UNIVERSITÄT ZU LÜBECK
INSTITUTE OF MATHEMATICS AND
IMAGE COMPUTING

Optimierung von Dose-at-Volume-Kriterien in der Strahlentherapie

Optimization of Dose-at-Volume Criteria in Radiation Therapy

Bachelorarbeit

im Rahmen des Studiengangs
Mathematik in Medizin und Lebenswissenschaften
der Universität zu Lübeck

Vorgelegt von
Chiara Cheyenne Peeters

Ausgegeben und betreut von
Prof. Dr. rer. nat. Jan Modersitzki
Institute of Mathematics and Image Computing

Mit Unterstützung von
Ole Gildemeister

Lübeck, den 2. Oktober 2026

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides statt, die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Benutzung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt zu haben.

Lübeck,
2. Oktober 2026

_____

Autor

Kurzfassung

In der Strahlentherapie ist die inverse Bestrahlungsplanung ein zentraler Schritt. Dabei wird das Ziel verfolgt, eine möglichst homogene Dosisverteilung im Zielvolumen bei gleichzeitiger Schonung umliegender Risikoorgane zu erreichen. Die direkte Verwendung klinisch relevanter Dose-at-Volume-Kennwerte in gradientenbasierten Optimierungsverfahren ist nicht möglich, da sich für die entsprechenden Funktionen kein geeigneter Gradient direkt bestimmen lässt. Zhang et al. schlagen daher eine stetig differenzierbare Approximation der Dose-at-Volume-Funktion vor, bei der die zugrunde liegende Sprungfunktion durch eine Sigmoidfunktion ersetzt wird. In dieser Arbeit wird die Implementierung von auf dieser Approximation beruhenden Straftermen diskutiert und mit den in dem Softwarepaket matRad [2] bereits bestehenden Straftermen verglichen. Die Untersuchungen an einem Phantom-Datensatz und einem klinischen Prostatadatensatz zeigen, dass die Zhang-Strafterme in diesen Beispielen bei der Betrachtung von Zielvolumina eine homogenere Dosisverteilung und bessere Zielvolumenabdeckung ermöglichen. Bei Risikoorganen werden ähnliche oder bessere Dose-at-Volume-Kennwerte erreicht, wobei sich die Dosisverteilungen innerhalb des Organs deutlich unterscheiden können. Der Glättungsparameter, der die Genauigkeit der Approximation bestimmt, sowie die Gewichtung beeinflussen das Optimierungsergebnis deutlich. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die Zhang-Strafterme eine geeignete Möglichkeit zur Berücksichtigung von Dose-at-Volume-Kriterien bei der Optimierung darstellen. In den untersuchten Fällen ermöglichen sie insbesondere eine verbesserte Zielvolumenabdeckung und homogenere Dosisverteilung gegenüber den bereits vorhandenen Straftermen.

Abstract

In radiotherapy, inverse radiation planning is a key step. The aim is to achieve the most homogeneous dose distribution possible within the target volume whilst sparing surrounding organs at risk. It is not possible to use clinically relevant dose-at-volume parameters directly in gradient-based optimisation methods, since no suitable gradient can be directly determined for the corresponding functions. Zhang et al. therefore propose a continuously differentiable approximation of the dose-at-volume function, in which the underlying step function is replaced by a sigmoid function. This paper discusses the implementation of penalty terms based on this approximation and compares it with the penalty terms already available in the matRad software package [2]. Analyses of a phantom dataset and a clinical prostate dataset show that, when considering target volumes, the Zhang penalty terms enable a more homogeneous dose distribution and better target volume coverage in these examples. For organs-at-risk, similar or better dose-at-volume metrics are achieved, although the dose distributions within the organ may differ significantly. The smoothing parameter, which influences the accuracy of the approximation, as well as the weighting, significantly affect the optimization result. Overall, the results show that the Zhang penalty terms represent a suitable method

for incorporating dose-at-volume criteria into the optimization process. In the cases investigated, they particularly improve target volume coverage and dose homogeneity.

Hinweis zur Nutzung von KI

Im Rahmen der Anfertigung dieser Bachelorarbeit wurden KI-Systeme unterstützend eingesetzt. Die Nutzung erfolgte zur sprachlichen Überarbeitung und Optimierung von Textpassagen sowie zur Unterstützung bei der Programmierung, insbesondere zur Identifikation, Analyse und Behebung von Programmierfehlern. Das Konzept der Arbeit, die inhaltliche Ausgestaltung, die durchgeführten Interpretationen sowie die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen wurden eigenständig entwickelt und erarbeitet. Sämtliche durch KI-Anwendungen generierten oder vorgeschlagenen Änderungen und Inhalte wurden überprüft, eigenständig bewertet und, sofern erforderlich, angepasst.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung **1**

2 Mathematische Grundlagen **3**
2.1 Grundlagen einer Bestrahlungsplanung 3
2.2 Dose-at-Volume-Funktion und Dose-at-Volume-Kriterien 5
2.3 Approximation einer Dose-at-Volume-Funktion nach Zhang et al. 9
2.4 Mathematische Formulierung von Straftermen 14

3 Implementierung in der Software matRad **21**
3.1 Die Bestrahlungsplanungssoftware matRad 21
3.2 Details zur Implementierung der Strafterme 22

4 Numerische Vergleiche unterschiedlicher Strafterme **27**
4.1 Datensätze und Konfiguration 27
4.2 Vergleich der Strafterme bei Vorgaben für ein Zielvolumen 30
4.3 Einfluss der Glättungs- und Gewichtungsparameter 33
4.4 Vergleich der Strafterme bei Vorgaben für ein Risikoorgan 40
4.5 Ergebnisse für einen klinischen Prostatadatensatz 45

5 Zusammenfassung und Ausblick **49**

Kapitel 1: Einleitung

Strahlentherapie ist neben Chirurgie und Chemotherapie eine der zentralen Säulen der Behandlung von Krebserkrankungen [3]. Etwa die Hälfte aller Krebspatienten erhält im Verlauf der Erkrankung eine Strahlentherapie [4]. Sie dient vor allem dazu, eine ausreichend hohe Dosis im Tumorgewebe zu applizieren, um Tumore lokal zu kontrollieren und ihr Wachstum zu hemmen. Gleichzeitig soll die Belastung des umliegenden gesunden Gewebes möglichst gering gehalten werden. Die Planung einer Strahlentherapie stellt daher einen Zielkonflikt zwischen Tumorkontrolle und Organschonung dar [5].

Vor Beginn der Behandlung wird auf Grundlage von CT-Aufnahmen ein patientenspezifischer Bestrahlungsplan erstellt. Dazu werden Zielvolumina und Risikoorgane konturiert sowie der Referenzpunkt des Bestrahlungsgerätes (Isozentrum) positioniert. Anschließend werden die Bestrahlungsparameter so bestimmt, dass die klinischen Anforderungen möglichst gut erfüllt werden [3]. In modernen Bestrahlungsplanungssystemen werden diese Parameter durch das Lösen eines Optimierungsproblems bestimmt. Dabei werden insbesondere die Intensitäten der einzelnen Strahlenfelder so angepasst, dass eine geeignete Dosisverteilung entsteht [6].

Zur Bewertung eines Bestrahlungsplans werden häufig *Dosis-Volumen-Histogramme* (DVHs) verwendet [7]. Ein DVH beschreibt die Verteilung der Dosis innerhalb einer anatomischen Struktur. Aus ihnen lassen sich *Dose-at-Volume-Kennwerte* bestimmen, die häufig zur Formulierung klinischer Bestrahlungsanforderungen herangezogen werden [8]. Obwohl solche Dose-at-Volume-Kennwerte eine wichtige Rolle bei der klinischen Bewertung von Bestrahlungsplänen spielen, werden sie in gradientenbasierten Bestrahlungsplanungssystemen häufig nicht direkt optimiert. Stattdessen werden Strafterme verwendet, die die klinischen Kriterien näherungsweise abbilden [1].

Der Grund hierfür liegt darin, dass die Berechnung von Dose-at-Volume-Kennwerten auf der Auswertung von Sprungfunktionen basiert und daher nicht differenzierbar ist. Gradientenbasierte Optimierungsverfahren, wie sie in modernen Bestrahlungsplanungssystemen verwendet werden, setzen jedoch differenzierbare Zielfunktionen voraus. Daher wurden verschiedene Ansätze entwickelt, um DVH-basierte Kriterien durch geeignete Approximationen in Optimierungsverfahren einzubinden.

Scherrer et al. entwickelten einen mathematischen Ansatz zur Berücksichtigung von DVH-Kriterien in der inversen Bestrahlungsplanung. Dabei wird die der DVH-Berechnung zugrunde liegende Sprungfunktion durch eine stetig differenzierbare Funktion angenähert, sodass die resultierenden DVH-Kriterien in gradientenbasierten Optimierungsverfahren verwendet werden können [9]. Liu et al. verwenden eine *Folded Concave Penalty* (FCP), um die binäre Struktur der exakten DVH-Nebenbedingungen durch eine kontinuierliche Bestrafung zu ersetzen. Dadurch sollen Verletzungen der DVH-Kriterien möglichst genau bewertet und die Kriterien entsprechend optimiert werden. Zusätzlich führen sie ein auf der Kurtosis basierendes Optimierungskriterium ein, mit dem insbesondere Hot- und Cold-Spots in der Dosisverteilung reduziert werden sollen [10]. Fu et al. verfolgen dagegen einen konvexen Ansatz. Sie ersetzen die für die DVH-Nebenbedingungen relevante Indikatorfunktion durch eine konvexe Rampen- beziehungsweise Hinge-Funktion und

formulieren daraus ein konvexes Optimierungsproblem [11].

Zhang et al. verfolgen einen anderen Ansatz, bei dem aus einer approximierten Volume-at-Dose-Funktion direkt ein approximierter differenzierbarer Dose-at-Volume-Kennwert bestimmt wird. Hierzu wird die diskrete Dosisverteilung durch die Addition von normalverteiltem Rauschen geglättet. Aus der resultierenden glatten *Volume-at-Dose-Funktion* wird anschließend die approximierte Dose-at-Volume-Funktion bestimmt. Die Autoren leiten zudem deren Ableitung her, sodass sowohl die Funktion als auch der Gradient innerhalb eines gradientenbasierten Optimierungsverfahrens verwendet werden können [1].

Die verschiedenen Ansätze unterscheiden sich somit insbesondere darin, an welcher Stelle die Approximation der DVH-Funktionen erfolgt.

In matRad stehen bereits verschiedene DVH-basierte Strafterme zur Verfügung. Hierzu gehören unter anderem die MinDVH- und MaxDVH-Strafterme, mit denen Mindest- beziehungsweise Maximaldosisanforderungen für einen vorgegebenen Volumenanteil einer Struktur berücksichtigt werden können. Die von Zhang et al. vorgeschlagenen Strafterme stellen somit eine Erweiterung der bereits vorhandenen DVH-basierten Funktionen dar [2].

In dieser Arbeit wird die Implementierung der von Zhang et al. vorgeschlagenen Dose-at-Volume-Strafterme in das Bestrahlungsplanungssystem matRad [2] beschrieben. Anschließend werden die implementierten Strafterme anhand eines standardisierten Phantomdatensatzes sowie eines klinischen Prostatadatensatzes untersucht und mit bereits in matRad vorhandenen Funktionen verglichen. Dazu werden in Kapitel 2 zunächst die Grundlagen einer Bestrahlungsplanung und der Dosis-Volumen-Histogramme vorgestellt. Anschließend wird die von Zhang et al. vorgeschlagene Approximation der Dose-at-Volume-Funktion hergeleitet und die daraus resultierenden differenzierbaren Strafterme beschrieben. In Kapitel 3 wird die Umsetzung der Zhang-Strafterme in matRad erläutert. Dabei werden insbesondere die numerische Berechnung der approximierten Dose-at-Volume-Kennwerte sowie die Ableitungen der Dose-at-Volume-Funktion betrachtet. Kapitel 4.1 beschreibt die durchgeführten Untersuchungen. Daraufhin werden die implementierten Strafterme anhand der beiden Datensätze mit in matRad vorhandenen Straftermen verglichen. Anschließend werden der Einfluss des Glättungsparameters und der Gewichtung auf die Optimierungsergebnisse analysiert. Abschließend werden die wesentlichen Ergebnisse in Kapitel 5 zusammengefasst und mögliche Ansätze für weiterführende Untersuchungen diskutiert.

Kapitel 2: Mathematische Grundlagen

In diesem Kapitel werden die theoretischen und mathematischen Grundlagen vorgestellt, die zur Beschreibung der in dieser Arbeit untersuchten Optimierungsverfahren erforderlich sind. Zunächst werden die wesentlichen Konzepte der inversen Bestrahlungsplanung erläutert. Anschließend werden Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) als klinisches Bewertungsinstrument eingeführt. Darauf aufbauend wird die von Zhang et al. vorgeschlagene Approximation der Volume-at-Dose- und der Dose-at-Volume-Funktion erklärt, welche die Grundlage der in dieser Arbeit untersuchten Strafterme bildet. Dabei liegt der Fokus insbesondere auf der Approximation der Dose-at-Volume-Funktion und deren Ableitung, da die Größen im weiteren Verlauf der Arbeit direkt als Bestandteile der Strafterme verwendet werden. Abschließend werden weitere Strafterme vorgestellt, die bereits in der Software matRad implementiert sind und im weiteren Verlauf der Arbeit als Vergleichsverfahren dienen.

2.1 Grundlagen einer Bestrahlungsplanung

Das Ziel bei der modernen Strahlentherapie ist es, Tumorgewebe mit einer ausreichend hohen Strahlendosis zu behandeln und gleichzeitig das umliegende gesunde Gewebe zu schonen. Da eine Erhöhung der Dosis im Tumor in der Regel mit einer stärkeren Belastung der Risikoorgane einhergeht, besteht ein grundlegender Zielkonflikt, der im Rahmen der Bestrahlungsplanung bestmöglich berücksichtigt werden muss [5].

Zielvolumen und Risikoorgane

In der Bestrahlungsplanung werden anatomische Strukturen, die für die Dosisanforderungen benötigt werden, als *Regions of Interest (ROIs)* bezeichnet [1]. Grundsätzlich werden dabei zwei Arten von ROIs unterschieden. Zielvolumina (*Target Volume*) umfassen das Tumorgewebe, welches bestrahlt werden soll [3]. Risikoorgane (*Organs at Risk, OARs*) sind gesundes Gewebe, dessen Strahlenbelastung möglichst gering gehalten werden soll. Hierzu gehören beispielsweise das Rektum, die Blase und der Hirnstamm [3].

Zur Beschreibung eines Patienten wird das Behandlungsgebiet zunächst in m Voxel diskretisiert. Eine ROI $\varnothing \neq R \subseteq \{1, \dots, m\}$ umfasst eine nichtleere Menge von Voxeln des Patientenmodells. Diese Menge dient als Grundlage für die Formulierung von Optimierungszielen. Da in dieser Arbeit homogene Voxel betrachtet werden, entspricht der relative Volumenanteil eines einzelnen Voxels innerhalb der ROI dem Wert

$$\frac{1}{|R|} .$$

Die Summe der relativen Volumenanteile über alle Voxel der ROI beträgt

$$\sum_{i \in R} \frac{1}{|R|} = 1 .$$

Allgemeiner können bei heterogenen Voxeln auch gewichtete relative Volumenanteile $r_i \in [0,1]$ verwendet werden, für die

$$\sum_{i \in R} r_i = 1$$

gilt. Die folgenden Herleitungen werden jedoch für den in dieser Arbeit verwendeten Fall homogener Voxel mit $r_i = \frac{1}{|R|}$ formuliert.

Inverse Bestrahlungsplanung
Die Bestrahlung wird in n Teilstrahlen, sogenannte Beamlets, zerlegt. Außerdem wird jedem der m betrachteten Voxel ein Dosiswert zugeordnet [1]. Die Gesamtheit aller dieser Dosiswerte bildet die resultierende Dosisverteilung

$$d : \mathcal{X} \subset \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^m$$

$$d(x) = (d_1(x), ..., d_m(x))^\mathsf{T}.$$

Diese hängt von der Optimierungsvariable $x \in \mathcal{X} \subset \mathbb{R}^n$ ab und wird durch den zulässigen Parameterraum $\mathcal{X}$ des jeweiligen Bestrahlungsplans vorgegeben. Die einzelnen Vektorkomponenten $d_i(x)$ beschreiben die Dosis, die das Voxel i erhält.

Moderne Bestrahlungspläne werden üblicherweise mittels einer inversen Planung erzeugt [5]. Hierbei werden zunächst die klinischen Anforderungen formuliert. Anschließend wird durch ein Optimierungsverfahren die Intensität der einzelnen Strahlungsfelder bestimmt.
Der Zusammenhang zwischen den Beamlet-Intensitäten und der resultierenden Dosisverteilung wird durch eine Dosis-Einfluss-Matrix

$$A = (a_{ij}) \in \mathbb{R}^{m \times n}$$

beschrieben. Der Eintrag a_{ij} beschreibt die Dosis, die im Voxel i durch das Beamlet j bei einer normierten Intensität erzeugt wird [2]. Für den Vektor der Beamlet-Gewichte

$$x = (x_1, ..., x_n)^\mathsf{T} \in \mathcal{X}$$

ergibt sich die resultierende Dosisverteilung aus [2]

$$d(x) = Ax \ .$$

Allgemeines Optimierungsproblem in der Bestrahlungsplanung
Die inverse Bestrahlungsplanung wird als Optimierungsproblem formuliert. Dabei wird ein zulässiger Vektor der Beamlet-Gewichte $x \in \mathcal{X}$ gesucht, welcher eine Zielfunktion minimiert. Das Optimierungsproblem kann somit allgemein als

$$\min_{x \in \mathcal{X}} f(d(x), \Theta, w) \quad \text{u.d.N.} \quad x_j \geq 0 \ \forall j \tag{1}$$

formuliert werden [6]. Dabei bezeichnet $d(x)$ den sich aus den Beamlet-Gewichten x ergebenden Dosisvektor, Θ den konkreten Parametersatz und w das Gewicht der Zielfunktion. Die einzelnen Parameter können beispielsweise eine Referenzdosis d_{ref}, eine betrachtete Region of Interest R oder ein Volumenanteil ν umfassen. Die konkrete Form der Zielfunktion und gegebenenfalls weiterer Nebenbedingungen hängt von den klinischen Anforderungen ab.

Da häufig mehrere Ziele gleichzeitig berücksichtigt werden müssen, wird eine Gesamtzielfunktion als gewichtete Summe mehrerer Strafterme der Form

$$f : \mathbb{R}^m \times \mathcal{P} \times \mathbb{R}^N_{\geq 0} \to \mathbb{R}$$

$$f(d, \Theta, w) = \sum_{k=1}^{N} w_k f_k(d, \theta_k)$$

verwendet [6]. Dabei bezeichnet $w = (w_1, \ldots, w_N) \in \mathbb{R}^N_{\geq 0}$ den Vektor der Gewichtungen der einzelnen Strafterme und f_k den k-ten Strafterm, der als

$$\begin{aligned} f_k : \mathbb{R}^m \times \mathcal{P}_k &\to \mathbb{R}, \\ (d, \theta_k) &\mapsto f_k(d, \theta_k) \end{aligned}$$

definiert ist. Dabei bezeichnet θ_k die für den jeweiligen Strafterm festgelegten konkreten Parameter und w_k die Gewichtung des Strafterms. Mit

$$\Theta = (\theta_1, \ldots, \theta_N)$$

werden die konkreten Parameter aller Strafterme zu einem Parametersatz zusammengefasst. Der zugehörige Parameterraum ist gegeben durch

$$\mathcal{P} = \mathcal{P}_1 \times \cdots \times \mathcal{P}_N,$$

sodass $\Theta \in \mathcal{P}$ gilt. Die Wahl geeigneter Optimierungsziele stellt einen zentralen Bestandteil der Bestrahlungsplanung dar.

2.2 Dose-at-Volume-Funktion und Dose-at-Volume-Kriterien

Die resultierende Dosisverteilung eines Bestrahlungsplans besteht aus einer großen Anzahl einzelner Voxeldosen. Da eine direkte Bewertung aller Voxeldosen in der klinischen Praxis nicht möglich ist, werden die Dosisinformationen einer Struktur häufig mithilfe von Dosis-Volumen-Histogrammen (DVHs) zusammengefasst [7].

Ein kumulatives Dosis-Volumen-Histogramm beschreibt für jeden Dosiswert den Volumenanteil einer Region of Interest, der mindestens diese Dosis erhält. Dadurch lässt sich die Dosisverteilung innerhalb einer Struktur kompakt darstellen und verschiedene Bestrahlungspläne können einfach miteinander verglichen werden [7].

Das DVH basiert somit auf einer Funktion, die jedem Dosiswert einen Volumenanteil zuordnet. Aufgrund der Definition zeigt ein kumulatives DVH einen monoton fallenden

Verlauf. Für kleine Dosiswerte erhalten nahezu alle Voxel mindestens diese Dosis, während für hohe Dosiswerte nur noch ein kleiner Anteil der Struktur entsprechende Dosen erhält [7].

Abbildung 1 verdeutlicht zwei grundlegende Fragestellungen bei der Betrachtung von DVHs. Einerseits kann für einen gegebenen Dosiswert $\delta \geq 0$ der entsprechende Volumenanteil V_δ bestimmt werden, andererseits kann für einen gegebenen Volumenanteil $\nu \in (0, 1)$ die zugehörige Dosis D_ν ermittelt werden. Diese beiden Größen bilden die Grundlage klinischer Bewertungskriterien und werden im Folgenden definiert.

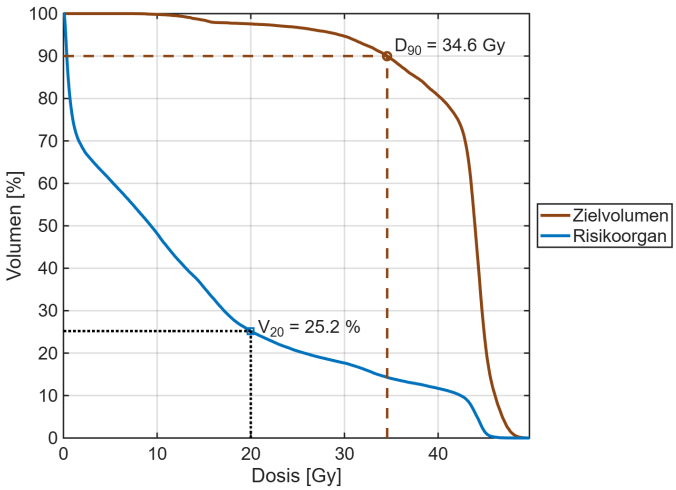


Abbildung 1: Dosis-Volumen-Histogramm für ein Zielvolumen (**braun**) und ein Risikoorgan (**blau**). Markiert sind die Kennwerte $D_{90\%}$ sowie V_{20}.

Eine zentrale Größe im Zusammenhang mit DVHs ist das sogenannte *Volume-at-Dose*.

Definition 2.1 (*Volume-at-Dose*)

Sei R eine Region of Interest (ROI) und $d \in \mathbb{R}^m$ ein Dosisvektor. Für einen Dosis-Schwellenwert $\delta \in \mathbb{R}$ ist das *Volume-at-Dose* δ definiert als

$$V_{\delta,R} : \mathbb{R}^m \to \mathbb{R},$$

$$V_{\delta,R}(d) := \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} \mathbf{1}_{\{d_i \geq \delta\}},$$

wobei $\mathbf{1}_{\{d_i \geq \delta\}}$ die Indikatorfunktion

$$\mathbf{1}_{\{d_i \geq \delta\}} := \mathbf{1}_{[\delta,\infty)}(d_i) = \begin{cases} 1, & d_i \geq \delta \\ 0, & d_i < \delta \end{cases}$$

bezeichnet.

Das Volume-at-Dose $V_{\delta,R}$ beschreibt den relativen Volumenanteil der betrachteten Struktur, der mindestens die Dosis δ erhält. Für einen festen Dosisvektor d bildet es somit den Dosis-Schwellenwert δ auf den zugehörigen relativen Volumenanteil ab

$$\delta \longmapsto V_{\delta,R}(d).$$

Für einen festen Dosisvektor d ist $V_{\delta,R}(d)$ als Funktion bezüglich des Schwellenwerts δ monoton fallend und linksstetig. Für $\delta_1 < \delta_2$ gilt

$$V_{\delta_1,R}(d) \geq V_{\delta_2,R}(d).$$

Die Linksseitigkeit ergibt sich aus der in der Definition verwendeten Bedingung $d_i \geq \delta$. Insbesondere gilt für jeden Schwellenwert δ_0

$$\lim_{\delta \to \delta_0^-} V_{\delta,R}(d) = V_{\delta_0,R}(d).$$

Für $\delta_0 \in \{d_i : i \in R\}$ tritt dagegen ein Sprung auf. Die Funktion ist dort nicht rechtsstetig. Die Funktion ist zudem stückweise konstant, da sich ihr Wert nur dann ändert, wenn der Schwellenwert δ eine der in der ROI auftretenden Voxeldosen überschreitet. Aufgrund der endlichen Anzahl der Voxel nimmt $V_{\delta,R}(d)$ bei gleich großen Voxeln ausschließlich Werte aus der Menge

$$\left\{0, \frac{1}{|R|}, \frac{2}{|R|}, \ldots, 1\right\}$$

an.

Bezüglich des Dosisvektors d ist $V_{\delta,R}(d)$ monoton steigend. Eine Erhöhung einer Voxeldosis d_i kann den entsprechenden Volumenanteil erhöhen, ihn jedoch nicht verringern. Aufgrund der Sprungstellen der verwendeten Indikatorfunktion ist $V_{\delta,R}(d)$ bezüglich des Dosisvektors jedoch nicht überall differenzierbar. Dies wird in Kapitel 2.3 genauer ausgeführt.

Die inverse Fragestellung führt zur Definition des *Dose-at-Volume*.

Definition 2.2 (*Dose-at-Volume*)

Sei R eine Region of Interest (ROI) und $\nu \in (0,1)$ ein vorgegebener Volumenanteil. Dann heißt

$$D_{\nu,R} : \mathbb{R}^m \to \mathbb{R},$$

$$D_{\nu,R}(d) := \inf\{\delta \in \mathbb{R} \mid V_{\delta,R}(d) \leq \nu\}$$

Dose-at-Volume ν.

Der Wert $D_{\nu,R}(d)$ bezeichnet die untere Grenze der Dosisschwellen, für die $V_{\delta,R}(d) \leq \nu$ gilt.

In der Literatur existieren verschiedene Definitionen von $D_{\nu,R}$. Neben der hier verwendeten Definition über das Infimum wird $D_{\nu,R}$ teilweise auch über ein Supremum beziehungsweise als maximaler Dosiswert definiert, der noch von mindestens einem Volumenanteil ν erreicht wird [12].

Klinische Bedeutung

Viele klinische Anforderungen in der Strahlentherapie werden in Form von Dosis-Volumen-Kriterien angegeben und können mithilfe der aus dem DVH abgeleiteten Funktionen $V_{\delta,R}(d)$ und $D_{\nu,R}(d)$ beschrieben werden. Diese Kennwerte werden sowohl zur Beurteilung von Bestrahlungsplänen als auch zur Formulierung von Optimierungszielen verwendet [1]. Für Planungszielvolumina empfiehlt der ICRU Report 83 insbesondere die Verwendung der Kennwerte $D_{98\%,R}$, $D_{50\%,R}$ und $D_{2\%,R}$, welche die nahezu minimale Dosis, die Mediandosis sowie die nahezu maximale Dosis beschreiben [8]. Diese Kennwerte charakterisieren die Dosisverteilung im Zielvolumen robuster als die Minimal- und Maximaldosis und haben sich daher als Standard für die Bewertung der Zielvolumenabdeckung etabliert [8]. Auch für Risikoorgane werden häufig Dose-at-Volume-Kennwerte verwendet, beispielsweise $D_{1\%,R}$, $D_{2\%,R}$ oder $D_{5\%,R}$, da sie die Dosis kleiner, besonders hoch belasteter Volumenanteile beschreiben und somit eine aussagekräftige Bewertung möglicher Hotspots ermöglichen [13].

Klinische Anforderungen können dabei als Dose-at-Volume-Kriterien, also als Bedingungen an Dose-at-Volume-Kennwerte formuliert werden. Für einen vorgegebenen Volumenanteil ν und eine geforderte Referenzdosis d_{ref} kann eine Mindestdosisanforderung beispielsweise in der Form

$$D_{\nu,R}(d) \geq d_{\text{ref}}$$

angegeben werden. Analog kann eine Maximaldosisanforderung durch

$$D_{\nu,R}(d) \leq d_{\text{ref}}$$

beschrieben werden.

Notation

Im Folgenden wird für die mathematische Beschreibung jeweils eine feste Region of Interest R betrachtet. Die Abhängigkeit der Dose-at-Volume- und Volume-at-Dose-Funktionen

von der betrachteten Region R wird aus Gründen der Übersichtlichkeit in der weiteren Notation nicht mehr explizit angegeben. Es gilt somit

$$V_\delta(d) := V_{\delta,R}(d), \qquad D_\nu(d) := D_{\nu,R}(d).$$

Analog wird die Abhängigkeit der approximierten Funktionen von R im Folgenden implizit verstanden.

2.3 Approximation einer Dose-at-Volume-Funktion nach Zhang et al.

Die in diesem Abschnitt vorgestellten mathematischen Formulierungen zur Approximation der zuvor eingeführten Volume-at-Dose- und Dose-at-Volume-Funktion sowie die Ableitung basieren auf der Arbeit von Zhang et al. [1]. Ziel der Approximation ist es, die zunächst nicht differenzierbare Dose-at-Volume-Funktion in eine differenzierbare Form zu überführen, sodass sie als Bestandteil der Gesamtzielfunktion während der gradientenbasierten Optimierung verwendet werden kann. Im Folgenden werden die für diese Arbeit relevanten Definitionen und Herleitungen zusammengefasst, welche die Grundlage der Implementierung in matRad in Kapitel 3 bilden.

Probabilistische Glättung der Dosisverteilung
Für die gradientenbasierte Optimierung muss die Zielfunktion bezüglich der Optimierungsvariablen x differenzierbar sein, damit ein Gradient zur Bestimmung einer geeigneten Suchrichtung berechnet werden kann. Die direkte Verwendung der definierten Dose-at-Volume- und Volume-at-Dose-Funktionen ist hierfür problematisch, da die zugrunde liegende Indikatorfunktion nicht differenzierbar ist. Der Ursprung dieser Nichtdifferenzierbarkeit liegt in der Definition der DVHs. Die Indikatorfunktion aus Definition 2.1 besitzt bei $d_i = \delta$ eine Sprungstelle und ist daher nicht differenzierbar. Folglich ist auch das Dose-at-Volume nicht überall differenzierbar.

Da moderne Bestrahlungsverfahren überwiegend gradientenbasierte Optimierungsalgorithmen verwenden, können diese Funktionen nicht direkt in der Zielfunktion eingesetzt werden. Zur Lösung dieses Problems schlagen Zhang et al. eine glatte Approximation der Dose-at-Volume-Funktion vor. Hierzu wird die diskrete Dosisverteilung durch die Einführung eines zufälligen Rauschens geglättet. Dadurch wird die ursprünglich sprungförmige Indikatorfunktion durch eine stetige Funktion ersetzt.

Zur Glättung der diskreten Dosisverteilung wird jedem Voxel $i \in R$ eine Zufallsvariable

$$D_i := d_i + \epsilon Z_i$$

zugeordnet. Dabei sind

$$(Z_i)_{i\in R} \overset{\text{iid}}{\sim} \mathcal{N}(0,1)$$

unabhängig und standardnormalverteilt. Der Parameter $\epsilon > 0$ wird als Glättungsparameter bezeichnet. Die ursprüngliche Definition des Volume-at-Dose basiert auf der Indikatorfunktion und zählt somit, ob die Dosis eines Voxels den betrachteten Schwellenwert erreicht. In der geglätteten Darstellung wird diese diskrete Entscheidung durch die

Wahrscheinlichkeit ersetzt, dass die verrauschte Dosis D_i den Schwellenwert δ erreicht oder überschreitet. Für einen Dosis-Schwellenwert $\delta \in \mathbb{R}$ wird daher

$$V_{\delta,\epsilon}(d) := \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} \mathbb{P}(D_i \geq \delta) \tag{2}$$

betrachtet. Da $D_i = d_i + \epsilon Z_i$, kann die Wahrscheinlichkeit umgeschrieben werden als

$$\mathbb{P}(D_i \geq \delta) = \mathbb{P}(\epsilon Z_i \geq \delta - d_i).$$

Da $\epsilon > 0$ gilt, folgt durch Division mit ϵ

$$\mathbb{P}(D_i \geq \delta) = \mathbb{P}\left(Z_i \geq \frac{\delta - d_i}{\epsilon}\right).$$

Weiter gilt, dass $Z_i \sim \mathcal{N}(0,1)$ standardnormalverteilt ist. Mit der Verteilungsfunktion Φ der Standardnormalverteilung

$$\Phi : \mathbb{R} \to (0,1),$$
$$\Phi(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{x} e^{-\frac{t^2}{2}}\, dt$$

folgt

$$\mathbb{P}\left(Z_i \geq \frac{\delta - d_i}{\epsilon}\right) = 1 - \Phi\left(\frac{\delta - d_i}{\epsilon}\right).$$

Aufgrund der Symmetrie der Standardnormalverteilung gilt

$$1 - \Phi(x) = \Phi(-x).$$

Damit erhält man

$$\mathbb{P}(D_i \geq \delta) = \Phi\left(\frac{d_i - \delta}{\epsilon}\right).$$

Einsetzen in die Definition des approximierten Volume-at-Dose (2) liefert somit

$$V_{\delta,\epsilon}(d) = \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} \Phi\left(\frac{d_i - \delta}{\epsilon}\right).$$

Die Funktion

$$\Phi\left(\frac{d_i - \delta}{\epsilon}\right)$$

kann dabei als geglättete Approximation der ursprünglichen Indikatorfunktion aufgefasst werden. Für die weitere Darstellung wird die Funktion

$$K_\epsilon : \mathbb{R} \to (0,1)$$

definiert durch

$$K_\epsilon(x) = \Phi\left(\frac{x}{\epsilon}\right), \tag{3}$$

wobei Φ die Verteilungsfunktion der Standardnormalverteilung bezeichnet.

Damit ergibt sich folgende Definition.

Definition 2.3 (*Approximiertes Volume-at-Dose*)

Sei R eine Region of Interest und $d \in \mathbb{R}^m$ ein Dosisvektor.

Für einen Dosis-Schwellenwert $\delta \in \mathbb{R}$ und einen Glättungsparameter $\epsilon > 0$ ist das approximierte Volume-at-Dose definiert als

$$V_{\delta,\epsilon} : \mathbb{R}^m \to \mathbb{R},$$

$$V_{\delta,\epsilon}(d) := \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} K_\epsilon(d_i - \delta)$$

mit

$$K_\epsilon(x) = \Phi\left(\frac{x}{\epsilon}\right),$$

wobei Φ die Verteilungsfunktion der Standardnormalverteilung bezeichnet.

Die Funktion K_ϵ ersetzt somit die ursprüngliche Indikatorfunktion durch einen stetigen Übergang zwischen Werten nahe 0 und Werten nahe 1. Der Parameter ϵ bestimmt dabei die Breite dieses Übergangs. Für kleine Werte von ϵ ist der Übergang steil, während größere Werte von ϵ zu einer stärkeren Glättung führen. In Abbildung 2 wird der Unterschied zwischen einer exakten stufenförmigen DVH-Darstellung und ihrer glatten Approximation mit $\epsilon = 0.05$ visualisiert.

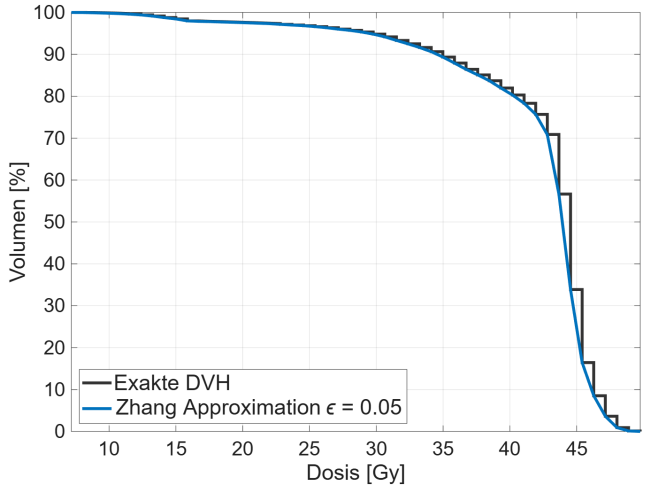


Abbildung 2: Das exakte DVH (**schwarz**) zeigt eine stufenförmige Struktur aufgrund der Definition über die Indikatorfunktion. Die approximierte Version (**blau**) ersetzt das stufenförmige DVH durch eine stetige und differenzierbare Kurve.

Approximation der Dose-at-Volume

Auf Grundlage des approximierten Volume-at-Dose wird nun das approximierte Dose-at-Volume definiert. Analog zur exakten Definition bezeichnet das Dose-at-Volume diejenige

Dosis, ab welcher das approximierte Volume-at-Dose höchstens dem vorgegebenen Volumenanteil ν entspricht.

Definition 2.4 (*Approximiertes Dose-at-Volume*)

Sei R eine Region of Interest, $d \in \mathbb{R}^m$ ein Dosisvektor, $\nu \in (0,1)$ ein Volumenanteil und $\epsilon > 0$ ein Glättungsparameter. Das approximierte Dose-at-Volume ist definiert als

$$D_{\nu,\epsilon} : \mathbb{R}^m \to \mathbb{R},$$

$$D_{\nu,\epsilon}(d) := \inf \{\delta \in \mathbb{R} \mid V_{\delta,\epsilon}(d) \leq \nu\}. \tag{4}$$

Da $V_{\delta,\epsilon}(d)$ als Funktion von δ stetig und streng monoton fallend ist, existiert für jedes $\nu \in (0,1)$ genau ein $D_{\nu,\epsilon}(d)$, sodass

$$V_{D_{\nu,\epsilon}(d),\epsilon}(d) = \nu.$$

Mit der Definition 2.3 des approximierten Volume-at-Dose ergibt sich damit

$$\nu = \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} K_\epsilon \left(d_i - D_{\nu,\epsilon}(d)\right). \tag{5}$$

Eine geschlossene Darstellung von $D_{\nu,\epsilon}(d)$ existiert im Allgemeinen nicht. Daher wird $D_{\nu,\epsilon}(d)$ numerisch bestimmt auf Grundlage der Gleichung 5. Zhang et al. verwenden hierzu ein Newton-Verfahren.

Ableitung der approximierten Dose-at-Volume-Funktion
Für die Verwendung innerhalb gradientenbasierter Optimierungsverfahren wird die Ableitung der approximierten Dose-at-Volume-Funktion $D_{\nu,\epsilon}(d)$ bezüglich der einzelnen Voxeldosen benötigt. Aufgrund der Glättung ist $D_{\nu,\epsilon}(d)$ stetig differenzierbar. Die Ableitung von $D_{\nu,\epsilon}$ ergibt sich aus der impliziten Gleichung

$$V_{D_{\nu,\epsilon}(d),\epsilon}(d) = \nu.$$

Lemma 2.1 (*Ableitung der approximierten Dose-at-Volume-Funktion [1]*)

Sei R eine Region of Interest, $d \in \mathbb{R}^m$ ein Dosisvektor, $\nu \in (0,1)$ ein Volumenanteil und $\epsilon > 0$ ein Glättungsparameter. Die partiellen Ableitungen des approximierten Dose-at-Volumens $D_{\nu,\epsilon}$ aus Definition 2.4 sind gegeben durch

$$\frac{\partial D_{\nu,\epsilon}(d)}{\partial d_i} = \frac{k_\epsilon(d_i - D_{\nu,\epsilon}(d))}{\sum_{i' \in R} k_\epsilon(d_{i'} - D_{\nu,\epsilon}(d))} , \tag{6}$$

für alle $i \in R$. Dabei ist

$$k_\epsilon : \mathbb{R} \to \mathbb{R}_{\geq 0}$$

mit

$$k_\epsilon(x) = K'_\epsilon(x) = \frac{1}{\epsilon\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{x^2}{2\epsilon^2}\right). \tag{7}$$

die Ableitung der Funktion K_ϵ aus Definition 2.3 ist.

Ein Beweis des Lemmas findet sich in [1].

Der Zähler des Gradienten

$$k_\epsilon\left(d_i - D_{\nu,\epsilon}(d)\right)$$

beschreibt den Beitrag des Voxels i zur Ableitung. Dieser Beitrag ist umso größer, je näher die Dosis d_i des Voxels am Dose-at-Volume-Wert $D_{\nu,\epsilon}(d)$ liegt. Der Nenner summiert diese Beiträge über alle Voxel der ROI und normiert damit den Einfluss des einzelnen Voxels.

Einfluss des Parameters ϵ

Der Parameter ϵ steuert die Stärke der Glättung der DVH-Approximation. Für $\epsilon \to 0$ verschwindet das hinzugefügte Rauschen ϵZ_i. In diesem Grenzfall konvergiert $d_i + \epsilon Z_i$ gegen d_i. Für alle Schwellenwerte δ, die mit keiner Voxeldosis übereinstimmen, also $d_i \neq \delta$ für alle $i \in R$, gilt daher

$$\lim_{\epsilon \to 0} V_{\delta,\epsilon}(d) = V_\delta(d) .$$

Kleine Werte von ϵ liefern somit eine sehr genaue Approximation der tatsächlichen DVH-Kurve. Mit zunehmendem ϵ wird die Dosisverteilung stärker geglättet. Dies führt zu einer größeren Abweichung zwischen dem approximierten und tatsächlichen DVH. Dieser Zusammenhang lässt sich direkt anhand der Funktion K_ϵ (3) erkennen. Der Parameter ϵ bestimmt die Breite des Übergangsbereiches zwischen den Funktionswerten 0 und 1. Für kleine Werte von ϵ erfolgt der Übergang sehr steil, sodass K_ϵ die ursprüngliche Indikatorfunktion nahezu exakt reproduziert, wie in Abbildung 3 zu erkennen ist. Für größere Werte von ϵ wird dieser Übergangsbereich breiter und die Approximation entsprechend

glatter. Noch deutlicher wird der Einfluss von ϵ bei Betrachtung der Ableitung von K_ϵ (7). Für kleine Werte von ϵ weist k_ϵ ein ausgeprägtes, schmales Maximum um $x = 0$ auf. Die Gradienteninformation konzentriert sich somit auf einen kleinen Bereich um den betrachteten DVH-Punkt. Für größere Werte von ϵ wird die Dichtefunktion breiter und flacher, wodurch sich die Gradienteninformation auf einen größeren Dosisbereich verteilt (Abbildung 3).

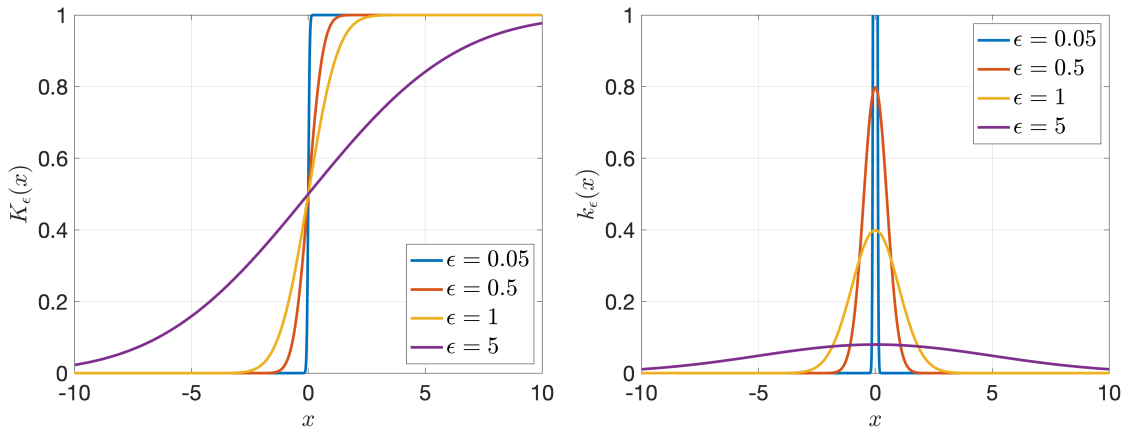


Abbildung 3: Links: Approximation der Indikatorfunktion für verschiedene Glättungsparameter ϵ. Mit zunehmendem ϵ wird der Übergangsbereich breiter und die Approximation glatter. Rechts: Ableitung der Approximation. Für kleine Werte von ϵ weist k_ϵ ein ausgeprägtes, schmales Maximum um $x = 0$ auf. Für größere Werte von ϵ verteilt sich die Gradienteninformation auf einen größeren Dosisbereich.

2.4 Mathematische Formulierung von Straftermen

2.4.1 Strafterme auf Basis der approximierten Dose-at-Volume-Funktion

Die in den vorherigen Abschnitten eingeführte Approximation ermöglicht die direkte Berücksichtigung von Dose-at-Volume-Kennzahlen in einem Optimierungsproblem. In dieser Arbeit wird dazu für einen vorgegebenen Volumenanteil ν der entsprechende approximierte Dose-at-Volume-Kennwert $D_{\nu,\epsilon}(d)$ bestimmt. Dieser beschreibt den Dose-at-Volume-Wert für den Dosisvektor d und die betrachtete Region of Interest R. Dabei bezeichnet ϵ den Glättungsparameter der zuvor eingeführten Approximation. Die Abhängigkeit von der Struktur R ist durch die Definition von $V_{\delta,\epsilon}$ und $D_{\nu,\epsilon}$ implizit enthalten. Anschließend wird die Einhaltung der klinischen Anforderungen mithilfe geeigneter Strafterme bewertet. Dabei werden Anforderungen der Form

$$D_{\nu,\epsilon}(d) \geq d_{\text{ref}}$$

und

$$D_{\nu,\epsilon}(d) \leq d_{\text{ref}}$$

unterschieden.

Für diese beiden Arten von Anforderungen werden drei verschiedene Strafterme betrachtet, die sich sowohl hinsichtlich der Richtung der Dosisanforderung als auch hinsichtlich der linearen oder quadratischen Bestrafung unterscheiden.

Für ein Mindestdosisziel wird der lineare Strafterm $f_{\text{linMinDVH}}$ definiert. Dieser hängt von dem Dosisvektor d sowie vom Parametersatz

$$\theta_{\text{linMinDVH}} = (d_{\text{ref}}, R, \nu, \epsilon)$$

ab und ist somit eine Funktion der Form

$$f_{\text{linMinDVH}} : \mathbb{R}^m \times \mathcal{P}_{\text{DVH}} \to \mathbb{R}$$

Der Strafterm ist gegeben durch

$$f_{\text{linMinDVH}}(d, \theta_{\text{linMinDVH}}) = \frac{1}{d_{\text{ref}}} \max\left\{0,\, d_{\text{ref}} - D_{\nu,\epsilon}(d)\right\}.$$

Eine Bestrafung entsteht somit ausschließlich dann, wenn der aktuelle Dose-at-Volume-Kennwert unterhalb der geforderten Referenzdosis liegt.

Für ein Maximaldosisziel wird analog der lineare Strafterm $f_{\text{linMaxDVH}}$ definiert. Auch hier umfasst der Parametersatz die Referenzdosis, die betrachtete Region of Interest, den Volumenanteil und den Glättungsparameter

$$\theta_{\text{linMaxDVH}} = (d_{\text{ref}}, R, \nu, \epsilon).$$

Der Strafterm lautet

$$f_{\text{linMaxDVH}} : \mathbb{R}^m \times \mathcal{P}_{\text{DVH}} \to \mathbb{R}$$

$$f_{\text{linMaxDVH}}(d, \theta_{\text{linMaxDVH}}) = \frac{1}{d_{\text{ref}}} \max\left\{0,\, D_{\nu,\epsilon}(d) - d_{\text{ref}}\right\}$$

definiert. In diesem Fall tritt eine Bestrafung ausschließlich dann auf, wenn der aktuelle Dose-at-Volume-Kennwert die zulässige Referenzdosis überschreitet.

Die quadratische Variante des Maximaldosisziels wird durch

$$\theta_{\text{quadMaxDVH}} = (d_{\text{ref}}, R, \nu, \epsilon)$$

parametrisiert und ist gegeben durch

$$f_{\text{quadMaxDVH}} : \mathbb{R}^m \times \mathcal{P}_{\text{DVH}} \to \mathbb{R}$$

$$f_{\text{quadMaxDVH}}(d, \theta_{\text{quadMaxDVH}}) = \frac{1}{d_{\text{ref}}^2} \max\left\{0,\, D_{\nu,\epsilon}(d) - d_{\text{ref}}\right\}^2$$

Während die linearen Varianten die Dosisabweichung proportional bestrafen, verstärkt die quadratische Variante des Maximaldosisziels größere Abweichungen von der Referenzdosis. Es werden sowohl die positive Dosisabweichung von der Referenzdosis als auch die Gewichtung w_k des Strafterms quadriert. Der entsprechende Beitrag zur Gesamtzielfunktion ist somit proportional zu w_k^2. Dadurch werden größere Dosisabweichungen sowie höhere Gewichtungen des Strafterms überproportional berücksichtigt.

Für die drei betrachteten Strafterme kann der gemeinsame Parameterraum als

$$\mathcal{P}_{\text{DVH}} = \mathbb{R}_{>0} \times \left(2^{\{1,\dots,m\}} \setminus \{\varnothing\}\right) \times (0,1) \times \mathbb{R}_{>0}$$

definiert werden. Die vier Komponenten entsprechen dabei der Referenzdosis d_{ref}, der betrachteten Region of Interest R, dem Volumenanteil ν und dem Glättungsparameter ϵ.

2.4.2 Voxelbasierte Strafterme in matRad

Als Referenzverfahren werden in dieser Arbeit bereits in matRad implementierte Strafterme betrachtet. Diese arbeiten voxelbasiert und bewerten die Dosis einzelner Voxel einer Region of Interest direkt. Die resultierenden Strafterme ergeben sich als Summe der Beiträge aller berücksichtigten Voxel. Dadurch unterscheiden sie sich grundsätzlich von den approximierten Dose-at-Volume-basierten Straftermen.

Die nachfolgenden Beschreibungen basieren auf der Implementierung der Strafterme in matRad sowie auf der Beschreibung von Wieser et al. [2, 14].

Squared-Deviation-Funktion

Die Squared-Deviation-Funktion wird verwendet, um eine möglichst homogene Dosisverteilung innerhalb einer Struktur zu erreichen. Hierzu wird die quadratische Abweichung jedes Voxels der betrachteten Struktur von einer vorgegebenen Referenzdosis d_{ref} bestraft. Der zugehörige Parametersatz lautet

$$\theta_{\text{squaredDeviation}} = (d_{\text{ref}}, R)$$

Damit ist der Strafterm durch

$$f_{\text{squaredDeviation}} : \mathbb{R}^m \times \mathcal{P}_{\text{Voxel}} \to \mathbb{R}$$

$$f_{\text{squaredDeviation}}(d, \theta_{\text{squaredDeviation}}) = \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} (d_i - d_{\text{ref}})^2$$

definiert.

Bei dieser Funktion werden Unter- und Überdosierungen gleichermaßen bestraft. Die Squared-Deviation-Funktion versucht somit nicht explizit bestimmte DVH-Kriterien zu erfüllen, sondern bewertet die Dosis jedes einzelnen Voxels. Dadurch wird eine möglichst homogene Dosisverteilung innerhalb der betrachteten Struktur angestrebt.

Squared-Underdosing-Funktion
Bei Zielvolumina ist häufig insbesondere die Vermeidung von Unterdosierungen relevant. Hierzu wird die Squared-Unterdosing-Funktion genutzt. Ihr Parametersatz ist ebenfalls durch

$$\theta_{\text{squaredUnderdosing}} = (d_{\text{ref}}, R)$$

gegeben. Der Strafterm lautet

$$f_{\text{squaredUnderdosing}} : \mathbb{R}^m \times \mathcal{P}_{\text{Voxel}} \to \mathbb{R}$$

$$f_{\text{squaredUnderdosing}}(d, \theta_{\text{squaredUnderdosing}}) = \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} \max\{0, d_{\text{ref}} - d_i\}^2 \ .$$

Es werden ausschließlich Voxel bestraft, deren Dosis unterhalb der Referenzdosis liegt. Überdosierungen haben dadurch keinen Beitrag zur Zielfunktion. Damit wird eine ausreichende Bestrahlung des Zielvolumens gefördert. Die Funktion eignet sich insbesondere zur Formulierung von Mindestdosisanforderungen.

Squared-Overdosing-Funktion
Analog zu der Squared-Underdosing-Funktion bestraft die Squared-Overdosing-Funktion ausschließlich Überdosierungen. Der zugehörige Parametersatz lautet

$$\theta_{\text{squaredOverdosing}} = (d_{\text{ref}}, R)$$

Der Strafterm ist definiert durch

$$f_{\text{squaredOverdosing}} : \mathbb{R}^m \times \mathcal{P}_{\text{Voxel}} \to \mathbb{R}$$

$$f_{\text{squaredOverdosing}}(d, \theta_{\text{squaredOverdosing}}) = \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} \max\{0, d_i - d_{\text{ref}}\}^2 \ .$$

Dieses Ziel wird häufig für Risikoorgane verwendet. Ziel ist es, Dosiswerte oberhalb einer vorgegebenen Referenzdosis zu vermeiden.

Die drei Strafterme basieren jeweils auf der quadrierten 2-Norm der betrachteten Dosisabweichungen. Für einen Vektor $z \in \mathbb{R}^{|R|}$ ist die quadrierte 2-Norm definiert als

$$\|z\|_2^2 = \sum_{i \in R} z_i^2.$$

Durch den Faktor $\frac{1}{|R|}$ werden die Beiträge zusätzlich über die Anzahl der Voxel der betrachteten Struktur gemittelt. Die Squared-Deviation-Funktion entspricht dabei der quadrierten 2-Norm der Abweichung von der Referenzdosis. Bei der Squared-Underdosing- beziehungsweise Squared-Overdosing-Funktion wird die 2-Norm hingegen nur auf die Unter- beziehungsweise Überdosierungen angewendet. Die Funktionen unterscheiden sich somit insbesondere darin, welche Dosisabweichungen in die Norm eingehen.

Für die drei voxelbasierten Strafterme kann der gemeinsame Parameterraum als

$$\mathcal{P}_{\text{Voxel}} = \mathbb{R}_{>0} \times \left(2^{\{1,\dots,m\}} \setminus \{\varnothing\}\right)$$

definiert werden. Die beiden Komponenten entsprechen der Referenzdosis d_{ref} und der betrachteten Region of Interest R.

DVH-basierte Optimierungsziele
Die bisher vorgestellten Optimierungsziele berücksichtigen alle Voxel einer Struktur. In der klinischen Praxis werden Bestrahlungspläne jedoch häufig anhand von DVH-Kennzahlen bewertet, wie in 2.2 erwähnt. Um solche Kriterien direkt in die Optimierung einzubeziehen, stellt matRad die Funktionen *MinDVH* und *MaxDVH* zur Verfügung. Diese basieren auf DVH-Kennzahlen, verwenden jedoch nicht explizit die DVH-Kennzahlen für die Optimierung. Stattdessen werden die Voxel identifiziert, die zur Verletzung des jeweiligen DVH-Kriteriums beitragen. Daraufhin folgt eine voxelbasierte Bestrafung nur dieser Voxel.

MinDVH-Funktion
Die Funktion MinDVH wird zur Formulierung von Anforderungen der Form

$$D_\nu(d) \geq d_{\text{ref}}$$

verwendet. Dabei bezeichnet ν den vorgegebenen Volumenanteil und d_{ref} die geforderte Mindestdosis.

Zur Bestimmung des für das Kriterium relevanten Dosiswertes werden die Voxeldosen der betrachteten ROI zunächst absteigend sortiert. Seien

$$d_{(1)} \geq d_{(2)} \geq \ldots \geq d_{(|R|)}$$

die entsprechend sortierten Dosen. Für den vorgegebenen Volumenanteil ν wird der Index

$$k = \lceil \nu |R| \rceil$$

bestimmt. Der zugehörige Dosiswert

$$\tilde{D}_\nu(d) = d_{(k)}$$

dient als diskrete Approximation des Dose-at-Volume-Wertes $D_\nu(d)$. Aufgrund der diskreten Struktur des DVHs entspricht $\tilde{D}_\nu(d)$ im Allgemeinen nicht exakt dem Wert $D_\nu(d)$.

Im Gegensatz zu den zuvor vorgestellten voxelbasierten Optimierungszielen werden bei MinDVH nicht alle Voxel der betrachteten Struktur berücksichtigt. Stattdessen werden ausschließlich die Voxel betrachtet, deren Dosiswert zwischen dem relevanten Dosiswert $\tilde{D}_\nu(d)$ und der geforderten Mindestdosis d_{ref} liegt, wie in Abbildung 4 gezeigt.

Für jedes Voxel $i \in R$ wird die Dosisabweichung δ_i daher definiert als

$$\delta_i = \begin{cases} d_i - d_{\text{ref}}, & \tilde{D}_\nu(d) \leq d_i \leq d_{\text{ref}}, \\ 0, & \text{sonst.} \end{cases}$$

Der Strafterm ergibt sich als mittlere quadratische Abweichung

$$f_{\text{MinDVH}} : \mathbb{R}^m \times \mathcal{P}_{\text{DVH,MatRad}} \to \mathbb{R}$$

mit

$$f_{\text{MinDVH}}(d, \theta_{\text{MinDVH}}) = \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} \delta_i^2.$$

Dabei enthält der Parametersatz

$$\theta_{\text{MinDVH}} = (d_{\text{ref}}, R, \nu).$$

Die Bestrafung konzentriert sich somit auf den Dosisbereich zwischen dem aktuellen, diskret bestimmten Dose-at-Volume-Wert und der geforderten Mindestdosis. Voxel mit Dosen unterhalb von $\tilde{D}_\nu(d)$ sowie Voxel mit Dosen oberhalb von d_{ref} tragen nicht zur Zielfunktion bei.

MaxDVH-Funktion

Analog zur MinDVH-Funktion dient die MaxDVH-Funktion zur Formulierung von Anforderungen der Form

$$D_\nu(d) \leq d_{\text{ref}}.$$

Auch hier wird zunächst, wie zuvor beschrieben, der für das Kriterium relevante Dosiswert $\tilde{D}_\nu(d)$ bestimmt. Der Strafterm besitzt dieselbe mathematische Struktur wie bei der MinDVH-Funktion. Der Unterschied besteht in dem betrachteten Dosisintervall. Während bei MinDVH die Voxel zwischen dem relevanten Dosiswert $\tilde{D}_\nu(d)$ und der geforderten Mindestdosis betrachtet werden, werden bei MaxDVH die Voxel zwischen der zulässigen Maximaldosis d_{ref} und dem relevanten Dosiswert $\tilde{D}_\nu(d)$ berücksichtigt, wie in Abbildung 4 visualisiert.

Für jedes Voxel i wird somit die Dosisabweichung δ_i definiert als

$$\delta_i = \begin{cases} d_i - d_{\text{ref}}, & d_{\text{ref}} \leq d_i \leq \tilde{D}_\nu(d) \\ 0, & \text{sonst.} \end{cases}$$

Der Strafterm lautet somit

$$f_{\text{MaxDVH}} : \mathbb{R}^m \times \mathcal{P}_{\text{DVH,MatRad}} \to \mathbb{R}$$

mit

$$f_{\text{MaxDVH}}(d, \theta_{\text{MaxDVH}}) = \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} \delta_i^2.$$

wobei der Parametersatz durch

$$\theta_{\text{MaxDVH}} = (d_{\text{ref}}, R, \nu).$$

gegeben ist.

Für diese beiden Strafterme kann der gemeinsame Parameterraum als

$$\mathcal{P}_{\text{DVH,MatRad}} = \mathbb{R}_{>0} \times \left(2^{\{1,\ldots,m\}} \setminus \{\varnothing\}\right) \times (0, 1)$$

definiert werden, wobei die Komponenten der Referenzdosis d_{ref}, der betrachteten Region of Interest R und dem Volumenanteil ν entsprechen.

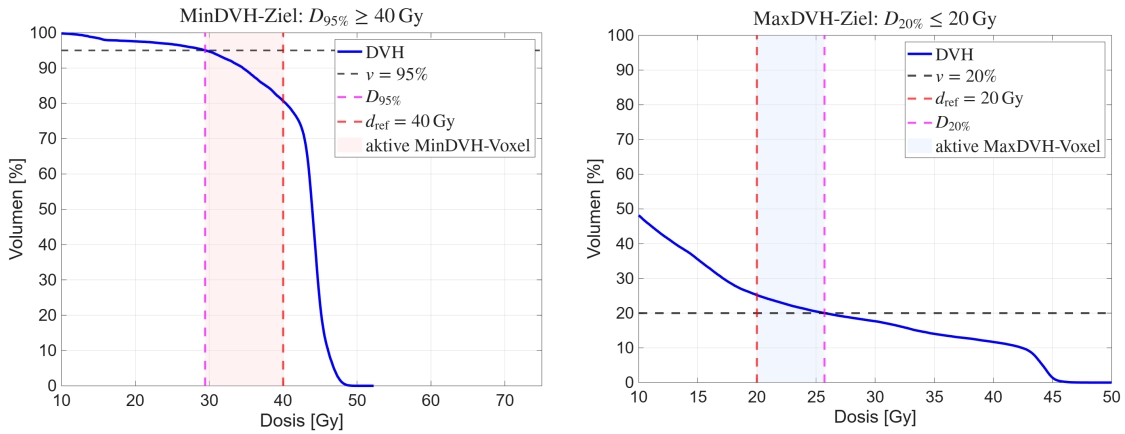


Abbildung 4: Darstellung des Konzepts der MinDVH- und MaxDVH-Strafterme für eine ROI. Die **blaue** Kurve zeigt jeweils die DVH-Kurve des betrachteten ROIs. Bei MinDVH entspricht der **rot** markierte Bereich den Voxeln, deren Dosis zwischen dem für das Kriterium bestimmten Dosiswert $\tilde{D}_{95\%}(d)$ und der geforderten Mindestdosis d_{ref} liegt und die zur Zielfunktion beitragen. Bei MaxDVH entspricht der **blau** markierte Bereich den Voxeln, deren Dosis zwischen der zulässigen Maximaldosis d_{ref} und dem für das Kriterium bestimmten Dosiswert $\tilde{D}_{20\%}(d)$ liegt und die zur Zielfunktion beitragen.

Kapitel 3: Implementierung in der Software matRad

In diesem Kapitel wird die Implementierung der in dieser Arbeit untersuchten Optimierungsziele innerhalb der Bestrahlungsplanungssoftware *matRad* beschrieben. Zunächst wird der grundlegende Aufbau von matRad sowie der Ablauf der inversen Bestrahlungsplanung erläutert (Kapitel 3.1). Anschließend wird die Implementierung der auf der Zhang-Approximation basierenden Strafterme vorgestellt (Kapitel 3.2).

3.1 Die Bestrahlungsplanungssoftware matRad

Die Software matRad ist ein in MATLAB entwickeltes Open-Source-Framework zur Forschung im Bereich der Strahlentherapieplanung. Es unterstützt die Bestrahlungsplanung für die Photonen-, Protonen- und Kohlenstoffionentherapie und stellt Schritte der inversen Bestrahlungsplanung innerhalb einer einheitlichen MATLAB-Umgebung zur Verfügung [2, 15, 16].

Der Behandlungsplanungsprozess beginnt mit dem Einlesen der Patientendaten. Hierzu werden ein CT-Datensatz `ct` sowie die zugehörigen Strukturinformationen `cst` geladen [15].

Die `ct`-Datei beinhaltet die Computertomographie- (CT), also die Bilddaten. Die ROIs werden als Indexliste der Voxel in `cst` gespeichert. Diese Datei enthält die Metainformationen zur Dosisoptimierung, beispielsweise eine Überlappungspriorität für den Fall, dass sich mehrere ROIs räumlich überschneiden. Diese Priorität legt fest, welcher Struktur bei der Verarbeitung überlappender Voxel Vorrang eingeräumt wird. Ebenfalls sind die Nebenbedingungen oder Funktionen, die zur Berechnung des Zielfunktionswertes während der Optimierung verwendet werden, enthalten [16].

In matRad werden fünf Patienten- beziehungsweise Phantomdatensätze zur Verfügung gestellt, die neben eigenen Datensätzen verwendet werden können [2].

Anschließend definiert der Benutzer einen Bestrahlungsplan `pln`, in dem unter anderem die Bestrahlungsdaten und die Strahlrichtungen festgelegt werden [15]. Danach erfolgt die Dosisberechnung, deren Ergebnis in der Dosis-Einfluss-Matrix $A = (a_{ij})$ gespeichert wird [15]. Anschließend wird eine Fluenzoptimierung durchgeführt und die resultierende Dosisverteilung ausgewertet und visualisiert [15].

Dosis-Einfluss-Matrix

Eine zentrale Grundlage des Optimierungsproblems bildet die Dosis-Einfluss-Matrix

$$A = (a_{ij}).$$

Zur Bestimmung dieser Matrix wird jedes Beamlet einzeln betrachtet. Mithilfe einer in matRad implementierten Dosisberechnung werden für jedes Beamlet die Dosisbeiträge in allen Voxeln des Patienten bestimmt. Die resultierenden Dosisbeiträge bilden die entsprechenden Spalten der Dosis-Einfluss-Matrix [2].

Die Dosis-Einfluss-Matrix beschreibt somit den Zusammenhang zwischen den Fluenzgewichten der einzelnen Beamlets und der resultierenden Dosisverteilung. Sie dient als Grundlage der anschließenden Optimierung.

Fluenzoptimierung
Nach der Berechnung der Dosis-Einfluss-Matrix erfolgt die eigentliche Optimierung. Die Optimierungsvariablen sind die Intensitäten der einzelnen Beamlets $x = (x_1, ..., x_n)^T$, wobei $x_j \geq 0$ gilt. Für einen gegebenen Intensitätsvektor ergibt sich die resultierende Dosisverteilung aus $d(x) = Ax$. Die Dosis im Voxel i lässt sich damit als

$$d_i(x) = \sum_{j=1}^{n} a_{ij} x_j$$

beschreiben [2]. Die Optimierung besteht darin, geeignete Beamlet-Intensitäten zu bestimmen, welche die vorgegebene Zielfunktion minimieren, wie in Kapitel 2.1 beschrieben ([2, 15]). Nach Abschluss der Optimierung können die resultierenden Dosisverteilungen in Form von Dosiskarten und Dosis-Volumen-Histogrammen ausgewertet werden. Dosiskarten stellen dabei die räumliche Verteilung der berechneten Dosis innerhalb des Patienten beziehungsweise Phantoms dar. Darüber hinaus stellt matRad verschiedene klinische Kenngrößen, wie Dosis-Volumen-Punkte sowie Homogenitäts- und Konformitätsindizes zur Verfügung, die zur Bewertung der Ergebnisse herangezogen werden können [16].

3.2 Details zur Implementierung der Strafterme

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die in Kapitel 2.3 vorgestellten DVH-basierten Strafterme in matRad durch zwei neue Klassen implementiert. Dabei orientiert sich die Implementierung an der Klassenstruktur der bereits vorhandenen Strafterme.

Für die beiden von Zhang et al. vorgeschlagenen Straftermarten wurden die Klassen

- `matRad_DoseLinear_Zhang`
- `matRad_DoseSquared_Zhang`

implementiert. Die Klasse `matRad_DoseLinear_Zhang` bildet die in Kapitel 2.3 beschriebenen linearen Strafterme ab. Dabei kann sowohl ein Mindestdosisziel als auch ein Maximaldosisziel vorgegeben werden. Die Klasse `matRad_DoseSquared_Zhang` verwendet hingegen den quadratischen Strafterm für Maximaldosisziele. Beide Klassen erben von der matRad-Basisklasse `matRad_DoseObjective` und stellen dadurch dieselbe Schnittstelle wie die bereits vorhandenen Strafterme bereit.

Jedes Zhang-Kriterium wird durch den Volumenanteil ν, die Referenzdosis d_{ref} sowie den Glättungsparameter ϵ charakterisiert. Außerdem kann eine Gewichtung w angegeben werden. Für Strafterme der Klasse `matRad_DoseLinear_Zhang` wird zusätzlich entweder der Typ `min` oder `max` angegeben, um zwischen Maximal- und Minimaldosiszielen zu unterscheiden.

Berechnung des approximierten Dose-at-Volume-Kennwertes $D_{\nu,\epsilon}(d)$
Die zentrale Größe beider Klassen ist der approximierte Dose-at-Volume-Wert $D_{\nu,\epsilon}(d)$, welcher in Definition 2.4 definiert wurde. Da keine geschlossene Darstellung existiert, wird $D_{\nu,\epsilon}(d)$, wie bereits in Kapitel 2.3 beschrieben, während jeder Auswertung der Zielfunktion numerisch bestimmt.

Hierzu wird ein Newton-Verfahren verwendet [1]. Gesucht wird die eindeutige Nullstelle der streng monoton fallenden Funktion

$$F : \mathbb{R} \to \mathbb{R}$$

$$F(z) = \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} K_\epsilon(d_i - z) - \nu \stackrel{!}{=} 0 \ .$$

Diese Gleichung ergibt sich unmittelbar aus der impliziten Definition des approximierten Dose-at-Volume-Wertes $D_{\nu,\epsilon}(d)$. Die Iteration erfolgt in der vorliegenden Implementierung als gedämpftes Newton-Verfahren. Für einen Dämpfungsfaktor $\lambda = \frac{1}{2}$ gilt

$$z^{(k+1)} = z^{(k)} - \frac{1}{2} \frac{F(z^{(k)})}{F'(z^{(k)})}.$$

Durch die Dämpfung wird die Schrittweite gegenüber dem klassischen Newton-Verfahren reduziert. Dies führt in der vorliegenden Implementierung zu einer stabileren numerischen Bestimmung des approximierten Dose-at-Volume-Wertes.

Die benötigte Ableitung ergibt sich mithilfe der Dichtefunktion k_ϵ aus Gleichung (7) zu

$$F'(z) = -\frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} k_\epsilon(d_i - z)$$

Zur Bestimmung des Startwerts wird das Quantil der aktuellen Dosisverteilung verwendet. Für $p \in (0, 1)$ sei das p-Quantil definiert als

$$Q_p(d, R) = \inf \left\{ \delta \in \mathbb{R} \;\middle|\; \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} \mathbf{1}_{\{d_i \leq \delta\}} \geq p \right\}.$$

Damit bezeichnet $Q_p(d)$ den kleinsten Dosiswert, für den mindestens der Volumenanteil p der betrachteten ROI eine Dosis von höchstens diesem Wert aufweist. Als Startwert wird das $(1 - \nu)$-Quantil

$$z^{(0)} = Q_{1-\nu}(d)$$

der aktuellen Dosisverteilung verwendet. Dieser Wert liefert bereits eine Näherung des gesuchten Dose-at-Volume-Wertes und dient daher als geeigneter Startpunkt für die anschließende Newton-Iteration. Die Iteration wird beendet, sobald die Änderung des Dosiswertes einen vorgegebenen Schwellwert von 10^{-6} unterschreitet oder die Ableitung numerisch gegen Null geht.

Berechnung der Zielfunktion
Nach der Bestimmung des approximierten Dose-at-Volume-Werts $D_{\nu,\epsilon}(d)$ wird der Funktionswert des jeweiligen Zhang-Strafterms berechnet.

Die Klasse `matRad_DoseLinear_Zhang` verwendet abhängig vom gewählten Dosisziel den in Kapitel 2.4.1 definierten linearen Strafterm $f_{\text{linMinDVH}}$ beziehungsweise $f_{\text{linMaxDVH}}$. Die Klasse `matRad_DoseSquared_Zhang` verwendet für Maximaldosisziele den quadratischen Strafterm $f_{\text{quadMaxDVH}}$.

Die berechneten Strafterme werden anschließend entsprechend der vorgegebenen Gewichtung in die Gesamtzielfunktion von matRad eingebunden. Bei der quadratischen Variante werden sowohl die positive Dosisabweichung als auch die Gewichtung w quadriert. Der entsprechende Beitrag zur Gesamtzielfunktion ist somit proportional zu w^2.

Gradientenberechnung
Zur Verwendung innerhalb der gradientenbasierten Fluenzoptimierung muss neben dem Zielfunktionswert auch dessen Gradient berechnet werden. Hierzu wird zunächst der approximierte Dose-at-Volume-Kennwert $D_{\nu,\epsilon}(d)$ bestimmt und anschließend dessen Gradient gemäß Lemma 2.1 berechnet.

Anschließend wird geprüft, ob das entsprechende Dose-at-Volume-Kriterium verletzt ist. Ist dies nicht der Fall, wird ein Nullvektor zurückgegeben. Im strikt erfüllten Bereich ist der jeweilige Strafterm lokal konstant null, sodass dort auch sein Gradient verschwindet. Liegt hingegen eine Verletzung vor, wird der Gradient entsprechend der jeweiligen Funktion berechnet. An Stellen mit $D_{\nu,\epsilon}(d) = d_{\text{ref}}$ besitzen die linearen Strafterme keinen klassischen Gradienten. Die Rückgabe des Nullvektors ist dort eine Festlegung der Implementierung.

Für die Klassen `matRad_DoseLinear_Zhang` ergibt sich der Gradient unmittelbar aus den in Kapitel 2.4.1 definierten linearen Straftermen. Für Mindestdosisziele gilt

$$\nabla f_{\text{linMinDVH}}(d, \theta_{\text{linMinDVH}}) = \begin{cases} -\dfrac{1}{d_{\text{ref}}} \nabla D_{\nu,\epsilon}(d), & \text{falls } D_{\nu,\epsilon}(d) < d_{\text{ref}}, \\ 0, & \text{sonst.} \end{cases}$$

Für Maximaldosisziele ergibt sich entsprechend

$$\nabla f_{\text{linMaxDVH}}(d, \theta_{\text{linMaxDVH}}) = \begin{cases} \dfrac{1}{d_{\text{ref}}} \nabla D_{\nu,\epsilon}(d), & \text{falls } D_{\nu,\epsilon}(d) > d_{\text{ref}}, \\ 0, & \text{sonst.} \end{cases}$$

Das Vorzeichen des Gradienten hängt somit ausschließlich davon ab, ob eine Unterschreitung oder eine Überschreitung der Referenzdosis bestraft wird.

Für die Klasse `matRad_DoseSquared_Zhang` ergibt sich aus dem quadratischen Strafterm

$$f_{\text{quadMaxDVH}}(d, \theta_{\text{quadMaxDVH}}) = \frac{1}{d_{\text{ref}}^2} \max\left\{0, D_{\nu,\epsilon}(d) - d_{\text{ref}}\right\}^2$$

für Maximaldosisziele

$$\nabla f_{\text{quadMaxDVH}}(d, \theta_{\text{quadMaxDVH}}) = \begin{cases} \frac{2}{d_{\text{ref}}^2} \left(D_{\nu,\epsilon}(d) - d_{\text{ref}}\right) \nabla D_{\nu,\epsilon}(d), & \text{falls } D_{\nu,\epsilon}(d) > d_{\text{ref}}, \\ 0, & \text{sonst.} \end{cases}$$

Der Gradient der quadratischen Variante ist somit proportional zur aktuellen Überschreitung der Referenzdosis. Je größer die Abweichung zwischen dem approximierten Dose-at-Volume-Punkt $D_{\nu,\epsilon}(d)$ und der Referenzdosis d_{ref} ist, desto größer fällt der Beitrag des Gradienten zum gesamten Optimierungsproblem aus.

Kapitel 4: Numerische Vergleiche unterschiedlicher Strafterme

In diesem Kapitel werden das methodische Vorgehen sowie die durchgeführten Untersuchungen zur Evaluierung der implementierten Zhang-Strafterme beschrieben. Ziel der Untersuchungen ist es, die implementierten Zhang-Strafterme mit den bereits in matRad vorhandenen MinDVH- und MaxDVH-Funktionen zu vergleichen. Darüber hinaus wird der Einfluss der einzelnen Parameter auf das Optimierungsergebnis analysiert. Der Vergleich erfolgt unter möglichst identischen Randbedingungen. Hierzu werden jeweils dieselben Datensätze, Bestrahlungsgeometrien und übrigen Funktionen verwendet, während der DVH-basierte Strafterm der jeweils untersuchten Struktur variiert wird. Die resultierenden Bestrahlungspläne werden anhand der für die jeweilige Struktur relevanten Dose-at-Volume-Kennwerte bewertet. Die Auswahl der Kriterien orientiert sich an klinischen Empfehlungen und Vorgaben.

Zunächst werden die verwendeten Datensätze vorgestellt (Kapitel 4.1). Anschließend werden die verschiedenen Vergleichsuntersuchungen erläutert und die Ergebnisse vorgestellt.

4.1 Datensätze und Konfiguration

Für die Evaluation werden zwei Datensätze verwendet. Zum einen wird der standardisierte TG119-Testfall eingesetzt, zum anderen ein klinisch motivierter Prostatadatensatz, um die Implementierung unter realitätnahen Bedingungen zu bewerten. Beide sind Teil des CORT-Datensatzes und werden in matRad bereits zur Verfügung gestellt [15, 17].

4.1.1 Datensätze

Als erstes wird der C-Shape-Testfall des AAPM-TG119-Datensatzes verwendet [17, 18]. Das Planungszielvolumen („OuterTarget“) besteht aus einer C-förmigen Struktur, die ein zylindrisches Risikoorgan („Core“) umschließt. Außerdem enthält der Testfall den äußeren Körperumriss („BODY“), wie in Abbildung 5 dargestellt [18].

Das TG119-Protokoll definiert zwar Bewertungsziele in der Form von Dosis-Volumen-Kriterien, jedoch keine konkreten Optimierungsziele [18].

Als klinischer Datensatz wird ein Prostatafall aus der CORT-Datenbank verwendet [17]. Dieser enthält unter anderem die beiden Planungszielvolumina PTV_68 und PTV_56, sowie mehrere Risikoorgane (Abbildung 5). Das PTV_68 entspricht einer geometrischen Erweiterung der Prostatasegmentierung und erhält die höhere Verschreibungsdosis von 68 Gy [17]. Das PTV_56 umfasst zusätzlich die Lymphknotenregionen und erhält die Verschreibungsdosis von 56 Gy [17]. Als Risikoorgan wird in dieser Arbeit ausschließlich das Rektum betrachtet, welchem die Maximaldosis von 50 Gy zugeordnet ist [17].

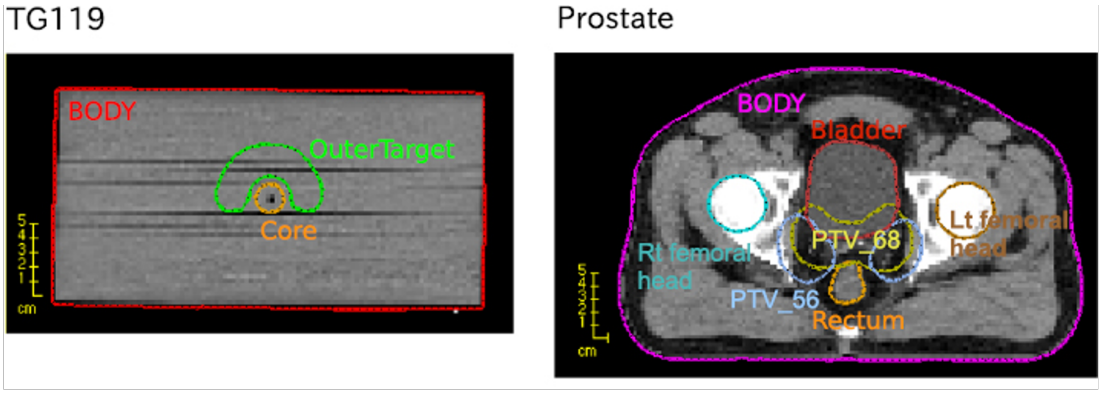


Abbildung 5: Axiale Ansichten der verwendeten TG119- und Prostata-Datensätze mit CT-Aufnahmen und den relevanten Strukturen [17, Fig. 3]

4.1.2 Verwendete Bestrahlungsplanparameter

Bei der Bestimmung der Bestrahlungspläne werden folgende Parameter verwendet. Die Parameter orientieren sich an Standardbeispielen von matRad und bleiben in allen Untersuchungen unverändert. Dadurch können Unterschiede der Optimierungsergebnisse eindeutig auf die verwendeten Funktionen und deren Parameter zurückgeführt werden. Als Strahlungsart werden Photonen gewählt und für die Dosisberechnung wird das in matRad bereitgestellte generische Maschinenmodell verwendet, das ein vereinfachtes Modell einer Bestrahlungsmaschine darstellt. Die Bestrahlung erfolgt mit neun äquidistant verteilten Einstrahlrichtungen. Hierzu werden Gantrywinkel von

$$0°, 40°, 80°, \ldots, 320°$$

verwendet. Die Pixelbreite der Fluenzkarte wird auf 5 mm festgelegt. Das Isozentrum wird automatisch aus den Zielstrukturen bestimmt. Für die Dosisberechnung wird ein Dosisgitter mit einer isotropen Auflösung von 3 mm verwendet.

Für die numerische Optimierung wird der Optimierer IPOPT (*Interior Point OPTimizer*) verwendet. Die Optimierung erfolgt gradientenbasiert unter Berücksichtigung der vorgegebenen Nebenbedingungen.

4.1.3 Verwendete Zielkriterien

Da weder das TG119-Protokoll noch der verwendete Prostatadatensatz konkrete Zielkriterien festlegen, orientieren sich die in dieser Arbeit verwendeten Dose-at-Volume-Kriterien an den Empfehlungen des ICRU Report 83 sowie an klinischen Studienprotokollen.

Der ICRU-Report 83 empfiehlt für Planungszielvolumina die Verwendung der Dose-at-Volume-Kennwerte $D_{98\%}$, $D_{50\%}$ und $D_{2\%}$, da diese robuster gegenüber lokalen Dosisausreißern sind als Minimal- und Maximaldosen [8, 19]. Konkrete Akzeptanzkriterien werden jedoch in diesem Report nicht angegeben. Diese sollen stattdessen anhand klinischer Studienprotokolle oder institutionsinterner Richtlinien festgelegt werden [19]. Als

Grundlage wird daher das Quality-Assurance-Protokoll der PACE-Studie herangezogen. Dort werden für das Planungszielvolumen unter anderem die Anforderungen

$$D_{98\%} \geq 0.95 d_{\text{ref}}, \qquad D_{50\%} \in [0.99 d_{\text{ref}}, 1.01 d_{\text{ref}}], \qquad D_2 \leq 1.07 d_{\text{ref}}$$

gefordert, wobei d_{ref} die jeweilige Verschreibungsdosis ist [20]. Ähnliche Anforderungen werden auch in anderen Studien, wie beispielsweise in den ASTRO-Richtlinien [21], genutzt. Diese Dose-at-Volume-Kennwerte werden in dieser Arbeit sowohl für den TG119-Datensatz als auch für den klinischen Prostatadatensatz als Optimierungsziele verwendet. Da die implementierten Zhang-Strafterme sowie die in matRad vorhandenen MinDVH- und MaxDVH-Strafterme ausschließlich Vorgaben mit Ungleichungsbedingungen unterstützen, wird der Zielwert für $D_{50\%}$ durch die Kombination eines Min-Strafterms mit $D_{50\%} \geq 0.99 d_{\text{ref}}$ und eines Max-Strafterms mit $D_{50\%} \leq 1.01 d_{\text{ref}}$ ersetzt.

Für Risikoorgane werden in klinischen Studien überwiegend Dose-at-Volume-Kennwerte kleiner Volumenanteile verwendet. Diese beschreiben die Dosis, welche ein kleiner Teil des Organs minimal erhält, und eignen sich daher insbesondere zur Begrenzung hochdosierter Bereiche. Für den klinischen Prostatafall orientieren sich die verwendeten Kriterien an den Empfehlungen des britischen SABR Consortiums, in denen unter anderem Dosisgrenzen für kleine Volumenanteile des Rektums, beispielsweise D_2, angegeben werden [13].

4.1.4 Aufbau der Untersuchungen

Ziel der Untersuchungen ist die Analyse des Einflusses der verschiedenen Parameter und die Bewertung der implementierten Zhang-Strafterme im Vergleich zu den bereits implementierten Funktionen f_{MinDVH} und f_{MaxDVH}. Hierzu werden beide Strafterm-Typen jeweils unter identischen Randbedingungen eingesetzt. Ausgangspunkt aller Untersuchungen sind die Referenzpläne der beiden Datensätze, bei denen ausschließlich die Funktionen $f_{\text{SquaredDeviation}}$, $f_{\text{SquaredOverdosing}}$ und $f_{\text{SquaredUnderdosing}}$ eingesetzt werden. Die in den Referenzplänen verwendeten Parameter für die im Folgenden betrachteten Strukturen entsprechen den Werten aus Tabelle 1.

Tabelle 1: Verwendete Strafterme und zugehörige Parameter im Referenzplan.

Datensatz	Struktur	Strafterm	d_{ref}	w
TG119	OuterTarget	$f_{\text{SquaredDeviation}}$	50	1000
	Core	$f_{\text{SquaredOverdosing}}$	25	300
	Body	$f_{\text{SquaredOverdosing}}$	30	100
Prostata	PTV_68	$f_{\text{SquaredDeviation}}$	68	1000
	Rectum	$f_{\text{SquaredOverdosing}}$	50	300

Für die eigentlichen Vergleichsuntersuchungen werden anschließend die Strafterme einer einzelnen Struktur einmal durch die implementierten Zhang-Strafterme und einmal durch die entsprechenden MinDVH- beziehungsweise MaxDVH-Strafterme ersetzt. Alle übrigen Strafterme sowie die Bestrahlungsgeometrie bleiben unverändert. Unterschiede der resultierenden Bestrahlungspläne können somit im Wesentlichen auf den jeweils

verwendeten DVH-basierten Strafterm sowie dessen Parameter zurückgeführt werden. Die Untersuchungen gliedern sich in vier Teiluntersuchungen. Diese werden mit dem Parameter $\varepsilon = 0.05$ durchgeführt, da dies der Parameterwahl von Zhang et al. entspricht [1].

4.2 Vergleich der Strafterme bei Vorgaben für ein Zielvolumen

Zunächst wird untersucht, wie sich die Ergebnisse des Zielvolumens mithilfe der implementierten Zhang-Strafterme im Vergleich zu den MinDVH- und MaxDVH-Funktionen verhalten. Hierzu wird ausschließlich der Target-Strafterm durch entsprechende Funktionen ersetzt. Konkret werden die Funktionen aus Tabelle 2 verwendet, wobei die Dose-at-Volume-Kriterien den in 4.1.3 erläuterten Vorgaben entsprechen.

Tabelle 2: Vergleich der verwendeten Strafterme für das Target im TG119-Testfall. Die DVH-Kriterien des Targets werden jeweils entweder mit den Zhang- oder den entsprechenden MinDVH-/MaxDVH-Straftermen umgesetzt. Die übrigen Funktionen bleiben unverändert.

Struktur	Gewichtung w	Dose-at-Volume-Kriterium / Referenzdosis	Zhang-Strafterm	Min-/MaxDVH-Strafterm
Target	1000	$D_{98\%}(d) \geq 47.5\,\mathrm{Gy}$	$f_{\mathrm{linMinDVH}}$	f_{MinDVH}
Target	1000	$D_{50\%}(d) \geq 49.5\,\mathrm{Gy}$	$f_{\mathrm{linMinDVH}}$	f_{MinDVH}
Target	1000	$D_{50\%}(d) \leq 50.5\,\mathrm{Gy}$	$f_{\mathrm{linMaxDVH}}$	f_{MaxDVH}
Target	1000	$D_{2\%}(d) \leq 53.5\,\mathrm{Gy}$	$f_{\mathrm{linMaxDVH}}$	f_{MaxDVH}
Core	300	$d_{\mathrm{ref}} = 25\,\mathrm{Gy}$	$f_{\mathrm{SquaredOverdosing}}$	
Body	100	$d_{\mathrm{ref}} = 30\,\mathrm{Gy}$	$f_{\mathrm{SquaredOverdosing}}$	

Vergleich der Dosisverteilung im Zielvolumen

Zunächst wird die Dosisverteilung im Zielvolumen betrachtet. Die resultierenden DVHs sind in Abbildung 6 dargestellt. Im Dosisbereich zwischen etwa 47 Gy und 53 Gy liegen die der Zhang-Optimierung zugehörigen Volumenanteile geringfügig über denjenigen der MinDVH-/MaxDVH-Optimierung. Die Unterschiede spiegeln sich auch in den berechneten DVH-Kennwerten wider (Tabelle 3).

Tabelle 3: Vergleich der erreichten Dose-at-Volume-Kennwerte der mit Zhang- und Min-/MaxDVH-Straftermen bestimmten Bestrahlungsplänen mit den vorgegebenen Dose-at-Volume-Kriterien für das Zielvolumen im TG119-Datensatz.

Kennwert	Zhang	Min-, MaxDVH	d_{ref}
$D_{98\%}$ in Gy	47.399	45.512	47.5 ↑
$D_{50\%}$ in Gy	50.277	50.108	[49.5,50.5]
$D_{2\%}$ in Gy	53.476	53.579	53.5 ↓

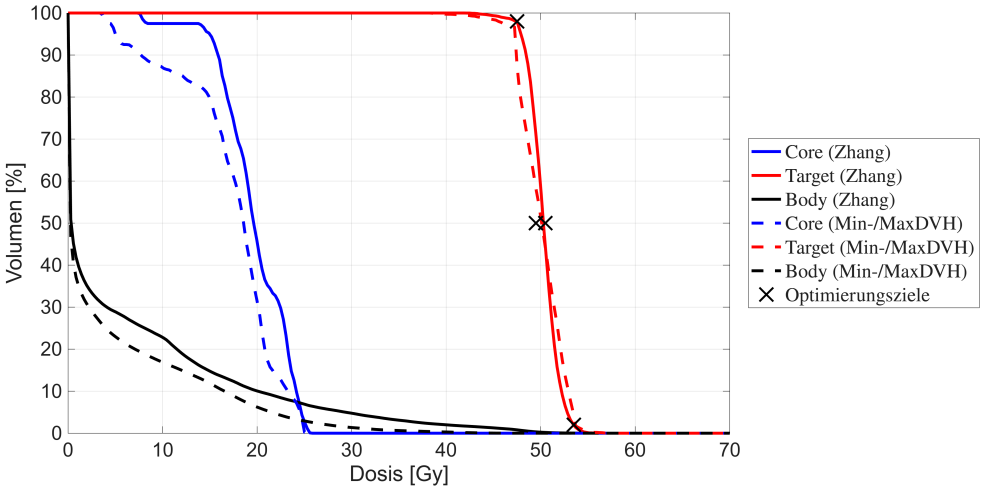


Abbildung 6: DVHs bei der Optimierung mit Zhang- (durchgezogen) und Min-/MaxDVH-Straftermen (gestrichelt). Die DVH-Kurve mit Zhang zeigt eine bessere Zielvolumenabdeckung, zeitgleich jedoch höhere Dosen in Body und Core.

Der größte Unterschied zeigt sich für $D_{98\%}$. Mit den Zhang-Straftermen wird ein Wert von 47.399 Gy erreicht, gegenüber 45.512 Gy für die MinDVH-/MaxDVH-Funktionen. Die Kennwerte $D_{50\%}$ und $D_{2\%}$ unterscheiden sich dagegen nur geringfügig. Die verbesserte Zielabdeckung entsteht folglich nicht durch eine allgemeine Erhöhung der Dosis. Die niedrig dosierten Randbereiche des Targets erhalten höhere Dosen, während sich die höchsten Dosen nicht erhöhen. Dadurch wird die Dosisverteilung homogener. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt in den unterschiedlichen Umsetzungen der Zielkriterien über die Strafterme. Während die MinDVH- und MaxDVH-Funktionen die Verletzung eines Dose-at-Volume-Kriteriums anhand einzelner Voxeldosen direkt bewerten, bestrafen die Zhang-Strafterme die Abweichung von einer stetige Approximation der Dose-at-Volume-Kennwerte. Dadurch unterscheiden sich die Strafterme und die Gradienten, sodass die Optimierung einen anderen Kompromiss zwischen Zielabdeckung und Organschonung findet.

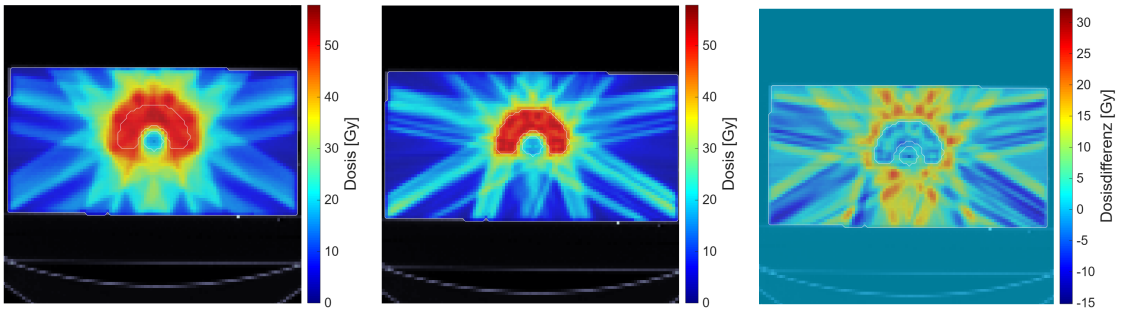
Einfluss auf die Dosisverteilung im Risikoorgan und Body

Obwohl der Strafterm des Core unverändert als $f_{\text{SquaredOverdosing}}$ formuliert wurde, erhalten größere Volumenanteile bei Verwendung der Zhang-Strafterme höhere Dosen als bei Verwendung der MinDVH-/MaxDVH-Strafterme (Abbildung 6). Auch für den Body zeigt sich eine Verschiebung der DVH zu höheren Dosen.

Da ausschließlich der Target-Strafterm verändert wurde, sind diese Veränderungen eine indirekte Folge des geänderten Optimierungsproblems. Die Bestrahlungsplanung stellt ein globales Optimierungsproblem dar, bei dem sämtliche Funktionen gleichzeitig berücksichtigt werden. Durch die veränderten Target-Strafterme ändern sich die Gradienten der gesamten Zielfunktion und damit auch der Kompromiss zwischen Zielvolumenabdeckung und Risikoorganschonung. Da sämtliche Fluenzkarten gleichzeitig angepasst werden,

wirkt sich die stärkere Durchsetzung der Target-Kriterien nicht nur auf das Zielvolumen, sondern auf die gesamte resultierende Dosisverteilung und somit auch auf den Core und den Body aus.

Dosisverteilungen und voxelweise Dosisdifferenz
Die Dosisverteilungen und die voxelweise Dosisdifferenz für eine 2D-Schicht sind in Abbildung 7 dargestellt. Die größten Unterschiede von bis zu 25 Gy treten im Übergangsbereich zwischen dem Target und den angrenzenden Strukturen auf, während im Zentrum des Zielvolumens nur geringe Abweichungen von unter 10 Gy auftreten. Die Dosisdifferenzkarte zeigt somit, dass beide Optimierungsverfahren trotz ähnlicher DVHs sehr unterschiedliche räumliche Dosisverteilungen erzeugen.



(a) Dosisverteilung mit Zhang-Straftermen

(b) Dosisverteilung mit Min-/MaxDVH-Straftermen

(c) Voxelweise Dosisdifferenz

Abbildung 7: Dosisverteilungen und voxelweise Dosisdifferenz zu den Optimierungsergebnissen bei Verwendung von Zhang- und MinDVH-/MaxDVH-Straftermen. Die Zhang-Optimierung weist höhere Dosen im Bereich der Übergangszone zwischen Zielvolumen und angrenzenden Strukturen auf. Die Dosisunterschiede treten dabei vor allem in räumlich begrenzten Bereichen entlang einzelner Einstrahlrichtungen auf.

Unterschiedliche Skalierung der Strafterme
Eine mögliche Erklärung für die in den Untersuchungen beobachtete stärkere Erfüllung der Target-Kriterien durch die Zhang-Strafterme bei gleicher Gewichtung liegt in der unterschiedlichen Skalierung der Funktionswerte. Obwohl für die Zhang- und die Min-/MaxDVH-Strafterme dieselben Gewichtungsparameter verwendet werden, führen die unterschiedlichen Umsetzungen der Zielkriterien über die Funktionen zu unterschiedlichen Größenordnungen der resultierenden Funktionswerte. Ein identisches Gewicht entspricht daher nicht zwangsläufig einer identischen relativen Gewichtung des jeweiligen Kriteriums innerhalb der Gesamtzielfunktion. Die stärkere Durchsetzung der Target-Kriterien durch die Zhang-Strafterme könnte somit zumindest teilweise darauf zurückzuführen sein, dass deren Strafterme bei gleicher Gewichtung einen größeren Einfluss auf die Gesamtzielfunktion haben.

Für einen direkten Vergleich der beiden Straftermformulierungen unabhängig von ihrer Skalierung wäre es daher grundsätzlich erforderlich, die Gewichtungsparameter entspre-

chend anzupassen. Hierdurch könnten die Strafterme der beiden Formulierungen auf eine vergleichbare Größenordnung gebracht werden. Eine solche Anpassung wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt. Die Ergebnisse sind daher dahingehend zu interpretieren, dass die beobachteten Unterschiede nicht ausschließlich auf die unterschiedlichen Zhang- und Min-/MaxDVH-Strafterme zurückgeführt werden können, sondern auch durch deren unterschiedliche Skalierung und die daraus resultierende effektive Gewichtung beeinflusst sein können.

4.3 Einfluss der Glättungs- und Gewichtungsparameter

Das zweite Experiment untersucht den Einfluss der Parameter, die bei den Zhang-Straftermen übergeben werden, auf das Optimierungsergebnis. Hierzu werden insbesondere verschiedene Werte für den Glättungsparameter ϵ sowie unterschiedliche Gewichte w betrachtet. Zusätzlich wird analysiert, welchen Einfluss der Glättungsparameter sowohl auf die approximierten als auch auf die tatsächlichen DVHs hat. Außerdem wird untersucht, welchen Einfluss ϵ auf die Konvergenz des verwendeten Newton-Verfahrens hat.

4.3.1 Einfluss des Glättungsparameters (ϵ)

Zunächst wird der Einfluss des Glättungsparameters ϵ der Zhang-Approximation untersucht. Dazu werden die Strafterme aus Tabelle 4 verwendet.

Tabelle 4: Verwendete Strafterme für die Untersuchung des Einflusses des Glättungsparameters ϵ im TG119-Testfall. Für alle Zhang-Strafterme wird $\epsilon \in \{5.0, 1.0, 0.5, 0.05\}$ variiert, wobei innerhalb eines Optimierungslaufs für alle Zhang-Strafterme jeweils derselbe ϵ-Wert verwendet wird.

Struktur	Gewichtung w	DVH-Kriterium / Referenzdosis	Verwendete Strafterm
Target	1000	$D_{98\%}(d) \geq 47.5\,\mathrm{Gy}$	$f_{\mathrm{linMinDVH}}$, $\epsilon \in \{5.0, 1.0, 0.5, 0.05\}$
Target	1000	$D_{50\%}(d) \geq 49.5\,\mathrm{Gy}$	$f_{\mathrm{linMinDVH}}$, $\epsilon \in \{5.0, 1.0, 0.5, 0.05\}$
Target	1000	$D_{50\%}(d) \leq 50.5\,\mathrm{Gy}$	$f_{\mathrm{linMaxDVH}}$, $\epsilon \in \{5.0, 1.0, 0.5, 0.05\}$
Target	1000	$D_{2\%}(d) \leq 53.5\,\mathrm{Gy}$	$f_{\mathrm{linMaxDVH}}$, $\epsilon \in \{5.0, 1.0, 0.5, 0.05\}$
Core	300	$d_{\mathrm{ref}} = 25\,\mathrm{Gy}$	$f_{\mathrm{SquaredOverdosing}}$
Body	100	$d_{\mathrm{ref}} = 30\,\mathrm{Gy}$	$f_{\mathrm{SquaredOverdosing}}$

Hierzu werden zunächst die tatsächlichen DVH-Kurven nach der Optimierung für verschiedene Werte von ϵ betrachtet. Anschließend wird das approximierte DVH analysiert, um die beobachteten Veränderungen der resultierenden Dosisverteilung zu erklären.

Einfluss auf die resultierenden DVHs

Die aus der Optimierung resultierenden tatsächlichen DVH-Kurven sind in Abbildung 8 dargestellt. Der Glättungsparameter beeinflusst dabei insbesondere die Dosisverteilung im Zielvolumen und im Risikoorgan. Für das Target ergibt sich bei $\epsilon = 5$ die homogenste Dosisverteilung. Die DVH-Kurve weist einen sehr steilen Übergang auf, sodass nahezu das gesamte Zielvolumen eine ähnliche Dosis erhält.

Mit kleiner werdendem ϵ wird der Verlauf der DVH-Kurve dagegen zunehmend steiler. Insbesondere sinkt der Kennwert $D_{98\%}$, während sich der Hochdosisbereich geringfügig vergrößert. Die Zielvolumenabdeckung wird dadurch etwas schlechter. Auch beim Core zeigt sich der Einfluss des Glättungsparameters. Für $\epsilon = 0.05$ weist die DVH-Kurve im Hochdosisbereich den steilsten Verlauf auf, wodurch hohe Dosen im Risikoorgan am stärksten reduziert werden. Größere Werte von ϵ führen dagegen zu einer stärkeren Erfüllung beziehungsweise Übererfüllung der Target-Kriterien. Dadurch verschiebt sich der Kompromiss zwischen Zielvolumenabdeckung und Risikoorganschonung zulasten des Risikoorgans. Die DVH-Kurven des Body unterscheiden sich dagegen nur geringfügig (Abbildung 8).

Die Ergebnisse zeigen somit zunächst einen Zielkonflikt. Große Werte von ϵ führen in diesem Testfall zu einer homogeneren Dosisverteilung im Target, gehen jedoch teilweise mit einer stärkeren Belastung des Core einher. Kleine Werte von ϵ führen dagegen zu einer geringeren Übererfüllung der Target-Kriterien und ermöglichen partiell eine stärkere Schonung des Risikoorgans.

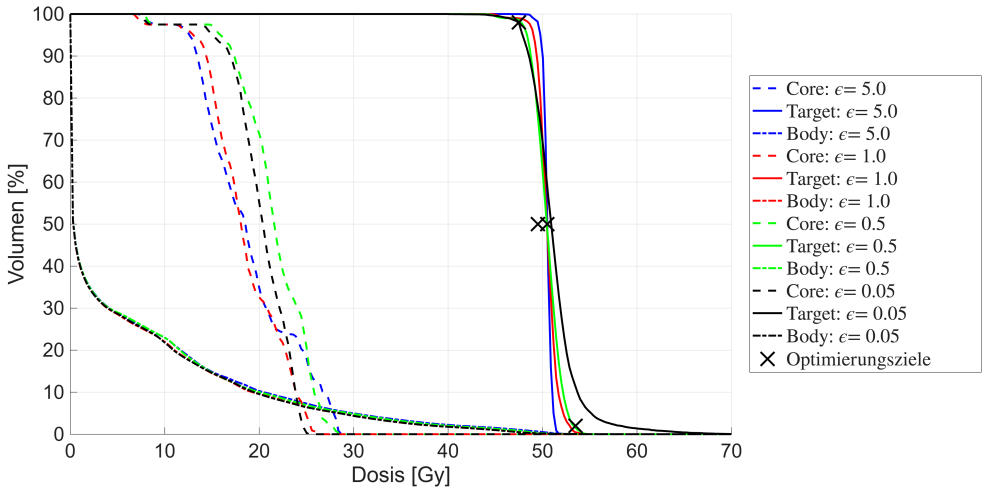


Abbildung 8: DVHs für verschiedene Werte des Glättungsparameters ϵ der Zhang-Strafterme. Dargestellt sind die DVHs der Strukturen Target, Core und Body für $\epsilon \in \{5.0, 1.0, 0.5, 0.05\}$. Größere Werte von ϵ führen zu einer homogeneren Zielvolumenabdeckung.

Einfluss auf das approximierte DVH

Um die beobachteten Veränderungen der resultierenden DVH-Kurven zu erklären, wird im nächsten Schritt das approximierte DVH betrachtet. In Abbildung 9 sind die approximierten DVH-Kurven für einen Bestrahlungsplan, der mit $\epsilon = 0.05$ bestimmt wurde, für verschiedene Werte des Glättungsparameters ϵ dargestellt. Mit zunehmendem ϵ wird der Verlauf der approximierten DVH-Kurve zunehmend flacher.

Ursache hierfür ist die stärkere Glättung der Funktion, wodurch sich die approximierte DVH-Kurve zunehmend von der tatsächlichen DVH-Kurve entfernt. Besonders deutlich zeigt sich dieses Verhalten beim Target. Für $\epsilon = 5$ beginnt der Abfall der approximierten DVH-Kurve bereits deutlich unterhalb der Verschreibungsdosis und verläuft wesentlich flacher als die tatsächliche DVH-Kurve. Die Approximation beschreibt die realen Dosiswerte in diesem Fall daher nur unzureichend. Mit kleiner werdendem ϵ wird der Verlauf der DVH-Kurve zunehmend steiler und und die approximierte DVH-Kurve nähert sich dem Verlauf der tatsächlichen DVH-Kurve an. Für $\epsilon = 1.0$ und $\epsilon = 0.5$ stimmen approximierte und tatsächliche DVH-Kurve bereits weitgehend überein. Für den kleinsten untersuchten Wert $\epsilon = 0.05$ ist die Übereinstimmung besonders gut.

Ein vergleichbares Verhalten zeigt sich auch für Core und Body. Große Werte von ϵ führen zu einer stärkeren Glättung und damit zu größeren Abweichungen zwischen approximierter und tatsächlicher DVH-Kurve, während kleine Werte den tatsächliche Verlauf der DVH-Kurve, wie in Abbildung 8 dargestellt, wesentlich genauer wiedergeben. Die Abweichung zwischen approximierter und tatsächlicher DVH-Kurve erklärt die zuvor beobachtete stärkere Erfüllung der Target-Kriterien bei großen Werten von ϵ. Die Optimierung erfolgt auf Basis des approximierten und nicht des tatsächlichen DVHs.

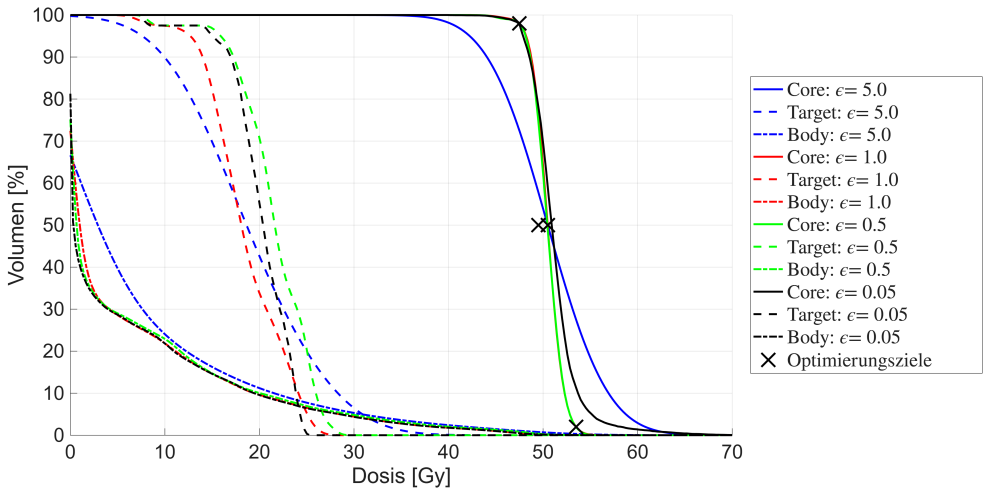


Abbildung 9: Approximierte DVH-Kurven für verschiedene Werte des Glättungsparameters ϵ der Zhang-Strafterme. Dargestellt sind die approximierten DVH-Kurven der Strukturen Target, Core und Body für $\epsilon \in \{5.0, 1.0, 0.5, 0.05\}$. Größere Werte von ϵ führen zu einer stärkeren Glättung. Der verwendete Bestrahlungsplan wurde mit $\epsilon = 0.05$ bestimmt.

Mit zunehmendem ϵ entfernt sich die Approximation stärker von der tatsächlichen DVH-Kurve. Um dennoch die vorgegebenen Dose-at-Volume-Kriterien des approximierten DVHs zu erfüllen, verschiebt die Optimierung die approximierte DVH daher stärker in Richtung der geforderten Kennwerte. Dies ist in Abbildung 10 verdeutlicht. Da die approximierte DVH-Kurve bei großen Werten von ϵ die tatsächliche DVH-Kurve nur ungenau beschreibt, werden die entsprechenden Kennwerte der tatsächlichen DVH übererfüllt. Da in diesem Experiment mehrere Zielkriterien die DVH-Kurve in beide Richtungen begrenzen, führt dies hier zu einer homogeneren Dosisverteilung innerhalb des Zielvolumens und einem steileren Verlauf der resultierenden DVH-Kurve. Mit kleiner werdendem ϵ nähert sich das approximierte DVH dagegen dem tatsächlichen DVH an. Die Optimierung arbeitet somit näher am eigentlichen Dose-at-Volume-Kriterium. Dadurch halten die tatsächlichen DVH-Kennwerte die vorgegebenen Grenzwerte genauer ein, ohne diese deutlich überzuerfüllen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse einen Zielkonflikt zwischen einer möglichst genauen Approximation der DVH und einer möglichst homogenen Zielvolumenbestrahlung. Große Werte von ϵ führen in diesem Testfall aufgrund der stärkeren Abweichung zwischen approximierter und tatsächlicher DVH zu einer Übererfüllung der vorgegebenen Dose-at-Volume-Kriterien und damit zu einer homogeneren Dosisverteilung. Kleine Werte von ϵ liefern dagegen eine deutlich genauere Approximation der tatsächlichen DVH und ermöglichen eine präzisere Einhaltung der gewünschten DVH-Kennwerte sowie eine geringere Belastung der Risikoorgane. Der Wert $\epsilon = 0.05$ liefert eine gute Übereinstimmung zwischen approximierter und tatsächlicher DVH und wurde schon von Zhang et al. in ihrer ursprünglichen Veröffentlichung verwendet. Daher wird dieser Wert für alle weiteren Untersuchungen dieser Arbeit übernommen.

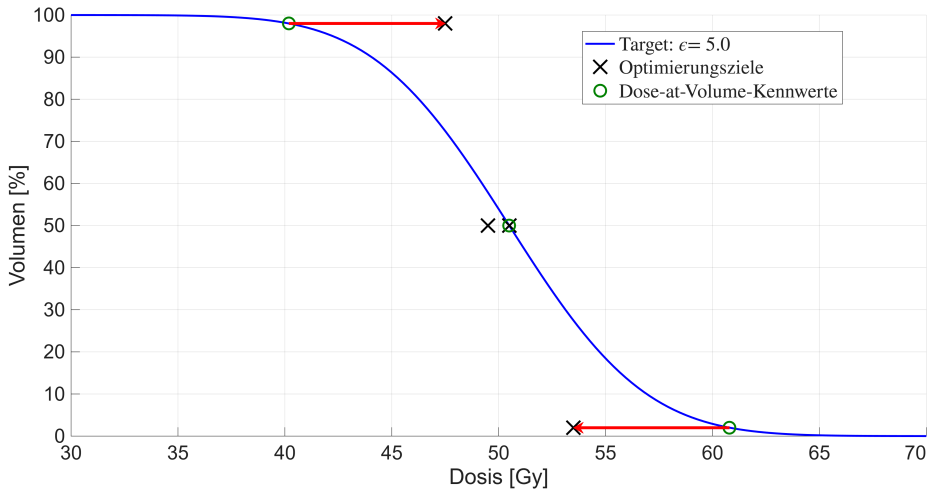


Abbildung 10: Approximierte DVH-Kurve des Targets für $\epsilon = 5.0$. Eingezeichnet sind sowohl die Dose-at-Volume-Punkte, die als Optimierungsziele genutzt werden, als auch die entsprechenden Punkte der approximierten DVH. Die Pfeile deuten die Verschiebung der DVH an.

Einfluss auf die Konvergenzgeschwindigkeit des Newton-Verfahrens

Da die approximierten Dose-at-Volume-Kennwerte in jeder Optimierungsiteration mithilfe des Newton-Verfahrens berechnet werden, wurde zusätzlich dessen Konvergenzverhalten für verschiedene Werte des Glättungsparameters ϵ untersucht. Exemplarisch sind die Ergebnisse für den Kennwert $D_{98\%}$ in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Konvergenz des Newton-Verfahrens zur Bestimmung des approximierten $D_{98\%}$-Wertes für verschiedene Glättungsparameter ϵ. Angegeben sind der berechnete Dose-at-Volume-Wert D_v, die Anzahl der benötigten Iterationen und das jeweils erreichte Residuum.

Glättungsparameter ϵ	$D_{98\%,\epsilon}$ in Gy	Iterationen	Residuum
5.0	39.950	27	3.855e-09
1.0	46.589	22	9.321e-09
0.5	47.092	21	6.349e-09
0.05	47.428	12	1.128e-08

Für alle in dieser Untersuchung betrachteten Werte von ϵ konvergierte das Newton-Verfahren zuverlässig. Die Residuen liegen dabei im Bereich von 10^{-8} bis 10^{-9} und zeigen damit eine hohe numerische Genauigkeit. Mit abnehmendem Glättungsparameter sinkt im untersuchten Wertebereich gleichzeitig die Anzahl der benötigten Newton-Iterationen. Während für $\epsilon = 5$ noch 27 Iterationen erforderlich sind, werden für $\epsilon = 0.05$ lediglich 12 Iterationen benötigt.

Dies lässt sich dadurch erklären, dass die approximierte DVH mit kleinerem ϵ näher an die tatsächliche DVH heranrückt. Dadurch liegt auch der gesuchte Kennwert näher am tatsächlichen Dose-at-Volume-Wert und damit näher am verwendeten Startwert. Dies zeigt sich ebenfalls an den berechneten Kennwerten. Der approximierte Wert für $D_{98\%}$ steigt von 39.950 Gy bei $\epsilon = 5$ auf 47.428 Gy bei $\epsilon = 0.05$ und stimmt damit nahezu mit dem tatsächlichen DVH-Kennwert von 47.430 Gy überein.

Aus den Ergebnissen kann jedoch nicht abgeleitet werden, dass eine beliebige Verringerung von ϵ zu einer weiteren Verbesserung führt. Mit abnehmendem ϵ wird die Approximation zwar genauer, gleichzeitig wird die zugrunde liegende Funktion zunehmend steiler. Dies kann insbesondere für sehr kleine Werte von ϵ zu ungünstigen Eigenschaften des Gradienten und damit zu numerischen Schwierigkeiten bei der Optimierung führen. Die Wahl von ϵ stellt somit einen Kompromiss zwischen der Genauigkeit der DVH-Approximation und der numerischen Stabilität dar.

Für den in dieser Arbeit untersuchten Wertebereich erweist sich $\epsilon = 0.05$ als geeignet, da damit eine gute Übereinstimmung zwischen approximierter und tatsächlicher DVH erreicht wird und gleichzeitig eine zuverlässige und schnelle Konvergenz des Newton-Verfahrens beobachtet wurde.

4.3.2 Einfluss des Gewichtungsparameters (w)

Bei der Betrachtung verschiedener Gewichtungen werden die Strafterme aus Tabelle 6 verwendet.

Tabelle 6: Verwendete Strafterme für die Untersuchung des Einflusses der Gewichtung der Zhang-Strafterme im TG119-Testfall mit $w \in \{100, 300, 1000\}$.

Struktur	DVH-Kriterium / Referenzdosis	Zhang-Strafterm	Min-/MaxDVH-Strafterm
Target	$D_{98\%}(d) \geq 47.5\,\text{Gy}$	$f_{\text{linMinDVH}}$ $w \in \{100, 300, 1000\}$	f_{MinDVH} $w = 1000$
Target	$D_{50\%}(d) \geq 49.5\,\text{Gy}$	$f_{\text{linMinDVH}}$ $w \in \{100, 300, 1000\}$	f_{MinDVH} $w = 1000$
Target	$D_{50\%}(d) \leq 50.5\,\text{Gy}$	$f_{\text{linMaxDVH}}$ $w \in \{100, 300, 1000\}$	f_{MaxDVH} $w = 1000$
Target	$D_{2\%}(d) \leq 53.5\,\text{Gy}$	$f_{\text{linMaxDVH}}$ $w \in \{100, 300, 1000\}$	f_{MaxDVH} $w = 1000$
Core	$d_{\text{ref}} = 25\,\text{Gy}$	$f_{\text{SquaredOverdosing}}$	$w = 300$
Body	$d_{\text{ref}} = 30\,\text{Gy}$	$f_{\text{SquaredOverdosing}}$	$w = 100$

Einfluss der Gewichtung auf die Dosisverteilung des Targets
Mit zunehmender Gewichtung wird die DVH-Kurve des Targets geringfügig steiler, wie in den resultierenden DVHs in Abbildung 11 erkennbar.

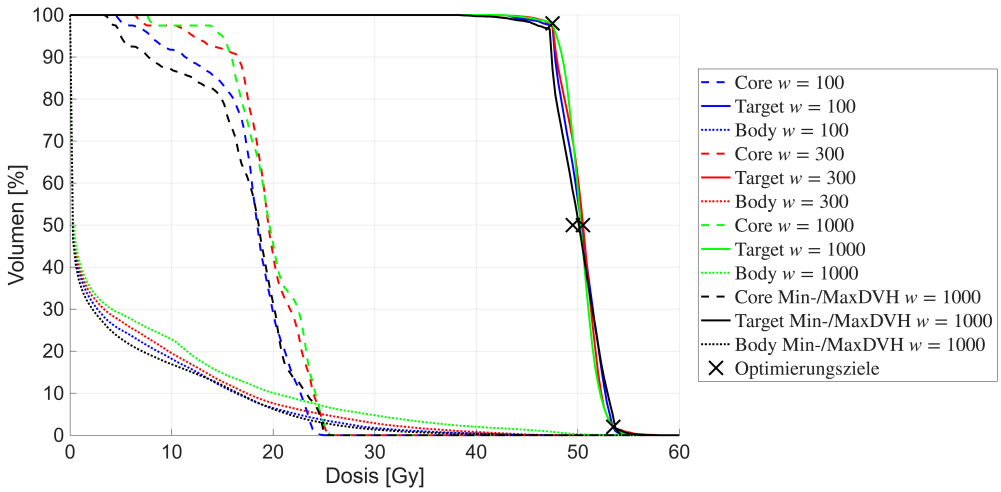


Abbildung 11: DVHs der Strukturen Target, Core und Body bei Verwendung der Zhang-Strafterme mit $w \in \{100, 300, 1000\}$, sowie $w = 1000$ mit den Min-/MaxDVH-Straftermen. Eine höhere Gewichtung verbessert die Zielvolumenabdeckung geringfügig.

Dies weist auf eine leicht homogenere Dosisverteilung im Zielvolumen hin. Dies bestätigt auch die Auswertung der DVH-Kennwerte (Tabelle 7).

Tabelle 7: Erreichte Dose-at-Volume-Kennwerte des Targets für verschiedene Gewichtungen w der Zhang-Strafterme. Zum Vergleich ist zusätzlich das Ergebnis der Min-/MaxDVH-Strafterme bei $w = 1000$ angegeben.

Gewichtung	D_{98} in Gy	D_{50} in Gy	D_2 in Gy
$w = 100$	46.617	50.359	53.421
$w = 300$	47.135	50.498	53.539
$w = 1000$	47.399	50.277	53.476
Min-/MaxDVH mit $w = 1000$	45.512	50.108	53.579

Mit steigender Gewichtung verbessert sich vor allem der Kennwert $D_{98\%}$. Dieser steigt von 46.617 Gy bei $w = 100$ auf 47.399 Gy bei $w = 1000$ und nähert sich damit dem geforderten Wert von 47.5 Gy an. Die Kennwerte $D_{50\%}$ und $D_{2\%}$ verändern sich dagegen nur geringfügig. Dieses Verhalten ist zu erwarten, da die Gewichtung unmittelbar bestimmt, wie stark Abweichungen von den Referenzdosen in den Funktionen bestraft werden. Mit zunehmender Gewichtung versucht die Optimierung daher stärker die Vorgaben einzuhalten. Da die Kriterien bereits für $w = 100$ weitgehend erfüllt werden, führt eine weitere Erhöhung der Gewichtung jedoch nur noch zu geringen Verbesserungen.

Der Vergleich mit den MinDVH-/MaxDVH-Straftermen zeigt, dass die Zhang-Strafterme in den vorliegenden Optimierungen insbesondere beim $D_{98\%}$-Kennwert eine bessere Zielvolumenabdeckung erreichen. Bei $w = 100$ beträgt $D_{98\%} = 46.617$ Gy, während bei $w = 1000$ ein Wert von 47.399 Gy erreicht wird. Mit den MinDVH-/MaxDVH-Straftermen wird dagegen ein Wert von 45.512 Gy erreicht.

Bei der Interpretation der Funktionswerte ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Zhang- und MinDVH-/MaxDVH-Strafterme unterschiedlich definiert sind. Die Zhang-Strafterme bestrafen die Abweichung des approximierten Dose-at-Volume-Kennwertes direkt, während bei den MinDVH-/MaxDVH-Straftermen die quadratische Abweichung der betroffenen Voxel betrachtet und über die Voxel der ROI gemittelt wird. Die resultierenden Funktionswerte besitzen daher unterschiedliche Skalierungen und sind nicht unmittelbar miteinander vergleichbar. Die jeweiligen Endwerte der verwendeten Strafterme sind in Tabelle 8 angegeben und dienen daher vor allem zur Einordnung der Größenordnung und des Optimierungsverlaufs.

Tabelle 8: Endwerte der Target-Strafterme für verschiedene Gewichtungen w der Zhang-Strafterme sowie für die Min-/MaxDVH-Strafterme im TG119-Testfall.

Verwendeter Strafterm	Gewichtung w	Endwert der Funktion
Zhang	100	102.447
Zhang	300	194.965
Zhang	1000	622.753
Min-/MaxDVH	1000	69.789

Einfluss auf die Dosisverteilung des Risikoorgans und des Bodys
Während sich die Dosisverteilung im Target nur geringfügig verändert, nimmt der Einfluss der Gewichtung auf die umliegenden Strukturen deutlich zu (Abbildung 11). Mit steigender Gewichtung der Target-Strafterme verschieben sich die DVH-Kurven des Core und des Bodys zu höheren Dosen.

Dieses Verhalten ist eine direkte Folge der stärkeren Gewichtung der Target-Strafterme. Da deren Verletzung mit zunehmendem w höher bestraft wird, priorisiert die Optimierung die Einhaltung der Zielvolumenkriterien stärker als die Schonung der umliegenden Strukturen. Insbesondere beim TG119-Phantom führt dies aufgrund der unmittelbaren Nachbarschaft von Target und Core dazu, dass lokal höhere Dosen im Risikoorgan angenommen werden, um die Zielvolumenabdeckung weiter zu verbessern. Dieselbe Umverteilung der Fluenz wirkt sich in geringerem Maße auch auf den Body aus.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass eine Erhöhung der Gewichtung von $w = 100$ auf $w = 1000$ insbesondere zu einer Verbesserung des $D_{98\%}$-Kennwertes führt. Die Änderungen der übrigen Dose-at-Volume-Kennwerte fallen dagegen geringer aus. Gleichzeitig verändert sich die Dosisverteilung in den angrenzenden Strukturen, wobei insbesondere eine zunehmende Dosisbelastung des Core und des Body beobachtet wird. Die unterschiedlichen Endwerte der Funktionen sind bei der Interpretation zu berücksichtigen.

4.4 Vergleich der Strafterme bei Vorgaben für ein Risikoorgan

In dem dritten Experiment werden die Zhang-Strafterme zur Optimierung der Dosisverteilung in einem Risikoorgan untersucht. Die Strafterme des Zielvolumens und des Körpers verbleiben hierbei als SquaredDeviation- beziehungsweise SquaredOverdosing-Strafterme. Lediglich der OAR-Strafterm wird durch verschiedene Dose-at-Volume-Kriterien ersetzt. Betrachtet werden hierzu die Kennwerte $D_{1\%}$, $D_{2\%}$ und $D_{5\%}$. Zusätzlich wird der Einfluss unterschiedlicher Penalty-Gewichte untersucht.

4.4.1 Einfluss der Strafterme

Für dieses Experiment werden die Strafterme aus Tabelle 9 verwendet.

Tabelle 9: Verwendete Strafterme für die Untersuchung des Einflusses des Dose-at-Volume-Kriteriums für das Risikoorgan „Core“ im TG119-Testfall. Für die Zhang-Strafterme werden die Kriterien $D_{1\%}$, $D_{2\%}$ und $D_{5\%}$ bei einer Referenzdosis von 25 Gy verglichen.

Struktur	Gewichtung w	DVH-Kriterium / Referenzdosis	Zhang-Strafterm	Min-/MaxDVH-Strafterm
Target	1000	$d_{\text{ref}} = 50$	$f_{\text{SquaredDeviation}}$	
Core	300	$D_{1\%}(d) \leq 25\,\text{Gy}$	$f_{\text{quadMaxDVH}}$	–
Core	300	$D_{2\%}(d) \leq 25\,\text{Gy}$	$f_{\text{quadMaxDVH}}$	f_{MaxDVH}
Core	300	$D_{5\%}(d) \leq 25\,\text{Gy}$	$f_{\text{quadMaxDVH}}$	–
Body	100	$d_{\text{ref}} = 30\,\text{Gy}$	$f_{\text{SquaredOverdosing}}$	

Die Auswirkungen verschiedener Dose-at-Volume-Kriterien für das Risikoorgan sind in Abbildung 12 dargestellt. Verglichen werden die Zhang-Strafterme für die Zielkriterien $D_{1\%}(d) \leq 25\text{Gy}$, $D_{2\%}(d) \leq 25\text{Gy}$ und $D_{5\%}(d) \leq 25\text{Gy}$, wobei die jeweilige Gewichtung quadratiert berücksichtigt wird. Zusätzlich ist die Optimierung mit dem entsprechenden MaxDVH-Strafterm für $D_{2\%}(d) \leq 25\text{Gy}$ dargestellt.

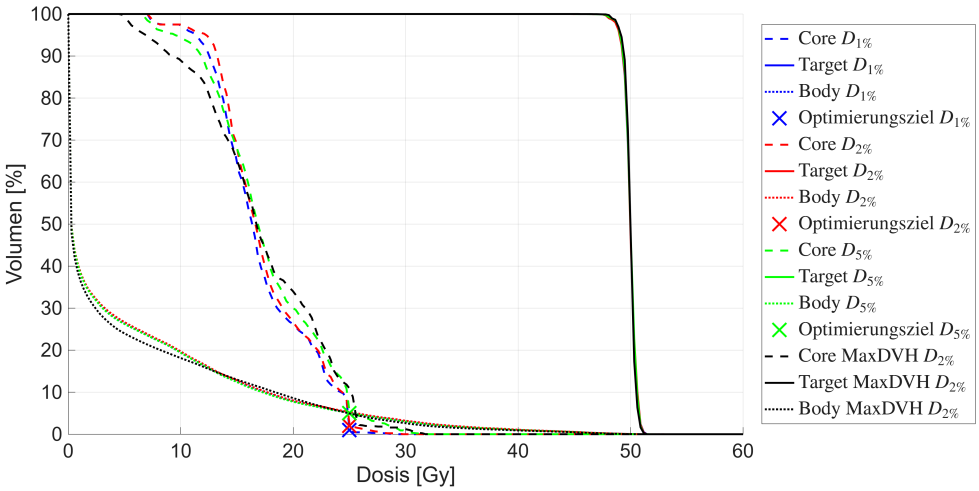


Abbildung 12: DVHs bei Optimierung mit den Zhang-Straftermen für das Risikoorgan „Core“ für die Dose-at-Volume-Kriterien $D_{1\%}(d) \leq 25\text{Gy}$, $D_{2\%}(d) \leq 25\text{Gy}$ und $D_{5\%}(d) \leq 25\text{Gy}$ sowie mit dem MaxDVH-Strafterm für $D_{2\%}(d) \leq 25\text{Gy}$. Unterschiede treten hauptsächlich in der Dosisverteilung des Core auf, wobei die jeweiligen vorgegebenen Kriterien erreicht werden. Gleichzeitig bleiben die DVH-Kurven von Target und Body nahezu identisch.

Vergleich der Ergebnisse bei Verwendung unterschiedlicher Strafterme

Für den Kennwert $D_{2\%}$ zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Zhang- und MaxDVH-Straftermen (Abbildung 12). Während der Zhang-Strafterm den vorgegebenen Grenzwert für $D_{2\%}$ nahezu erreicht, wird dieser mit dem MaxDVH-Strafterm nicht erreicht. Auch die resultierenden DVH-Kurven des Core und des Bodys unterscheiden sich teilweise deutlich.

Im Core zeigt sich, dass die mit dem Zhang-Strafterm berechnete DVH-Kurve bei kleineren Dosen höhere Volumenanteile aufweist. Bis etwa 15 Gy erhält somit ein größerer Anteil des Risikoorgans höhere Dosen als bei dem MaxDVH-Strafterm. Im Hochdosisbereich wird der vorgegebene Grenzwert $D_{2\%}$ mit dem Zhang-Strafterm jedoch besser eingehalten.

Demgegenüber weist der Body bei der Verwendung des MaxDVH-Strafterms eine geringere Dosisbelastung auf. Dies zeigt, dass die bessere Erfüllung des $D_{2\%}$-Kriteriums durch den Zhang-Strafterm mit einer veränderten Dosisverteilung in den übrigen Strukturen einhergeht. Die beiden Strafterme führen somit trotz der Berücksichtigung desselben Dose-at-Volume-Kriteriums zu unterschiedlichen räumlichen Verteilungen der Dosis.

Da ausschließlich der Kennwert $D_{2\%}$ Bestandteil der betrachteten Strafterme ist, wird nicht der gesamte Verlauf der DVH direkt vorgegeben. Dieses Verhalten verdeutlicht, dass beide Strafterme zwar denselben DVH-Kennwert berücksichtigen, jedoch zu unterschiedlichen Kompromissen bei der Verteilung der Dosis innerhalb des Organs führen. Im vorliegenden Fall erreicht der Zhang-Strafterm den geforderten Grenzwert besser, während der MaxDVH-Strafterm eine geringere Dosisbelastung des Bodys erzielt.

Einfluss des Volumenparameters v
Anschließend wird untersucht, wie sich die Wahl des berücksichtigten DVH-Kennwertes auf die resultierende Dosisverteilung auswirkt. Hierzu werden die Kriterien $D_{1\%}(d) \leq 25\text{Gy}$, $D_{2\%}(d) \leq 25\text{Gy}$ und $D_{5\%}(d) \leq 25\text{Gy}$ miteinander verglichen (Abbildung 12). Die Dose-at-Volume-Kennwerte der berechneten Bestrahlungspläne sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Dose-at-Volume-Kennwerte der Dosisverteilung für Risikoorgan „Core“ für Bestrahlungspläne mit unterschiedlichen berücksichtigten Dose-at-Volume-Kriterien. Die jeweils verwendeten Kriterien sind in den Zeilen angegeben und die Spalten zeigen die resultierenden Werte für $D_{1\%}(d)$, $D_{2\%}(d)$ und $D_{5\%}(d)$.

Berücksichtigtes Dose-at-Volume-Kriterium	$D_{1\%}(d)$ in Gy	$D_{2\%}(d)$ in Gy	$D_{5\%}(d)$ in Gy
$D_{1\%}(d) \leq 25\text{Gy}$	25.020	25.020	25.020
$D_{2\%}(d) \leq 25\text{Gy}$	26.707	25.301	25.020
$D_{5\%}(d) \leq 25\text{Gy}$	29.518	28.675	25.301

Insgesamt zeigt sich, dass eine Verschiebung des berücksichtigten Dose-at-Volume-Kriteriums von $D_{1\%}$ zu $D_{5\%}$ zu einer zunehmenden Reduktion der Dosis in größeren Anteilen des Risikoorgans führt.

Der Strafterm mit $D_{1\%}(d) \leq 25\text{Gy}$ begrenzt ausschließlich die höchsten Dosen innerhalb des Risikoorgans. Dadurch sinkt zwar die Spitzendosis, größere Organanteile erhalten jedoch teilweise höhere Dosen als bei den übrigen Varianten. Beim Kennwert $D_{5\%}$ zeigt sich das entgegengesetzte Verhalten. Da nun ein deutlich größerer Organanteil in die Optimierung eingeht, wird die Dosis über einen größeren Volumenbereich reduziert. Gleichzeitig steigen jedoch die maximalen Dosen leicht an. Der Kennwert $D_{2\%}$ stellt einen Kompromiss zwischen beiden Extremen dar. Er begrenzt sowohl die Hochdosisbereiche als auch größere belastete Organvolumina und entspricht gleichzeitig dem häufig verwendeten klinischen Dose-at-Volume-Kriterium.

Die DVHs des Targets und des Bodys unterscheiden sich dagegen nur geringfügig. Dies deutet darauf hin, dass die Wahl des Dose-at-Volume-Kriteriums hauptsächlich die Dosisverteilung innerhalb des Risikoorgans beeinflusst, während die Zielvolumenabdeckung nahezu unverändert bleibt.

4.4.2 Einfluss des Gewichtungsparameters (w)

Zusätzlich wird untersucht, welchen Einfluss die Gewichtung der OAR-Strafterme besitzt. Bei diesem Experiment werden die Strafterme aus Tabelle 11 verwendet.

Tabelle 11: Verwendete Strafterme für die Untersuchung des Einflusses der Gewichtung der Strafterme für das Risikoorgan „Core“ im TG119-Testfall. Die Gewichtung des Core-Ziels wird bei Zhang mit $w \in \{100, 300, 1000\}$ variiert. Zum Vergleich wird der entsprechende MaxDVH-Strafterm mit $w = 300$ verwendet.

Struktur	Dose-at-Volume-Kriterium/ Referenzdosis	Zhang-Strafterm	Min-/MaxDVH-Strafterm
Target	$d_{\text{ref}} = 50\,\text{Gy}$	$f_{\text{SquaredDeviation}}$, $w = 1000$	
Core	$D_{2\%}(d) \leq 25\,\text{Gy}$	$f_{\text{quadMaxDVH}}$, $w \in \{100, 300, 1000\}$	f_{MaxDVH} $w = 300$
Body	$d_{\text{ref}} = 30\,\text{Gy}$	$f_{\text{SquaredOverdosing}}$, $w = 100$	

Hierzu werden die Werte $w = 100$, $w = 300$ und $w = 1000$ betrachtet, die jeweils noch quadriert werden. Zusätzlich ist zum Vergleich das Ergebniss bei Verwendung des entsprechenden MaxDVH-Strafterms mit $w = 300$ dargestellt (Abbildung 13). Mit zunehmender Gewichtung verschiebt sich die DVH-Kurve des Core zu höheren Dosen. Gleichzeitig verschlechtert sich die Zielvolumenabdeckung leicht, insbesondere für $w = 1000$, bei dem die DVH-Kurve der Dosisverteilung im Target früher abfällt. Auch im Body ist bei zunehmender Gewichtung eine geringfügig höhere Dosisbelastung erkennbar.

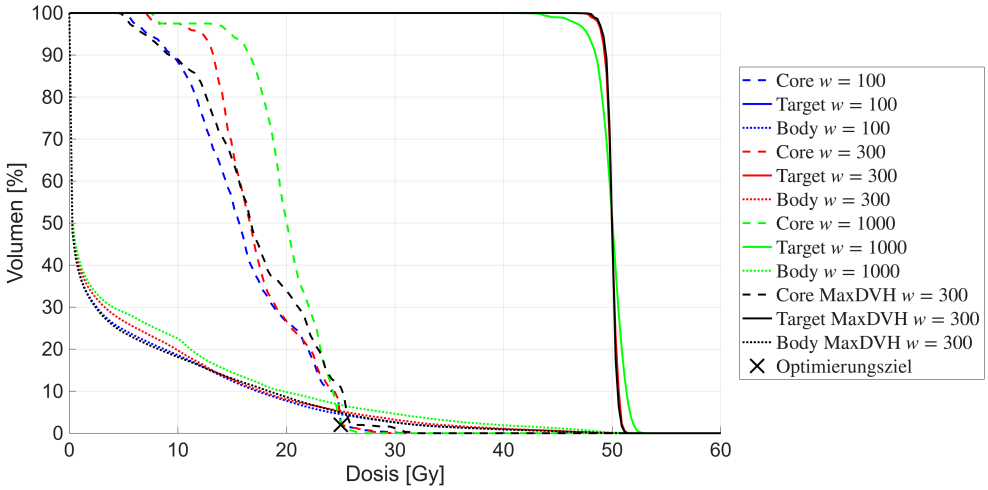


Abbildung 13: DVHs bei Verwendung der Zhang-Strafterme für das Risikoorgan mit den Gewichtungen $w = 100$, $w = 300$ und $w = 1000$ sowie des entsprechenden MaxDVH-Strafterms für $w = 300$. Unterschiede treten hauptsächlich in der Dosisverteilung des Core auf, wobei bei den Zhang-Straftermen der vorgegebene Dose-at-Volume-Kennwert immer nahezu erreicht wird (Tabelle 12).

Beim Vergleich der bestimmten Bestrahlungspläne mit den Zhang-Straftermen fällt auf, dass eine Erhöhung der Gewichtung nicht zu einer weiteren Verbesserung des betrachteten Dose-at-Volume-Kennwertes führt. Wie in Tabelle 12 dargestellt, beträgt

der $D_{2\%}$-Kennwert für alle drei Zhang-Optimierungen unabhängig von der verwendeten Gewichtung jeweils 25.301 Gy.

Tabelle 12: Ermittelter $D_{2\%}$-Kennwert für das Risikoorgan „Core“ bei unterschiedlichen Gewichtungen w der Zhang-Strafterme sowie bei Verwendung des MaxDVH-Strafterms im TG119-Testfall.

Verwendeter Strafterm	Verwendete Gewichtung w	$D_{2\%}(d)$ in Gy
Zhang	100	25.301
Zhang	300	25.301
Zhang	1000	25.301
Max-DVH	300	26.426

Das vorgegebene Kriterium $D_{2\%}(d) \leq 25\,\text{Gy}$ wird damit bei keiner der drei Gewichtungen vollständig erreicht. Eine Erhöhung der Gewichtung führt in den vorliegenden Untersuchungen somit nicht zu einer weiteren Reduktion des $D_{2\%}$-Kennwertes.

Im Vergleich zum MaxDVH-Strafterm mit $w = 300$ weist der Zhang-Strafterm jedoch bei allen untersuchten Gewichtungen einen niedrigeren $D_{2\%}$-Kennwert auf. Für MaxDVH beträgt dieser 26.426 Gy, während bei Zhang unabhängig von der Gewichtung 25.301 Gy erreicht werden. Das Dose-at-Volume-Kriterium wird mit dem Zhang-Strafterm somit besser angenähert als mit dem betrachteten MaxDVH-Strafterm.

Dennoch verändert sich die übrige DVH-Kurve des Core deutlich. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt im Einfluss der Gewichtung auf den Optimierungsverlauf. Durch größere Werte von w dominiert der OAR-Strafterm insbesondere in den frühen Optimierungsiterationen die Gesamtzielfunktion. Dadurch wird das $D_{2\%}$-Kriterium bereits in früheren Iterationen gut erfüllt. Sobald dieser Zielfunktionssummand nahezu oder vollständig verschwindet, bestimmen die verbleibenden Summanden den weiteren Verlauf der Optimierung. Dadurch können trotz nahezu identischer $D_{2\%}$-Kennwerte unterschiedliche Dosisverteilungen erzeugt werden. Diese Interpretation wird durch die Optimierungsverläufe unterstützt, welche für verschiedene Gewichtungen sowohl unterschiedliche Konvergenzgeschwindigkeiten als auch unterschiedliche Endwerte der Zielfunktion zeigen, wie in Tabelle 13 dargestellt.

Insgesamt zeigt sich, dass eine Erhöhung der Gewichtung oberhalb von $w = 100$ in den vorliegenden Untersuchungen den betrachteten Dose-at-Volume-Kennwert $D_{2\%}$ nicht verändert. Stattdessen beeinflusst die Gewichtung den Optimierungsverlauf und damit die übrige Dosisverteilung im Core sowie geringfügig auch im Target und Body.

Tabelle 13: Anzahl der benötigten Iterationen und Endwerte der Gesamtzielfunktion für unterschiedliche Gewichtungen w der Zhang-Strafterme des Risikoorgans „Core“ im TG119-Testfall.

Verwendete Gewichtung w	Anzahl benötigter Iterationen	Endwert der Gesamtzielfunktion
100	501	487.46
300	501	590.17
1000	213	2294.5

4.5 Ergebnisse für einen klinischen Prostatadatensatz

Abschließend wird die Implementierung anhand des klinischen Prostatadatensatzes evaluiert. Für das Zielvolumen PTV_68 werden die in Kapitel 4.1.3 beschriebenen Dose-at-Volume-Kennwerte verwendet. Für das Rektum wird der Kennwert $D_{2\%}$ entsprechend den Empfehlungen des SABR Consortiums berücksichtigt. Wie in den Untersuchungen am TG119-Datensatz werden die implementierten Zhang-Strafterme jeweils direkt mit den entsprechenden MinDVH- beziehungsweise MaxDVH-Straftermen von matRad verglichen.

4.5.1 Vergleich der Strafterme bei Vorgaben für ein Zielvolumen

Zur Überprüfung der Übertragbarkeit auf klinische Daten wurden zunächst ausschließlich die Strafterme des PTV_68 ersetzt, während alle anderen Strafterme unverändert bleiben. Daher werden die Strafterme aus Tabelle 14 verwendet. Die resultierenden DVHs sind in Abbildung 14 dargestellt. Die Ergebnisse zeigen ein ähnliches Verhalten wie bereits im TG119-Datensatz. Die mit den Zhang-Straftermen berechnete DVH-Kurve verläuft im Bereich der Verschreibungsdosis geringfügig steiler und erreicht dadurch eine etwas bessere Zielvolumenabdeckung. Insbesondere liegen die Kennwerte $D_{98\%}$ und $D_{2\%}$ näher an den gewünschten Referenzwerten als bei Verwendung der MinDVH-/MaxDVH-Strafterme, während sich $D_{50\%}$ nur unwesentlich verändert (Tabelle 15).

Tabelle 14: Verwendete Strafterme für den Vergleich der Zhang- und Min-/MaxDVH-Strafterme für das PTV_68 im Prostatadatensatz.

Struktur	Gewichtung w	DVH-Kriterium / Referenzdosis	Zhang-Strafterm	Min-/MaxDVH-Strafterm
PTV_68	1000	$D_{98\%}(d) \geq 64.6\text{Gy}$	$f_{\text{linMinDVH}}$	f_{MinDVH}
PTV_68	1000	$D_{50\%}(d) \geq 67.32\text{Gy}$	$f_{\text{linMinDVH}}$	f_{MinDVH}
PTV_68	1000	$D_{50\%}(d) \leq 68.68\text{Gy}$	$f_{\text{linMaxDVH}}$	f_{MaxDVH}
PTV_68	1000	$D_{2\%}(d) \leq 72.76\text{Gy}$	$f_{\text{linMaxDVH}}$	f_{MaxDVH}
Rektum	300	$d_{\text{ref}} = 50\text{Gy}$	$f_{\text{SquaredOverdosing}}$	

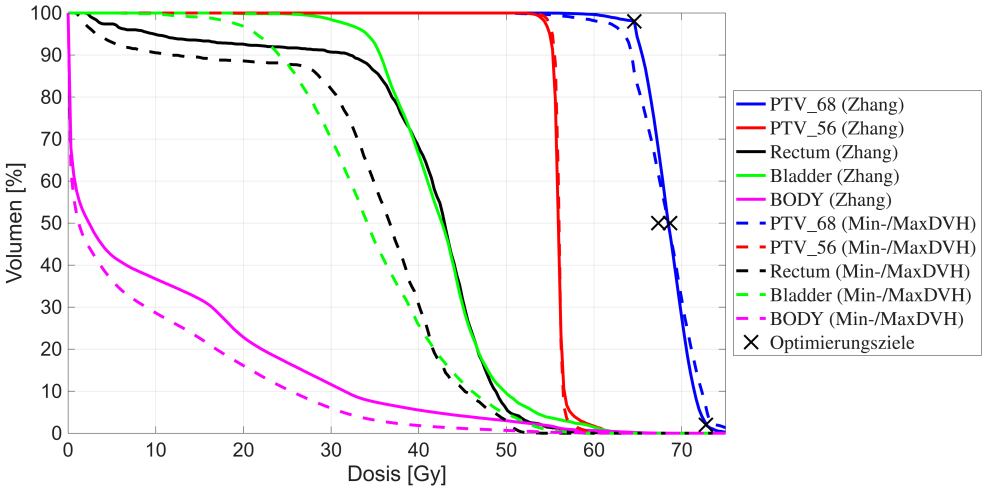


Abbildung 14: DVHs für den Prostatadatensatz bei Verwendung der Zhang-Strafterme für das PTV_68 sowie dem entsprechenden MaxDVH-Strafterm. Analog zu den Ergebnissen auf dem TG119-Datensatz (Abbildung 6) wird bei Verwendung der Zhang-Strafterme eine homogenere Zielabdeckung erreicht, während die Risikoorgane stärker belastet werden.

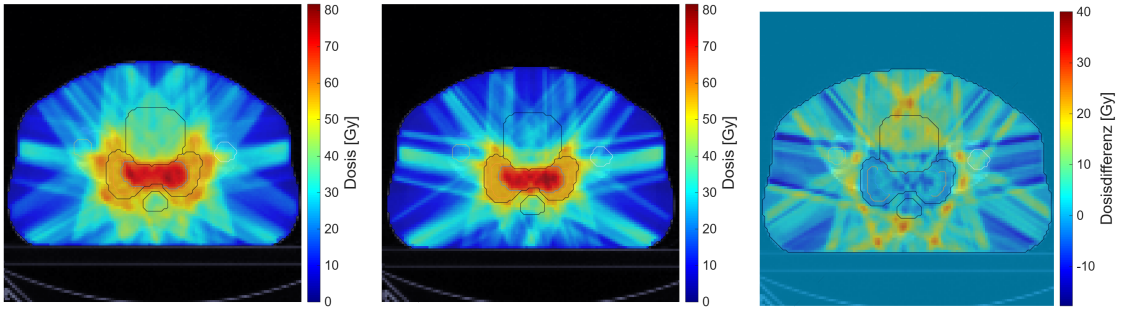
Tabelle 15: Vergleich der erreichten Dose-at-Volume-Kennwerte der mit Zhang- und Min-/MaxDVH-Straftermen bestimmten Bestrahlungspläne mit den vorgegebenen Dose-at-Volume-Kriterien für das Zielvolumen im Prostata-Datensatz.

Kennwert	Zhang	Min-, MaxDVH	d_{ref}
$D_{98\%}$ in Gy	64.642	61.094	64.6 ↑
$D_{50\%}$ in Gy	68.46	68.45	[67.32,68.68]
$D_{2\%}$ in Gy	72.736	73.721	72.76 ↓

Die Verbesserung betrifft somit vor allem die Randbereiche der DVH-Kurve, ohne die mittlere Dosis im Zielvolumen wesentlich zu beeinflussen. Wie beim Phantom geht diese verbesserte Zielabdeckung mit einer erhöhten Belastung der umliegenden Strukturen einher. Obwohl deren Strafterme unverändert geblieben sind, erhalten insbesondere das Rektum („Rectum“) und die Blase („Bladder“) höhere Dosen. Dies verdeutlicht erneut den Zielkonflikt zwischen einer möglichst vollständigen Bestrahlung des Zielvolumens und der Schonung benachbarter Risikoorgane. Insgesamt bestätigt der klinische Datensatz damit die bereits im TG119-Phantom beobachteten Zusammenhänge.

Voxelweise Dosisdifferenz

Die voxelweise Dosisdifferenz ist in Abbildung 15 dargestellt. Auch hier sind die zuvor beschriebenen Unterschiede erkennbar. Besonders bei der Blase und beim Body werden die höheren Dosen durch die Zhang-Strafterme sichtbar. Die Zielvolumina weisen dagegen nur geringe Unterschiede auf. Allgemein treten die Dosisunterschiede dabei vor allem in räumlich begrenzten Bereichen entlang einzelner Einstrahlrichtungen auf.



(a) Dosisverteilung mit Zhang-Straftermen

(b) Dosisverteilung mit Min-/MaxDVH-Straftermen

(c) Voxelweise Dosisdifferenz

Abbildung 15: Dosisverteilungen und voxelweise Dosisdifferenz zu den Optimierungsergebnissen bei Verwendung von Zhang- und MinDVH-/MaxDVH-Straftermen für das PTV_68. Bei der Blase und beim Body sind höhere Dosen bei der Verwendung der Zhang-Straftermen sichtbar. Die Zielvolumina weisen geringe Unterschiede auf. Die Dosisunterschiede treten dabei vor allem in räumlich begrenzten Bereichen entlang einzelner Einstrahlrichtungen auf.

4.5.2 Vergleich der Strafterme bei Vorgaben für ein Risikoorgan

Abschließend werden die Zhang-Strafterme zum Erreichen der klinischen Ziele für das Rektum verwendet und mit dem entsprechenden MaxDVH-Strafterm verglichen, wobei die Gewichtung des Zhang-Strafterms für das Rektum noch quadriert wird. Dazu werden die Strafterme aus Tabelle 16 verwendet.

Tabelle 16: Verwendete Strafterme für den Vergleich der Zhang- und MaxDVH-Strafterme für das Risikoorgan Rektum im Prostatadatensatz.

Struktur	Gewichtung w	DVH-Kriterium / Referenzdosis	Zhang-Strafterm	Min-/MaxDVH-Strafterm
PTV_68	1000	$d_{\text{ref}} = 68\text{Gy}$	$f_{\text{SquaredDeviation}}$	
Rektum	300	$D_{2\%}(d) \leq 50\,\text{Gy}$	$f_{\text{quadMaxDVH}}$	f_{MaxDVH}

Für die Zielvolumina PTV_68 und PTV_56 ergeben sich nahezu identische DVH-Kurven. Die Zielvolumenabdeckung bleibt somit unabhängig von den gewählten OAR-Straftermen nahezu unverändert (Abbildung 16).

Deutlichere Unterschiede zeigen sich im Rektum. Die mit dem Zhang-Strafterm berechnete DVH-Kurve verläuft über weite Bereiche unterhalb der entsprechenden MaxDVH-Kurve, was auf eine verbesserte Schonung des Risikoorgans hindeutet. Der Kennwert $D_{2\%}$ wird auch in diesem Fall mit dem Zhang-Strafterm besser erreicht.

Auch bei den übrigen Strukturen treten Unterschiede auf. Die DVH-Kurven von Blase und Body verlaufen mit dem Zhang-Strafterm bis etwa 50 Gy oberhalb der entsprechenden MaxDVH-Kurve. Die verbesserte Schonung des Rektums wird somit teilweise durch eine höhere Dosisbelastung dieser Strukturen erreicht.

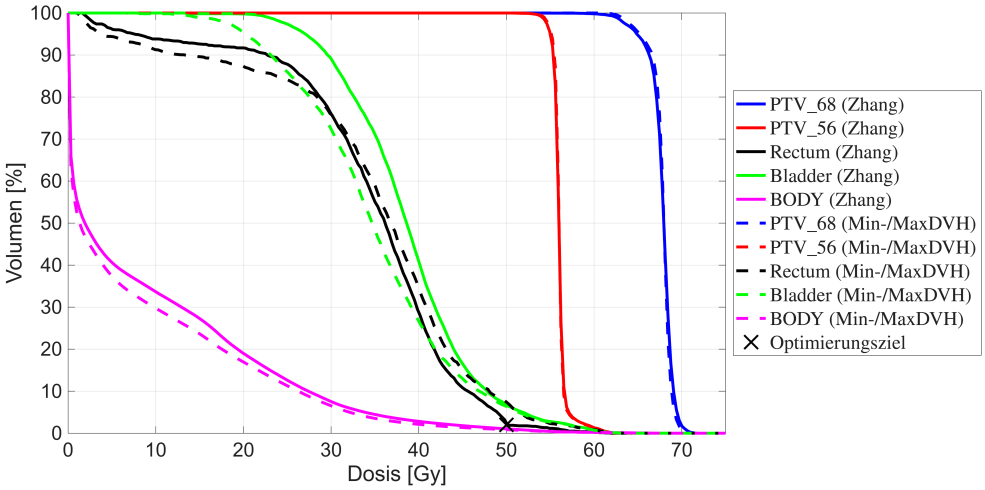


Abbildung 16: DVHs des Prostatadatensatzes bei der Optimierung unter Verwendung veränderter Rektum-Strafterme. Die Zielvolumendosen sind nahezu identisch. Bei der Verwendung des Zhang-Strafterms wird eine bessere Schonung des Rektums erreicht, während die Dosen im Körper und in der Blase höher sind.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse die Beobachtungen aus dem TG119-Testfall. Die implementierten Zhang-Strafterme lassen sich auch auf einem klinischen Prostatadatensatz erfolgreich einsetzen und zeigen auch bei diesem Datensatz eine homogenere Zielvolumenabdeckung. Sowohl für Zielvolumina als auch für Risikoorgane ermöglichen sie eine bessere Annäherung an die gewünschten berücksichtigten DVH-Kennwerte, während sich der Zielkonflikt zwischen Tumorbestrahlung und Organschonung verändert.

Kapitel 5: Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurden die von Zhang et al. vorgeschlagenen differenzierbaren Dose-at-Volume-Strafterme erläutert, in das Bestrahlungsplanungssystem matRad implementiert und hinsichtlich ihrer Eigenschaften untersucht.

Hierzu wurden zunächst die mathematischen Grundlagen der Bestrahlungsplanung und der Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) vorgestellt (Kapitel 2). Dabei wurden insbesondere die Volume-at-Dose- und Dose-at-Volume-Funktionen definiert und ihre Bedeutung für die klinische Bewertung von Bestrahlungsplänen erläutert (Kapitel 2.2).

Die exakten Dose-at-Volume-Kennwerte basieren auf einer Indikatorfunktion und sind daher nicht überall differenzierbar. Eine direkte Verwendung dieser Funktionen in gradientenbasierten Optimierungsverfahren ist somit nicht möglich. Aufbauend auf der Arbeit von Zhang et al. wurde daher eine Approximation dieser Funktionen hergeleitet (Kapitel 2.3). Für die Approximation wird die diskrete Dosisverteilung durch die Einführung eines zufälligen Rauschens geglättet. Der Glättungsparameter ϵ bestimmt dabei die Breite des Übergangs der approximierten Volume-at-Dose-Funktion und damit den Kompromiss zwischen Glättung und Approximationsgenauigkeit.

Aus der approximierten Volume-at-Dose-Funktion wird anschließend die approximierte Dose-at-Volume-Funktion $D_{\nu,\epsilon}(d)$ definiert. Da diese Kennwerte nicht direkt bestimmt werden können, werden diese Werte numerisch als Nullstelle einer Gleichung berechnet. Hierfür wird in der vorgestellten Implementierung ein gedämpftes Newton-Verfahren eingesetzt. Die für die gradientenbasierte Optimierung benötigte Ableitung des approximierten Dose-at-Volume-Kennwertes wurde aus dessen impliziter Definition hergeleitet (Lemma 2.1). Damit stehen sowohl der approximierte Dose-at-Volume-Kennwert als auch sein Gradient für die Verwendung innerhalb eines gradientenbasierten Optimierungsverfahrens zur Verfügung. Auf Grundlage dieser Herleitung wurden zwei Funktionsklassen in matRad implementiert, welche die von Zhang et al. vorgeschlagenen linearen und quadratischen Strafterme abbilden (Kapitel 3). Dabei wird abhängig von der Art des Dose-at-Volume-Kriteriums zwischen Mindestdosis- und Maximaldosisanforderungen unterschieden. Die approximierten Dose-at-Volume-Kennwerte werden bei jeder Auswertung der Strafterme numerisch über das Newton-Verfahren bestimmt. Die implementierten Strafterme wurden anschließend anhand eines standardisierten TG119-Testfalls sowie eines klinischen Prostatadatensatzes untersucht und mit den bereits in matRad vorhandenen MinDVH- und MaxDVH-Straftermen verglichen.

Bei der Untersuchung der Zielvolumina zeigten die Zhang-Strafterme in den betrachteten Beispielen insbesondere hinsichtlich der Zielvolumenabdeckung Unterschiede zu den MinDVH- und MaxDVH-Straftermen (Kapitel 4.2). Im TG119-Testfall konnte beispielsweise mit den Zhang-Straftermen bei einer Gewichtung von $w = 1000$ ein $D_{98\%}$-Wert von 47.399 Gy erreicht werden, während die entsprechende Optimierung mit den Min-/MaxDVH-Straftermen einen Wert von 45.512 Gy ergab. Die Unterschiede der übrigen betrachteten Dose-at-Volume-Kennwerte $D_{50\%}$ und $D_{2\%}$ fielen dagegen geringer aus. Insgesamt führten die Zhang-Strafterme in den untersuchten Beispielen zu einer verbesserten Zielvolumenabdeckung. Gleichzeitig zeigte sich, dass diese Verbesserung mit

Veränderungen der Dosisverteilung in angrenzenden Strukturen verbunden sein kann. Obwohl die Strafterme der Risikoorgane unverändert blieben, verschob sich der Kompromiss zwischen Zielvolumenabdeckung und Risikoorganschonung teilweise zugunsten der Zielvolumenabdeckung.

Auch bei der Verwendung der Strafterme für Risikoorgane zeigten sich Unterschiede gegenüber den vorhandenen MaxDVH-Straftermen (Kapitel 4.4). Obwohl beide Straftermtypen dieselben Dose-at-Volume-Kriterien berücksichtigen, führten sie teilweise zu deutlich unterschiedlichen Dosisverteilungen innerhalb der betrachteten Struktur. Die vorgegebenen Dose-at-Volume-Kriterien konnten mit den Zhang-Straftermen in den untersuchten Fällen mindestens ebenso gut und teilweise besser erreicht werden. Die Ergebnisse verdeutlichen damit, dass unterschiedliche Strafterme, die dasselbe klinische Dose-at-Volume-Kriterium berücksichtigen, zu unterschiedlichen Dosisverteilungen und somit auch zu unterschiedlichen Kompromissen zwischen Zielvolumenabdeckung und Risikoorganschonung führen können.

Bei der Interpretation des Vergleichs der verschiedenen Straftermen ist jedoch deren unterschiedliche mathematische Skalierung zu berücksichtigen. Die Zhang-Strafterme bestrafen die Abweichung des approximierten Dose-at-Volume-Kennwertes direkt, während die MinDVH- und MaxDVH-Strafterme eine quadratische Abweichung ausgewählter Voxeldosen verwenden und über die betrachtete Struktur mitteln. Dadurch können sich bei gleicher numerischer Gewichtung w unterschiedlich große Beiträge zur Gesamtzielfunktion ergeben. In den untersuchten Fällen wiesen die Zhang-Strafterme dabei deutlich größere Funktionswerte auf als die entsprechenden MinDVH- und MaxDVH-Strafterme. Bei Verwendung desselben numerischen Gewichts kann dies somit zu einem stärkeren effektiven Einfluss der Zhang-Strafterme auf die Gesamtzielfunktion führen. Ein Teil der beobachteten Unterschiede zwischen den Optimierungsergebnissen kann daher neben der unterschiedlichen funktionalen Form auch auf die unterschiedliche Skalierung der Strafterme zurückzuführen sein. Für einen direkten Vergleich unabhängig von dieser Skalierung wäre eine Anpassung der Gewichtungen erforderlich. Eine solche Anpassung wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht vorgenommen (Kapitel 4.2).

Die durchgeführten Parameterstudien zeigten zudem, dass sowohl der Glättungsparameter ϵ als auch die Gewichtung w einen Einfluss auf das Optimierungsergebnis besitzen. Kleinere Werte des Glättungsparameters führten im untersuchten Wertebereich zu einer genaueren Approximation der tatsächlichen DVHs. Gleichzeitig konvergierte das Newton-Verfahren in den untersuchten Fällen für kleinere Werte von ϵ schneller. Für den in dieser Arbeit untersuchten Wertebereich erwies sich $\epsilon = 0.05$ als geeigneter Kompromiss zwischen Approximationsgenauigkeit und numerischer Stabilität (Kapitel 4.3.1). Die Variation der Gewichtung beeinflusste insbesondere den Optimierungsverlauf und den daraus resultierenden Kompromiss (Kapitel 4.3.2). Das zur Berechnung der approximierten Dose-at-Volume-Kennwerte eingesetzte Newton-Verfahren konvergierte für alle in dieser Untersuchung betrachteten Parameterkombinationen zuverlässig. Dabei wurden Residuen im Bereich von 10^{-8} bis 10^{-9} erreicht. Die Ergebnisse zeigen damit, dass die numerische Bestimmung der approximierten Dose-at-Volume-Kennwerte für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Anwendungsfälle stabil durchgeführt werden konnte.

Insgesamt zeigten sich die implementierten Zhang-Strafterme in den untersuchten Fällen als geeignete Alternative zu den bereits vorhandenen MinDVH- und MaxDVH-Straftermen. Dabei unterscheiden sich die Ansätze sowohl hinsichtlich ihrer mathematischen Formulierung als auch hinsichtlich ihrer Skalierung und damit ihrer Auswirkungen auf die Optimierungsergebnisse. Die differenzierbare Formulierung der Zhang-Strafterme ermöglicht eine direkte Berücksichtigung von Dose-at-Volume-Kriterien in gradientenbasierten Optimierungsverfahren. Gleichzeitig zeigen die Ergebnisse, dass die Wahl der Strafterme einen wesentlichen Einfluss auf die resultierende Dosisverteilung und den Kompromiss zwischen Zielvolumenabdeckung und Risikoorganschonung haben kann.

Für zukünftige Untersuchungen bietet sich zunächst die Evaluation der implementierten Strafterme an weiteren klinischen Datensätzen und Tumorentitäten an, um die Übertragbarkeit der beobachteten Effekte auf unterschiedliche anatomische Situationen zu bewerten.

Darüber hinaus erscheint eine systematische Untersuchung geeigneter Strategien zur Wahl des Glättungsparameters und der Gewichtungen sinnvoll. Insbesondere die unterschiedliche Skalierung der Strafterme sollte bei einem direkten Vergleich berücksichtigt werden. Eine Anpassung der Gewichtungen könnte dazu beitragen, die verschiedenen Strafterme hinsichtlich ihres effektiven Beitrags zur Gesamtzielfunktion vergleichbarer zu machen. Schließlich könnte die Implementierung auf weitere Optimierungsverfahren sowie andere Bestrahlungstechniken, beispielsweise die Protonentherapie, erweitert werden.

Literatur

[1] Tianfang Zhang, Rasmus Bokrantz, and Jimmy Olsson. Direct optimization of dose–volume histogram metrics in radiation therapy treatment planning. *Biomedical Physics & Engineering Express*, 6(6), 2020. doi: 10.1088/2057-1976/abb5ea.

[2] Hans-Peter Wieser, Eduardo Cisternas, Niklas Wahl, Silke Ulrich, Alexander Stadler, Henning Mescher, Lucas-Raphael Müller, Thomas Klinge, Hubert Gabrys, Lucas Burigo, Andrea Mairani, Swantje Ecker, Benjamin Ackermann, Malte Ellerbrock, Katia Parodi, Oliver Jäkel, and Mark Bangert. Development of the open-source dose calculation and optimization toolkit matRad. *Medical Physics*, 44(6):2556–2568, 2017. doi: 10.1002/mp.12251.

[3] Wolfgang Schlegel, Christian P. Karger, and Oliver Jäkel, editors. *Medizinische Physik: Grundlagen – Bildgebung – Therapie – Technik*. Springer Spektrum, 2018. doi: 10.1007/978-3-662-54801-1.

[4] Rajamanickam Baskar, Kuo Ann Lee, Richard Yeo, and Kheng-Wei Yeoh. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *International Journal of Medical Sciences*, 9:193–199, 2012. doi: 10.7150/ijms.3635.

[5] Thomas Bortfeld. IMRT: a review and preview. *Physics in Medicine and Biology*, 51:R363–R379, 2006. doi: 10.1088/0031-9155/51/13/R21.

[6] H. Edwin Romeijn, James F. Dempsey, and Jonathan G Li. A unifying framework for multi-criteria fluence map optimization models. *Physics in Medicine and Biology*, 49:1991–2013, 2004. doi: 10.1088/0031-9155/49/10/011.

[7] R. E. Drzymala, R. Mohan, L. Brewster, J. Chu, M. Goitein, W. Harms, and M. Urie. Dose-volume histograms. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 21:71–78, 1991. doi: 10.1016/0360-3016(91)90168-4.

[8] Norbert Hodapp. Der ICRU-report 83: Verordnung, Dokumentation und Kommunikation der fluenzmodulierten Photonenstrahlentherapie (IMRT). *Strahlentherapie und Onkologie*, 188(1):97–100, 2012. doi: 10.1007/s00066-011-0015-x.

[9] Alexander Scherrer, Filka Yaneva, Tabea Grebe, and Karl-Heinz Küfer. A new mathematical approach for handling DVH criteria in IMRT planning. *Journal of Global Optimization*, 61:407–428, 2014. doi: 10.1007/s10898-014-0202-2.

[10] Hongcheng Liu, Yunmei Chen, and Bo Lu. A new inverse planning formalism with explicit DVH constraints and kurtosis-based dosimetric criteria. *Physics in Medicine & Biology*, 63, 2018. doi: 10.1088/1361-6560/aadb3a.

[11] Anqi Fu, Barış Ungun, Lei Xing, and Stephen Boyd. A convex optimization approach to radiation treatment planning with dose constraints. *Optimization and Engineering*, 20:277–300, 2019. doi: 10.1007/s11081-018-9409-2.

[12] Ivar Bengtsson, Anders Forsgren, and Albin Fredriksson. Implications of using the clinical target distribution as voxel-weights in radiation therapy optimization. *Physics in Medicine & Biology*, 68(9), 2023. doi: 10.1088/1361-6560/acc77b.

[13] UK SABR Consortium. Stereotactic ablative body radiation therapy (SABR): A resource. Technical report, UK SABR Consortium, January 2019. URL `https://www.sabr.org.uk/wp-content/uploads/2019/04/SABRconsortium-guidelines-2019-v6.1.0.pdf`.

[14] matRad Development Team. matrad, version 3.2.0, 2025. URL `https://doi.org/10.5281/zenodo.17486111`.

[15] Eduardo Cisternas, Andrea Mairani, Patrick Ziegenhein, Oliver Jäkel, and Marc Bangert. matRad – a multi-modality open source 3d treatment planning toolkit. In *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, June 7–12, 2015, Toronto, Canada*, volume 51 of *IFMBE Proceedings*, pages 1608–1611. Springer, 2015. doi: 10.1007/978-3-319-19387-8_391.

[16] Hans-Peter Wieser, Niklas Wahl, Hubert S. Gabryś, Lucas-Raphael Müller, Giuseppe Pezzano, Julian Winter, Silke Ulrich, Lucas Burigo, Oliver Jäkel, and Marc Bangert. matRad – an open-source treatment planning toolkit for educational purposes. *Medical Physics International*, 6(1):119–127, 2018.

[17] David Craft, Marc Bangert, Troy Long, Dávid Papp, and Jan Unkelbach. Shared data for intensity modulated radiation therapy (IMRT) optimization research: The cort dataset. *GigaScience*, 3(1):37, 2014. doi: 10.1186/2047-217X-3-37.

[18] Gary A. Ezzell, Jay W. Burmeister, Nesrin Dogan, Thomas J. LoSasso, James G. Mechalakos, Dimitris Mihailidis, Andrea Molineu, Jatinder R. Palta, Chester R. Ramsey, Bill J. Salter, Jie Shi, Ping Xia, Ning J. Yue, and Ying Xiao. IMRT commissioning: Multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM task group 119. *Medical Physics*, 36(11):5359–5373, 2009. doi: 10.1118/1.3238104.

[19] Marzena Mrozowska and Paweł Kukołowicz. Relationships between various indices of doses distribution homogeneity. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 20(4):278–283, 2015. doi: 10.1016/j.rpor.2015.03.007.

[20] The Institute of Cancer Research. Pace radiotherapy planning and delivery guidelines. radiotherapy quality assurance (rtqa) guidelines for the pace-a and pace-c trials. Technical report, The Institute of Cancer Research, 2020. URL `https://www.icr.ac.uk/docs/default-source/clinical-trials/trial-documents/pace/pace_rtqaguidelines_v2-2-(17-august-2020).pdf?sfvrsn=a31f4677_1`.

[21] Lindsay L. Puckett, Smith Apisarnthanarax, Leslie K. Ballas, Bhishamjit S. Chera, Indrin J. Chetty, Samantha L. Dawes, John DeMarco, Christine E. Eyler, Karyn A. Goodman, Dustin Jacqmin, Evangelia Katsoulakis, Christine Ko Bang, Ksenija

Kujundzic, Elizabeth M. Nichols, Jennifer Pursley, Mihaela Rosu-Bubulac, Charles B. Simone II, Ping Xia, and Abhishek A. Solanki. Dose-volume histogram compendium of dose constraints for treatment planning: An ASTRO consensus paper. *Practical Radiation Oncology*, 16:294–317, 2026. doi: 10.1016/j.prro.2025.11.003.