UNIVERSITÄT ZU LÜBECK
INSTITUTE OF MATHEMATICS
AND IMAGE COMPUTING

Glättungsstrategien für DVH-basierte Zielkriterien in der Strahlentherapie

Smooth approximations for DVH-based optimization criteria in radiation therapy

Bachelorarbeit

verfasst am
Institute of Mathematics and Image Computing

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

vorgelegt von
Maya Kunert

ausgegeben und betreut von
Prof. Dr. Jan Modersitzki

mit Unterstützung von
Ole Gildemeister

Lübeck, den 01. Oktober 2026

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich diese Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Maya Kunert

Zusammenfassung

Ziel der inversen Bestrahlungsplanung ist es, Tumorgewebe präzise mit einer ausreichend hohen Dosis zu bestrahlen und gleichzeitig die Belastung umliegender gesunder Organe zu minimieren. Klinische Ziele können über Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) definiert werden. Die Integration von DVH-basierten Zielfunktionen und Nebenbedingungen in gradientenbasierte Optimierungsverfahren stellt aufgrund ihrer Nichtdifferenzierbarkeit eine Herausforderung dar und erfordert geeignete Approximationen. In dieser Arbeit werden verschiedene Approximationen hinsichtlich des Optimierungsverhaltens und der Erfüllung der klinischen Ziele untersucht. Hierzu wird die Bestrahlungsplanungssoftware matRad [20] verwendet. Es wird eine logistische Approximation sowie eine Approximation mittels der Gaußschen Verteilungsfunktion betrachtet und der Einfluss des Skalierungsparameters untersucht. Dafür wird eine Methode zur adaptiven Wahl des Parameters, d.h. abhängig von der Dosisverteilung in der jeweiligen Iteration, hergeleitet und evaluiert. Zudem wird die Mean-Tail-Dose (MTD) betrachtet, die die mittlere Dosis im Volumenanteil mit der höchsten bzw. niedrigsten Strahlendosis beschreibt. Es wird untersucht, ob die Erkenntnisse zur Wahl des Skalierungsparameters auf einen MTD-basierten Optimierungsansatz übertragen werden können. Die Untersuchungen an zwei Phantomen zeigen, dass keine der beiden Approximationen über alle untersuchten Fälle hinweg hinsichtlich des Optimierungsverhaltens und der Erfüllung der klinischen Ziele bessere Ergebnisse erzielt. Die adaptive Wahl des Skalierungsparameters hat hingegen einen entscheidenden Einfluss auf Stabilität und Konvergenz der Optimierung. Die Ergebnisse des MTD-basierten Optimierungsansatzes unterstützen die Vermutung, dass eine adaptive Wahl des Skalierungsparameters von Vorteil ist.

Abstract

The aim of inverse treatment planning in radiation therapy is to deliver a sufficiently high dose to the tumor while minimizing the dose to surrounding healthy organs. Clinical objectives and constraints can be defined using dose-volume histograms (DVHs). The integration of DVH-based objectives and constraints into gradient-based optimization methods remains challenging due to their non-differentiability and therefore requires suitable approximations. In this thesis, different approximations are investigated with respect to their optimization behavior and the fulfillment of clinical objectives using the treatment planning software matRad [20]. A logistic approximation and an approximation based on the Gaussian distribution function are considered and the influence of the scaling parameter is investigated. For this purpose, an adaptive parameter selection method, i.e. a method in which the parameter is adjusted according to the dose distribution in each iteration, is derived and evaluated. Furthermore, the mean-tail-dose (MTD), which describes the mean dose within the most highly or least highly irradiated volume fraction, is considered. It is investigated whether the findings regarding the choice of the scaling parameter can be transferred to this optimization approach. The investigations using two phantoms show that neither of the two approximations can be identified as generally superior, whereas the choice of an adaptive scaling parameter has a significant impact on the stability and convergence of the optimization process. The results of the MTD-based approach support the hypothesis that an adaptive scaling parameter is advantageous.

Hinweis zur KI-Nutzung

Zur Erstellung dieser Arbeit wurden KI-Systeme zur Unterstützung bei der sprachlichen Überarbeitung von Textpassagen sowie zur Unterstützung bei der Programmierung und Fehlersuche eingesetzt. Die inhaltliche Konzeption, Durchführung der Untersuchungen, Interpretation der Ergebnisse und Erstellung der wissenschaftlichen Ausarbeitung erfolgten eigenständig. Sämtliche durch KI-Systeme vorgeschlagenen Änderungen und Lösungen wurden überprüft, eigenständig bewertet und gegebenenfalls angepasst.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Motivation 1
1.2 Verwandte Arbeiten 2
1.3 Beiträge dieser Arbeit 3
1.4 Aufbau dieser Arbeit 3

2 Grundlagen der Bestrahlungsplanung und Optimierung 4

2.1 Grundlagen der Bestrahlungsplanung 4
2.2 Die Bestrahlungsplanungssoftware matRad 9
2.3 Ablauf einer Behandlungsplanung in matRad 10
2.4 Optimierung in matRad 11

3 Optimierung DVH-basierter Kriterien 14

3.1 DVH-basierte Nebenbedingungen und Zielfunktionen 14
3.2 Approximation der Heaviside-Funktion 16
3.3 Vergleich verschiedener Approximationen der Heaviside-Funktion mittels matRad 19
3.4 Ergebnisse und Diskussion 25

4 Verwendung der Mean-Tail-Dose in der Strahlentherapie 32

4.1 Vorteile der Mean-Tail-Dose gegenüber DVH-Kriterien 33
4.2 Definition und Approximation der Mean-Tail-Dose 33
4.3 Integration der Mean-Tail-Dose als Zielfunktion in matRad 37
4.4 Evaluation eines MTD-basierten Optimierungsansatzes 38

5 Zusammenfassung und Ausblick 40

Literatur 42

A Ergebnisse der numerischen Untersuchungen aus Kapitel 3 44

A.1 Numerische Untersuchungen auf einem Boxphantom 44
A.2 Numerische Untersuchungen auf dem Phantom TG119 53

B Ergebnisse der numerischen Untersuchungen aus Kapitel 4 61

1

Einleitung

1.1 Motivation

Laut der Weltgesundheitsorganisation sind Krebserkrankungen eine der häufigsten Todesursachen weltweit [22]. Für viele Krebspatient*innen ist die Strahlentherapie, die, neben der Chirurgie und der Chemotherapie, eine der drei Säulen der Krebsbehandlung darstellt, ein wichtiger Bestandteil der Behandlung [14]. Insbesondere moderne Techniken wie die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) ermöglichen durch die Erzeugung komplexer Dosisverteilungen eine präzise Bestrahlung des Tumors bei gleichzeitiger Schonung umliegender gesunder Organe [14]. Für die Berechnung einer Dosisverteilung wird der zu behandelnde Körper in eine Vielzahl kleiner Volumenelemente, sogenannte Voxel, unterteilt [14].
Die Güte eines Bestrahlungsplans wird unter anderem anhand dosimetrischer Kenngrößen bewertet, die aus dem Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) abgeleitet und zur Formulierung klinischer Zielkriterien verwendet werden können [10, 24]. Eine solche Kenngröße ist V_x, die den Anteil des Volumens beschreibt, der mindestens die Dosis x erhält [24]. Die Bestimmung dieses Volumenanteils entspricht einer Schwellenwertentscheidung für die Dosis der einzelnen Voxel. Mathematisch lässt sich dies mithilfe der Heaviside-Funktion beschreiben [10]. In der inversen Bestrahlungsplanung wird die Dosisverteilung mittels computerbasierter Software unter Berücksichtigung von klinischen Zielkriterien in Form von Zielfunktionen und Nebenbedingungen optimiert [14]. Durch die Verwendung der Heaviside-Funktion weisen klassische DVH-basierte Funktionen sprunghafte, stückweise konstante Funktionsverläufe auf. Für den Einsatz gradientenbasierter Optimierungsverfahren stellt diese Unstetigkeit und Nichtdifferenzierbarkeit eine Herausforderung dar [25]. Um DVH-basierte Zielkriterien dennoch in gradientenbasierten Optimierungsverfahren verwenden zu können, kann die Heaviside-Funktion durch eine stetig differenzierbare Funktion approximiert werden [10, 24].
Darüber hinaus besteht eine Diskrepanz zwischen den in der Optimierung verwendeten Zielfunktionen und den klinisch relevanten DVH-Kriterien, anhand derer Bestrahlungspläne bewertet werden [5]. Klassische Penalty-Ansätze bewerten Dosisabweichungen voxelweise und bilden damit durch DVH-Kriterien beschriebene Eigenschaften der Dosisverteilung nur indirekt ab [5]. Die Mean-Tail-Dose (MTD), die die mittlere Dosis im

Volumenanteil mit der höchsten bzw. niedrigsten Dosis beschreibt, bietet hierfür einen alternativen Ansatz [5, 24]. Die MTD ermöglicht eine gezielte Kontrolle von Dosisbereichen am oberen und unteren Ende der Dosisverteilung und aufgrund ihrer Konvexität eine effiziente Optimierung [5].
In dieser Arbeit werden verschiedene Approximationen der Heaviside-Funktion verglichen sowie der Einsatz der Mean-Tail-Dose in der inversen Bestrahlungsplanung untersucht. Hierbei werden der Einfluss auf die Optimierungsstabilität sowie die Erfüllung klinischer Zielkriterien mittels der Behandlungsplanungssoftware *matRad* [20] evaluiert.

1.2 Verwandte Arbeiten

Die Optimierung von Dosis-Volumen-Kriterien stellt aufgrund ihrer auf der Heaviside-Funktion basierenden Formulierung und der damit verbundenen Nichtdifferenzierbarkeit und Nichtkonvexität eine Herausforderung in der Bestrahlungsplanung dar. Entsprechend wurden verschiedene Ansätze entwickelt, um diese Eigenschaften durch geeignete Approximationen oder alternative mathematische Formulierungen zu umgehen.
Im Bereich der DVH-basierten Optimierung existieren unterschiedliche Ansätze zur Formulierung von Dosis-Volumen-Zielen. Zhang und Merritt entwickeln einen differenzierbaren Least-Squares-Ansatz [25]. Scherrer et al. approximieren die zugrunde liegende Heaviside-Funktion durch eine glatte Funktion, um die Differenzierbarkeit sicherzustellen [13], während Zhang et al. hierfür eine Approximation mittels der Gaußschen Verteilungsfunktion verwenden [24]. Dabei wird ein fester Skalierungsparameter gewählt, während der in matRad verwendete Ansatz auf einer logistischen Approximation im Gradienten basiert und eine adaptive Berechnung dieses Parameters verwendet.
Ein weiterer Ansatz ist die Formulierung des Optimierungsproblems als gemischt-ganzzahliges Optimierungsproblem, da die Klassifikation der Voxel bezüglich eines Dosisgrenzwerts einer binären Entscheidung entspricht. Aufgrund der hohen rechnerischen Komplexität und des damit verbundenen Zeitaufwands ist dieser Ansatz in der Praxis jedoch nur eingeschränkt geeignet [4]. Einen allgemeinen Überblick über Optimierungsansätze in der IMRT geben Ehrgott et al. [4]. Insgesamt verfolgen alle bisher genannten Ansätze das Ziel, die Nichtdifferenzierbarkeit und Nichtkonvexität von Dosis-Volumen-Kriterien zu umgehen.
Ein weiterer Forschungszweig ist das Konzept der Mean-Tail-Dose, dessen Ursprung in der Finanzmathematik liegt. Romeijn et al. führen dieses Konzept erstmals für die Optimierung in der Strahlentherapie ein [12]. Engberg et al. entwickeln diesen Ansatz weiter, indem sie Mean-Tail-Kriterien in ein Multikriterien-Optimierungsverfahren integrieren, um so eine gezielte Kontrolle der Dosisverteilung in den Randbereichen zu ermöglichen [5]. Darüber hinaus findet das Konzept Anwendung in weiteren Bereichen der Strahlentherapie, beispielsweise in der Optimierung in der Brachytherapie [10, 8] sowie bei der lexikographischen Optimierung von Prostatabestrahlungsplänen, bei der Zielkriterien entsprechend ihrer Priorität nacheinander optimiert werden [2]. Zhang et al. betrachten die Mean-Tail-Dose unter Annahme eines additiven normalverteilten Rauschens in der Dosisverteilung. Aus dieser Annahme ergibt sich eine Approximation der Heaviside-Funktion durch die Gaußsche Verteilungsfunktion, wodurch eine differen-

zierbare Formulierung der Mean-Tail-Dose ermöglicht wird. Zhang et al. zeigen anhand numerischer Untersuchungen, dass eine Optimierung unter Einbezug von Mean-Tail-Dosen extreme Dosiswerte in den Randbereichen der Dosisverteilung reduzieren kann [24].
Im Gegensatz zu den genannten Arbeiten beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit dem direkten Vergleich verschiedener glatter Approximationen der Heaviside-Funktion, insbesondere unter Berücksichtigung einer adaptiven Skalierungsstrategie. Darüber hinaus werden unterschiedliche Formulierungen der Mean-Tail-Dose hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf Optimierungsstabilität und Planqualität evaluiert.

1.3 Beiträge dieser Arbeit

In dieser Arbeit werden verschiedene Approximationen der Heaviside-Funktion untersucht. Dabei wird unterschieden zwischen Approximationen mit festem Skalierungsparameter und solchen, bei denen der Skalierungsparameter in jeder Iteration adaptiv anhand der aktuellen Dosisverteilung bestimmt wird. Aufbauend auf einer in matRad implementierten adaptiven Berechnung des Skalierungsparameters für eine logistische Approximation wird eine analoge Methode für eine Approximation mittels der Gaußschen Verteilungsfunktion entwickelt. Anhand in matRad enthaltener Datensätze werden die Optimierungsverläufe bei Verwendung von Nebenbedingungen mit verschiedenen Approximationen der Heaviside-Funktion hinsichtlich ihrer Stabilität und die resultierenden Behandlungspläne hinsichtlich der Erfüllung der klinischen Ziele verglichen. Darüber hinaus werden für einen Optimierungsansatz mit auf der Mean-Tail-Dose basierenden Zielfunktionen die resultierenden Behandlungspläne bei Verwendung eines festen sowie eines adaptiven Skalierungsparameters evaluiert.

1.4 Aufbau dieser Arbeit

In Kapitel 2 werden zunächst die Grundlagen der Bestrahlungsplanung erläutert und anschließend die Bestrahlungsplanungssoftware matRad vorgestellt, anhand der im weiteren Verlauf der Arbeit numerische Untersuchungen durchgeführt werden. Kapitel 3 gibt einen Überblick über DVH-basierte Zielfunktionen und Nebenbedingungen und führt verschiedene Approximationen der Heaviside-Funktion ein. Anhand von Beispieldaten werden die Optimierungsverläufe und die resultierenden Behandlungspläne von Optimierungen mit unterschiedlich approximierten Nebenbedingungen miteinander verglichen. Dabei werden für die betrachteten Approximationen sowohl feste als auch adaptive Skalierungsparameter untersucht. Kapitel 4 behandelt die Verwendung der Mean-Tail-Dose als Zielfunktion, die insbesondere die oberen bzw. unteren Ränder der Dosisverteilung kontrolliert. Dabei wird zunächst ein approximativer Ansatz nach Zhang et al. mit festem Skalierungsparameter beschrieben und anschließend mit einem analogen Ansatz mit adaptivem Skalierungsparameter verglichen. Abschließend fasst Kapitel 5 die Ergebnisse zusammen.

2

Grundlagen der Bestrahlungsplanung und Optimierung

Im Folgenden werden zunächst in Abschnitt 2.1 der allgemeine Ablauf der Bestrahlungsplanung sowie ausgewählte Kriterien zur Evaluation der resultierenden Pläne beschrieben. Diese Kriterien werden in Kapitel 3 und Kapitel 4 zur Evaluation der aus den numerischen Untersuchungen resultierenden Pläne herangezogen. Anschließend wird in Abschnitt 2.2 die verwendete Planungssoftware matRad [20] vorgestellt und in Abschnitt 2.3 der Ablauf einer Behandlungsplanung in matRad beschrieben. Darauf aufbauend wird in Abschnitt 2.4 näher auf das in matRad zu lösende Optimierungsproblem sowie den eingesetzten Optimierer IPOPT [18] eingegangen.

2.1 Grundlagen der Bestrahlungsplanung

Ein wichtiger Schritt in der Strahlentherapie ist die Bestrahlungsplanung. Im Folgenden werden die zugrunde liegenden Schritte näher erläutert. Dieser Abschnitt basiert im Wesentlichen auf Schlegel et al. [14].
Anhand einer Bildgebung der zu behandelnden Person werden alle für die Behandlungsplanung relevanten Strukturen definiert, was als Segmentierung bezeichnet wird. Diese erfolgt meist manuell durch das Einzeichnen auf transversalen Schnittbildern [14]. Gekennzeichnet werden sowohl Risikoorgane (*organ at risk*, OAR) als auch *Zielvolumina*. In der Regel werden verschiedene Zielvolumina definiert. Als *Gross Target Volume* (GTV) wird das Volumen bezeichnet, welches sich auf Grundlage radiologischer oder klinischer Untersuchungen eindeutig vom Normalgewebe abgrenzen lässt. Die Erweiterung des GTVs zur Berücksichtigung möglicher mikroskopischer Tumorinfiltrationen wird als *Clinical Target Volume* (CTV) definiert. Das sogenannte *Planning Target Volume* (PTV) umfasst das CTV zuzüglich eines Sicherheitssaumes zum Ausgleich von Unsicherheiten bei der Lage der zu behandelnden Person sowie der Ausrichtung des Bestrahlungsgeräts [14]. Alle für die Behandlungsplanung relevanten Strukturen werden als *Regions of Interest* (ROI) bezeichnet. Im Rahmen der Segmentierung werden quaderförmige *Voxel*, in die der zu behandelnde Körper unterteilt wird, den jeweiligen Strukturen zugeordnet. Üblicherweise werden in der Behandlungsplanung Voxel mit einem Volumen von ca. $(2,5\,\mathrm{mm})^3$ verwen-

det [14]. Jeder Voxel wird einer oder, im Fall überlappender Konturen, mehreren Strukturen zugewiesen. Eine ROI wird als Indexmenge der Voxel definiert, die der jeweiligen Struktur zugeordnet sind.

Definition 2.1 (Region of Interest (ROI)). Sei $\mathcal{V} = \{1, \dots, n\}$ die Indexmenge aller Voxel. Eine *Region of Interest* (ROI) R ist Teilmenge $R \subseteq \mathcal{V}$.

Die Behandlung wird häufig in Fraktionen über einen langen Zeitraum unterteilt [23].
Bei der *intensitätsmodulierten Strahlentherapie* (IMRT) wird die Strahlenintensität innerhalb der Bestrahlungsfelder variiert. Das Verfahren wurde in den 1990er Jahren eingeführt und gilt heute als etablierte Technik der modernen Strahlentherapie [14]. Es beruht auf der inversen Behandlungsplanung, in der Kliniker*innen zunächst gewünschte Behandlungsziele vorgeben. In diesen sogenannten klinischen Zielkriterien wird in der Regel für die Zielvolumina (GTV, CTV und PTV) eine möglichst homogene und ausreichende Dosisabdeckung gefordert, während für Risikoorgane (OARs) die Einhaltung von Dosisgrenzwerten angestrebt wird, um insbesondere die Belastung empfindlicher tumornaher Strukturen zu minimieren. Mithilfe komplexer Software werden dann Bestrahlungsparameter, wie die Art und Energie der Strahlung sowie die Einstrahlrichtung, festgelegt. Für die Bestrahlung werden häufig Photonen verwendet [14].
Zur diskretisierten Beschreibung der Bestrahlungsfelder wird jeder Behandlungsstrahl (Beam) in sogenannte *Bixel* unterteilt, typischerweise mit einer Fläche von $(5\,\mathrm{mm})^2$ [14]. Die Dosisverteilungsmatrix A beschreibt den Beitrag einzelner Bixel zur Dosis in den jeweiligen Voxeln. Sei $d \in \mathbb{R}^n$ der Dosisvektor und $w \in \mathbb{R}^m$ der Vektor der Bixelintensitäten, wobei n die Anzahl der Voxel und m die Anzahl der Bixel bezeichnet. Mithilfe der Matrix $A \in \mathbb{R}^{n \times m}$ lässt sich die Dosis d_i in Voxel i als

$$d_i = \sum_{j=1}^{m} A_{ij}\, w_j \quad \text{bzw.} \quad d = A\, w$$

berechnen. Dabei bezeichnet i den Index des Voxels und j den Index des Bixels. Der Eintrag w_j des Vektors w beschreibt die Intensität des j-ten Bixels [14]. Eine schematische Darstellung der Voxel-Bixel-Diskretisierung ist in Abbildung 2.2 dargestellt.
Die Dosis, definiert als absorbierte Energie pro Masse, wird in *Gray* (Gy) angegeben [14]. Unter Berücksichtigung von Zielfunktionen und Nebenbedingungen, die eng mit den gewünschten Behandlungszielen zusammenhängen, wird die Dosisverteilung optimiert. Der resultierende Behandlungsplan wird anhand verschiedener Kennzahlen und Visualisierungen bewertet. Ist das Ergebnis nicht zufriedenstellend, erfolgt eine Anpassung der Optimierungsparameter und eine erneute Optimierung.
Die resultierende Dosisverteilung wird anschließend mithilfe eines Linearbeschleunigers umgesetzt (siehe Abbildung 2.3). Der Linearbeschleuniger besitzt eine rotierbare Gantry, einen Trägerarm, an dem sich der Bestrahlungskopf befindet. Durch die Rotation der Gantry um das sogenannte Isozentrum sowie die Anpassung der Lagerung mittels des Behandlungstisches (Couch) kann die Bestrahlung aus unterschiedlichen Einstrahlrichtungen erfolgen. Mit einem Multileaf-Kollimator wird die Form und Intensitätsverteilung des Strahlenfeldes während der Behandlung angepasst, sodass durch die Überlagerung einzelner Dosisbeiträge die gewünschte Dosisverteilung im Zielvolumen

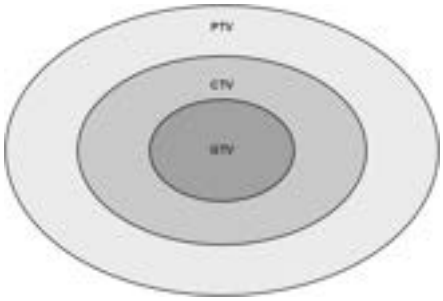


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung der Teilmengenbeziehung der Zielvolumina Gross Target Volume (GTV), Clinical Target Volume (CTV) und Planning Target Volume (PTV). Die Erweiterung des GTV zum CTV berücksichtigt mikroskopische Tumorinfiltrationen, während die Erweiterung zum PTV zusätzlich Unsicherheiten bei der Lage der zu behandelnden Person und der Ausrichtung des Bestrahlungsgeräts berücksichtigt (vgl. [14, Abbildung 24.2]).

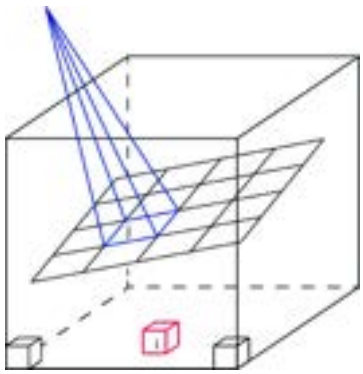


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung der Voxel-Bixel-Diskretisierung: Der Patientenwürfel wird in dreidimensionale Voxel unterteilt, während die Strahlung durch diskrete Bixel beschrieben wird [14, Abbildung 24.4].

realisiert wird [12].
Bei der Evaluation der Bestrahlungspläne muss die Dosisabdeckung innerhalb der Zielvolumina gegen die Dosisbelastung im umliegenden Gewebe abgewogen werden. Als Grundlage dafür dienen unter anderem sogenannte *Dosis-Volumen-Histogramme* (DVH). Ein DVH ist eine graphische Darstellung des Volumenanteils, der mindestens eine bestimmte Dosis erhält (vgl. Abb. 2.4) [14]. Somit enthalten DVHs Informationen über die Dosisbelastung im gesamten Volumen. Allerdings zeigen sie nicht, an welchen Orten im Volumen welche Dosisbelastung auftritt. Räumliche Informationen gehen also verloren. Der komplexe Prozess der Bewertung von Behandlungsplänen wird daher durch weitere Visualisierungen und Qualitätsindikatoren unterstützt. Zweidimensionale Schnittbilder ermöglichen die Erkennung und Lokalisierung von ausgeprägten lokalen Dosismaxima, sogenannten Hotspots [14]. Allerdings ist auf Grundlage einzelner Schnittbilder keine direkte Erfassung der Gesamtdosisbelastung möglich. Statistische Kenngrößen wie die minimale, maximale und mittlere Dosis liefern punktuelle Information über die Gesamtdosisverteilung.
Im Folgenden werden zwei verbreitete DVH-Kenngrößen basierend auf [24] definiert, die im weiteren Verlauf als Zielkriterien und Qualitätsindikatoren relevant sind. Das *Volumen zur Dosis x* beschreibt den Anteil des Volumens eines ROIs, der mindestens die Dosis x erhält.

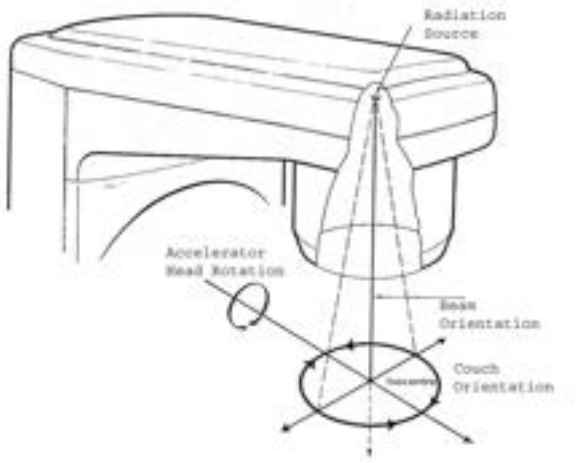


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung eines Linearbeschleunigers mit Rotation des Bestrahlungskopfes um das Isozentrum und variabler Patientenlagerung (Couch Orientation) zur Bestrahlung aus unterschiedlichen Einstrahlrichtungen. Die Kombination verschiedener Einstrahlrichtungen ermöglicht eine gezielte Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen bei gleichzeitiger Schonung umliegender Risikoorgane [12, Figure 1].

Definition 2.2 (Volumen zur Dosis x). Sei $R \subseteq \{1, \dots, n\}$ eine ROI, $d \in \mathbb{R}^n$ eine Dosisverteilung und $x \in \mathbb{R}$. Weiter sei $H\colon \mathbb{R} \to \mathbb{R}$ mit

$$H(x) := \begin{cases} 0, & x < 0, \\ 1, & x \geq 0 \end{cases}$$

die *Heaviside-Funktion*. Dann ist

$$V_x^R\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R} \quad \text{mit} \quad V_x^R(d) := \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} H(d_i - x)$$

das *Volumen zur Dosis* x.

Bemerkung 2.3. In Definition 2.2 werden homogene Voxelgrößen angenommen, die in dieser Arbeit betrachtet werden. Für heterogene Voxelgrößen sei $(r_i)_{i \in R} \in \mathbb{R}^{|R|}$ mit $r_i \geq 0$ für alle $i \in R$ und $\sum_{i \in R} r_i = 1$ der Vektor der relativen Volumenanteile der Voxel am Gesamtvolumen der ROI R. Dann ist

$$V_x^R(d) = \sum_{i \in R} r_i H(d_i - x).$$

Die *Dosis zum Volumen* v ist die Dosis, die mindestens ein Volumenanteil v erhält.

Definition 2.4 (Dosis zum Volumen v). Sei $R \subseteq \{1, \dots, n\}$ und $d \in \mathbb{R}^n$. Weiter sei $0 \leq v \leq 1$ ein vorgegebener Volumenanteil und V_x^R das Volumen zur Dosis x. Dann ist

$$D_v^R\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R} \quad \text{mit} \quad D_v^R(d) := \inf\{x \in \mathbb{R} \mid V_x^R(d) \leq v\}$$

die *Dosis zum Volumen* v.

Statt $V_x^R(d)$ bzw. $D_v^R(d)$ schreiben wir kurz $V_x(d)$ bzw. $D_v(d)$. Beispielsweise bezeichnet $D_{95\,\%}(d)$ die Dosis, die 95 % des betrachteten Volumens mindestens erhält, während $V_{20\,\mathrm{Gy}}(d)$ den Volumenanteil angibt, der mindestens 20 Gy erhält.

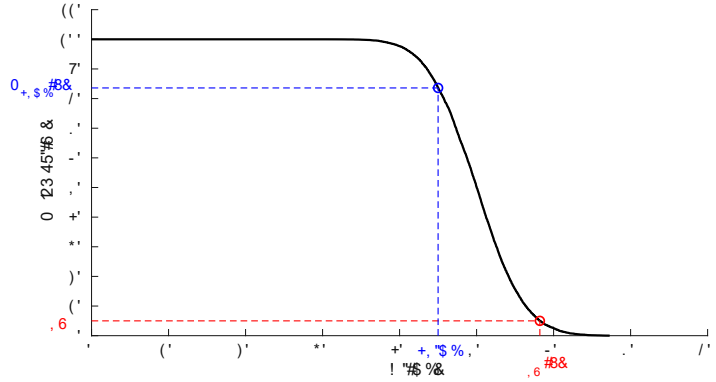


Abbildung 2.4: Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) zur Darstellung der Dosisverteilung. Es ermöglicht die Bestimmung des Volumenanteils, der mindestens eine bestimmte Dosis erhält. Exemplarisch sind der Volumenanteil, der mindestens 45 Gy erhält ($V_{45\,\mathrm{Gy}}(d)$, **blau**) und die von 5 % des Volumens mindestens erreichte Dosis ($D_{5\,\%}(d)$, **rot**) dargestellt. Solche Kennzahlen können zur Formulierung klinischer Ziele sowie zum Vergleich verschiedener Dosisverteilungen verwendet werden.

Weitere Qualitätsindikatoren sind der *Homogenitätsindex HI* und der *Konformitätsindex CI*. Der Homogenitätsindex *HI* gibt an, wie gleichmäßig die Strahlendosis innerhalb eines Zielvolumens verteilt ist. Hierzu finden sich in der Literatur unterschiedliche Definitionen [9]. Die in dieser Arbeit verwendete Definition basiert auf [14] und [9]. Für ein Zielvolumen wird klinisch eine Referenzdosis $d_{\mathrm{ref}} > 0$ vorgegeben, die im Idealfall möglichst gleichmäßig im gesamten Zielvolumen erreicht werden soll [9].

Definition 2.5 (Homogenitätsindex *HI*). Sei $T \subseteq \{1, \dots, n\}$ ein Zielvolumen, $d \in \mathbb{R}^n$ und $d_{\mathrm{ref}} > 0$. Weiter sei D_v die Dosis zum Volumen v. Dann ist der *Homogenitätsindex* definiert als

$$HI^T_{d_{\mathrm{ref}}}(d) \colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R} \quad \text{mit} \quad HI^T_{d_{\mathrm{ref}}}(d) := \frac{D_{5\,\%}(d) - D_{95\,\%}(d)}{d_{\mathrm{ref}}} \cdot 100.$$

Bemerkung 2.6. Je kleiner der *HI*, desto homogener ist die Dosisverteilung im Zielvolumen. Im Idealfall wird das Zielvolumen möglichst homogen mit der vorgegebenen Dosis bestrahlt [9], sodass $D_{5\,\%}(d) \approx D_{95\,\%}(d)$ gilt und damit ein *HI* nahe 0 erreicht wird.

Für den Konformitätsindex existieren ebenfalls unterschiedliche Definitionen (siehe [6]). In dieser Arbeit verwenden wir die Konformitätszahl nach [17], die auch in matRad implementiert ist. Sie beschreibt, inwieweit das bestrahlte Volumen mit dem Zielvolumen hinsichtlich seiner Form und Größe übereinstimmt. Dabei wird sowohl berücksichtigt, welcher Anteil des Zielvolumens mindestens 95 % der Referenzdosis erhält, als auch welcher Anteil des mit mindestens 95 % der Referenzdosis bestrahlten Volumens innerhalb des Zielvolumens liegt. Der Konformitätsindex ergibt sich aus dem Produkt dieser beiden Anteile.

Definition 2.7 (Konformitätsindex *CI*). Sei $T \subseteq \{1, \dots, n\}$, $d \in \mathbb{R}^n$ und $d_{\text{ref}} > 0$. Weiter sei H die Heaviside-Funktion. Dann ist der *Konformitätsindex* definiert als

$$CI^T_{d_{\text{ref}}} \colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R} \quad \text{mit} \quad CI^T_{d_{\text{ref}}}(d) := \frac{\sum_{i \in T} H(d_i - 0.95\, d_{\text{ref}})}{|T|} \cdot \frac{\sum_{i \in T} H(d_i - 0.95\, d_{\text{ref}})}{\sum_{i=1}^{n} H(d_i - 0.95\, d_{\text{ref}})}.$$

Für den Fall, dass kein Voxel mindestens 95 % der vorgegebenen Dosis erhält, ist der Konformitätsindex nicht definiert.

Bemerkung 2.8. Analog zur Berechnung in matRad wird in dieser Definition ein Dosisniveau von 95 % der vorgegebenen Referenzdosis als Schwelle verwendet. Dies ist nach [14] eine übliche Wahl. Es gilt $0 \leq CI^T_{d_{\text{ref}}}(d) \leq 1$. Ein *CI* nahe 1 entspricht einer hohen Übereinstimmung zwischen dem mit mindestens 95 % der vorgegebenen Dosis bestrahlten Volumen und dem Zielvolumen. Wird das gesamte Zielvolumen und ausschließlich dieses Volumen mit mindestens 95 % der vorgegebenen Dosis bestrahlt, so spricht man von einer perfekten Konformität [14].

Zur Bewertung eines Bestrahlungsplans ist es wichtig verschiedene Evaluierungsmöglichkeiten zu nutzen, um eine fundierte Aussage über die Güte des Plans treffen zu können. Dieser Prozess ist aufgrund der Herausforderung, einerseits das Tumorgewebe ausreichend zu bestrahlen und andererseits gesundes Gewebe möglichst zu schonen, sehr komplex und erfolgt in enger Zusammenarbeit mit den Kliniker*innen [14].

2.2 Die Bestrahlungsplanungssoftware matRad

In der Strahlentherapie stellt die Nutzung komplexer Software eine zentrale Grundlage der computergestützten Behandlungsplanung dar. Dabei wird die Dosisverteilung im Körper der zu behandelnden Person simuliert und nach klinischen Zielfunktionen und Nebenbedingungen optimiert [14]. Aufgrund der Beteiligung kommerzieller Unternehmen sowie hoher Sicherheitsanforderungen ist frei zugängliche Software im Bereich der Strahlentherapie nur eingeschränkt verfügbar [1]. Für Bildungs- und Forschungszwecke wurde daher die Software *matRad* [20] am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg entwickelt. Ziel des Projekts ist es, Interessierten die Möglichkeit zu bieten, Erfahrungen in der Behandlungsplanung zu sammeln und gemeinsam mit anderen Forschungsgruppen Algorithmen weiterzuentwickeln [21]. Die Software matRad ist in MATLAB [15] implementiert und unterstützt die intensitätsmodulierte Photonen-, Protonen- und Kohlenstoffionentherapie [20]. In dieser Arbeit wird die matRad Version 3.2.2 verwendet, die im März 2026 veröffentlicht wurde. Die Software wird kontinuierlich weiterentwickelt und die Anzahl der Mitwirkenden nimmt fortlaufend zu [21].
Das Softwarepaket kann kostenlos über die Plattform GitHub heruntergeladen werden und enthält neben dem Quellcode einige Beispielanwendungen sowie ein Boxphantom und vier anonymisierte Patient*innendatensätze. Letztere stammen aus dem CORT-Datensatz (Common Optimization for Radiation Therapy) [3] und enthalten jeweils Informationen zu CT-Bildern, Segmentierungen sowie vordefinierte Planungsparameter [20].

Der im Jahr 2014 veröffentlichte CORT-Datensatz ist ein frei zugänglicher Datensatz, der die Vergleichbarkeit verschiedener Algorithmen zur Optimierung der Strahlendosis gewährleisten soll [3].
Darüber hinaus verfügt matRad über eine grafische Benutzeroberfläche (GUI). Diese ermöglicht die Visualisierung der Segmentierungen, Dosisverteilungen sowie Qualitätsindikatoren. Zu letzterem zählen Dosis-Volumen-Histogramme, Mittelwerte, Standardabweichungen sowie Konformitäts- (CI) und Homogenitätsindex (HI).
Werden eigene Patient*innendaten verwendet, so können diese importiert werden. Für den DICOM-Import, der dem Einlesen medizinischer Bilddaten dient, ist die Image Processing Toolbox von MATLAB erforderlich. Ansonsten wird für die Verwendung von matRad keine weitere Toolbox benötigt [21].

2.3 Ablauf einer Behandlungsplanung in matRad

Die Behandlungsplanung mit matRad kann in mehrere Schritte unterteilt werden. Zunächst wird ein CT-Datensatz inklusive der vorgegebenen Segmentierungen geladen. Gespeichert werden diese in den Variablen `ct` und `cst`. Die Struktur `cst` enthält die Metadaten für die Dosisoptimierung, wie die Priorisierung von Überlappungsbereichen, Voxelindizes für jede für die Behandlungsplanung relevante Struktur sowie klinische Vorgaben in Form von Nebenbedingungen und Zielfunktionen für die Optimierung [21].
Im nächsten Schritt wird der Behandlungsplan spezifiziert. Dafür werden innerhalb des MATLAB-Strukturarrays `pln` unter anderem Einstellungen zur Strahlausrichtungen sowie zum Bestrahlungsverfahren festgelegt [1]. Darauf basierend wird mittels der Funktion `matRad_generateStf` die Strahlgeometrie generiert und in `stf` gespeichert. Die darin enthaltenen Informationen werden für die anschließende Berechnung der Dosisverteilungsmatrix benötigt. Zusammen mit weiteren Informationen zur Dosisverteilung wird sie im MATLAB-Strukturarray `dij` gespeichert.
Anschließend wird eine Optimierung durchgeführt mit dem Ziel unter gegebenen Nebenbedingungen und Zielfunktionen den Zielfunktionswert zu minimieren. In matRad erfolgt dies durch die Minimierung einer gewichteten Summe mehrerer Zielfunktionen unter Berücksichtigung von Nebenbedingungen [20]. Die Software stellt hierfür sieben bereits implementierte Zielfunktionen sowie sechs Nebenbedingungen zur Verfügung. In Kapitel 3 werden ausgewählte Zielfunktionen und Nebenbedingungen näher betrachtet und erläutert.
Die Ergebnisse der Optimierung werden in der Variable `resultGUI` gespeichert [21]. Mithilfe der in Kapitel 2 erwähnten Qualitätsindikatoren und Visualisierungen kann anschließend die Güte des Bestrahlungsplans bewertet werden. Bei Bedarf können daraufhin die Optimierungsparameter angepasst werden.
Eine Übersicht über die hier beschriebenen Variablen findet sich in Tabelle 2.5.

Tabelle 2.5: Übersicht zentraler matRad Variablen (vgl. [21, Table 1]).

Variablenname	Beschreibung
`ct`	CT-Bilder und Metadaten
`cst`	Segmentierungen mit Nebenbedingungen und Zielfunktionen
`pln`	Behandlungsplan-Parameter (z.B. Modalität, Fraktionierung)
`stf`	Informationen zur Strahlgeometrie
`dij`	Informationen zur Dosisverteilung
`resultGUI`	Ergebnisse der Optimierung

2.4 Optimierung in matRad

Die Beschreibung des in matRad betrachteten Optimierungsproblems basiert im Wesentlichen auf Wieser et al. [20]. Zur Berechnung eines optimalen Bestrahlungsplans wird in matRad eine gewichtete Summe zuvor festgelegter Zielfunktionen minimiert [20]. Die Gesamtzielfunktion f setzt sich aus L Teilzielfunktionen f_l zusammen. Diese beschreiben jeweils klinische Optimierungskriterien, wie beispielsweise die ausreichende Dosisabdeckung eines Zielvolumens oder Schonung eines OARs. Zudem bestimmen die Gewichtsfaktoren p_l die relative Bedeutung der einzelnen Zielfunktionen innerhalb der Gesamtoptimierung und werden in der Struktur `cst` festgelegt. Den Vektor der Intensitätsbeiträge der diskreten Bixel bezeichnen wir mit w.
Ergänzend können Nebenbedingungen berücksichtigt werden, welche ebenfalls in `cst` definiert sind. Diese dienen dazu, klinische Anforderungen an die resultierende Dosisverteilung zu berücksichtigen. Hierzu werden Dosiskennwerte c_k für die jeweiligen ROIs betrachtet. Für jeden Dosiskennwert können zulässige Wertebereiche durch untere und obere Schranken c_k^l bzw. c_k^u festgelegt werden.
Seien also $f_l \colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}, p_l \geq 0, l = 1, \dots, L$ sowie $c_k \colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}, k = 1, \dots, K$. Dann hat das in matRad betrachtete Optimierungsproblem die Form

$$\begin{aligned} \min_{w \in \mathbb{R}^m} \quad & \sum_{l=1}^{L} p_l f_l(Aw) \\ \text{s.t.} \quad & c_k^l \leq c_k(Aw) \leq c_k^u, \quad k = 1, \dots, K, \\ & w \geq 0. \end{aligned} \tag{2.1}$$

Aus physikalischen Gründen wird $w \geq 0$ gefordert. In dieser Arbeit werden als Nebenbedingungen insbesondere DVH-basierte Dosiskennwerte der Form $c_k(Aw) = V_x^R(Aw)$ betrachtet, wobei $d = Aw$ gilt, wie in Abschnitt 2.1 erläutert.
Um dieses Optimierungsproblem zu lösen, verwendet matRad den *Interior-Point-Optimierer* IPOPT [20]. IPOPT [18] ist ein Softwarepaket zum Lösen nichtlinearer Optimierungsprobleme. Wächter und Biegler formulieren das von IPOPT behandelte allgemeine Optimierungsproblem auf Basis nichtlinearer Gleichungsnebenbedingungen und Nichtnegativitätsbedingungen [18]. Ungleichungsbeschränkte Nebenbedingungen können mithilfe von Schlupfvariablen in diese Form überführt werden [11]. Das Optimierungs-

problem (2.1) hat dann die Form

$$\begin{aligned} \min_{x\in\mathbb{R}^p} \quad & \tilde{f}(x) \\ \text{s. t.} \quad & \tilde{c}_k(x) = 0, \quad k = 1,\dots,K, \\ & x \geq 0. \end{aligned}$$

Zum Lösen dieses Optimierungsproblems verwendet IPOPT eine logarithmische Barrierefunktion für die Nichtnegativitätsbedingungen. Für die Bedingung $x_i \geq 0$ wird die logarithmische Barriere $-\mu \ln(x_i)$ eingeführt. Damit ergibt sich für einen festen Parameter $\mu > 0$ das Barriereproblem

$$\min_{x\in\mathbb{R}^p} \quad \varphi_\mu(x) := \tilde{f}(x) - \mu \sum_{i=1}^{p} \ln(x_i). \tag{2.2}$$

Der Barriereparameter μ wird im Verlauf des Verfahrens schrittweise reduziert [18]. Für $x_i \to 0+$ gilt $-\mu \ln(x_i) \to \infty$. Dadurch werden Punkte nahe der Grenze des durch die Nichtnegativitätsbedingungen definierten zulässigen Bereichs stärker bestraft. Die Iterationspunkte verbleiben dadurch im Inneren dieses Bereichs.

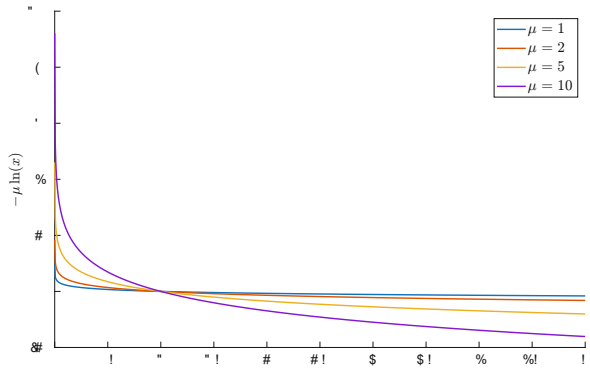


Abbildung 2.6: Logarithmische Barrierefunktion $-\mu \ln(x)$ für verschiedene Barriereparameter μ. Mit abnehmendem μ verringert sich der Einfluss der Barriere auf das Optimierungsproblem. Wegen $-\mu \ln(x) \to \infty$ für $x \to 0+$ verbleiben die Iterationspunkte im Inneren des durch die Nichtnegativitätsbedingungen definierten zulässigen Bereichs.

Seien $X = \operatorname{diag}(x)$ und $Z = \operatorname{diag}(z)$ die Diagonalmatrizen der Vektoren x und z sowie $e = (1,\dots,1)^T \in \mathbb{R}^p$. Die modifizierten *Karush-Kuhn-Tucker-Bedingungen* (KKT-Bedingungen) des Barriereproblems lauten [18]

$$\begin{aligned} \nabla\tilde{f}(x) + \nabla\tilde{c}(x)^T\lambda - z &= 0, \\ c(x) &= 0, \\ XZe - \mu e &= 0. \end{aligned}$$

Dabei bezeichnet $\lambda \in \mathbb{R}^K$ die Lagrange-Multiplikatoren der Gleichungsnebenbedingungen und $z \in \mathbb{R}^p$ die Multiplikatoren der Nichtnegativitätsbedingungen.

Sofern ein lokales Minimum eine geeignete Regularitätsbedingung (Constraint Qualification) erfüllt, existieren Lagrange-Multiplikatoren, sodass die modifizierten KKT-Bedingungen erfüllt sind. Sie stellen damit notwendige Optimalitätsbedingungen erster Ordnung dar [18].
Für einen festen Barriereparameter μ löst IPOPT das zugehörige Barriereproblem (2.2) näherungsweise mit einem gedämpften Newton-Verfahren [18]. Dies setzt voraus, dass $\tilde{f} \in C^2(\mathbb{R}^p, \mathbb{R})$ und $\tilde{c}_k \in C^2(\mathbb{R}^p, \mathbb{R})$ gelten. In matRad werden die hierfür benötigten zweiten Ableitungen nicht explizit bereitgestellt. Stattdessen verwendet IPOPT ein Limited-Memory-Quasi-Newton-Verfahren zur Approximation der Hesse-Matrix (vgl. `matRad_OptimizerIPOPT.m`).
Die beschriebenen Schritte werden für sukzessiv kleinere Barriereparameter wiederholt. Die jeweils aktuelle Lösung dient dabei als Ausgangspunkt für die weitere Optimierung mit einem kleineren Barriereparameter. Für weitere Details sei auf Wächter und Biegler verwiesen [18].

3

Optimierung DVH-basierter Kriterien

DVH-basierte Kriterien können in der Bestrahlungsplanung für die Formulierung von Zielkriterien und die Bewertung von Behandlungsplänen verwendet werden [25]. Klassische DVH-basierte Formulierungen führen in der Regel durch die Verwendung einer binären Auswahl relevanter Voxel zu nichtdifferenzierbaren Optimierungsproblemen [25]. Dies erschwert den Einsatz gradientenbasierter Verfahren. Daher werden in diesem Kapitel zunächst in Abschnitt 3.1 DVH-basierte Zielfunktionen und Nebenbedingungen eingeführt und anschließend in Abschnitt 3.2 geeignete glatte Approximationen vorgestellt. In Abschnitt 3.3 werden die mittels matRad [20] durchgeführten Vergleiche beschrieben, bevor in Abschnitt 3.4 abschließend die Ergebnisse diskutiert werden.

3.1 DVH-basierte Nebenbedingungen und Zielfunktionen

Vorgegebene klinische Zielkriterien werden in der Behandlungsplanung über Nebenbedingungen und Zielfunktionen ausgedrückt. Anschließend wird ein Optimierungsproblem gelöst [14]. Mithilfe von DVHs können klinische Zielkriterien formuliert werden [25]. Eine DVH-basierte Nebenbedingung kann vorgeben, welcher Volumenanteil einer ROI R höchstens eine Dosis von x oder mehr erhalten darf. Unter Verwendung des Volumens zur Dosis x lässt sich eine solche Nebenbedingung wie folgt definieren.

Definition 3.1 (DVH-basierte Nebenbedingung). Sei $R \subseteq \{1, \dots, n\}$ und $d \in \mathbb{R}^n$. Weiter sei V_x^R das Volumen zur Dosis x und $v \in [0, 1]$ ein vorgegebener Volumenanteil.
Dann lautet die DVH-basierte Nebenbedingung:

$$V_x^R(d) \leq v.$$

Bemerkung 3.2. Analog kann auch mithilfe einer Nebenbedingung vorgegeben werden, welcher Volumenanteil einer ROI R mindestens eine Dosis von x oder mehr erhalten soll. Eine solche Bedingung hat die Form $V_x^R(d) \geq v$.

In dieser Arbeit werden ausschließlich Nebenbedingungen der Form $V_x^R(d) \leq v$ betrachtet (siehe Optimierungsprobleme (3.1) und (3.2)). Dabei wird der in der Nebenbedingung verwendete Dosiswert x durch eine klinisch verschriebene Dosis bzw. *Referenzdosis* festgelegt. Diese wird in dieser Arbeit als $d_{\text{ref}} \in \mathbb{R}$ bezeichnet. Die klinisch verschriebene

Dosis sei die im Rahmen der klinischen Planung durch Kliniker*innen für das jeweilige Zielkriterium festgelegte Zieldosis oder Dosisgrenze. Ist das klinische Ziel beispielsweise, dass maximal 5 % der ROI BODY eine Dosis von 30 Gy oder mehr erhalten, lässt sich dies als

$$V_{30\,\mathrm{Gy}}^{\mathrm{BODY}}(d) \leq 5\,\%$$

formulieren.
Neben der Formulierung eines klinischen Zielkriteriums als Nebenbedingung können auch Zielfunktionen betrachtet werden. Auf Grundlage von [20, Table 1] definieren wir im Folgenden *DVH-basierte Zielfunktionen*, die Abweichungen von einer vorgegebenen Referenzdosis d_{ref} quadratisch bestrafen.

Definition 3.3 (DVH-basierte Zielfunktionen). Sei $R \subseteq \{1, \dots, n\}$ und $d \in \mathbb{R}^n$. Weiter sei $d_{\mathrm{ref}} > 0$ und H die Heaviside-Funktion. Zudem bezeichnet D_v^R die Dosis zum Volumen v.
Dann definieren wir die folgende DVH-basierte Zielfunktion

$$f^R_{\min \mathrm{DVH},\, v,\, d_{\mathrm{ref}}}(d) := \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} H\left(d_{\mathrm{ref}} - d_i\right)\, H\left(d_i - D_v^R(d)\right)\, \left(d_i - d_{\mathrm{ref}}\right)^2$$

und analog

$$f^R_{\max \mathrm{DVH},\, v,\, d_{\mathrm{ref}}}(d) := \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} H\left(d_i - d_{\mathrm{ref}}\right)\, H\left(D_v^R(d) - d_i\right)\, \left(d_i - d_{\mathrm{ref}}\right)^2 .$$

Durch die Heaviside-Funktion werden jeweils nur diejenigen Voxel berücksichtigt, deren Dosis innerhalb des durch d_{ref} und $D_v^R(d)$ definierten Dosisintervalls liegt (siehe Abbildung 3.1). Die entsprechenden Dosisabweichungen werden quadratisch bestraft. Dadurch wird die Dosisverteilung so verändert, dass sich der betrachtete DVH-Punkt in Richtung der vorgegebenen Dosis d_{ref} bewegt und das zugrunde liegende DVH-Kriterium zunehmend erfüllt wird.
Als Beispiel sei für die Zielfunktion $f^R_{\min \mathrm{DVH},\, v,\, d_{\mathrm{ref}}}$ eine Referenzdosis von $d_{\mathrm{ref}} = 50$ Gy und ein Volumenanteil von $v = 95\,\%$ vorgegeben. Das zugrunde liegende klinische Zielkriterium besteht darin, dass mindestens 95 % des Volumens der ROI R eine Dosis von 50 Gy oder mehr erhalten sollen. Im Gegensatz zu einer entsprechenden Nebenbedingung wird dieses Kriterium jedoch nicht direkt gefordert. Stattdessen werden die Dosen zwischen $D_{95\,\%}(d)$ und 50 Gy quadratisch bestraft. Durch die Minimierung der Zielfunktion wird die Dosisverteilung so angepasst, dass sich $D_{95\,\%}(d)$ in Richtung der Referenzdosis 50 Gy bewegt.
Die zur Formulierung der DVH-basierten Nebenbedingungen und Zielfunktionen verwendete Heaviside-Funktion ist nicht differenzierbar. Das Volumen zur Dosis x ist stückweise konstant, weshalb die Ableitung fast überall null ist. Um ein gradientenbasiertes Optimierungsverfahren verwenden zu können, wird zur Berechnung des Gradienten eine glatte Approximation benötigt. Im nächsten Abschnitt werden daher geeignete Approximationen dieser nichtdifferenzierbaren Funktion betrachtet.

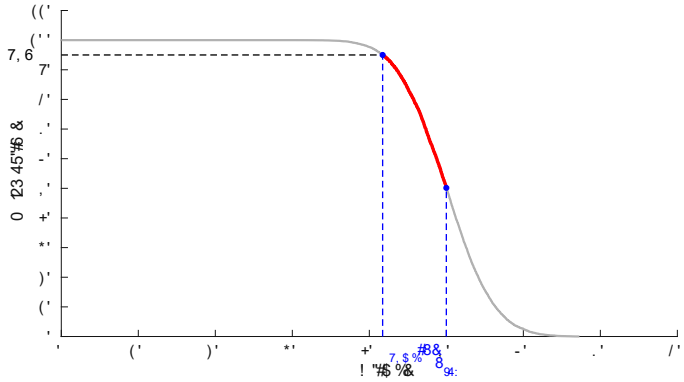


Abbildung 3.1: DVH mit dem von $f^R_{\min \mathrm{DVH},\, v,\, d_{\mathrm{ref}}}$ für $d_{\mathrm{ref}} = 50\,\mathrm{Gy}$ und $v = 95\,\%$ berücksichtigten Dosisbereich. Der **rote Kurvenabschnitt** kennzeichnet den DVH-Bereich zwischen den **blau markierten** Dosiswerten $D_{95\,\%}(d)$ und der Referenzdosis d_{ref}. Voxel mit Dosen in diesem Intervall werden bestraft, um den DVH-Punkt in Richtung d_{ref} zu verschieben.

3.2 Approximation der Heaviside-Funktion

Im Folgenden werden zwei Approximationen der Heaviside-Funktion vorgestellt. Zum einen wird eine logistische Funktion betrachtet, wie sie z.B. in matRad [20] verwendet wird, zum anderen eine Approximation mittels der Gaußschen Verteilungsfunktion nach Zhang et al. [24].

3.2.1 Logistische Approximation

Definition 3.4 (Logistische Funktion). Die logistische Funktion $f^a_{\log} : \mathbb{R} \to (0,1)$ ist definiert durch

$$f^a_{\log}(x) := \frac{1}{1+\exp(-2ax)},$$

wobei der Parameter $a > 0$ die Steigung im Übergang bestimmt.

Bemerkung 3.5. Die logistische Funktion $f^a_{\log}$ ist auf $\mathbb{R}$ stetig differenzierbar. Ihre Ableitung ist gegeben durch

$$\frac{d}{dx} f^a_{\log}(x) = \frac{2a\exp(-2ax)}{(1+\exp(-2ax))^2}.$$

Für $a \to \infty$ konvergiert $f^a_{\log}$ auf $\mathbb{R} \setminus \{0\}$ punktweise gegen die Heaviside-Funktion H. Der Parameter a steuert die Steigung im Übergang und damit die Genauigkeit, mit der der stufenförmige Verlauf approximiert wird (siehe Abbildung 3.2). Allerdings führt ein großer Wert von a in der Regel zu instabilen oder ineffizienten Optimierungsverläufen: Mit zunehmendem a wird der Übergangsbereich, d.h. der Bereich, in dem ein Übergang von Werten nahe 0 zu Werten nahe 1 stattfindet, immer schmaler. Daher ist die Ableitung

außerhalb einer kleinen Umgebung von $x = 0$ nahezu null (siehe Abbildung 3.3). Dem Optimierungsalgorithmus stehen dadurch in weiten Teilen des Suchraums kaum Gradienteninformationen zur Bestimmung einer geeigneten Suchrichtung zur Verfügung.

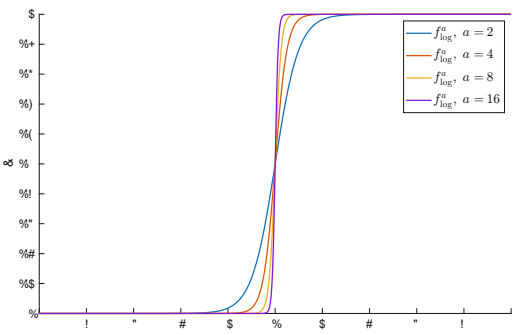


Abbildung 3.2: Die logistische Funktion mit unterschiedlichen Skalierungsparametern a. Mit zunehmendem Skalierungsparameter wird der Übergang zwischen den beiden Sättigungsbereichen steiler, während die Lage des Wendepunkts unverändert bei $f^a_{\log}(0) = \frac{1}{2}$ bleibt.

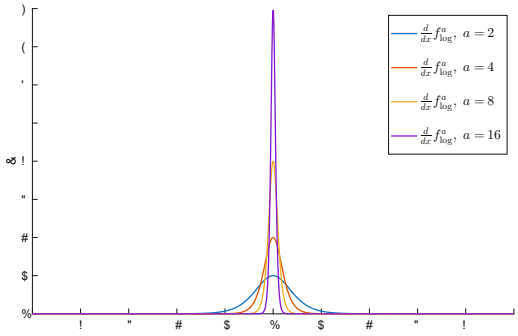


Abbildung 3.3: Ableitungen der logistischen Funktion mit unterschiedlichen Skalierungsparametern a. Je größer der Skalierungsparameter ist, desto schmaler und steiler ist der Bereich, in dem die Ableitung nicht nahezu null ist und desto größer ist das Maximum der Ableitung.

3.2.2 Approximation mittels der Gaußschen Verteilungsfunktion

Die zweite hier betrachtete Approximation basiert auf der Gaußschen Verteilungsfunktion und wird z.B. von Zhang et al. in [24] verwendet.

Definition 3.6 (Gaußsche Verteilungsfunktion). Sei Φ die Verteilungsfunktion der Standardnormalverteilung. Dann bezeichnet

$$f^{\varepsilon}_{\text{Gauss}} : \mathbb{R} \to (0,1) \quad \text{mit} \quad f^{\varepsilon}_{\text{Gauss}}(x) := \Phi\left(\frac{x}{\varepsilon}\right) = \frac{1}{\varepsilon\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{x} \exp\left(-\frac{t^2}{2\varepsilon^2}\right) dt,$$

die Gaußsche Verteilungsfunktion mit Mittelwert 0 und Standardabweichung ε.

Bemerkung 3.7. Die Ableitung der Funktion $f^{\varepsilon}_{\text{Gauss}}$ entspricht der Dichte dieser Normalverteilung. Sie ist gegeben durch

$$\frac{d}{dx} f^{\varepsilon}_{\text{Gauss}}(x) = \frac{1}{\varepsilon\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{x^2}{2\varepsilon^2}\right).$$

Für $\varepsilon \to 0$ konvergiert $f^{\varepsilon}_{\text{Gauss}}$ auf $\mathbb{R} \setminus \{0\}$ punktweise gegen die Heaviside-Funktion H. Der Parameter ε steuert die Steigung im Übergang und damit die Genauigkeit der Approximation (siehe Abbildung 3.4). Ein kleiner Wert von ε führt zu einem schmalen Über-

gangsbereich, wodurch die Ableitung außerhalb einer kleinen Umgebung von $x = 0$ nahezu verschwindet (siehe Abbildung 3.5). Dies kann in Optimierungsverfahren zu ähnlichen Problemen führen wie bei der logistischen Approximation mit großem a.

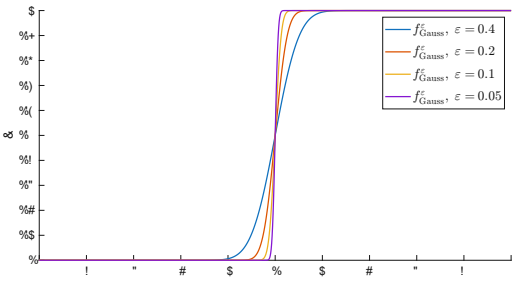


Abbildung 3.4: Die Gauß-Approximation mit unterschiedlichen Skalierungsfaktoren ε. Für kleine Werte von ε wird der Übergang zwischen den beiden Sättigungsbereichen steiler, während die Lage des Wendepunkts unverändert bei $f^{\varepsilon}_{\text{Gauss}}(0) = \frac{1}{2}$ bleibt.

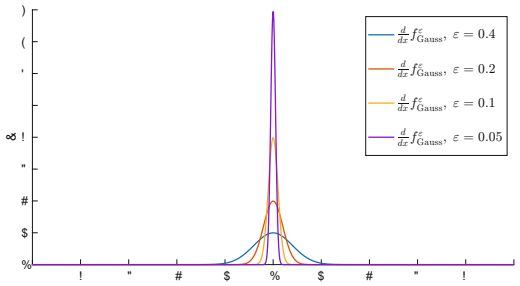


Abbildung 3.5: Ableitungen der Gauß-Approximation für unterschiedliche Skalierungsfaktoren ε. Mit abnehmendem Skalierungsfaktor wird der Übergangsbereich schmaler und steiler, während das Maximum der Ableitung zunimmt. Die nicht vernachlässigbaren Werte der Ableitung konzentrieren sich dadurch stärker um den Wendepunkt.

3.2.3 Approximiertes Volumen zur Dosis x

Die Approximationen der Heaviside-Funktion können zur Approximation des Volumens zur Dosis x (siehe Definition 2.2) wie folgt verwendet werden:

Definition 3.8 (Approximiertes Volumen zur Dosis x). Sei $R \subseteq \{1, \dots, n\}$ eine ROI, $d \in \mathbb{R}^n$ eine Dosisverteilung und $x \in \mathbb{R}$. Dann sind

$$V^{R,a}_{x,\log} : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R} \quad \text{mit} \quad V^{R,a}_{x,\log}(d) := \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} f^{a}_{\log}(d_i - x)$$

und

$$V^{R,\varepsilon}_{x,\text{Gauss}} : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R} \quad \text{mit} \quad V^{R,\varepsilon}_{x,\text{Gauss}}(d) := \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} f^{\varepsilon}_{\text{Gauss}}(d_i - x)$$

Approximationen des Volumens zur Dosis x.

Bemerkung 3.9. Analog zu Definition 3.8 ergibt sich die *approximierte Dosis zum Volumen v* als

$$D^{R,a}_{v,\log} : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R} \quad \text{mit} \quad D^{R,a}_{v,\log}(d) := \inf\{x \in \mathbb{R} | V^{R,a}_{x,\log}(d) \leq v\}$$

und

$$D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}} : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R} \quad \text{mit} \quad D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d) := \inf\{x \in \mathbb{R} | V^{R,\varepsilon}_{x,\text{Gauss}}(d) \leq v\},$$

wobei $0 \leq v \leq 1$.
Für ein festes $d \in \mathbb{R}^n$ sind die Abbildungen

$$x \mapsto V^{R,a}_{x,\log}(d) \quad \text{und} \quad x \mapsto V^{R,\varepsilon}_{x,\text{Gauss}}(d)$$

aufgrund der Eigenschaften der jeweiligen Glättungsfunktionen stetig und streng monoton fallend. Da sie für $x \to -\infty$ gegen 1 und für $x \to +\infty$ gegen 0 konvergieren, nehmen sie nach dem Zwischenwertsatz jeden Wert aus $(0,1)$ an. Wegen ihrer strengen Monotonie wird jeder dieser Werte genau einmal angenommen. Sie sind somit bijektive Abbildungen von $\mathbb{R}$ nach $(0,1)$. Für jedes $v \in (0,1)$ existiert daher genau ein $x \in \mathbb{R}$ mit

$$V^{R,a}_{x,\log}(d) = v \quad \text{bzw.} \quad V^{R,\varepsilon}_{x,\text{Gauss}}(d) = v.$$

Die entsprechenden Umkehrfunktionen sind durch

$$v \mapsto D^{R,a}_{v,\log}(d) \quad \text{und} \quad v \mapsto D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)$$

gegeben.
Die beiden Approximationsansätze werden im Folgenden zur Formulierung von Nebenbedingungen verwendet und die daraus resultierenden Behandlungspläne miteinander verglichen. Welche Vergleiche dafür mit matRad durchgeführt werden, wird im nächsten Abschnitt erläutert.

3.3 Vergleich verschiedener Approximationen der Heaviside-Funktion mittels matRad

3.3.1 Logistische Approximation der Heaviside-Funktion in matRad

Das Volumen zur Dosis x wird in matRad auf Basis der diskreten Dosiswerte der einzelnen Voxel berechnet. Da die Heaviside-Funktion nicht differenzierbar ist, wird zur Berechnung des Gradienten eine logistische Approximation verwendet. Anhand von Beispieldaten wird untersucht, wie sich die Optimierungsverläufe und resultierenden Bestrahlungspläne unterscheiden, wenn sowohl die Funktion als auch der Gradient approximiert werden, im Vergleich zu einer Approximation nur im Gradienten. Als Skalierungsparameter a wird der Einfachheit halber ein fester Wert gewählt. Die Ergebnisse in Abschnitt 3.4.1 bestätigen die Vermutung, dass die Diskrepanz zwischen Funktion und approximiertem Gradienten zu instabilen Optimierungsverläufen führen kann und eine konsistente Approximation in der Funktion selbst vorteilhaft ist. Da die Wahl von a sowohl die Genauigkeit der Approximation als auch das Optimierungsverhalten beeinflusst, wird anschließend eine adaptive Anpassung des Skalierungsparameters an die vorliegende Dosisverteilung untersucht.

3.3.2 Adaptive Berechnung des Skalierungsparameters

In matRad wird in der Klasse `matRad_MinMaxDVH` eine logistische Approximation verwendet, deren Skalierungsparameter zur Bestimmung des Gradienten adaptiv berechnet wird. Dabei wird in jeder Iteration der Skalierungsparameter abhängig von der aktuellen Dosisverteilung neu bestimmt. Ziel dabei ist es, dass ein ausreichend großer Anteil

der Voxel im Übergangsbereich liegt, da nur in diesem Bereich der Gradient bedeutsame, d.h. hinreichend große, Werte annimmt [19]. Außerhalb des Übergangsbereichs ist der Gradient nahezu null und somit numerisch vernachlässigbar. Damit liefern insbesondere Voxel innerhalb des Übergangsbereichs relevante Informationen für die Bestimmung der Suchrichtung in der gradientenbasierten Optimierung.
Zur adaptiven Berechnung des Skalierungsparameters wird der Median $\Delta\tilde{d}$ der absoluten Abweichungen der Dosiswerte zur Referenzdosis $|d_i - d_{\text{ref}}|$ bestimmt und der Skalierungsparameter $a > 0$ derart gewählt, dass

$$f_{\log}^{a}([-\Delta\tilde{d}, \Delta\tilde{d}]) = [referenceScalingVal, 1 - referenceScalingVal].$$

Der Parameter *referenceScalingVal* legt die Funktionswerte an den Grenzen des Übergangsbereichs der logistischen Funktion fest. In matRad wird standardmäßig der empirisch gewählte Wert $referenceScalingVal = 0.01$ verwendet [19]. In Abbildung 3.6 ist eine logistische Funktion mit adaptiv bestimmtem Skalierungsparameter a dargestellt.

Lemma 3.10. *Sei $\Delta\tilde{d}$ der Median der absoluten Abweichungen der Dosiswerte zur Referenzdosis $|d_i - d_{\text{ref}}|$ und $referenceScalingVal \in (0, \frac{1}{2})$.*
Mit der Wahl

$$a = \frac{\ln\left(\frac{1}{referenceScalingVal} - 1\right)}{2\Delta\tilde{d}}$$

gilt

$$f_{\log}^{a}([-\Delta\tilde{d}, \Delta\tilde{d}]) = [referenceScalingVal, 1 - referenceScalingVal].$$

Beweis. Es gilt

$$\begin{aligned} & a = \frac{\ln\left(\frac{1}{referenceScalingVal} - 1\right)}{2\Delta\tilde{d}} \\ \Leftrightarrow \quad & \frac{1}{1 + \exp\left(2a\Delta\tilde{d}\right)} = referenceScalingVal \\ \Leftrightarrow \quad & f_{\log}^{a}(-\Delta\tilde{d}) = referenceScalingVal. \end{aligned}$$

Damit ist die untere Schranke *referenceScalingVal*. Aus der Punktsymmetrie der logistischen Funktion folgt

$$f_{\log}^{a}(\Delta\tilde{d}) = 1 - referenceScalingVal.$$

Da $f_{\log}^{a}$ für $a > 0$ streng monoton steigend ist, folgt

$$f_{\log}^{a}([-\Delta\tilde{d}, \Delta\tilde{d}]) = [referenceScalingVal, 1 - referenceScalingVal].$$

□

Anhand einiger Beispiele wird die adaptive Berechnung des Skalierungsparameters mit der Wahl eines festen Wertes in Abschnitt 3.4.2 verglichen. Es zeigt sich, dass eine adaptive Berechnung zu stabileren Optimierungsverläufen und einer besseren Erfüllung der klinischen Ziele führen kann.

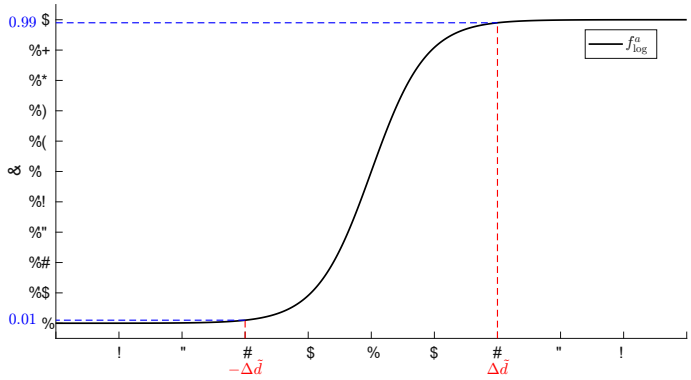


Abbildung 3.6: Logistische Funktion mit dem durch $-\Delta\tilde{d}$ und $\Delta\tilde{d}$ begrenzten Übergangsbereich (**rot**) und den zugehörigen Funktionswerten $referenceScalingVal = 0.01$ und $1 - referenceScalingVal = 0.99$ (**blau**). Damit ergibt sich ein Skalierungsparameter von $a = \frac{\ln\left(\frac{1}{referenceScalingVal} - 1\right)}{2\Delta\tilde{d}}$.

3.3.3 Vergleich der logistischen Approximation mit der Gauß-Approximation

Darüber hinaus wird die logistische Approximation mit der Approximation mittels der Gaußschen Verteilungsfunktion verglichen. Hierfür wird basierend auf [24] der Parameter $\varepsilon = 0.05$ gewählt. Um eine vergleichbare logistische Funktion zu konstruieren, wird a so gesetzt, dass beide Funktionen im Punkt $x = 0$ dieselbe Steigung besitzen. Daraus ergibt sich $a = \frac{2}{\varepsilon\sqrt{2\pi}}$. Ein Vergleich der resultierenden Funktionen ist in Abbildung 3.7 dargestellt, während Abbildung 3.8 die Ableitungen der beiden Funktionen zeigt.

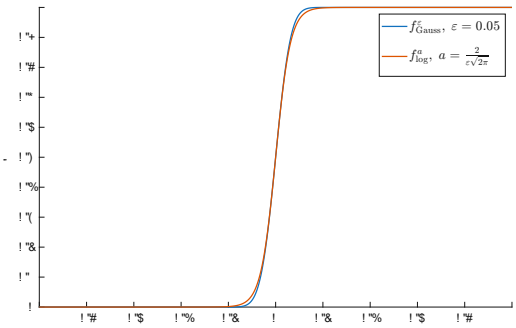


Abbildung 3.7: Logistische Funktion und Verteilungsfunktion der Normalverteilung mit gleicher Steigung in $x = 0$ und mit $\varepsilon = 0.05$. Beide Funktionen zeigen einen sehr ähnlichen Verlauf. Geringe Abweichungen treten lediglich im äußeren Bereich des Übergangs zwischen den beiden Sättigungswerten auf.

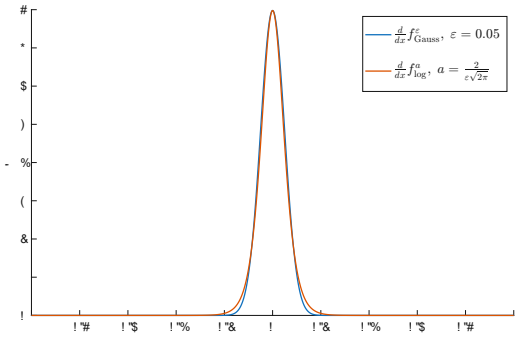


Abbildung 3.8: Ableitung der logistischen Funktion und Dichte der Normalverteilung mit gleicher Steigung in $x = 0$ und mit $\varepsilon = 0.05$. Beide Verläufe stimmen nahezu überein, wobei die Ableitung der logistischen Funktion geringfügig breiter ist und einen etwas größeren Bereich mit bedeutsamen Gradientenwerten aufweist.

Aufgrund der großen Ähnlichkeit beider Approximationen ist zu erwarten, dass auch die resultierenden Bestrahlungspläne viele Ähnlichkeiten aufweisen. Dies zeigt sich auch in den Ergebnissen der Optimierung auf einem Boxphantom in Abschnitt 3.4.3.
Zudem wird ein analoger Vergleich zwischen der logistischen Approximation mit adaptiver Wahl des Skalierungsparameters und einer analog dazu entwickelten Approximation mittels der Gaußschen Verteilungsfunktion, in der ebenfalls der Skalierungsfaktor wie zuvor beschrieben in jeder Iteration neu und abhängig von der Dosisverteilung berechnet wird, durchgeführt. Wie in Lemma 3.10 wird der Skalierungsparameter $\varepsilon > 0$ derart gewählt, dass

$$f^{\varepsilon}_{\text{Gauss}}([-\Delta\tilde{d}, \Delta\tilde{d}]) = [referenceScalingVal, 1 - referenceScalingVal].$$

Lemma 3.11. *Sei $\Delta\tilde{d}$ der Median der absoluten Abweichungen der Dosiswerte zur Referenzdosis $|d_i - d_{\text{ref}}|$ und $referenceScalingVal \in (0, \frac{1}{2})$. Weiter sei $\Phi\colon \mathbb{R} \to (0,1)$ die Verteilungsfunktion der Standardnormalverteilung und $\Phi^{-1}\colon (0,1) \to \mathbb{R}$ ihre Umkehrfunktion.*
Mit der Wahl

$$\varepsilon = \frac{-\Delta\tilde{d}}{\Phi^{-1}(referenceScalingVal)}$$

gilt

$$f^{\varepsilon}_{\text{Gauss}}([-\Delta\tilde{d}, \Delta\tilde{d}]) = [referenceScalingVal, 1 - referenceScalingVal].$$

Beweis. Es gilt

$$\begin{aligned}
& \varepsilon = \frac{-\Delta\tilde{d}}{\Phi^{-1}(referenceScalingVal)} \\
\Leftrightarrow \quad & \frac{-\Delta\tilde{d}}{\varepsilon} = \Phi^{-1}(referenceScalingVal) \\
\Leftrightarrow \quad & \Phi\left(\frac{-\Delta\tilde{d}}{\varepsilon}\right) = referenceScalingVal \\
\Leftrightarrow \quad & f^{\varepsilon}_{\text{Gauss}}(-\Delta\tilde{d}) = referenceScalingVal.
\end{aligned}$$

Damit ist die untere Schranke *referenceScalingVal*. Aus der Punktsymmetrie der Gaußschen Verteilungsfunktion folgt

$$f^{\varepsilon}_{\text{Gauss}}(\Delta\tilde{d}) = 1 - referenceScalingVal.$$

Da $f^{\varepsilon}_{\text{Gauss}}$ für $\varepsilon > 0$ streng monoton steigend ist, folgt

$$f^{\varepsilon}_{\text{Gauss}}([-\Delta\tilde{d}, \Delta\tilde{d}]) = [referenceScalingVal, 1 - referenceScalingVal].$$

□

Die Ergebnisse dieses Vergleichs sind in Abschnitt 3.4.3 dargestellt. Während die Optimierungsverläufe und die resultierenden Bestrahlungspläne auf einem Boxphantom viele Gemeinsamkeiten aufweisen, zeigen sich auf dem Phantom TG119 vor allem in den Optimierungsverläufen deutliche Unterschiede zwischen den beiden Approximationen.

3.3.4 Verwendete Datensätze und Optimierungsprobleme

Für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten numerischen Untersuchungen werden ein Boxphantom und das Phantom TG119 aus dem CORT-Datensatz [3] verwendet. Die Abbildungen 3.9 und 3.10 zeigen die beiden Phantome mit den für die Optimierung verwendeten Segmentierungen.

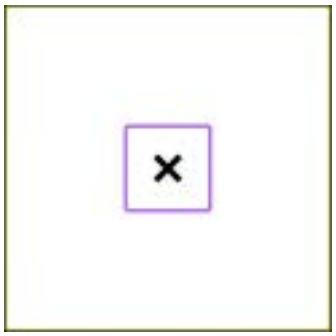


Abbildung 3.9: Boxphantom mit Segmentierungen: OuterTarget (**lila umrandet**) und OAR BODY (**braun umrandet**). Das Schnittbild wurde mit matRad [20] erstellt.

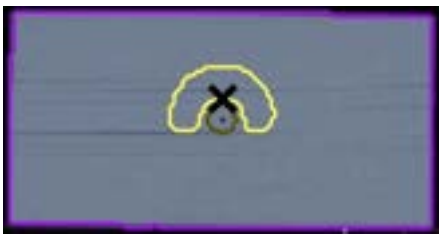


Abbildung 3.10: Phantom TG119 aus dem CORT-Datensatz [3] mit Segmentierungen: OuterTarget (**gelb umrandet**) sowie OARs BODY (**lila umrandet**) und Core (**braun umrandet**). Das Schnittbild wurde mit matRad [20] erstellt.

Für die nachfolgenden Untersuchungen wird zunächst eine Zielfunktion zur Bewertung der Abweichung der Dosis von einer vorgegebenen Referenzdosis definiert.
Sei $R \subseteq \{1, \dots, n\}$, $d \in \mathbb{R}^n$ und $d_{\text{ref}} \in \mathbb{R}$. Dann ist

$$f^R_{\text{quad},\, d_{\text{ref}}} \colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R} \quad \text{mit} \quad f^R_{\text{quad},\, d_{\text{ref}}}(d) := \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} \left(d_i - d_{\text{ref}}\right)^2$$

die mittlere quadratische Abweichung von der Referenzdosis.
Auf dem Boxphantom betrachten wir das Optimierungsproblem

$$\begin{aligned} \min_{w \in \mathbb{R}^m} \quad & f^{\text{OuterTarget}}_{\text{quad},\, 60\,\text{Gy}}(d) \\ \text{s. t.} \quad & V^{\text{BODY}}_{30\,\text{Gy}}(d) \leq v, \\ & w \geq 0, \end{aligned} \tag{3.1}$$

wobei $v \in \{1\,\%, 2\,\%, 3\,\%, 4\,\%, 5\,\%\}$ und $d = Aw$. Dabei wird $V^{\text{BODY}}_{30\,\text{Gy}}(d)$ mittels der logistischen Funktion sowie der Gaußschen-Verteilungsfunktion approximiert (siehe Definition 3.8).
Auf dem Phantom TG119 wird das Optimierungsproblem

$$\begin{aligned} \min_{w \in \mathbb{R}^m} \quad & f^{\text{OuterTarget}}_{\text{quad},\, 50\,\text{Gy}}(d) \\ \text{s. t.} \quad & V^{\text{Core}}_{25\,\text{Gy}}(d) \leq v, \\ & V^{\text{BODY}}_{30\,\text{Gy}}(d) \leq \tilde{v}, \\ & w \geq 0 \end{aligned} \tag{3.2}$$

betrachtet, wobei $(v, \tilde{v}) \in \{(15\,\%, 10\,\%), (10\,\%, 10\,\%), (10\,\%, 15\,\%), (10\,\%, 20\,\%)\}$ und $d = Aw$. Um (3.2) zu lösen, wird das Volumen zur Dosis x wie in Definition 3.8 approximiert. Die resultierenden Optimierungsverläufe und Bestrahlungspläne verschiedener Approximationen werden miteinander verglichen (siehe Abschnitt 3.4).

3.3.5 Konfiguration der Planungsparameter

Für die Untersuchungen wird die in `matRad.m` bereitgestellte Standardkonfiguration für die Planungsparameter verwendet. Es wird ein Photonentherapieplan mit 30 Fraktionen und einer generischen Bestrahlungsmaschine berechnet. Die im Folgenden dargestellten DVHs geben stets die Dosis pro Fraktion an. Die Gesamtdosis ergibt sich entsprechend durch Multiplikation mit 30. Die Bestrahlung erfolgt über fünf Felder mit Gantry-Winkeln von 0°, 72°, 144°, 216° und 288°. Die Bixelbreite sowie die Auflösung des Dosisgitters werden auf 5 mm gesetzt. Optimiert wird die physikalische Dosis unter Verwendung des Optimierers IPOPT. Da der Fokus der Arbeit auf dem Vergleich verschiedener Approximationen liegt, werden die Planungsparameter nicht weiter angepasst.
In matRad werden zu Beginn der Optimierung Voxel, die mehreren Strukturen zugeordnet sind, über die Funktion `matRad_setOverlapPriorities` entsprechend ihrer in der Struktur `cst` definierten Priorität ausschließlich der Struktur mit der höchsten Priorität zugeordnet. Die Optimierung erfolgt somit auf disjunkten Mengen. Die Definition der klinischen Zielkriterien und Auswertung erfolgt in matRad standardmäßig jedoch auf den ursprünglichen Voxelmengen. Falls, wie im Boxphantom und im Phantom TG119 (siehe Abbildungen 3.9 und 3.10), überlappende Strukturen vorliegen, führt dies zu einer Diskrepanz zwischen Optimierungs- und Evaluationsmodell (siehe Abbildung 3.11). Um die Optimierung und die anschließende Auswertung auf denselben Voxelmengen durchzuführen, werden für diese Arbeit die verwendeten Datensätze entsprechend angepasst. Hierzu werden überlappende Voxel von Beginn an der jeweils höher priorisierten Struktur zugewiesen, sodass die Voxelmengen disjunkt sind.
Zudem kann das für die Dosisberechnung verwendete Dosisgitter eine andere Auflösung besitzen als das CT-Gitter, auf dem die anatomischen Strukturen definiert sind. Häufig wird das in der Optimierung verwendete Dosisgitter gröber gewählt als das CT-Gitter, da eine feinere Diskretisierung zu einer größeren Anzahl an Dosisvoxeln und damit zu einer höheren Rechenkomplexität des Optimierungsproblems führt [7]. Zur Übertragung der Strukturen auf das Dosisgitter werden diese in matRad interpoliert. Dabei wird für jedes Voxel des Dosisgitters das nächstgelegene Voxel des CT-Gitters bestimmt und dessen Strukturzugehörigkeit übernommen. Nach Abschluss der Optimierung wird die berechnete Dosis in matRad für die Auswertung wieder vom Dosisgitter auf das CT-Gitter interpoliert (vgl. `matRad_calcCubes`). Dadurch können der während der Optimierung auf dem Dosisgitter berechnete Wert einer Nebenbedingung und der aus dem DVH bestimmte Wert voneinander abweichen. Es lässt sich vermuten, dass eine solche Abweichung insbesondere dann sichtbar wird, wenn eine Struktur durch wenige Voxel repräsentiert wird, da bereits die abweichende Zuordnung einzelner Voxel den relativen Volumenanteil merklich verändert. In den folgenden Untersuchungen ist teilweise eine Abweichung zwischen dem aus dem DVH bestimmten Wert und der Nebenbedingung zu erkennen, obwohl die Optimierung auf dem Dosisgitter eine zulässige Lösung

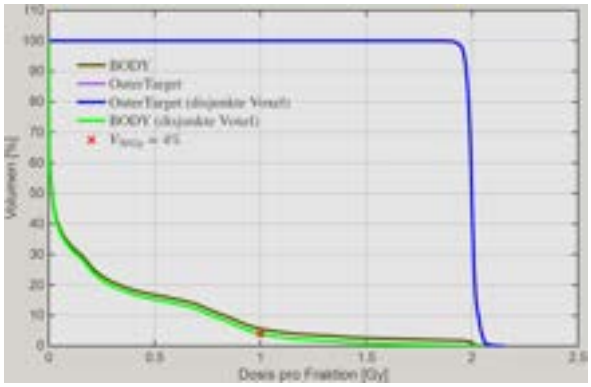


Abbildung 3.11: DVH-Verläufe für disjunkte und überlappende Voxelmengen der ROIs bei der Optimierung auf einem Boxphantom. Es werden CT- und Dosisgitter mit einer Auflösung von 3 mm verwendet und die Nebenbedingung $V_{30\,\mathrm{Gy}}^{\mathrm{BODY}}(d) \leq 4\,\%$ vorgegeben. Diese ist erfüllt, wenn die Kurve den Punkt $(1, 4)$ (**rotes Kreuz**) nicht überschreitet. Werden die ROIs als disjunkte Voxelmengen definiert, wird das klinische OAR-Ziel erfüllt (**grüne Kurve**). Gibt es hingegen überlappende Voxel, die während der Optimierung ausschließlich dem Target, in der Evaluation jedoch auch dem BODY zugeordnet werden, verschiebt sich die Kurve nach oben, sodass das OAR-Ziel trotz erfolgreicher Optimierung nicht erfüllt wird (**braune Kurve**).

gefunden hat (vgl. Anhang Abbildung A.17 (b)). Im Folgenden wird eine Lösung als zulässig bezeichnet, wenn die Nebenbedingungen im Rahmen der Optimierung auf dem Dosisgitter erfüllt werden.

3.4 Ergebnisse und Diskussion

Alle in diesem Kapitel präsentierten numerischen Ergebnisse wurden mittels der Software matRad [20] erstellt. Zunächst wird in Abschnitt 3.4.1 ein Vergleich zwischen approximierten Nebenbedingungen mit einer Approximation sowohl in der Funktion als auch im Gradienten und einer Approximation ausschließlich im Gradienten durchgeführt. Anschließend wird in Abschnitt 3.4.2 die Wahl eines adaptiven Skalierungsparameters für eine logistische Approximation untersucht. In Abschnitt 3.4.3 werden die Ergebnisse eines Vergleichs zwischen einer Gauß-Approximation und einer logistischen Approximation in den Nebenbedingungen diskutiert.

3.4.1 Vergleich der logistischen Approximation in Funktion und Gradienten mit der Approximation ausschließlich im Gradienten

Zunächst betrachten wir auf einem Boxphantom das Optimierungsproblem (3.1) mit der Nebenbedingung $V_{30\,\mathrm{Gy}}^{\mathrm{BODY}}(d) \leq v$. Untersucht wird zur Approximation von $V_{30\,\mathrm{Gy}}^{\mathrm{BODY}}$ der Einsatz der logistischen Approximation sowohl für die Berechnung der Funktionswerte und Gradienten als auch ausschließlich für die Berechnung der Gradienten. Im letztgenannten Fall werden die Funktionswerte weiterhin mit der Funktion V_x^R berechnet, während

für den Gradienten die Ableitung der logistischen Approximation $V_{x,\log}^{R,a}$ verwendet wird. Als Skalierungsparameter wird $a = \frac{2}{\varepsilon\sqrt{2\pi}}$ genutzt, wobei $\varepsilon = 0.05$ basierend auf Zhang et al. gewählt wird. Daraus ergibt sich ein Wert von $a \approx 15.96$. Der Einfluss der beiden Vorgehensweisen auf das Konvergenzverhalten des Optimierungsverlaufs sowie auf die resultierenden Qualitätsindikatoren und DVHs wird für unterschiedliche Parameterkombinationen untersucht.
Für eine Gewichtung von $p = 1$ der Zielfunktion, wie in Optimierungsproblem (3.1), zeigen beide Ansätze ähnliche Ergebnisse. Sowohl die benötigte Iterationszahl als auch die resultierenden Dosisverteilungen unterscheiden sich nur geringfügig (siehe Anhang Abbildungen A.6 und A.7). Die Variante mit der logistischen Approximation ausschließlich im Gradienten erzielt dabei tendenziell eine leicht verbesserte Zielabdeckung, während das OAR gleichzeitig geringfügig höheren Dosen ausgesetzt ist. Dies ist in den DVHs sowie in Qualitätskennzahlen wie dem Konformitätsindex, dem Homogenitätsindex und weiteren DVH-basierten Größen erkennbar (siehe Anhang Tabellen A.1 und A.2). Exemplarisch zeigt Abbildung 3.12 zwei Schnittbilder der Dosisverteilungen sowie die zugehörigen DVHs für eine Optimierung nach (3.1) mit $v = 2\,\%$ im Vergleich.

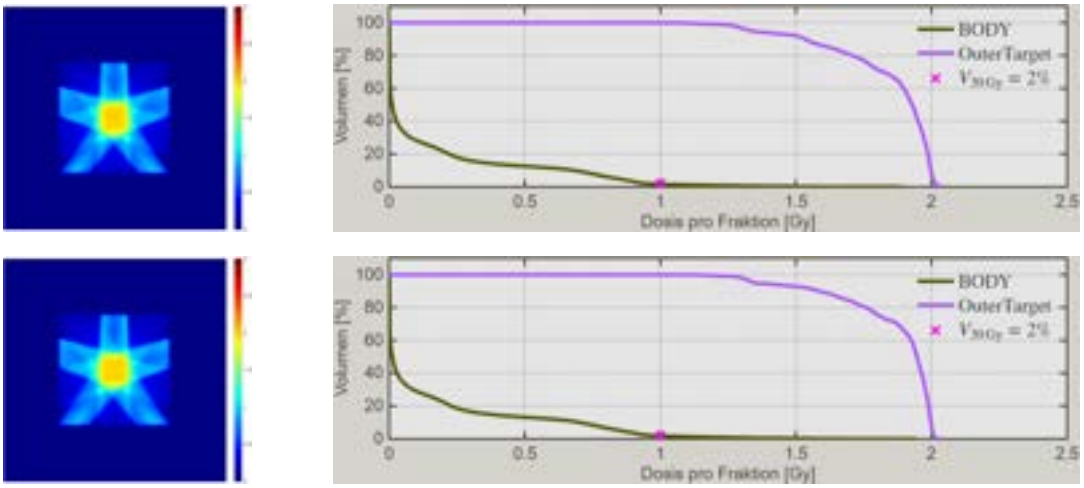


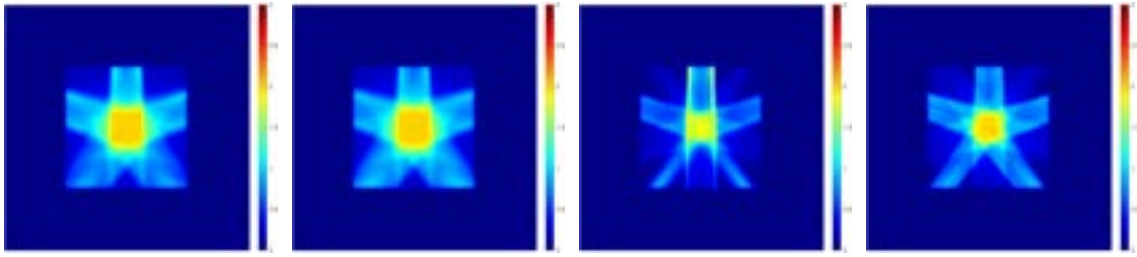
Abbildung 3.12: Schnittbilder (**links**) und DVHs (**rechts**) für eine Optimierung auf einem Boxphantom nach (3.1) mit $V_{30\,\mathrm{Gy}}^{\mathrm{BODY}}(d) \leq 2\,\%$ bei einer logistischen Approximation der DVH-basierten Nebenbedingung in Funktion und Gradienten (**oben**) sowie ausschließlich im Gradienten (**unten**). Beide Ansätze liefern hier sehr ähnliche Ergebnisse.

Bei der sukzessiven Erhöhung der Gewichtung der Zielfunktion durch Hinzufügen eines Faktors p verhalten sich bei festem $v = 2\,\%$ die beiden Approximationen unterschiedlich: Während die Variante mit der logistischen Approximation in Funktion und Gradienten in allen getesteten Fällen konvergiert, zeigt die Variante mit der logistischen Approximation ausschließlich im Gradienten zunehmend instabile Verläufe. In mehreren Fällen, z.B. für $p = 100, 300, 400, 600$ und 800, bricht die Optimierung mit der Meldung „*Converged to a point of local infeasibility. Problem may be infeasible.*“ ab. Die zugehörigen Optimierungsverläufe sind im Anhang dargestellt (siehe Anhang Abbildung A.11). Dieses Verhalten deutet darauf hin, dass die Inkonsistenz zwischen Funktion und Gradientenapproxi-

mation die numerische Stabilität der Optimierung beeinträchtigen kann. Eine ähnliche Tendenz zeigt sich auch bei Untersuchungen auf dem Phantom TG119. Dabei wird das Optimierungsproblem (3.2) betrachtet. Auch hier findet die Variante mit der logistischen Approximation ausschließlich im Gradienten häufiger keine Lösung als die vollständig logistische Formulierung (siehe Anhang Tabelle A.12 und A.13 sowie Abbildungen A.17 und A.18).
Damit bestätigen die Ergebnisse des Phantoms TG119 die am Boxphantom beobachtete höhere Robustheit der vollständig logistischen Formulierung. Die Variante mit der logistischen Approximation ausschließlich im Gradienten zeigt zwar in einigen Fällen eine leicht bessere Zielabdeckung, was möglicherweise damit zusammenhängt, dass sie das zugrunde liegende Kriterium direkter abbildet, weist jedoch insgesamt ein weniger stabiles Optimierungsverhalten auf.

3.4.2 Adaptive Bestimmung des Skalierungsparameters der logistischen Approximation im Vergleich zur Wahl eines festen Parameters

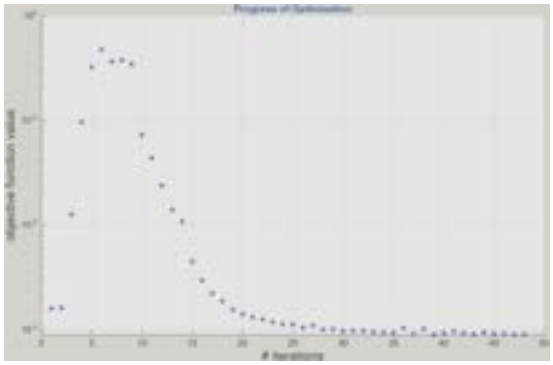
Im Folgenden wird untersucht, ob die Wahl eines adaptiven Skalierungsparameters in der logistischen Approximation zu stabileren Optimierungsverfahren führt. Hierzu wird die in Abschnitt 3.3.2 beschriebene adaptive Skalierung aus matRad mit einer festen Wahl des Skalierungsparameters verglichen. Bei der Wahl des Parameters wird sich an Zhang et al. [24] orientiert und entsprechend $a = \frac{2}{\varepsilon\sqrt{2\pi}}$ mit $\varepsilon = 0.05$ gewählt. Daraus ergibt sich ein Wert von $a \approx 15.96$. Zunächst wird das Optimierungsproblem (3.1) auf einem Boxphantom und anschließend das Optimierungsproblem (3.2) auf dem komplexeren Phantom TG119 betrachtet.
Bei der Optimierung auf dem Boxphantom weisen die resultierenden Dosisverteilungen mit zunehmender Restriktion der OAR-Nebenbedingung immer stärkere Unterschiede auf, vor allem in Bezug auf die Form des Hochdosisbereichs der beiden Pläne. Exemplarisch sind in Abbildung 3.13 Schnittbilder der Dosisverteilungen für $v = 5\,\%$ und $v = 1\,\%$ gegenübergestellt. Die Anzahl der benötigten Iterationen unterscheidet sich teilweise zwischen den beiden Ansätzen, wobei je nach Optimierungsproblem variiert, welcher Ansatz weniger Iterationen benötigt (siehe Anhang Abbildungen A.7 und A.8). Die Ergebnisse zeigen, dass die Approximation mit festem Parameter hier tendenziell eine etwas bessere Zielabdeckung erreicht. Dies zeigt sich insbesondere im Homogenitäts- und Konformitätsindex sowie in den weiteren statistischen Kennwerten für OuterTarget (siehe Anhang Tabellen A.2 und A.3). Bei Wahl eines adaptiven Skalierungsparameters erhält hingegen das OAR BODY eine geringere Dosis, wodurch dieses stärker geschont wird. Dies zeigt sich ebenfalls in den statistischen Kennwerten.
Darüber hinaus wird auf dem Phantom TG119 das Optimierungsproblem (3.2) betrachtet. Exemplarisch stellt Abbildung 3.14 die Ergebnisse für den Fall dar, dass für das OAR Core $v = 15\,\%$ und für das OAR BODY $\tilde{v} = 10\,\%$ gewählt wird. Es zeigen sich deutliche Unterschiede hinsichtlich der Stabilität der Verfahren. Während bei adaptiver Wahl des Skalierungsparameters die Optimierungsverläufe ein konvergentes Verhalten zeigen, kann die Optimierung mit festem Skalierungsparameter teilweise keine zulässige Lösung finden (siehe Anhang Abbildungen A.18 und A.19). Dies legt die Vermutung nahe, dass ein



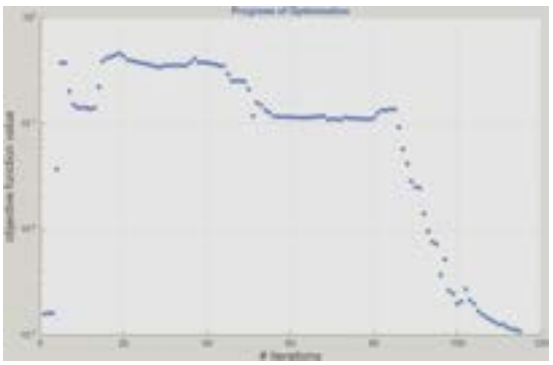
(a) adaptiv, $v = 5\,\%$ (b) fest, $v = 5\,\%$ (c) adaptiv, $v = 1\,\%$ (d) fest, $v = 1\,\%$

Abbildung 3.13: Dosisschnittbilder bei adaptiver und fester Wahl des Skalierungsparameters auf einem Boxphantom für die logistisch approximierte Nebenbedingung $V_{x,\log}^{\mathrm{BODY},a}(d) \leq v$ mit $v = 5\,\%$ bzw. $v = 1\,\%$. Während bei $v = 5\,\%$ die Hochdosisbereiche ähnlich ausgeprägt sind, zeigt sich bei stärkerer Restriktion der OAR-Nebenbedingung ($v = 1\,\%$) ein deutlicher Unterschied in der Form der Dosisverteilung zwischen den beiden Ansätzen.

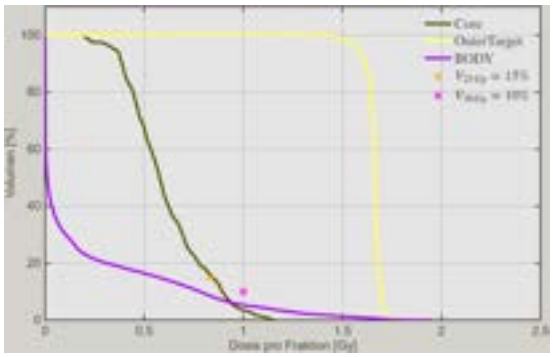
fest gewählter Parameter eine zu steile Approximation erzeugen kann, wodurch sich die bedeutsamen Gradienten in einem sehr kleinen Dosisbereich konzentrieren, während sie außerhalb dieses Bereichs nahezu verschwinden. Insbesondere für gradientenbasierte Optimierungsverfahren ist dies problematisch, da die Suchrichtung anhand der Gradienten bestimmt wird.
In ergänzenden Tests werden daher verschiedene feste Werte für den Skalierungsparameter untersucht. Dabei zeigt sich, dass dessen Wahl einen erheblichen Einfluss auf das Optimierungsergebnis hat. Änderungen des Parameters führen zu deutlich unterschiedlichen Optimierungsverläufen und resultierenden Dosisverteilungen, was auf eine hohe Empfindlichkeit des Verfahrens gegenüber der manuellen Parameterwahl hindeutet. Für das Optimierungsproblem (3.2) mit $V_{25\,\mathrm{Gy},\log}^{\mathrm{Core},a}(d) \leq 10\,\%$ und $V_{30\,\mathrm{Gy},\log}^{\mathrm{BODY},a}(d) \leq 15\,\%$ kann keine zulässige Lösung gefunden werden. Wird hingegen statt $\varepsilon = 0.05$ ein größerer Wert von $\varepsilon = 0.08$ gewählt, was einem Parameter von $a \approx 9.97$ entspricht, können Ergebnisse erzielt werden, die deutlich besser mit denen der adaptiven Optimierung übereinstimmen (siehe Anhang Abbildung A.22). Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die adaptive Anpassung des Skalierungsparameters die Robustheit des Verfahrens gegenüber der manuellen Wahl eines festen Wertes deutlich erhöht.



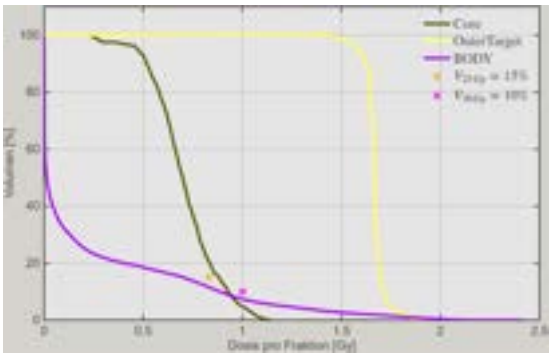
(a) Optimierungsverlauf (adaptiver Ansatz)



(b) Optimierungsverlauf (fester Ansatz)



(c) DVH des adaptiven Ansatzes



(d) DVH des festen Ansatzes

Abbildung 3.14: Optimierungsverläufe (**oben**) und resultierenden DVHs (**unten**) bei adaptiver (**links**) und fester (**rechts**) Wahl des Skalierungsparameters. Es wurde das Optimierungsproblem (3.2) mit $V^{\text{Core},a}_{25\,\text{Gy},\log}(d) \leq 15\,\%$ und $V^{\text{BODY},a}_{30\,\text{Gy},\log}(d) \leq 10\,\%$ gelöst. Die Optimierung mit adaptiver Berechnung des Skalierungsparameters benötigt deutlich weniger Iterationen (vgl. (a) und (b)). Die resultierenden DVHs zeigen, dass der adaptive Fall zu einer besseren Schonung der Risikoorgane führt (vgl. (c) und (d)). Ergänzend zeigen die Werte für *HI* und *CI* (siehe Anhang Tabellen A.13 und A.14), dass das adaptive Verfahren zudem eine leicht verbesserte Zielabdeckung erreicht.

3.4.3 Vergleich der Gauß-Approximation und der logistischen Approximation

Im Folgenden wird zunächst eine Gauß-Approximation im Vergleich zu einer logistischen Approximationen bei fest gewähltem Skalierungsparameter untersucht. Basierend auf Zhang et al. [24] wird für die Gauß-Approximation der Parameter $\varepsilon = 0.05$ und für die logistische Funktion $a = \frac{2}{\varepsilon\sqrt{2\pi}}$ gewählt, sodass beide Funktionen am Wendepunkt die gleiche Steigung besitzen. Auf dem Boxphantom wird das Optimierungsproblem (3.1) gelöst. Beide Ansätze zeigen bei einer schrittweisen Verschärfung der Nebenbedingung von $v = 5\,\%$ bis $1\,\%$ nahezu identische Ergebnisse. Sowohl die Anzahl der Optimierungsiterationen als auch die resultierenden Dosisverteilungen und DVHs unterscheiden sich nur geringfügig (siehe Anhang Tabellen A.1 und A.4 sowie Abbildungen A.6 und A.9).
Die Ergebnisse auf dem Phantom TG119 weisen hingegen deutliche Unterschiede auf. Während für das Optimierungsproblem (3.2) mit logistischer Approximation in den Nebenbedingungen in drei von vier Fällen eine zulässige Lösung gefunden wird, kann bei Verwendung der Gauß-Approximation in keinem der betrachteten Fälle eine zulässige Lösung gefunden werden (siehe Anhang Abbildungen A.17 und A.20). Bei Verwendung der Nebenbedingungen $V^{\text{Core},\,a}_{25\,\text{Gy},\,\log}(d) \leq 10\,\%$ und $V^{\text{BODY},\,a}_{30\,\text{Gy},\,\log}(d) \leq 15\,\%$, wird auch für die logistische Approximation keine Lösung gefunden. Da die Erhöhung von $\tilde{v} = 10\,\%$ auf $\tilde{v} = 15\,\%$ für das OAR BODY lediglich einer Lockerung der entsprechenden Nebenbedingung entspricht, kann sich der Lösungsraum dadurch nicht verkleinern. Zudem kann für $\tilde{v} = 20\,\%$ wieder eine zulässige Lösung des Optimierungsproblems mit der logistischen Approximation in den Nebenbedingungen gefunden werden (siehe Anhang Abbildung A.17 (h)). Die ausbleibende Konvergenz für $\tilde{v} = 15\,\%$ ist daher nicht auf eine grundsätzliche Unlösbarkeit des Optimierungsproblems zurückzuführen, sondern deutet auf numerische Schwierigkeiten beim Lösen des Problems durch IPOPT hin.
Anschließend werden beide Approximationen mit adaptiver Berechnung des Skalierungsparameters verglichen, wobei, analog zu der logistischen Approximation mit adaptiver Skalierung in matRad, auch bei der Gauß-Approximation die Approximation nur bei der Berechnung des Gradienten angewendet wird. Im Boxphantom verlaufen die Optimierungen weitgehend ähnlich und auch die resultierenden DVHs weisen nur geringfügige Unterschiede auf (siehe Anhang Abbildungen A.8 und A.10). Hinsichtlich der Planqualität zeigt die logistische Approximation tendenziell eine minimal bessere Zielabdeckung, was sich unter anderem in geringfügig besseren Werten für Konformitätsindex, Homogenitätsindex und mittlere Zielvolumendosis äußert (siehe Anhang Tabellen A.3 und A.5). Mit der Gauß-Approximation wird eine geringfügig stärkere Schonung der Risikoorgane erreicht, wobei die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der beiden Ansätze insgesamt gering ausfallen. Exemplarisch sind in Abbildung 3.15 die DVHs für $v = 4\,\%$ im Vergleich dargestellt.
Für das Phantom TG119 unterscheiden sich die Optimierungsverläufe dagegen stärker. Insbesondere variiert die Anzahl der benötigten Optimierungsiterationen teilweise deutlich zwischen beiden Approximationen (siehe Anhang Abbildungen A.19 und A.21). Dabei lässt sich kein konsistenter Vorteil einer der beiden Methoden erkennen, da je nach Optimierungsproblem sowohl die logistische als auch die Gauß-Approximation weniger Iterationen benötigt. Auch hinsichtlich der resultierenden Bestrahlungspläne zeigt sich kein konsistenter Vorteil. Je nach gewählter Parameterkombination können sowohl die

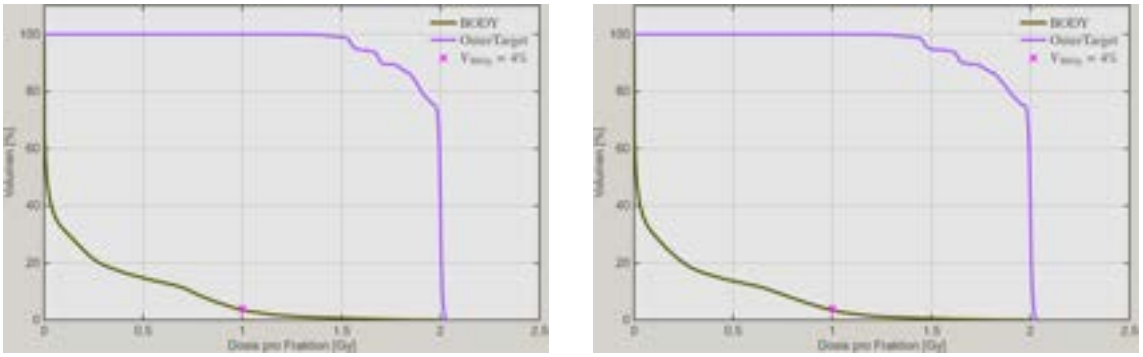


Abbildung 3.15: DVHs mit logistischer (**links**) bzw. Gauß-Approximation (**rechts**) des Gradienten der DVH-Nebenbedingung $V_{30\,\mathrm{Gy}}^{\mathrm{BODY}}(d) \leq 4\,\%$ bei adaptiver Berechnung des Skalierungsparameters. Die DVHs weisen nur geringfügige Unterschiede auf, wobei die logistische Approximation eine leicht bessere Zielabdeckung erreicht und die Gauß-Approximation zu einer minimal verbesserten OAR-Schonung führt.

Optimierung mit der logistischen Funktion in den Nebenbedingungen als auch die mit der Gauß-Approximation günstigere Werte für einzelne klinische Bewertungskriterien erzielen (siehe Anhang Tabellen A.14 und A.16).
Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass beide Approximationen bei adaptiver Wahl des Skalierungsparameters ähnliche Bestrahlungspläne liefern. Die Unterschiede liegen vor allem im Optimierungsverlauf. Eine eindeutige Überlegenheit einer der beiden Methoden kann jedoch nicht festgestellt werden. Dagegen weist die logistische Approximation bei fest gewähltem Skalierungsparameter in den untersuchten Fällen eine höhere Robustheit auf. Bei Betrachtung der Ableitungen der beiden Funktionen in Abbildung 3.8, fällt auf, dass die Ableitung der logistischen Funktion im Vergleich zur Gauß-Approximation etwas langsamer abfällt. Dadurch liefern auch Voxel mit geringfügig größerem Abstand zur Referenzdosis noch Gradientenbeiträge, während diese bei der Gauß-Approximation schneller gegen null gehen. Dieser Unterschied könnte dazu beitragen, dass die logistische Approximation weniger empfindlich gegenüber der Wahl eines festen Skalierungsparameters ist. Da sich die Ableitungen nur geringfügig unterscheiden, ist jedoch davon auszugehen, dass dieser Effekt allein die beobachteten Unterschiede nicht vollständig erklärt. Ebenso könnten Eigenschaften des zugrunde liegenden Optimierungsverfahrens einen Einfluss auf das Konvergenzverhalten haben.

4

Verwendung der Mean-Tail-Dose in der Strahlentherapie

Während in Kapitel 3 die Optimierung klassischer DVH-Kriterien in Form von Nebenbedingungen im Fokus stand, betrachtet dieses Kapitel die Formulierung von Zielfunktionen auf Basis der Mean-Tail-Dose (MTD). Die in Abschnitt 3.1 vorgestellten klassischen DVH-basierten Kriterien berücksichtigen je nach Formulierung die Dosis im unteren bzw. oberen Dosisbereich des Volumens nicht. Beispielsweise betrachtet das klinische Ziel $D_{95\,\%}(d) \geq 60$ Gy für das PTV lediglich die Dosisabdeckung von 95 % des Volumens, während die verbleibenden 5 % des Volumens nicht explizit berücksichtigt werden. Ist eine solche Kenngrößen-Bedingung erfüllt, kann es dennoch einen lokal begrenzten, deutlich unterdosierten Bereich innerhalb des Zielvolumens geben.
Tomé und Fowler zeigen, dass selbst kleine unterdosierte Subvolumina einen erheblichen Einfluss auf den Behandlungserfolg haben können [16]. Da DVH-Kenngrößen ausschließlich die physikalische Dosisverteilung beschreiben, verwenden Tomé und Fowler zur Bewertung der biologischen Wirksamkeit ein Modell zur Berechnung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (tumor control probability, TCP). Diese beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass keine bösartige Zelle die Bestrahlungsdosis überlebt [16]. Tomé und Fowler stellen fest, dass bereits ein Dosisdefizit in 1 % des Tumorvolumens von mehr als 10 % der verschriebenen Dosis einen erheblichen Einfluss auf die TCP haben kann [16]. Dies motiviert den Bedarf an Kenngrößen, die den unteren Bereich der Dosisverteilung umfassender beschreiben als einzelne DVH-Punkte. Während für Zielvolumina insbesondere der untere Bereich der Dosisverteilung von Interesse ist, kann für Risikoorgane analog die Kontrolle des oberen Bereichs der Dosisverteilung durch entsprechende Zielfunktionen von Vorteil sein. Ein solcher Ansatz ist die *Mean-Tail-Dose* (MTD), deren Integration in die IMRT erstmals 2006 von Romeijn et al. [12] vorgeschlagen wurde.
Dieses Kapitel ist wie folgt strukturiert: In Abschnitt 4.1 werden zunächst Vorteile der Mean-Tail-Dose gegenüber konventionellen DVH-Kriterien erläutert. In Abschnitt 4.2 wird die Mean-Tail-Dose definiert und eine approximierte Formulierung nach Zhang et al. [24] vorgestellt. Anschließend wird in Abschnitt 4.3 die Integration der MTD als Zielfunktion in matRad [20] kurz beschrieben, bevor in Abschnitt 4.4 die numerischen Ergebnisse eines Mean-Tail-Ansatzes aus Untersuchungen auf dem Phantom TG119 bei Verwendung eines festen sowie adaptiven Skalierungsparameters vorgestellt werden.

4.1 Vorteile der Mean-Tail-Dose gegenüber DVH-Kriterien

Morén et al. erweitern ein Dosis-Volumen-Modell für die Brachytherapie, das auch die untere MTD berücksichtigt [10]. Sie stellen fest, dass dieses Modell im Vergleich zum Dosis-Volumen-Modell ohne Erweiterung die Dosis im unteren Dosisbereich erhöhen kann [10]. Das erweiterte Modell liefert bessere Resultate in kürzerer Zeit [10]. Diese Ergebnisse verdeutlichen das Potenzial von Mean-Tail-Dosen als Optimierungskriterium in der Strahlentherapie.
Auch aus theoretischer Sicht bieten Mean-Tail-Dosen Vorteile gegenüber konventionellen Dosis-Volumen-Kriterien. Formulierungen auf Basis von Dosis-Volumen-Kennzahlen sind im Allgemeinen nicht konvex und weisen bei Verwendung eines voxelweisen Penalty-Ansatzes eine Inkonsistenz zwischen der mathematischen Zielfunktion und den klinischen Evaluationskriterien auf [5]. Bei einem voxelweisen Penalty-Ansatz werden, wie in Definition 3.3 beschrieben, alle Voxel zwischen d_{ref} und D_v quadratisch bestraft. Dabei bleiben der obere bzw. der untere Teil des Volumens unberücksichtigt. Dies führt dazu, dass in der Optimierung der betrachtete DVH-Punkt der Kurve in die gewünschte Richtung verschoben wird, um das vorgegebene DVH-Kriterium zu erfüllen. Die Zielfunktion bewertet dabei jedoch einzelne Voxeldosen und nicht direkt die Verletzung des zugrunde liegenden Dosis-Volumen-Kriteriums. Dadurch besteht keine direkte Beziehung zwischen Änderungen der Zielfunktion und dem resultierenden DVH-Punkt. Beispielsweise kann die Dosis mehrerer Voxel deutlich reduziert werden, ohne dass diese unter den für das DVH-Kriterium relevanten Schwellenwert fallen. In diesem Fall verbessert sich die Zielfunktion, während der entsprechende DVH-Punkt unverändert bleibt. Dies erschwert die gezielte Steuerung des DVH-Verlaufs und erfordert in der Praxis häufig eine iterative Anpassung der Parameter [5].
Im nächsten Abschnitt wird zunächst die Mean-Tail-Dose definiert und anschließend eine von Zhang et al. [24] entwickelte differenzierbare Approximation genauer betrachtet.

4.2 Definition und Approximation der Mean-Tail-Dose

Während einzelne DVH-Kennwerte wie $D_{95\,\%}$ die Dosis an einer spezifischen Volumengrenze beschreiben, bestimmt die Mean-Tail-Dose (MTD) die mittlere Dosis innerhalb eines ausgewählten Volumenanteils. Insbesondere beschreibt die *untere Mean-Tail-Dose* (MTD^-) die mittlere Dosis innerhalb des am geringsten bestrahlten Volumenanteils eines ROI. Analog ist die *obere Mean-Tail-Dose* (MTD^+) als mittlere Dosis innerhalb des am stärksten bestrahlten Volumenanteils definiert [5]. Die Definition der MTD basiert auf der in Definition 2.4 eingeführten Dosis zum Volumen v, die als Dosisgrenze zur Auswahl des betrachteten Dosisbereichs dient. Für die untere MTD werden durch die Heaviside-Funktion diejenigen Voxel betrachtet, deren Dosis höchstens $D_v^R(d)$ beträgt, während für die obere MTD entsprechend die Voxel mit einer Dosis von mindestens $D_v^R(d)$ berücksichtigt werden. Der jeweilige Normierungsfaktor entspricht näherungsweise der Anzahl der Voxel, über die der Mittelwert gebildet wird. Ausgehend von einer diskreten Voxeldarstellung lassen sich diese Mittelwerte wie folgt definieren:

Definition 4.1 (Mean-Tail-Dose). Sei $R \subseteq \{1, \dots, n\}$, $d \in \mathbb{R}^n$ und $v \in (0,1)$ ein vorgegebener Volumenanteil. Weiter sei H die Heaviside-Funktion und D_v^R die Dosis zum Volumen v. Dann definieren wir die *untere Mean-Tail-Dose* als

$$MTD_v^{-,R}\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R} \quad \text{mit} \quad MTD_v^{-,R}(d) := \frac{1}{(1-v)|R|} \sum_{i \in R} d_i \, H(D_v^R(d) - d_i)$$

und analog die *obere Mean-Tail-Dose* als

$$MTD_v^{+,R}\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R} \quad \text{mit} \quad MTD_v^{+,R}(d) := \frac{1}{v|R|} \sum_{i \in R} d_i \, H(d_i - D_v^R(d)).$$

Statt $MTD_v^{-,R}$ bzw. $MTD_v^{+,R}$ schreiben wir auch kurz MTD_v^- bzw. MTD_v^+. Beispielsweise ist $MTD_{95\,\%}^-$ die mittlere Dosis in den unteren 5 % und $MTD_{5\,\%}^+$ die mittlere Dosis in den oberen 5 % der Dosisverteilung.

Bemerkung 4.2. In Definition 4.1 werden homogene Voxelgrößen angenommen, auf die wir uns in dieser Arbeit beschränken. Analog zu Bemerkung 2.3 kann die Mean-Tail-Dose auch für heterogene Voxelgrößen formuliert werden.

Die Formulierung der MTD nach Definition 4.1 beruht auf der Heaviside-Funktion und ist daher nicht differenzierbar. Die Heaviside-Funktion kann, wie in Kapitel 3 erläutert, durch glatte Funktionen approximiert werden. Darüber hinaus wurde bisher die Dosisverteilung als deterministische Größe angenommen. In der Realität treten in der Strahlentherapie Unsicherheiten auf, z.B. durch Atmung oder die Positionierung der zu behandelnden Person [7]. Zhang et al. betrachten die Dosis als Zufallsvariable durch Hinzufügen eines normalverteilten Rauschens [24]. Die MTD lässt sich dann als bedingter Erwartungswert formulieren. Hierzu wird die Dosis eines gleichverteilt aus dem betrachteten ROI R gewählten Voxels als Zufallsvariable aufgefasst. Der zufällige Voxelindex wird dabei mit I bezeichnet, sodass d_I die Dosis des zufällig ausgewählten Voxels beschreibt. Durch Addition eines normalverteilten Rauschens wird die Dosis als Zufallsvariable D modelliert. Als Dosisgrenze zur Bestimmung des betrachteten Dosisbereichs wird die in Bemerkung 3.9 eingeführte approximierte Dosis zum Volumen v verwendet. Damit ergeben sich die approximierten Mean-Tail-Dosen wie folgt:

Definition 4.3 (Approximierte MTD). (basierend auf [24])
Sei $R \subseteq \{1, \dots, n\}$ und sei I eine diskrete Zufallsvariable mit $\mathbb{P}(I = i) = \frac{1}{|R|}$ für alle $i \in R$. Weiter sei $Z \sim \mathcal{N}(0,1)$, $\varepsilon > 0$ und I und Z seien unabhängig. Dann sei $D := d_I + \varepsilon Z$ eine reellwertige stetige Zufallsvariable. Mit der approximierten Dosis zum Volumen v, bezeichnet mit $D_{v,\,\text{Gauss}}^{R,\varepsilon}$, seien

$$MTD_{v,\varepsilon}^-(d) := \mathbb{E}[D \mid D \leq D_{v,\,Gauss}^{R,\varepsilon}(d)]$$

und

$$MTD_{v,\varepsilon}^+(d) := \mathbb{E}[D \mid D \geq D_{v,\,Gauss}^{R,\varepsilon}(d)]$$

die *approximierten Mean-Tail-Dosen*.

Zhang et al. [24] leiten für die approximierte MTD folgende geschlossene Formeln her. Für diese zeigen sie, dass die approximierte MTD differenzierbar und insbesondere konvex ist [24], was sie geeignet für eine gradientenbasierte Optimierung macht.

Theorem 4.4. *(nach [24, Proposition 3])*
Sei $\varepsilon > 0$, Φ_ε die Verteilungsfunktion der Normalverteilung mit Mittelwert 0 und Standardabweichung ε und φ_ε die zugehörige Dichte. Dann gilt für $0 < v < 1$

$$MTD^-_{v,\varepsilon}(d) = \frac{1}{(1-v)|R|} \sum_{i \in R} \left(d_i \Phi_\varepsilon \left(D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d) - d_i \right) - \varepsilon^2 \varphi_\varepsilon \left(D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d) - d_i \right) \right)$$

und

$$MTD^+_{v,\varepsilon}(d) = \frac{1}{v|R|} \sum_{i \in R} \left(d_i \Phi_\varepsilon \left(d_i - D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d) \right) + \varepsilon^2 \varphi_\varepsilon \left(d_i - D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d) \right) \right).$$

Weiter gilt für die Gradienten

$$\frac{\partial MTD^-_{v,\varepsilon}(d)}{\partial d_i} = \frac{1}{(1-v)|R|} \Phi_\varepsilon (D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d) - d_i)$$

und

$$\frac{\partial MTD^+_{v,\varepsilon}(d)}{\partial d_i} = \frac{1}{v|R|} \Phi_\varepsilon (d_i - D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)).$$

Die Funktionen $-MTD^-_{v,\varepsilon}$ und $MTD^+_{v,\varepsilon}$ sind konvexe Funktionen.

Beweis. Dieser Beweis ist eine Erweiterung des Beweises aus [24, Anhang B]. Wir zeigen die Formeln für $MTD^-_{v,\varepsilon}$. Für die mittlere Dosis im oberen Dosisbereich ($MTD^+_{v,\varepsilon}$) wird der Beweis analog geführt.
Sei I eine diskrete Zufallsvariable mit $\mathbb{P}(I = i) = \frac{1}{|R|}$ und $d_i \in \mathbb{R}$ der zugehörige Dosiswert im Zustand $I = i$. Zudem sei $D := d_I + \varepsilon Z$ mit $Z \sim \mathcal{N}(0,1)$, $\varepsilon > 0$ und I und Z seien unabhängig.
Zunächst gilt für die Verteilungsfunktion

$$F_D(x) = \mathbb{P}(D \leq x) = \sum_{i \in R} \mathbb{P}(D \leq x \mid I = i)\, \mathbb{P}(I = i).$$

unter Verwendung der Formel der totalen Wahrscheinlichkeit.
Mit $\mathbb{P}(I = i) = \frac{1}{|R|}$ und $\mathbb{P}(D \leq x \mid I = i) = \int_{-\infty}^{x} f_{D|I=i}(t)\, dt$ folgt

$$F_D(x) = \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} \int_{-\infty}^{x} f_{D|I=i}(t)\, dt = \frac{1}{|R|} \int_{-\infty}^{x} \left(\sum_{i \in R} f_{D|I=i}(t) \right) dt,$$

wobei im letzten Schritt die Linearität des Integrals verwendet wird.
Es gilt $(D \mid I = i) = d_i + \varepsilon Z$. Dann folgt $(D \mid I = i) \sim \mathcal{N}(d_i, \varepsilon^2)$, da $Z \sim \mathcal{N}(0,1)$ und I und Z unabhängig sind, d.h. $(D \mid I = i)$ ist normalverteilt mit Mittelwert d_i und

Standardabweichung ε. Mit dem Hauptsatz der Analysis erhalten wir durch Ableiten der Verteilungsfunktion F_D nach x die Dichte

$$f_D(x) = \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} f_{D|I=i}(x) = \frac{1}{|R|} \sum_{i \in R} \varphi_\varepsilon \left(x - d_i\right).$$

Mit der bedingten Dichte $f_{D|D \leq D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)}(x) := \frac{f_D(x)\, \mathbb{1}_{\left\{x \leq D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)\right\}}}{\mathbb{P}\left(D \leq D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)\right)}$ und der Definition des Erwartungswertes $\mathbb{E}[Y] := \int_{-\infty}^{\infty} x f_Y(x)\, dx$ für Zufallsvariablen mit Dichte folgt

$$\begin{aligned}
MTD^{-}_{v,\varepsilon}(d) &= \mathbb{E}[D \mid D \leq D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)] \\
&= \int_{-\infty}^{\infty} x f_{D|D \leq D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)}(x)\, dx \\
&\overset{(1)}{=} \frac{\int_{-\infty}^{D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)} x f_D(x)\, dx}{\mathbb{P}\left(D \leq D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)\right)} \\
&= \frac{1}{1-v} \int_{-\infty}^{D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)} x f_D(x)\, dx \\
&= \frac{1}{(1-v)|R|} \int_{-\infty}^{D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)} \sum_{i \in R} x\, \varphi_\varepsilon \left(x - d_i\right)\, dx \\
&\overset{(2)}{=} \frac{1}{(1-v)|R|} \sum_{i \in R} \int_{-\infty}^{D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)} x\, \varphi_\varepsilon \left(x - d_i\right)\, dx \\
&\overset{(3)}{=} \frac{1}{(1-v)|R|} \sum_{i \in R} \left(\left[x\, \Phi_\varepsilon \left(x - d_i\right)\right]_{-\infty}^{D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)} - \int_{-\infty}^{D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)} \Phi_\varepsilon \left(x - d_i\right)\, dx \right) \\
&\overset{(4)}{=} \frac{1}{(1-v)|R|} \sum_{i \in R} \Bigg(\left[x\, \Phi_\varepsilon \left(x - d_i\right)\right]_{-\infty}^{D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)} \\
&\qquad - \left[\left(x - d_i\right) \Phi_\varepsilon \left(x - d_i\right) + \varepsilon^2 \varphi_\varepsilon \left(x - d_i\right)\right]_{-\infty}^{D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)} \Bigg) \\
&\overset{(5)}{=} \frac{1}{(1-v)|R|} \sum_{i \in R} \left(d_i \Phi_\varepsilon \left(D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d) - d_i\right) - \varepsilon^2 \varphi_\varepsilon \left(D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d) - d_i\right)\right).
\end{aligned}$$

In (1) wird verwendet, dass für alle $x \in \mathbb{R}$ gilt $\mathbb{P}(D \geq x) = V^{R,\varepsilon}_{x,\text{Gauss}}(d)$. Wegen Bemerkung 3.9 gilt außerdem $V^{R,\varepsilon}_{D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d),\,\text{Gauss}}(d) = v$. Da D eine stetige Zufallsvariable ist, folgt somit $\mathbb{P}\left(D \leq D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)\right) = 1 - v$.
In (2) wird die Linearität des Integrals ausgenutzt und in (3) partielle Integration verwendet. In (4) wird $\frac{d}{dx}\left(x\, \Phi_\varepsilon(x) + \varepsilon^2\, \varphi_\varepsilon(x)\right) = \Phi_\varepsilon(x)$ und in (5) $\lim_{x \to -\infty} x\, \Phi_\varepsilon \left(x - d_i\right) = 0$ ausgenutzt [24, Anhang B].
Weiter gilt

$$\begin{aligned}
\frac{\partial MTD^{-}_{v,\varepsilon}(d)}{\partial d_i} \overset{(1)}{=} \frac{1}{(1-v)|R|} \sum_{i' \in R} \Bigg(& \delta_{ii'} \Phi_\varepsilon \left(D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d) - d_{i'}\right) + \left(d_{i'} + D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d) - d_{i'}\right) \\
& \varphi_\varepsilon \left(D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d) - d_{i'}\right) \left(\frac{\partial D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)}{\partial d_i} - \delta_{ii'} \right) \Bigg)
\end{aligned}$$

$$\overset{(2)}{=} \frac{1}{(1-v)|R|}\Bigg(\Phi_\varepsilon\left(D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)-d_i\right)+D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)\Bigg(\frac{\partial D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)}{\partial d_i}$$
$$\sum_{i'\in R}\varphi_\varepsilon(D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)\ -\ d_{i'})-\varphi_\varepsilon\left(D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)-d_i\right)\Bigg)\Bigg)$$
$$\overset{(3)}{=} \frac{1}{(1-v)|R|}\Phi_\varepsilon\left(D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)-d_i\right).$$

Hierbei wird in (1) die Produkt- und Kettenregel angewendet sowie die Eigenschaft $\frac{d\varphi_\varepsilon(x)}{dx} = -\frac{x}{\varepsilon^2}\varphi_\varepsilon(x)$ genutzt. In (2) werden die aufgrund des Kronecker-Deltas $\delta_{ii'}$ verschwindenden Terme zusammengefasst. Schritt (3) folgt aus der in [24, Proposition 1] hergeleiteten Formel $\frac{\partial D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)}{\partial d_i} = \frac{\varphi_\varepsilon(d_i - D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d))}{\sum_{i'\in R}\varphi_\varepsilon(d_{i'}-D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d))}$.
Der Beweis der Konvexität ist in [24, Seite 19-20] zu finden. □

Zhang et al. erwähnen, dass nach ihren Erfahrungen keine Anpassung des Glättungsparameters ε erforderlich sei und wählen in ihrer Arbeit den festen Wert $\varepsilon = 0.05$ Gy [24]. In Abschnitt 3.4 dieser Arbeit wird jedoch festgestellt, dass in einigen Fällen die Wahl des Parameters abhängig von der zugrunde liegenden Dosisverteilung sinnvoll sein kann. Im Folgenden wird daher untersucht, ob eine adaptive Wahl des Skalierungsparameters auch für einen MTD-basierten Optimierungsansatz von Vorteil ist.

4.3 Integration der Mean-Tail-Dose als Zielfunktion in matRad

4.3.1 Implementierung der approximierten MTD

Zur Implementierung der approximierten MTD aus Theorem 4.4 wird zunächst für eine gegebene Dosisverteilung der geglättete Quantilwert $D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)$ bestimmt. Dieser ergibt sich nach Bemerkung 3.9 aus der Eigenschaft

$$v = \frac{1}{|R|}\sum_{i\in R} f^\varepsilon_{\text{Gauss}}\left(d_i - D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)\right),$$

wobei $f^\varepsilon_{\text{Gauss}}$ die geglättete Approximation der Heaviside-Funktion bezeichnet (siehe Abschnitt 3.2.2) [24]. Zur Bestimmung von $D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)$ wird die Nullstelle der Funktion

$$D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d) \mapsto \frac{1}{|R|}\sum_{i\in R} f^\varepsilon_{\text{Gauss}}\left(d_i - D^{R,\varepsilon}_{v,\text{Gauss}}(d)\right) - v$$

numerisch mit der MATLAB-Funktion `fzero` bestimmt. Als Suchintervall wird

$$\left[\min_{j\in R} d_j - 5\varepsilon,\ \max_{j\in R} d_j + 5\varepsilon\right]$$

verwendet. Für die linke Intervallgrenze gilt mit Definition 3.6

$$f^\varepsilon_{\text{Gauss}}\left(d_i - \left(\min_{j\in R} d_j - 5\varepsilon\right)\right) \geq f^\varepsilon_{\text{Gauss}}(5\varepsilon) = \Phi(5) \approx 1.$$

Damit ist der Funktionswert an der linken Intervallgrenze näherungsweise größer oder gleich $1 - v$. Analog gilt an der rechten Intervallgrenze

$$f^{\varepsilon}_{\text{Gauss}}\left(d_i - \left(\max_{j \in R} d_j + 5\varepsilon\right)\right) \leq f^{\varepsilon}_{\text{Gauss}}(-5\varepsilon) = \Phi(-5) \approx 0.$$

Der Funktionswert an der rechten Intervallgrenze ist somit näherungsweise kleiner oder gleich $-v$. Für $v \in (0,1)$ haben die Funktionswerte an den beiden Intervallgrenzen folglich unterschiedliche Vorzeichen. Da die Funktion stetig ist, enthält das gewählte Intervall damit mindestens eine Nullstelle. Anschließend wird die obere Mean-Tail-Dose entsprechend der von Zhang et al. angegebenen geglätteten Formulierung berechnet (siehe Theorem 4.4).

4.3.2 Betrachtetes Optimierungsproblem

Die $MTD^{+}_{v,\varepsilon}$ wird über eine quadratische Penalty-Funktion, die nur Dosisüberschreitungen oberhalb eines vorgegebenen Grenzwerts d_{ref} berücksichtigt, in das Optimierungsproblem integriert. Diese definieren wir als

$$f^{R}_{\text{MTD}^{+}_{v,\varepsilon},\, d_{\text{ref}}} \colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R} \quad \text{mit} \quad f^{R}_{\text{MTD}^{+}_{v,\varepsilon},\, d_{\text{ref}}}(d) := \max(0, MTD^{+}_{v,\varepsilon} - d_{\text{ref}})^2.$$

Auf dem Phantom TG119 betrachten wir das Optimierungsproblem

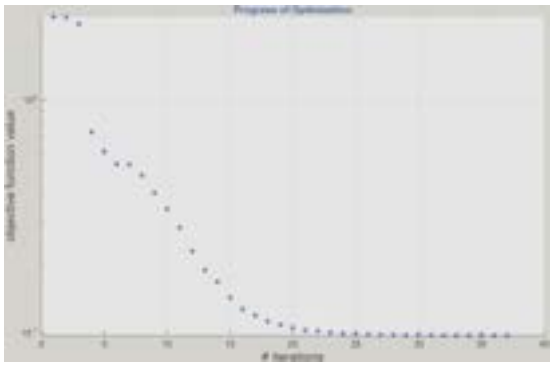
$$\begin{aligned} \min_{w \in \mathbb{R}^m} \quad & f^{\text{OuterTarget}}_{\text{quad, 50 Gy}}(d) + f^{\text{Core}}_{\text{MTD}^{+}_{5\,\%,\varepsilon},\, d_{\text{ref}}}(d) + f^{\text{BODY}}_{\text{MTD}^{+}_{5\,\%,\varepsilon},\, \tilde{d}_{\text{ref}}}(d) \\ \text{s.t.} \quad & w \geq 0, \end{aligned} \tag{4.1}$$

wobei $(d_{\text{ref}}, \tilde{d}_{\text{ref}}) \in \{(10,20), (10,25), (15,20), (15,25), (15,30)\}$ mit Dosiswerten in Gy sowie $d = Aw$. Der hier beschriebene MTD-basierte Optimierungsansatz wird im Folgenden für numerische Untersuchungen auf dem Phantom TG119 verwendet.

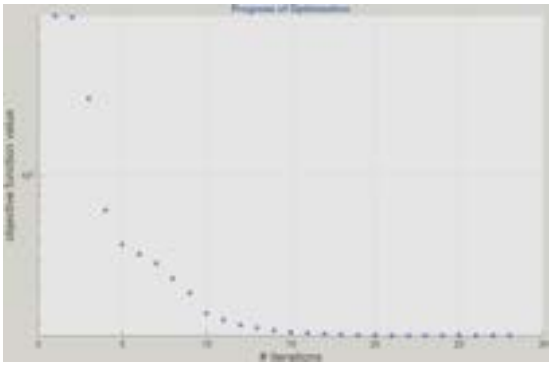
4.4 Evaluation eines MTD-basierten Optimierungsansatzes

Zunächst wird basierend auf Zhang et al. der Parameter $\varepsilon = 0.05$ gewählt [24]. Die resultierenden Optimierungsverläufe, Qualitätsindikatoren und DVHs werden anschließend mit den Ergebnissen verglichen, die sich bei einer adaptiven Berechnung von ε abhängig von der Dosisverteilung der jeweiligen Iteration ergeben. Die adaptive Berechnung des Parameters erfolgt wie in Kapitel 3 Lemma 3.11 beschrieben. Ebenfalls wie bereits in Kapitel 3 Abschnitt 3.3.5 beschrieben, wird die in `matRad.m` bereitgestellte Standardkonfiguration verwendet. Abweichend davon wird für diese Untersuchung die Auflösung des Dosisgitters an die Auflösung des CT-Gitters angepasst, um mögliche Abweichungen bei der Voxelzuordnung infolge der Übertragung der Strukturen auf das Dosisgitter zu vermeiden. Die Voxelmengen werden als disjunkte Mengen definiert, indem überlappende Voxel der Struktur mit der höheren Priorität zugeordnet werden.
Zum Vergleich der beiden Ansätze wird das Optimierungsproblem (4.1) auf dem Phantom TG119 betrachtet. In vier von fünf untersuchten Fällen benötigt der Ansatz mit adaptiver Berechnung von ε weniger Iterationen als der Ansatz mit festem Skalierungsparameter. Darüber hinaus führt der adaptive Ansatz zu einer besseren Schonung der

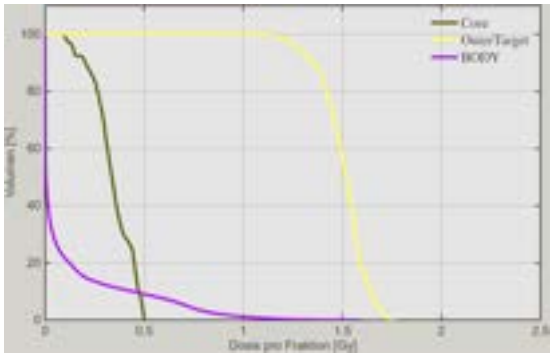
OARs, während beim festen Skalierungsparameter eine höhere Dosis im Zielvolumen erzielt wird (siehe Anhang Abbildungen B.3 und B.4). Ergänzend wird zur Bewertung der resultierenden Bestrahlungspläne die in Definition 4.1 definierte MTD^+ bestimmt. Hierzu werden die Dosiswerte der Voxel zunächst sortiert und anschließend der Mittelwert der oberen 5 % der Voxel berechnet. Dabei werden mit dem adaptiven Ansatz niedrigere MTD^+-Werte erzielt (siehe Anhang Tabellen B.1 und B.2). Exemplarisch sind die Ergebnisse des Optimierungsproblems (4.1) für $d_{\mathrm{ref}} = 15\,\mathrm{Gy}$ für das OAR Core sowie $\tilde{d}_{\mathrm{ref}} = 20\,\mathrm{Gy}$ für das OAR BODY in Abbildung 4.1 dargestellt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine adaptive Wahl des Skalierungsparameters in unseren Untersuchungen für eine stärkere Schonung der OARs vorteilhaft ist.



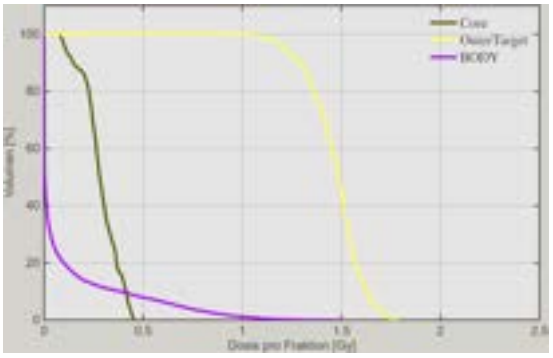
(a) Optimierungsverlauf (fester Ansatz)



(b) Optimierungsverlauf (adaptiver Ansatz)



(c) DVH des festen Ansatzes



(d) DVH des adaptiven Ansatzes

Abbildung 4.1: Optimierungsverläufe und resultierende DVHs für eine Optimierung nach (4.1) mit $d_{\mathrm{ref}} = 15\,\mathrm{Gy}$ für das OAR Core sowie $\tilde{d}_{\mathrm{ref}} = 20\,\mathrm{Gy}$ für das OAR BODY. Die Optimierung mit festem Skalierungsparameter in der Approximation der MTD (**a**) benötigt mehr Iterationen als die Optimierung mit adaptiv bestimmtem Skalierungsparameter (**b**). Die resultierenden DVHs zeigen, dass der adaptive Ansatz zu einer besseren Schonung der Risikoorgane führt (vgl. (**c**) und (**d**)).

5

Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurden glatte Approximationen für DVH-basierte Optimierungsziele hinsichtlich des Optimierungsverhaltens und der Erfüllung klinischer Zielkriterien verglichen. Es wurden eine logistische Approximation und eine Approximation mittels der Gaußschen Verteilungsfunktion betrachtet. Letztere wurde außerdem für einen Mean-Tail-Ansatz eingesetzt. Zudem wurde der Einfluss der Wahl des Skalierungsparameters für beide Approximationen untersucht. Die adaptive Bestimmung des Skalierungsparameters basierend auf der Dosisverteilung in der aktuellen Iteration wurde analog zur logistischen Funktion in matRad [20] (vgl. Lemma 3.10) in Lemma 3.11 für die Gauß-Approximation hergeleitet.
Die Ergebnisse in Abschnitt 3.4 zeigen, dass beide Approximationen bei der Integration in klassische DVH-Nebenbedingungen und bei Verwendung eines adaptiven Skalierungsparameters zu ähnlichen Bestrahlungsplänen führen. Hierbei konnte keine der Methoden als generell überlegen identifiziert werden. Bei Verwendung eines fest gewählten Skalierungsparameters zeigte die logistische Approximation hingegen ein robusteres Konvergenzverhalten als die Gauß-Approximation. In den untersuchten Fällen führte die Wahl eines adaptiven Skalierungsparameters zu einer verbesserten Robustheit im Vergleich zur Verwendung eines festen Skalierungsparameters. Zudem konnte dadurch eine bessere Schonung der OARs erreicht werden. Eine verbesserte Schonung der OARs wurde auch bei der Untersuchung des Mean-Tail-Ansatzes mit adaptivem im Vergleich zum festen Skalierungsparameter beobachtet (vgl. Abschnitt 4.4).
Da die adaptive Skalierung in den Nebenbedingungen in dieser Arbeit ausschließlich zur Anpassung des Gradienten eingesetzt wurde, gleichzeitig jedoch bei fest gewähltem Parameter festgestellt wurde, dass eine konsistente Formulierung zu stabileren Ergebnissen führt, könnte zukünftig untersucht werden, ob alternative Ansätze eine vollständig konsistente Formulierung in Funktion und Gradient bei adaptiver Berechnung des Skalierungsparameters ermöglichen. Der für die adaptive Berechnung empirisch gewählte Wert $referenceScalingVal = 0.01$ könnte in weiteren Studien systematisch variiert werden, um die Skalierungsstrategie möglicherweise weiter zu verbessern.
Des Weiteren wurde die obere Mean-Tail-Dose als Optimierungsziel untersucht. Im Vergleich zu klassischen DVH-Kriterien ermöglicht dieser Ansatz eine umfassendere Kontrolle der Dosisverteilung im oberen Randbereich. Die Betrachtung der unteren Mean-Tail-Dose und insbesondere deren Zusammenhang mit einer verbesserten Tumorkon-

trollwahrscheinlichkeit (TCP) wäre ein weiterer interessanter Forschungsbereich.
Zudem wurde bei der Verwendung von matRad festgestellt, dass insbesondere bei überlappenden Voxelmengen Unterschiede zwischen dem in der Optimierung verwendeten Modell und der anschließenden DVH-Auswertung entstehen können (vgl. Abbildung 3.11). Um diese Diskrepanz zu vermeiden, wurden in dieser Arbeit die Voxelmengen der ROIs von Beginn an als disjunkte Mengen definiert. Alternativ wäre es auch denkbar, die Optimierung auf nicht disjunkten Voxelmengen durchzuführen oder für die überlappenden Regionen ein eigenes Zielkriterium zu formulieren.
Die Untersuchungen in dieser Arbeit erfolgten anhand zweier Phantome (Boxphantom und TG119). Ein wichtiger nächster Schritt wäre daher die Untersuchung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf reale Patient*innendatensätze, um deren klinische Anwendbarkeit zu bewerten.

Literatur

[1] Cisternas, E., Mairani, A., Ziegenhein, P., Jäkel, O. und Bangert, M. matRad - a multi-modality open source 3D treatment planning toolkit. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*:1608–1611, 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-19387-8_391.

[2] Clark, V. H., Chen, Y., Wilkens, J., Alaly, J. R., Zakaryan, K. und Deasy, J. O. IMRT treatment planning for prostate cancer using prioritized prescription optimization and mean-tail-dose functions. In: *Linear Algebra and its Applications* 428(5):1345–1364, 2008. DOI: 10.1016/j.laa.2007.07.026.

[3] Craft, D., Bangert, M., Long, T., Papp, D. und Unkelbach, J. Shared data for intensity modulated radiation therapy (IMRT) optimization research: the CORT dataset. In: *GigaScience* 3(1), 2014. DOI: 10.1186/2047-217X-3-37.

[4] Ehrgott, M., Güler, Ç., Hamacher, H. W. und Shao, L. Mathematical optimization in intensity modulated radiation therapy. In: *Annals of Operations Research* 175(1), 2010. DOI: 10.1007/s10479-009-0659-4.

[5] Engberg, L., Forsgren, A., Eriksson, K. und Hårdemark, B. Explicit optimization of plan quality measures in intensity-modulated radiation therapy treatment planning. In: *Medical Physics* 44(6), 2017. DOI: 10.1002/mp.12146.

[6] Feuvret, L., Noël, G., Mazeron, J.-J. und Bey, P. Conformity index: A review. In: *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 64(2), 2006. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.09.028.

[7] Hofmaier, J. Quantification and management of uncertainties in radiation therapy. 2023. DOI: 10.5282/edoc.31403.

[8] Holm, Å., Larsson, T. und Tedgren, Å. C. A linear programming model for optimizing HDR brachytherapy dose distributions with respect to mean dose in the DVH-tail: Optimizing dose distributions with respect to the DVH-tail. In: *Medical Physics* 40(8), 2013. DOI: 10.1118/1.4812677.

[9] Kataria, T., Sharma, K., Subramani, V., Karrthick, K. und Bisht, S. Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments. In: *Journal of medical physics* 37(4), 2012. DOI: 10.4103/0971-6203.103606.

[10] Morén, B., Larsson, T. und Tedgren, Å. C. An extended dose–volume model in high dose-rate brachytherapy – Using mean-tail-dose to reduce tumor underdosage. In: *Medical Physics* 46(6), 2019. DOI: 10.1002/mp.13533.

[11] Nocedal, J. und Wright, S. J. *Numerical Optimization*. Springer New York, 2006. DOI: 10.1007/978-0-387-40065-5.

[12] Romeijn, H. E., Ahuja, R. K., Dempsey, J. F. und Kumar, A. A new linear programming approach to radiation therapy treatment planning problems. In: *Operations Research* 54(2), 2006. DOI: 10.1287/opre.1050.0261.

[13] Scherrer, A., Yaneva, F., Grebe, T. und Küfer, K.-H. A new mathematical approach for handling DVH criteria in IMRT planning. In: *Journal of Global Optimization* 61(3), 2015. DOI: 10.1007/s10898-014-0202-2.

[14] Schlegel, W., Karger, C. P. und Jäkel, O. *Medizinische Physik: Grundlagen - Bildgebung - Therapie - Technik*. Springer Spektrum, 2018. DOI: 10.1007/978-3-662-54801-1.

[15] The MathWorks, Inc. *MATLAB*. Version R2025b. Natick, Massachusetts, United States, 2025. URL: https://www.mathworks.com.

[16] Tomé, W. A. und Fowler, J. F. On cold spots in tumor subvolumes. In: *Medical Physics* 29(7), 2002. DOI: 10.1118/1.1485060.

[17] Van't Riet, A., Mak, A., Moerland, M., Elders, L. und Van der Zee, W. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: Application to the prostate. In: *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 37(3), 1997. DOI: 10.1016/S0360-3016(96)00601-3.

[18] Wächter, A. und Biegler, L. T. On the implementation of an interior-point filter line-search algorithm for large-scale nonlinear programming. In: *Mathematical Programming* 106, 2006. DOI: 10.1007/s10107-004-0559-y.

[19] Wahl, N. *Re: Question regarding Jacobian calculation in MinMaxDVH matRad*. Mail an Maya Kunert. Antwort erhalten am 09.06.2026.

[20] Wieser, H.-P., Cisternas, E., Wahl, N., Ulrich, S., Stadler, A., Mescher, H., Müller, L.-R., Klinge, T., Gabrys, H., Burigo, L. et al. Development of the open-source dose calculation and optimization toolkit matRad. In: *Medical physics* 44(6):2556–2568, 2017. DOI: 10.1002/mp.12251.

[21] Wieser, H.-P., Wahl, N., Gabryś, H. S., Müller, L.-R., Pezzano, G., Winter, J., Ulrich, S., Burigo, L. N., Jäkel, O. und Bangert, M. matRad - an open-source treatment planning toolkit for educational purposes. In: *Medical Physics International Journal* 6(1):119–127, 2018.

[22] World Health Organization *Cancer*. 16. Apr. 2026. URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer (besucht am 24. 09. 2026).

[23] Zhang, T. Probabilistic machine learning methods for automated radiation therapy treatment planning. Doctoral thesis. Diss. Stockholm, Sweden: KTH Royal Institute of Technology, 2021.

[24] Zhang, T., Bokrantz, R. und Olsson, J. Direct optimization of dose-volume histogram metrics in radiation therapy treatment planning. In: *Biomedical Physics & Engineering Express* 6(6), 2020. DOI: 10.1088/2057-1976/abb5ea.

[25] Zhang, Y. und Merritt, M. Dose-volume-based IMRT fluence optimization: A fast least-squares approach with differentiability. In: *Linear Algebra and its Applications* 428(5-6), 2008. DOI: 10.1016/j.laa.2007.09.037.

A

Ergebnisse der numerischen Untersuchungen aus Kapitel 3

A.1 Numerische Untersuchungen auf einem Boxphantom

In den Tabellen A.1 bis A.5 sind für die einzelnen ROIs die Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der Dosisverteilungen aus den Optimierungen auf dem Boxphantom gemäß (3.1) sowie die Dosiswerte $D_{2\,\%}$, $D_{5\,\%}$, $D_{95\,\%}$ und $D_{98\,\%}$ dargestellt. Zusätzlich sind der Homogenitäts- und Konformitätsindex für das Zielvolumen angegeben. Für OuterTarget wurde in allen Fällen als Zielfunktion $f_{\text{quad, 60 Gy}}^{\text{OuterTarget}}$ verwendet und für BODY wurde die in der jeweiligen Tabelle aufgeführte Nebenbedingung festgelegt, wobei dem Titel der Tabelle zu entnehmen ist, welche Approximation der Heaviside-Funktion in der Nebenbedingung verwendet wurde. Die zugehörigen Optimierungsverläufe sowie die DVHs der aus der jeweiligen Optimierung resultierenden Pläne sind nebeneinander in den Abbildungen A.6 bis A.10 dargestellt.
Außerdem zeigt Abbildung A.11 die resultierenden Optimierungsverläufe einer Optimierung nach (3.1) mit logistischer Approximation der Nebenbedingung in Funktion und Gradienten bzw. nur im Gradienten für verschiedene Faktoren p, mit denen die Zielfunktion gewichtet wird, bei $\nu = 2\,\%$ und festem Skalierungsparameter.

Tabelle A.1: Boxphantom – Statistische Kennwerte für Nebenbedingung mit **logistischer Approximation in Funktion und Gradienten** sowie **festem Skalierungsparameter**.

ROI	constraint	mean	std	max	min	$D_{2\,\%}$	$D_{5\,\%}$	$D_{95\,\%}$	$D_{98\,\%}$	CI	HI	
BODY	$V_{30\,\text{Gy}} \leq 5\,\%$	0.2102	0.3587	2.0009	0	1.2825	0.9620	0	0	–	–	Abbildung A.6
OuterTarget	–	1.9605	0.0858	2.0275	1.4723	2.0133	2.0095	1.7217	1.6876	0.8304	14.3904	(a) und (b)
BODY	$V_{30\,\text{Gy}} \leq 4\,\%$	0.1870	0.3283	2.0141	0	1.1488	0.9124	0	0	–	–	Abbildung A.6
OuterTarget	–	1.9431	0.1186	2.0291	1.2474	2.0150	2.0114	1.6142	1.5707	0.7810	19.8605	(c) und (d)
BODY	$V_{30\,\text{Gy}} \leq 3\,\%$	0.1739	0.3099	1.9417	0	1.0583	0.8871	0	0	–	–	Abbildung A.6
OuterTarget	–	1.9120	0.1514	2.0287	1.0204	2.0156	2.0106	1.5612	1.4615	0.7410	22.4734	(e) und (f)
BODY	$V_{30\,\text{Gy}} \leq 2\,\%$	0.1493	0.2819	1.8933	0	0.9442	0.8388	0	0	–	–	Abbildung A.6
OuterTarget	–	1.8409	0.2015	2.0445	0.9201	2.0157	2.0052	1.3346	1.2726	0.5910	33.5323	(g) und (h)
BODY	$V_{30\,\text{Gy}} \leq 1\,\%$	0.1282	0.2447	1.5635	0	0.8826	0.7620	0	0	–	–	Abbildung A.6
OuterTarget	–	1.7025	0.2635	2.0594	0.7389	2.0005	1.9829	1.2213	1.0787	0.3318	38.0779	(i) und (j)

Tabelle A.2: Boxphantom – Statistische Kennwerte für Nebenbedingung mit **logistischer Approximation nur im Gradienten** sowie **festem Skalierungsparameter**.

ROI	constraint	mean	std	max	min	$D_{2\,\%}$	$D_{5\,\%}$	$D_{95\,\%}$	$D_{98\,\%}$	CI	HI	
BODY	$V_{30\,\mathrm{Gy}} \leq 5\,\%$	0.2178	0.3695	1.9899	0	1.3398	0.9763	0	0	–	–	Abbildung A.7
OuterTarget	–	1.9645	0.0783	2.0251	1.5230	2.0121	2.0090	1.7427	1.7148	0.8414	13.3144	(a) und (b)
BODY	$V_{30\,\mathrm{Gy}} \leq 4\,\%$	0.1975	0.3401	2.0025	0	1.1956	0.9285	0	0	–	–	Abbildung A.7
OuterTarget	–	1.9504	0.1001	2.0282	1.3503	2.0107	2.0079	1.6740	1.6522	0.7901	16.6942	(c) und (d)
BODY	$V_{30\,\mathrm{Gy}} \leq 3\,\%$	0.1753	0.3132	1.9549	0	1.0892	0.8950	0	0	–	–	Abbildung A.7
OuterTarget	–	1.9275	0.1424	2.0476	1.0728	2.0189	2.0140	1.5977	1.5103	0.7621	20.8150	(e) und (f)
BODY	$V_{30\,\mathrm{Gy}} \leq 2\,\%$	0.1558	0.2903	1.9472	0	0.9711	0.8518	0	0	–	–	Abbildung A.7
OuterTarget	–	1.8631	0.1883	2.0328	0.9822	2.0081	2.0028	1.3510	1.2998	0.6543	32.5877	(g) und (h)
BODY	$V_{30\,\mathrm{Gy}} \leq 1\,\%$	0.1366	0.2552	1.6690	0	0.8975	0.7839	0	0	–	–	Abbildung A.7
OuterTarget	–	1.7411	0.2502	2.0415	0.7963	2.0054	1.9938	1.2464	1.1065	0.3792	37.3691	(i) und (j)

Tabelle A.3: Boxphantom – Statistische Kennwerte für Nebenbedingung mit **logistischer Approximation nur im Gradienten** sowie **adaptivem Skalierungsparameter**.

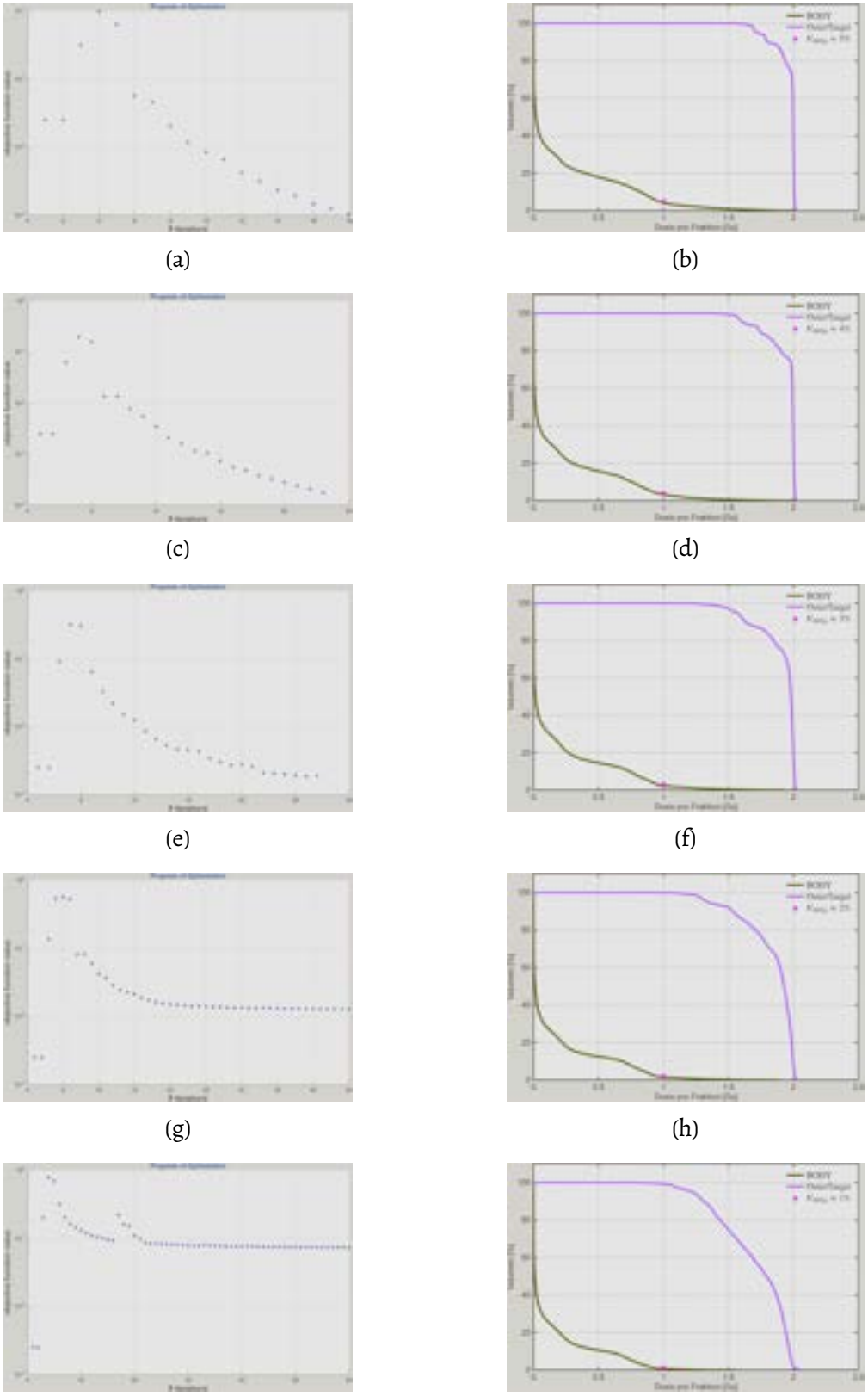
ROI	constraint	mean	std	max	min	$D_{2\,\%}$	$D_{5\,\%}$	$D_{95\,\%}$	$D_{98\,\%}$	CI	HI	
BODY	$V_{30\,\mathrm{Gy}} \leq 5\,\%$	0.2086	0.3586	1.9802	0	1.3077	0.9771	0	0	–	–	Abbildung A.8
OuterTarget	–	1.9591	0.0892	2.0325	1.4281	2.0190	2.0146	1.7111	1.6827	0.8280	15.1751	(a) und (b)
BODY	$V_{30\,\mathrm{Gy}} \leq 4\,\%$	0.1796	0.3242	2.0040	0	1.1379	0.9253	0	0	–	–	Abbildung A.8
OuterTarget	–	1.9413	0.1291	2.0374	1.1992	2.0195	2.0140	1.5716	1.5384	0.7849	22.1195	(c) und (d)
BODY	$V_{30\,\mathrm{Gy}} \leq 3\,\%$	0.1520	0.2956	1.9367	0	1.0916	0.8551	0	0	–	–	Abbildung A.8
OuterTarget	–	1.9011	0.1960	2.0484	0.9600	2.0230	2.0163	1.3658	1.2458	0.7549	32.5276	(e) und (f)
BODY	$V_{30\,\mathrm{Gy}} \leq 2\,\%$	0.1198	0.2677	3.4753	0	0.9891	0.6975	0	0	–	–	Abbildung A.8
OuterTarget	–	1.7514	0.2722	2.1324	0.5572	2.0205	1.9884	1.0331	0.9819	0.3224	47.7626	(g) und (h)
BODY	$V_{30\,\mathrm{Gy}} \leq 1\,\%$	0.1071	0.2317	2.9572	0	0.8302	0.6625	0	0	–	–	Abbildung A.8
OuterTarget	–	1.5869	0.2770	2.0813	0.5192	1.9190	1.8742	0.9748	0.8868	0.0185	44.9705	(i) und (j)

Tabelle A.4: Boxphantom – Statistische Kennwerte für Nebenbedingung mit **Gauß-Approximation in Funktion und Gradienten** sowie **festem Skalierungsparameter**.

ROI	constraint	mean	std	max	min	$D_{2\,\%}$	$D_{5\,\%}$	$D_{95\,\%}$	$D_{98\,\%}$	CI	HI	
BODY	$V_{30\,\mathrm{Gy}} \leq 5\,\%$	0.2116	0.3609	1.9989	0	1.2940	0.9637	0	0	–	–	Abbildung A.9
OuterTarget	–	1.9613	0.0846	2.0247	1.4830	2.0114	2.0082	1.7279	1.6906	0.8299	14.0128	(a) und (b)
BODY	$V_{30\,\mathrm{Gy}} \leq 4\,\%$	0.1883	0.3299	2.0153	0	1.1500	0.9144	0	0	–	–	Abbildung A.9
OuterTarget	–	1.9442	0.1167	2.0321	1.2610	2.0168	2.0127	1.6186	1.5703	0.7871	19.7094	(c) und (d)
BODY	$V_{30\,\mathrm{Gy}} \leq 3\,\%$	0.1755	0.3129	1.9502	0	1.0683	0.8929	0	0	–	–	Abbildung A.9
OuterTarget	–	1.9159	0.1523	2.0327	1.0331	2.0135	2.0098	1.5571	1.4543	0.7430	22.6350	(e) und (f)
BODY	$V_{30\,\mathrm{Gy}} \leq 2\,\%$	0.1513	0.2849	1.9156	0	0.9484	0.8450	0	0	–	–	Abbildung A.9
OuterTarget	–	1.8491	0.2002	2.0379	0.9302	2.0222	2.0095	1.3361	1.2819	0.6277	33.6663	(g) und (h)
BODY	$V_{30\,\mathrm{Gy}} \leq 1\,\%$	0.1303	0.2468	1.6073	0	0.8885	0.7672	0	0	–	–	Abbildung A.9
OuterTarget	–	1.7101	0.2597	2.0480	0.7507	1.9997	1.9832	1.2300	1.0843	0.3469	37.6623	(i) und (j)

Tabelle A.5: Boxphantom – Statistische Kennwerte für Nebenbedingung mit **Gauß-Approximation nur im Gradienten** sowie **adaptivem Skalierungsparameter**.

ROI	constraint	mean	std	max	min	$D_{2\,\%}$	$D_{5\,\%}$	$D_{95\,\%}$	$D_{98\,\%}$	CI	HI	
BODY	$V_{30\,\mathrm{Gy}} \leq 5\,\%$	0.2061	0.3566	2.0045	0	1.2985	0.9751	0	0	–	–	Abbildung A.10
OuterTarget	–	1.9572	0.0918	2.0319	1.4108	2.0155	2.0116	1.6928	1.6682	0.8227	15.9416	(a) und (b)
BODY	$V_{30\,\mathrm{Gy}} \leq 4\,\%$	0.1682	0.3146	2.0019	0	1.1204	0.9187	0	0	–	–	Abbildung A.10
OuterTarget	–	1.9314	0.1509	2.0401	1.1009	2.0200	2.0154	1.4892	1.4530	0.7787	26.3061	(c) und (d)
BODY	$V_{30\,\mathrm{Gy}} \leq 3\,\%$	0.1449	0.2922	2.1703	0	1.1190	0.8212	0	0	–	–	Abbildung A.10
OuterTarget	–	1.8895	0.2199	2.0742	0.8542	2.0293	2.0169	1.3255	1.1323	0.7479	34.5673	(e) und (f)
BODY	$V_{30\,\mathrm{Gy}} \leq 2\,\%$	0.1186	0.2545	2.6800	0	0.9635	0.6987	0	0	–	–	Abbildung A.10
OuterTarget	–	1.7134	0.2706	2.0661	0.5989	1.9832	1.9476	1.0308	0.9526	0.2013	45.8380	(g) und (h)
BODY	$V_{30\,\mathrm{Gy}} \leq 1\,\%$	0.1021	0.2245	2.9011	0	0.8131	0.6275	0	0	–	–	Abbildung A.10
OuterTarget	–	1.5258	0.2774	2.0887	0.4885	1.8751	1.8217	0.9327	0.8370	0.0048	44.4485	(i) und (j)



(a) (b)

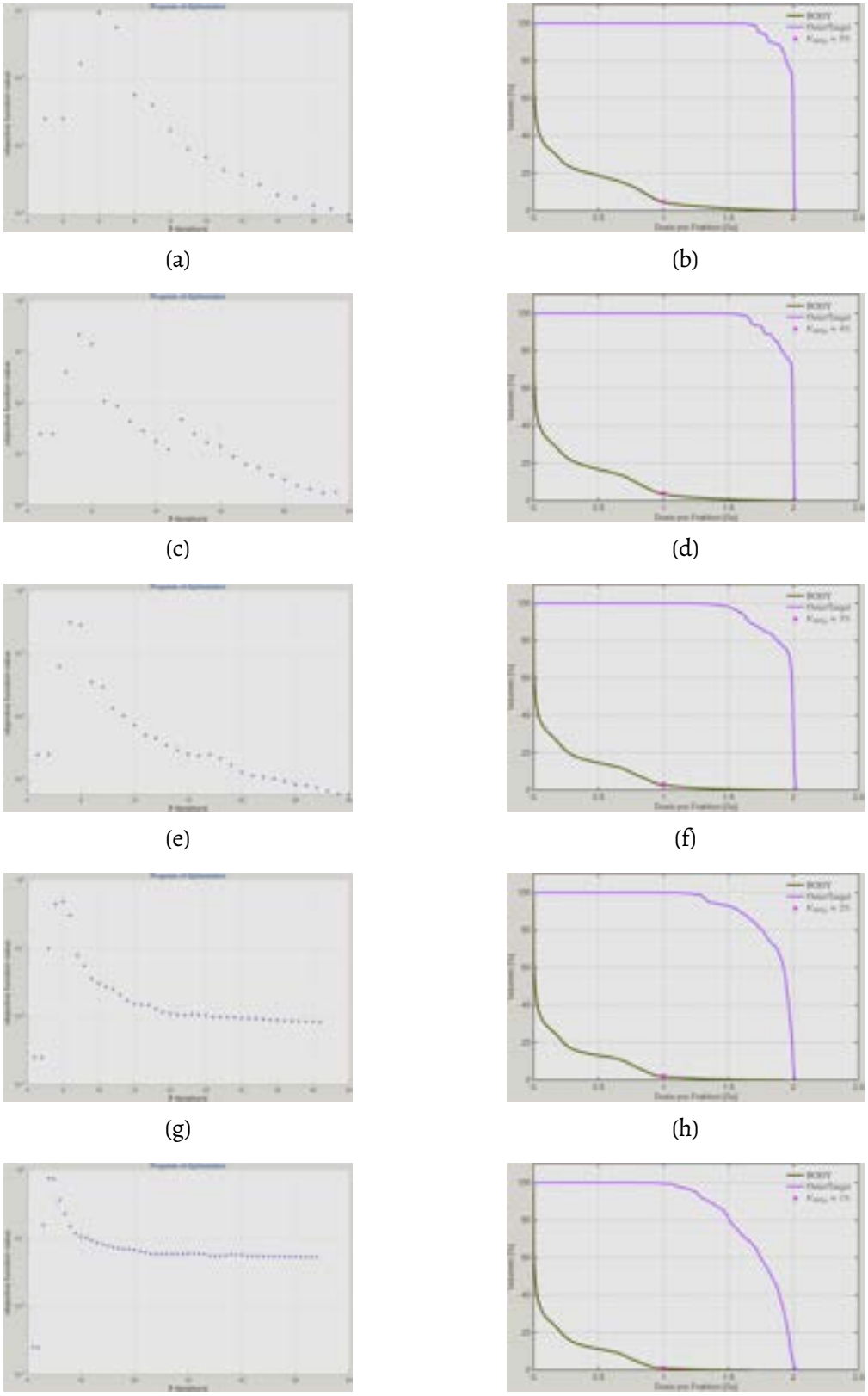
(c) (d)

(e) (f)

(g) (h)

(i) (j)

Abbildung A.6: Boxphantom – Optimierungsverläufe und DVHs für Nebenbedingung mit **logistischer Approximation in Funktion und Gradienten** sowie **festem Skalierungsparameter**. Die zugehörigen Nebenbedingungen und statistischen Kennwerte sind in Tabelle A.1 dargestellt.



(a) (b)

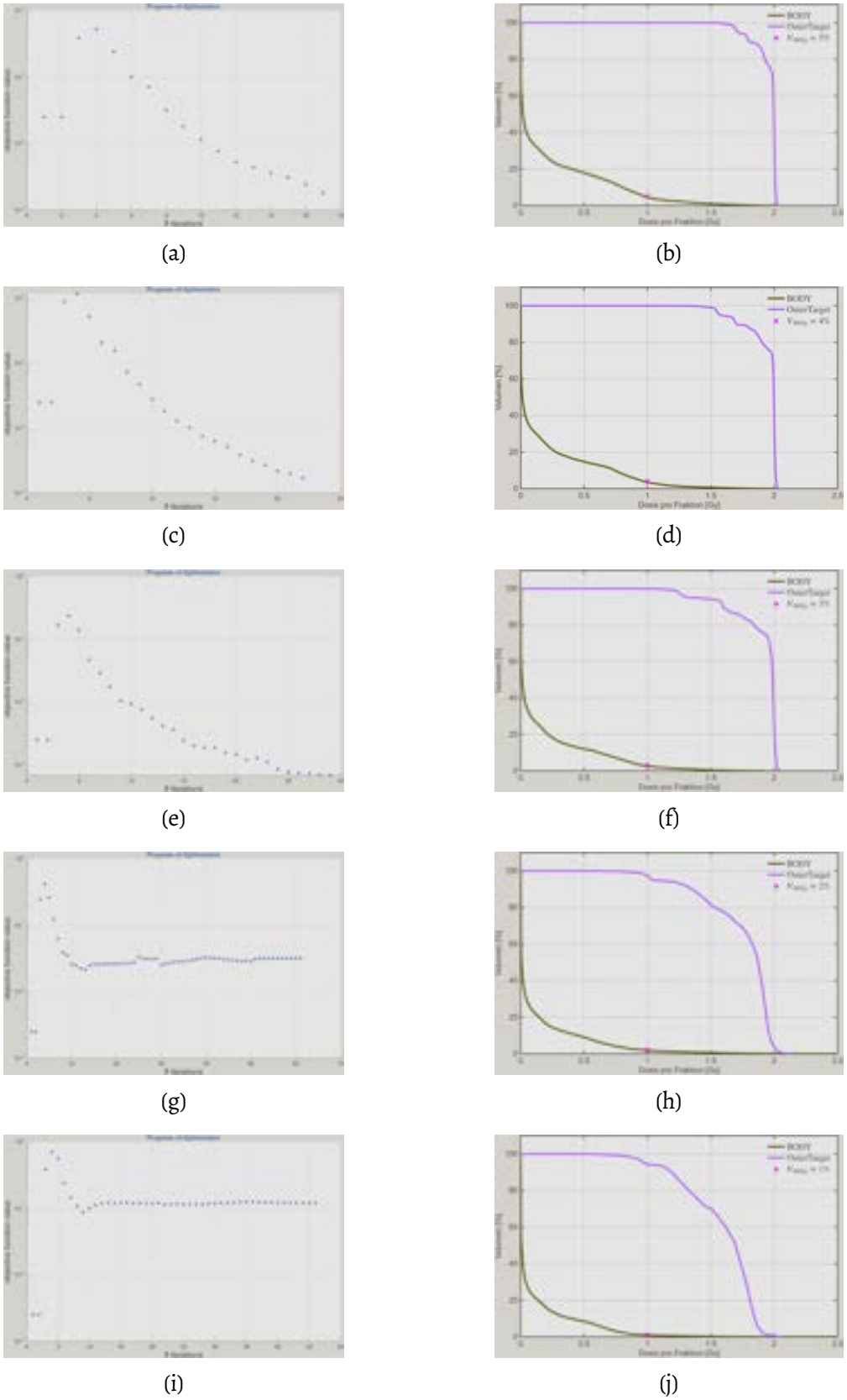
(c) (d)

(e) (f)

(g) (h)

(i) (j)

Abbildung A.7: Boxphantom – Optimierungsverläufe und DVHs für Nebenbedingung mit **logistischer Approximation nur im Gradienten** sowie **festem Skalierungsparameter**. Die zugehörigen Nebenbedingungen und statistischen Kennwerte sind in Tabelle A.2 dargestellt.



(a) (b)

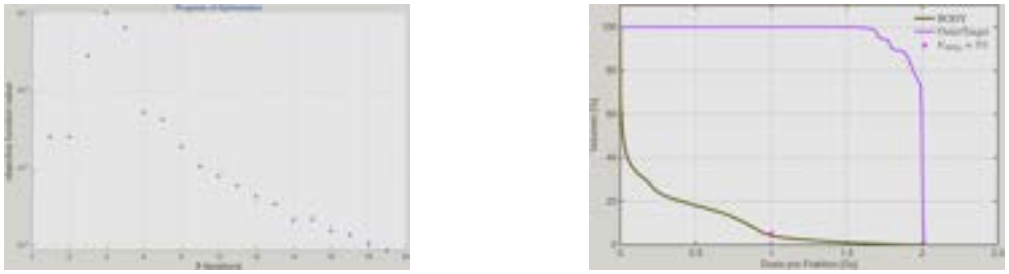
(c) (d)

(e) (f)

(g) (h)

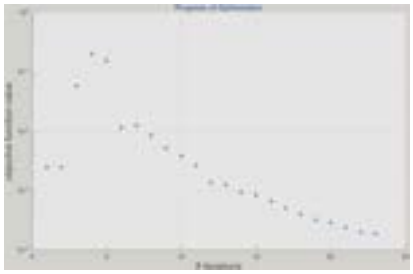
(i) (j)

Abbildung A.8: Boxphantom – Optimierungsverläufe und DVHs für Nebenbedingung mit **logistischer Approximation nur im Gradienten** sowie **adaptivem Skalierungsparameter**. Die zugehörigen Nebenbedingungen und statistischen Kennwerte sind in Tabelle A.3 dargestellt.

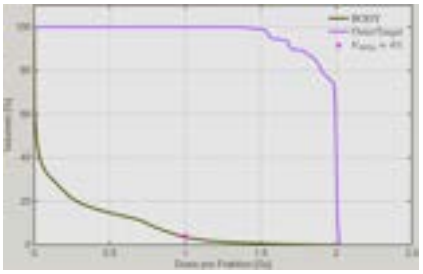


(a)

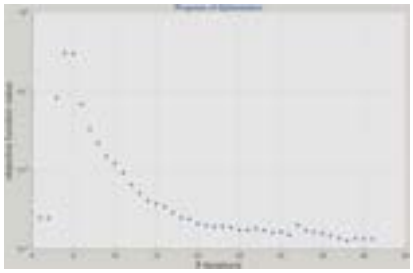
(b)



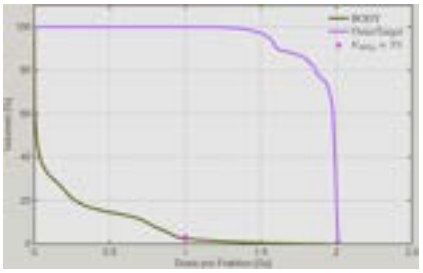
(c)



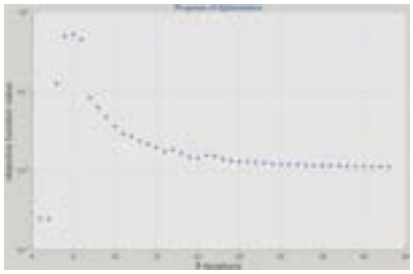
(d)



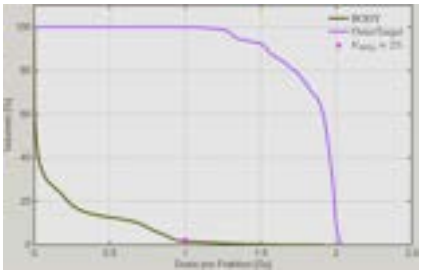
(e)



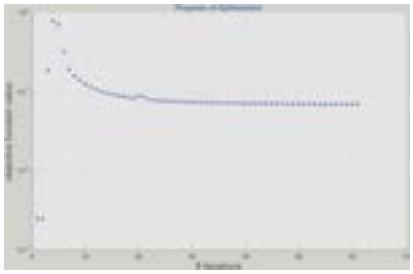
(f)



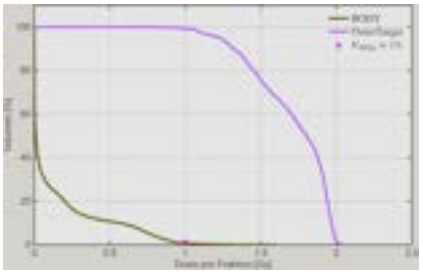
(g)



(h)

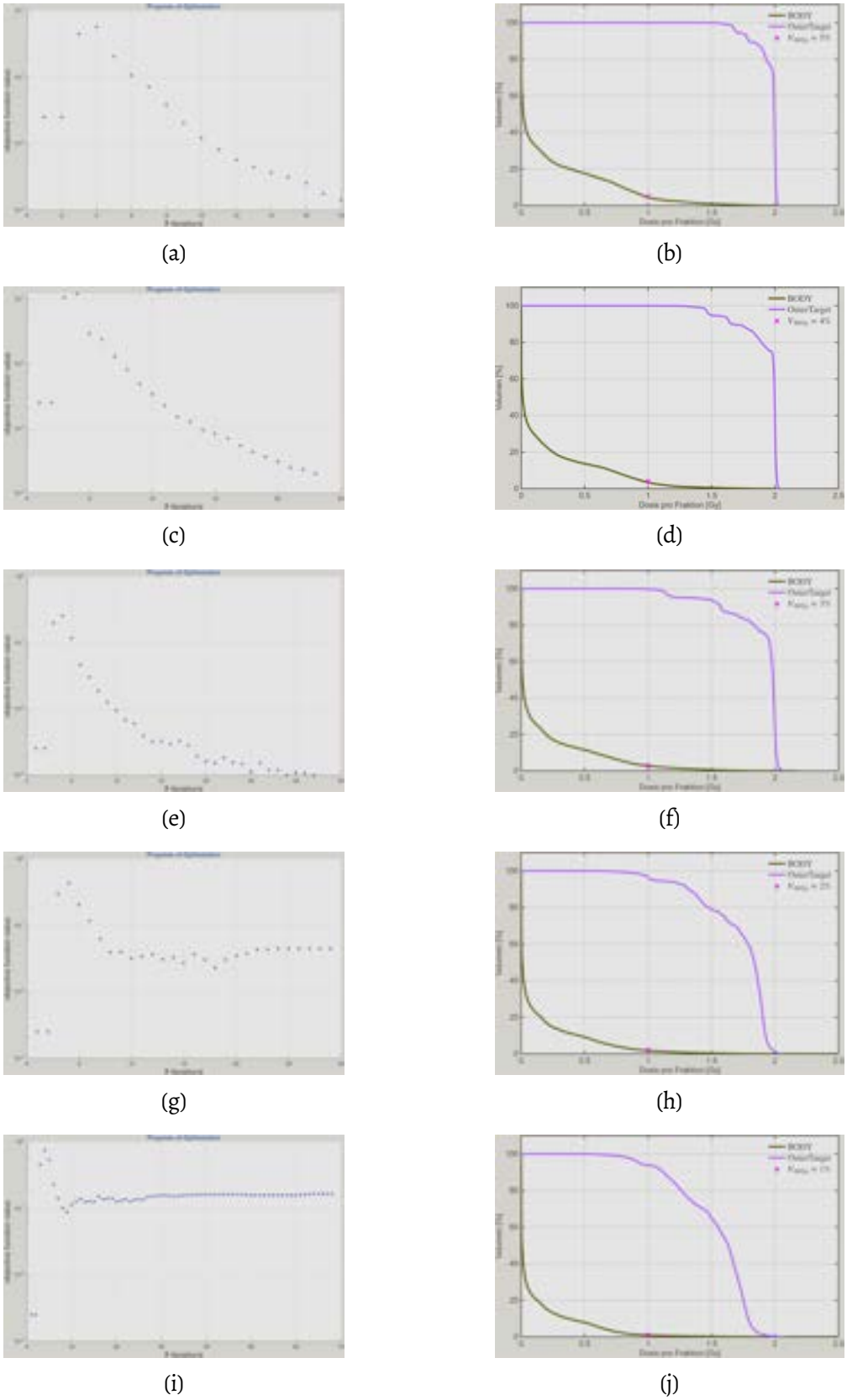


(i)



(j)

Abbildung A.9: Boxphantom – Optimierungsverläufe und DVHs für Nebenbedingung mit **Gauß-Approximation in Funktion und Gradienten** sowie **festem Skalierungsparameter**. Die zugehörigen Nebenbedingungen und statistischen Kennwerte sind in Tabelle A.4 dargestellt.



(a) (b)

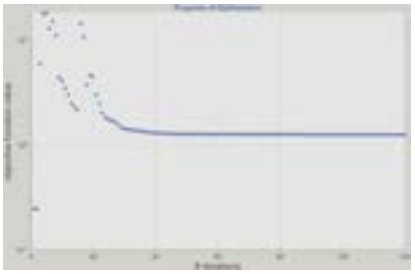
(c) (d)

(e) (f)

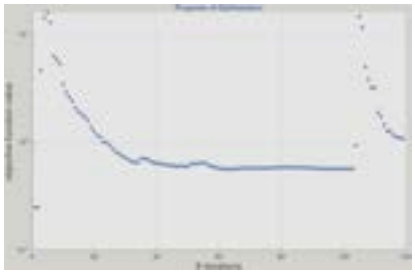
(g) (h)

(i) (j)

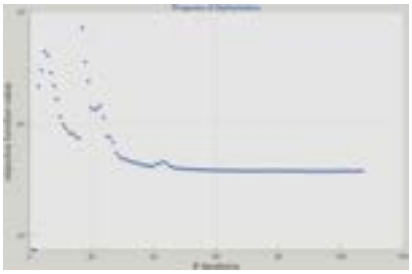
Abbildung A.10: Boxphantom – Optimierungsverläufe und DVHs für Nebenbedingung mit **Gauß-Approximation nur im Gradienten** sowie **adaptivem Skalierungsparameter**. Die zugehörigen Nebenbedingungen und statistischen Kennwerte sind in Tabelle A.5 dargestellt.



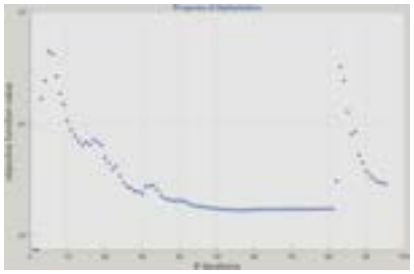
(a) p=100



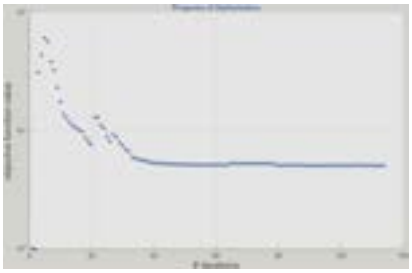
(b) p=100



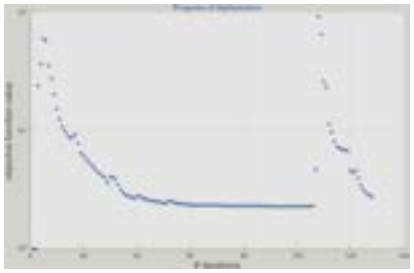
(c) p=300



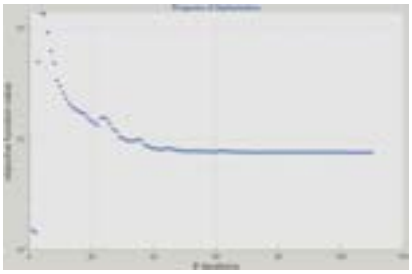
(d) p=300



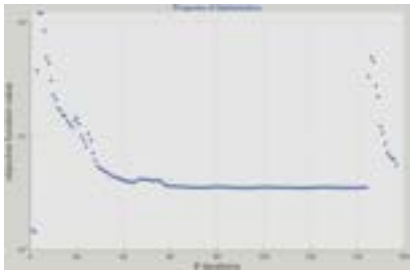
(e) p=400



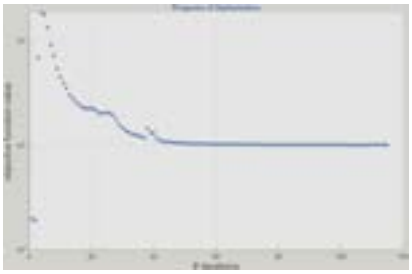
(f) p=400



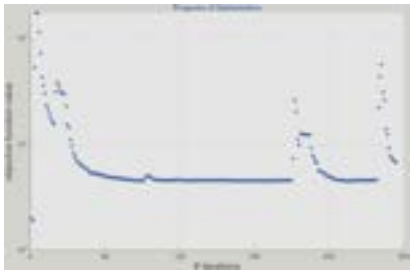
(g) p=600



(h) p=600



(i) p=800



(j) p=800

Abbildung A.11: Boxphantom – Optimierungsverläufe bei **logistischer Approximation** der Nebenbedingung in **Funktion und Gradienten** (**links**) bzw. **nur im Gradienten** (**rechts**) bei $v = 2\,\%$ und festem Skalierungsparameter für verschiedene Gewichtungen p der Zielfunktion.

A.2 Numerische Untersuchungen auf dem Phantom TG119

In den Tabellen A.12 bis A.16 sind für die einzelnen ROIs die Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der Dosisverteilungen aus den Optimierungen auf dem Phantom TG119 gemäß (3.2) sowie die Dosiswerte $D_{2\,\%}$, $D_{5\,\%}$, $D_{95\,\%}$ und $D_{98\,\%}$ dargestellt. Zusätzlich sind der Homogenitäts- und Konformitätsindex für das Zielvolumen angegeben. Für OuterTarget wurde in allen Fällen als Zielfunktion $f_{\text{quad, 50 Gy}}^{\text{OuterTarget}}$ verwendet und für die OARs Core und BODY wurden die in der jeweiligen Tabelle aufgeführten Nebenbedingungen festgelegt, wobei dem Titel der Tabelle zu entnehmen ist, welche Approximation der Heaviside-Funktion verwendet wurde. Die zugehörigen Optimierungsverläufe sowie die DVHs der aus der jeweiligen Optimierung resultierenden Pläne sind nebeneinander in den Abbildungen A.17 bis A.21 dargestellt.
Außerdem zeigt Abbildung A.22 die resultierenden DVHs bei Verwendung einer logistischen Approximation der Nebenbedingung im Gradienten für verschiedene feste Werte von ε.

Tabelle A.12: TG119 – Statistische Kennwerte für Nebenbedingung mit **logistischer Approximation in Funktion und Gradienten** sowie **festem Skalierungsparameter**.

ROI	constraint	mean	std	max	min	$D_{2\,\%}$	$D_{5\,\%}$	$D_{95\,\%}$	$D_{98\,\%}$	CI	HI	
Core	$V_{25\,\text{Gy}} \leq 15\,\%$	0.6799	0.1889	1.3200	0.2359	1.1779	1.0444	0.4457	0.2559	–	–	Abbildung A.17
OuterTarget	–	1.6592	0.0435	1.8112	1.3052	1.7449	1.7164	1.5778	1.5322	0.5506	8.3152	(a) und (b)
BODY	$V_{30\,\text{Gy}} \leq 10\,\%$	0.1904	0.3532	2.0578	0	1.3237	0.9899	0	0	–	–	
Core	$V_{25\,\text{Gy}} \leq 10\,\%$	0.6586	0.1387	0.9775	0.2445	0.9411	0.9157	0.4694	0.2815	–	–	Abbildung A.17
OuterTarget	–	1.6734	0.0762	2.4347	1.3004	1.8827	1.7917	1.5720	1.5241	0.2462	13.1830	(c) und (d)
BODY	$V_{30\,\text{Gy}} \leq 10\,\%$	0.2532	0.4886	4.8833	0	1.8501	1.3247	0	0	–	–	
Core	$V_{25\,\text{Gy}} \leq 10\,\%$	0.6014	0.5086	2.6340	0.1376	2.1847	1.9422	0.2751	0.1588	–	–	Abbildung A.17
OuterTarget	–	0.9089	0.2725	1.9145	0.4463	1.5471	1.4473	0.5546	0.5149	0.0004	53.5602	(e) und (f)
BODY	$V_{30\,\text{Gy}} \leq 15\,\%$	0.1485	0.3017	6.2074	0	1.1634	0.7909	0	0	–	–	
Keine zulässige Lösung gefunden.												
Core	$V_{25\,\text{Gy}} \leq 10\,\%$	0.6455	0.1477	1.0720	0.2295	0.9413	0.9176	0.4326	0.2632	–	–	Abbildung A.17
OuterTarget	–	1.6720	0.0713	2.3878	1.3276	1.8678	1.7722	1.5722	1.5223	0.2669	11.9999	(g) und (h)
BODY	$V_{30\,\text{Gy}} \leq 20\,\%$	0.2477	0.4690	3.5317	0	1.7914	1.2912	0	0	–	–	

Tabelle A.13: TG119 – Statistische Kennwerte für Nebenbedingung mit **logistischer Approximation nur in Gradienten** sowie **festem Skalierungsparameter**.

ROI	constraint	mean	std	max	min	$D_{2\,\%}$	$D_{5\,\%}$	$D_{95\,\%}$	$D_{98\,\%}$	CI	HI	
Core	$V_{25\,\text{Gy}} \leq 15\,\%$	0.7071	0.1632	1.1464	0.2369	1.0622	0.9946	0.4737	0.2862	–	–	Abbildung A.18
OuterTarget	–	1.6678	0.0521	1.9853	1.3218	1.8164	1.7486	1.5862	1.5321	0.3306	9.7393	(a) und (b)
BODY	$V_{20\,\text{Gy}} \leq 10\,\%$	0.2314	0.4254	2.4196	0	1.6434	1.2015	0	0	–	–	
Core	$V_{25\,\text{Gy}} \leq 10\,\%$	1.6262	0.4262	1.9079	0.2097	1.8967	1.8918	0.4630	0.2375	–	–	Abbildung A.18
OuterTarget	–	1.7708	0.0705	1.8839	1.4285	1.8686	1.8557	1.6425	1.5671	0.3617	12.7908	(c) und (d)
BODY	$V_{30\,\text{Gy}} \leq 10\,\%$	0.2127	0.3909	1.8922	0	1.5574	1.0796	0	0	–	–	
Keine zulässige Lösung gefunden.												
Core	$V_{25\,\text{Gy}} \leq 10\,\%$	1.5891	0.2851	1.7659	0.3783	1.7569	1.7526	0.8734	0.3825	–	–	Abbildung A.18
OuterTarget	–	1.6661	0.0425	1.7434	1.5271	1.7294	1.7217	1.5819	1.5636	0.4108	8.3853	(e) und (f)
BODY	$V_{30\,\text{Gy}} \leq 15\,\%$	0.2025	0.3688	1.7620	0	1.4720	1.0123	0	0	–	–	
Keine zulässige Lösung gefunden.												
Core	$V_{25\,\text{Gy}} \leq 10\,\%$	1.5850	0.2894	1.7655	0.3690	1.7566	1.7523	0.8710	0.3743	–	–	Abbildung A.18
OuterTarget	–	1.6654	0.0431	1.7430	1.5186	1.7291	1.7214	1.5797	1.5603	0.4102	8.5026	(g) und (h)
BODY	$V_{30\,\text{Gy}} \leq 20\,\%$	0.2023	0.3686	1.7616	0	1.4714	1.0115	0	0	–	–	
Keine zulässige Lösung gefunden.												

Tabelle A.14: TG119 – Statistische Kennwerte für Nebenbedingung mit **logistischer Approximation nur im Gradienten** sowie **adaptivem Skalierungsparameter**.

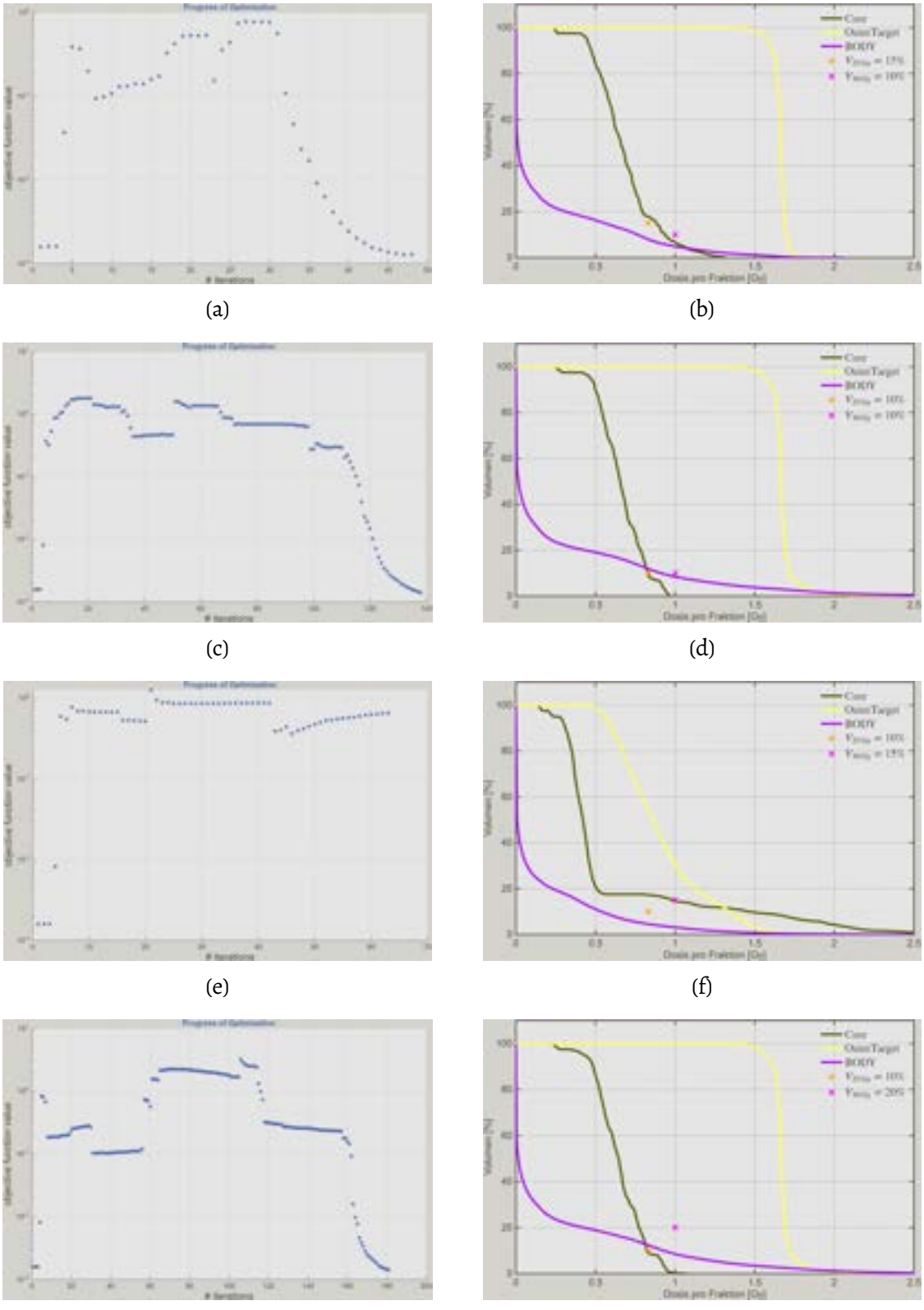
ROI	constraint	mean	std	max	min	$D_{2\,\%}$	$D_{5\,\%}$	$D_{95\,\%}$	$D_{98\,\%}$	CI	HI	
Core	$V_{25\,Gy} \leq 15\,\%$	0.6076	0.1950	1.1488	0.1911	1.0557	0.9521	0.3571	0.2279	–	–	Abbildung A.19
OuterTarget	–	1.6580	0.0415	1.8028	1.2955	1.7224	1.7040	1.5814	1.5343	0.5262	7.3548	(a) und (b)
BODY	$V_{30\,Gy} \leq 10\,\%$	0.1942	0.3624	1.9482	0	1.3641	1.0316	0	0	–	–	
Core	$V_{25\,Gy} \leq 10\,\%$	0.5344	0.1920	0.9682	0.1587	0.9329	0.8931	0.2628	0.1922	–	–	Abbildung A.19
OuterTarget	–	1.6578	0.0486	1.8297	1.2149	1.7419	1.7135	1.5725	1.5229	0.4509	8.4599	(c) und (d)
BODY	$V_{30\,Gy} \leq 10\,\%$	0.1917	0.3694	2.3249	0	1.4276	1.0489	0	0	–	–	
Core	$V_{25\,Gy} \leq 10\,\%$	0.5996	0.1657	1.0476	0.2051	0.9439	0.9134	0.3774	0.2354	–	–	Abbildung A.17
OuterTarget	–	1.6599	0.0440	1.7974	1.2837	1.7471	1.7115	1.5805	1.5217	0.4699	7.8587	(e) und (f)
BODY	$V_{30\,Gy} \leq 15\,\%$	0.2011	0.3737	1.9792	0	1.4103	1.0591	0	0	–	–	
Core	$V_{25\,Gy} \leq 10\,\%$	0.5420	0.1881	1.0009	0.1671	0.9367	0.8949	0.2903	0.2042	–	–	Abbildung A.17
OuterTarget	–	1.6569	0.0454	1.8198	1.2353	1.7264	1.7089	1.5731	1.5266	0.5113	8.1467	(g) und (h)
BODY	$V_{30\,Gy} \leq 20\,\%$	0.1898	0.3609	2.0581	0	1.3745	1.0395	0	0	–	–	

Tabelle A.15: TG119 – Statistische Kennwerte für Nebenbedingung mit **Gauß-Approximation in Funktion und Gradienten** sowie **festem Skalierungsparameter**.

ROI	constraint	mean	std	max	min	$D_{2\,\%}$	$D_{5\,\%}$	$D_{95\,\%}$	$D_{98\,\%}$	CI	HI	
Core	$V_{25\,Gy} \leq 15\,\%$	1.5988	0.2782	1.7688	0.3921	1.7598	1.7555	0.8815	0.3995	–	–	Abbildung A.20
OuterTarget	–	1.6697	0.0415	1.7464	1.5386	1.7322	1.7245	1.5874	1.5719	0.4137	8.2270	(a) und (b)
BODY	$V_{30\,Gy} \leq 10\,\%$	0.2031	0.3698	1.7651	0	1.4757	1.0154	0	0	–	–	
Keine zulässige Lösung gefunden.												
Core	$V_{25\,Gy} \leq 10\,\%$	1.5973	0.2779	1.7672	0.3917	1.7583	1.7540	0.8806	0.3991	–	–	Abbildung A.20
OuterTarget	–	1.6682	0.0415	1.7449	1.5370	1.7307	1.7230	1.5858	1.5703	0.4126	8.2298	(c) und (d)
BODY	$V_{30\,Gy} \leq 10\,\%$	0.2029	0.3695	1.7635	0	1.4744	1.0145	0	0	–	–	
Keine zulässige Lösung gefunden.												
Core	$V_{25\,Gy} \leq 10\,\%$	1.5969	0.2779	1.7668	0.3917	1.7579	1.7536	0.8804	0.3990	–	–	Abbildung A.20
OuterTarget	–	1.6678	0.0415	1.7444	1.5367	1.7303	1.7226	1.5855	1.5700	0.4126	8.2247	(e) und (f)
BODY	$V_{30\,Gy} \leq 15\,\%$	0.2029	0.3694	1.7631	0	1.4740	1.0142	0	0	–	–	
Keine zulässige Lösung gefunden.												
Core	$V_{25\,Gy} \leq 10\,\%$	1.5969	0.2779	1.7668	0.3917	1.7579	1.7536	0.8804	0.3990	–	–	Abbildung A.20
OuterTarget	–	1.6678	0.0415	1.7444	1.5367	1.7303	1.7226	1.5855	1.5700	0.4126	8.2239	(g) und (h)
BODY	$V_{30\,Gy} \leq 20\,\%$	0.2029	0.3694	1.7631	0	1.4740	1.0142	0	0	–	–	
Keine zulässige Lösung gefunden.												

Tabelle A.16: TG119 – Statistische Kennwerte für Nebenbedingung mit **Gauß-Approximation nur im Gradienten** sowie **adaptivem Skalierungsparameter**.

ROI	constraint	mean	std	max	min	$D_{2\,\%}$	$D_{5\,\%}$	$D_{95\,\%}$	$D_{98\,\%}$	CI	HI	
Core	$V_{25\,Gy} \leq 15\,\%$	0.6011	0.1716	1.0261	0.2023	0.9595	0.9135	0.3677	0.2271	–	–	Abbildung A.21
OuterTarget	–	1.6575	0.0439	1.7970	1.2807	1.7386	1.7068	1.5775	1.5189	0.4929	7.7530	(a) und (b)
BODY	$V_{30\,Gy} \leq 10\,\%$	0.1909	0.3603	2.0067	0	1.3548	1.0196	0	0	–	–	
Core	$V_{25\,Gy} \leq 10\,\%$	0.6597	0.2051	1.5095	0.2605	1.2605	1.0464	0.4199	0.2759	–	–	Abbildung A.21
OuterTarget	–	1.6627	0.0478	1.8651	1.2815	1.7768	1.7267	1.5777	1.5292	0.3884	8.9389	(c) und (d)
BODY	$V_{30\,Gy} \leq 10\,\%$	0.2149	0.3967	2.0987	0	1.5081	1.1142	0	0	–	–	
Core	$V_{25\,Gy} \leq 10\,\%$	0.5153	0.1958	0.9541	0.1561	0.9223	0.8776	0.2323	0.1926	–	–	Abbildung A.21
OuterTarget	–	1.6599	0.0530	1.8943	1.1878	1.7634	1.7312	1.5713	1.5153	0.3889	9.5943	(e) und (f)
BODY	$V_{30\,Gy} \leq 15\,\%$	0.2036	0.3893	2.3855	0	1.5037	1.1066	0	0	–	–	
Core	$V_{25\,Gy} \leq 10\,\%$	0.6573	0.1657	1.1408	0.2386	1.0203	0.9402	0.4271	0.2605	–	–	Abbildung A.21
OuterTarget	–	1.6622	0.0427	1.8033	1.3268	1.7573	1.7188	1.5835	1.5339	0.4607	8.1164	(g) und (h)
BODY	$V_{30\,Gy} \leq 20\,\%$	0.2036	0.3760	1.9545	0	1.4128	1.0510	0	0	–	–	



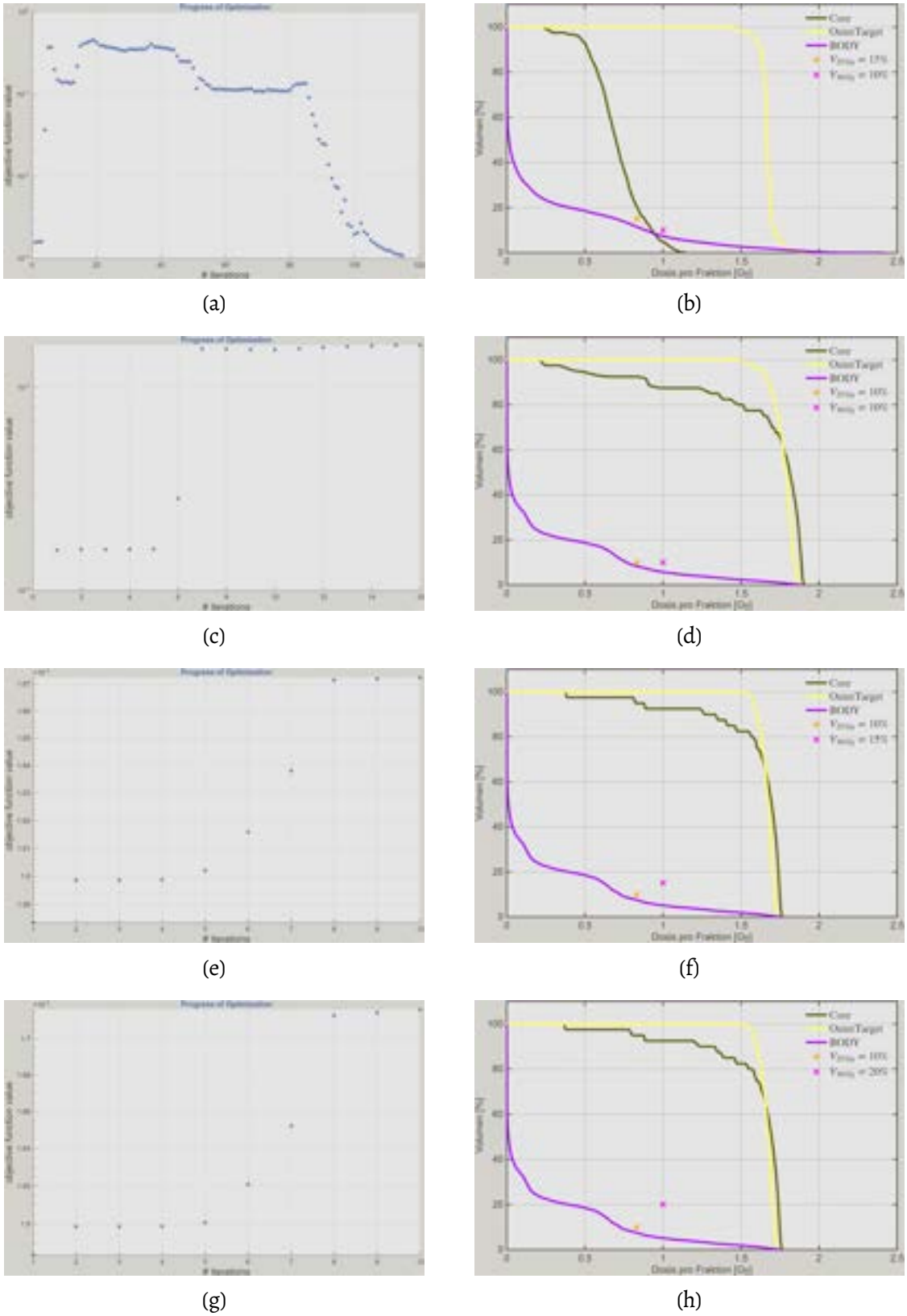
(a) (b)

(c) (d)

(e) (f)

(g) (h)

Abbildung A.17: TG119 – Optimierungsverläufe und DVHs für Nebenbedingung mit **logistischer Approximation in Funktion und Gradienten** sowie **festem Skalierungsparameter**. Die zugehörigen Nebenbedingungen und statistischen Kennwerte sind in Tabelle A.12 dargestellt. In (f) konnte keine zulässige Lösung gefunden werden.



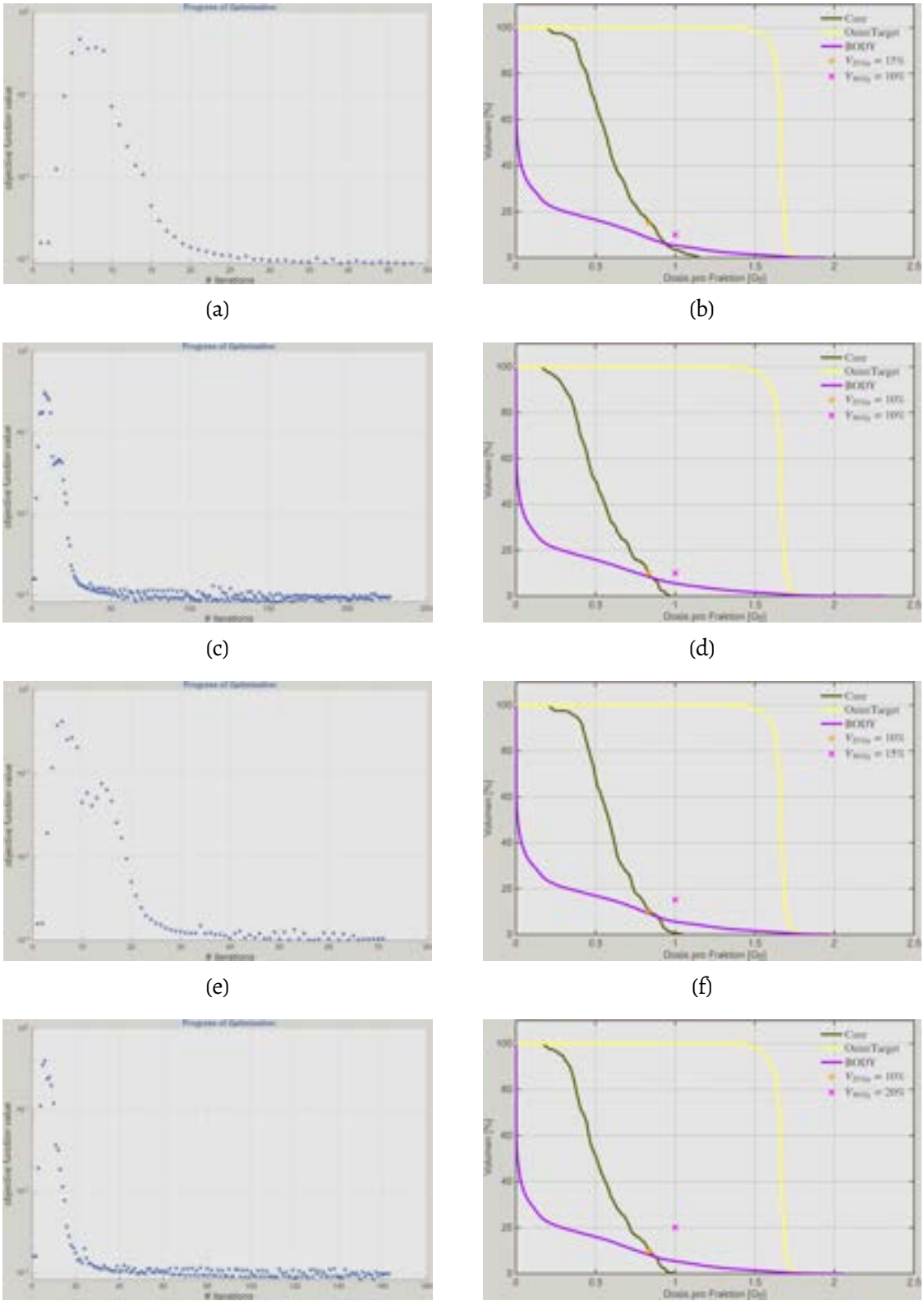
(a) (b)

(c) (d)

(e) (f)

(g) (h)

Abbildung A.18: TG119 – Optimierungsverläufe und DVHs für Nebenbedingung mit **logistischer Approximation nur im Gradienten** sowie **festem Skalierungsparameter**. Die zugehörigen Nebenbedingungen und statistischen Kennwerte sind in Tabelle A.13 dargestellt. In (d), (f) und (h) konnte keine zulässige Lösung gefunden werden.



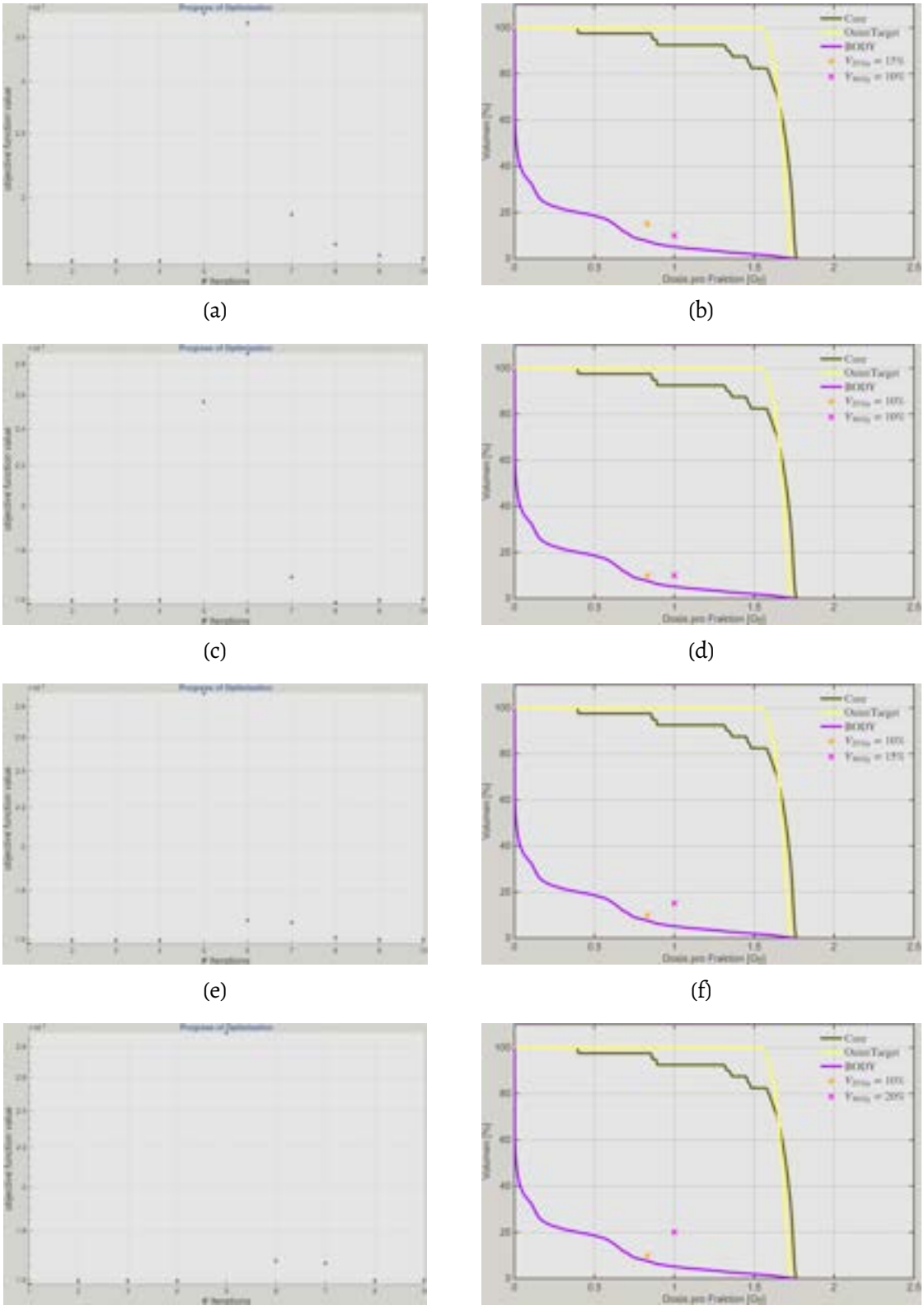
(a) (b)

(c) (d)

(e) (f)

(g) (h)

Abbildung A.19: TG119 – Optimierungsverläufe und DVHs für Nebenbedingung mit **logistischer Approximation nur im Gradienten** sowie **adaptivem Skalierungsparameter**. Die zugehörigen Nebenbedingungen und statistischen Kennwerte sind in Tabelle A.14 dargestellt.



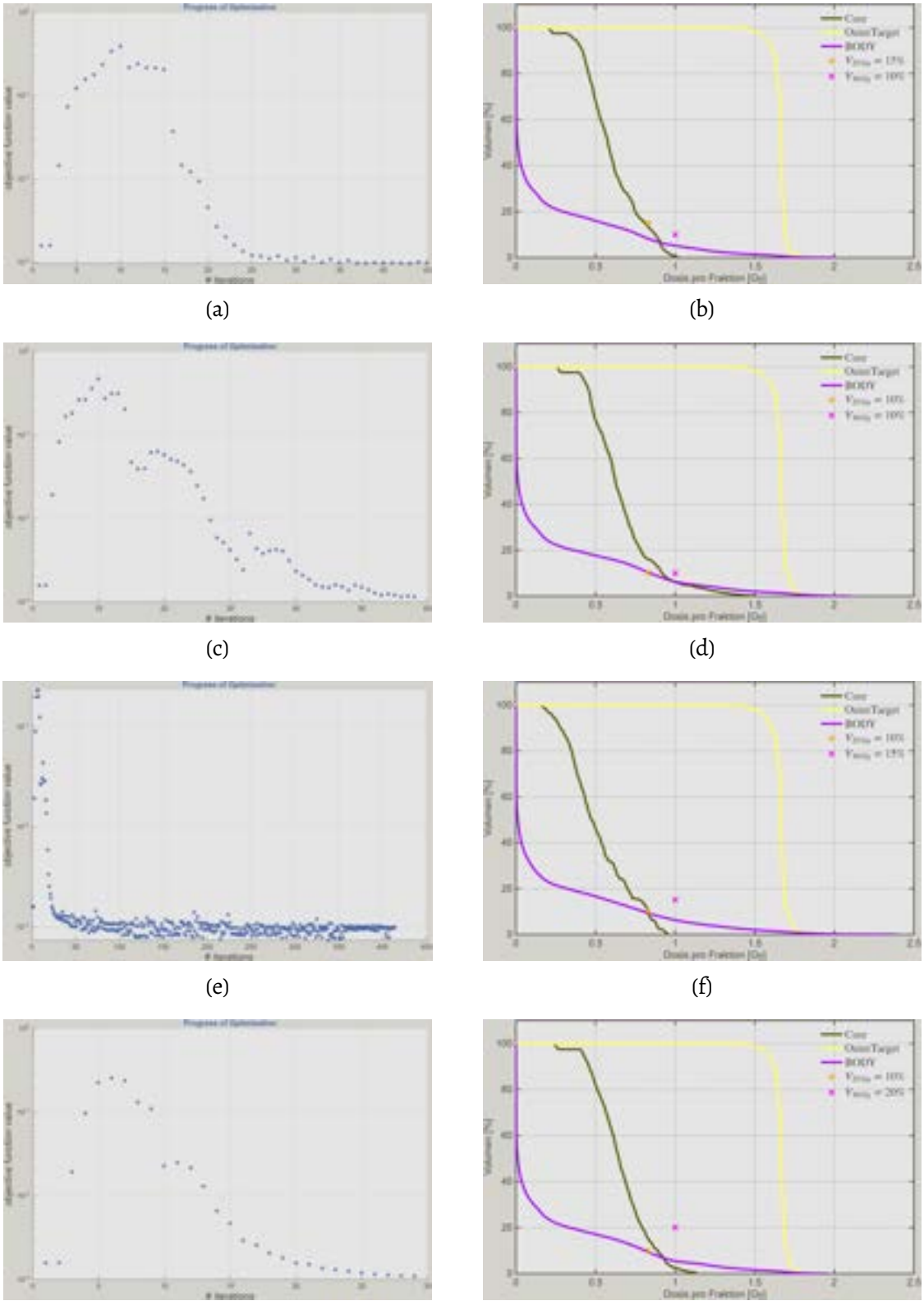
(a) (b)

(c) (d)

(e) (f)

(g) (h)

Abbildung A.20: TG119 – Optimierungsverläufe und DVHs für Nebenbedingung mit **Gauß-Approximation in Funktion und Gradienten** sowie **festem Skalierungsparameter**. Die zugehörigen Nebenbedingungen und statistischen Kennwerte sind in Tabelle A.15 dargestellt. In allen abgebildeten Fällen konnte keine zulässige Lösung gefunden werden.



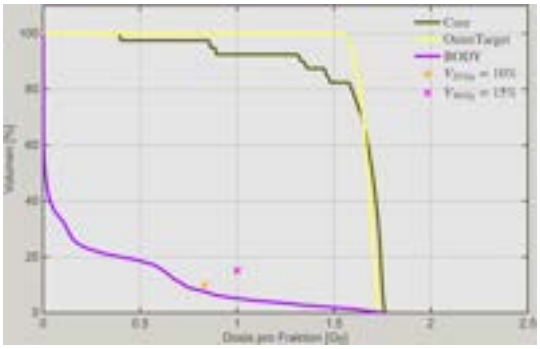
(a) (b)

(c) (d)

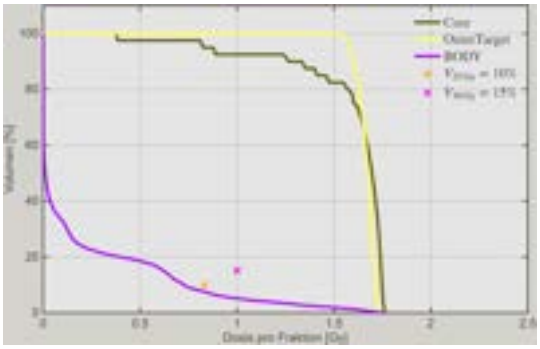
(e) (f)

(g) (h)

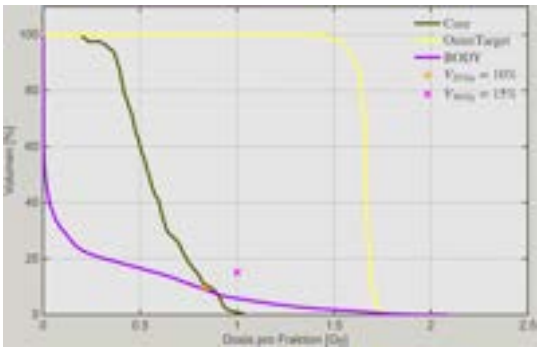
Abbildung A.21: TG119 – Optimierungsverläufe und DVHs für Nebenbedingung mit **Gauß-Approximation nur im Gradienten** sowie **adaptivem Skalierungsparameter**. Die zugehörigen Nebenbedingungen und statistischen Kennwerte sind in Tabelle A.16 dargestellt.



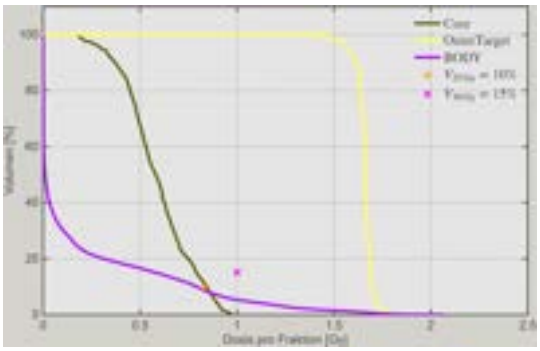
(a) $\varepsilon = 0.02$ (entspricht $a \approx 39.89$)



(b) $\varepsilon = 0.05$ (entspricht $a \approx 15.96$)



(c) $\varepsilon = 0.08$ (entspricht $a \approx 9.97$)



(d) $\varepsilon = 0.2$ (entspricht $a \approx 3.99$)

Abbildung A.22: TG119 – DVHs für Nebenbedingung mit **logistischer Approximation im Gradienten** sowie **festem Skalierungsparameter**. Für $\varepsilon = 0.4$ (entspricht $a \approx 1.99$) und $\varepsilon = 0.5$ (entspricht $a \approx 1.60$) bricht die Optimierung mit der Meldung *„Maximum Number of Iterations Exceeded."* ab. Die Wahl des Skalierungsparameters hat also einen erheblichen Einfluss auf das Optimierungsergebnis.

B

Ergebnisse der numerischen Untersuchungen aus Kapitel 4

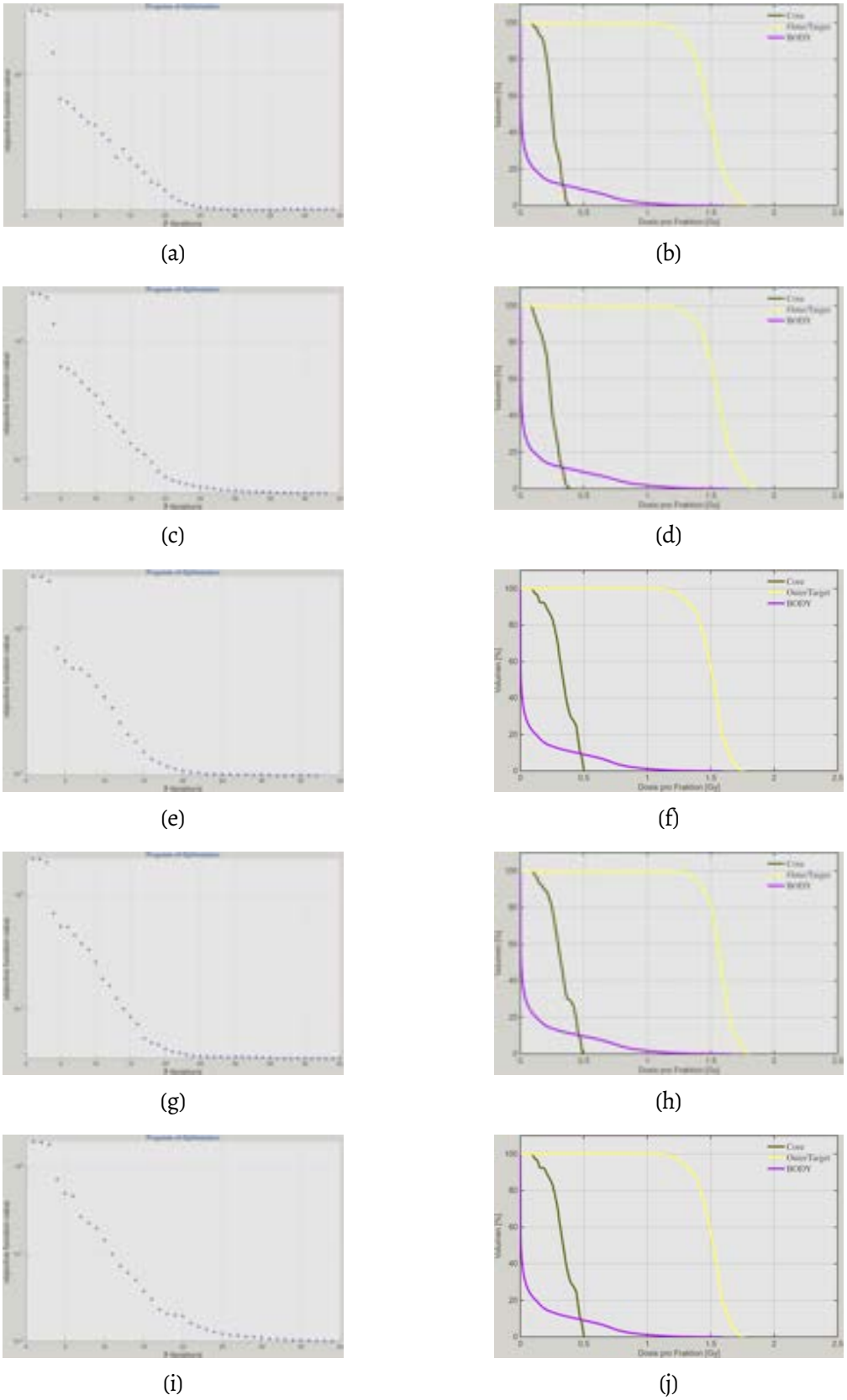
In den Tabellen B.1 und B.2 sind für die einzelnen ROIs die Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der Dosisverteilungen aus den Optimierungen auf dem Phantom TG119 gemäß (4.1) sowie die Dosiswerte $D_{2\,\%}$, $D_{5\,\%}$, $D_{95\,\%}$ und $D_{98\,\%}$ dargestellt. Zusätzlich sind der Homogenitäts- und Konformitätsindex für das Zielvolumen sowie die Werte der oberen Mean-Tail-Dose für die OARs Core und BODY angegeben. Zur Approximation der MTD wurde eine Gauß-Approximation mit festem Skalierungsparameter mit einer Gauß-Approximation mit adaptivem Skalierungsparameter verglichen. Die zugehörigen Optimierungsverläufe sowie die DVHs der aus der jeweiligen Optimierung resultierenden Pläne sind nebeneinander in den Abbildungen B.3 und B.4 dargestellt.

Tabelle B.1: TG119 – Statistische Kennwerte für MTD-Ansatz mit Gauß-Approximation sowie **festem Skalierungsparameter**.

ROI	objective	mean	std	max	min	$D_{2\,\%}$	$D_{5\,\%}$	$D_{95\,\%}$	$D_{98\,\%}$	CI	HI	$\mathrm{MTD}^{+}_{5\,\%}$	
Core	$f^{\mathrm{Core}}_{\mathrm{MTD}^{+}_{5\,\%,\varepsilon},\,10\,\mathrm{Gy}}$	0.2549	0.0625	0.3917	0.0890	0.3634	0.3553	0.1391	0.1065	–	–	10.9663	Abbildung B.3
OuterTarget	$f^{\mathrm{OuterTarget}}_{\mathrm{quad},\,50\,\mathrm{Gy}}$	1.4871	0.1346	1.8234	1.0170	1.7444	1.7079	1.2397	1.1878	0.2297	28.0916	–	(a) und (b)
BODY	$f^{\mathrm{BODY}}_{\mathrm{MTD}^{+}_{5\,\%,\varepsilon},\,20\,\mathrm{Gy}}$	0.1056	0.2333	1.6057	0	0.9088	0.7097	0	0	–	–	27.2579	
Core	$f^{\mathrm{Core}}_{\mathrm{MTD}^{+}_{5\,\%,\varepsilon},\,10\,\mathrm{Gy}}$	0.2394	0.0695	0.3951	0.0799	0.3618	0.3494	0.1089	0.0966	–	–	10.8781	Abbildung B.3
OuterTarget	$f^{\mathrm{OuterTarget}}_{\mathrm{quad},\,50\,\mathrm{Gy}}$	1.5561	0.1249	1.8482	1.1461	1.7957	1.7661	1.3301	1.2654	0.4091	26.1580	–	(c) und (d)
BODY	$f^{\mathrm{BODY}}_{\mathrm{MTD}^{+}_{5\,\%,\varepsilon},\,25\,\mathrm{Gy}}$	0.1096	0.2467	1.6536	0	0.9750	0.7462	0	0	–	–	28.9590	
Core	$f^{\mathrm{Core}}_{\mathrm{MTD}^{+}_{5\,\%,\varepsilon},\,15\,\mathrm{Gy}}$	0.3399	0.1011	0.5066	0.0917	0.4965	0.4903	0.1423	0.1089	–	–	14.8704	Abbildung B.3
OuterTarget	$f^{\mathrm{OuterTarget}}_{\mathrm{quad},\,50\,\mathrm{Gy}}$	1.5045	0.1148	1.7666	1.0350	1.7097	1.6796	1.2815	1.2193	0.2266	23.8839	–	(e) und (f)
BODY	$f^{\mathrm{BODY}}_{\mathrm{MTD}^{+}_{5\,\%,\varepsilon},\,20\,\mathrm{Gy}}$	0.1083	0.2335	1.5864	0	0.8915	0.7135	0	0	–	–	26.9201	
Core	$f^{\mathrm{Core}}_{\mathrm{MTD}^{+}_{5\,\%,\varepsilon},\,15\,\mathrm{Gy}}$	0.3254	0.0999	0.5033	0.0935	0.4858	0.4793	0.1379	0.1126	–	–	14.5579	Abbildung B.3
OuterTarget	$f^{\mathrm{OuterTarget}}_{\mathrm{quad},\,50\,\mathrm{Gy}}$	1.5720	0.0999	1.8058	1.2089	1.7587	1.7387	1.3753	1.3339	0.4640	21.8017	–	(g) und (h)
BODY	$f^{\mathrm{BODY}}_{\mathrm{MTD}^{+}_{5\,\%,\varepsilon},\,25\,\mathrm{Gy}}$	0.1151	0.2491	1.6637	0	0.9618	0.7610	0	0	–	–	28.7292	
Core	$f^{\mathrm{Core}}_{\mathrm{MTD}^{+}_{5\,\%,\varepsilon},\,15\,\mathrm{Gy}}$	0.3230	0.0877	0.4902	0.1204	0.4775	0.4701	0.1899	0.1388	–	–	14.3103	Abbildung B.3
OuterTarget	$f^{\mathrm{OuterTarget}}_{\mathrm{quad},\,50\,\mathrm{Gy}}$	1.6324	0.0837	1.9025	1.3035	1.8001	1.7645	1.4880	1.4428	0.7110	16.5929	–	(i) und (j)
BODY	$f^{\mathrm{BODY}}_{\mathrm{MTD}^{+}_{5\,\%,\varepsilon},\,30\,\mathrm{Gy}}$	0.1272	0.2692	1.7447	0	1.0408	0.8085	0	0	–	–	30.9809	

Tabelle B.2: TG119 – Statistische Kennwerte für MTD-Ansatz mit Gauß-Approximation sowie **adaptivem Skalierungsparameter**.

ROI	objective	mean	std	max	min	$D_{2\,\%}$	$D_{5\,\%}$	$D_{95\,\%}$	$D_{98\,\%}$	CI	HI	$MTD^{+}_{5\,\%}$	
Core	$f^{\text{Core}}_{\text{MTD}^{+}_{5\,\%,\,\varepsilon'},\,10\,\text{Gy}}$	0.2409	0.0686	0.3790	0.0736	0.3548	0.3469	0.1003	0.0887	–	–	10.6861	Abbildung B.4
OuterTarget	$f^{\text{OuterTarget}}_{\text{quad},\,50\,\text{Gy}}$	1.4610	0.1421	1.8289	0.9673	1.7401	1.6914	1.1978	1.1434	0.1850	29.6130	–	(a) und (b)
BODY	$f^{\text{BODY}}_{\text{MTD}^{+}_{5\,\%,\,\varepsilon'},\,20\,\text{Gy}}$	0.0974	0.2236	1.5190	0	0.9080	0.6782	0	0	–	–	26.7351	
Core	$f^{\text{Core}}_{\text{MTD}^{+}_{5\,\%,\,\varepsilon'},\,10\,\text{Gy}}$	0.2347	0.0685	0.3854	0.0745	0.3532	0.3444	0.1005	0.0899	–	–	10.6595	Abbildung B.4
OuterTarget	$f^{\text{OuterTarget}}_{\text{quad},\,50\,\text{Gy}}$	1.5085	0.1363	1.8343	1.0300	1.7726	1.7339	1.2558	1.2119	0.2746	28.6870	–	(c) und (d)
BODY	$f^{\text{BODY}}_{\text{MTD}^{+}_{5\,\%,\,\varepsilon'},\,25\,\text{Gy}}$	0.1007	0.2329	1.5547	0	0.9512	0.7046	0	0	–	–	27.9000	
Core	$f^{\text{Core}}_{\text{MTD}^{+}_{5\,\%,\,\varepsilon'},\,15\,\text{Gy}}$	0.2856	0.0900	0.4615	0.0766	0.4423	0.4287	0.1063	0.0928	–	–	13.2377	Abbildung B.4
OuterTarget	$f^{\text{OuterTarget}}_{\text{quad},\,50\,\text{Gy}}$	1.4682	0.1320	1.7925	0.9788	1.7155	1.6738	1.2160	1.1500	0.1736	27.4652	–	(e) und (f)
BODY	$f^{\text{BODY}}_{\text{MTD}^{+}_{5\,\%,\,\varepsilon'},\,20\,\text{Gy}}$	0.0993	0.2234	1.4915	0	0.8978	0.6779	0	0	–	–	26.5509	
Core	$f^{\text{Core}}_{\text{MTD}^{+}_{5\,\%,\,\varepsilon'},\,15\,\text{Gy}}$	0.2862	0.0854	0.4598	0.0808	0.4378	0.4224	0.1152	0.0993	–	–	13.0935	Abbildung B.4
OuterTarget	$f^{\text{OuterTarget}}_{\text{quad},\,50\,\text{Gy}}$	1.5152	0.1256	1.8422	1.0585	1.7520	1.7185	1.2800	1.2352	0.2797	26.3130	–	(g) und (h)
BODY	$f^{\text{BODY}}_{\text{MTD}^{+}_{5\,\%,\,\varepsilon'},\,25\,\text{Gy}}$	0.1033	0.2329	1.5085	0	0.9450	0.7036	0	0	–	–	27.7736	
Core	$f^{\text{Core}}_{\text{MTD}^{+}_{5\,\%,\,\varepsilon'},\,15\,\text{Gy}}$	0.2649	0.0837	0.4421	0.0792	0.4189	0.4071	0.1094	0.0964	–	–	12.5340	Abbildung B.4
OuterTarget	$f^{\text{OuterTarget}}_{\text{quad},\,50\,\text{Gy}}$	1.5516	0.1194	1.8527	1.1065	1.7793	1.7484	1.3292	1.2805	0.3902	25.1524	–	(i) und (j)
BODY	$f^{\text{BODY}}_{\text{MTD}^{+}_{5\,\%,\,\varepsilon'},\,30\,\text{Gy}}$	0.1049	0.2408	1.5837	0	0.9829	0.7198	0	0	–	–	28.7839	



(a) (b)

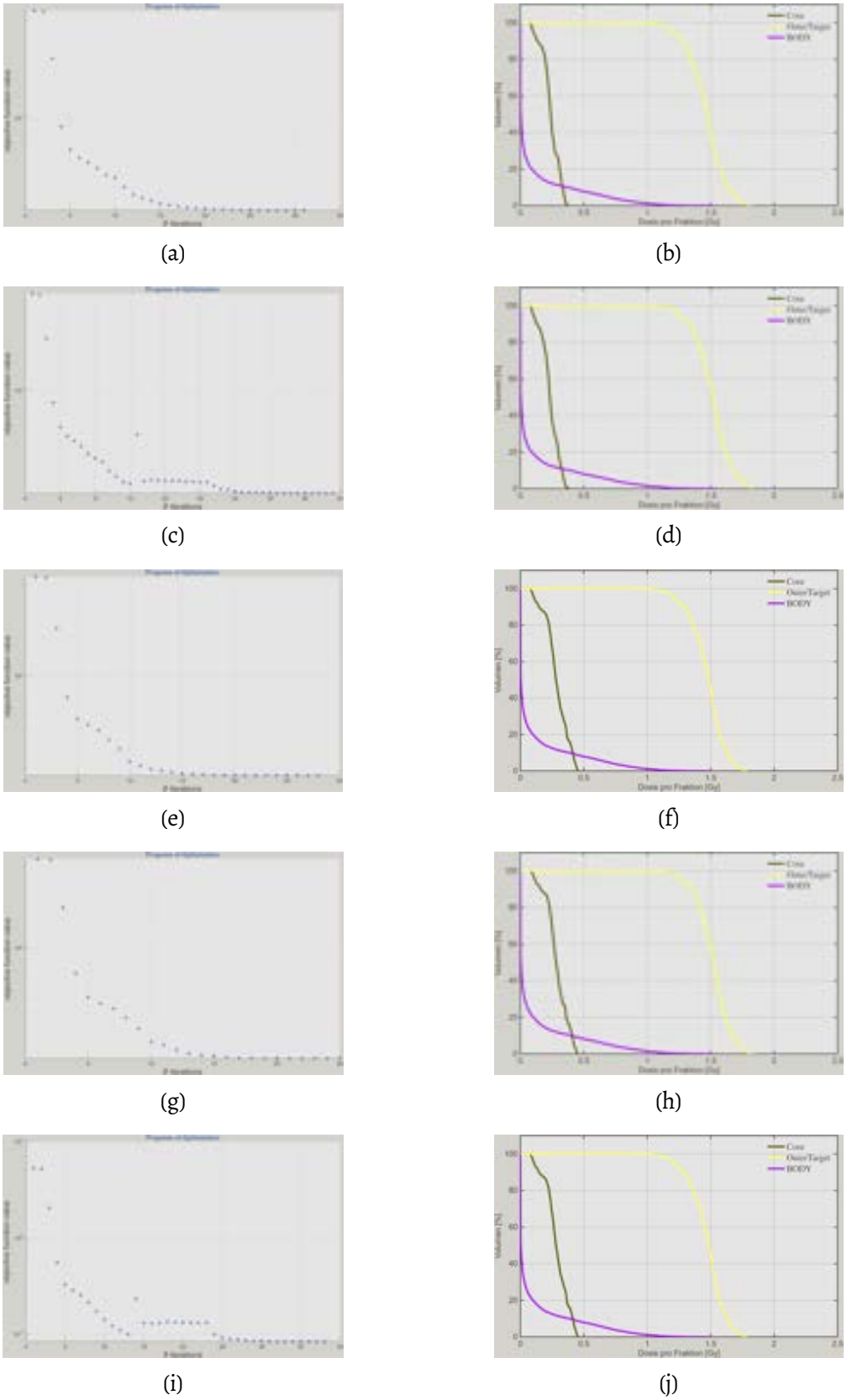
(c) (d)

(e) (f)

(g) (h)

(i) (j)

Abbildung B.3: Boxphantom – Optimierungsverläufe und DVHs für MTD-Ansatz mit Gauß-Approximation und **festem Skalierungsparameter**. Die zugehörigen Zielfunktionen und statistischen Kennwerte sind in Tabelle B.1 dargestellt.



(a) (b)

(c) (d)

(e) (f)

(g) (h)

(i) (j)

Abbildung B.4: Boxphantom – Optimierungsverläufe und DVHs für MTD-Ansatz mit Gauß-Approximation und **adaptivem Skalierungsparameter**. Die zugehörigen Zielfunktionen und statistischen Kennwerte sind in Tabelle B.2 dargestellt.