zeilenweise (einfache) Unlösbarkeit:** Sei die i .te Zeile gegeben als $b^{min} \leq \sum_{j=1}^n a_{ij}x_j \leq b^{max}$ mit $b^{min} > b^{max}$, so kann trivialerweise unabhängig von jeder Variablenbelegung x_j und Konstantenbelegung a_{ij} keine Lösung erzielt werden. Der ebenso zur Unlösbarkeit führende Sonderfall, $b^{min} \leq \sum_{j=1}^n a_{ij}x_j \leq b^{max}$ mit $a_{ij} = 0, j = 1, 2, \dots, n$, sowie $0 < b^{min} \leq b^{max}$ kann in der Praxis durch eine geeignete Problemmodellierung vermieden werden.
- **Zeilenverschränkte Unlösbarkeit mit identischen Koeffizienten:** Seien die Zeilen mit identischen Koeffizienten, aber unterschiedlichen Grenzen wie folgt gegeben: $b_1^{min} \leq \sum_{j=1}^n a_{ij}x_j \leq b_1^{max}$, sowie $b_2^{min} \leq \sum_{j=1}^n a_{ij}x_j \leq b_2^{max}$ mit $b_1^{min} < b_1^{max} < b_2^{min} < b_2^{max}$. Ist auch jede Zeile für sich lösbar, dann führen beide Zeilen zusammen stets zur Unlösbarkeit.
- **Zeilenverschränkte Unlösbarkeit mit identischen Grenzen:** Folgende Variante mehrerer Zeilen kann ebenso zur zeilenverschränkten Unlösbarkeit führen: Seien die Zeilen k und l mit unterschiedlichem Koeffizienten, aber identischen Grenzen wie folgt gegeben:

⁴In diesen Fällen kann eine hier nicht weiter betrachtete Analyse der Schlupfvariablen helfen, um dann nach einer (leichten) Veränderung der entsprechenden Constraints und nachfolgender Berechnung doch eine Lösung zu erzielen.

$$C_k : b^{\min} \leq \sum_{j=1}^n a_{kj}x_j \leq b^{\max}, \text{ sowie}$$

$$C_l : b^{\min} \leq \sum_{j=1}^n a_{lj}x_j \leq b^{\max} \text{ mit } b^{\min} \leq b^{\max}.$$

Selbst wenn jede Zeile für sich lösbar ist, kann bei entsprechender Belegung der Koeffizienten a_{kj} bzw. a_{lj} die Lösungsmenge für die x_j leer sein.

Dazu ein klärendes Beispiel mit $j = 1$:

$$C_1 : 1 \leq 1x \leq 2, x = [1, 2]$$

$$C_2 : 1 \leq 3x \leq 2, x = [\frac{1}{3}, \frac{2}{3}]$$

$$\Rightarrow x = \emptyset$$

Charakteristisch für das Auftreten von Unlösbarkeit in allen Fällen ist die Definition von festen Schranken. Dies wird besonders im Hinblick auf die verschiedenen Konzepte zur Auflösung von Unlösbarkeit in Kapitel 4 relevant (Dort wird die zeilenweise Unlösbarkeit durch optimierende Schranken und die zeilenverschränkte Unlösbarkeit mit identischen Koeffizienten, die nach Definition der Strukturüberlappung entspricht, durch die Prioritätshierarchie zumindest teilweise aufgehoben).

3.5.2 Vermeidung von Unlösbarkeit

Es sind zwei im Ansatz verschiedene Arten zur Vermeidung der Unlösbarkeit realistisch:

- **Constraintlockerung bzw. Constraintlöschung:** Sind im ursprünglichen Constraintsystem sich widersprechende (Un-) Gleichungen vorhanden, müssen diese für eine Lösung eliminiert werden. Welche Constraints ohne Beeinträchtigung der Qualität des Optimierungsergebnisses gelöscht oder geändert (gelockert) werden können, hängt ausschließlich vom Optimierungsproblem selbst ab (siehe dazu MIPART-Unlösbarkeit). Eine allgemeingültige Regel, d.h. abstrahiert vom konkreten Anwendungsfall kann es hier nicht geben. Das zweidimensionale Beispiel nach Abbildung 3.17 ist unlösbar ($x_1 \geq 0, x_2 \geq 0$). Die Strichelung gibt die für das jeweilige Constraint zulässige Halbebene an. Eine Lösung kann durch Löschen von C_1 oder C_3 erreicht werden.
- **Minimierung der Abweichungen:** Wie im Abschnitt 3.3.2 erläutert, findet die Lineare Optimierung bei einem Constraintsystem zur Minimierung der Abweichung stets eine (Näherungs-) Lösung. Daher ist bei schwierigen Konstellationen von Problem und Constraints generell diese Methode zu bevorzugen, da so immer eine Lösung garantiert werden kann. Im zweidimensionalen Beispiel (Abbildung 3.18) teilen die Constraints nicht den Lösungsraum, sondern generieren parallel zu den durch die Constraints festgelegten Geraden jeweils erhöhte Zielfunktionswerte, die mit dem Abstand (=Abweichung) zu einem Constraint steigen. Die Minimierung über alle Constraints ergibt so stets eine zulässige und eindeutige Lösung.

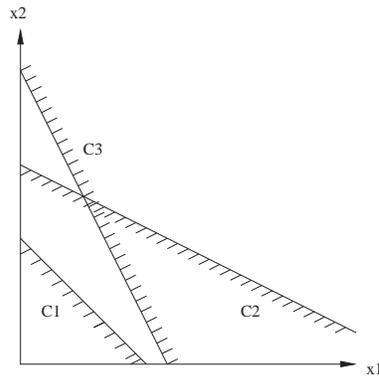


Abbildung 3.17: Lösung nur durch Constraintlöschung.

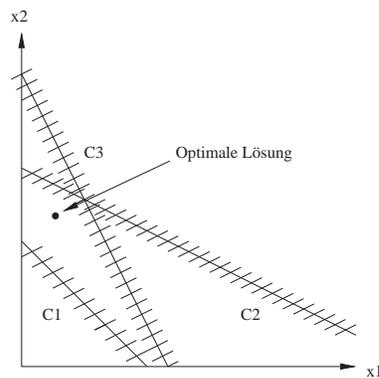


Abbildung 3.18: Constraints ermöglichen stets eine Lösung.

Das im Rahmen dieser Arbeit (und im übernächsten Kapitel vorgestellte) Bestrahlungsplanungssystem MIPART EQ basiert auf dem zweiten Ansatz, was sich nicht nur hinsichtlich der Unlösbarkeit als vorteilhaft herausstellen wird, da es eine einfache und elegante Modellierung der Bestrahlungsplanung zulässt.

3.6 Fazit

Die Lineare bzw. Quadratische Programmierung ist für die Strahlentherapie eine geeignete Optimierungsmethode. Die physikalisch begründete Modellierung der Strahlentherapie entspricht dabei den Möglichkeiten der linearen Constraints. Durch die flexibel zu setzenden Constraints sind sowohl feste Schranken (=„hard constraints“) als auch eine Minimierung der Abweichungen (=„soft constraints“) modellierbar. Darüberhinaus sind beide in der Strahlentherapie üblichen Ansätze zur Dosisvorgabe für das Planungsvolumen möglich, also untere und obere Dosisgrenzen bzw. die Vorgabe eines (einzigen) Sollwertes.

In der Tabelle 3.1 werden die einzelnen Constraintvarianten abschließend gegenübergestellt. Dabei bewertet die Spalte „Eingabe“ den Aufwand bzw. die Schwierigkeit (- = hoch, o = neutral, + = niedrig), um die erforderlichen Parameter im Kontext der Strahlentherapie geeignet zu bestimmen. Die Spalte

Constraintdefinition	siehe	Eingabe	Zeitverhalten	Lösung	Lösbarkeit	Verwendung
Feste Schranke(n)	3.3.1.1	-	+	-	-	MIPART
Optimierte Schranke	3.3.1.2	+	o	o	+	MIPART
Min. Abweichungen (\leq)	3.3.1.3	-	-	o	+	
Min. Abweichungen ($=$)	3.3.2	+	o	+	+	MIPART EQ

Tabelle 3.1: Überblick über verschiedene Constraintdefinitionen.

Variablenoptimierung	siehe	Eingabe	Zeitverhalten	Lösung	Verwendung
Feste Grenzen	3.4.1	-	o	o	
Einfache Minimierung	3.4.2	+	o	+	MIPART
Abhängige Optimierung	3.4.3	+	o	+	MIPART EQ

Tabelle 3.2: Überblick über verschiedene (zusätzliche) Optimierungsziele.

„Lösung“ gibt darüberhinaus die zu erwartende Planqualität an. Trotz der Einschränkung auf lineare bzw. quadratische Zielfunktionen können damit eine Reihe von in der Strahlentherapie relevanten Optimierungszielen modelliert werden (Überblick in Tabelle 3.2).

Die in den nächsten beiden Kapiteln vorgestellten inversen Bestrahlungsplanungssysteme machen dabei Gebrauch von den in diesem Kapitel vorgestellten unterschiedlichen Varianten der Linearen bzw. Quadratischen Optimierung, was letztlich die Planungseigenschaften (z.B. Lösungseigenschaften, Lösbarkeit, Zeitbedarf), aber auch die notwendigen Eingaben des Systems bestimmt.

Kapitel 4

MIPART

Dieses Kapitel dient der Vorstellung des am Lehrstuhl entwickelten inversen Bestrahlungsplanungssystems **MIPART** (= **M**unich **I**nverse **P**lanning **A**nd **R**adiotherapy **T**reatment).

Das in dieser Arbeit entwickelte Nachfolgesystem MIPART EQ (siehe nächstes Kapitel) baut auf MIPART auf und führt neue, umfassendere Konzepte in die inverse Planung ein. Nach einem Überblick über die technischen Grundlagen wird das mathematische Konzept von MIPART diskutiert, das eine im Vergleich zum MIPART EQ-System andere Planungs-Philosophie realisiert.

4.1 Systemüberblick

Das System MIPART wurde unter der Vorgabe entwickelt, sowohl geeignete Algorithmen für die inverse Planung zur Verfügung zu stellen, als auch möglichst schnell in die klinische Routine integrierbar zu sein.

MIPART wurde ursprünglich in C++ auf dem Betriebssystem Unix bzw. Sun Solaris entwickelt unter Einsatz der LP-Solver Minos und Soplex. Klinische Erfordernisse machten einen Wechsel zu Microsoft Windows notwendig. Gleichzeitig wurde die Implementierung auf Java umgestellt und ein Wechsel nach Cplex als deutlich schnelleren LP-Solver vollzogen. Diese Variante bot höhere Flexibilität (Java) und Geschwindigkeit (Cplex).

Obwohl der Prototyp und die spätere Referenzimplementierung direkt in Zusammenarbeit mit dem Klinikum „Rechts der Isar“ entstand, waren die weiteren Projektpartner (Klinikum „Großhadern“ und Klinikum „Regensburg“) mit technisch ähnlicher Ausrüstung zu berücksichtigen. Infolgedessen wurde bei der Implementierung auf universelle Schnittstellen geachtet, um das System im, aus HW- und SW-Sicht heterogenen, klinischen Umfeld flexibel einsetzen zu können. Im Laufe des Projekts neu entwickelte Algorithmen sollten ebenfalls problemlos integriert werden können.

Im klinischen Umfeld der Bestrahlungstherapie sind überdies mehrere wichtige Komponenten in Form

von Softwaresystemen vorhanden, auf deren Funktionalität MIPART und damit auch MIPART EQ (siehe Abschnitt 5) zurückgreifen kann:

- CT-Datensatz-Erfassung
- Bestrahlungsplanungssystem (Einzeichnen vorhandener Strukturen, Vorwärtsplanung und Dosisberechnung)
- Fluenzmatrix-Segmentierung (Erzeugung von geeigneten Sequenzen für den Lamellenkollimator)
- Beschleunigeransteuerung

Mit MIPART ist es möglich, auch mit ungenauem Dosismodell (siehe Abschnitt 4.4) Bestrahlungspläne für klinische Fälle zu berechnen und diese letztlich auch anzuwenden. MIPART liefert in diesen Fällen nur eine Alternative zu einem manuell erstellten Bestrahlungsplan. Die Evaluierung aller Pläne (gleich ob manuell erstellt oder invers geplant) wird vor deren Einsatz mit den in den Kliniken vorhandenen, zertifizierten Komponenten vorgenommen. Dadurch stellt die Verwendung von mit MIPART generierten Plänen auch bei ungenauer interner Dosisberechnung und fehlender Zertifizierung (z.B. TÜV, CE) kein Risiko für den Patienten dar.

Datenfluss und Funktionsmodule innerhalb des inversen Planungssystems MIPART sind in dem Schaubild 4.1 dargestellt. Eine Erklärung aller wichtigen Elemente des Diagramms liefern die darauf folgenden weiteren Abschnitte.

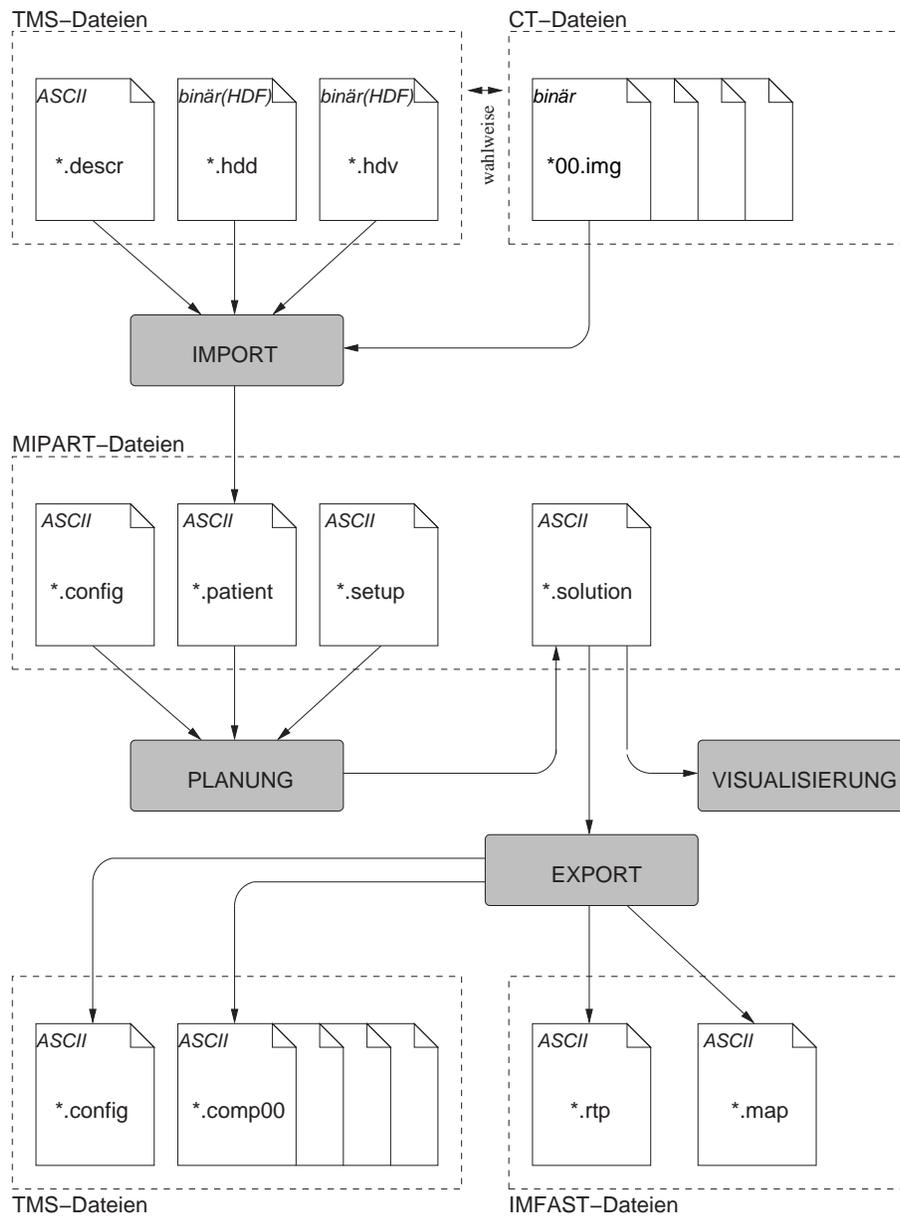


Abbildung 4.1: Datenfluss im MIPART-System.

4.2 Eingaben

CT-Daten Die Übernahme der Computertomographie-Daten aus dem TMS-System (Helax-TMS der Firma MDS Nordion [71]) erfolgt mittels Gewebedichtewerte, die von den ursprünglich gemessenen Hounsfieldwerten abstrahieren und gleichzeitig die Werte ganzzahlig auf das Intervall $[0, 255]$ eingrenzen. Dies ist durch den limitierten Speicherplatz des TMS-Systems begründet: Jedes Voxel beansprucht ein Byte. Die Gewebedaten sowie weitere Angaben über Voxelgrößen, Matrixdimensionen und Patientendaten werden in ein MIPART-eigenes Datenformat konvertiert.

Anmerkung: MIPART verwendet die Dichtewerte nur zur Abgrenzung von Luft und Körpergewebe, die Information über die mit dem Grauwert korrespondierende Abschwächung wird nicht berücksichtigt (siehe Dosismodell in Abschnitt 2.4).

Strukturen Neben den Dichtewerten liefert TMS die vom Physiker segmentierten Körperstrukturen. Einschränkungen in TMS führen dazu, dass nur eine begrenzte Anzahl von Strukturen (8 bzw. 16) übernommen werden können, sowie keine geteilten Strukturen möglich sind.

In MIPART werden die Strukturen in nachstehende Kategorien eingeteilt (siehe dazu auch Kapitel 2.2):

- Planungsvolumen
- Kritische Strukturen
- Sehr kritische Strukturen
- Boost
- Normalgewebe (alle übrigen, nicht in mindestens eine andere Kategorie fallenden Voxel)

Wichtig ist die MIPART-seitige Einschränkung auf genau ein Planungsvolumen und höchstens ein Boostvolumen sowie höchstens eine sehr kritische Struktur. Dies liegt in der Optimierungsalgorithmik begründet. Alle vom TMS-System übernommenen Strukturen können wahlweise auch unberücksichtigt bleiben, wenn diese für einen Bestrahlungsplan nicht relevant sind.

Dosis- und Volumenangaben Charakteristisch für das System ist die Angabe von zwei Dosisschranken für jede Struktur S : Minimaldosis d_S^{min} und Maximaldosis d_S^{max} .

Dabei sind die unteren Schranken für alle Risikostrukturen sinnvollerweise auf Null zu setzen, nur die Strukturen des Typs Boostvolumen bzw. Planungsvolumen erhalten beide Schranken mit Werten größer Null. Im Fall von kritischen Strukturen können sogenannte Dosis-Volumen-Constraints gesetzt werden. Dies geschieht durch Angabe von maximal drei Wertpaaren (Höchstvolumen, Dosisschranke)¹ zusätzlich

¹Semantik: Höchstens x Prozent aller Strukturvoxel dürfen mehr als y Gy Dosis erhalten.

zur oberen Dosissschranke. Ein umgekehrtes Vorgehen ist beim Auftreten von sehr kritischen Strukturen erforderlich, hier ist dann genau ein Dosis-Volumen-Constraint (Mindestvolumen, Mindestdosis) für das Planungsvolumen erforderlich.

Homogenität In einigen Fällen ist trotz Einhaltung aller gegebenen Dosissschranken ein berechneter Bestrahlungsplan nicht klinisch einsetzbar, da in (nicht berücksichtigtem) Normalgewebe unzulässige Dosisspitzen auftreten. Analysiert man ihr Zustandekommen genauer, so fallen ungleichmäßige Intensitätsmuster der Teilstrahlen auf. Selbst beim Fehlen von naheliegenden kritischen Strukturen bestehen die resultierenden Fluenzmuster nicht aus Teilstrahlen gleichmäßiger Intensität, sondern es tritt oft unvermittelt ein Wechsel von hohen und niedrigen Intensitäten auf. Die Teilstrahlen hoher Intensität erzeugen dabei die in den Schichtbildern bei dargestellten Isodosislinien sichtbaren, unerwünschten Brennstrahlen. Abhilfe schafft ein Eingabeparameter, der direkt das LP-System beeinflusst und so die Strahlhomogenität kontrolliert. Nachteile ergeben sich aus der schwer zu treffenden Abschätzung des im jeweiligen Fall wirksamen Eingabewertes (zwischen 0 und 1) und der Tatsache, dass die Strahlhomogenität die Lösung für betrachtete Strukturen qualitativ und quantitativ verschlechtert.

Geometrische Strahlparameter Obwohl klinische Behandlungspläne meist mit koplanaren Strahlen, zusätzlich oft noch mit festem Winkelraster erstellt werden, bietet MIPART eine universelle Eingabe von Gantry-, Couch- und Kollimatorwinkel an. Ebenso können Pläne sowohl mit offenen Strahlen als auch unter Einsatz von elektrisch gesteuerten Lamellenblenden erzeugt werden. Ein Ansatz einer einfachen automatischen Reduzierung der Strahlanzahl findet sich ebenfalls in der Eingabemaske und den darauf basierenden Strahlwahlalgorithmen.

4.3 Gerätekonfiguration

MIPART bietet die Möglichkeit, Ergebnisse mittels speziell auf das Bestrahlungsgerät abgestimmter Strahlabsorptionskurven und Strahlprofile zu berechnen. Auch können verschiedene Planungsstrategien und Geräte zusätzlich zur vorhandenen Isozentrumsbestrahlung hinzugefügt und für eine Berechnung verwendet werden.

4.4 Dosismodell

Grundlage jeder erfolgreichen Optimierung von Bestrahlungsplänen ist der Einsatz eines geeigneten Dosismodells. Aufgabe dieses Dosismodells ist es, die relativen Dosiskoeffizienten k_{ij} der LP-Matrix zu bestimmen.

4.4.1 Korrekturbasiertes Verfahren

MIPART verwendet zur schnellen Planberechnung beziehungsweise beim Testen verschiedener Algorithmen ein einfaches, korrekturbasiertes Dosismodell. Aufgrund von physikalisch gegebenen Nicht-linearitäten der Bestrahlungsanlage (was durch den Einbezug von Tiefendosiskurven und Sternprofile zumindest teilweise berücksichtigt werden kann) und vor allem wegen der ungenügenden Modellierung von Streustrahlung (Teilstrahlen, die einen Voxel nicht direkt treffen, können trotzdem einen Dosisbeitrag in diesem Voxel liefern) ist dieses Dosismodell für die Bestrahlungsplanung zum Einsatz am Patienten nicht genügend präzise, was durch mehrere Phantommessungen belegt wurde [101].

Eine Alternative hierzu stellt eine nachgeschaltete Dosisberechnung mittels externer Systeme dar, die eine höhere Präzision erreichen. Allerdings können so Situationen auftreten, bei denen MIPART mit seinem einfachen Dosismodell gute Pläne berechnet, diese aber nach dem Durchrechnen mit genauerer Dosis-Engine die Vorgaben nur mehr ungenügend erfüllen. Die bessere Lösung wäre also der Einsatz eines genaueren Dosismodells, zumindest bei der abschließenden Planberechnung für einen realen Patienten.

4.4.2 Modellbasiertes Verfahren

Das zweite Dosismodell, das von MIPART testweise eingesetzt wird, beruht auf der Arbeit von Scherer [84] und verwendet die Monte Carlo-Methode [47] (siehe Abschnitt 2.4). Der hohe Zeitbedarf zur Berechnung der Dosiskoeffizienten ist besonders für die interaktive Planerstellung nachteilig, da sowohl vor dem eigentlichen Optimierungsprozess für eine bestimmte Strahlkonfiguration die langdauernde Monte Carlo-Simulation ausgeführt werden muss, als auch die durch Berücksichtigung von Streustrahlung dichter besetzte LP-Matrix zu stark erhöhten Zeiten für die Optimierung und Dosisberechnung führt. Für einen realen Patientenfall (Tumor im Kopf-/Halsbereich mit CT-Auflösung von 73 x 73 x 26 Voxel) ergibt dies folgende Tabelle:

Vergleich	korrekturbasiertes Verfahren	modellbasiertes Verfahren
Rechenzeit Koeffizientenberechnung	20 s	mehrere Stunden
LP-Matrix-Dimension	6803 x 944	6803 x 944
Matrixbesetzung	dünn (0.81 %)	dicht (35 %)
Rechenzeit Optimierung	24 s	23 min

Tabelle 4.1: Exemplarische Auswirkungen verschiedener Dosismodelle.

4.5 Optimierung

Die mathematische Basis von MIPART ist die Optimierung mittels der Linearen Programmierung [52], d.h. es werden die Dosis-Constraints pro Voxel durch eine Doppelungleichung mit Minimaldosis, Linearkombination und Maximaldosis beschrieben. Wichtig war bei dieser Entwicklung die Vollständigkeitseigenschaft der Linearen Programmierung, d.h. im Fall einer Lösung wird diese auch vom Optimierungsverfahren gefunden. Umgekehrt kann erkannt werden, ob das Problem bzgl. vorgegebener Constraints nicht lösbar ist. Unlösbarkeit kann in MIPART durch die gewählte Formulierung mit konstanten Schranken durchaus auftreten. Diesem Problem wird durch mehrere unten beschriebene Verfahren begegnet, es kann aber in MIPART nicht völlig eliminiert werden.

4.5.1 Voxel-Constraints

Der Aufbau der Constraints erfolgt bei MIPART in der Regel analog zu Abschnitt 3.3.1.1, mit beidseitigen festen Schranken. Dabei erzeugt in der Regel lediglich jeder Voxel V_i der sowohl in mindestens einem Teilstrahl j , als auch innerhalb einer als relevant gekennzeichneten Struktur S liegt, ein Constraint C_i .

$$C_i : d_S^{min} \leq \sum_{(V_i \cap j) \neq \emptyset} k_{ij} x_j \leq d_S^{max}, \text{ mit } (V_i \in S), \forall j = 1, 2, \dots, n. \quad (4.1)$$

Im Vergleich zur Berücksichtigung aller Voxel des CT-Datensatzes wird somit erheblich Speicher und im Optimierungsprozess auch Zeit gespart. Mit Festlegung der minimalen und maximalen Dosis für alle Voxel einer Struktur ist diese Art der Constraintbildung auf den ersten Blick für die Strahlentherapie sinnvoll. Der zulässige Dosisbereich für eine Struktur ist so durch die zwei gegebenen Schranken begrenzt, im Fall von (sehr) kritischen Strukturen ist $d^{min} = 0$. Die Kombination der Constraints (Dosis-schranken und Dosiskoeffizienten) der Voxel aller beteiligten Strukturen bildet zusammen die Werte der LP-Matrix, eine geeignete Repräsentation eines Problems der Linearen Programmierung [29].

Die Nachteile eines solchen Vorgehens sind jedoch:

- Konflikte beim Aufstellen der Dosis-schranken für die Constraints im Überlappungsfall mehrerer Strukturen. Genauere Details, sowie der von MIPART gewählte Lösungsweg liefert der nächste Abschnitt.
- Unlösbarkeit, etwa wenn benachbarte Voxel stark unterschiedliche Dosiswerte bekommen sollen (PTV und OAR), dies aber durch die vorgegebene Strahlkonfiguration und / oder Einfluss von Streustrahlung unmöglich zu erreichen ist. Es sei angemerkt, dass innerhalb des gesamten aufgestellten Constraintsystems bereits ein einziges die Ungleichungen verletzendes Constraint genügt, um das ganze Problem unlösbar zu machen, also um keinen Plan zu erhalten. Das Zustandekommen von Unlösbarkeit bei der Linearen Programmierung beschreibt Abschnitt 3.5. Darauf aufbauend liefert der übernächste Abschnitt Konzepte, um viele unlösbare Konstellationen zu verhindern.

- Beliebigkeit der Lösung innerhalb der Dosisgrenzen, was oftmals einer geforderten Dosishomogenität entgegensteht. Diesem Aspekt wird vor allem durch eine geeignete Zielfunktion (Abschnitt 4.5.5) Rechnung getragen.
- Schwierigkeiten bei der Angabe von Dosisschranken: Schließlich ist es in der Bestrahlungsplanung für die beteiligten Ärzte nicht einfach, zwei absolute Schranken für das PTV anzugeben. Wird das entstehende Dosisintervall zu klein gewählt, ist Unlösbarkeit die Folge. Bei zu weit auseinanderliegenden Schranken besteht hingegen die Gefahr eines suboptimalen Ergebnisses. Ein iteratives Vorgehen, d.h. mehrmals den Prozess Eingabe-Optimierung-Ausgabe mit unterschiedlichen Dosisvorgaben zu durchlaufen, ist für inverse Planungssysteme nicht erwünscht, da dies im Prinzip der herkömmlichen Vorwärtsplanung entspräche. Die Alternative, das Zulassen von Näherungslösungen, wurde jedoch zu Gunsten der Vollständigkeitseigenschaften der Linearen Programmierung im MIPART-System nicht verfolgt.

4.5.2 Auflösung von Dosiskonflikten

Gehört ein Voxel V_i im Überlappungsfall mehreren Strukturen an, so ergibt sich im Allgemeinen beim Setzen der Dosisschranken ein Konflikt. Im Fall von nur zwei beteiligten Strukturen (PTV und OAR) ist dies leicht ersichtlich (Abbildung 4.2):

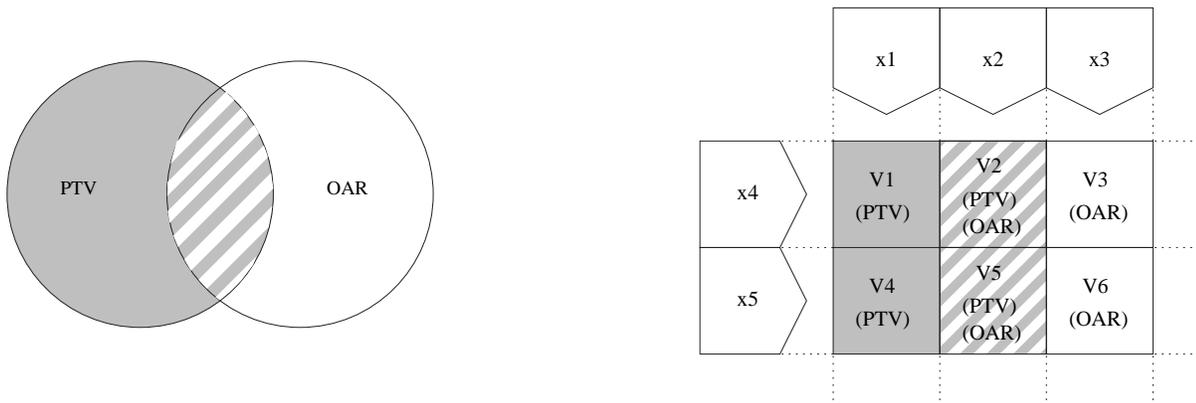


Abbildung 4.2: Dosiskonflikte bei Überlappung des PTV mit OAR.

$V_i \in \{PTV\}$ und zugleich $V_i \in \{OAR\}$ ergibt im Allgemeinen keine zulässige Lösung, da der Schnitt der beiden geforderten Dosisintervalle in der Regel leer ist, also

$$[0, d^{max}(OAR)] \cap [d^{min}(PTV), d^{max}(PTV)] = \emptyset.$$

Daher bedient sich MIPART in erster Linie einer hierarchischen Strukturcharakterisierung, deren mögliche Ausprägungen hier in absteigender Priorität aufgelistet sind:

- Boost (höchste Priorität)

- Sehr kritische Struktur
- Planungsvolumen
- Kritische Struktur (niedrigste Priorität)

Da in linearen Constraints auch im Falle einer Überlappung von mehreren Strukturen nur jeweils eine minimale und eine maximale Dosissschranke festgelegt werden kann, überschreibt die Struktur mit der höchsten Priorität alle anderen Schranken mit ihren entsprechenden Dosissschranken.

Dieses Vorgehen löst die Dosiskonflikte bei Überlappung durch Eliminieren der Überlappung auf, kann jedoch damit die Unlösbarkeit nicht zuverlässig verhindern.

4.5.3 Verfahren bei Unlösbarkeit

Trotz hergestellter Überlappungsfreiheit existieren zahlreiche Fälle, die mittels der Linearen Programmierung und dem starren Konzept der zwei fest vorgegebenen Schranken unlösbar sind. Es ist wichtig, an dieser Stelle festzuhalten, dass Unlösbarkeit hier vor allem bei räumlicher Nähe oder direkter Nachbarschaft von Strukturen bzw. deren zugehörigen Voxeln auftritt. Auch übt das zur Dosisberechnung verwendete Dosismodell entscheidenden Einfluss auf die Unlösbarkeit aus: Werden Streueffekte (realitätsnah) miteinbezogen, so ist oft kein genügend steiler Dosisgradient zu erzielen, was eine Lösung bei unmittelbarer Nachbarschaft von PTV und OAR verhindert.

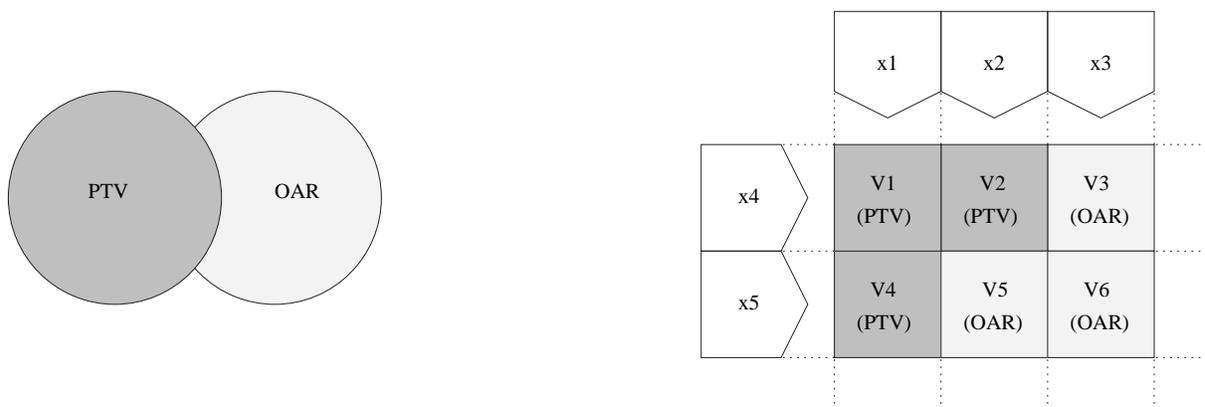


Abbildung 4.3: Unlösbarkeit bei komplexer Geometrie.

Wie das Standardszenario komplexer Geometrie eingängig demonstriert (Abbildung 4.3), ist es dort unmöglich, die Strahlintensitäten x_1, x_2, \dots, x_5 so zu bestimmen, dass die exemplarisch, aber durchaus realistisch geforderten Dosiswerte $d_{PTV} \in [50, 60]$ und $d_{OAR} \in [0, 20]$ eingehalten werden. Resultat des LP-Solvers wäre daher die Ausgabe „unlösbar“.

Mittels drei eigens zur Behebung von Unlösbarkeit eingeführten Konzepten, versucht MIPART dem zu begegnen.

4.5.3.1 Objekterweiterung

Ein naheliegender Ansatz um Unlösbarkeit zu vermeiden, ist die räumliche Trennung von Strukturen unterschiedlicher Solldosis. Dies kann durch eine erzwungene Löschung von Constraints zwischen den Strukturen erfolgen, d.h. es wird ein die Struktur umhüllendes Volumen definiert, in dem enthaltene Voxel keinerlei Constraints erzeugen. In der Praxis wird dieser constraintlose Bereich durch Angabe der Struktur erfolgen, die virtuell um einen bestimmten Faktor erweitert (bildlich: aufgeblasen) werden soll. Im Differenzvolumen der Struktur vor und nach der Vergrößerung werden dann ausnahmslos alle Constraints eliminiert. Dadurch kann, vorausgesetzt die zu vergrößernde Struktur und das Vergrößerungsmaß ist geeignet gewählt, meist eine Lösung herbeigeführt werden.

Das entsprechende (zweidimensionale) Schema der Objekterweiterung wird in Abbildung 4.4 vorgestellt. Dort ist auch die Wirkung des Konzeptes am Beispiel des Standardszenario komplexer Geometrie zu sehen.

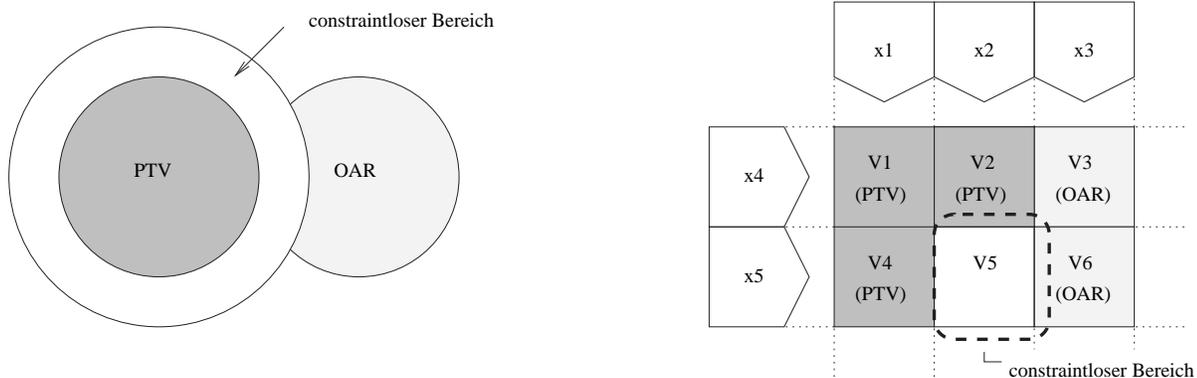


Abbildung 4.4: Lösbarkeit durch Objekterweiterung.

Dieses Konzept der Objekterweiterung wurde in [51] [50] eingeführt.

Beispiel Zur Lösung des in Abbildung 4.4 dargestellten Schaubildes genügt es, die Teilstrahlenintensitäten x_1 und x_2 jeweils so zu setzen, dass die Dosis der Voxel V_1 , V_2 und V_4 innerhalb eines geforderten Intervalls $[d_{PTV}^{min}, d_{PTV}^{max}]$ liegt. Das durch die Objekterweiterung constraintlose Voxel V_5 erhält diese Dosis dann ebenfalls. Die Intensität der Teilstrahlen x_3, x_4, x_5 hingegen wird auf Null gesetzt, dass die Voxel V_3 und V_6 der Risikostruktur wie gewünscht keine Dosis erhalten. Damit ist dieser Fall komplexer Geometrie hinsichtlich der gewählten Strategie optimal gelöst. Zusätzlich ist diese Lösung dann weitgehend unabhängig von konkreten Dosisstrahlen.

Das einfach zu implementierende Konzept der Objekterweiterung birgt jedoch einige Nachteile: Im völlig constraintlosen Zwischenbereich unterliegen die Dosiswerte keinerlei Beschränkung. Durch die symmetrische Erweiterung der Struktur ergeben sich überflüssig große constraintlose Bereiche, d.h. das

Konzept der Objekterweiterung nimmt keine Rücksicht auf die relative Lage der verschiedenen Strukturen. Eine direkt an eine Struktur angrenzende weitere Struktur findet sich aber in der Praxis meist nur an einem kleinen Teil der Strukturflächen, und wahrscheinlich nicht ebenfalls auf der Strukturrückseite. Es ist komplex, den Randbereich geeignet einzugrenzen, da eine zu große Erweiterung zu viele Constraints löscht, und der Plan hierdurch qualitativ schlecht ausfallen kann. Umgekehrt führt eine zu knappe Vergrößerung wieder zur Unlösbarkeit. Aufgrund dieser doch erheblichen Nachteile wird das Verfahren der Objekterweiterung in MIPART zu Gunsten der beiden anderen im Folgenden beschriebenen Konzepte nicht mehr verwendet.

4.5.3.2 Dosis-Volumen-Constraints

Bei der oben beschriebenen „Objekterweiterung“ wird eine Menge von Constraints (darunter die, die zur Unlösbarkeit führten) komplett eliminiert. In einem verfeinerten Verfahren ist es auch möglich, die (kritischen) Strukturen selbst in disjunkte Teilvolumina mit unterschiedlichen Dosissschranken einzuteilen. Somit brauchen Dosissschranken in den problematischen Bereichen nur gelockert zu werden, anstatt sie komplett zu löschen. Die Eingabe erweitert sich also neben der weiterhin festzulegenden Minimaldosis und Maximaldosis um die sogenannten Dosis-Volumen-Constraints (kurz: DV-Constraints), die angeben, dass maximal ein bestimmter Prozentsatz x einer Struktur mehr als die Dosis y erhalten darf.

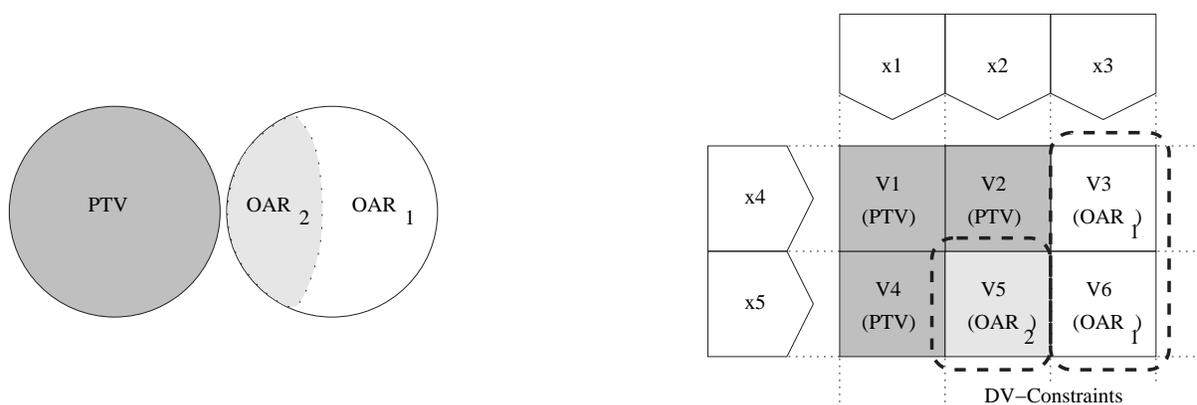


Abbildung 4.5: Lösbarkeit durch Dosis-Volumen-Constraints.

Um das Konzept für die Lineare Optimierung zu adaptieren, müssen allerdings diese Teilvolumina vor der eigentlichen Optimierung feststehen [76]. Diese Zuordnung wird in MIPART mittels einer Heuristik vollzogen, die die Nähe zum Planungsvolumen sowie die Anzahl potenziell treffender Teilstrahlen mit einbezieht. Im Allgemeinen (anders als in Abbildung 4.5) sind DV-Constraints nicht auf eine bestimmte Anzahl Teilvolumina begrenzt. Wie sich eine sinnvolle Teilung letztendlich nach erfolgter Planung im Dosis-Volumen-Histogramm niederschlägt, zeigt Abbildung 4.6. Dort wurde als obere Dosissschranke (für 100% des Volumens) 50 Gy, sowie die DV-Constraints (10%, 40 Gy), (20%, 20 Gy) und (50%, 10 Gy) festgelegt; im Fall einer Lösung liegen die dafür erhaltenen DVH-Kurven im zulässigen Bereich.

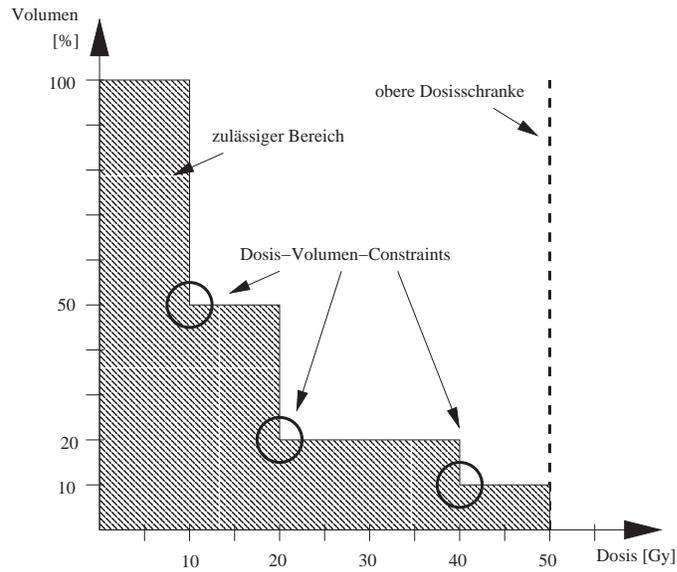


Abbildung 4.6: Dosis-Volumen-Constraints im DVH.

MIPART verwendet dieses Konzept sowohl für kritische Strukturen (0 bis 3 mögliche DV-Constraints entsprechen 1 bis 4 Teilvolumina), als auch beim Auftreten einer sehr kritischen Struktur zur Teilung des PTV in genau zwei verschiedene Dosisbereiche. Dort gilt, dass für eine gültige Lösung die DVH-Kurve des PTV oberhalb der markierten Dosisvolumenpunkte verlaufen muss.

Beispiel In Abbildung 4.5 ist das OAR-Volumen durch die gegebene Heuristik in zwei Teilvolumina geteilt wie dargestellt, was bei diesem gegebenen Szenario auch die einzig vernünftige Teilungsmöglichkeit für die kritische Struktur ist. Seien die zulässigen Dosisintervalle $[d_{PTV}^{min}, d_{PTV}^{max}]$ für V_1, V_2 und V_4 , $[0, d_{OAR_1}^{max}]$ für V_3 und V_6 sowie $[0, d_{OAR_2}^{max}]$ für V_5 gegeben. Eine sinnvolle exemplarische Belegung der Dosissschranken ($d_{PTV}^{min} = 0.75, d_{PTV}^{max} = 1.25, d_{OAR_1}^{max} = 0.25, d_{OAR_2}^{max} = 0.5$) kann dann das Resultat nach Abbildung 4.7 ergeben: Dabei fällt auf, dass im Gegensatz zur Objekterweiterung jede weitere Ver-

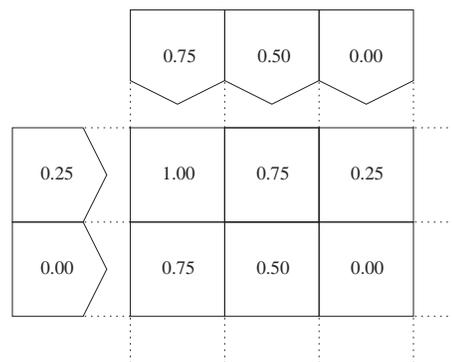


Abbildung 4.7: Dosis-Volumen-Constraints: Lösungsbeispiel.

kleinerung der Dosisintervalle sofort zur Unlösbarkeit führt. Umgekehrt wird nun aber auch die Dosis

von V_5 (eigentlich OAR) berücksichtigt.

Durch das Konzept der Dosis-Volumen-Constraints kann besonders die unterschiedliche kritische Strukturarchitektur berücksichtigt werden [62] [61]. Dabei ist sowohl die Aufteilung in Volumenteile als auch der zugehörigen Dosisschranken schwierig und bedarf einiger Erfahrung der beteiligten Ärzte hinsichtlich Programm und Fall [33].

Schließlich ist das verwendete Konzept der Bestimmung von Teilvolumina mittels Heuristik kritisch: Dadurch können einzelne Voxel falschen Dosisbereichen zugeordnet werden, wodurch sich wieder Unlösbarkeit ergibt. Beispielsweise genügt ein einzelner Voxel, der im Optimierungsprozess eine hohe Dosis erhält, aber dem Niedrigdosisbereich zugeteilt wird, um den gesamten Fall wieder unlösbar zu machen.

Im Fall von bestehender Unlösbarkeit ergibt sich die Frage, welche Eingaben weiter zu lockern sind. Trotz einiger tabellarischer Vorgaben von Körperstrukturen und zugehörigen DV-Constraints ist dazu manchmal ein (unerwünschtes) „Trial and Error-Vorgehen“ notwendig, indem Dosisschranken und Volumenbereiche iterativ verändert werden.

4.5.3.3 Optimierung von Grenzen

Ein gutes Verfahren zur Verhinderung der Unlösbarkeit ist die Einführung von variablen Schranken. Durch das Fehlen von konkreten Werten wird es der Optimierung überlassen, diese Schranken automatisch zu bestimmen, und im Fall von kritischen Strukturen, auf die die folgende Beschreibung abzielt, diese zu minimieren.

Gemäß Abbildung 4.4 bzw. 4.5 wird also auf die Eingabe einer Dosisschranke für das OAR bzw. OAR_1 und OAR_2 verzichtet, und eine Minimierung der Grenze veranlasst.

Das Konzept basiert auf den Ausführungen in Abschnitt 3.3.1.2, in dem pro zu minimierender Dosisschranke d_p^{max} eine Spalte (hier x_p^{max} genannt) hinzugefügt wird. Die dort verwendete obere Schranke b_p^{max} wird auf Null gesetzt.

Es ergibt sich also für ein solches Constraint C_i folgende Formel:

$$\sum_{i=1}^n k_{ij}x_j - x_{n+p}^{max} \leq 0, p \text{ ist der Index der zu minimierenden Schranke.} \quad (4.2)$$

Jede zu minimierende obere Schranke x_{n+p}^{max} ist damit aber a priori unbestimmt.

Anmerkung: Die normalerweise auftretende zweite Ungleichung, $d_i^{min} \leq \sum_{i=1}^n k_{ij}x_j$ braucht wegen $d_i^{min} = 0$ und der Positivitätsbedingung nicht in die LP-Matrix aufgenommen werden. Soll die untere Schranke des PTV maximiert werden, so kann dies in analoger Weise erfolgen.

Das Konzept des Optimierens von Schranken stellt eine gute Möglichkeit zur Verhinderung von Unlösbarkeit dar. Die fehlende Kontrolle des eigentlichen Wertes der Schranke und demzufolge die Nichtoptimierung aller Voxel mit geringeren Dosiswerten ist allerdings nachteilig. Konsequenz kann ein unzulässig

hoher Schrankenwert nach der Optimierung sein. Vereinzelt können Werte sogar oberhalb von d_{PTV}^{max} für die eigentlich zu minimierende Dosisbeschränkung einer Risikostruktur entstehen. Durch Aufnahme weiterer Kriterien in die Zielfunktion können diese Schwächen aber teilweise vermieden werden.

4.5.4 Strahlenhomogenität

Wie im Kapitel Strahlentherapie, in Abschnitt 2.3 beschrieben, stellt die Begrenzung von Dosispitzen ein wichtiges Kriterium bei der Beurteilung von Bestrahlungsplänen dar. Dies wird neben einer geeigneten räumlichen Verteilung der Strahlen vor allem durch eine genügend große Homogenität der Teilstrahlen gewährleistet. Die bisher erläuterte Constraintoptimierung leistet dies im allgemeinen nicht, sondern erzeugt oft unerwünschte Wechsel von hoher und niedriger Intensität.

Deswegen bietet MIPART das Konzept „Minimierung des Maximums der Teilstrahlenintensitäten“ an. Analog zu Abschnitt 3.4.3 wird dazu die LP-Matrix um gleich viele Zeilen (=Constraints) wie es zu optimierende Teilstrahlen gibt erweitert, sowie eine neue Variable (entgegen Abschnitt 3.4.3 entfällt die untere Grenze, die obere Grenze ist Null) eingeführt. Dadurch wird versucht, die maximal auftretende Strahlintensität klein zu halten. Die Differenz zwischen diesem Wert und der kleinstmöglichen Intensität „Null“ wird also reduziert. Somit müssen hohe Dosisbeiträge von mehreren Strahlen gemeinsam erzielt werden.

4.5.5 Zielfunktion

Die bei MIPART verwendete Zielfunktion setzt sich in der Regel aus drei bzw. vier linearen und linear zu kombinierenden Komponenten zusammen. Durch die Aufnahme von Prioritäten in die Koeffizienten der Zielfunktion ist es möglich, diese Linearkombination zu gewichten.

Minimierung der Teilstrahl-Intensität Eine einfache Aufnahme von allen Variablen, die Teilstrahlengewichte repräsentieren, in die Zielfunktion ergibt eine Minimierung der Teilstrahlintensität (siehe Abschnitt 3.4.2). Damit wird insgesamt eine möglichst geringe Intensität aller Teilstrahlen erreicht, was die Dosisbelastung in allen Gewebereichen vermindert.

Minimierung der mittleren Voxeldosis Wahlweise zur Minimierung der Teilstrahl-Intensität kann auch die mittlere Voxeldosis selbst minimiert werden. Dazu sind lediglich die Indizes aller Teilstrahlkoeffizienten in der Zielfunktion mit den entsprechenden Summen der Spalten-Koeffizienten zu multiplizieren.

Minimierung des maximalen Strahlgewichtes Die Homogenität aller Teilstrahlen nach Abschnitt 4.5.4 wird durch Aufnahme eines Koeffizienten in die Zielfunktion an der Stelle der Homogenitätsspalte

aktiviert. Dieses Konzept sieht in der aktuellen Fassung lediglich ein gemeinsames Minimieren aller Teilstrahlen auf einmal vor.

Minimierung von variablen Dosisschranken Sind Dosisschranken zu optimieren, werden entsprechende Variablen in die LP-Matrix mitaufgenommen und die neu entstehenden Spalten analog zu Abschnitt 4.5.3.3 mit Werten gefüllt. Um bei der Optimierung Berücksichtigung zu finden, wird an der Stelle dieser ergänzten Variablen ein entsprechender Wert auch in die Zielfunktion geschrieben.

Es sei angemerkt, dass diese vier Zielfunktionskomponenten konkurrieren, d.h. die Berücksichtigung von einer Komponente wirkt sich im Allgemeinen negativ auf die anderen Optimierungskriterien aus.

4.5.6 Zusammenfassung

Die LP-Matrix stellt sich unter Berücksichtigung aller vorgestellten Konzepte folgendermaßen dar:

K	0 ⋮	S^{min}	0
K	0 ⋮	0	S^{max}
E	-1 ⋮ -1	0	0

Abbildung 4.8: LP-Matrix von MIPART.

Dabei entsprechen die beiden Teilmatrizen K der eigentlichen Koeffizientenmatrix (jeweils mit Dimension $m \times n$). Die Einheitsmatrix E (Dimension $n \times n$) sowie die rechtsseitig folgende Einspaltenmatrix ($2m+n \times 1$) ist für die Minimierung des maximalen Strahlengewichtes zuständig. Die weiteren Teilmatrizen S^{min} und S^{max} ($m \times s$, s entspricht der Anzahl der Strukturen mit zu optimierender Dosisschranke) sind für die Minimierung der Schranken zuständig.

Sollen die Schranken für Voxel nicht minimiert werden (feste Schranken), so sind die betreffenden Zeilen in den Matrizen S^{min} bzw. S^{max} mit Null zu belegen. Weiterhin bestehen Einschränkungen dahingehend, dass sich die Optimierung unterer und oberer Schranken wechselseitig ausschließt, was sich in ausschließlicher wechselseitiger Nullbelegung von Zeilen in S^{min} und S^{max} äußert. Auf Grund des allgemeinen Schemas nach Abbildung 4.8 können sowohl unnötige Constraints (z.B. $0 \leq \dots$) wie auch doppelt vorhandene Constraints (z.B. bei Constraints mit beidseitig festen Schranken wird nur eine der

beiden C -Matrizen benötigt) auftauchen. Diese sind für den Optimierungsprozess nicht von Bedeutung und können somit leicht während des Aufstellens der LP-Matrix eliminiert werden.

Insgesamt wirft die gewählte Zwei-Schranken-Optimierung mit ihren Erweiterungen die jeweils beschriebenen Nachteile für die inverse Bestrahlungsplanung auf. Dabei ist besonders fraglich, ob der gewählte Ansatz der unbedingten Einhaltung von Schranken sinnvoll, vor allem in Hinsicht auf die Benutzergruppe (also Strahlenphysiker bzw. Ärzte) ist, beziehungsweise ob diese nicht gerade erwarten, dass solche schwierigen Entscheidungen, wie z.B. optimale Schranken festzulegen, von der inversen Planung selbst übernommen werden.

Kapitel 5

MIPART EQ

MIPART EQ wurde als Nachfolgesystem von MIPART zur inversen Bestrahlungsplanung konzipiert. Im Vergleich zu MIPART führen grundlegende Unterschiede sowohl in der Konzeption der Software als auch bei der Handhabung des neuen Systems zu sichtbaren Verbesserungen, die in diesem Kapitel vorgestellt werden.

MIPART EQ ist eng verknüpft mit den in dieser Arbeit neu entwickelten Konzepten, die entsprechend den Hauptteil des Kapitels einnehmen. Detailliert wird hierzu der mathematische Ansatz vorgestellt und die Auswirkung eines jeden Konzeptes systematisch untersucht. Ebenso wichtig sind darüberhinaus Betrachtungen zur Wahl einer geeigneten Zielfunktion.

Unabhängig davon wird der Aspekt der Strahlrichtungsoptimierung untersucht. Neben den notwendigen Randbedingungen der Strahlrichtungsoptimierung werden mehrere Erfolg versprechende Ansätze skizziert. Auch hier werden die Vorteile der durch MIPART EQ-erreichten Lösungsgarantie offensichtlich.

Am Ende des Kapitels werden einzelne interessante Aspekte der Implementierung aufgegriffen, sowie eine Übersicht über die wichtigsten Eingabemasken und Visualisierungen gegeben, um so ein anschauliches Gesamtbild des Systems zu präsentieren.

5.1 Zielsetzung

In Kenntnis der bisherigen Kapitel und speziell des inversen Planungssystems MIPART sollten einige Vorgaben für das neu zu entwickelnde Planungssystem eingehalten werden.

Dazu zählen:

- Einfache Handhabung
- Optimallösung
- Garantierte Lösbarkeit

- Schnelle Berechnungszeiten
- Einfache Modellumsetzung
- Klare Algorithmik

5.2 Eingaben

Als (nachvollziehbare) Eingaben sind nur solche erlaubt, die aus einem konkret vorliegenden Fall einfach abgeleitet werden können. Daher beschränkt sich das inverse Bestrahlungsplanungsprogramm MIPART EQ neben den segmentierten Körperstrukturen und den CT-Dichtewerten auf folgenden Input:

- Charakterisierung des Gewebetypus (bzw. mehrerer Gewebetypen) eines jeden Voxels im Körper: Es stehen hierfür die beiden im Kapitel 4 ausreichend beschriebenen Basistypen *PTV* (erweitert durch *Boost*) und *OAR* zur Verfügung. Es können dabei beliebig viele Strukturen eines jeden Typs modelliert werden.
- Priorisierung der Strukturen: Durch Angabe einer Strukturpriorität kann die unterschiedliche Wichtigkeit der Einhaltung von Dosisstrahlen in Strukturen im Optimierungsprozeß angegeben werden (vgl. in MIPART die „*Sehr-kritischen-Strukturen*“).
- Angabe der Funktionsweise bzw. Architektur einer Struktur: Es stehen die beiden Typen „serielle Struktur“ bzw. „parallele Struktur“ zur Auswahl (Definition siehe Abschnitt 2.2.1).

Wesentliche Unterschiede zu den Eingaben im MIPART-System ergeben sich also durch

- die beliebige Anzahl beliebiger Strukturen, statt Begrenzung auf ein einziges PTV und höchstens eine einzige sehr kritische Struktur im MIPART-System,
- die implizit über den Gewebetypus vordefinierte Solldosis (statt einem zulässigen Dosis-Intervall und optional anzugebenden Volumen-Constraints bei MIPART), was die Eingabe wesentlich vereinfacht,
- die Gewichtung aller Strukturen über eine wählbare Priorität, statt einer Unterteilung in „sehr kritische“ und „kritische“ Strukturen mit ihren Beschränkungen hinsichtlich Strukturanzahl und gegenseitiger Wechselwirkungen,
- die explizite Angabe von seriellen oder parallelen Struktur-Architekturen, anstelle von schwierig zu setzenden Dosis-Volumen-Constraints.

5.3 Gerätekonfiguration

Aufgrund des Prototyp-Charakters der Implementierung erfolgt die Abstimmung auf das Bestrahlungsgerät und weiterer Parameter im Gegensatz zu MIPART (siehe Abschnitt 4.3) programmintern. Damit ist derzeit nur der Einsatz für die in Abschnitt 2.1.2.2 vorgestellte Hardware möglich.

5.4 Dosismodell

Das Dosismodell wird vom MIPART-System übernommen (siehe Abschnitt 4.4). Es stehen also ein einfaches, korrekturbasiertes Verfahren, sowie optional das modellbasierte Monte Carlo-Verfahren zur Verfügung.

Durch die stets garantierte Lösbarkeit (siehe nächsten Abschnitt) können verschiedenen Dosismodelle zur Planberechnung verwendet werden.

5.5 Neue Konzepte für die Bestrahlungsplan-Optimierung

Die bei MIPART verwendeten, explizit einzugebenden minimalen und maximalen Dosissschranken für alle Strukturen werden in dieser Arbeit umgangen, da diese (neben dem Eingabeaufwand) folgende Annahmen erfordern:

- Hinreichend genaue Abgrenzung des Tumervolumens, was nicht gegeben ist, siehe Abschnitt 2.2.2.
- Hinreichend genaues Dosismodell. Dies ist durch das einfache Dosismodell (siehe Abschnitt 4.4) nicht erfüllt.
- Bekannte notwendige bzw. unzulässige Dosisverteilung im Patienten.

Statt dessen werden in diesem Abschnitt neue Konzepte vorgestellt, die den zentralen Kern dieser Arbeit und somit das MIPART EQ Bestrahlungsplanungssystem bilden. Im Einzelnen sind dies:

- Konzept der Minimierung der Abweichungen: Hier wird das allgemeine Optimierungskonzept aus Abschnitt 3.3.2 auf die inverse Bestrahlungsplanung angewandt und dessen Eigenschaften in diesem Kontext analysiert. Der Hauptvorteil dieses Vorgehens besteht darin, dass dadurch für nicht überlappende Strukturen stets eine Lösung gefunden werden kann (siehe Abschnitt 5.5.1).
- Virtualisierungskonzept: Dieses Konzept löst die Problematik von sich überlappenden Strukturen auf elegante Weise. Gleichzeitig bietet es eine effiziente Möglichkeit, serielle und parallele Strukturen voneinander zu unterscheiden (siehe Abschnitt 5.5.2).

- **Prioritätenkonzept:** Um Pläne gemäß medizinischen Erfordernissen generieren zu können, müssen Strukturen gegebenenfalls unterschiedlich stark berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.5.3).
- **Skalierungskonzept:** Die relativen Dosiswerte als Eingabe und Resultat des Optimierungsprozesses werden durch die nachfolgende Skalierung in praxisgerechte absolute Dosisverteilungen bzw. absolute Strahlintensitäten umgesetzt. Der vorgeschlagene Weg über das DVH macht diesen Schritt gleichermaßen interaktiv wie intuitiv (siehe Abschnitt 5.5.4).

5.5.1 Minimierung der Abweichungen

Die geforderte Lösungsgarantie impliziert eine voxelweise Minimierung der Abweichungen nach Abschnitt 3.3.1.3 oder 3.3.2. Die einfachere Eingabe mit einer Solldosis (siehe Abschnitt 2.5.2) erzwingt die Modellierung der Constraints nach Abschnitt 3.3.2, da alle Voxel und damit also auch alle Constraints als einfache Gleichungen formuliert werden.

Durch die explizite Hinzunahme von bis zu zwei Schlupfvariablen pro Constraint (die in keinem anderen Constraint mehr auftauchen dürfen) wird die lineare Unabhängigkeit und damit die Lösbarkeit garantiert:

$$V_i : C_i : \left(\sum_{j=1}^n k_{ij} x_j \right) - x_{n+2i-1} + x_{n+2i} = d_i^{SOLL}, \text{ mit den Schlupfvariablen } x_{n+2i-1} \text{ und } x_{n+2i}. \quad (5.1)$$

Zusammenfassend sind mit diesem Konzept bereits drei der anfangs aufgestellten Systemanforderungen für beliebige sich *nicht überlappende* Strukturen erreicht:

- Einfache Art der Eingabe, realisiert durch den für jede Struktur anzugebenden Strukturtypus, der intern in eine relative Solldosis umgesetzt wird.
- Lösungsgarantie, durch das Berechnen von Näherungslösungen.
- Optimallösung, die durch die voxelweise durchgeführte Optimierung das beste zu erreichende Resultat (hinsichtlich der Eingabe) garantiert.

Beispiel Für das bekannte Szenario komplexer Geometrie (Abbildung 5.1) sind nun alle bei Verwendung des Konzeptes der Minimierung der beidseitigen Abweichungen auftretende Gleichungen explizit notiert. Es wurde dabei ein einfaches Dosismodell ohne jede Abschwächung verwendet, d.h. sämtliche Dosiskoeffizienten sind dabei (wie in allen Beispielszenarios) auf eins gesetzt. Das nach dem Optimierungsprozess (mit quadratischer Zielfunktion analog zu Formel 2.6) erhaltene Ergebnis (siehe Abbildung 5.2) zeigt die Lösung, wenn analog zu Abschnitt 3.1 die Dosiswerte $d_{PTV} = 1$ sowie $d_{OAR} = 0$ eingesetzt werden.

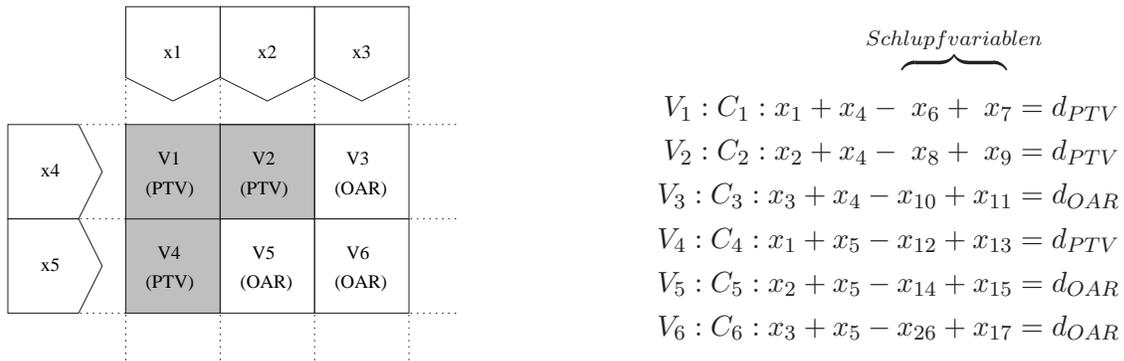


Abbildung 5.1: Minimierung der Abweichungen: Lösungsgarantie bei komplexen, überlappungsfreien Geometrien.

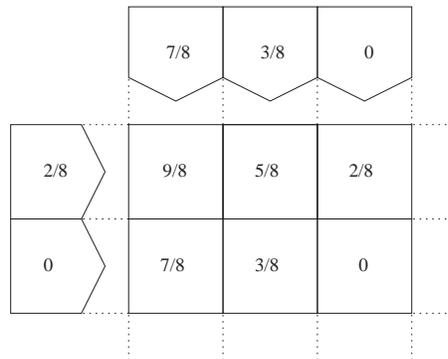


Abbildung 5.2: Minimierung der Abweichungen: Ergebnis am Beispiel komplexer Geometrie.

Folgerungen Typisch für die voxelweise Minimierung der Abweichung ist ein im Dosis-Volumen-Histogramm sichtbarer Kurvenverlauf nach Abbildung 5.3 für das Planungsvolumen. Dabei tritt je nach Fallgeometrie und der weiter unten erläuterten Parameterjustage für Priorität und Strahlhomogenität eine Unter- bzw. Überdosierung für jeweils ein gewisses Teilvolumen auf. Vor allem die Wahl der Priorität dient dazu, diese Dosisvarianz entsprechend dem vorliegenden Fall sinnvoll zu gestalten. Dazu sind alle Optimierungskriterien der Strahlentherapie zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 2.3), um letztendlich eine medizinisch sinnvolle Dosisverteilung im gesamten Körperbereich zu erhalten. Die Solldosis für alle Risikostrukturen ist entsprechend der Semantik „Risikostruktur“ auf Null zu setzen. Damit werden alle in diesen Strukturen auftretenden Dosiswerte größer Null als Überdosis bewertet; konzeptbedingt werden diese folgerichtig voxelweise minimiert.

Dass den Dosis-Volumen-Constraints von MIPART eine ähnliche Idee zu Grunde liegt, vermittelt folgendes Gedankenexperiment:

Aus Kapitel 4 ist das Verfahren bekannt, um Strukturen mittels DV-Constraints in bestimmte Teilvolumina einzuteilen und an Stelle von festen Dosisvorgaben die jeweilige Dosis dann automatisch minimieren zu lassen.

Diese Unterteilung der über die DV-Constraints bestimmten Teilvolumina soll nun solange fortgesetzt

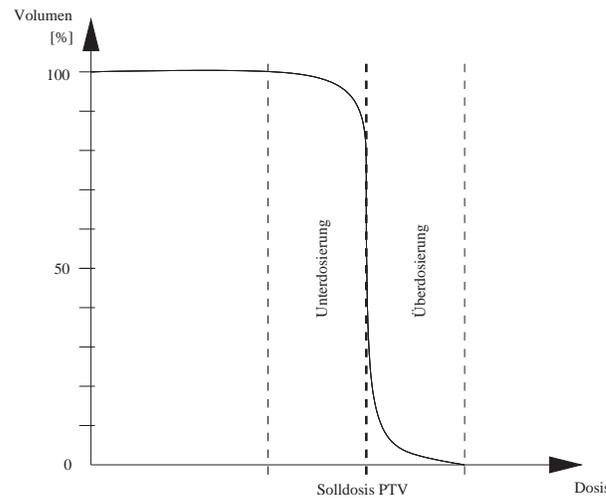


Abbildung 5.3: Minimierung der Abweichungen: Typisches DVH des Planungsvolumens.

werden, bis jedes Teilvolumen selbst nur noch einen einzigen Voxel enthält. Wird nun die Dosis jedes Voxels getrennt minimiert, so ergibt sich aus jedem Constraint im MIPART-System

$$\text{MIPART: } V_i : C_i : \left(\sum_{j=1}^n k_{ij} x_j \right) - x_{n+i} \leq 0,$$

sowie aus den eingeschränkten Wertebereichen von $\sum_{j=1}^n k_{ij} x_j \geq 0$ und $x_{n+i} \geq 0$ in Kombination mit der Minimierung der Zielfunktionsvariablen $x_{n+i} \rightarrow \min!$ das zugehörige Constraint für MIPART EQ:

$$\text{MIPART EQ: } V_i : C_i : \left(\sum_{j=1}^n k_{ij} x_j \right) - x_{n+i} = 0.$$

Im Falle einer Risikostruktur entspricht dies (untere Grenze ist a priori 0, damit kann die zweite Minimierungsvariable pro Constraint entfallen) präzise einer Minimierung der Abweichung des Constraints. Durch die nunmehr einzeln minimierten Constraints kann sich keine Unlösbarkeit mehr ergeben. Dies ist ein entscheidender Vorteil verglichen mit dem MIPART-Konzept. Überdies entfällt die bei MIPART oft aufwendige Eingabe von DV-Constraints und die heuristische Wahl der Teilvolumina.

Lediglich im Falle der Überlappung von Strukturen müssen weitere Maßnahmen getroffen werden (siehe hierzu den nächsten Abschnitt), um auch in diesen Fällen sinnvolle Ergebnisse zu erhalten.

5.5.2 Virtualisierung

Einen entscheidenden Vorteil für die Verarbeitung beliebiger Eingabedaten und Garantie der Lösungssicherheit bei Strukturüberlappungen bringt die logische Trennung von Voxeln und Constraints, womit der bisherige enge Zusammenhang - ein Voxel wird in ein Constraint, d.h. eine bzw. zwei (Un-) Gleichung(en) abgebildet - aufgehoben wird. Sei diese Trennung im Folgenden mit dem Begriff der „virtu-

ellen Voxel“ bezeichnet und sowohl bei der Überlappung von Strukturen, sowie bei der Modellierung paralleler Strukturen verwendet:

Überlappung Voxel, die gleichzeitig mehreren Strukturen angehören, werden mit entsprechend vielen unabhängigen¹ Constraints ins Gleichungssystem mitaufgenommen. Durch das oben eingeführte Konzept Minimierung der Abweichungen führen so auch in sich widersprüchliche Dosisforderungen von Voxeln (Bsp: $d_{V_i} = d_{PTV} = d_{OAR}$) stets zu Näherungslösungen.

Sei nun ein Voxel gleichzeitig p Strukturen zugeordnet (mit der Solldosis d_1 bis d_p), so sind unter Zuhilfenahme des Tableaus aus Abschnitt 3.3.2 (Minimierung der Abweichungen) gleichzeitig diese Constraints zu setzen:

$$V_i \left\{ \begin{array}{l} C_i : k_{i1}x_1 + \dots + k_{ij}x_j + \dots + k_{in}x_n - x_{n+2i-1} + x_{n+2i} = d_1 \\ C_{i+1} : k_{i1}x_1 + \dots + k_{ij}x_j + \dots + k_{in}x_n - x_{n+2(i+1)-1} + x_{n+2(i+1)} = d_2 \\ \dots \\ C_{i+p-1} : k_{i1}x_1 + \dots + k_{ij}x_j + \dots + k_{in}x_n - x_{n+2(i+p-1)-1} + x_{n+2(i+p-1)} = d_p \end{array} \right. \quad (5.2)$$

Die in jeder Spalte auftretenden Koeffizienten k_{ij} sind identisch für alle gebildeten Constraints von V_i , da jedes dieser Constraints den gleichen Voxel beschreibt. Unterschiedlich ist hierbei nur die Dosisvorgabe d_i pro Zeile, die dem jeweiligen Dosis-Sollwert der i -ten Struktur entspricht. Weiterhin muss pro Constraint noch ein Schlupfvariablenpaar ($x_{n+2(i+j)-1}$ und $x_{n+2(i+j)}$) hinzugefügt werden. Erst dadurch werden die Gleichungen unabhängig, was folglich die Lösbarkeit gewährleistet.

Parallele Strukturen Alle Voxel einer *parallelen* Risikostruktur (siehe Abschnitt 2.2.1) werden zu einem Constraint mit entsprechender Solldosis (=Null) zusammengefasst. Die zugehörige mathematische Formulierung ergibt:

$$\text{OAR(parallel)} \left\{ \begin{array}{l} V_1 : k_{11}x_1 + \dots + k_{1j}x_j + \dots + k_{1n}x_n - x_{n+2\cdot 1-1} + x_{n+2\cdot 1} = 0 \\ \dots \\ V_i : k_{i1}x_1 + \dots + k_{ij}x_j + \dots + k_{in}x_n - x_{n+2\cdot i-1} + x_{n+2\cdot i} = 0 \\ \dots \\ V_m : k_{m1}x_1 + \dots + k_{mj}x_j + \dots + k_{mn}x_n - x_{n+2\cdot m-1} + x_{n+2\cdot m} = 0 \end{array} \right. \quad (5.3)$$

wird zu

$$C_{par} : \begin{aligned} & (k_{11} + \dots + k_{i1} + \dots + k_{m1})x_1 + \dots + \\ & (k_{1j} + \dots + k_{ij} + \dots + k_{mj})x_j + \dots + \\ & (k_{1n} + \dots + k_{in} + \dots + k_{mn})x_n + x_{n+2\cdot par-1} - x_{n+2\cdot par} = 0 \end{aligned} \quad (5.4)$$

¹Dies ist über die explizit eingeführten Schlupfvariablen zur Minimierung der Abweichungen sichergestellt.

Dies folgt genau der Definition der parallelen Strukturen, bei denen die Gesamtdosis (= Fläche unter der DVH-Kurve) minimiert werden soll. Dabei sind dann „Ausreißer“, d.h. einzelne Voxel mit sehr hoher Dosisabweichung zu Gunsten von einer Mehrheit von Voxeln mit geringer Dosisabweichung geduldet.

Ein wichtiger Vorteil dieses Verfahrens ist die Eliminierung von Constraints und damit eine deutliche Erhöhung der Rechengeschwindigkeit. Relativiert wird dies durch die Tatsache, dass das entstehende Constraint dichter mit Werten besetzt ist. Die mit den Constraints aufzubauende LP-Matrix hat damit eine reduzierte Zeilenzahl; die vorhandenen Zeilen besitzen aber mehr von Null verschiedene Einträge.

Obwohl aus dem dargestellten Verfahren die Funktionsweise eindeutig ersichtlich ist, sei hier nochmals darauf hingewiesen, dass damit parallele Strukturen mit *beliebig hoher* Voxelzahl auf ein einziges Constraint abgebildet werden können. Es bleibt anzumerken, dass *serielle* kritische Strukturen unverändert für jedes Voxel ein Constraint erzeugen. Die Voxel von PTV (und auch Boost) müssen ebenfalls getrennt, also quasi als serielle Strukturen modelliert werden, da sonst vermehrt unzulässige Über- und vor allem Unterdosierungen einzelner Voxel auftreten können. Die in Formel 5.3 und 5.4 angegebene Dosis d ist wegen der notwendigen Bedingung einer kritischen Struktur auf Null zu setzen.

Um die Gewichtung der zusammengefassten Voxel zu normieren, bietet es sich darüberhinaus an, jeden Spaltenterm $(k_{1j} + \dots + k_{ij} + \dots + k_{mj})x_j$ durch den normierten Ausdruck $\frac{(k_{1j} + \dots + k_{ij} + \dots + k_{mj})}{m}x_j$ zu ersetzen. Das Konzept der Virtualisierung erfüllt die aufgestellten Systemanforderungen „klare Algorithmik“, „einfache Modellumsetzung“ sowie „kürzere Berechnungszeiten“ (dies speziell bei Behandlung paralleler Strukturen).

Ein Nachteil des Verfahrens der „virtuellen Voxel“ ist der komplexere Zusammenhang zwischen Anzahl von Constraints und Voxelzahl, der sich jedoch nur in einer aufwändigeren Beschreibung bzw. der darauf basierenden Implementierung äußert.

Die im Folgenden gegebenen Beispiele veranschaulichen die sehr abstrakte Definition der einzelnen Gleichungen in 5.3 und 5.4.

Beispiel Sei wiederum das bekannte Szenario mit Überlappungen gegeben (siehe Abbildung 5.4).

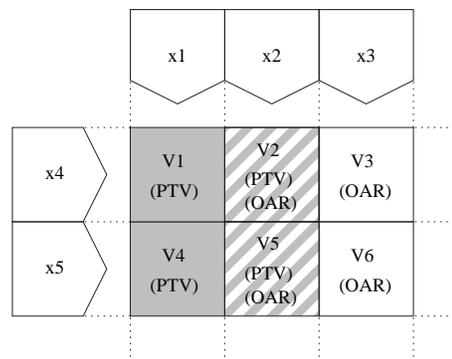


Abbildung 5.4: Beispiel von Überlappung des PTV mit OAR

Dann gelten für die Voxelzuordnung nach Tabelle 2.2 folgende Constraints:

$$\begin{aligned}
 V_1 & \left\{ \begin{array}{l} C_1 : x_1 + x_4 - x_6 + x_7 = d_{PTV} \end{array} \right. \\
 V_2 & \left\{ \begin{array}{l} C_2 : x_2 + x_4 - x_8 + x_9 = d_{PTV} \\ C_3 : x_2 + x_4 - x_{10} + x_{11} = d_{OAR} \end{array} \right. \\
 V_3 & \left\{ \begin{array}{l} C_4 : x_3 + x_4 - x_{12} + x_{13} = d_{OAR} \end{array} \right. \\
 V_4 & \left\{ \begin{array}{l} C_5 : x_1 + x_5 - x_{14} + x_{15} = d_{PTV} \end{array} \right. \\
 V_5 & \left\{ \begin{array}{l} C_6 : x_2 + x_5 - x_{16} + x_{17} = d_{PTV} \\ C_7 : x_2 + x_5 - x_{18} + x_{19} = d_{OAR} \end{array} \right. \\
 V_6 & \left\{ \begin{array}{l} C_8 : x_3 + x_5 - x_{20} + x_{21} = d_{OAR} \end{array} \right.
 \end{aligned}$$

Für die Veranschaulichung von parallelen Strukturen sei für das gleiche Szenario angenommen, dass das OAR zusätzlich eine parallele Architektur aufweist. Damit reduzieren sich die Gleichungen von acht auf fünf. Die Anzahl der Variablen (bzw. Schlupfvariablen) verringert sich ebenfalls erheblich, hier von 21 auf 15 (bzw. von 16 auf 10):

$$\begin{aligned}
 V_1 & \left\{ \begin{array}{l} C_1 : x_1 + x_4 - x_6 + x_7 = d_{PTV} \end{array} \right. \\
 V_2 & \left\{ \begin{array}{l} C_2 : x_2 + x_4 - x_8 + x_9 = d_{PTV} \end{array} \right. \\
 V_4 & \left\{ \begin{array}{l} C_3 : x_1 + x_5 - x_{10} + x_{11} = d_{PTV} \end{array} \right. \\
 V_5 & \left\{ \begin{array}{l} C_4 : x_2 + x_5 - x_{12} + x_{13} = d_{PTV} \end{array} \right. \\
 \text{sowie } V_{par} & \left\{ \begin{array}{l} C_5 : 2 \cdot x_2 + 2 \cdot x_3 + 2 \cdot x_4 + 2 \cdot x_5 - x_{14} + x_{15} = d_{OAR} \end{array} \right.
 \end{aligned}$$

5.5.3 Struktur-Prioritäten

Um Strukturen unterschiedlich stark im Optimierungsprozess berücksichtigen zu können, wird das Konzept der Struktur-Prioritäten eingeführt. Damit wird der im medizinischen Kontext auftretende Begriff der Wichtigkeit von Strukturen in das mathematische Modell integriert, was letztlich zu einer intuitiven Eingabe führt.

5.5.3.1 Prioritätenvergabe

Gerade in Konstellationen komplexer Geometrie bzw. Überlappung wird es wichtig, vorab durch Vergabe von Prioritäten zu definieren, welche Strukturen stärker als andere berücksichtigt werden sollen. Im Fall von zueinander hinreichend weit voneinander entfernten Strukturen kann die gegenseitige Beeinflussung der Dosisverteilung so gering sein, dass eine Prioritätenvergabe keinen Effekt mehr für die Dosiswerte von den betroffenen Strukturen zeigt.

Je nach Strukturkombination ergeben sich folgende Anwendungsszenarien:

- Gewichtung von PTV gegenüber OAR: Inwieweit sind Dosisabweichungen im OAR zu Gunsten von Dosisabweichungen im PTV zulässig? Vgl. dazu die kritischen Strukturen bei MIPART. Bei höherer Priorisierung des OAR: Inwieweit sind Dosisenkungen im PTV zu Gunsten des OAR zulässig (vgl. sehr kritische Strukturen bei MIPART)? Somit können also beliebige Gewichtungen von PTV und OAR modelliert werden. Jede in MIPART sehr kritische Struktur kann durch ein OAR mit deutlich höherer Priorität als das PTV ersetzt werden.
- Wechselseitige Gewichtung von OAR-Strukturen: Dies erfolgt über die Vergabe eines Prioritätswertes für jede Struktur. Zusammen bilden diese dann (wenn sortiert) ein Prioritätsgefälle. Es kann somit die zum Beispiel am stärksten zu berücksichtigende Risikostruktur leicht abgelesen werden.
- Auch zur Tumor-Boost-ähnliche Konstellationen können alternativ mit Hilfe des Prioritätskonzeptes nachgebildet werden². Hierzu erhalten beide Strukturen (Tumor und Boost) die Strukturcharakterisierung „PTV“, lediglich die Priorität der eigentlichen Boost-Struktur wird erhöht. Das Ergebnis wird dann eine höhere Abweichung nur im geringer priorisierten PTV zulassen, die Dosisvorgabe der Boost-Struktur wird hingegen präziser eingehalten.

Mathematisch wird die Priorität p_k der jeweiligen Struktur S_k an allen Stellen in die Zielfunktionskoeffizienten multipliziert, die die Minimierung der Abweichungen der betreffenden Struktur k bewirken.

5.5.3.2 Interne Prioritätenkorrektur

Während in konstruierten Beispielen meist gleich oder zumindest ähnlich viele Voxel vom Typ PTV bzw. OAR vorhanden sind, kann die Anzahl der Voxel verschiedener Strukturen in realistischen Fallbeispielen um Größenordnungen differieren (Beispiel Lungentumor - eine räumlich begrenzte Tumorstruktur innerhalb eines großvolumigen Lungenflügels). Ohne Korrektur kann so die Intention der Prioritätseingaben von den letztlich erhaltenen Dosiswerten erheblich abweichen. In Folge werden drei unterschiedliche Ansätze vorgestellt, um eingegebene Prioritätswerte mit den letztendlich erhaltenen Dosiswerten (also den real auftretenden Strukturprioritäten) konsistent zu halten. Zur besseren Übersicht werden dazu wieder geeignete, den Sachverhalt vereinfachende Beispiele nach Abbildung 5.5 verwendet: Dazu werden

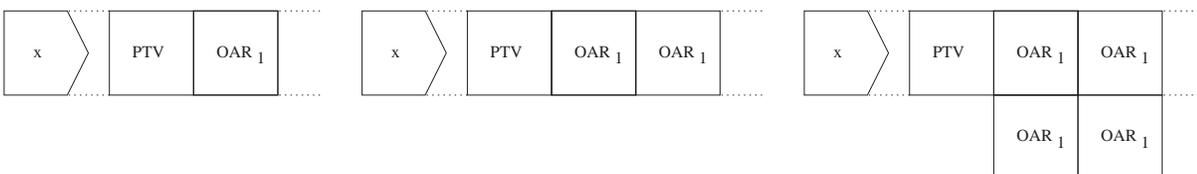


Abbildung 5.5: Auswirkungen unterschiedlicher Voxelzahl des OAR bzgl. PTV auf die Prioritäten: (a) links: gleiche Anzahl, (b) Mitte: doppelte Anzahl, (c) rechts: vierfache Anzahl - OAR teils nicht im Strahl.

²In MIPART EQ ist daneben auch die explizite Charakterisierung „Boost“ möglich.

drei unterschiedliche Korrekturalgorithmen und ihre Lösungen vorgestellt. Seien dabei die (in der Anwendungsmaske) eingestellten Prioritäten p_k für PTV und OAR jeweils gleich (1:1). Die auftretenden normierten Soll dosiswerte sollen dabei „1“ für PTV und „0“ für OAR sein. Durch den im Beispiel einzeln auftretenden, idealen Strahl ohne modellierten Abschwächungseffekt ist die Dosis an den Voxelpunkten gleich bzw. proportional der Strahlintensität x . Dieser Wert entspricht der zu berechnenden Ist dosis und sollte folglich gemäß der Prioritäten für alle drei Beispielvarianten bei 0.5 liegen.

1. Die Prioritäteneingabe wird unverändert in die Zielfunktionskoeffizienten übernommen, also ist

$$p'_k = p_k; k \in \{PTV, OAR\}, \quad (5.5)$$

was im Beispiel folgende Strahlintensität x bzw. Voxeldosis bewirkt:

Beispiel	(a)	(b)	(c)
Intensität x	0.50	0.33	0.33

Dieses Vorgehen impliziert bei unterschiedlichen Voxelzahlen verschiedene Dosiswerte für die betrachteten Strukturen, entspricht damit einer real unterschiedlichen und nicht erwarteten Priorisierung.

2. Die Priorität wird mit der Anzahl der Strukturvoxel korrigiert. Es ergibt sich

$$p'_k = \frac{p_k}{\#Voxel(k)}; k \in \{PTV, OAR\}, \quad (5.6)$$

und daraus folgende Strahlintensität x bzw. Voxeldosis für die korrigierte Priorität p'_{OAR} im Beispiel:

Beispiel	(a)	(b)	(c)
Intensität x	0.50	0.50	0.66
p'_{OAR}	1.00	0.50	0.25

Dadurch werden im Fallbeispiel (a) und (b) die gewünschten Dosiswerte erzeugt, jedoch werden auch für die Bestrahlung nichtrelevante Strukturbereiche mitberücksichtigt, wodurch sich unerwünschte Werte ergeben (c).

3. Die Priorität wird nur mit der Anzahl von Voxeln korrigiert, die von mindestens einem Teilstrahl getroffen werden. Daraus resultiert

$$p'_k = \frac{p_k}{\#Voxel_{hit}(k)}; k \in \{PTV, OAR\}, \quad (5.7)$$

dies ergibt folgende Strahlintensität x bzw. Voxeldosis für die korrigierte Priorität p'_{OAR} :

Beispiel	(a)	(b)	(c)
Intensität x	0.50	0.50	0.50
p'_{OAR}	1.00	0.50	0.50

Erst dieses Verfahren unterstützt eine intuitive Eingabe der Strukturprioritäten. Insbesondere ist keinerlei Wissen über die Voxelanzahl einzelner oder aller Strukturen erforderlich. Die reale Strukturpriorität ist hier gleich der eingegebenen Priorität, wogegen intern andere Prioritätswerte auftreten. Folglich wurde ausschließlich dieses Verfahren in MIPART EQ implementiert.

Beispiel Die exemplarische Lösung der Standardkonfigurationen nach Abschnitt 2.7 mit jeweils vier verschiedenen gewählten Prioritäten und quadratischer Zielfunktion zeigt Abbildung 5.6. Wie erwartet, beeinflusst die Priorität das Szenario einfacher Geometrie (linke Spalte in der Abbildung) nicht, in den beiden anderen Szenarios erhalten die Voxel entsprechend der Priorität gegebenenfalls unterschiedliche Dosiswerte. Interessant ist die - durch die quadratische Minimierung der Abweichung der Voxeldosis bedingte - Homogenisierung der Teilstrahlen, was besonders in der Abbildung bei komplexer Geometrie auftritt (Strahlgewicht $x_4 \geq 0$, mit demzufolge reduzierten Strahlgewichten für x_1 und x_2).

5.5.3.3 Folgerung

Durch das Prinzip der Minimierung der Abweichungen (siehe Abschnitt 5.5.1) sowie der virtuellen Voxel (Abschnitt 5.5.2) ist das Konzept der Struktur-Prioritäten konfliktfrei, d.h. auch bei Strukturüberlappungen erhalten die (nunmehr nur einer Struktur zugehörigen) generierten Constraints eine eindeutige Priorität. Damit ist für beliebige Werte von p_k bzw. p'_k eine Lösung garantiert.

Das in MIPART EQ implementierte Verfahren der korrigierten Eingabepriorität nach (3) erfüllt die vom Anwender gewünschte Forderung einer einfachen Eingabe von Struktur-Prioritäten, die sich entsprechend auch in den berechneten Dosiswerten der Strukturen niederschlagen.

Da in MIPART EQ ohnehin schon eine Vorberechnung der Voxel und Strahlanzahl erfolgt (siehe Abschnitt Implementierung) verlangsamt eine dem eigentlichen Optimierungsprozess vorgeschaltete Prioritätenkorrektur das Gesamtverfahren fast nicht.

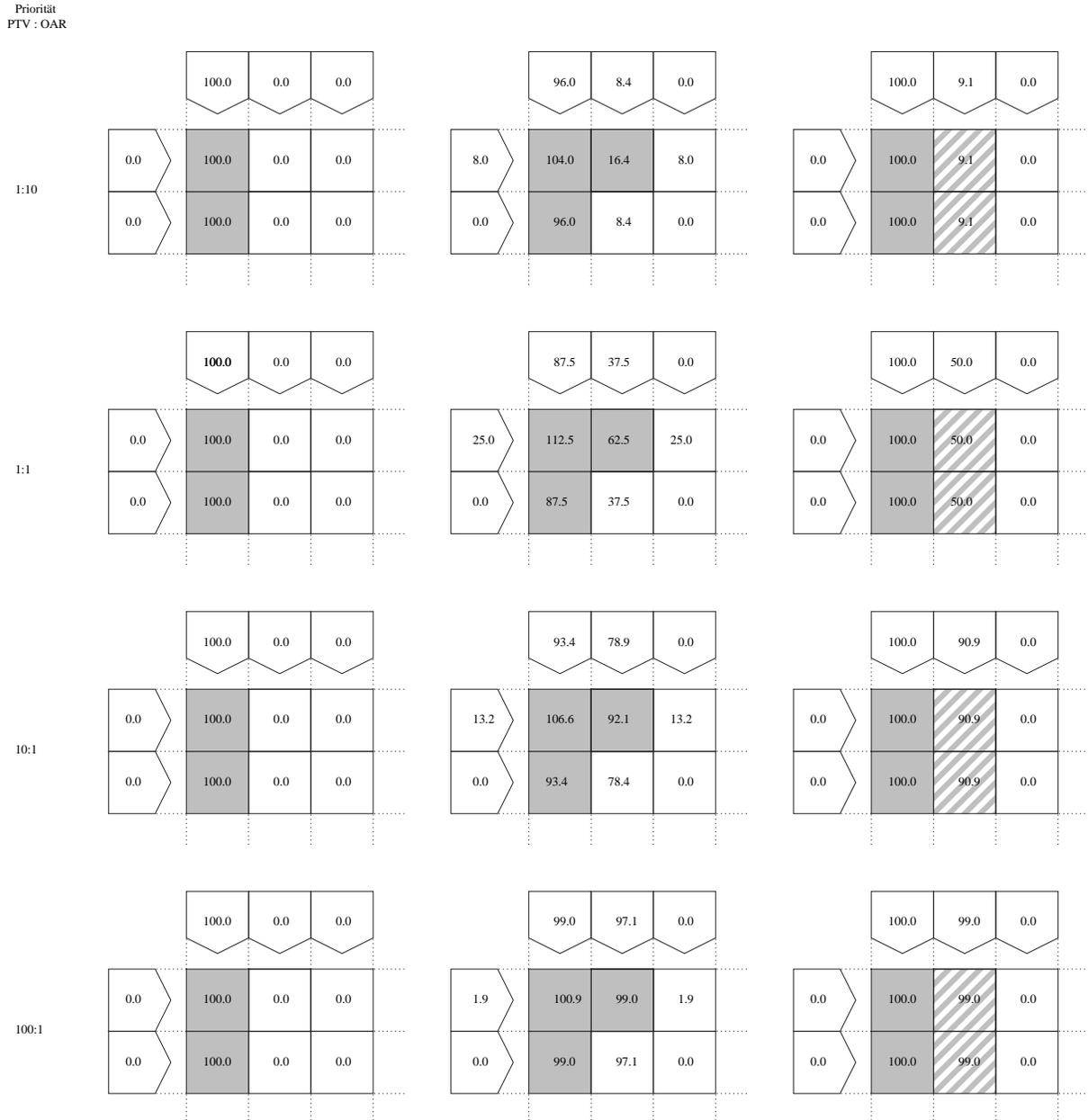


Abbildung 5.6: Prioritätsabhängige Ergebnisse der Standardszenarien.

5.5.4 Dosisskalierung

Die Forderung nach einer möglichst einfachen Eingabe (Strukturen, Dosiswerte, Prioritäten) führte am Anfang des Kapitels zu implizit aus dem Strukturtypus abgeleiteten Solldosiswerten. Diese können deshalb zwingenderweise nur relativ und nicht fall- bzw. strukturspezifisch sein. Es kann also vorerst nur unterschieden werden zwischen folgenden normierten Solldosiswerten:

- PTV mit auf „Eins“ (=100 Prozent) normierter Solldosis,
- OAR mit Solldosis „Null“, sowie zusätzlich,
- Boost, hier mit auf 125 Prozent gesetzter Norm-Solldosis.

Als Folge dieser einfachen Eingaben errechnet der Optimierungsalgorithmus ebenfalls relative Ergebnisse, die wahlweise als Fluenzmatrixwerte, Dosiswerte oder Dosis-Volumen-Histogramme der Ist-Dosisverteilung dargestellt werden können. Im Gegensatz dazu benötigen klinische Bestrahlungspläne aber absolute Dosiswerte. Eine vorteilhafte Umsetzung von den normierten Ergebnissen der Berechnung in absolute Werte bietet in diesem Kontext die Skalierung:

Die Dosisskalierung ist im Kontext der Bestrahlungsplanung korrekt, wenn gilt:

Multipliziert man alle auftretenden Dosiswerte d_i mit einem gemeinsamen Faktor f , so werden auch alle Strahlintensitäten mit diesem Faktor multipliziert.

Dieses Vorgehen ist durch die Proportionalitätseigenschaft des zu Grunde liegenden physikalischen Strahl-Dosismodells korrekt, wie man sich leicht klar machen kann. Formel 5.8 zeigt dazu den einfachen mathematischen Hintergrund:

$$f \cdot d_i = f \cdot \sum_{j=1}^n a_{ij} x_j = \sum_{j=1}^n a_{ij} \cdot f \cdot x_j \quad (5.8)$$

Ein Vielfaches an Dosis an jedem Voxelpunkt kann man allgemein durch

- vielfache Intensität in allen Teilstrahlen, oder
- vielfache Bestrahlungszeit mit gleicher Intensität

erhalten.

Eine solchermaßen durchgeführte Skalierung mit einem Faktor f kann nach Formel 5.8 gleichzeitig auf die von MIPART EQ berechneten Fluenzmatrizen (Gruppen von Teilstrahlintensitäten) angewandt werden, und liefert damit die zur Weiterverarbeitung notwendigen *skalierten* Fluenzmatrizen.

Wichtig ist dabei, dass die Dosiswerte von allen Strukturen, d.h. sowohl vom PTV als von allen OARs in gleicher Weise skaliert werden. Eine Skalierung einzelner Strukturen ist also nicht möglich.

Zusätzlich müssen alle relevanten Strukturen schon vor der Optimierung ihre richtige Priorität erhalten haben, da die nachträgliche Skalierung die Dosiswerte aller Strukturen um denselben Faktor beeinflusst. Der spezielle Vorteil dieses Verfahrens liegt in der Skalierung *nach* dem eigentlichen Optimierungsprozess.

Wahl des Skalierungsfaktors Praktischerweise soll der Skalierungsfaktor f nicht geraten oder durch Ausprobieren bestimmt werden müssen, sondern aus den schon vorliegenden Informationen der zugehörigen Fallbeschreibung extrahiert werden können. Eine einfache wie effektive Möglichkeit bietet das skalierbare Dosis-Volumen-Histogramm. Das Planungssystem erstellt dieses zuerst mit den errechneten relativen Daten. Der Benutzer kann nun durch einfaches Skalieren der Werte auf der X-Achse den Skalierungsfaktor interaktiv festlegen. Der Wert des Faktors selbst tritt dabei nicht in Erscheinung, sondern wird lediglich intern gespeichert. Damit kann die Lösung sehr fein und gleichzeitig interaktiv auf die Gegebenheiten des aktuellen Falles angepasst werden. Ist die richtige Skalierung gefunden und vom Benutzer bestätigt, so werden von MIPART EQ automatisch die Fluenzmatrizen entsprechend skaliert.

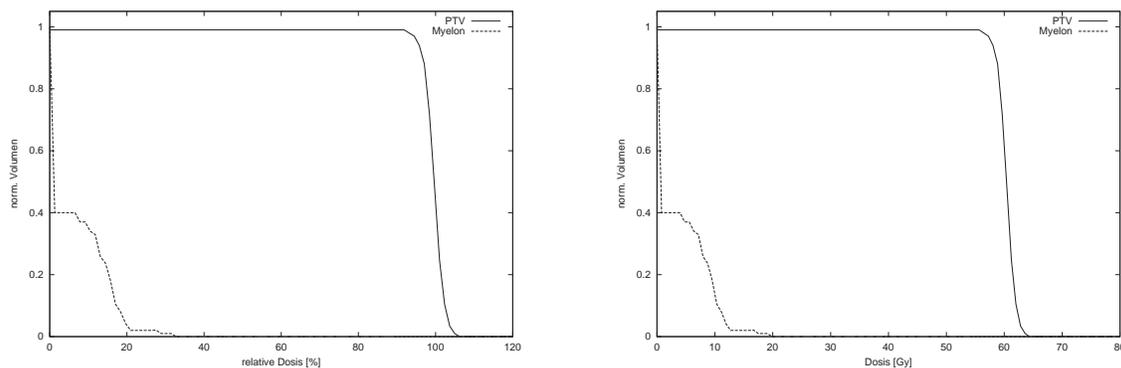


Abbildung 5.7: Normierung: Skalierung der Dosis-Volumen-Histogramme.

Beispiel Eine exemplarische Berechnung mit MIPART EQ liefert als Optimierungsergebnis ein *relatives* DVH nach Abbildung 5.7 (links). Nun soll das PTV eine Solldosis von 60 Gy sowie die Risikostruktur OAR eine Maximaldosis von 47 Gy erhalten. Eine manuell durchgeführte Skalierung ergibt Abbildung 5.7 (rechts), das nun die entsprechenden Kurven mit *absoluten* Dosiswerten wiedergibt und eine korrekte Lösung darstellt. Man erkennt die entsprechende Solldosis des PTVs sowie eine deutliche Unterschreitung der zulässigen Dosis im Risikoorgan, dessen Maximum jetzt bei etwa 20 Gy liegt.

5.6 Zielfunktion

Die Konzeption von MIPART EQ lässt sowohl lineare als auch quadratische Zielfunktionen zu. Experimente ergaben dabei bezüglich der Lösungsgeschwindigkeit von linearen und quadratischen Zielfunk-

tionen nur einen geringen Vorteil für lineare Funktionen. In der im Rahmen dieser Arbeit entstandenen Implementierung werden trotzdem ausschließlich quadratische Zielfunktionen verwendet, was in folgendem Abschnitt begründet wird.

5.6.1 Motivation der quadratischen Zielfunktion

Eindeutigkeit der Lösungen Grundsätzlich ist bei der Minimierung der Abweichungen nach Abschnitt 3.3.2 die Dosisabweichung für alle Voxel zu minimieren. Bei Verwendung linearer Zielfunktionen sind die Ergebnisse im allgemeinen nicht eindeutig, wie schon das bekannte Standardbeispiel komplexer Geometrie beweist, wo grundsätzlich verschiedene Teilstrahlintensitäten einen gleichen Zielfunktionswert besitzen können (siehe Abbildung 5.8). Dies ergibt sich aus der zu minimierenden Zielfunktion,

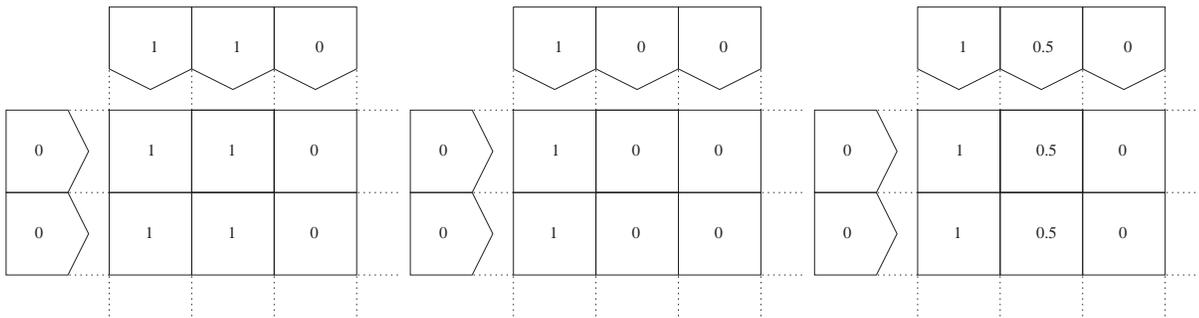


Abbildung 5.8: Lineare Zielfunktion: Unterschiedliche, aber gleichwertige Lösungen.

die die Dosisabweichungen aller Voxel minimiert. Daher ergibt sich jeweils ein identischer Zielfunktionswert $OBJ = 1$ bei Variation des Teilstrahlengewichtes x_2 ³. Jede Belegung von $x_2 \in [0, 1]$ führt zu $OBJ = 1$, da sich der Zielfunktionswert bei sinnvoller Belegung von $x_1 = 1$ und $x_3, x_4, x_5 = 0$ letztendlich ergibt zu

$$OBJ = \sum_{i=1}^m |d_{V_i}^{SOLL} - d_{V_i}^{IST}| = 1 - x_2 + x_2 = 1. \quad (5.9)$$

Allgemein ist durch den vorrangig verwendeten Lösungsalgorithmus der Linearen Optimierung (Simplexalgorithmus) bedingt, dass ein mögliches Ergebnis (das nur auf einem Eckpunkt des Simplex liegen kann) hier einen der Extremwerte 0 oder 1 annimmt. Die für den Anwendungsbereich meist günstigeren Zwischenlösungen (Näherungslösungen, die einen Kompromiss zwischen mehreren Forderungen der Anwendung darstellen) werden nicht betrachtet.

Die quadratische Zielfunktion hingegen sorgt in einer speziellen Form (konvexe Zielfunktion) in der Bestrahlungsplanung für eindeutige, optimale Lösungen. Entgegen dem oben aufgeführten Standardbeispiel für komplexe Geometrie und linearer Zielfunktion ergibt sich mit quadratischer Zielfunktion folgende Abbildung (5.9). Der Zielfunktionswert ergibt sich zu

³Eine Änderung anderer Teilstrahlen führt in jedem Fall zu höheren Zielfunktionswerten, wie leicht zu zeigen ist.

		7/8	3/8	0
2/8	9/8	5/8	2/8	
0	7/8	3/8	0	

Abbildung 5.9: Quadratische Zielfunktion: Eindeutige Lösung.

$$OBJ = \sum_{i=m}^n (d_{V_i}^{IST} - d_{V_i}^{SOLL})^2 = \quad (5.10)$$

$$\left(\frac{9}{8} - 1\right)^2 + \left(\frac{5}{8} - 1\right)^2 + \left(\frac{2}{8} - 0\right)^2 + \left(\frac{7}{8} - 1\right)^2 + \left(\frac{3}{8} - 0\right)^2 + (0 - 0) = \frac{3}{8},$$

was für dieses Szenario der einzige und geringste erreichbare Zielfunktionswert ist. Überdies ergibt sich das gleiche Resultat wie im Kontext der quadratischen Zielfunktionen in Abbildung 3.1 (rechts) dargestellt.

Varianz-Minimierung In der Bestrahlungsplanung ist es (wie in Abschnitt 2.5.2 ausgeführt) vorteilhaft, die empirische Varianz der Voxeldosis zu minimieren. Dabei hängt der Zielfunktionswert aber quadratisch von der Abweichung der Teilstrahlintensitäten vom Mittel (hier Sollwert) ab. Die Varianz kann daher nicht adäquat durch lineare Zielfunktionen beschrieben werden.

Die quadratische Minimierung der Abweichung entspricht genau der Varianzminimierung, die in diesem Kontext oft bei anderen Optimierungsverfahren erfolgreich angewandt wird. Der konkrete Vorteil für die Strahlentherapie ist dabei das Verhindern von „Ausreißern“ (vereinzelte Voxel, die eine hohe Abweichung vom Sollwert haben). Während diese bei linearer Zielfunktion entsprechend nur linear gewichtet werden, haben diese Voxel bei quadratischer Zielfunktion entsprechend mehr Einfluss auf den Zielfunktionswert. Dadurch ist gewährleistet, dass Dosisverteilungen mit nur geringer mittlerer Abweichung (Varianz) bevorzugt werden, was medizinisch sinnvollere Dosisverteilungen ergibt.

Homogenisierung der Fluenzmatrizen Nimmt man in die Zielfunktion die Intensität aller Teilstrahlen quadratisch auf (siehe Abschnitt 3.4.2), kann damit die Homogenität der Teilstrahlen wirksam kontrolliert werden.

Im Gegensatz zu linearen Zielfunktionen, wo diese Aufnahme in die Zielfunktion keinen derartigen Effekt hätte, d.h. der Wert der Zielfunktion bliebe unabhängig von der Verteilung der Intensitäten bei gleicher Gesamtsumme gleich, reduziert die quadratische Funktion auch hier „Ausreißer“, d.h. Teilstrahlen

mit vergleichsweise hoher Intensität, zu Gunsten von durchschnittlichen Teilstrahlintensitäten. Durch dieses Vorgehen werden insbesondere Konfigurationen vermieden, in denen jeder Strahl abwechselnd einige Zeilen mit Teilstrahlen hoher und niedriger Intensität aufweisen kann.

Es sind im Wesentlichen die zwei bekannten Planungsziele der Strahlentherapie, die mit einer derartigen Homogenisierung der Fluenzmatrizen erreicht werden können:

- Vermeidung von Dosispitzen im Normalgewebe: Sind keine (einzelnen) hohen Teilstrahlintensitäten vorhanden, so können sich auch keine hohen Dosiswerte in einem Körperpunkt (außer im Strahlschnittvolumen, in das aber das ohnehin hoch zu bestrahlende PTV gelegt wird) summieren (siehe Abschnitt 6.2.2). Wichtig ist eine sinnvolle Parameterisierung: Falls die Homogenisierung zu stark gewichtet wird, können explizite Risikostrukturen nicht mehr ausreichend geschützt werden.
- Reduzierung der Bestrahlungszeit (bei Verwendung von Lamellenkollimatoren): Durch eine gleichmäßige Verteilung der Intensitäten der Teilstrahlen (Fluenzmatrizen) kann die resultierende Verweildauer des Patienten im Bestrahlungsgerät herabgesetzt werden. Dieser nur mittelbar erkennbare Effekt wird durch die damit verbundene einfachere Sequenzierung der Fluenzmatrix bewirkt. Der Sequenzieralgorithmus diskretisiert die Fluenzmatrizen in verhältnismäßig wenig Dosisstufen (stark vereinfacht etwa Dosisstufe 0 = 0 – 5 Gy, Dosisstufe 1 = 5-10 Gy usw.). Sind in den berechneten Ausgangswerten der Fluenzmatrizen bereits nur gleichmäßig geringe Dosiswerte enthalten, so werden daraus auch entsprechend weniger Dosisstufen extrahiert, d.h. die Sequenz von anzusteuern den Kollimatormustern wird kürzer. Um die volle gewünschte Dosis zu erreichen, muss die Bestrahlungszeit nachträglich durch Skalierung wieder an den Sollwert angepasst werden. Die errechneten Kollimatorsequenzen bleiben jedoch bestehen. Diese sind dann immer noch deutlich kürzer (Reduzierung der „Beam-On-Time“) bzw. genauer (weniger Diskretisierungsfehler durch das Sequenzieren), als wenn mit den ursprünglichen, nicht homogenisierten Fluenzmatrizen gearbeitet würde.

Abbildung 5.10 zeigt für alle drei Standardszenarien die Ergebnisse (Voxeldosis sowie Teilstrahlintensitäten) für ausgewählte Werte der Homogenitätsgewichtung. Durch die Einfachheit des Beispiels (vor allem durch die stark beschränkte Anzahl von Teilstrahlen), kann hieraus allerdings der zweite Aspekt - die Reduzierung der Bestrahlungszeit - nicht direkt abgelesen werden.

Strahlhomogenität

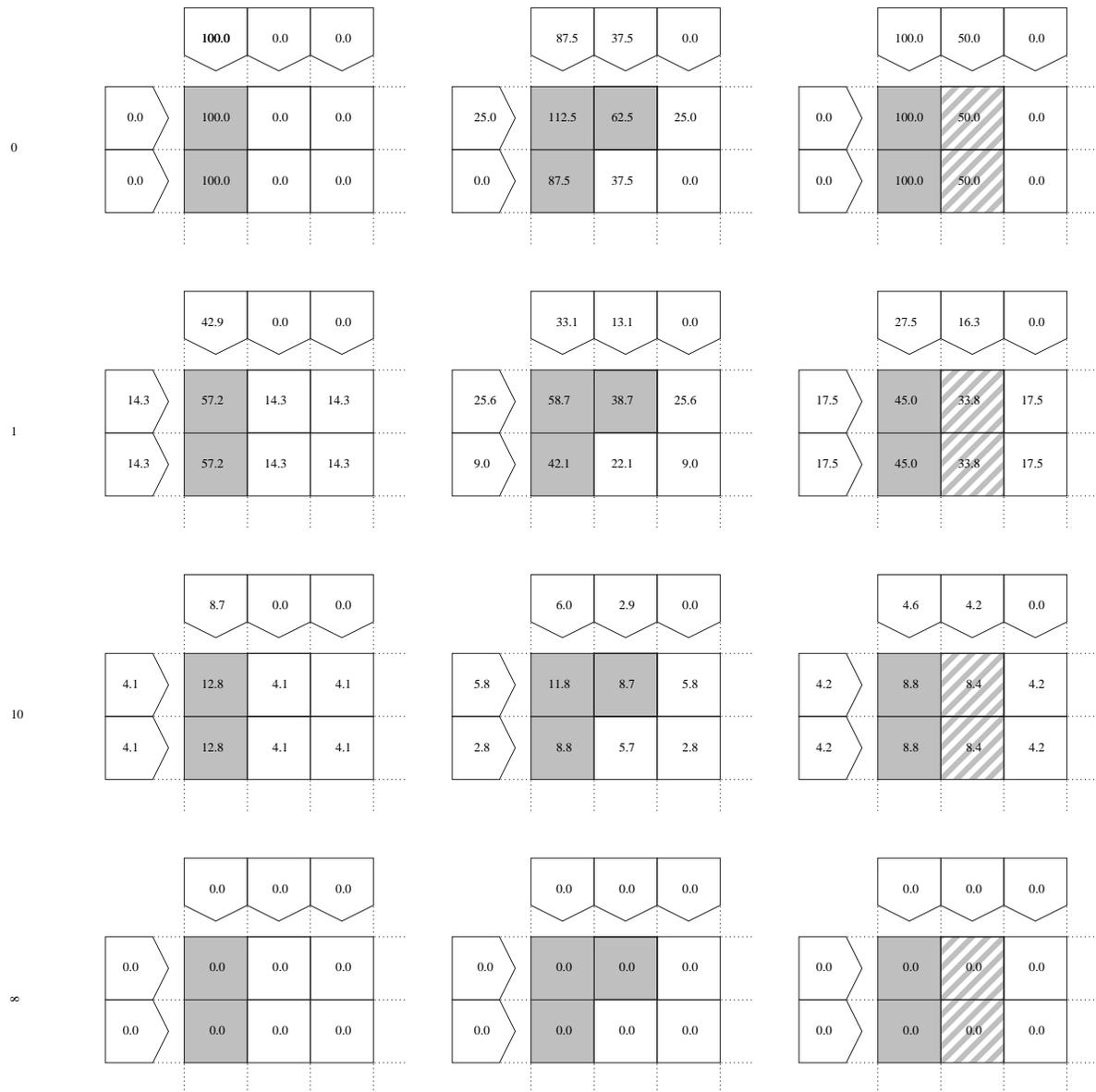


Abbildung 5.10: Quadratische Zielfunktion: Homogenisierung der Teilstrahlen.

5.6.2 Kombination von Zielen

Übersicht Unabhängig von konkreten Voxelstrukturzugehörigkeiten ergibt sich für MIPART EQ die zu erstellende LP-Matrix nach Abbildung 5.11 (p_h die Priorität für die Teilstrahlen-Homogenität, $p_1 - p_m$ die Constraint-Priorität; für die Erläuterung der sonstigen Bestandteile siehe auch Kapitel 3):

OBJ:	p_h p_h ... p_h p_1 p_1 p_2 p_2 p_m p_m \rightarrow min																																								
C_1 :	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;">-1</td> <td style="width: 10%;">+1</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;">0</td> </tr> <tr> <td style="border: none; padding: 5px;">C_2 :</td> <td style="border: none; padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none; padding: 5px;">\vdots</td> <td style="border: none; padding: 5px;">K</td> <td style="border: none; padding: 5px;"></td> <td style="border: none; padding: 5px;">\ddots</td> <td style="border: none; padding: 5px;">\ddots</td> <td style="border: none; padding: 5px;"></td> <td style="border: none; padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none; padding: 5px;">C_m :</td> <td style="border: none; padding: 5px;"></td> <td style="border: none; padding: 5px;">0</td> </tr> </table>			-1	+1						0	C_2 :										\vdots	K					\ddots	\ddots			C_m :									0
		-1	+1						0																																
C_2 :																																									
\vdots	K					\ddots	\ddots																																		
C_m :									0																																
	=																																								
	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 100%;">d_{C_1}</td> </tr> <tr> <td>d_{C_2}</td> </tr> <tr> <td>\vdots</td> </tr> <tr> <td>d_{C_m}</td> </tr> </table>	d_{C_1}	d_{C_2}	\vdots	d_{C_m}																																				
d_{C_1}																																									
d_{C_2}																																									
\vdots																																									
d_{C_m}																																									

Abbildung 5.11: LP-Matrix-Schema von MIPART EQ.

Mögliche Ergänzungen MIPART EQ enthält alle Konzepte, um qualitativ hochwertige Bestrahlungspläne zu erzeugen. Durch die Verfahren der Linearen bzw. Quadratischen Programmierung können jedoch auch die von MIPART eingeführten „hard constraints“ verwendet werden. Unbedingte Forderung nach dem Einhalten von Schranken oder explizit zu erfüllende Dosis-Volumen-Constraints können dies notwendig machen. Algorithmisch bedeutet dies lediglich eine Hinzunahme weiterer Constraints, weiterer Variablen bzw. eine Erweiterung der Zielfunktion. Allerdings muss für jede Ergänzung berücksichtigt werden, dass sich die Konzepte meist auch gegenseitig beeinflussen und die Lösung bei Verwendung vieler unterschiedlicher Nebenbedingungen und Zielfunktionen der Erfahrung nach zumindest nicht übersichtlicher wird. Darüberhinaus ist zu prüfen, ob diese Erweiterungen die Lösbarkeitseigenschaft erhalten können.

Dosis-Volumen-Constraints wurden bislang in MIPART EQ aufgrund der problematischen Wahl von Heuristik, Dosis und Volumen (siehe Kapitel 4) nicht explizit berücksichtigt. Durch eine zusätzliche explizite Unterteilung der in Frage kommenden Strukturen in Teilvolumina bei der Segmentierung können Dosis-Volumen-Constraints jedoch ohne Änderung des Algorithmus integriert werden. Die einzelnen Volumina einer aufzuteilenden Struktur werden dazu einfach durch verschiedene Strukturen unterschiedlicher Priorität modelliert. Dadurch entfällt oben genannte algorithmische Erweiterung von MIPART EQ und zusätzlich bleibt die garantierte Lösbarkeit erhalten.

5.7 Betrachtungen zur Strahlrichtungsoptimierung

Um die für eine Bestrahlung optimalen Winkel der einzelnen Strahlen zu ermitteln, wurde bisher (wenn überhaupt) auf Erfahrungswerte der Strahlenphysik zurückgegriffen. Als Folge davon werden die Strahlenrichtungen sowohl in der klinischen Praxis, als auch in einschlägigen Veröffentlichungen zur Strahlentherapie meist vordefiniert und haben dementsprechend feste Einstrahlwinkel. Die sich ergebenden Winkelkombinationen bei mehreren Behandlungsstrahlen werden abhängig von gewünschter Anzahl und Tumorentität gewählt. Diese Schemata können jedoch nicht individuelle geometrische Besonderheiten des Patienten berücksichtigen.

Bei Anwendung der intensitätsmodulierten Bestrahlung, also der Unterteilung der Strahlen in viele Teilstrahlen, ist die letztendliche Richtung der Behandlungsstrahlen im Vergleich zur konventionellen (nicht intensitätsmodulierten) Strahlentherapie nicht so bedeutsam, da die Intensitätsmodulierung ungünstige Strahlrichtungen kompensiert, d.h. beispielsweise im Strahlenweg befindliche Risikostrukturen eng begrenzt „ausgeblockt“ werden können [80]. Trotzdem können oft auch bei IMRT-Bestrahlungen nur optimierte Strahlrichtungen für einen ausreichenden Schutz von Risikostrukturen in schwierigen Fällen sorgen. Die Strahlrichtungsoptimierung ist demnach sowohl für die konventionelle, als auch für die intensitätsmodulierte Strahlentherapie interessant.

Das bekannte Standardszenario mit komplexer Geometrie (siehe Abbildung 5.12) zeigt den Nutzen der optimierten Einstrahlrichtungen anschaulich. Im Vergleich zu der bekannten Dosisverteilung bei waagrecht / senkrecht einfallenden Strahlen können bei frei wählbaren Einstrahlrichtungen die Voxel im PTV mit der Solldosis bestrahlt werden. Alle Voxel der Risikostruktur erhalten keine Dosis, sind also bestmöglich geschont (unter Annahme des Schnittmodells aus Abbildung 2.11 in Abschnitt 2.4).

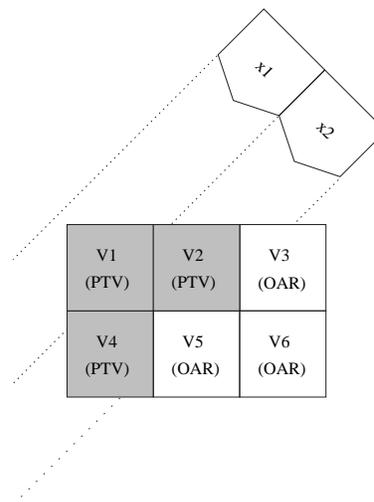


Abbildung 5.12: Strahlrichtungsoptimierung im Standardszenario mit komplexer Geometrie.

In theoretischen Betrachtungen wird in der Arbeit von T. Bortfeld [19] gezeigt, dass eine Strahlrichtungsoptimierung umso wichtiger wird, je weniger Strahlen für eine Bestrahlung vorgesehen sind. Weitere Veröffentlichungen (z.B. [78]) zeigen wenig Verbesserungspotenzial bei mehr als fünf bis sieben Strahlen. Ebenso treten deutliche Mängel bei weniger als vier Strahlen auf [46].

Um die komplexe Thematik der Strahlrichtungsoptimierung überschaubar zu halten, sind folgende Voraussetzungen sinnvoll:

- **Lösungssicherheit:** Im Vergleich der Resultate unterschiedlicher Strahlkonfigurationen und vor allem für das iterative Weglassen von einzelnen Strahlen während der Optimierung (siehe Abschnitt 5.7.5.3) ist eine garantierte Lösbarkeit essentiell. Im Fall von auftretender Unlösbarkeit ist nämlich weder ersichtlich, wie weit das Resultat von den geforderten Constraints abweicht, noch ob eine andere Wahl von Richtungen besser geeignet wäre. Ein entscheidender Vorteil für die in MIPART EQ integrierten Konzepte und den Optimierungsprozess ist die gesicherte Lösbarkeit, die gerade im Kontext der Strahlrichtungsoptimierung wichtig ist.
- **Diskretisierung:** Eine sinnvolle Modellierung muss eine Diskretisierung in eine endliche Anzahl von Positionen der Strahlquellen vornehmen. Um die Rechenzeit nicht zu stark zu erhöhen, müssen geeignete Einschränkungen in der Zahl der möglichen Strahlrichtungen a priori, also zu Beginn der Selektion, festgelegt werden. Dabei werden im Folgenden vor allem koplanare Strahlrichtungen bevorzugt.

5.7.1 Konfigurationsraum

Der zur Verfügung stehende Konfigurationsraum, d.h. die Gesamtheit aller möglichen Einstrahlrichtungen ist beschränkt durch:

- **Gerätespezifische Beschränkungen:** Setzt man zur Bestrahlung bestimmte Hardware ein, so hat diese üblicherweise gerätespezifische Beschränkungen in den zur Verfügung stehenden Einstrahlrichtungen. Diese können sich auch erst aus der Montage bzw. den aktuellen Platzverhältnissen am Einsatzort ergeben (Kollisionsgefahr, etc.).
Zum Beispiel wird bei Verwendung des Siemens-Linearbeschleunigers nach Abbildung 2.2 eine isozentrische Bestrahlung mit dem PTV im Schnittpunkt aller Strahlen vorausgesetzt. Die möglichen Positionen der Strahlquellen verteilen sich alle auf einer gedachten Sphäre im Abstand von einem Meter um dieses Zentrum herum.
- **Patientenspezifische Beschränkungen:** Ein weiterer Gesichtspunkt ist die Einschränkung der Strahlrichtungen durch den Patienten selbst: Tumore in der Lunge oder im Unterleib werden sicher nicht aus Richtung des Kopfes oder der Füße bestrahlt, die Bestrahlung wird also entweder koplanar parallel zu den CT-Schichtbildern oder mit davon nur gering abweichenden Richtungen erfolgen.

Meist ist ohnehin das segmentierte Körpervolumen auf die nähere Umgebung des Planungsvolumens begrenzt, so dass keine Aussage über eine Gefährdung darin nicht enthaltener Strukturen (die bei extremen Einstrahlrichtungen getroffen werden können) möglich ist.

Die für eine Bestrahlung verwendeten Strahlenquellen-Positionen können nun mehrere geometrische Konfigurationen einnehmen (unter der Annahme des Siemens-Linearbeschleunigers als Bestrahlungsgerät):

- **Koplanare Bestrahlungsrichtungen:** Abgesehen von einer gegebenenfalls vorhandenen Initialdrehung des Patiententisches werden die verschiedenen Strahlpositionen nur durch eine Gantry-Bewegung erreicht. Es ergibt sich eine einzige Bestrahlungsebene. Wird auch die Initialdrehung des Patiententisches weggelassen (Couch-Winkel = 0°), so ergeben sich Bestrahlungsrichtungen senkrecht zur Körperachse und damit meist parallel zu den CT-Schichten. Auf Grund der einfachen und schnellen Planung, Verifizierung sowie Realisierung werden koplanare Bestrahlungsrichtungen oft klinisch verwendet, so dass für die koplanare Bestrahlung auf die meiste Erfahrung zurückgegriffen werden kann.
- **Mehr-Ebenen-Bestrahlung:** Ähnlich wie die koplanare Bestrahlung wird die Strahlenquelle auf einigen wenigen Ebenen (Großkreisen) um den Körper herum geführt. Eine Änderung des Couch-Winkels ist nur bei einem Wechsel der Ebene notwendig, innerhalb einer Ebene sind nur Rotationen des Gantry durchzuführen.
- **Beliebige Positionen der Strahlquellen:** Diese Konfiguration bietet die höchstmögliche Flexibilität bei der Bestrahlung. Allerdings ist sowohl die Planung hierfür komplexer, als auch das Ansteuern einzelner beliebiger Positionen durch Änderung der Gantry- und Couch-Winkel zeitlich aufwändiger, was den gesamten Prozess verlängert. Zudem existiert für die Bestrahlung aus räumlich beliebigen Positionen nur wenig Erfahrung. Anders als bei den ersten beiden Varianten ist hier die Beachtung der räumlichen Restriktionen bei Wahl beliebiger Einstrahlrichtungen deutlich wichtiger.

5.7.2 Vereinfachung und Diskretisierung

Schon bei koplanarer Bestrahlung und mehr noch beim Zulassen beliebiger Strahlenpositionen müssen theoretisch unendlich viele potenzielle Strahlenrichtungen betrachtet werden. Dieses kontinuierliche Modell der Strahlenrichtungen ist aber für eine Optimierung ungeeignet, so dass durch eine Diskretisierung die Anzahl der möglichen Strahlenrichtungen begrenzt wird.

Sei zur Ermittlung eines vernünftigen Maßes der diskreten Drehwinkel von Gantry und Patiententisch ein durchschnittlicher Körperdurchmesser von 400 mm vorausgesetzt. Mit dem gegebenem Bestrah-

lungsgerät erzeugt ein darin befindliches PTV demnach ein schematisches Bild wie in Abbildung 5.13 dargestellt. Bei einem zentral im Körper befindlichen Tumor mit einem durchschnittlichen Durchmesser

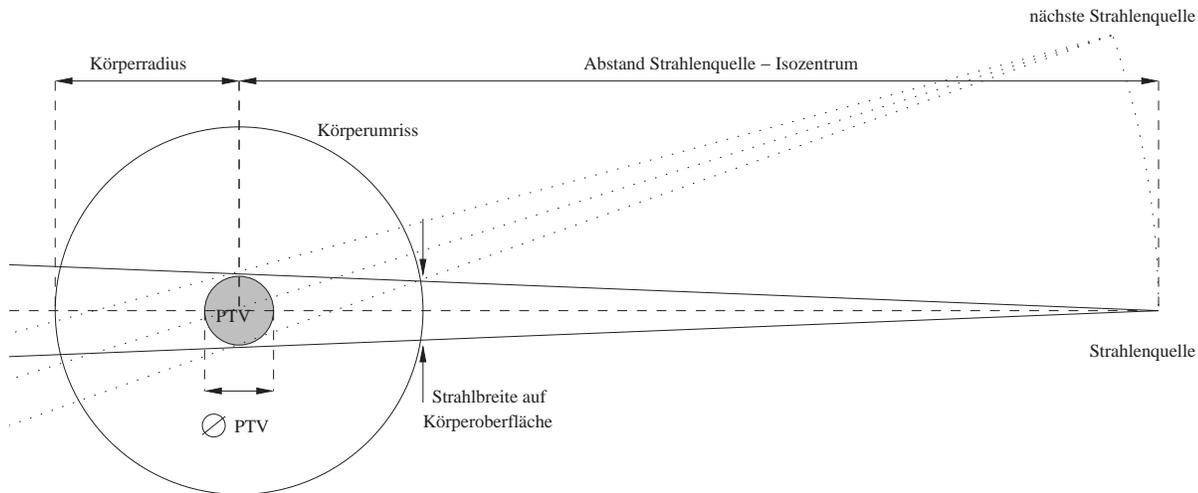


Abbildung 5.13: Schematisches Modell der PTV-Bestrahlung.

von 80 mm überdeckt der Strahl (mit rechteckigem Querschnitt) an der Körperoberfläche näherungsweise einen Bereich von $64 \times 64 \text{ mm}^2$. Zur Abdeckung einer koplanaren Bestrahlung längs eines Großkreises werden also nach hier nicht weiter dargestellter geometrischer Rechnung mindestens 20 gleichverteilte Strahlen benötigt. Berücksichtigt man sicherheitshalber eine 50%-Überdeckung bzw. setzt ein kleineres Tumolvolumen voraus, so liegt die Strahlanzahl nochmals deutlich höher. In einer neueren Arbeit [86] werden 5° -Schritte verwendet, was bereits 72 Strahlen erfordert.

Im Fall einer Bestrahlung aus beliebigen Richtungen vervielfachen sich die möglichen Strahlpositionen mit den Drehwinkeln des Patiententisches. Dieses genaue Raster - und die damit verbundene große Zahl an möglichen Einstrahlrichtungen - kann in Einzelfällen bei spezieller Lage von empfindlichen OAR-Strukturen erforderlich sein. Allerdings kann bei der IMRT jeder Teilstrahl auch ausgeblockt werden, um die Risikostrukturen im Strahlenweg weitreichend zu schützen.

5.7.3 Selektionskriterien für geeignete Strahlen

Nach Abschnitt 2.3 auf finden tatsächlich meist zwischen drei und sieben Behandlungsstrahlen Anwendung in der Strahlentherapie, so dass aus den eingangs vorhandenen vielen möglichen Strahlenrichtungen geeignete Verfahren zur Selektion geeigneter Strahlen entwickelt werden müssen. Für die Wahl von geeigneten Strahlen müssen neben dem zulässigen Konfigurationsraum die folgenden Punkte berücksichtigt werden:

- Aussparen von Risikostrukturen: Da ein wesentliches Ziel jeder inversen Bestrahlungsplanung die Schonung von Risikostrukturen ist, sollte jeder Strahl Risikostrukturen so weit wie möglich

umgehen. Es werden daher Strahlen bevorzugt, deren Strahlenweg möglichst wenig Volumen von Risikostrukturen schneidet (siehe Abbildung 5.14). Mit der Intensitätsmodulierung besteht jedoch

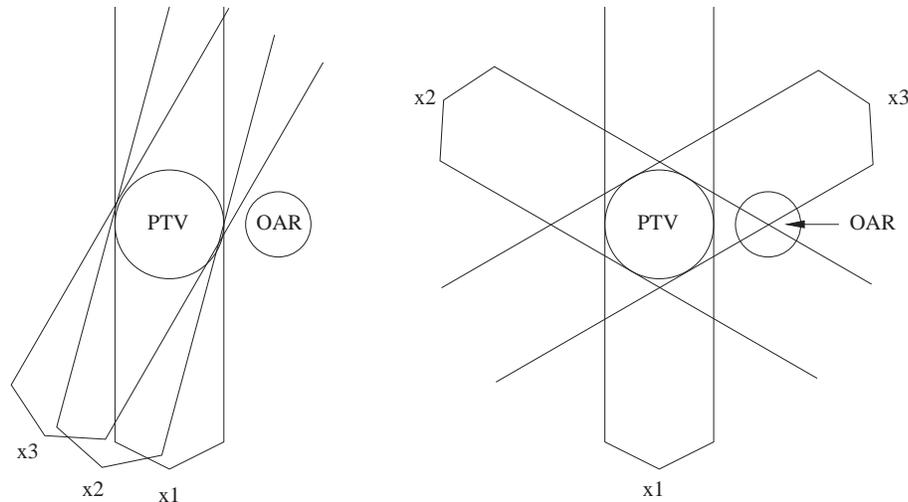


Abbildung 5.14: Zusammenhang zwischen Strahlwinkel und der Schonung von Risikostrukturen - links: OAR wird ausgespart (=geschont), rechts: Eine Gleichverteilung der Strahlen erzeugt Dosis im OAR.

die Möglichkeit, durch gezieltes Ausblocken von Teilstrahlen Risikostrukturen auch dann effizient zu schützen, wenn sie im Strahl liegen.

- Elimination von Dosisbelastung im Normalgewebe: Für eine ausgeglichene Dosisverteilung im PTV und vor allem für eine weitestgehende Reduzierung der Dosis im Normalgewebe sorgt eine Gleichverteilung der Strahlen im zur Verfügung stehenden Konfigurationsraum. Dies resultiert aus einer damit einhergehenden Reduzierung von Volumen, das von mehreren Strahlen getroffen wird (siehe Abbildung 5.15). Eine ideale Gleichverteilung wird erreicht, wenn gilt:

$$s(k, l) = \text{const}, \forall k, l \in K, k \neq l, \quad (5.11)$$

wobei $s(k, l)$ der Abstand der Strahlenquelle in Position k zur Position l ist, und K der zulässige Konfigurationsraum (Kugeloberfläche bzw. Großkreis um Isozentrum bei der räumlichen bzw. koplanaren Bestrahlung mit dem vorgestellten Gerät) ist.

Trotzdem werden auch Gegenfelder (Gantrywinkel z.B. $0^\circ / 180^\circ$ bzw. $0^\circ / 90^\circ / 180^\circ / 270^\circ$ usw.) negativ beurteilt [12], da den ganzen Körper hindurch das so bestrahlte Gewebe die Dosis von (mindestens) zwei Strahlen erhält.

5.7.4 Manuelle Selektion

In momentan auf dem Markt befindlichen Bestrahlungsplanungssystemen wird die Wahl der Strahlrichtungen vorwiegend manuell vorgenommen, bzw. aus klassenbasierten Lösungsszenarien extrahiert. So

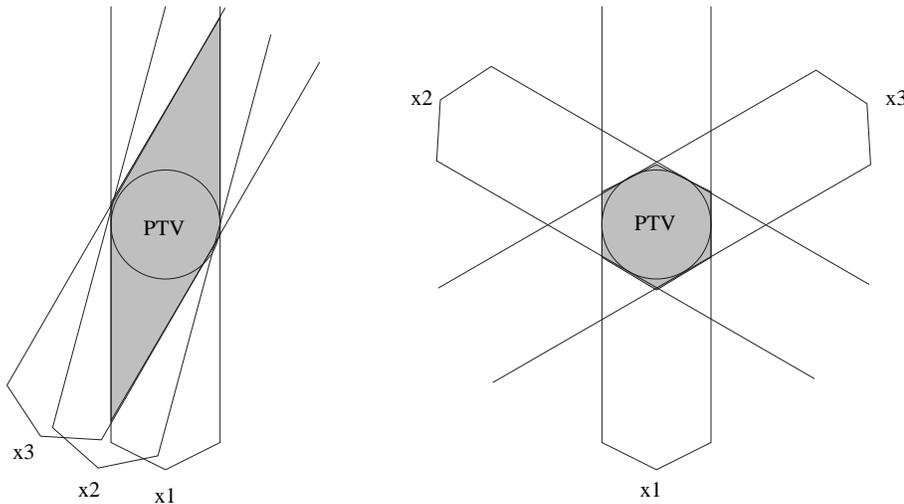


Abbildung 5.15: Zusammenhang zwischen Strahlwinkel und Dosisspitzen - links: Ähnliche Strahlrichtungen erzeugen Dosisbelastung außerhalb des PTVs, rechts: Eine Gleichverteilung der Strahlen erzeugt eine tumorkonforme Dosisverteilung.

existieren für verschiedene Tumorindikationen der Erfahrung nach geeignete Einstahlrichtungen, mit sowohl von der Anzahl als auch von den Winkeln her bekannten Parametern (z.B. Vier-Felder-Technik für Prostata-Tumore). Macht es ein spezieller Patientenfall erforderlich, so können diese Vorgaben selbstverständlich auch nachträglich angepasst werden.

5.7.5 Automatische Selektion

Je nach Konfigurationsraum, verfügbarem Zeitkontingent, sowie erwünschter Qualität können unterschiedliche Strategien zur automatischen Strahlrichtungsoptimierung eingesetzt werden.

5.7.5.1 Unabhängige Vorauswahl einzelner Strahlen

Zur unabhängigen Vorauswahl einzelner Strahlen wird ein inverser Planungsvorgang für jeden einzelnen Strahl aus der Gesamtmenge möglicher Strahlen (S) durchgeführt. Man erhält als Ergebnis je eine *vorläufige* Fluenzmatrix (siehe Abschnitt 2.1.2.2). Es werden nun genau jene Strahlrichtungen als Behandlungsstrahlen ausgewählt, die die höchsten durchschnittlichen Teilstrahlintensitäten besitzen. Dies erfolgt unter der Annahme, dass ein Strahl, der (voluminöse) Risikostrukturen durchquert, mit Hilfe der Teilstrahlen diese weitestgehend ausspart, was zu einer Verringerung der durchschnittliche Teilstrahlintensität führt. Solche Strahlen sind daher für eine Behandlung zu vermeiden.

Für das resultierende Strahlenensemble werden in einem zweiten Schritt mittels der inversen Bestrahlungsplanung die *endgültigen* Fluenzmatrizen berechnet.

Es ergeben sich folgende Eigenschaften für die unabhängige Vorauswahl einzelner Strahlen:

- Kein nennenswerter zusätzlicher Implementierungsaufwand, da die schon vorhandene inverse Planungskomponente benutzt wird.
- Vergleichsweise schnelle Resultate, da eine separat für jeden Strahl durchgeführte Optimierung insgesamt signifikant weniger Zeit und Ressourcen verbraucht, als Verfahren, die alle Strahlrichtungen gleichzeitig in den Optimierungsprozess einbringen (vergleiche hierzu Abschnitt 5.7.5.3).
- Die separate Betrachtung der Strahlrichtungen unabhängig voneinander kann ungleich verteilte Strahlen, d.h. ähnliche Strahlrichtungen ergeben (siehe Abbildung 5.15 links). Dies kann zu unzulässigen Dosisverteilungen im Normalgewebe führen.
- Dadurch dass bei einer separaten Optimierung jeder Fluenzmatrix die resultierende Dosisverteilung im Vergleich zur gemeinsamen Optimierung mit mehreren Strahlen wesentlich schlechter ist, scheiden Verfahren, die feste Dosissschranken einhalten, wegen Unlösbarkeit aus.

5.7.5.2 Vorauswahl einer Strahlenkombination

Ausgehend von einer großen Anzahl an möglichen Strahlrichtungen werden jeweils solche Strahlen ausgewählt, die gemäß folgender Zielfunktion als günstig bewertet werden:

- Strahlwirkung (von Strahl k bzw. seiner Teilstrahlen j):

$$OBJ(k) = \frac{\sum_j \sum_{V_i^{PTV}} k_{ij}}{\sum_j (\sum_{V_i^{PTV}} k_{ij} + \sum_{V_i^{OAR}} k_{ij})} \quad (5.12)$$

Die Formel berücksichtigt im Gegensatz zu Abschnitt 5.7.5.1 den Unterschied zwischen erwünschter Dosis im Planungsvolumen und unerwünschter Dosis in den Risikostrukturen.

- Vermeidung von Dosissspitzen: Dosissspitzen außerhalb des Planungsvolumens sind unerwünscht und werden vor allem durch eine Überschneidung von benachbarten Strahlen verursacht (siehe Abbildung 5.15). Um das Gleichverteilungskriterium zu modellieren, wird eine weitere Zielfunktion eingeführt:

$$OBJ(k, l) = 1 - norm(\sum_j \sum_{V_i} k_{ij}), \quad \forall k, l \in S(k \neq l), \quad V_i \in (k \cap l \cap OAR). \quad (5.13)$$

$OBJ(k, l)$ bezeichnet dabei die Dosissumme aller Voxel von kritischen Strukturen, die durch Teilstrahlen aus den Strahlen k und l erzeugt wird. Algorithmisch werden dazu alle Kombinationsmöglichkeiten von zwei Strahlrichtungen (k und l) untersucht.

Werden beide Zielfunktionen kombiniert [77], so ergibt das Maximum der Zielfunktion aller möglichen Strahlrichtungskombinationen (mit gewünschter Anzahl) genau dasjenige Strahlenensemble, das

die höchste Strahlwirkung bei gleichzeitiger Schonung von Risikostrukturen *und* Normalgewebe bewirkt.

$$OBJ(S') = \frac{\sum_{k \in S'} OBJ(k)}{|S'|} + \frac{\sum_{k,l \in S'} OBJ(k,l)}{(|S'| - 1) + (|S'| - 2) + \dots + 1}. \quad (5.14)$$

S' bezeichnet in der Formel eine Teilmenge von S .

Die Berechnung der Strahlwirkung, aber auch die der paarweisen Kombination von allen Strahlen S kann dabei vorab berechnet werden, erfordert also wenig Zeit. Die Berechnung des günstigsten Ensembles aus $|S'|$ Strahlen erfolgt durch Kombination aller Möglichkeiten und ergibt so ein Zeitbedarft signifikant kleiner als für eine Optimierung der Teilstrahlintensitäten für S Strahlen.

Anmerkung:

Die Bestimmung der Teilstrahlintensitäten mittels Optimierung erfolgt also hier nur für das Ensemble mit den günstigsten Strahlrichtungen, was vor allem im Vergleich zu Abschnitt 5.7.5.3 Zeit spart.

Die Ergebnisse der Evaluierung anhand eines realistischen Patientenfalles in Abschnitt 6.3.2 belegen die Eignung des Verfahrens.

5.7.5.3 Iterative Strahleliminierung (während des Optimierungsprozesses)

Eine naheliegende, einfach zu implementierende Variante der Strahlrichtungsoptimierung ist, die Auswahl verbleibender Strahlen dem Optimierungsprozess selbst zu überlassen, d.h. es wird für alle möglichen Strahlen aus S ein Bestrahlungsplan erstellt. Die für eine Bestrahlung nicht notwendigen, „ungünstigsten“ Strahlen werden entfernt, und der Optimierungsprozess erneut gestartet. Die Strahlen werden dazu nach dem Durchschnitt aller Teilstrahlintensitäten (siehe Abschnitt 5.7.5.1) sortiert; die k Strahlen mit den niedrigsten Werten werden entfernt. Vorteilhafte Werte für k ergaben sich im Experiment abhängig von der aktuellen Strahlanzahl zu $k = \frac{S}{3}$ und damit verbunden eine Strahlreduzierung in den Stufen 20 - 14 - 10 - 7 - 5, vorausgesetzt, man verwendet zu Beginn eine Ausgangskonfiguration mit 20 Strahlen⁴.

Der folgende Algorithmus visualisiert die Iterationen zur Strahlauswahl:

⁴Die naheliegende Vermutung, dass die wiederholte Eliminierung von nur jeweils einem Strahl gleichwertige oder bessere Resultate zeigt, konnte in Experimenten nicht bestätigt werden [46]. Damit waren des öfteren sehr unausgeglichene Strahlrichtungen die Folge, was eine Überdosierung in Teilen von gesundem Gewebe begünstigt.

Input: CT-Daten, VOI-Informationen,
 initiale Menge von Strahlen S ,
 max. Strahlenzahl bei Terminierung N_{term} ,
 Reduzierungsfaktor k .

Output: Menge der Behandlungsstrahlen.

1. Optimierung der Fluenzmatrizen für alle Strahlen $\in S$.
2. Wenn ($|S| > N_{term}$):
 - Separate Bewertung der Fluenzmatrizen.
 - Entfernen von $k \cdot |S|$ Strahlen mit schlechtester Bewertung aus S .
 - Zurück zu (1).
3. Ergebnisrückgabe: S .

Obwohl sich mit dieser Strahlenselektion durchaus Erfolge (bessere Schonung von Risikostrukturen) an realistischen Patientenfällen nachweisen ließen [46], liefert dieses Verfahren nicht in jedem Fall bessere Resultate:

Insbesondere erfolgt die Strahlelimination in den Iterationsstufen unabhängig, d.h. in einer späteren Stufe liegt keinerlei Information über die bis dahin eliminierten Strahlrichtungen vor. Die Tatsache, dass eine iterative Eliminierung von k_1 und in der nächsten Stufe von k_2 Strahlen im Allgemeinen andere Strahlrichtungen entfernt als eine Eliminierung von $k_1 + k_2$ Strahlen in einem einzelnen Schritt macht die Problematik dieses Verfahrens deutlich.

Durch Wiederholung des gesamten Optimierungsprozesses mit den jeweiligen gesamten bzw. restlichen Strahlen in jeder Iteration erfordert dieses Verfahren darüberhinaus vergleichsweise (zu den beiden oben beschriebenen Verfahren) viel Rechenzeit.

5.8 Realisierung von MIPART EQ

5.8.1 Implementierungsdetails

Datenfluss MIPART EQ ist ein in C++ erstelltes, eigenständiges inverses Planungssystem für die intensitätsmodulierte Bestrahlungsplanung. Da es nur die Planerzeugung umfasst und keine direkten visuellen Eingaben oder Ausgaben ermöglicht, sind für eine praktische Nutzung von MIPART EQ Schnittstellen zu MIPART erforderlich.

Zur Bereitstellung der Eingabedaten werden deshalb die von MIPART erzeugten beiden Datenformate „*.patient“ (CT-Daten) und „*.setup“ (fallspezifische Einstellungen) von MIPART EQ eingelesen. Nach dem Optimierungsprozess in MIPART EQ schreibt das System die entsprechende Lösung in die Solution-Datei („*.solution“), die wiederum vom MIPART-System gelesen und gegebenenfalls visualisiert werden

kann. Dazu waren innerhalb des MIPART-Systems folgende Anpassungen notwendig:

- Hinzufügen der Berechnungsmaske „MIPART EQ“, die die erforderlichen Parameter aufnimmt (Die verbleibende MIPART-Parametermaske dient für Vergleichsberechnungen mit dem MIPART-System).
- Anpassen der Datenverarbeitung der *.setup- und *.solution-Dateien im MIPART-System. Auf Grund des Prototypcharakters können solchermaßen erzeugte Dateien nur entweder für MIPART oder MIPART EQ-Berechnungen verwendet werden.
- Anpassung des DVH-Panels zur (in MIPART EQ notwendigen) Skalierung.

Essentielle Datenstrukturen

- Voxel: Jeder Voxel besteht bei MIPART EQ aus den Attributen Dichtewert, Dosiswert und Referenzen auf alle VOI-Strukturen, die diesen Voxel enthalten.
- VOI (Volume Of Interest): Strukturobjekte besitzen die Attribute Solldosis, Architekturtypus und Priorität.
- Position: In der gegenwärtigen Konfiguration mit dem Siemens-Mevatron-Beschleuniger wird eine Strahlposition durch die Attribute Gantrywinkel, Couchwinkel und Kollimatorrotationswinkel beschrieben.
- Strahl / Teilstrahl: Aus der Position, der Tumorgeometrie und den Daten zur Systemkonfiguration werden die Strahlparameter berechnet: Dazu sind neben Strahlposition, Strahlrichtung und Kollimatorausrichtung die auch die Anzahl der Teilstrahlen, die maximale Kollimatoröffnung sowie im Optimierungsprozess die Intensitäten (bei Verwendung von Teilstrahlen ergibt sich eine zweidimensionale Fluenzmatrix) zu ermitteln.

Berechnung der berücksichtigten Voxel Um Bestrahlungspläne zu berechnen, müssen nicht alle vom CT-Datensatz erhaltenen Voxel miteinbezogen werden. Eine stufenweise Reduktion bis hin zu einer genügend kleinen Teilmenge davon ist hier zweckmäßig, um Speicherkapazität und Rechenzeit zu sparen:

1. Alle Voxel des CT-Datensatzes.
2. Voxel aus (1), die im Körper liegen.
3. Voxel aus (2), die in Strukturen (VOIs) liegen.
4. Voxel aus (3), die in *betrachteten* Strukturen liegen.

5. Voxel aus (4), die in mindestens einem Strahl liegen.
6. Voxel aus (5), die von mindestens einem Teilstrahl (Intensität > 0) getroffen werden.

Der hierfür erforderliche Algorithmus ist nicht ganz trivial, da zusätzliche Fallunterscheidungen für parallele und serielle Strukturen getroffen werden müssen und gegebenenfalls auch das (nicht markierte) Normalgewebe erfasst werden muss. Es wird daher der Algorithmus zur Berechnung der berücksichtigten Constraintzahl in Pseudo-Code angegeben. Diese Zahl der Constraints entspricht der Dimension der im Weiteren aufzubauenden LP-Matrix (in Sparse Matrix-Darstellung). Zu beachten ist, dass der vorgestellte Algorithmus lediglich die Reduktion nach Stufe (3) gemäß oberer Auflistung nutzt. Eine weitere Reduzierung erfolgt während des Aufbaus der LP-Matrix.

Input:

Voxelarray $v[x][y][z]$ des korrespondierenden CT-Datensatzes
(jeder solche Voxel enthält Liste von VOIs, die den Voxel enthalten).
Flag *normalTissue*, das ggf. für Berücksichtigung des Normalgewebes gesetzt wird.

Output:

Anzahl zu berücksichtigender Voxel *constraintCount*,

Algorithmus:

```

Schleife über alle Voxel in x-, y- und z-Dimension
  Wenn Voxel im Körperbereich liegt:
    Solange Voxel noch nicht abgearbeiteten VOI-Eintrag enthält:
      Wenn Struktur berücksichtigt ist:
        Wenn Strukturtyp „seriell“ ist:
          Erhöhe constraintCount um 1;
        Sonst:
          Zähle „parallele Strukturen,“;
      Wenn normalTissue gesetzt und Voxel bisher constraintCount nicht erhöht hat:
        Erhöhe constraintCount um 1;
    Hinzuaddieren der parallelen Strukturen:
      Erhöhe constraintCount um Anzahl paralleler Strukturen;

```

Sparse Matrix-Darstellung der LP-Matrix Da bei Verwendung des in Abschnitt 4.4 vorgestellten einfachen Dosismodells die LP-Matrix durchschnittlich nur zu einem Prozent gefüllt ist, d.h. kaum Werte ungleich Null aufweist, bietet sich die Datenstruktur der sogenannten Sparse Matrix zur Repräsentation an. Dies ist damit zu begründen, dass jeder Voxel (der überhaupt von einem Strahl getroffen wird) auf Grund des Repräsentantenmodells nach Abschnitt 2.11 nur von einem einzigen Teilstrahl innerhalb eines Strahles getroffen wird; durch die durchschnittliche Tumorgroße bzw. der MLC-Ortsauflösung ergeben sich Intensitätsmatrizen von 10 x 10 Elementen, ein Teilstrahl entspricht also ein Prozent. Durch die Sparse Matrix-Darstellung kann der Speicherbedarf (allerdings zu Lasten der Zugriffsgeschwindigkeit) deut-

lich gesenkt werden. In Anlehnung an die Darstellung des verwendeten Optimierungsverfahren CPLEX wird die Sparse Matrix mit den folgenden Datenelementen gebildet:

- Anzahl von Constraints: (*constraintCount*).
- Abschätzung der Anzahl der Elemente in der LP-Matrix ungleich Null: *entryCount*. Dabei darf diese Anzahl nicht unterschätzt werden. Eine (zu) großzügige Schätzung hat hingegen keinen Fehler zur Folge, sondern führt nur zu erhöhtem Speicherverbrauch.
- Feld *matind* der Größe *entryCount* - Angabe des Spaltenindex in der LP-Matrix für jeden Sparse Matrix-Eintrag.
- Feld *matval* der Größe *entryCount* - Enthält alle Werte (Dosiskoeffizienten) der LP-Matrix.
- Feld *matbeg* der Größe *constraintCount* - *matbeg* gibt den Index der Zeilenanfänge in den Feldvariablen *matind* und *matval* an.
- Feld *matcnt* der Größe *constraintCount* - *matcnt* gibt die Anzahl der Einträge pro Zeile an für *matind* und *matval* an.

Dieses Schema setzt voraus, dass die Einträge in spaltenweise aufsteigender Ordnung gemacht werden, was aber durch den sukzessiven Aufbau der LP-Matrix ohnehin leicht zu erreichen ist. Ein großer Vorteil gegenüber der herkömmlichen Sparse-Darstellung ist der Verzicht auf das abschließende Sortieren der Einträge, was bei den auftretenden Größenordnungen unter Umständen lange dauern kann.

5.8.2 Benutzeroberfläche von MIPART EQ

Auf den folgenden Seiten werden die verschiedenen Sichten bzw. Dialoge anhand von Bildschirmfotos dargestellt. Diese umfassen zwei- bzw. dreidimensionale Datensichten des aktuellen Falles (Abbildung 5.16 bzw. 5.17), die Dialogmaske zum Einstellen aller notwendigen Planungsparameter (Abbildung 5.18), sowie die Darstellung des generierten Planes hinsichtlich erzeugter Fluenzmatrizen (Abbildung 5.19) und der sich ergebenden Dosis-Volumen-Histogramme (Abbildung 5.20).

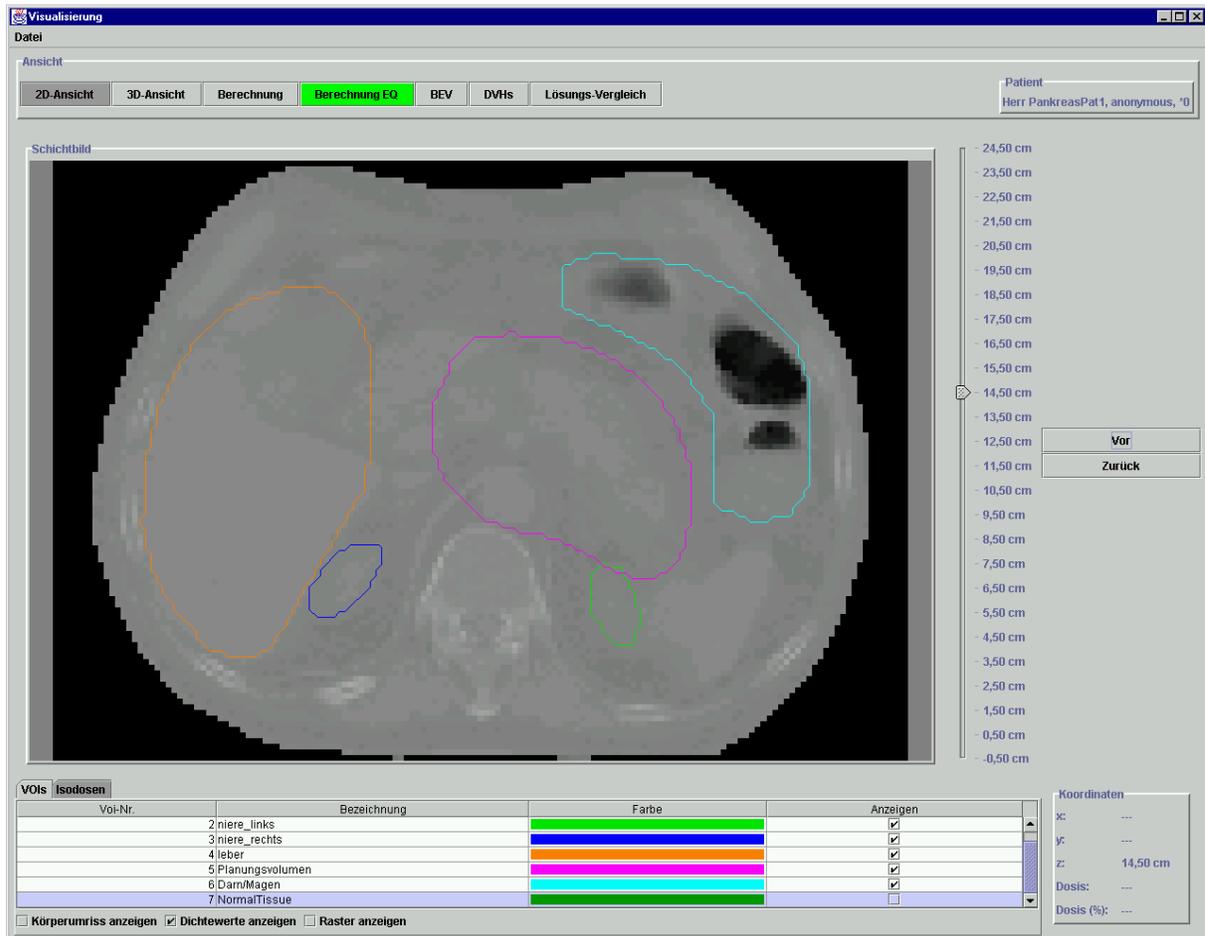


Abbildung 5.16: Screenshot der CT-Schichtenansicht.

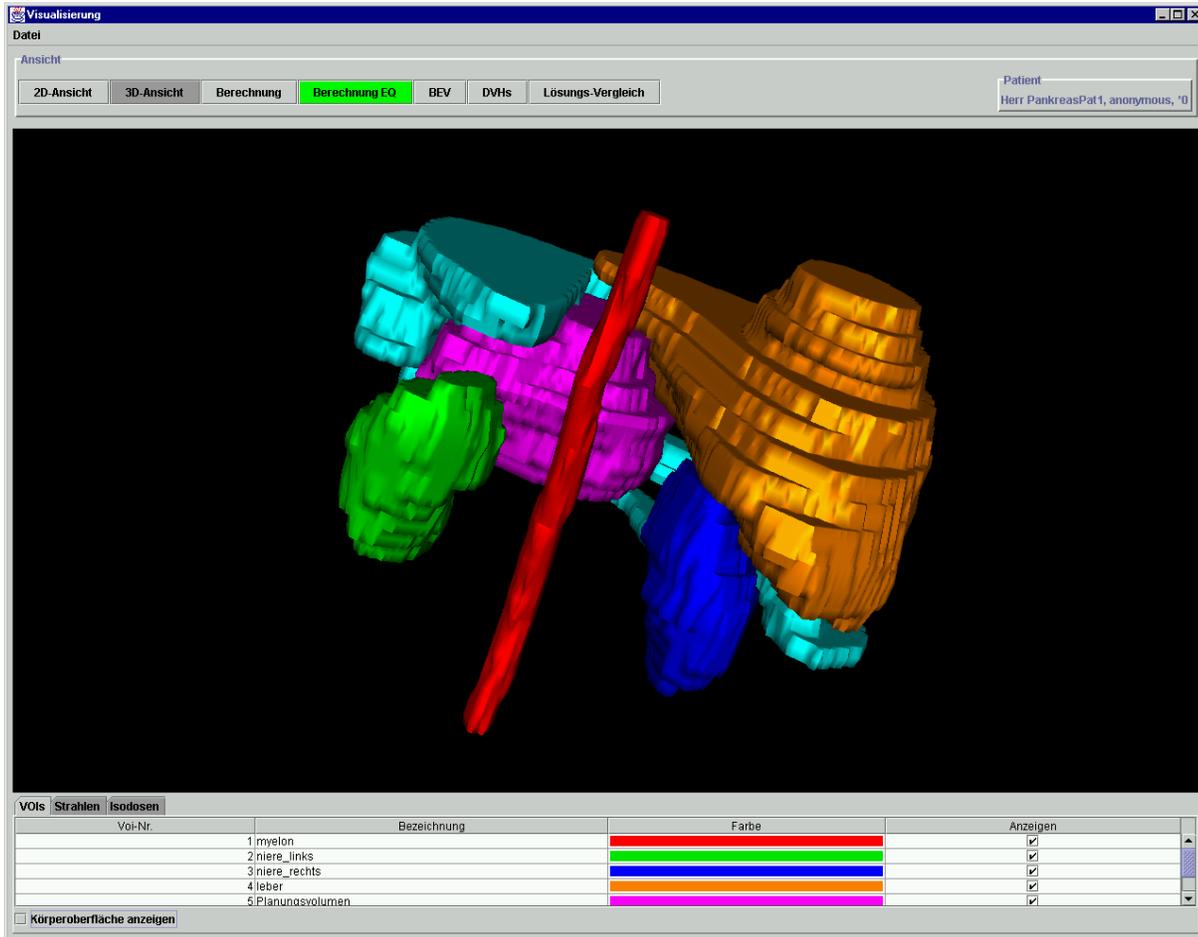


Abbildung 5.17: Screenshot der 3D-Ansicht.

Visualisierung

Datei

Ansicht

2D-Ansicht 3D-Ansicht Berechnung Berechnung EQ BEV DVHs Lösungs-Vergleich

Patient
Herr PankreasPat1, anonymous, '0

Bezeichnung	Farbe	Art	Prio	parallele Struktur
mvolon		Kritisch	1	<input type="checkbox"/>
niere links		Kritisch	1	<input checked="" type="checkbox"/>
niere rechts		Kritisch	1	<input checked="" type="checkbox"/>
leber		Kritisch	1	<input checked="" type="checkbox"/>
Planungsvolumen		Planungsvolumen	10	<input type="checkbox"/>
Darm/Magen		Kritisch	1	<input checked="" type="checkbox"/>
NormalTissue		Nicht berücksichtigt	1	<input type="checkbox"/>

Anfängliche Strahlenanzahl: Finale Strahlenanzahl: Strahlen-Homogenität [0..1]:

Kommentar

Strahl-Nr.	Gantrywinkel	Tischwinkel	Kollimatorwinkel
1 0	0	0	0
2 72	0	0	0
3 144	0	0	0
4 216	0	0	0
5 288	0	0	0

Einstellungen laden... Ergebnisse laden... **Plan-Berechnung...**

Abbildung 5.18: Screenshot der Eingabemaske für alle Parameter.

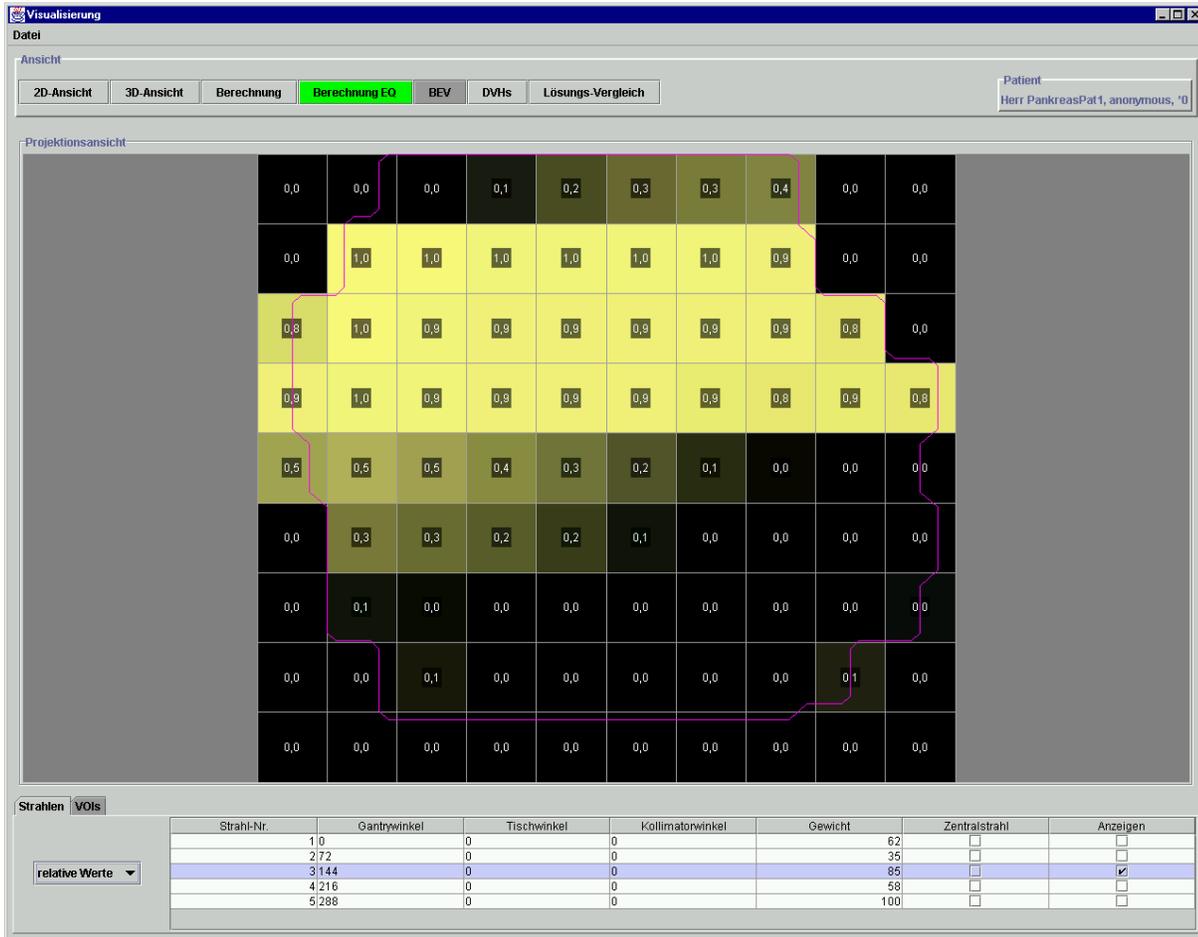


Abbildung 5.19: Screenshot der „Beams-Eye-View“ eines Strahles.

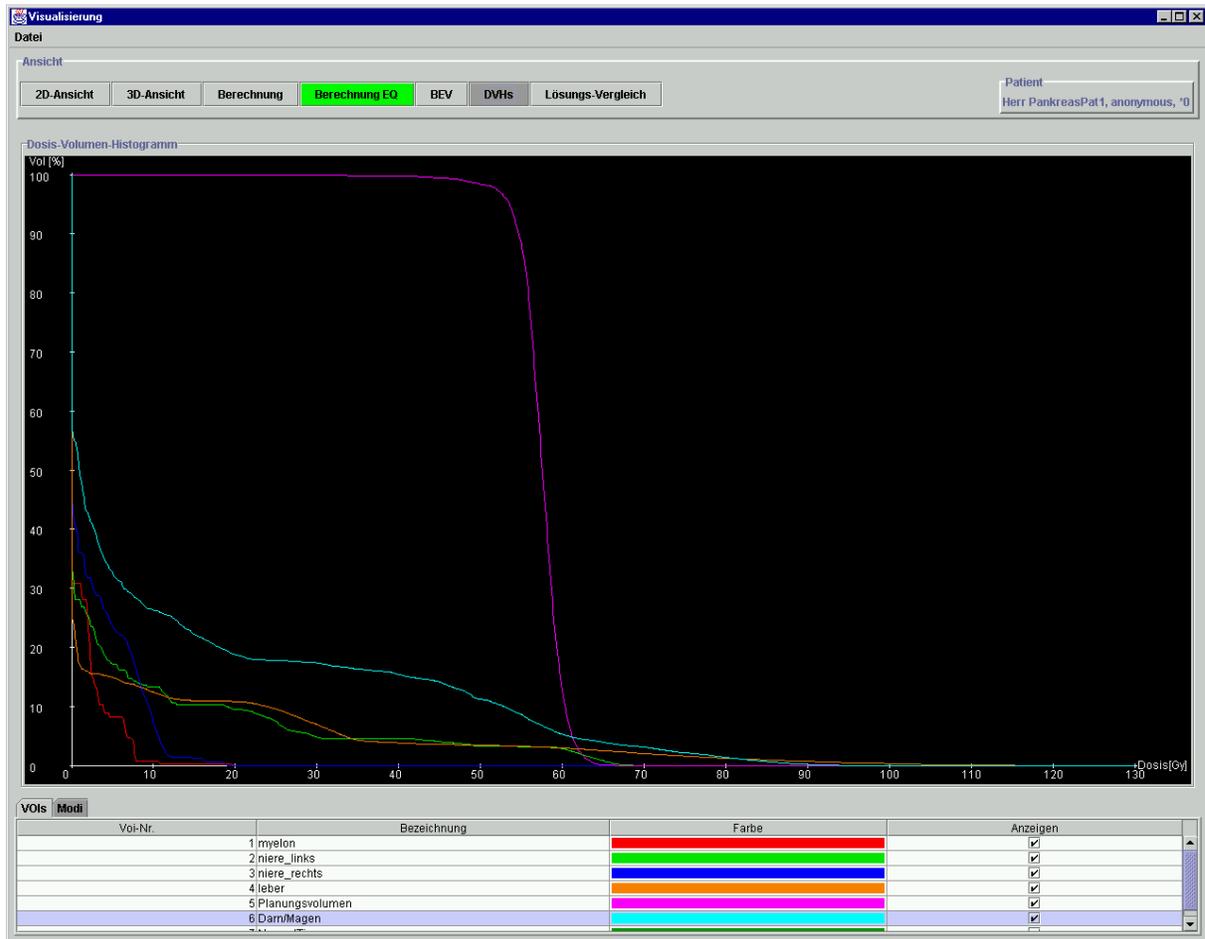


Abbildung 5.20: Screenshot des Dosis-Volumen-Histogramms.

Kapitel 6

Evaluierung

Gemeinsamkeit aller unter diesem Kapitel vorgestellten Beispiele ist die Verwendung von realistischen Patientendaten. Entgegen den bisher untersuchten Basisszenarios bewirken hier meist mehrere (eventuell komplex geformte) Risikostrukturen in direkter Nachbarschaft zum eingezeichneten Planungsvolumen Ergebnisse, die nicht mehr konventionell geplant werden können, sondern die Möglichkeiten der inversen Planung ausreizen (Dosisescalation im Planungsvolumen, steiler Dosisgradient zu den kritischen Strukturen hin).

Im Verlauf werden dazu drei Fallbeispiele hinsichtlich interessanter Merkmale ausführlich analysiert und die Ergebnisse von mehreren Planungsprozessen mit unterschiedlichen Parameterisierungen miteinander verglichen. Wenn nicht anders angegeben, so beziehen sich sämtliche Ergebnisse auf koplanare, gleichverteilte Strahlen (Fünf Strahlen mit Einstrahlrichtungen von jeweils 0° , 72° , 144° , 216° , 288° Gantrywinkel, Tischwinkel 0°), sowie auf das einfache korrekturbasierte Dosismodell.

6.1 Vorbemerkung zur Planungsqualität

In der vorliegenden Arbeit werden zur Evaluierung der erreichten Planqualität jeweils die Bestrahlungspläne der beiden Bestrahlungsplanungssysteme MIPART und MIPART EQ verglichen. Deren grundsätzliche Philosophie ist unterschiedlich:

Bei Verwendung von MIPART kann Unlösbarkeit auftreten, generiert es aber eine Lösung, können Dosis-schranken exakt eingehalten werden. MIPART EQ erzeugt im Gegensatz dazu stets Näherungslösungen mit im Vergleich zu MIPART unterschiedlichen Dosisverteilungen. Neben den für einen objektiven Vergleich selbstverständlich gleich zu haltenden Parametern Strahlanzahl, Einstrahlwinkel und Dosismodell, kann sich auch die gewählte Parameterisierung auf die erzeugten Pläne auswirken. Daher sind bei einem objektiven Vergleich von generierten Plänen generell einige Punkte zu berücksichtigen:

- Eingabe von geeigneten Schranken bzw. Dosis-Volumen-Constraints bei MIPART: Werden diese nicht günstig gewählt, so kann auch kein günstiges Ergebnis resultieren, oder Unlösbarkeit ent-

steht.

- Eingabe von geeigneten Prioritäten bei MIPART EQ: Damit sollen alle relevanten Strukturen adäquat ihrer biologischen Strahlenverträglichkeit und räumlichen Lage zum Planungsvolumen berücksichtigt werden. Ist dies nicht gegeben, so werden Bestrahlungsziele nur einiger weniger Strukturen sehr gut erfüllt, während andere unzulässige Dosiswerte erhalten.
- Analyse der erzeugten Fluenzmatrizen bzw. der Isodosislينien: Vergleicht man ausschließlich Dosisverteilungen mittels des Dosis-Volumen-Histogramms, so bleiben diese Fehler unentdeckt. Oft führt bei beiden Systemen eine ungleichmäßige Intensitätsverteilung auf die Strahlen zu vermeintlich besserer Schonung von segmentierten Strukturen, aber unzulässig hohen Dosiswerten im durchstrahlten Normalgewebe. MIPART und MIPART EQ bieten beide verschiedene Maßnahmen an, die Strahlhomogenität zu verbessern, was aber jeweils auf Kosten der Dosisverteilung vor allem in den Risikostrukturen erfolgt.
- DVH-Kurvenverlauf ist abhängig vom eingesetzten Dosismodell: Die besonders bei MIPART auftretenden, unvermittelt steilen Dosisgradienten sind die Folge eines einfachen Dosismodells in Kombination mit den festen Schranken. In der (physikalischen) Realität können diese idealen Verteilungen ohnehin nicht realisiert werden. MIPART EQ bietet hier zwar weniger ideale Kurvenverläufe als Ergebnis (siehe Abschnitt 5.3); diese sind aber meist physikalisch leichter zu realisieren.
- Dosisverteilung aus medizinischer Sicht: Bei vielen Fällen sehen die von MIPART und MIPART EQ erzeugten Dosisverteilungen (DVH-Kurven) ähnlich aus. Nur leichte Abweichungen oder gar alternierende Kurvenverläufe machen einen Vergleich schwierig. Hier können nur Erfahrungen aus der Praxis helfen, den medizinisch günstigeren Plan zu bestimmen. Oftmals sind auch beide Lösungen für eine Behandlung geeignet.

Um medizinisch einsetzbare Bestrahlungspläne zu erhalten, sind die Werte aus Tabelle 6.1, die die zulässige Höchstdosis für großvolumige Bestrahlung angibt, bei der die Gefahr schwerer Komplikationen unter fünf Prozent liegt, verbindlich¹. Dementsprechend zeigt Tabelle 6.2 statistisch ermittelte Dosiswerte in Abhängigkeit vom bestrahlten Volumen.

6.2 Fallbeispiel - Lungentumor

Zur Heilung von Tumoren im Lungenbereich sind mindestens 70 Gy notwendig. Alle umliegenden Strukturen sind als Risikostrukturen zu behandeln, mit den zulässigen Höchstdosiswerten nach Tabelle 6.1 bei großvolumiger Bestrahlung bzw. den DV-Constraints nach Tabelle 6.2 bei Teilbestrahlung.

¹Datenmaterial aus statistischen Auswertungen, Quelle: Klinikum „Rechts der Isar“.

Organ	max. Dosis
Rückenmark (Myelon)	47 Gy
Lunge	17,5 Gy
Herz	45 Gy
Niere	25 Gy
Leber	30 Gy
Magen / Darm	45 Gy

Tabelle 6.1: Maximal zulässige Strahlendosis bei großvolumiger Bestrahlung.

Organ	≤ 20 Vol %	≤ 30 Vol %	≤ 50 Vol %
Lunge	≥ 50 Gy	≥ 40 Gy	≥ 15 Gy
Niere	≥ 50 Gy	≥ 25 Gy	≥ 15 Gy
Leber	≥ 60 Gy	≥ 40 Gy	≥ 25 Gy
Speicheldrüse	≥ 50 Gy	≥ 35 Gy	≥ 30 Gy
Enddarm	≥ 60 Gy	≥ 55 Gy	≥ 50 Gy
Harnblase	≥ 70 Gy	≥ 65 Gy	≥ 55 Gy

Tabelle 6.2: Beispiel für Dosis-Volumen-Constraints.

Der gegebene Fall nach Abbildung 6.1 weist einen Tumor auf, der sich teilweise mit der rechten Lunge überschneidet.

6.2.1 Planung mit MIPART

Die Dosis für das PTV soll zwischen 70 und 80 Gy betragen. Das Rückenmark (Myelon) macht den Fall zusätzlich problematisch, da dies nach Definition eine serielle Struktur mit maximal zulässiger Dosis von 47 Gy ist. Allerdings ist das Rückenmark weit genug entfernt, so dass es nicht als sehr kritische Struktur charakterisiert werden muss. Das ebenfalls im Beispiel vorhandene Boostvolumen wird wegen Schwierigkeiten der Implementierung nicht berücksichtigt. Aufgrund der speziellen Lage des PTVs kann auf die Eliminierung von Dosispitzen verzichtet werden, da die benachbarten großvolumigen Risikostrukturen bereits ohnehin für eine Begrenzung der Strahlgewichte sorgen². Die MIPART-Planung sieht bei diesem Fall zwei Parameterisierungen vor: Neben einer einfachen Parameterwahl mit fester unterer und oberer Dosissschranke für das Planungsvolumen sowie zu optimierenden Oberschranken für alle kritischen Strukturen (siehe gestrichelte Kurven im DVH Abbildung 6.2, Fall (b)), wurden speziell für diese Konfiguration die einzuhaltenden Dosisvorgaben nach Tabelle 6.3 als Parameter realisiert, um die strahlenempfindlichen Organe bestmöglich zu schonen (siehe DVH Abbildung 6.2, Fall (a)): Wegen

²Die Angaben sind [49] entnommen.

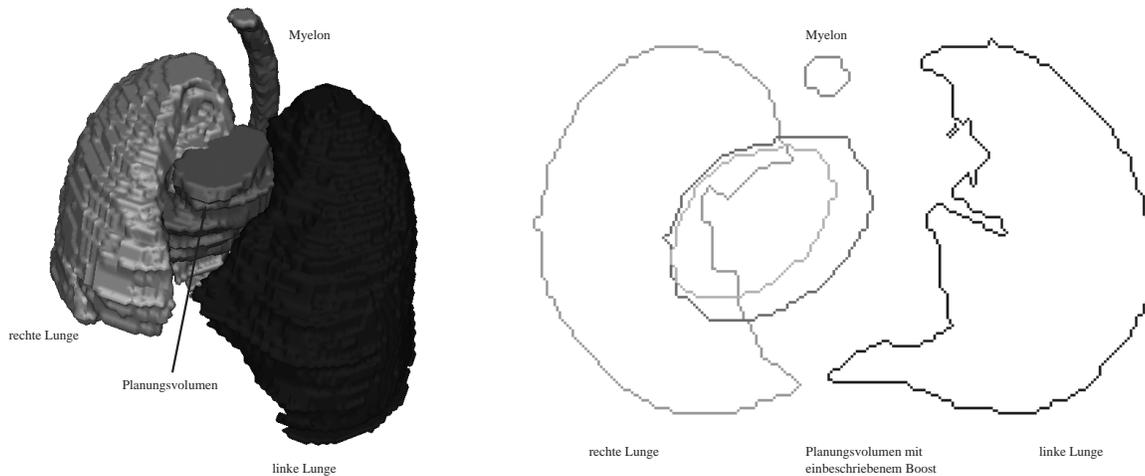


Abbildung 6.1: Lungentumor: Beispiel in 3D-Ansicht (links) und ausgewählter CT-Schicht (rechts).

Organ	min. Dosis	max. Dosis	(Vol %, Dosis)	(Vol %, Dosis)
PTV	70 Gy	80 Gy		
Myelon	0 Gy	47 Gy		
linke Lunge	0 Gy	opt!	(20%, opt!)	(50%, opt!)
rechte Lunge	0 Gy	opt!	(10%, opt!)	(50%, opt!)

Tabelle 6.3: Lungentumor: Spezielle Dosisvorgaben für MIPART

der Nachbarschaft von PTV und Rückenmark gelingt es bei Verwendung von optimierenden Volumen-Constraints für die beiden Lungenflügel nicht, das Myelon bei eingeschalteter Dosisminimierung unter der zulässigen Dosis von 47 Gy zu halten. Folglich muss in diesem Fall dafür eine feste Dosisgrenze gesetzt werden, was bei einfacher Minimierung aller Risikostrukturen nicht notwendig ist.

Die resultierende Dosisverteilung nach Abbildung 6.2 verdient noch einige Anmerkungen:

Zuerst fällt die volle Ausnutzung der gegebenen Schranken in Parameterisierung (a) für das Rückenmark auf. Im klinischen Einsatz wäre für das Rückenmark also gegebenenfalls zur Sicherheit eine zusätzliche Dosisminimierung notwendig. Weiterhin ist die Dosis der linken Lunge erwartungsgemäß unkritisch, während die rechte Lunge wegen der Überlappung mit dem PTV stärker belastet wird. Erst die Dosis-Volumen-Constraints der beiden Lungen sorgen für eine deutlich geringere Dosisbelastung im Gesamtvolumen dieser Strukturen, freilich auf Kosten vermehrter Dosis im Myelon. Im Experiment war ferner ersichtlich, dass eine *feste* niedrigere obere Dosisgrenze für die rechte Lunge schnell Unlösbarkeit zur Folge hatte. Das dargestellte Ergebnis (durchgezogene Kurven) stellt bereits einen guten Kompromiss aus vielen Forderungen dar. Durch geschicktes Kombinieren und Variieren von Dosis- oder Volumenparametern könnten durchaus Lösungen gefunden werden, die noch geeigneter für eine Strahlenbehandlung sind. Es ist jedoch unmittelbar klar, dass diese Wahl geeigneter Parameter hier die schwierigste Aufga-

benstellung darstellt.

Der benötigte Zeitbedarf für eine Optimierung mit festgelegten Parametern beträgt für den Lungentumorfall auf dem Testrechner 140 Sekunden. Davon entfallen jedoch nur 25 Sekunden auf den eigentlichen Optimierungsvorgang. Die vergleichsweise lange Vorverarbeitungszeit muss der JAVA-Implementierung angelastet werden. Das Abstimmen der Parameter macht jedoch je nach Geschick und Erfahrung des Benutzers einige Wiederholungen des gesamten Planungsprozesses erforderlich.

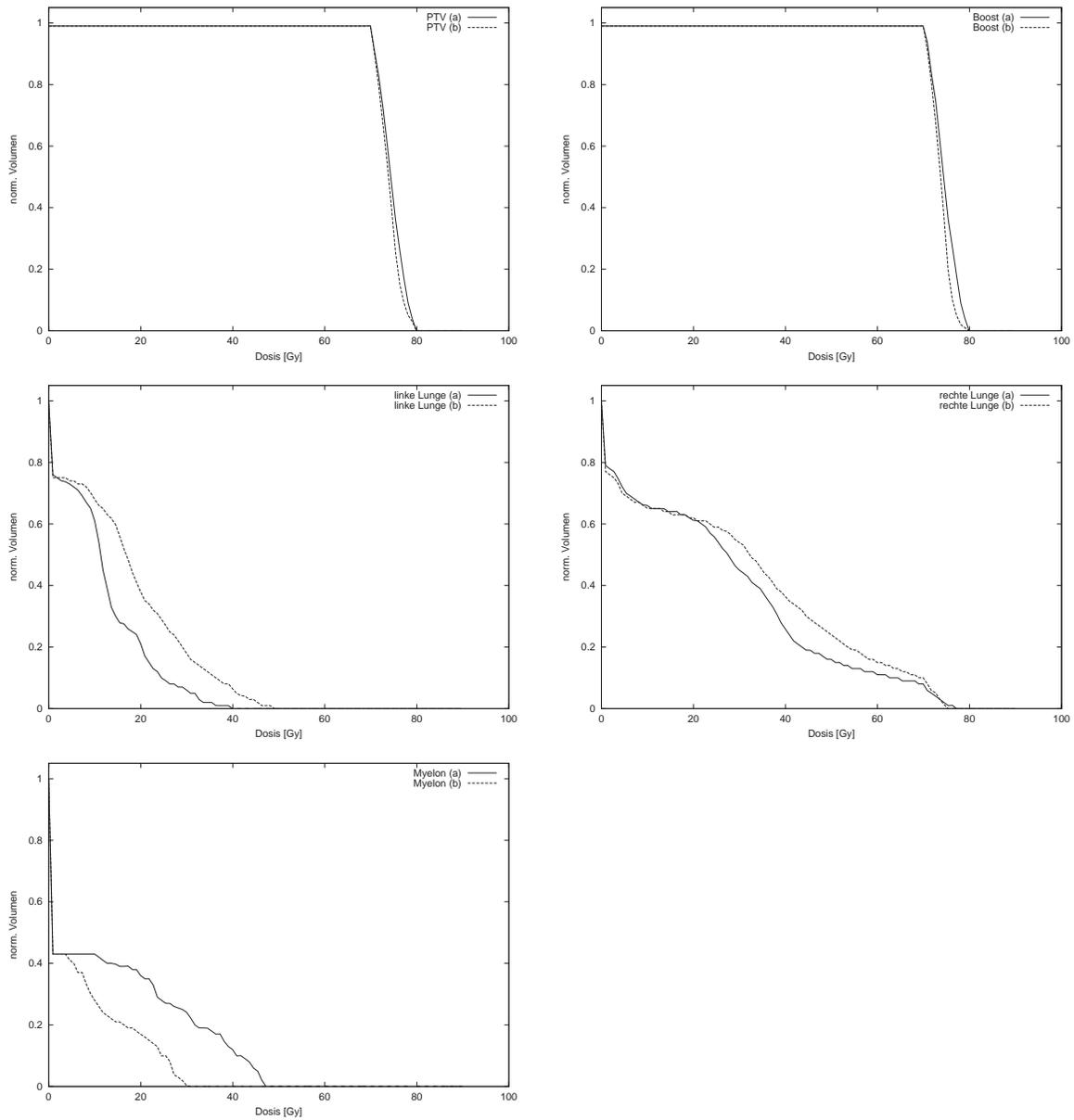


Abbildung 6.2: Lungentumor: Vergleich der DVH-Kurven von MIPART: (a) Ergebnis mit Dosis-Volumen-Constraints (b) Ergebnis mit optimierten oberen Dosisschranken.

6.2.2 Planung mit MIPART EQ

Tabelle 6.4 stellt die Referenz-Parameterisierung der Lungentumor-Planung vor.

Organ	Typ	Priorität	Architektur
Planungsvolumen	PTV	10	-
Boost	PTV	20	-
Myelon	OAR	5	ser
linke Lunge	OAR	1	(siehe Text)
rechte Lunge	OAR	1	(siehe Text)

Tabelle 6.4: Lungentumor: MIPART EQ-Parameter.

Strukturarchitektur Durch das Konzept der Virtualisierung von Strukturen ist es möglich, serielle und parallele Funktionsweisen von Strukturen zu modellieren (siehe Abschnitt 2.2.1). In diesem Fall werden die beiden Lungenflügel nacheinander

- a) als serielle Risikostruktur (entspricht der Referenz-Parameterisierung), sowie
- b) als parallele kritische Strukturen

modelliert. In beiden Fällen wird das Rückenmark als serielle Struktur behandelt. Es ergeben sich die folgenden Dosisverteilungen im DVH nach Abbildung 6.3. Erwartungsgemäß liegt das Dosismaximum der parallel definierten Strukturen (gestrichelten Kurven) jeweils höher (wg. Mittelungseigenschaft der parallelen Strukturoptimierung). Im Fall der als serielle Strukturen definierten Lungen erhält dagegen mehr Volumen niedrige Dosis und der Dosisabfall für das Gesamtvolumen erfolgt schneller. Die Dosiswerte aller anderen Strukturen unterscheiden sich nicht oder nur geringfügig.

Interessant ist dabei auch die in beiden Fällen benötigte Rechenzeit: Der Fall mit seriellen Strukturdefinitionen benötigt insgesamt 152 Sekunden (inkl. 110 Sekunden Vorverarbeitung, also Aufbau der LP-Matrix). Bei parallel definierten Lungen reduziert sich diese Zeit auf 80 Sekunden (inkl. 14 Sekunden Vorverarbeitung). Weitere Beispiele zeigen ähnliche Werte, so dass man davon ausgehen kann, dass vor allem die Zeit der Vorverarbeitung durch parallele Strukturen herabgesetzt werden kann.

Dadurch ergeben sich für die Praxis zwei Anwendungsmöglichkeiten für parallele Strukturen:

- Anwendung für großvolumige Strukturen, oder für Strukturen, die bei einer Bestrahlung relativ unkritisch sind. Hier dient die Charakterisierung „parallele Struktur“ hauptsächlich zur Abkürzung des Rechenprozesses, als Nebeneffekt können hieraus vergleichsweise homogenere Fluenzmatrizen resultieren.

- Einsatz für explizit der Funktion nach parallelen Strukturen, bei denen tatsächlich nur wenig Volumen bestrahlt werden darf, die Maximaldosis aber unkritisch ist.

Prioritäten Eine Variation der Priorität des Planungsvolumens ($a = 10$, $b = 100$, $c = 5$) und gleichzeitig der Booststruktur ($a = 20$, $b = 200$, $c = 10$) hat deutliche Auswirkungen auf die Planqualität. Um den notwendigen Dosisabfall zu unterstützen wurde hierbei die Boostpriorität stets um Faktor zwei höher als die Priorität für das PTV gewählt. Es ergeben sich die Dosisverteilungen nach Abbildung 6.4.

Behandlung der Booststruktur Gemäß medizinischer Praxis sind zur Heilung von Lungentumoren mindestens 70 Gy notwendig. Durch die bei MIPART EQ mögliche abschließende Skalierung wurden die DVH-Kurven so korrigiert, dass zumindest der Boost diese erforderliche Mindestdosis erhält. MIPART EQ bietet jedoch auch explizit den Typ Boost an, der 125 Prozent Dosis als Sollwert definiert. Es ergeben sich im Vergleich der beiden Modellierungen

- a) Boost als Planungsvolumen (Referenz-Parameterisierung), sowie
- b) Boost als Boostvolumen

die Dosisverteilungen nach Abbildung 6.5. Da die Dosisverteilungen aller Risikostrukturen dadurch nur wenig beeinflusst werden, sind die zugehörigen DVH-Kurven an dieser Stelle nicht aufgeführt. Lediglich für die nächstliegende rechte Lunge erhöht sich erwartungsgemäß das Dosismaximum. Damit stellt der Boosttyp eine wirksame Methode zur Dosiserhöhung dar.

Strahlhomogenität Eine Berücksichtigung der (Teil-) Strahlintensitäten in Bezug auf Gleichverteilung der Gewichtungen (Homogenität) vermindert unerwünschte Dosispitzen vor allem in Normalgewebe. Es ergeben sich im Vergleich von (a) nicht berücksichtigter zu (b) berücksichtigter Homogenität die Dosis-Volumen-Histogramme nach Abbildung 6.6. Erwartungsgemäß wirkt das Ziel einer gleichmäßigen Strahlverteilung kontraproduktiv zu einer geringen Dosisbelastung der Risikostrukturen. Die insgesamt bessere Dosisverteilung ohne dominierende Einzelstrahlen (siehe Isodosislينien nach Abbildung 6.7 sowie ausgeglichenerere Fluenzmatrizen (Abbildung 6.8 bzw. 6.9) rechtfertigen dies jedoch in diesem Fall. Im Beispiel wurde der Parameter so gewählt, dass eine hinreichende Verbesserung der Homogenität auftrat, jedoch begrenzte Risikostrukturen (z.B. Myelon) noch deutlich geschont werden konnten.

Optimierung der Strahlrichtungen Eine Optimierung der Strahlrichtungen erbrachte beim Lungentumor keine signifikanten Verbesserungen. Je nach Anzahl der Strahlen zu Beginn der Auswahl und Optimierungsstrategie (siehe Abschnitt 5.7) ergab sich bei unterschiedlichen Risikostrukturen nur eine leicht unterschiedliche Dosisverteilung.

Ein plausibler Grund dafür ist die Lage des Planungsvolumens innerhalb einer Lunge, die dadurch von jedem Strahl getroffen werden muss und daher wenig Optimierungspotential für die Strahlenrichtungen gegeben ist.

Auf die vergleichende Darstellung der Dosisverteilungen ohne bzw. mit Strahlrichtungsoptimierung wurde an dieser Stelle verzichtet.

6.2.3 Vergleich der Planungsqualität

Im inversen Planungssystem MIPART werden zum einen (MIPART a) feste Grenzen für das PTV, variable obere Dosisgrenze für alle OAR-Strukturen gesetzt (siehe auch Abschnitt 6.2.1).

Die zweite Einstellung (MIPART b) erweitert die Eingabe durch Dosis-Volumen-Constraints für beide Lungen (Parameter nach Tabelle 6.3), sowie eine feste obere Dosisgrenze für das Myelon.

Die Einstellungen beider Dosisverteilungen sind Tabelle 6.4 zu entnehmen. Der einzige Unterschied von den MIPART EQ-Kurven (a) und (b) besteht aus der bei (b) hinzugenommenen Homogenitätskorrektur (Programmparameter 0.1), da Fall (a) nach Abbildung 6.7 ansonsten recht ungünstige Dosisspitzen zeigt. Anhand der einzelnen Dosis-Volumen-Diagramme nach Abbildung 6.10 wird deutlich, dass die Planqualitäten nicht einfach zu bewerten sind. Tabelle 6.5 bietet einen Überblick über die verschiedenen erreichten Planqualitäten. Dort bezeichnet (+) bzw. (o) eine für eine Bestrahlung (optimal) geeignete Dosisverteilung, (-) dagegen deutet auf vergleichsweise schlechtere Ergebnisse hin, eine Patientenbestrahlung wäre hiermit kritisch. Die genauere strukturspezifische Analyse ergibt:

Organ	MIPART a	MIPART b	MIPART EQ a	MIPART EQ b
PTV	+	+	o	(siehe Text)
Boost	+	+	+	+
linke Lunge	-	o	o	o
rechte Lunge	-	o	+	o
Myelon	+	o	+	+
Dosisspitzen	+	o	-	+
einfache Eingabe	+	-	+	+

Tabelle 6.5: Lungentumor: Vergleich der Planqualität.

- PTV: MIPART-Pläne erfüllen die wichtige untere Dosisgrenze von 70 Gy als auch die obere 80 Gy-Schranke erwartungsgemäß exakt. Die MIPART EQ-Resultate zeigen hier beide eine deutliche Unterdosierung (vor allem MIPART EQ b), was jedoch wegen der guten Boosterergebnisse in Kauf genommen wird.

- Boost: Bei MIPART-Plänen unterscheidet sich die Dosisverteilung im PTV und Boost kaum und erfüllen daher die gesetzten Schranken. Die MIPART EQ-Pläne zeigen einen ähnlichen Kurvenverlauf. Eine leichte Unterdosierung von ca. 3% des Boostvolumens wird in diesem Fall in Berücksichtigung der generell differentiellen Dosisverteilung akzeptiert. Alternativ könnte eine abschließende höhere Skalierung diese Unterdosierung auch noch beseitigen, die Dosis würde dann insgesamt für alle Strukturen leicht ansteigen.
- Linke Lunge / Rechte Lunge: Die MIPART-Kurve mit nur einfach optimierten OAR-Schranken verursacht deutlich mehr Volumendosis als die MIPART-Kurve mit den Dosis-Volumen-Constraints und die beiden MIPART EQ-Kurven. Die voxelweise Minimierung der Abweichungen bei MIPART EQ generiert also mindestens qualitativ gleiche Ergebnisse wie das Verfahren mit Dosis-Volumen-Constraints.
- Myelon: Interessanterweise verhält sich die Qualität der beiden Dosisverteilungen des Myelons unter MIPART entgegengesetzt zur Dosisverteilung der beiden Lungen, d.h. nur bei aktivierten Dosis-Volumen-Constraints wird die zulässige Höchstdosis des Myelons erreicht. Die Volumendosis der beiden MIPART EQ-Einstellungen liegt jeweils deutlich darunter.

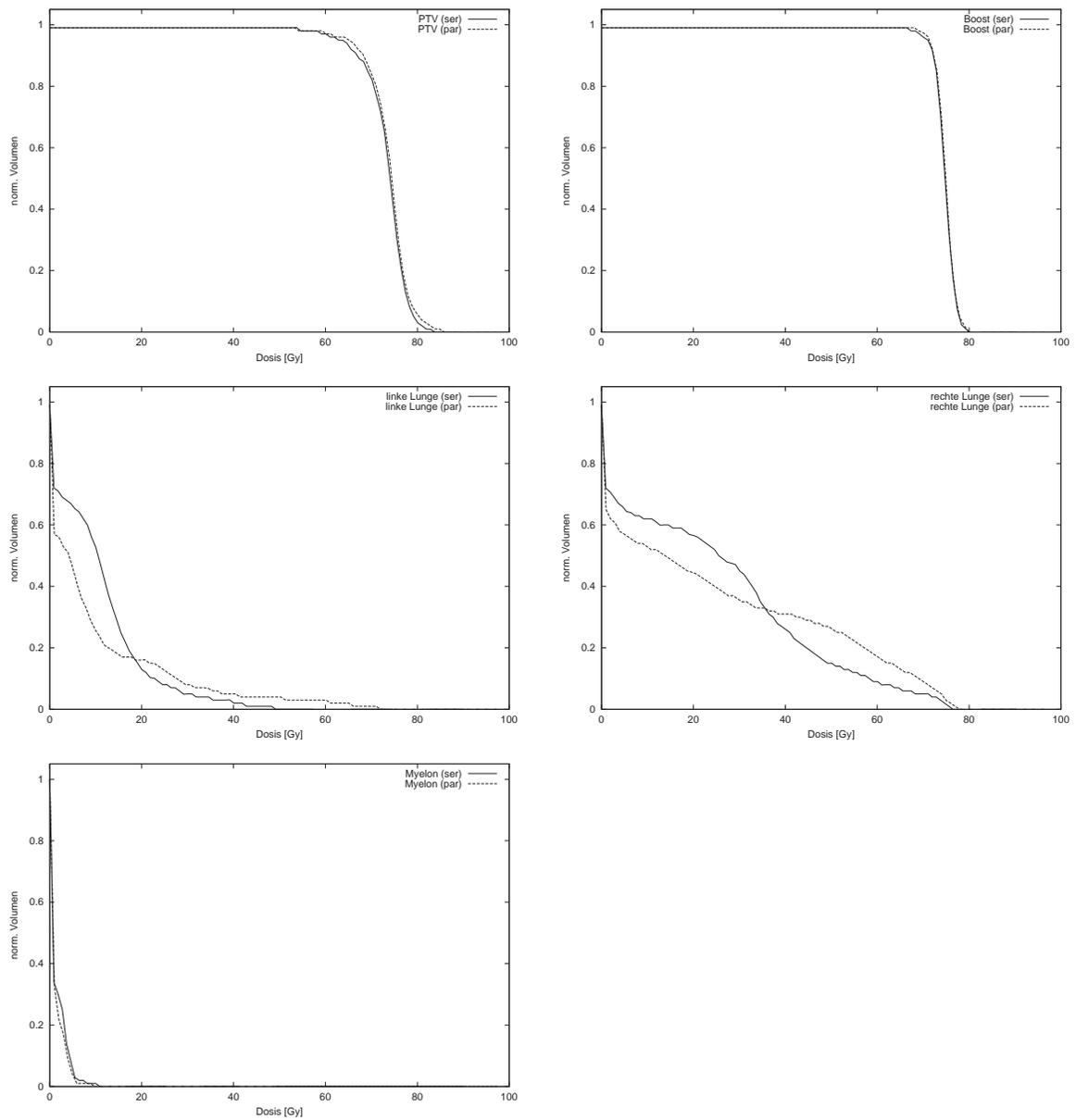


Abbildung 6.3: Lungentumor: Vergleich der DVH-Kurven bei serieller / paralleler Architektur der Lungen.

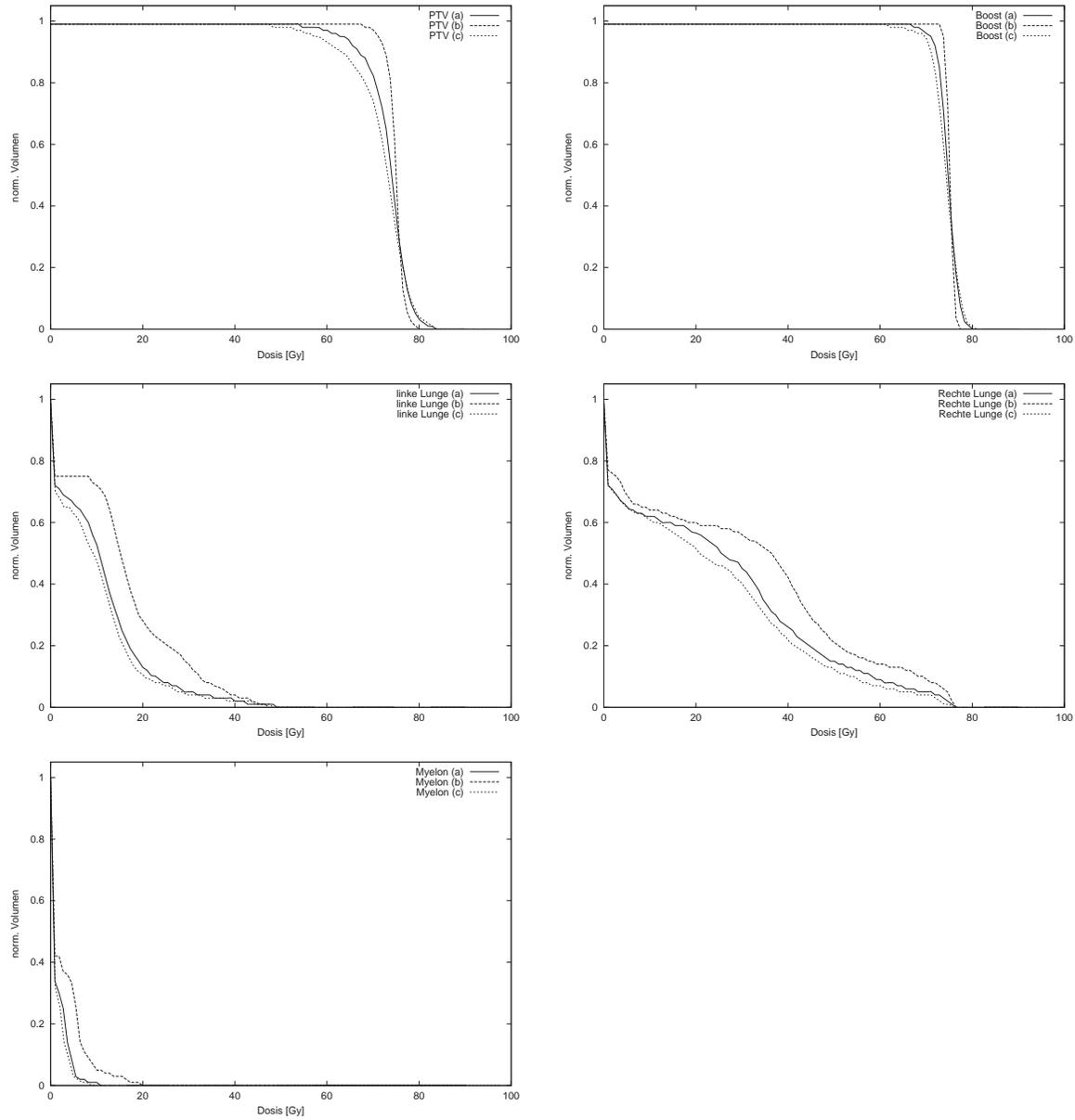


Abbildung 6.4: Lungentumor: Vergleich der DVH-Kurven mit unterschiedlicher Priorität von PTV und Boost.

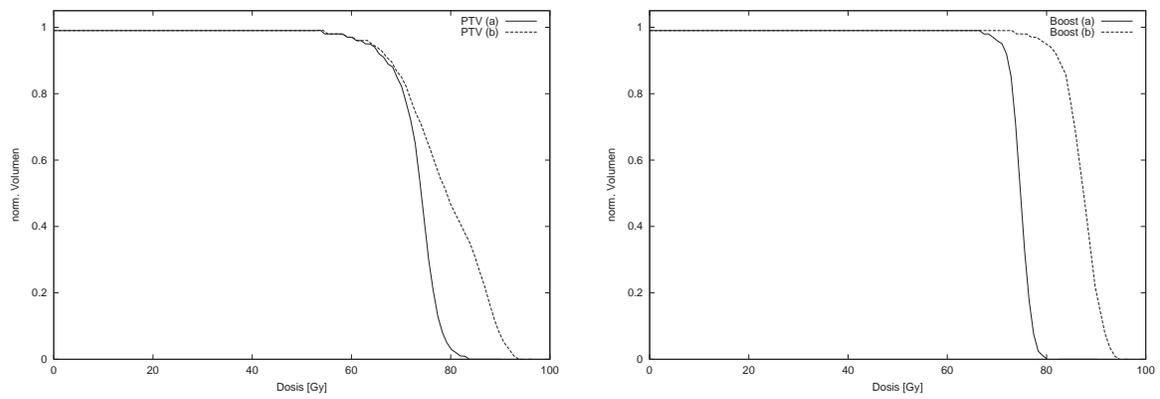


Abbildung 6.5: Lungentumor: Vergleich der DVH-Kurven mit Booststruktur als PTV (a) oder Boost (b).

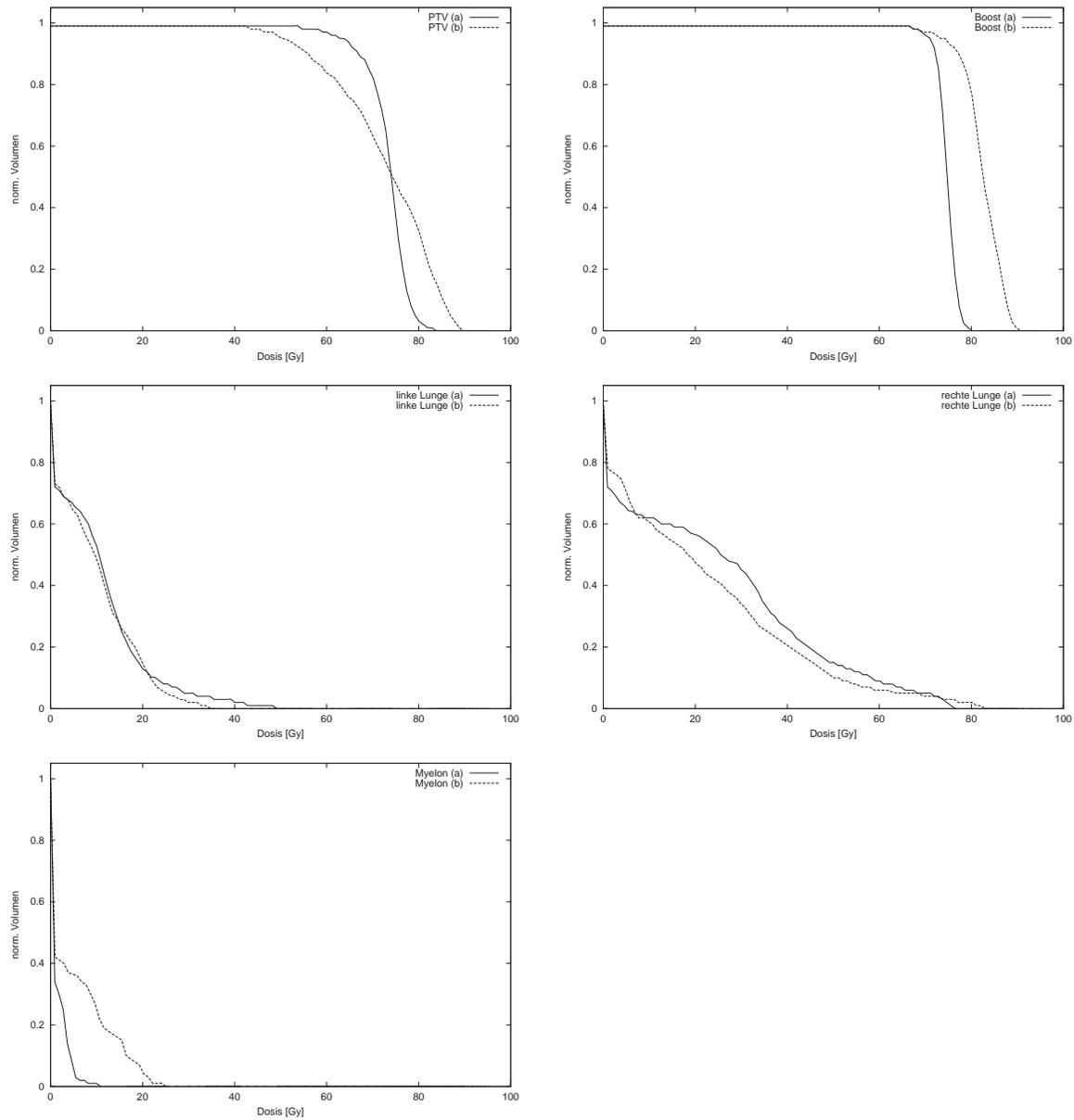


Abbildung 6.6: Lungentumor: Vergleich der DVH-Kurven mit (a) nicht berücksichtigter, bzw. (b) berücksichtigter Teilstrahlenhomogenität.

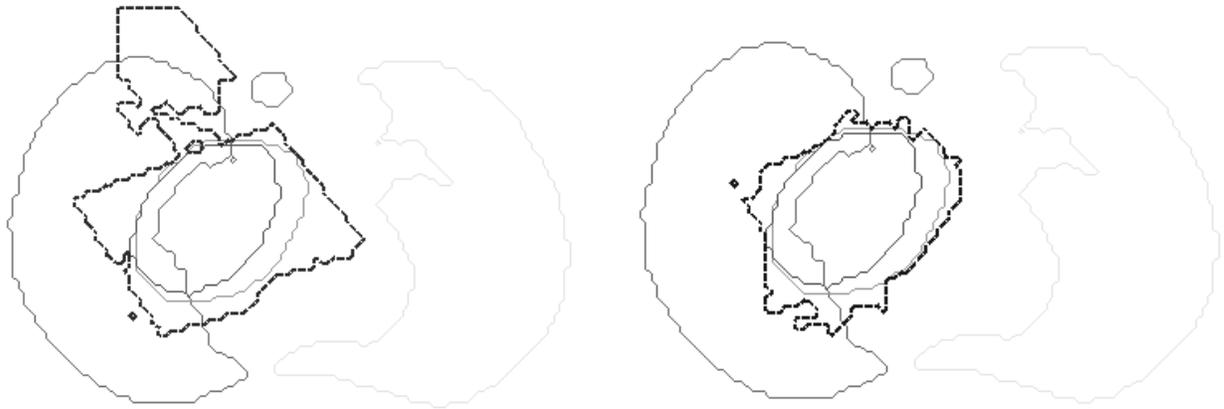


Abbildung 6.7: Lungentumor: Vergleich korrespondierender 80%-Isodosislinien (dunkel gestrichelt) bei unberücksichtigter Teilstrahlhomogenität (links) und berücksichtigter Teilstrahlhomogenität (rechts).

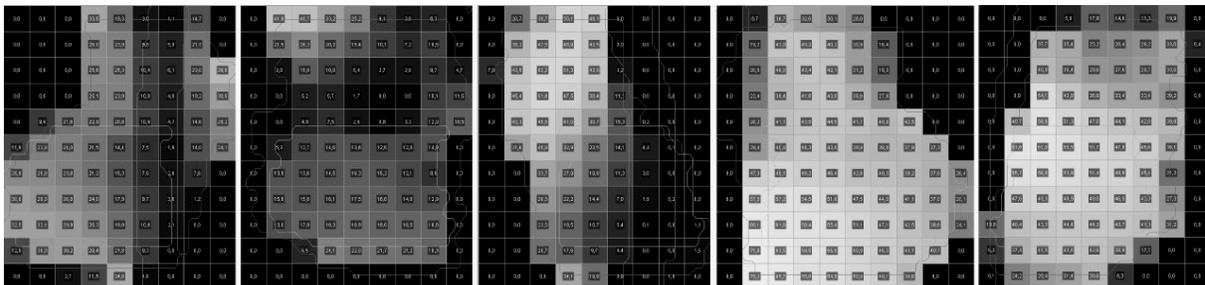


Abbildung 6.8: Lungentumor: Fluenzmatrizen ohne berücksichtigter Teilstrahlhomogenität.

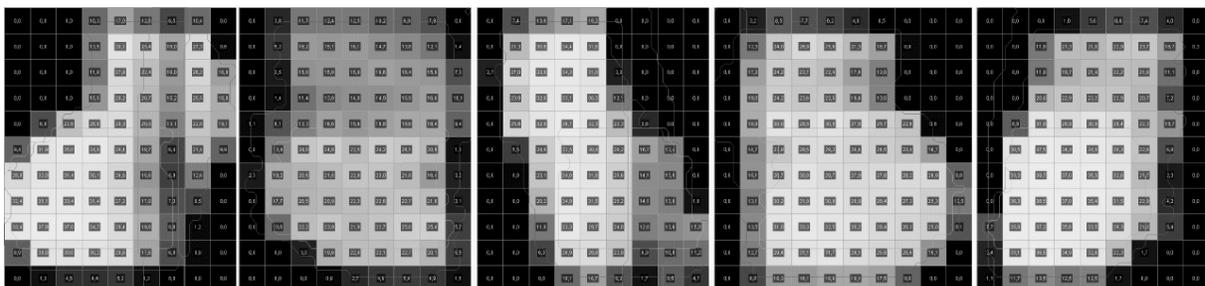


Abbildung 6.9: Lungentumor: Fluenzmatrizen mit berücksichtigter Teilstrahlhomogenität.

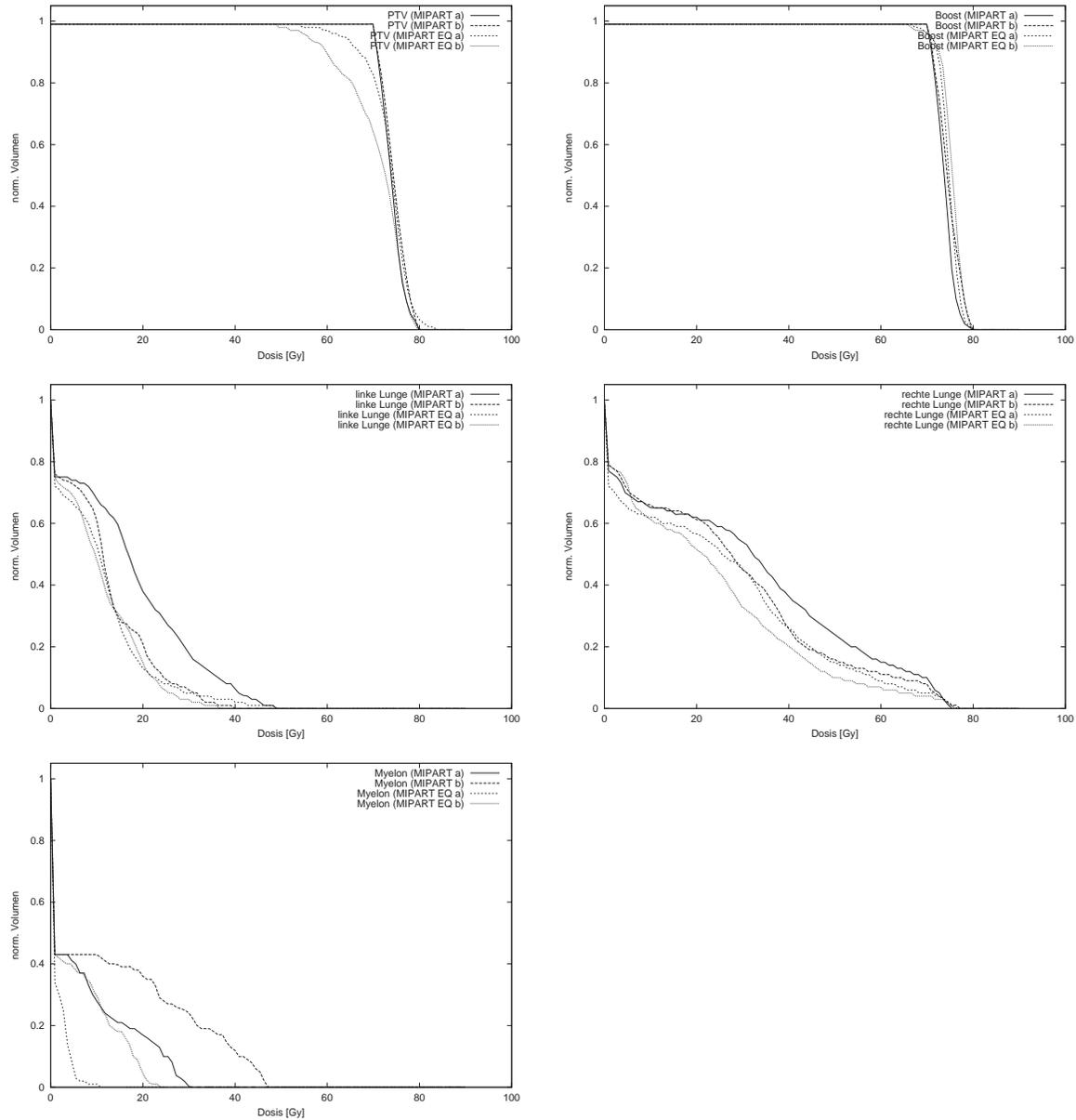


Abbildung 6.10: Lungentumor: Vergleich der DVH-Kurven von MIPART und MIPART EQ: Parameter siehe Text.

6.3 Fallbeispiel - Bauchspeicheldrüsentumor (Pankreas)

Zur Heilung von Tumoren der Bauchspeicheldrüse ist eine (im Vergleich zu anderen Tumorindikationen) recht geringe Dosis von mindestens 54 Gy zu applizieren, dadurch sind die umgebenden Risikostrukturen ebenfalls mit einer geringeren Dosis zu belasten. Der Tumor soll durch die Bestrahlung eine Rückbildung erfahren, ohne dass es zu Komplikationen wie Darmreizung oder Nierenversagen kommt.

Der vorliegende Fall nach Abbildung 6.11 ist jedoch mit seinem großen Planungsvolumen (Durchmesser ca. acht Zentimeter) in direkter Nähe zur linken Niere und zum Darm problematisch. Sollen zur Schonung daher Strahlen aus anderen Richtungen als Behandlungsstrahlen gewählt werden, so müssen insbesondere auch die großvolumige Leber, sowie das Rückenmark (Myelon) und die rechte Niere berücksichtigt werden. Im Gegensatz zum Lungentumor ist hier kein Boostvolumen vorhanden.

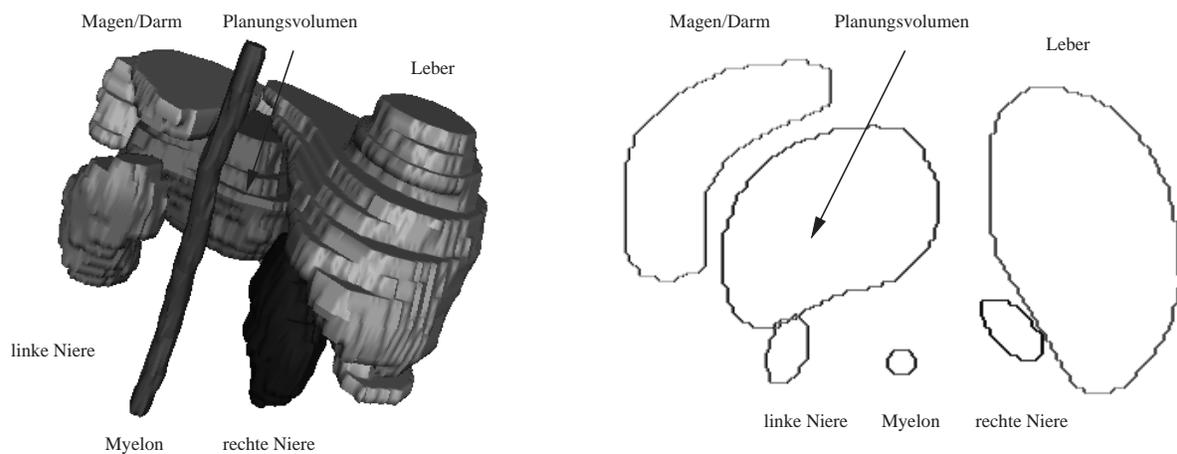


Abbildung 6.11: Pankreastumor: Beispiel in 3D-Ansicht (links) und ausgewählter CT-Schicht (rechts).

6.3.1 Planung mit MIPART

Für die spezielle Geometrie des vorgestellten Falles werden weiterhin folgende einzuhaltende Dosisvorgaben festgesetzt (siehe Tabelle 6.6).

Im direkten Vergleich unterschiedlicher Parameterbelegungen im MIPART-System zeigt sich, dass bereits durch Angabe von Minimal- und Maximaldosis eine unkritische Dosisverteilung zu erreichen ist, die schon alle gegebenen Dosis-Volumen-Constraints erfüllt (siehe Dosis-Volumen-Histogramm in Abbildung 6.12).

Eine Angabe von Dosis-Volumen-Constraints führt nur in Teilbereichen zu einer geringfügig niedrigeren Dosisbelastung der angegebenen Risikostrukturen. Andere Teilvolumina werden damit sogar höherer Dosis ausgesetzt.

Weiterhin ist zu beachten, dass das geforderte Dosisintervall des Planungsvolumens mit hoher Wahrscheinlichkeit nur deswegen erfüllbar ist, da im zum Einsatz kommenden Dosismodell Inhomogenitäten

Organ	min. Dosis	max. Dosis	(Vol %, Dosis)	(Vol %, Dosis)
PTV	54 Gy	70 Gy		
Myelon	0 Gy	47 Gy		
linke Niere	0 Gy	55 Gy	(10%, 45 Gy)	(30%, 25 Gy)
rechte Niere	0 Gy	55 Gy	(10%, 45 Gy)	(30%, 25 Gy)
Leber	0 Gy	60 Gy	(10%, 45 Gy)	(30%, 30 Gy)
Magen / Darm	0 Gy	55 Gy	(5%, 50 Gy)	(20%, 45 Gy)

Tabelle 6.6: Pankreastumor: Spezielle Dosisvorgaben für MIPART.

und Streustrahlung nicht genügend berücksichtigt werden. Bei Einsatz präziserer Verfahren wird dieser Kurvenverlauf deutlich „verschliffen“ erwartet.

Im vorliegenden Fall ist - durch die überlappungsfreie Geometrie, sowie durch die zulässigen Höchstdosiswerte bedingt - die geeignete Wahl der Parameter für einen Bestrahlungsplan einfach. Aus diesem Grund kann die gesamte Planerstellung schnell erfolgen, die Rechenzeit beträgt auf dem Testrechner für eine Konfiguration 70 Sekunden, davon entfiel nur knapp die Hälfte auf den Optimierungsprozess.

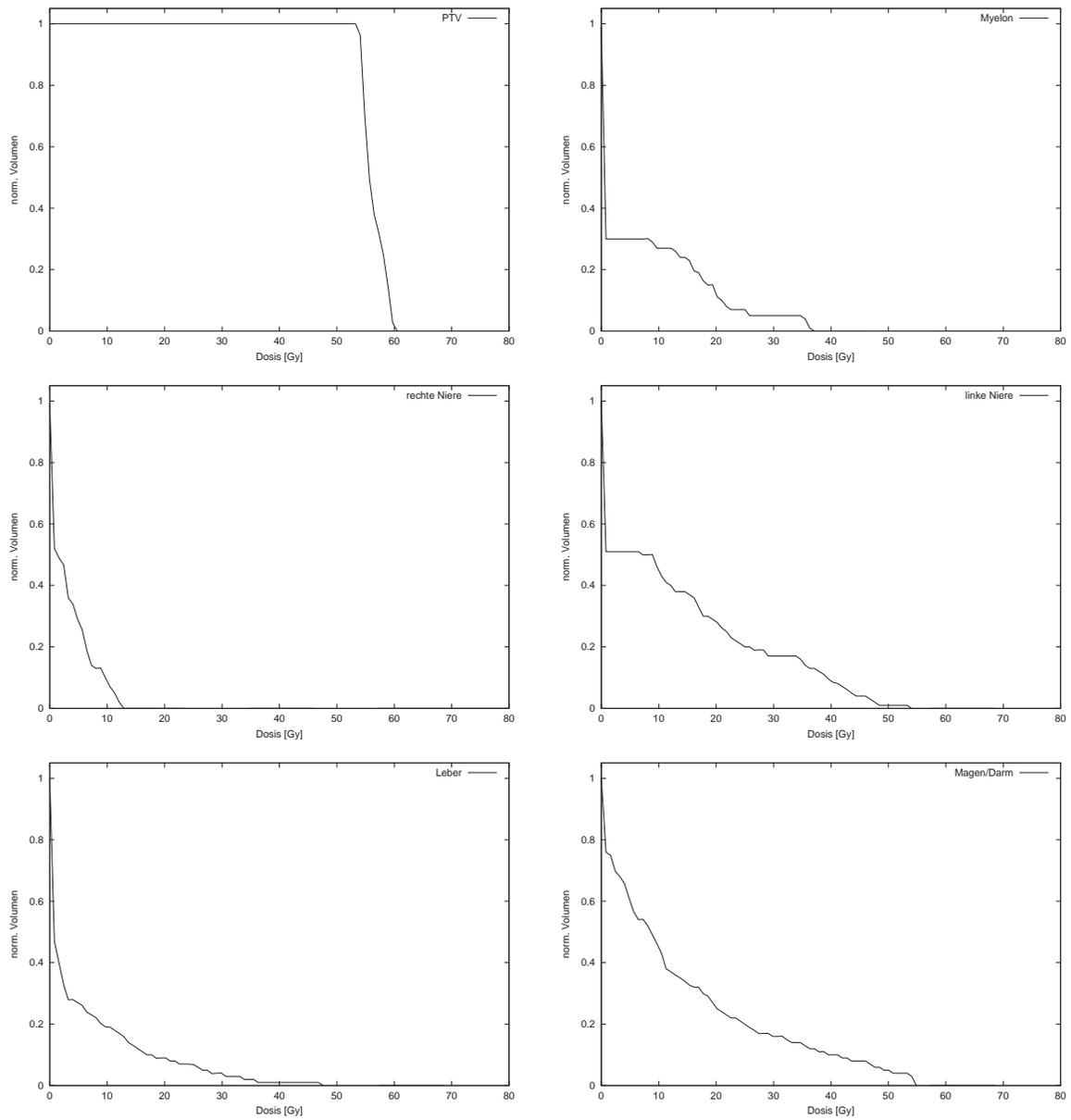


Abbildung 6.12: Pankreastumor: DVH-Kurven nach MIPART.

6.3.2 Planung mit MIPART EQ

Eine Referenz-Parameterisierung für den Pankreastumor zeigt Tabelle 6.7. Aufgrund der Nähe des Planungsvolumens zum Magen / Darm und zur linken Niere wird für das Planungsvolumen hohe Priorität eingestellt (10:1). Entgegen der organischen Funktion erhalten die Nieren und die Leber serielle Architektur, siehe hierzu den folgenden Abschnitt „Strukturarchitektur“.

Organ	Typ	Priorität	Architektur
Planungsvolumen	PTV	10	-
Linke Niere	OAR	1	ser
Rechte Niere	OAR	1	ser
Leber	OAR	1	ser
Magen / Darm	OAR	1	ser

Tabelle 6.7: Pankreastumor: MIPART EQ-Parameter.

Strukturarchitektur Entgegen dem ersten vorgestellten Fall erzeugt MIPART EQ bei aktivierter paralleler Architektur (DVH-Kurven nach (b)) für Leber, Darm und Nieren deutlich schlechtere Dosisverteilungen als bei herkömmlicher (serieller) Optimierung. Besonders die beiden großvolumigen Organe, Leber und Darm, erhalten dann Dosispitzen bis zu 100 Gy, also deutlich mehr, als das Dosismaximum im Planungsvolumen, was ein Hinweis auf einzelne, unerwünschte Teilstrahlen mit hoher Intensität ist, die die jeweilige Risikostruktur durchstrahlen. Daher sind in diesem Falle Planungen nur mit seriellen Strukturen sinnvoll.

Homogenität Selbst die Parameter bei ausschließlich seriellen Risikostrukturen (und noch ausgeprägter bei parallelen Strukturen) erzeugen ungünstige Dosisverteilungen im unsegmentierten Normalgewebe, was durch die Analyse der Isodosislinien nachgewiesen werden kann (siehe Abbildung 6.7 links). Im Vergleich schmiegt sich die 90%-Isodosislinie bei Berücksichtigung der Strahlhomogenität (Parameter 0.2) weitgehend an das PTV an (siehe Abbildung 6.14 rechts).

Wie bei konkurrierenden Zielen erwartet, geht mit einer Verbesserung der Dosisverteilung im Normalgewebe allerdings eine Verschlechterung der Dosisverteilung in den einzelnen Strukturen einher, was die zugehörigen DVH-Kurven eindrucksvoll demonstrieren (Abbildung 6.15: (a) ohne Berücksichtigung der Strahlhomogenität, (b) mit Berücksichtigung der Strahlhomogenität).

Priorität Zeigt im letzten Abschnitt die Dosisverteilung des Planungsvolumens bei Berücksichtigung der Strahlhomogenität zuviel Varianz, also eine zu hohe Abweichung der Dosis in Teilbereichen nach

oben und vor allem nach unten, so kann eine zusätzliche Erhöhung der Priorität Abhilfe schaffen (Abbildung 6.16: Priorität des Planungsvolumens zu übrigen Strukturen jeweils (a) 100:1 , (b) 10:1).

Strahlrichtungsoptimierung Beim Pankreasfall ergeben sich durch die Strahlrichtungsoptimierung nach Abschnitt 5.7.5.2 signifikante Verbesserungen der Dosisbelastung fast aller Risikostrukturen. Durch die solchermaßen modifizierten Strahlrichtungen von 18° , 108° , 144° , 180° und 198° erhält die rechte Niere fast keine Dosis; die Dosiskurven für die Leber und die Magen / Darm-Struktur liegen deutlich unterhalb der Referenz-Parameterisierung. Lediglich die linke Niere hat für einen geringen Volumenanteil ein (im Vergleich zur Strahlengleichverteilung) erhöhtes Dosismaximum. Die entsprechenden Dosis-Volumen-Histogramme sind in Abbildung 6.17 dargestellt. Kurve (a) zeigt die Dosisverteilung der Referenz-Parameterisierung und (b) die Dosisverteilung mit optimierten Strahlrichtungen.

Die trotzdem geringe Verbesserung ist durch die Lage der Risikostrukturen rund um das Planungsvolumen begründet. Somit trifft ein Strahl aus beliebiger Richtung mindestens eine Risikostruktur.

Durchgeführte Tests mit manuell ausgewählten Strahlrichtungen, oder Anwendung der beiden alternativen Algorithmen nach Abschnitt 5.7.5.1 oder 5.7.5.3 erbrachten kein besseres Ergebnis.

6.3.3 Vergleich der Planungsqualität

Im Fall des Pankreaspatienten und der vorgestellten Referenz-Parameterisierung ergeben sich für beide Planungssysteme medizinisch gleichwertige Dosisverteilungen, so dass an dieser Stelle auf einen expliziten Vergleich verzichtet wird. Auch die Rechenzeit lag bei den Referenz-Parameterisierungen jeweils bei etwas über einer Minute.

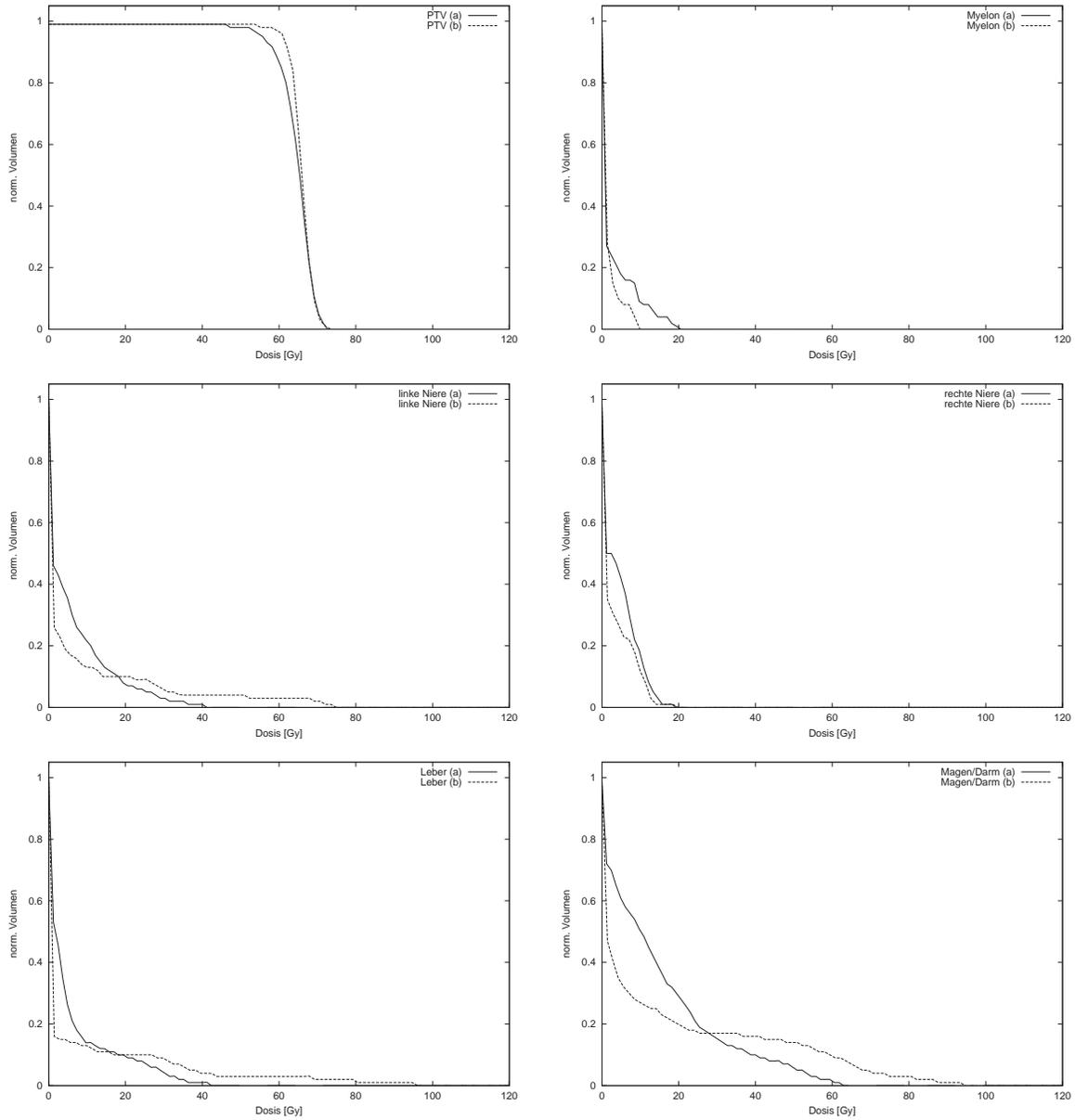


Abbildung 6.13: Pankreastumor: Vergleich der DVH-Kurven bei serieller / paralleler Architektur von Nieren, Leber und Darm.

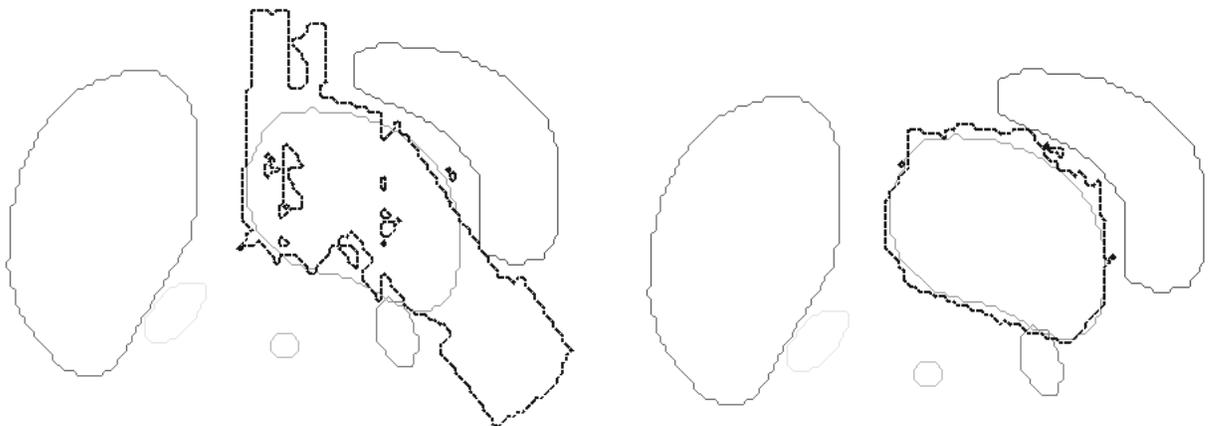


Abbildung 6.14: Pankreastumor: Vergleich korrespondierender 90%-Isodosenlinien (dunkel gestrichelt) bei unberücksichtigter Teilstrahlhomogenität (links) und berücksichtigter Teilstrahlhomogenität (rechts).

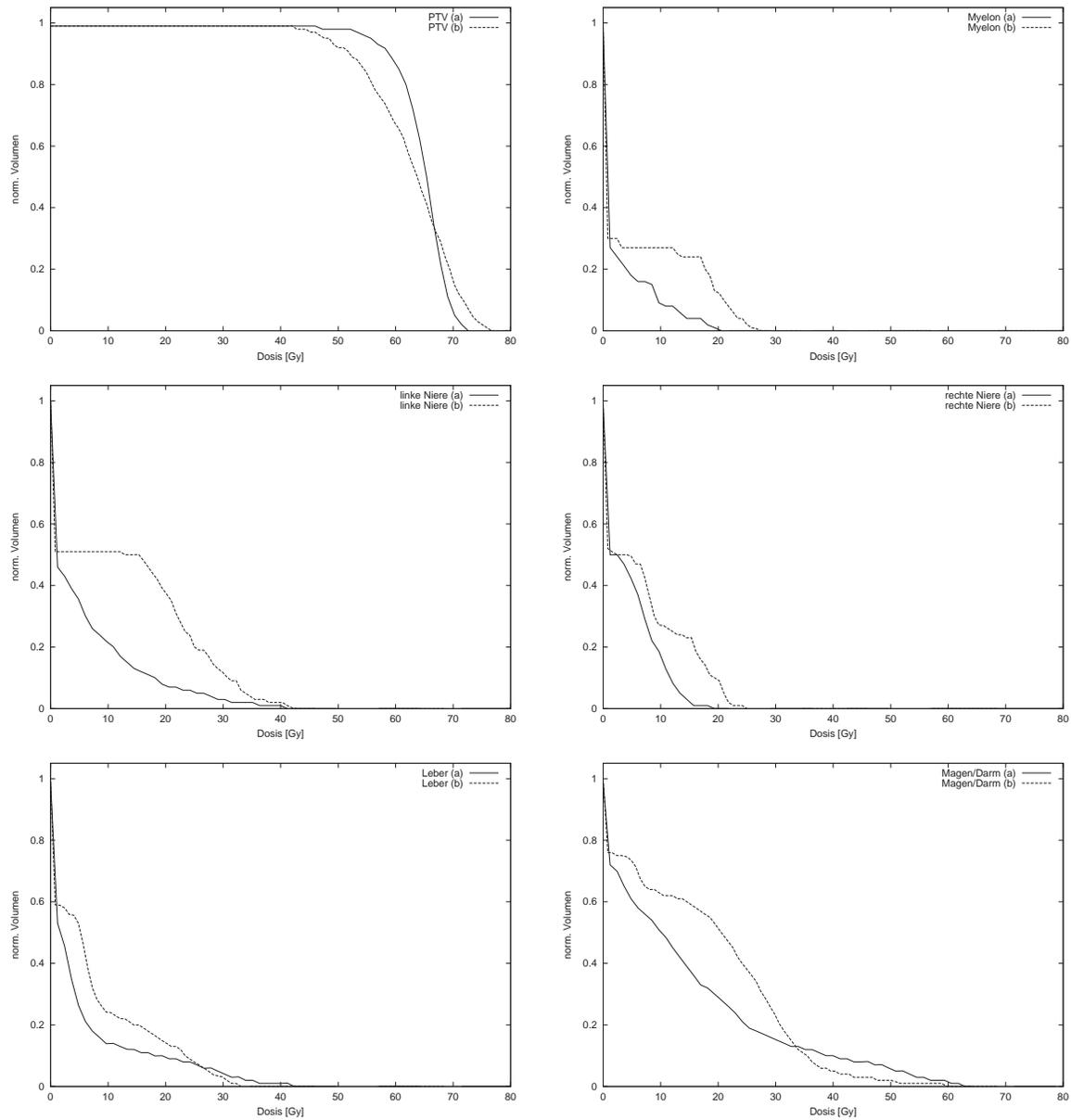


Abbildung 6.15: Pankreastumor: Vergleich der DVH-Kurven bei (a) unberücksichtigter, (b) berücksichtigter Teilstrahlenhomogenität.

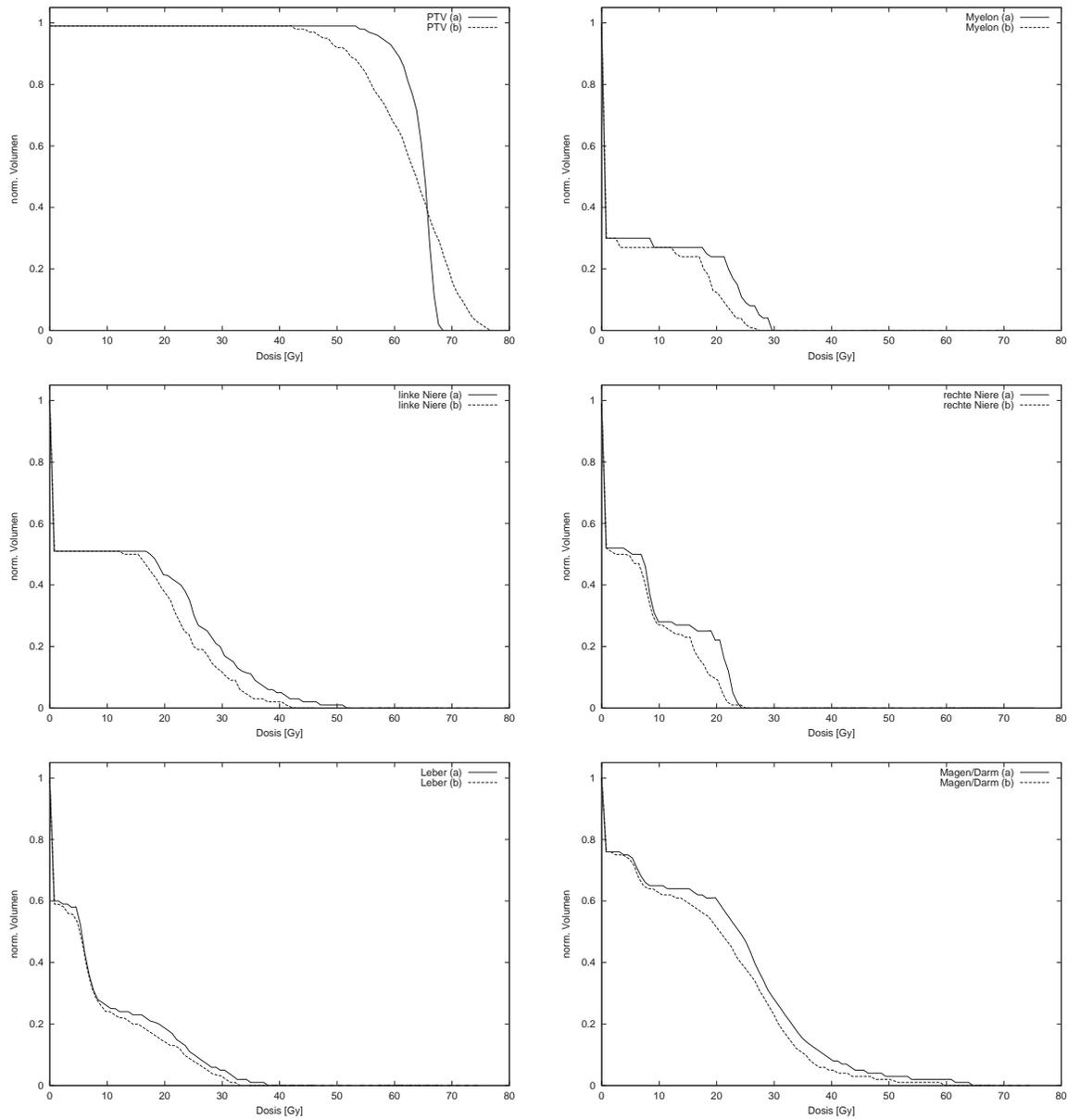


Abbildung 6.16: Pankreastumor: Vergleich der DVH-Kurven bei unterschiedlicher Priorisierung des PTVs.

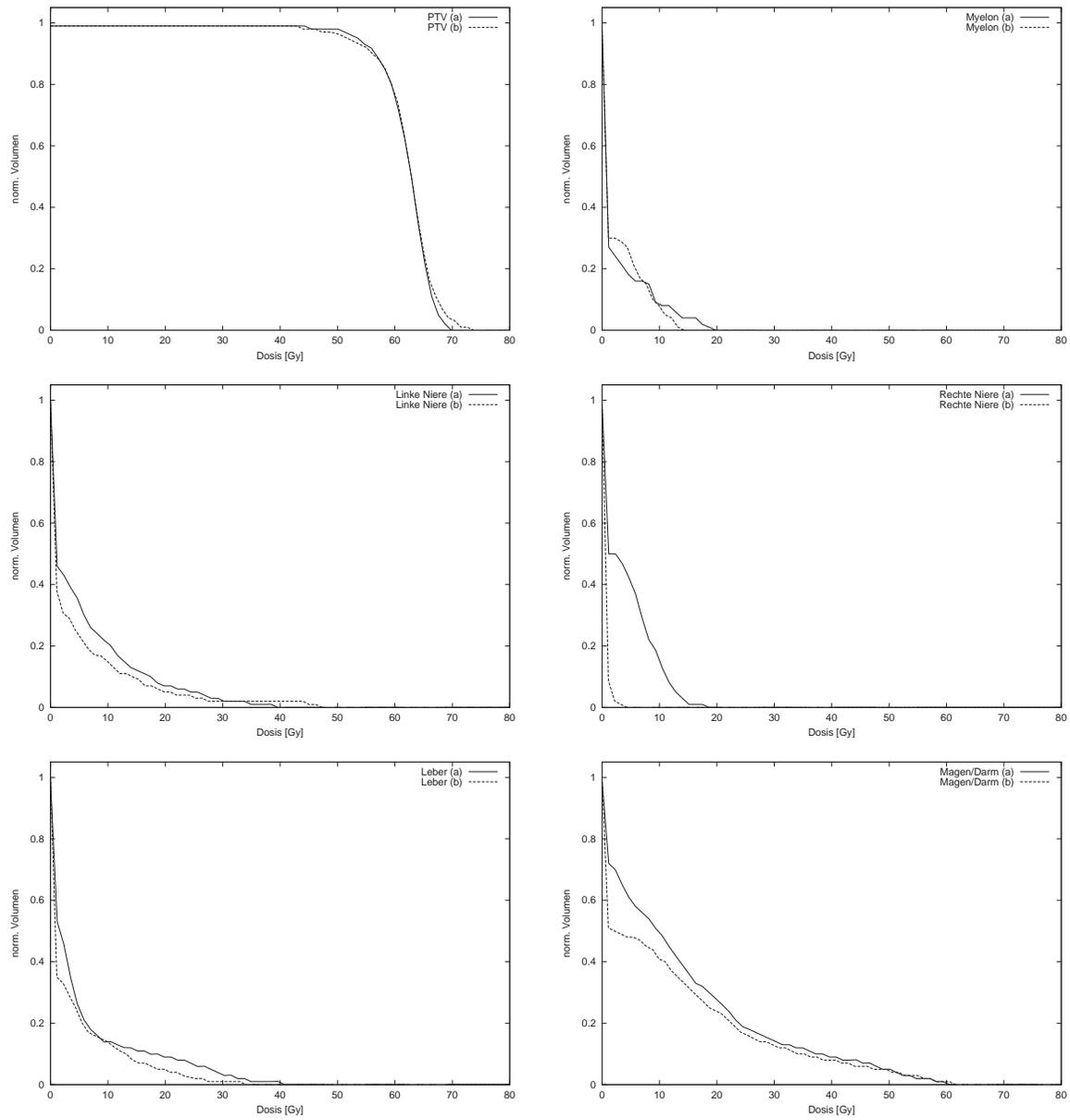


Abbildung 6.17: Pankreastumor: Vergleich der DVH-Kurven (a) ohne, (b) mit Strahlrichtungsoptimierung.

6.4 Fallbeispiel - Kopf-/Halstumor

Die Abbildung 6.18 zeigt einen weit fortgeschrittenen Tumor im Kopf-/Hals-Bereich inklusive Metastasen in den beidseitigen Halslymphknoten. Das ausgedehnte Planungsvolumen (42472 Voxel) mit den anliegenden Risikostrukturen, den beidseitig teils überlappenden Ohrspeicheldrüsen (Parotis), sowie dem Rückenmark (Myelon) macht eine Planung schwierig. Zusätzlich sind die beiden Augen als Risikostrukturen segmentiert.

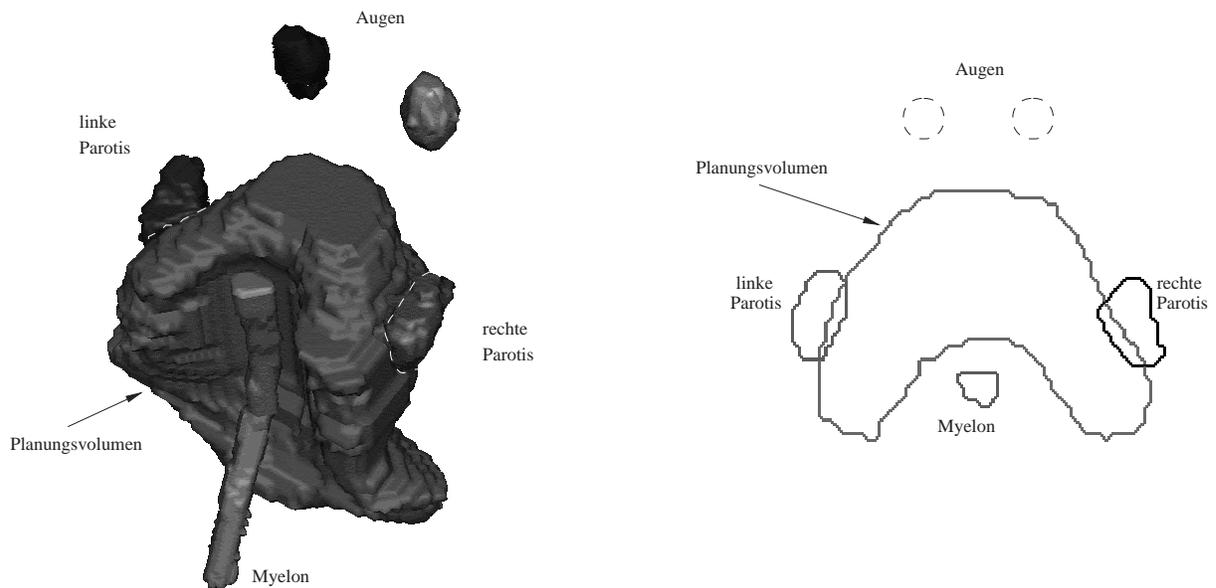


Abbildung 6.18: Kopf-/Halstumor: Beispiel in 3D-Ansicht (links) und ausgewählter CT-Schicht (rechts).

6.4.1 Planung mit MIPART

Nach einigen erfolglosen Planungsversuchen, d.h. die gewählte Parameterbelegung ergab keine Lösung, wurden die Eingaben aus der Publikation von M. Hilbig [49] (S. 126ff) für das MIPART-System übernommen (Es wird dabei vorausgesetzt, dass dieses Parameterset bereits geeignet gewählt war, um einen Vergleich der Planungsqualität zuzulassen):

So wird das Rückenmark als sehr kritische Struktur modelliert, mit unbedingt einzuhaltender Dosisgrenze. Die beiden Augen erhalten einfache Dosisobergrenzen. Für die anliegenden Speicheldrüsen werden entsprechend Tabelle 6.8 Dosis-Volumen-Constraints gesetzt. Die medizinische Forderung nach max. 40 Gy für 50 Volumenprozent für die rechte Parotis ergab Unlösbarkeit, weswegen dort stattdessen eine variable Grenze definiert wird. Das Planungsvolumen erhält (neben einem Dosis-Volumen-Constraint) wegen der naheliegenden sehr kritischen Struktur eine variable Minimaldosis.

Organ	Min. Dosis	Max. Dosis	(Vol. %, Dosis)
Planungsvolumen	opt!	70 Gy	(90%, 60 Gy)
Myelon	0 Gy	47 Gy	
Linkes Auge	0 Gy	45 Gy	
Rechtes Auge	0 Gy	45 Gy	
Linke Parotis	0 Gy	70 Gy	(50%, 40 Gy)
Rechte Parotis	0 Gy	70 Gy	(siehe Text)

Tabelle 6.8: Kopf-/Halstumor: Spezielle Dosisvorgaben für MIPART.

Die resultierende Dosisverteilung des mit MIPART erstellten Planes zeigen die Dosis-Volumen-Histogramme (siehe Abbildung 6.19) durch jeweils gestrichelte Kurven. Die reine Rechenzeit für einen lösba- ren Plan lag inklusive der Vorverarbeitung bei ca. 4, 5 Minuten. Zu berücksichtigen sind allerdings die in der Vorbereitung dazu aufgetretenen erfolglosen Planiterationen mit Unlösbarkeit oder nicht zufrieden- stellenden Dosisverteilungen.

6.4.2 Planung mit MIPART EQ

Im Vergleich zum MIPART-Plan können die Parameter bei der MIPART EQ-Planung „straight forward“ aufgestellt werden.

Organ	Typ	Priorität	Architektur
Planungsvolumen	PTV	10	-
Myelon	OAR	1	ser
Linkes Auge	OAR	1	ser
Rechtes Auge	OAR	1	ser
Linke Parotis	OAR	1	par
Rechte Parotis	OAR	1	par

Tabelle 6.9: Kopf-/Halstumor: MIPART EQ-Parameter.

Analog zur Tabelle 6.9 wird die Funktionsarchitektur aller Risikostrukturen definiert. Die Priorität des Planungsvolumens erhält im Vergleich zu den Risikostrukturen hohe Priorität (10:1). Mit diesen einfa- chen Parametern ergeben sich bereits im ersten Lösungsversuch die Dosis-Volumen-Histogramme nach Abbildung 6.19. Dabei wird durch das Konzept der Virtualisierung (siehe Abschnitt 5.5.2) eine konflikt- freie Abbildung von allen geforderten Dosiswerten in die LP-Matrix ermöglicht. Zusätzlich sorgt die Minimierung der voxelweisen Dosisabweichung (siehe Abschnitt 5.5.1) für eine Lösungsgarantie.

Der Aufbau der LP-Matrix ergibt bei 43.494 Zeilen und 89.097 Spalten effektiv 303.687 Non-Zero-

Elemente. Die gesamte Rechenzeit (Aufbau der LP-Matrix + Optimierung + Dosisrechnung) beträgt dabei ca. 12 Minuten (für eine Planung).

6.4.3 Vergleich der Planungsqualität

Die Dosis-Volumen-Histogramme nach Abbildung 6.19 zeigen, dass für diesen realistischen Fall MI-

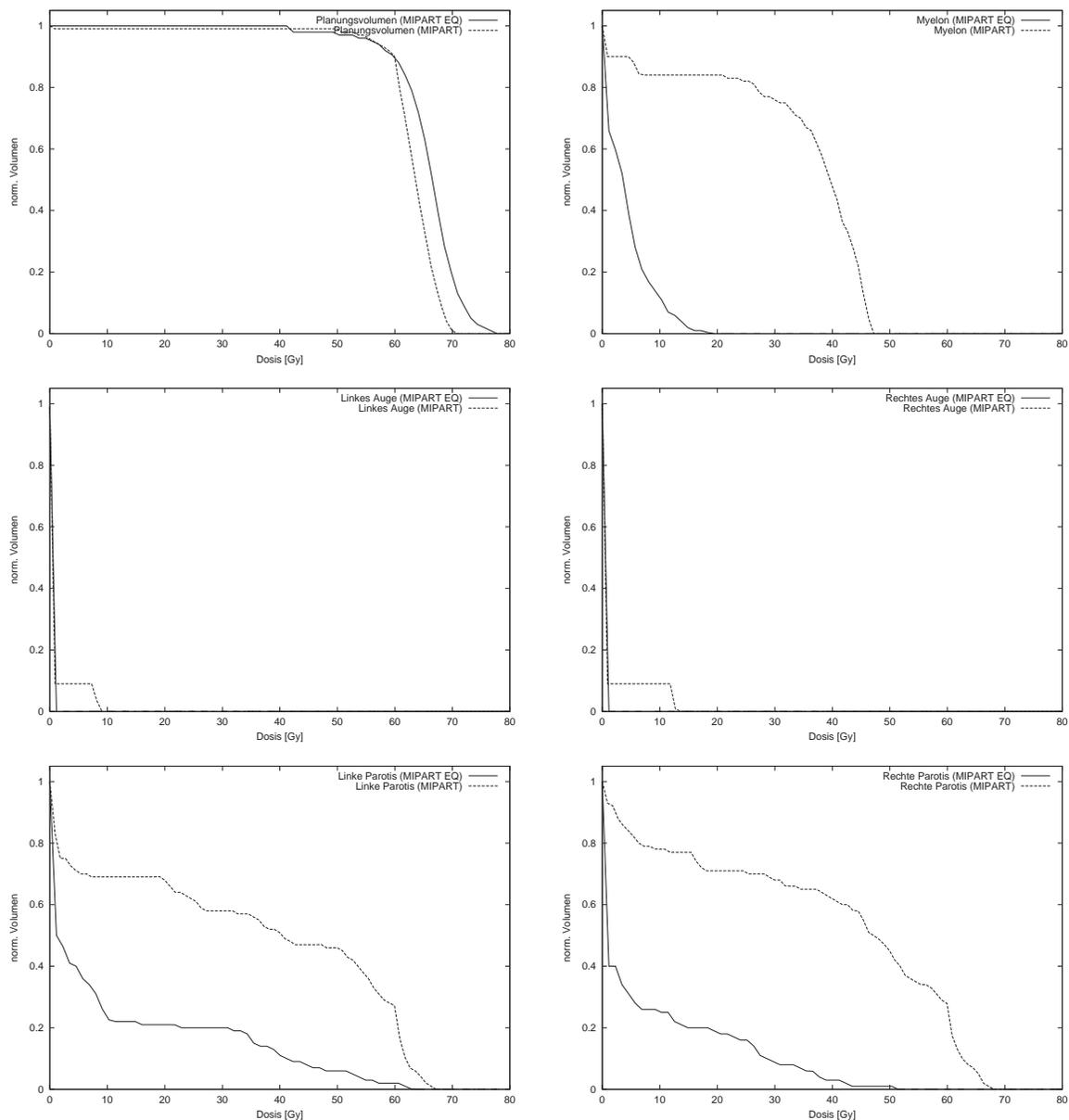


Abbildung 6.19: Kopf-/Halstumor: Vergleich der DVH-Kurven von MIPART und MIPART EQ.

PART EQ eine weit bessere Planqualität erzeugt als MIPART. Dies hat mehrere Gründe:

- Großes Planungsvolumen, kleine Risikostrukturen: Die MIPART-Heuristik (siehe Abschnitt 4.5.3.2) zur Bildung von Dosis-Volumen-Constraints teilt bei kleinen Strukturen den Voxeln nicht immer das geeignetste Teilvolumen und damit das entsprechende Dosisintervall zu. Besonders bei überlappenden Strukturen führt dies zu hoher Dosisbelastung.
Die voxelweise arbeitenden Algorithmen von MIPART EQ hingegen erzeugen immer einen optimalen Plan, woraus sich eine optimale Dosisverteilung ableitet. Die Dosis eines jeden Voxel einer Risikostruktur wird hier getrennt minimiert.
- Eingabe von Dosissschranken: MIPART setzt auf das Zwei-Schranken-Konzept (siehe Abschnitt 4.5.1), definiert also immer Minimal- und Maximaldosis. Feste Schranken muss dabei der Benutzer auswählen, der die Grenzen aber großzügig vergeben muss, um der Unlösbarkeit vorzubeugen. Variable Grenzen bei MIPART sind ebenso kritisch, da in diesem Fall keine feste Grenze mehr vorgegeben wird und so im Fall von Risikostrukturen (zu) hohe Werte resultieren können.
Die implizite Definition der Solldosis über den Strukturtyp und der nachfolgenden Skalierung macht bei MIPART EQ dagegen eine besonders einfache Eingabe möglich (siehe Abschnitt 5.5.4).
- Optimierung: Bei MIPART wird die Dosisverteilung bei fest vorgegebenen Grenzen, z.B. der sehr kritischen Struktur, nicht weiter optimiert. Entscheidend ist hier nur die Lösbarkeit. Dadurch ergeben sich oft Dosisverteilungen, die die sehr kritische Struktur vergleichsweise zu hoch, jedoch in zulässiger Weise belasten.
Erst MIPART EQ ermöglicht durch die Dosisminimierung jedes einzelnen Voxels aller Risikostrukturen eine optimale Dosisverteilung.

Es waren in beiden Fällen keine Maßnahmen zur Vermeidung von Dosissspitzen erforderlich. Alle Strahlrichtungen erzeugten weitestgehend ausgeglichene Dosisbeiträge. Zur Übersicht gibt Tabelle 6.10 eine Kurzzusammenfassung der Planqualität.

Organ	MIPART EQ	MIPART
PTV	+	+
Myelon	+	o
Linkes Auge	+	+
Rechtes Auge	+	+
Linke Parotis	+	-
Rechte Parotis	+	-
Dosissspitzen	+	o
Einfache Eingabe	+	-
Rechenzeit	o	(siehe Text)

Tabelle 6.10: Kopf-/Halstumor: Vergleich der Planqualität.

6.5 Fazit

Die Evaluierung bestätigt, dass MIPART EQ mit wenigen klaren Benutzereingaben bereits sinnvolle Bestrahlungspläne berechnen kann.

Quintessenz des Vergleichs der Planqualitäten beider Systeme ist, dass sich je nach Fallbeispiel leichte bis deutliche Vorteile für das im Rahmen der Dissertation entwickelte MIPART EQ-Planungssystem ergeben. Während im ersten (und zweiten) Fallbeispiel MIPART EQ ähnliche Resultate bei allerdings leichter Bedienerbarkeit erzeugt, ist die vom MIPART EQ-System erzielte Planqualität im dritten (komplexesten) Fall deutlich höher.

Zusammenfassend ergibt sich nach der Evaluierung einer Vielzahl von Plänen und Fällen, dass in Beispielen, wo einfache Strukturgeometrien die Definition von festen Dosisstrahlen zulassen, die Pläne von MIPART und MIPART EQ meist qualitativ ähnlich sind. Erst bei schwierigen Konstellationen wird der Hauptvorteil der Konzeption von MIPART EQ - die Berechnung optimaler Pläne - deutlich sichtbar, was vor allem für Risikostrukturen zu einer signifikant niedrigeren Dosisverteilung führt. Dieses Ergebnis kann darüberhinaus durch die intuitiv gehaltene Eingabelogik von „Jedermann“ erzielt werden, was gleichermaßen ein wesentliches Ziel dieser Arbeit ist.

Die auf Grund der Konzeption von MIPART EQ erwartete höhere Rechenzeit relativiert sich, wenn die sich wiederholende Benutzerinteraktion im Unlösbarkeitsfall sowie alle Iterationen von MIPART aufsummiert werden.

Selbst bei großen Planungsfällen, d.h. mit voluminösen Strukturen bzw. feiner Auflösung erzielen aber beide Systeme ihre Ergebnisse im Minutenbereich, was für die klinische Praxis ausreichend ist.

Somit ist die Zielsetzung der Arbeit erreicht worden.

Kapitel 7

Zusammenfassung

Die patientenschonende externe Strahlentherapie stellt seit längerer Zeit eine geeignete Behandlungsmethode für viele Tumorarten dar. Um im Einzelfall den Tumor sicher zerstören zu können, gleichzeitig aber räumlich naheliegende Risikostrukturen gezielt zu schonen, wird vermehrt die intensitätsmodulierte Bestrahlung eingesetzt. Eine interessante und wichtige Rolle spielen die dabei notwendigen inversen Planungsverfahren, die das Ziel verfolgen, aus den Patientendaten und vorgegebenen Behandlungskriterien wie z.B. der Dosisverteilung computeroptimiert die Teilstrahlintensitäten zu berechnen.

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit stand so auch die Entwicklung und Realisierung fortschrittlicher Konzepte für die inverse Bestrahlungsplanung.

In einem ersten Schritt wurden dazu die Anforderungen der Strahlentherapie analysiert. Der Fokus lag dabei vor allem auf einer adäquaten Modellierung der Thematik, die bereits von Anfang an wichtige Forderungen der späteren Benutzer berücksichtigen sollte. Von Bedeutung sind in diesem Zusammenhang die notwendigen Systemeingaben, ein unbeaufsichtigt ablaufender, schneller Planungsalgorithmus, sowie deterministische nachvollziehbare Lösungen und eine Lösungsgarantie.

Kern eines jeden inversen Bestrahlungsplanungssystems bildet eine leistungsfähige Optimierungskomponente. Dabei erwies sich die Lineare bzw. Quadratische Optimierung als geeignetes Verfahren, das alle relevanten Anforderungen der Strahlentherapie erfüllen kann.

Das vorgestellte inverse Planungssystem MIPART ist ein Ansatz zur Bestrahlungsplanung, der auf der Linearen Optimierung basiert. In dieser Konzeption werden die Dosiswerte der einzelnen Voxel von festen Dosisgrenzen begrenzt. Der Vorteil des unbedingten Einhaltens der geforderten Dosis wird durch den Nachteil von Unlösbarkeit erkauft, die immer dann auftritt, wenn insbesondere in komplexen Geometrien die Schranken vom Benutzer zu streng definiert werden. Deswegen sind in MIPART zusätzliche Maßnahmen erforderlich, um einerseits die Fälle von Unlösbarkeit zu reduzieren, andererseits aber auch optimale Dosisgrenzen berechnen zu lassen.

Im Gegensatz dazu verfolgt die in dieser Arbeit neu entwickelte Konzeption, die ebenfalls die Lineare

bzw. Quadratische Optimierung verwendet, einen anderen Ansatz:

So sorgt das zentrale Konzept der Virtualisierung von allen Voxeln als Rechenpunkte in Kombination mit einer Minimierung der Abweichung von Ist-Dosis zur Soll-Dosis für die geforderte Lösungsgarantie auch in komplexen Geometrien oder bei Überlagerung von mehreren Strukturen. Ebenso gelingt damit auf effektive Weise die geforderte Unterscheidung von seriellen und parallelen Strukturarchitekturen. Ein leistungsfähiges Konzept der strukturtyp-unabhängigen Definition von Prioritäten regelt die Gewichtung der Strukturen untereinander, bestimmt also letztlich die Gewichtung der Dosisverteilung konkurrierender Strukturen. Die aus Gründen der Handhabung auf relative Soll-Dosiswerte beschränkten Eingaben werden in einem letzten Schritt - nach dem eigentlichen Optimierungsprozess - interaktiv mittels der üblichen Dosis-Volumen-Histogramm-Darstellung skaliert, um so letztendlich medizinisch leicht weiterzuverarbeitende absolute Fluenzmatrizen zu erhalten. Die erzielten Resultate sind darüberhinaus im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer inverser Planungsverfahren hinsichtlich der vom Arzt gemachten Vorgaben wie Prioritäten, Strukturarchitekturen oder auch der gewählten Strahlrichtungen optimal und deterministisch.

Die neu entworfenen Konzepte wurden in Form eines prototypischen inversen Bestrahlungsplanungssystems (MIPART EQ) implementiert, um die Leistungsfähigkeit nicht nur an parallel zur Entwicklung durchgeführten Testszenarien demonstrieren zu können, sondern vielmehr auch die Evaluierung anhand von realistischen Patientendaten durchführen zu können. Dabei erwies sich das entwickelte Planungssystem erwartungsgemäß als gleichermaßen vorteilhaft für die Bediener sowie die Patienten.

Erstere Gruppe profitiert dabei vor allem von der Mächtigen, aber trotzdem mit geringen Kenntnissen und wenig Aufwand zu bedienenden Eingabelogik. Die Erzeugung von reproduzierbaren, qualitativ hochwertigen, optimalen Bestrahlungsplänen erhöht wiederum die Heilungschancen für die Patienten beträchtlich.

Ein Vergleich von verschiedenen, unter identischen Bedingungen erzeugten Bestrahlungsplänen der beiden Systeme bescheinigt dem im Rahmen dieser Arbeit neu entwickelten MIPART EQ-System offensichtliche Vorteile.

Die größte praktische Einschränkung der beiden untersuchten Systeme liegt in der bisher einfach gehaltenen, aber schnellen Dosisrechnung begründet. Die flexible Implementierung dieser Funktionalität erlaubt jedoch auch den künftigen Einsatz einer präziser rechnenden Dosisberechnungskomponente.

Davon abgesehen sind die reinen Rechenzeiten von MIPART EQ im Vergleich zu MIPART nur wenig höher und durchaus vergleichbar mit anderen schnellen Planungsverfahren. Da aber während der Berechnung keinerlei Interaktion gefordert ist und gleichzeitig eine Lösung garantiert wird, erbringt das neue Verfahren auch unter dem Aspekt von Aufwand und Zeitverhalten einen entscheidenden Mehrwert.

Anhang A

Systemumgebung

A.1 Testrechner

A.1.1 Hardware

IBM-kompatibler PC mit Pentium 3 Prozessor 700 MHz, 512 MByte RAM.

A.1.2 Software

- Microsoft Windows NT 4.0
- Microsoft Visual C++ 6.0 (C++ Compiler, IDE)
- Java 1.3.0 (Java Interpreter Runtime) inkl. Java 3D Version 1.2 (Visualisierung)
- Ilog CPLEX Version 7.1 (Optimierungssoftware)

Anhang B

Mathematische Formulierung von LP

Definition 2 (LP in kanonischer Form) *Unter einem linearen Programm (LP) in kanonischer Form versteht man die Optimierungsaufgabe*

$$\begin{aligned} f(x) &= c_1 x_1 + c_2 x_2 + \cdots + c_n x_n \rightarrow \min! \\ a_{11} x_1 + a_{12} x_2 + \cdots + a_{1n} x_n &\geq b_1 \\ a_{21} x_1 + a_{22} x_2 + \cdots + a_{2n} x_n &\geq b_2 \\ &\vdots \\ a_{m1} x_1 + a_{m2} x_2 + \cdots + a_{mn} x_n &\geq b_m \\ x_j &\geq 0, j = (1, 2, \dots, n) \end{aligned} \tag{B.1}$$

bzw. in Summenschreibweise:

$$\begin{aligned} f(x) &= \sum_{j=1}^n c_j x_j \rightarrow \min! \\ \sum_{j=1}^n a_{1j} x_j &\geq b_1 \\ \sum_{j=1}^n a_{2j} x_j &\geq b_2 \\ &\vdots \\ \sum_{j=1}^n a_{mj} x_j &\geq b_m \\ x_j &\geq 0, j = (1, 2, \dots, n) \end{aligned} \tag{B.2}$$

oder in Matrixschreibweise:

$$\begin{aligned} f(x) &= c^T x \rightarrow \min! \\ Ax &\geq b \end{aligned}$$

$$x \geq \vec{0} \quad (\text{B.3})$$

für die Vektoren

$$x = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix}, b = \begin{pmatrix} b_1 \\ b_2 \\ \vdots \\ b_m \end{pmatrix} \text{ und } c = \begin{pmatrix} c_1 \\ c_2 \\ \vdots \\ c_n \end{pmatrix} \text{ sowie der Matrix } A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ a_{m1} & a_{m2} & \cdots & a_{mn} \end{pmatrix}.$$

Weiterhin gelten folgende Eigenschaften:

- Ein Maximierungsproblem $f(x) = c^T x \rightarrow \max!$ wird durch den Übergang von $f(x)$ zu $\bar{f}(x) = -f(x) = (-c)^T x$ zu einem Minimierungsproblem $\bar{f}(x) \rightarrow \min!$.
- Eine Ungleichung der Form $a_{i1} x_1 + a_{i2} x_2 + \cdots + a_{in} x_n \leq b_i$ wird durch Multiplikation mit -1 zu einer Ungleichung der Gestalt $(-a_{i1})x_1 + (-a_{i2})x_2 + \cdots + (-a_{in})x_n \geq -b_i$.
- Eventuell vorhandene Negativitätsbedingungen $x_j \leq 0$ an die Variablen x_j werden durch die Variablentransformation $x_j \rightarrow \tilde{x}_j = -x_j$ zu Positivitätsbedingungen $\tilde{x}_j \geq 0$.
- Jeder Vektor x , der den Restriktionen und der Positivitätsbedingung nach B.3 genügt, heisst *zulässige Lösung* des Optimierungsproblems.

Definition 3 (LP in Standardform) *Unter einem LP in Standardform versteht man die Aufgabe*

$$\begin{aligned} f(x) &= c^T x \rightarrow \min! \\ Ax &= b \\ x &\geq \vec{0} \end{aligned} \quad (\text{B.4})$$

Hierbei sei $b \geq \vec{0}$ und die $m \times n$ Matrix A habe den vollen Zeilenrang $m \leq n$.

Lemma 1 *Jedes LP in Standardform lässt sich als ein LP in kanonischer Form schreiben*

Beweis: Das Gleichungssystem $Ax = b$ kann in die beiden Ungleichungssysteme $Ax \geq b$ und $(-A)x \geq b$ aufgelöst werden.

Lemma 2 *Jedes LP in kanonischer Form lässt sich als ein LP in Standardform schreiben*

Beweis: Jede vorkommende Ungleichung $\sum_{j=1}^n a_{ij}x_j \geq b_i$ wird mit Hilfe einer zusätzlichen *Schlupfvariable* (engl.: Slack variable) in die Gleichung $\sum_{j=1}^n a_{ij}x_j - u_i = b_i$ umgeformt, die linear in \vec{x} und \vec{u} ist.

Es ergibt sich folgendes Gleichungssystem:

$$\begin{aligned} f(x) = c^{*T}x^* &\rightarrow \min! \\ A^*x^* &= b \\ x^* &\geq \vec{0} \end{aligned} \tag{B.5}$$

mit den erweiterten Vektoren

$$x^* = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \\ u_1 \\ u_2 \\ \vdots \\ u_m \end{pmatrix} \text{ und } c^* = \begin{pmatrix} c_1 \\ c_2 \\ \vdots \\ c_n \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix} \text{ sowie der Matrix } A^* = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1n} & 1 & & 0 \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2n} & & 1 & \\ \vdots & \vdots & & \vdots & & & \ddots \\ a_{m1} & a_{m2} & \cdots & a_{mn} & 0 & & 1 \end{pmatrix}.$$

Anmerkung 1: Sind im gegebenen LP mit n Variablen sowohl k Gleichungen als auch l Ungleichungen vorhanden, so besitzt das resultierende Gleichungssystem in Standardform die Grösse $(k+l) \times (n+l)$.

Anmerkung 2: Jede dieser Gleichungen oder Ungleichungen wird auch als Restriktion bzw. Constraint bezeichnet.

Anhang C

Klinische Bedeutung der Strahlentherapie

C.1 Kongresse und Konferenzen

Alleine die Vielzahl der unterschiedlichen Kongresse und Konferenzen zum Thema der Strahlentherapie macht die Bedeutung dieser Disziplin klar. Dabei werden auf den verschiedenen Fachveranstaltungen auch unterschiedliche Themen fokussiert:

- ICCR (International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy): Inverse Planung und allgemeiner Computereinsatz in der Strahlentherapie.
- DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie): Onkologische Themen, Dosimetrie, Strahlenwirkung.
- ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology): Themen ähnlich wie bei DEGRO, aber amerikanischer bzw. internationaler Fokus.
- CARS (Computer Assisted Radiology and Surgery): Bildgebende Verfahren und fortschrittlicher Computereinsatz in der Medizin allgemein.
- CURAC (Computer- und Roboterassistierte Chirurgie): Navigation und Therapie.

C.2 Aktuelles Datenmaterial

Anlässlich der im Jahre 2003 stattgefundenen Konferenz „Innovations in Radiation Oncology - Precision and Effectiveness“ seien hier anhand von [85] einige wichtige klinische Fakten zur Situation der inversen Bestrahlungsplanung zusammengefasst:

Kosten und Aufwand Die Kosten für eine vollständig neue Ausrüstung zur intensitätsmodulierten Bestrahlungstherapie plus inverser Bestrahlungsplanung, also Hardware (Linearbeschleuniger, MLC etc.)

und Software (Segmentierung, inverse Planung, Sequenzierer etc.) werden auf 1,7 Mio Euro beziffert. Ist die technische Ausrüstung zur konventionellen Bestrahlung bereits vorhanden, so entstehen zur Umrüstung auf inverse Planungsverfahren immerhin Kosten in Höhe von mindestens 350.000 Euro. Darüberhinaus ist der erforderliche zeitliche und finanzielle Aufwand zur Personalschulung beträchtlich. Dies trifft leider nicht nur ausschließlich auf die begrenzte Einführungszeit zu, durch laufende Qualitätssicherungsmaßnahmen entstehen auch während des Routinebetriebes zusätzliche Aufwände [14]. Aufgrund des immer noch höheren Zeitbedarfs der IMRT (und damit auch zusätzlichen Personalkosten) erhöhen sich die Kosten pro Patient deutlich, was derzeit nicht von den deutschen Krankenversicherungen getragen wird. In den USA wird die höhere Qualität der IMRT, die für die Patienten unmittelbar meist eine höhere Lebensqualität bedeutet bereits entsprechend honoriert. Diese deutschlandweite, mangelhafte Finanzierung wirkt sich unmittelbar die Ausstattung der Kliniken mit der neuen Technik aus.

Ausstattung In der Bundesrepublik gibt es ungefähr jährlich 200.000 Patienten, die sich einer konventionellen Strahlentherapie unterziehen müssen. Darunter sind schätzungsweise jährlich 40.000 Patienten, die von der Anwendung der inversen IMRT profitieren könnten. Dem gegenüber steht aber derzeit jährlich nur ein Durchsatz von ca. 400 invers geplanten, intensitätsmodulierten Bestrahlungen gegenüber. Noch dramatischer gestaltet sich die Historie, wonach bis zum Jahre 2002 insgesamt nur ca. 650 Patienten in dieser Weise bestrahlt wurden, davon allein ca. 400 im DKFZ Heidelberg. Entsprechend wird die IMRT deutschlandweit nur in aktuell zehn Kliniken bzw. Forschungszentren eingesetzt. Diese können im Durchschnitt nur ein Jahr Erfahrung mit dieser Therapieform aufweisen. Von einem routinemäßigen Einsatz ist die inverse Strahlentherapie also noch weit entfernt.

Statistische Daten 1960 sind nach neueren Zahlen des statistischen Bundesamtes 17 Prozent der Deutschen an Krebs gestorben, 1996 waren es bereits 24 Prozent. Weil die Lebenserwartung noch steigt, wird angenommen, dass Krebs in 15-20 Jahren die Herz-Kreislauf-Erkrankungen als häufigste Todesursache überholt haben wird.

Die inverse, intensitätsmodulierte Bestrahlungsplanung wird zu 60 Prozent bei Kopf- / Halstumoren, und zu 25 Prozent bei Prostatakrebs angewandt. Den Rest bilden einzelne Indikationen in allen übrigen Körperregionen.

C.3 Systeme im (klinischen) Einsatz

Helax TMS Das Planungssystem Helax-TMS der Firma MDS Nordion bietet seit der Version 5.0 ein Zusatzmodul zur intensitätsmodulierten inversen Bestrahlungsplanung (in Verbindung mit dem Siemens-MLC und der Step-and-Shoot-Methode). Als Optimierungsverfahren wird ein Gradientenverfahren eingesetzt, das im Wesentlichen die quadratischen Abweichungen zwischen gewünschter und zu appli-

zierender Dosis minimiert. Trotz der Möglichkeit, Dosis-Volumen-Constraints zu definieren, führen Schwierigkeiten bei der Behandlung von Risikostrukturen zu wenig befriedigenden Lösungen. Die Rechenzeiten für einen inversen Bestrahlungsplan betragen auf der eingesetzten Workstation zwischen 30 und 60 Minuten. Durch Offenlegung der verwendeten Formate zur Datenerfassung, Segmentierung und Sequenzierung der Fluenzmatrizen kann Helax TMS als Bindeglied mit Fremdsystemen (inverse Planung, Sequenzierung) eingesetzt werden und kann als zertifiziertes System die Dosisberechnung übernehmen. Praktische Erfahrungen zeigen aber auch hier Unstimmigkeiten in der Dosisberechnung für kleine Feldgrößen.

Corvus Ein auf dem Simulated Annealing-Ansatz beruhendes inverses Planungssystem stellt das Corvus System von der Firma Nomos dar. Trotzdem soll dieses System schnelle Planberechnungszeiten im Minutenbereich bieten. Zahlreiche Referenzinstallationen in größtenteils amerikanischen Kliniken vermitteln das Bild eines erfolgreichen Planungssystems.

BrainSCAN BrainSCAN von der Firma Brainlab bietet ebenfalls ab Version 5.0 eine Option zur inversen intensitätsmodulierten Bestrahlungsplanung. Das Optimierungsverfahren basiert auf der „Dynamically Penalized Likelihood Method“, einer Form des Gradientenverfahrens. Zusätzlich werden pro Rechendurchgang mehrere Ergebnisse ermittelt, der Benutzer wählt das günstigste Resultat. Durch einen genauen Dosisberechnungsalgorithmus, sowie fortgeschrittene Verfahren zur Benutzerführung ist dieses System aussichtsreich für eine klinische Verwendung, was zum Testzeitpunkt aufgrund des Betastatus der Software noch nicht möglich war.

KonRad Das erste echte inverse Planungssystem KonRad wurde am Deutschen Krebs-Forschungszentrum (DKFZ) um das Jahr 1995 entwickelt (erste Patientenbestrahlung 1997) und wird nunmehr weltweit von der Firma MRC vertrieben. Es basiert auf dem Gradientenverfahren (optional: Simulated Annealing) und ermöglicht so schnelle Planberechnungszeiten. Auch ist durch die Möglichkeit, Änderungen an Parametern noch während des Rechenprozesses vorzunehmen, eine schnelle Einflussnahme auf die generierten Pläne begünstigt.

Durch Berücksichtigung verschiedener Beschleunigerhardware kann dieses System universell eingesetzt werden.

Literaturverzeichnis

- [1] J. R. Adler, S. D. Chang, M. J. Murphy, J. Doty, P. Geis, and S. L. Hancock. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 69:124–128, 1997.
- [2] J. R. Adler and R. S. Cox. Preliminary clinical experience with the cyberknife: Image-guided stereotactic radiosurgery. *Radiosurgery*, pages 316–326, 1995.
- [3] A.-K. Agren and A. Brahme. On the optimal dose distribution for eradication of heterogeneous tumors. *Acta Oncol.*, 26:377–385, 1987.
- [4] R. Aharoni and Y. Censor. Block-iterative projection methods for convex feasibility problems. 1, 1988.
- [5] A. Ahnesjö, P. Andreo, and A. Brahme. Calculation and application of point spread functions for treatment planning with high energy photon beams. *Acta Oncol.*, 26:49–55, 1987.
- [6] A. Ahnesjö, M. Saxner, and A. Trepp. A pencil beam model for photon dose calculation. *Med. Phys.*, 19:263–273, 1992.
- [7] M. Alber and F. Nüsslin. An objective function for radiation treatment optimization based on local biological measures. *Phys. Med. Biol.*, 44:479–493, 1999.
- [8] R. Alfredo and C. Siochi. Minimizing Static Intensity Modulation Delivery Time using an Intensity Solid Paradigm. In *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, pages 671–680, 1999.
- [9] P. Andreo. Monte Carlo techniques in medical radiation physics. *Phys. Med. Biol.*, 36:861–920, 1991.
- [10] G. K. Bahr, J. G. Kereiakes, H. Horowitz, R. Finney, J. Galvin, and K. Goode. The method of linear programming applied to radiation treatment planning. *Radiology*, 91:686–693, 1968.
- [11] N. H. Barth. An inverse problem in radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 18:425–431, 1990.

- [12] R. Bendl, M. A. Keller-Reichenbecher, A. Hoess, and W. Schlegel. The Spherical View - A Tool for the Interactive Optimization of Irradiation Directions. In D. D. Leavitt and G. Starkschall, editors, *Proceedings of the 12th International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy, Salt Lake City*, pages 302–305. Medical Physics Publishing, Madison, WI, 1997.
- [13] L. Bogner, J. Scherer, and M. Herbst. An inverse Monte Carlo optimization algorithm for conformal radiotherapy. *Physica Medica*, 15:111–119, 1999.
- [14] J. Bohsung, C. Kurth, and J. Groll. Klinische Einführung des VARIAN IMRT-Systems. In *DGMP 1999*, pages 95–96. DGMP, 1999.
- [15] I. M. Bomze and W. Grossmann. *Optimierung - Theorie und Algorithmen*. BI-Wiss.-Verlag, 1993.
- [16] K.H. Borgwardt. *The simplex method. A probabilistic analysis*. Springer Verlag, Berlin, 1987.
- [17] T. Bortfeld, J. Bürkelbach, R. Boesecke, and W. Schlegel. Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy. *Phys. Med. Biol.*, 35:1423–1434, 1990.
- [18] T. Bortfeld, D. Kahler, T. Waldron, and A. Boyer. X-ray field compensation with multi-leaf collimators. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 28:723–730, 1994.
- [19] T. Bortfeld and W. Schlegel. Optimization of beam orientations in radiation therapy: Some theoretical considerations. *Phys. Med. Biol.*, 38:291–304, 1993.
- [20] T. Bortfeld, W. Schlegel, C. Dykstra, S. Levegrün, and K. Preiser. Physical vs Biological Objectives for Treatment Plan Optimization [letter; comment]. *Radiother. Oncol.*, 40:185–185, 1996.
- [21] T. Bortfeld, W. Schlegel, and B. Rhein. Decomposition of pencil beam kernels for fast dose calculations in three-dimensional treatment planning. *Med. Phys.*, 20:311–318, 1993.
- [22] T. Bortfeld, J. Stein, and W. Schlegel. *Strahlenphysik für die Radioonkologie*, chapter Inverse Planung und Bestrahlungstechniken mit intensitätsmodulierten Feldern, pages 121–129. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1997.
- [23] A. L. Boyer and E. C. Mok. A photon dose distribution model employing convolution calculations. *Med. Phys.*, 12:169–177, 1985.
- [24] A. L. Boyer and E. C. Mok. Calculation of photon dose distributions in an inhomogeneous medium using convolutions. *Med. Phys.*, 13:503–509, 1986.
- [25] A. Brahme, B. Lind, and Källman. Inverse radiation therapy planning as a tool for 3D dose optimization. *Physica Medica*, 4:53–68, 1990.
- [26] R. A. Brooks and G. Di Chiro. Principles of computer assisted tomography (CAT) in radiographic and radioisotopic imaging. *Phys. Med. Biol.*, 21:689–732, 1976.

- [27] Y. Censor. Mathematical aspects of radiation therapy treatment planning: Continuous inversion versus full discretization and optimization versus feasibility. *Computational Radiology and Imaging*, 110:101–112, 1999.
- [28] Y. Censor, M. D. Altschuler, and W. D. Powlis. A computational solution of the inverse problem in radiation therapy treatment planning. *App. Math. Comput.*, 25:57–87, 1988.
- [29] Y. Censor and T. Elfving. New methods for linear inequalities. *Linear Algebra Appl.*, 42:199–211, 1982.
- [30] J. R. Cunningham. Scatter-air ratios. *Phys. Med. Biol.*, 17:42–51, 1972.
- [31] J. R. Cunningham. *Progress in Medical Radiation Physics: Volume 1*, chapter Tissue inhomogeneity corrections in photon-beam treatment planning. 1982.
- [32] G. B. Dantzig. *Lineare Programmierung und Erweiterungen*. Springer-Verlag, Berlin, 1966.
- [33] J. O. Deasy. Multiple local minima in radiotherapy optimization problems with dose-volume constraints. *Med. Phys.*, 24:1157–1161, 1997.
- [34] Deutsches Krebs-Forschungs-Zentrum (DKFZ). Dosisberechnung mit der Monte Carlo-Methode. Internet-Präsentation.
- [35] W. L. Dunn, V. C. Boffi, and F. O’Foghludha. Applications of the inverse Monte Carlo method in photon beam physics. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, A255:147–151, 1987.
- [36] B. Emami, J. T. Lyman, and A. et al. Brown. Tolerances of normal tissues to therapeutic radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 21:109–122, 1991.
- [37] M.C. Ferris and D.M. Shepard. Optimization of gamma knife radiosurgery. *Discrete Mathematical Problems with Medical Applications*, 55:27–44, 2000.
- [38] M. Fippel. Fast Monte Carlo dose calculation for photon beams based on the VMC electron algorithm. *Med. Phys.*, 26:1466–1475, 1999.
- [39] J. M. Galvin, A. R. Smith, and B. Lally. Characterization of a multileaf collimator system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 25:181–192, 1993.
- [40] J. M. Galvin, C. Xuan-Gen, and R. M. Smith. Combining multileaf fields to modulate fluence distributions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 27:697–705, 1993.
- [41] M. Goitein. Causes and consequences of inhomogeneous dose distribution in radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 12:701–704, 1986.

- [42] M. Goitein. The Inverse Problem. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 18:489–491, 1990.
- [43] P. Gokhale and E. M. A. Hussein. Determination of beam orientation in radiotherapy planning. *Med. Phys.*, 21:393–400, 1994.
- [44] A. Gustafsson, B. K. Lind, and A. Brahme. A generalized pencil beam algorithm for optimization of radiation therapy. *Med. Phys.*, 21:343–356, 1994.
- [45] H. W. Hamacher and K.-H. Küfer. Inverse radiation therapy planning - a multiple objective optimisation approach. pages 1–14, 1998.
- [46] R. Hanne, M. Hilbig, P. Kneschaurek, and A. Schweikard. Einfluss von geometrischen Parametern der Behandlungsstrahlen auf die Gewebe-Dosisbelastung bei der IMRT. In *Strahlentherapie und Onkologie 2001*. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Jahreskongress, Hamburg, 8.-11. Sept., 2001.
- [47] M. Hartmann, L. Bogner, J. Scherer, and S. Scherer. IMRT optimization based on a new inverse Monte-Carlo code. In Elsevier Science, editor, *Radiotherapy & Oncology 2001*, page 127. European Society for Therapeutic Radiology & Oncology, 2001.
- [48] K. Hartwig, T. Bortfeld, K. Preiser, J. Stein, and W. Schlegel. Erzeugung intensitätsmodulierter Felder für die inverse Therapieplanung mit Kompensatoren. In H. Leitner and G. Stücklschweiger, editors, *Medizinische Physik 1996*, pages 25–26. DGMP, 1996.
- [49] M. Hilbig. *Inverse Bestrahlungsplanung für intensitätsmodulierte Strahlenfelder mit Linearer Programmierung als Optimierungsmethode*. PhD thesis, Technische Universität München, 2003.
- [50] M. Hilbig, R. Hanne, P. Kneschaurek, and A. Schweikard. Inverse radiotherapy treatment planning for intensity modulated beams using the linear programming method. In *Computer Assisted Radiology and Surgery: Proceedings of the 15th International Symposium and Exhibition*. Computer Assisted Radiology and Surgery, International Congress, Berlin, 27.-30. June, 2001.
- [51] M. Hilbig, R. Hanne, A. Schweikard, and P. Kneschaurek. Inverse Bestrahlungsplanung mit linearer Programmierung als Optimierungsmethode. In *Medizinische Physik 2000*, pages 45–46, 2000.
- [52] M. Hilbig, R. Hanne, F. Zimmermann, P. Kneschaurek, and A. Schweikard. Entwicklung eines inversen Bestrahlungsplanungssystems mit linearer Optimierung. *Medizinische Physik*, 12:89–96, 2002.
- [53] T. Holmes and T. R. Mackie. A comparison of three inverse treatment planning algorithms. *Phys. Med. Biol.*, 39:91–106, 1994.

- [54] T. W. Holmes, T. R. Mackie, D. Simpkin, and P. Reckwerdt. A unified approach to the optimization of brachytherapy and external beam dosimetry. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 20:859–873, 1991.
- [55] N. Karmarkar. A new polynomial-time algorithm for linear programming. *Combinatorica*, 4:373–395, 1984.
- [56] L.G. Khachian. A polynomial algorithm in linear programming. *Doklady Akademiia Nauk SSSR*, 244:1093–1096, 1979.
- [57] S. Kirkpatrick, C. D. Jr. Gelatt, and M. P. Vecchi. Optimization by simulated annealing. *Science*, 220:671–680, 1983.
- [58] P. Kneschaurek, H. Geinitz, and F.B. Zimmermann. Ultrasound guided percutaneous radiotherapy of prostate cancer. In W. Schlegel and T. Bortfeld, editors, *Proceedings of the 13th International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy, Heidelberg*, pages 580–581. Springer-Verlag, 2000.
- [59] H. M. Kooy and N. H. Barth. The verification of an inverse problem in radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 18:433–439, 1990.
- [60] H. Krieger. *Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz: Band 1*, pages 147–152. Teubner Verlag, Stuttgart, 1998.
- [61] M. Langer, R. Brown, P. Kijewski, and C. Ha. The reliability of optimization under dose-volume limits. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 26:529–538, 1993.
- [62] M. Langer and J. Leong. Optimization of beam weights under dose-volume restrictions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 13:1255–1260, 1987.
- [63] F. Lenzen. An integer programming approach to the multileaf collimator problem. Master’s thesis, University of Kaiserslautern, 2000.
- [64] H. Lindner and P. Kneschaurek. *Radioonkologie*, chapter 2, pages 21–40. Schattauer Verlag, 1996.
- [65] I. J. Lustig, R. Marsten, and D. F. Shanno. Interior Point Methods for Linear Programming: Computational State of the Art. *ORSA Journal on Computing*, 6:1–14, 1994.
- [66] G. S. Mageras and R. Mohan. Application of fast simulated annealing to optimization of conformal radiation treatments. *Med. Phys.*, 20:639–647, 1993.
- [67] A. Mahr, M. Bahner, S. Levegrün, and W. Schlegel. A new approach for improved tumor volumetry. In W. Schlegel and T. Bortfeld, editors, *Proceedings of the 13th International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy, Heidelberg*, pages 113–115. Springer-Verlag, 2000.

- [68] S. Marzi, M. Mattia, P. Del Giudice, B. Caccia, and M. Benassi. Optimization of intensity modulated radiation therapy: assessing the complexity of the problem. *Ann. Ist. Super: Sanità*, 37:225–230, 2001.
- [69] H. Mayer. Algorithmen zur Überführung von Intensitätsmatrizen in Multileaf-Kollimator-Sequenzen. Master's thesis, Technische Universität München, 2001.
- [70] S. McDonald and P. Rubin. Optimization of external beam radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2:307–317, 1977.
- [71] MDS Nordion. Helax-TMS. Optimization Algorithms, Uppsala. Technical report, 2000.
- [72] R. Mohan, C. C. Ling, J. Stein, and X.-H. Wang. The number of beams in intensity-modulated treatments (letter to the editor). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 34:758–759, 1996.
- [73] R. Mohan, G. S. Mageras, B. Baldwin, L. J. Brewster, and G. J. Kutcher. Clinically relevant optimization of 3-D conformal treatments. *Med. Phys.*, 19:933–944, 1992.
- [74] S. M. Morrill, J.E. Bayouth, and R.L. Kendall. The Effect of PTV Size on PTV Dose Homogeneity. In W. Schlegel and T. Bortfeld, editors, *Proceedings of the 13th International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy, Heidelberg*, pages 52–53. Springer-Verlag, 2000.
- [75] S. M. Morrill, R. G. Lane, G. Jacobson, and I. I. Rosen. Treatment planning optimization using constrained simulated annealing. *Phys. Med. Biol.*, 36:1341–1361, 1991.
- [76] S. M. Morrill, R. G. Lane, J. A. Wong, and I. I. Rosen. Dose-volume considerations with linear programming optimization. *Med. Phys.*, 18:1201–1210, 1991.
- [77] Nägele, A. Strahlrichtungsoptimierung in der Strahlentherapie. Technical report, Technische Universität München, 2003.
- [78] C. M. Nutting, D.J. Convery, V.P. Cosgrove, and C. Rowbottom. Improvements in target coverage and reduced spinal coord irradiation using intensity-modulated radiotherapy (imrt) in patients with carcinoma of the thyroid gland. *Radiother. Oncol.*, 60:173–180, 2001.
- [79] K. Preiser, Th. Bortfeld, K. Hartwig, W. Schlegel, and J. Stein. Inverse Strahlentherapieplanung für intensitätsmodulierte Photonenfelder. *Der Radiologe*, 3:228–234, 1998.
- [80] A. B. Pugachev, A. L. Boyer, and L. Xing. Beam orientation optimization in intensity-modulated radiation treatment planning. *Med. Phys.*, 27:1238–1245, 2000.
- [81] R. Rojas. *Theorie der neuronalen Netze: eine systematische Einführung*, chapter 1. Springer Verlag, 1993.

- [82] I. Rosen, R. Lane, S. Morrill, and J. Belli. Treatment plan optimization using linear programming. *Med. Phys.*, 18:141–152, 1991.
- [83] C.B. Saw, K.M. Ayyangar, W. Zhen, and S. Pillai. Graphische Benutzeroberfläche zum Management hoch entwickelter Radiotherapiesysteme. *Electromedica*, 70-2:134–138, 2002.
- [84] J. Scherer. Monte Carlo-Methoden zur Berechnung von 3D-Dosisverteilungen bei Photonenfelder in der Strahlentherapie. *Medizinische Physik*, 8:87–95, 1998.
- [85] W. Schlegel. Imrt. Vortrag bei „Innovations in Radiation Onkology - Precision and Effectiveness“, 03 2003.
- [86] E. Schreibmann, M. Lahanas, R. Uricchio, K. Theodorou, C. Kappas, and D. Baltas. A geometry based optimization lgorithm for conformal external beam radiotherapy. *Phys. Med. Biol.*, 48:1825–1841, 2003.
- [87] F. Schwarzer. *Geometric Reasoning About Translational Motions*. PhD thesis, Technische Universität München, 2000.
- [88] A. Schweikard. Resolution-Complete Inverse Treatment Planning in Radiosurgery. In H. U. Lemke, M. W. Vannier, and K. Inamura, editors, *Computer Assisted Radiology and Surgery: Proceedings of the 11th International Symposium and Exhibition*, pages 361–368. Elsevier Science B. V., 1997.
- [89] A. Schweikard, G. Glosser, M.. Bodduluri, and J.R. Adler. Robotic Motion Compensation for Respiratory Motion during Radiosurgery. *Journal of Computer Aided Surgery*, 5-4:263–277, 2000.
- [90] S. Söderström and A. Brahme. Selection of suitable beam orientations in radiation therapy using entropy and Fourier transform measures. *Phys. Med. Biol.*, 37:911–924, 1992.
- [91] M. R. Sontag, J. J. Battista, M. J. Bronskill, and J. R. Cunningham. Implications of computed tomography for inhomogeneity corrections in photon beam dose calculations. *Radiology*, 124:143–149, 1977.
- [92] M. R. Sontag and J. R. Cunningham. The equivalent tissue-air ratio method for making absorbed dose calculations in a heterogeneous medium. *Radiology*, 129:787–794, 1978.
- [93] S. V. Spirou and C.-S. Chui. A gradient inverse planning algorithm with dose-volume constraints. *Med. Phys.*, 25:321–333, 1998.
- [94] G. Starkschall. A constrained least-squares optimization method for external beam radiation therapy treatment planning. *Med. Phys.*, pages 659–665, 1984.

- [95] J. Stein, R. Mohan, X.-H. Wang, T. Bortfeld, Q. Wu, K. Preiser, C. C. Ling, and W. Schlegel. Number and orientation of beams in intensity-modulated radiation treatments. *Med. Phys.*, 24:149–160, 1997.
- [96] R. Z. Tombropoulos. *Treatment planning for image-guided robotic radiosurgery*. PhD thesis, Stanford University, 1997.
- [97] M. Walke, N. Riefenstahl, R. Calow, G. Gademann, and B. Michaelis. Analyse von Patientenoberflächenbewegungen mittels optischem 3D-Sensorsystem. In *Medizinische Physik 2000*, pages 83–84, 2000.
- [98] X.-H. Wang, S. Spirou, T. LoSasso, J. Stein, C. S. Chui, and R. Mohan. Dosimetric verification of an intensity modulated treatment. *Med. Phys.*, 23:317–327, 1996.
- [99] S. Webb. Optimization of conformal radiotherapy dose distributions by simulated annealing. *Phys. Med. Biol.*, 34:1349–1370, 1989.
- [100] S. Webb. Optimization by simulated annealing of three-dimensional conformal treatment planning for radiation fields defined by a multi-leaf collimator. *Phys. Med. Biol.*, 36:1201–1226, 1991.
- [101] J. Wilkens. Dosimetrische Messungen zur intensitätsmodulierten Strahlentherapie. Master's thesis, Technische Universität München, Klinikum „Rechts der Isar“, 2001.
- [102] H. R. Withers, J. M. G. Taylor, and B. Maciejewski. Treatment volume and tissue tolerance. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 14:751–759, 1988.