

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. M. Flentje

**Vergleich verschiedener Bestrahlungstechniken am Beispiel  
unterschiedlicher Hirntumore – eine retrospektive Planungsstudie**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Tobias Stumm

aus Laupheim

Würzburg, September 2020



## **Referenten**

**Referent:** Priv.-Doz. Dr. rer. nat. K. Bratengeier

**Korreferent:** Prof. Dr. med. T. Schweitzer

**Dekan:** Prof. Dr. med. M. Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 25.11.2020

**Der Promovend ist Arzt**



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>HIRNTUMORE: KLINISCHER HINTERGRUND .....</b>	<b>1</b>
1.1.1	Epidemiologie und Ätiologie.....	1
1.1.2	Klassifikation und Histologie .....	3
1.1.3	Symptome.....	7
1.1.4	Therapiemöglichkeiten .....	8
<b>1.2</b>	<b>BESTRAHLUNG VON HIRNTUMOREN .....</b>	<b>14</b>
1.2.1	Grundlagen zur Strahlentherapie .....	14
1.2.2	Aufbau eines Bestrahlungsgerätes.....	17
1.2.3	Die Bestrahlungsplanung.....	20
1.2.4	Bestrahlungstechniken.....	21
1.2.5	Nebenwirkungen und Komplikationen.....	26
<b>1.3</b>	<b>ZIEL DER ARBEIT .....</b>	<b>29</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>30</b>
<b>2.1</b>	<b>DIE BESTRAHLUNGSTECHNIKEN .....</b>	<b>30</b>
2.1.1	Variation der Segmentzahl und Fluenzoptimierung.....	31
2.1.2	Variation der Bestrahlungsfeldzahl .....	32
2.1.3	Variation in den Bestrahlungsebenen .....	33
2.1.3.1	KoPlanare Technik.....	33
2.1.3.2	KoPlanar+1 Technik.....	34
2.1.3.3	2-Ebenen Technik .....	35
2.1.3.4	Quasi-Isotrope Technik .....	36
<b>2.2</b>	<b>STUDIENAUFBAU UND PATIENTENAUSWAHL.....</b>	<b>39</b>
<b>2.3</b>	<b>KONTURIERUNG.....</b>	<b>43</b>
<b>2.4</b>	<b>KOMPLEXITÄTSINDEX .....</b>	<b>44</b>
<b>2.5</b>	<b>PLANUNG UND OPTIMIERUNG.....</b>	<b>46</b>
<b>2.6</b>	<b>GERÄTE-ABHÄNGIGE UND GERÄTE-UNABHÄNGIGE OPTIMIERUNG .....</b>	<b>51</b>
<b>2.7</b>	<b>STATISTISCHE AUSWERTUNG .....</b>	<b>52</b>

<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>53</b>
3.1	<b>RÄUMLICHE KOMPLEXITÄT VON HIRNTUMOREN.....</b>	<b>53</b>
3.2	<b>GRUPPENVERGLEICH: 64 SEGMENTE VS. 120 SEGMENTE.....</b>	<b>56</b>
3.3	<b>GRUPPENVERGLEICH: VIEL-FELDER- VS. WENIG-FELDER-TECHNIKEN....</b>	<b>58</b>
3.4	<b>HAUPTVERGLEICH: KOPLANAR VS. NONKOPLANARE TECHNIKEN .....</b>	<b>61</b>
3.4.1	KoPlanar Technik vs. KoPlanar+1 Technik.....	61
3.4.2	KoPlanar Technik vs. 2-Ebenen Technik.....	65
3.4.3	KoPlanar Technik vs. Quasi-Isotrope Technik .....	68
3.5	<b>QUERVERGLEICH DER BESTRAHLUNGSTECHNIKEN.....</b>	<b>71</b>
3.6	<b>ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DER EINZELVERGLEICHE.....</b>	<b>73</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>80</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>86</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>88</b>
<b>7</b>	<b>APPENDIX .....</b>	<b>98</b>
7.1	<b>ERGÄNZENDE ERLÄUTERUNGEN ZUR PTV D<sub>95</sub> GESAMTDOSIS.....</b>	<b>98</b>
7.2	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>100</b>
7.3	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>102</b>
<b>8</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>104</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>105</b>

## Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	3D-Conformal Radiotherapy
ATRX-Gen	$\alpha$ -Thalassemia/Mental Retardation Syndrome (X-linked)
BEV	Beam's Eye View
CT	Computed Tomography (Computertomographie)
CTV	Clinical Target Volume
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DMPO	Direct Machine Parameter Optimization
DNA	Deoxyribonucleic-Acid
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EFS	Event Free Survival
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray (SI Einheit der Energiedosis)
IARC	International Agency for Research on Cancer der WHO
ICRU	International Commission on Radiation Units
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IM	Intensity Modulation
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
LGG	Low-grade Gliom
LINAC	Linear Accelerator (Linearbeschleuniger)
MeV	Megaelektronenvolt
MGMT	O <sup>6</sup> -methylguanine-DNA Methyltransferase
MLC	Multi Leaf Collimator
MMAC	Mutated in Multiple Advanced Cancers Gen
MRT	Magnetresonanztomographie
NADP	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
OAR	Organ at Risk (Risikoorgan)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PCV	Procarbazin, Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea (CCNU), Vincristin
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)

## **Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung**

PTV	Planning Target Volume
RCT	Radiochemotherapie
RKI	Robert Koch-Institut
ROI	Region of Interest
TV	Treated Volume
ZNS	Zentrales Nervensystem

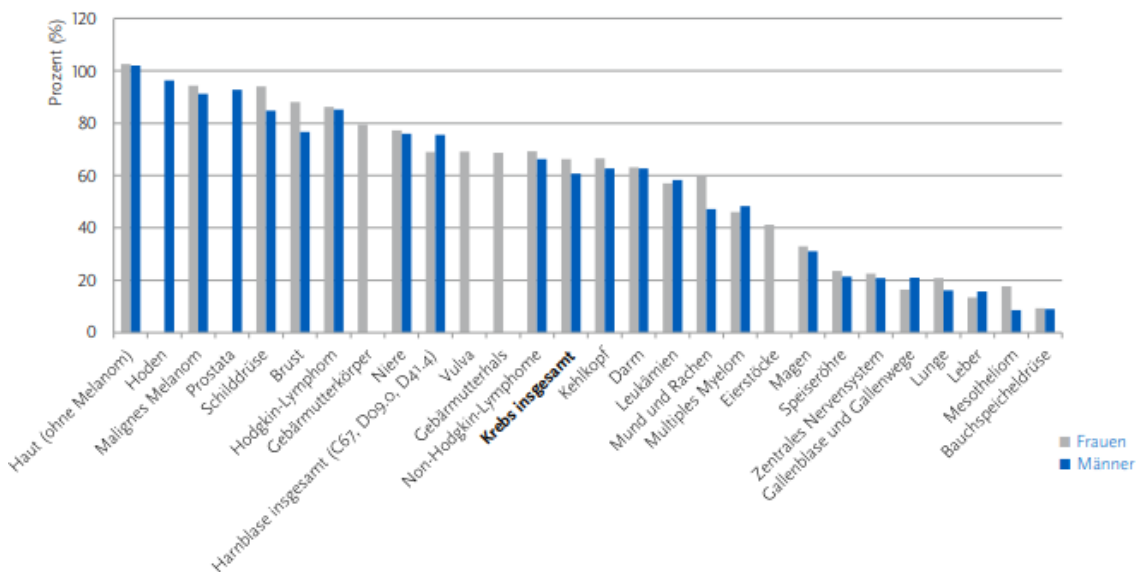


# 1 Einleitung

## 1.1 Hirntumore: klinischer Hintergrund

### 1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Bösartige Hirntumore stellen eine seltene, jedoch sehr aggressive Tumorentität dar [1]. Sie gehen meist mit einem großen Verlust an Lebensqualität und Einschränkungen der körpereigenen Funktionalität einher [2]. Abbildung 1 zeigt, dass bösartige Tumore des Zentralen Nervensystems zu den Entitäten mit der schlechtesten 5-Jahres-Überlebensrate gehören.



**Abbildung 1** Abbildung aus dem Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Sie zeigt das relative 5-Jahres-Überleben nach einer Krebsdiagnose von 2010-2013 im Periodenansatz [3]. Das Recht zur Bildnutzung wurde erteilt vom Robert Koch-Institut.

Es muss zwischen primären Hirntumoren und Hirnmetastasen extrakranieller Tumoren unterschieden werden. Es können gutartige (benigne) von bösartigen (malignen) Hirntumoren abgegrenzt werden. Circa 30 % der ZNS-Tumore (ICD-10 C70-C72) sind maligner Art [4]. 90 % der primären ZNS-Tumore sind im Gehirn oder Hirnstamm lokalisiert, die restlichen 5-10 % im Rückenmark bzw. den Spinalnerven [1, 5]. Das

Glioblastom mit fast 50 % macht den größten Anteil der malignen primären Hirntumore aus. Unter allen Hirntumoren ist das meist benigne Meningeom mit circa 37 % die am häufigsten vorkommende Entität [4].

Maligne Hirntumore weisen eine hohe Mortalität auf [1]. Bei einer weltweiten altersstandardisierten Inzidenz von 3,5 pro 100000 Einwohner und Jahr für beide Geschlechter liegt die Mortalität bei 2,8 pro 100000 Einwohner und Jahr [6]. Ein Grund hierfür ist häufig die Infiltration des Tumors in funktionell bedeutsame ZNS-Bereiche, welche eine komplette Resektion (R0) des Tumors unmöglich machen. Am Resektionsrand verbleibende Zellen begünstigen ein erneutes Tumorwachstum [7].

Die Anzahl an Krebsneuerkrankungen insgesamt in Deutschland beträgt laut Robert Koch-Institut (RKI) ca. 476000 Menschen pro Jahr [1]. An malignen Tumoren des Zentralen Nervensystems (ICD-10 C70-72) erkrankten im Jahr 2014 insgesamt 7040 Menschen, davon 3880 Männer und 3160 Frauen [1]. Dies entspricht einer altersstandardisierten Erkrankungsrate von 7,6 Männern pro 100000 Einwohner und Jahr und 5,4 Frauen pro 100000 Einwohner und Jahr in Deutschland. Im GLOBOCAN Project der International Agency for Cancer Research der WHO (IARC), welche für die Erfassung von Krebshäufigkeiten und Mortalitäten verantwortlich ist, liegt in einem weltweiten Vergleich die altersstandardisierte Inzidenz für Männer bei malignen ZNS-Tumoren (ICD-10 C70-72) bei 3,9 und für Frauen bei 3,1 pro 100000 Einwohner und Jahr [6]. Tabelle 1 zeigt die Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz im Vergleich zu den häufigsten Krebserkrankungen [3].

**Tabelle 1** *Epidemiologischer Überblick der 4 häufigsten malignen Tumorentitäten in Deutschland im Vergleich zu den malignen Hirntumoren aus 2018 [6].*

<b>Krebserkrankung</b>	<b>Inzidenz</b>	<b>Mortalität</b>	<b>5 Jahres Prävalenz</b>
<b>Prostatakarzinom</b>	62.641	15.839	233.272
<b>Mammakarzinom</b>	71.888	19.376	302.452
<b>Lungenkarzinom</b>	66.749	50.560	75.518
<b>Kolonkarzinom</b>	58.047	27.334	173.717
<b>Maligne Hirntumore</b>	<b>7.769</b>	<b>6.559</b>	<b>22.922</b>

Die meisten malignen Hirntumore entstehen sporadisch. Selten entstehen maligne Hirntumore auf Grundlage familiärer Phakomatosen wie der Neurofibromatose Typ 1 und 2, der Tuberösen Sklerose oder dem von Hippel-Lindau-Syndrom. Bei diesen genetischen Erkrankungen kommt es durch Mutationen zu Defekten spezifischer Chromosomenabschnitte. In der Folge kommt es häufig zur Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen [8].

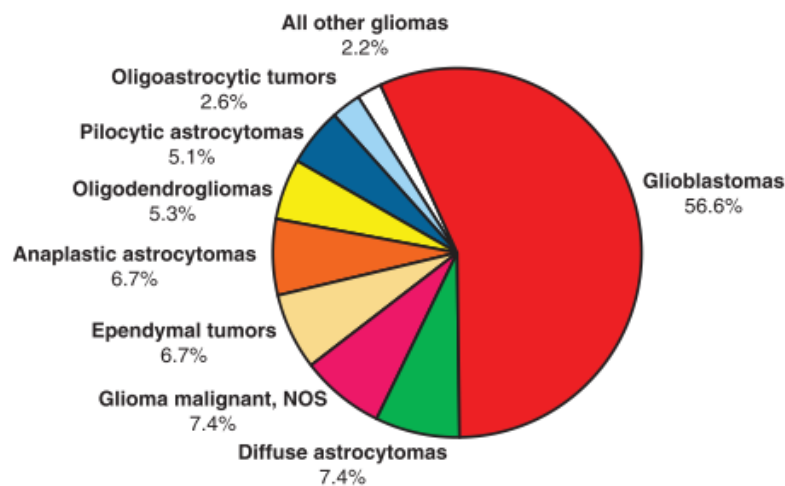
Ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung von Hirntumoren ist die therapeutische Schädelbestrahlung im Kindesalter. Das Gehirn befindet sich im Wachstum, wodurch unterschiedliche Hirnareale anfälliger gegenüber ionisierender Strahlung sind und mehr Mitoseprozesse gestört werden können als beim Erwachsenen. In einer israelischen Kohortenstudie konnte nachgewiesen werden, dass durch eine Kopfbestrahlung von 1,5 Gray (Gy) zur Behandlung einer Tinea capitis (Pilzerkrankung der behaarten Kopfhaut in der Kindheit), das Risiko für maligne Hirntumore und Meningeome nach einem medianen Follow-up von 40 Jahren zunahm. Das Risiko einer Tumorentstehung war dabei umso geringer, je älter das Kind zum Zeitpunkt der Bestrahlung war [9]. Bekannt ist auch, dass bei Krebsbehandlungen im Kindesalter das Zweitmalignomrisiko durch Hirnbestrahlung linear zur applizierten Dosis ansteigt [10, 11].

Inwiefern sich dagegen nicht-ionisierende Strahlung, beispielsweise hochfrequente Handystrahlung, auf das Gehirn auswirkt, ist nach wie vor nicht eindeutig geklärt und wird kontrovers diskutiert [11-13]. Die IARC stuft die Handystrahlung als möglicherweise kanzerogen ein [14].

### 1.1.2 Klassifikation und Histologie

In der revidierten 4. Edition der WHO-Klassifikation aus 2016 werden zwei große Entitäten der hirneigenen Tumore unterschieden: Tumore, die ihren Ursprung im neuroepithelialen Gewebe haben und Tumore, die aus meningealem oder mesenchymalen Gewebe entstehen. Die WHO definiert vier Malignitätsgrade, in welche die Tumoren eingeteilt werden können. WHO Grad I entspricht einem langsam wachsenden, benignen Tumor, während WHO Grad IV einem schnell wachsenden, malignen Tumor entspricht. Daneben werden als weitere Entitäten die Metastasen, Tumore der Sellaregion und Lymphome benannt. Die neuroepithelialen Tumore können aus Zellen unterschiedlichen Ursprungs entstehen, wodurch sie sich in neun

unterschiedliche Gruppen untergliedern lassen: Beispiele dafür sind die Astrozytome, Oligodendrogliome, Ependymome und das embryonale Medulloblastom, der häufigste maligne Hirntumor im Kindesalter [4, 15]. Das Glioblastom stellt die häufigste Entität unter den neuroepithelialen Tumoren im Erwachsenenalter dar (siehe Abbildung 2).



**Abbildung 2** Tortendiagramm aus dem CBTRUS Statistikreport zur Häufigkeitsverteilung der neuroepithelialen Hirntumore in den USA 2011-2015. Das Glioblastom macht mit 56,6 % den größten Anteil aus [4]. Das Recht zur Bildnutzung wurde erteilt von Oxford University Press.

Der Malignitätsgrad wird histologisch nach den St. Anne und Mayo Kriterien anhand von vier Eigenschaften beurteilt: Zelldichte, Mitoserate, vaskuläre Proliferation und Nekrosen [16]. Gefäßproliferationen und Nekrosen kommen regelhaft nur in WHO Grad IV Gliomen vor. In 92 % der WHO Grad III Gliome können vermehrte Mitosen nachgewiesen werden, welche in WHO Grad II Gliomen nicht nachweisbar sind. Diese histologische Einteilung ist von prognostischer Relevanz [17]. Das Tumorigradung nach rein histo-pathologischen Kriterien kann folgendermaßen aussehen (siehe Tabelle 2):

Tabelle 2 Klassifikation der Gliome nach WHO [15, 18, 19]

WHO Grad	Tumortyp (Beispiele)	Histologiekriterien
I	Pilozytisches Astrozytom	Geringe Zelldichte, fasereich, mikrozystisch, isomorphe Zellkerne mit wenig Mitosen
II	Niedrig-malignes Astrozytom Niedrig-malignes Oligodendrogliom Niedrig-malignes Ependymom	Moderate Zelldichte, wenig Atypien, sporadischer Kernpolymorphismus
III	Anaplastisches Astrozytom Anaplastisches Oligodendrogliom Anaplastisches Ependymom	Hohe Zelldichte, zunehmender Kernpolymorphismus, zunehmende Atypien und Mitosefiguren
IV	Glioblastoma multiforme	Hohe Zelldichte, zahlreiche Mitosefiguren (hoher Ki67 Index), Gefäßproliferationen, Nekroscareale

WHO grades of select CNS tumours			
<b>Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours</b>			
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	II	Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	I
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	III	Papillary glioneuronal tumour	I
Glioblastoma, IDH-wildtype	IV	Rosette-forming glioneuronal tumour	I
Glioblastoma, IDH-mutant	IV	Central neurocytoma	I
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	IV	Extraventricular neurocytoma	II
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	II	Cerebellar liponeurocytoma	II
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	III		
		<b>Tumours of the pineal region</b>	
<b>Other astrocytic tumours</b>		Pineocytoma	I
Pilocytic astrocytoma	I	Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	II or III
Subependymal giant cell astrocytoma	I	Pineoblastoma	IV
Pleomorphic xanthoastrocytoma	II	Papillary tumour of the pineal region	II or III
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	III		
<b>Ependymal tumours</b>		<b>Embryonal tumours</b>	
Subependymoma	I	Medulloblastoma (all subtypes)	IV
Myxopapillary ependymoma	I	Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	IV
Ependymoma	II	Medulloepithelioma	IV
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive	II or III	CNS embryonal tumour, NOS	IV
Anaplastic ependymoma	III	Atypical teratoid/rhabdoid tumour	IV
		CNS embryonal tumour with rhabdoid features	IV
<b>Other gliomas</b>		<b>Tumours of the cranial and paraspinous nerves</b>	
Angiocentric glioma	I	Schwannoma	I
Chordoid glioma of third ventricle	II	Neurofibroma	I
		Perineurioma	I
<b>Choroid plexus tumours</b>		Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)	II, III or IV
Choroid plexus papilloma	I		
Atypical choroid plexus papilloma	II	<b>Meningiomas</b>	
Choroid plexus carcinoma	III	Meningioma	I
		Atypical meningioma	II
<b>Neuronal and mixed neuronal-glioma tumours</b>		Anaplastic (malignant) meningioma	III
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	I	<b>Mesenchymal, non-meningothelial tumours</b>	
Gangliocytoma	I	Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma	I, II or III
Ganglioglioma	I	Haemangioblastoma	I
Anaplastic ganglioglioma	III		
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	I	<b>Tumours of the sellar region</b>	
		Craniopharyngioma	I
		Granular cell tumour	I
		Pituicytoma	I
		Spindle cell oncocytoma	I

Abbildung 3 Auflistung der relevanten Tumorentitäten und ihr WHO Grad, unter anderem durch Einbezug von molekularpathologischen Merkmalen [19]. Das Recht zur Bildnutzung wurde erteilt von Springer Nature.

Seit der vierten Revision der WHO Klassifikation im Jahr 2016 werden neben dem histologischen Grading vermehrt molekularbiologische und genetische Merkmale bei der Klassifikation der verschiedenen Tumorentitäten (Auswahl häufiger ZNS-Tumoren Abbildung 3) berücksichtigt. Für Gliome sind vor allem vier genetische Parameter relevant: der Mutationsstatus der Isocitrat-Dehydrogenase (IDH) 1/2, der Loss of Heterozygosity (LOH) der Chromosomenabschnitte 1p19q (sogenannte Codeletion), Mutationen im ATRX-Gen ( $\alpha$ -Thalassämie-Geistige-Retardierungs-Syndrom) und der

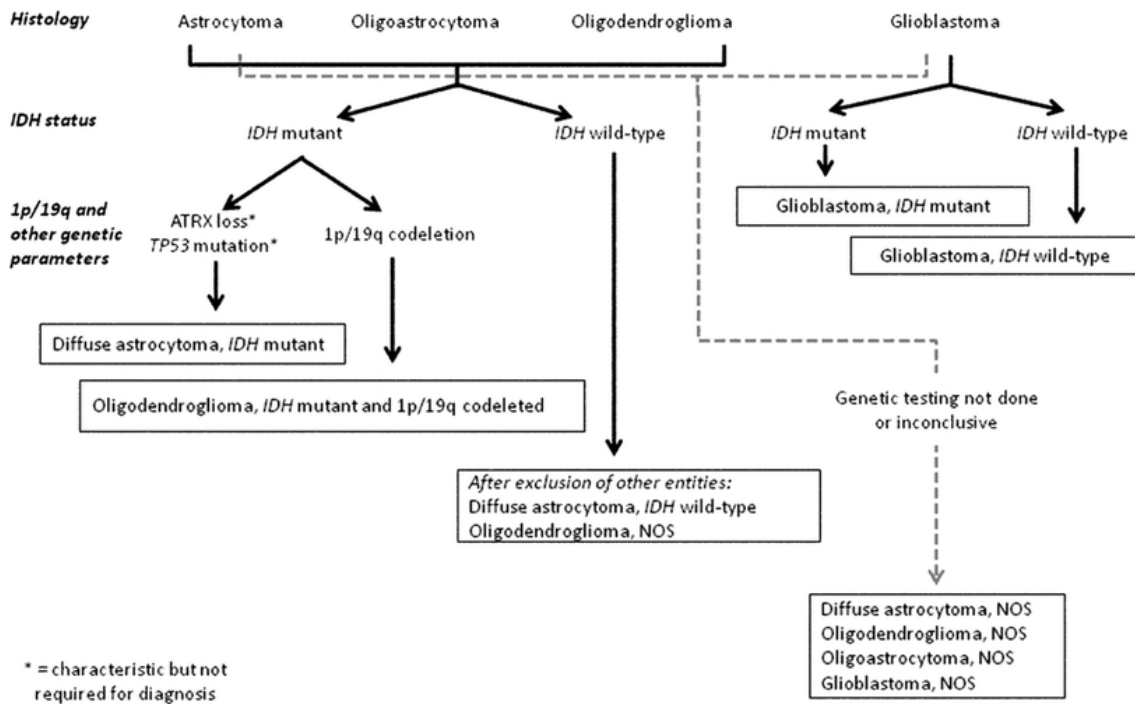
Methylierungsstatus des MGMT-Promotors (O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase).

Die IDH ist ein Enzym des Citratzyklus der Zellatmung, welches die Abspaltung von Kohlendioxid von Isocitrat zu  $\alpha$ -Ketoglutarat in den Mitochondrien und im Zytoplasma katalysiert. Dabei kommt es zu einer Regeneration des NADP zu NADPH [20]. IDH-Mutationen sind prognostisch günstig, da diese Tumore eine höhere Chemosensibilität aufweisen als Tumore mit Wildtyp-IDH [21-23]. Selten gibt es Gliome mit IDH-Wildtyp, welche nach rein histologischen Kriterien als low-grade Gliome klassifiziert würden. Ihr aggressives biologisches Verhalten entspricht jedoch demjenigen von höhergradigen Gliomen (WHO Grad IV).

Durch Mutationen im ATRX-Gen kommt es zu einer Inaktivierung einer ADP-abhängigen DNS-Helikase. Diese Mutationen kommen meist in Kombination mit IDH 1/2-Mutationen und fast nie gemeinsam mit einer Codeletion 1p19q vor [19]. Dadurch kann molekulargenetisch ein Astrozytom von einem Oligodendrogliom abgegrenzt werden, denn der gleichzeitige Verlust des kurzen Armes des 1. Chromosoms und des langen Armes des 19. Chromosoms (Codeletion 1p19q) in Kombination mit einer IDH-Mutation ist spezifisch für Oligodendrogliome [19, 22]. Sie zeigen ein gutes Ansprechen auf eine Chemotherapie mit Procarbazin, CCNU und Vincristin (PCV-Schema) [24].

Die O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) ist ein Reparaturprotein im Zellkern, welches Alkylgruppen von der DNA entfernt und somit die Effekte von alkylierenden Zytostatika vermindert. Liegt eine Methylierung (Inaktivierung) des Promotors für die MGMT vor, führt dies zu einer höheren Empfindlichkeit gegenüber alkylierenden Chemotherapeutika, was prognostisch günstig ist [25-27].

Anhand des „molekularbiologischen Fingerabdrucks“ werden die Gliome neben einer histologischen Beurteilung neuerdings weiter differenziert und eingeteilt (siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4** Schaubild aus der aktuellen WHO Klassifikation von neuroepithelialen Tumoren aus 2016. Anhand ihres IDH-Status und ihrer genetischen Eigenschaften kann eine genauere Einteilung vorgenommen werden [19]. Das Recht zur Bildnutzung wurde erteilt von Springer Nature.

Die sorgfältige histologische Aufarbeitung und molekulare Charakterisierung des Tumorpräparats bestimmt am Ende die weiteren Therapieschritte. Nicht bei jeder Tumorart ist nach einer totalen Resektion eine adjuvante Therapie indiziert und nicht jede Tumorart spricht gleich gut auf eine Radio- und/oder Chemotherapie an [28, 29].

### 1.1.3 Symptome

Die Symptome eines Hirntumors können vielfältig sein. Zum einen ist die Lokalisation entscheidend und zum anderen spielt die Wachstumsart (verdrängendes vs. infiltratives Wachstum) eine entscheidende Rolle [30, 31].

Häufigstes Symptom ist ein unspezifischer Kopfschmerz, welcher bei etwa der Hälfte der Betroffenen, in der Regel als Erstsymptom, eintritt [31, 32]. Der Kopfschmerz ist meist in den Morgenstunden am ausgeprägtesten und bessert sich im Laufe des Tages. Die Ursache hierfür ist eine Vasodilatation der Hirngefäße im Schlaf durch eine Hyperkapnie. Dies führt gemäß der Monro-Kellie-Doktrin zu einer Hirndruckerhöhung [31]. Symptome im Rahmen eines erhöhten Hirndrucks stellen

Benommenheit, Sehstörungen, Übelkeit, morgendliches Erbrechen und ein Papillenödem dar [31]. Im Allgemeinen sind Kopfschmerzen ein unspezifisches Symptom und können deshalb leicht fehlgedeutet werden. Bei zunehmender Intensität, plötzlichem Neuauftreten und einseitiger Lokalisation sollte eine weiterführende Abklärung hinsichtlich eines Hirntumors angestrebt werden.

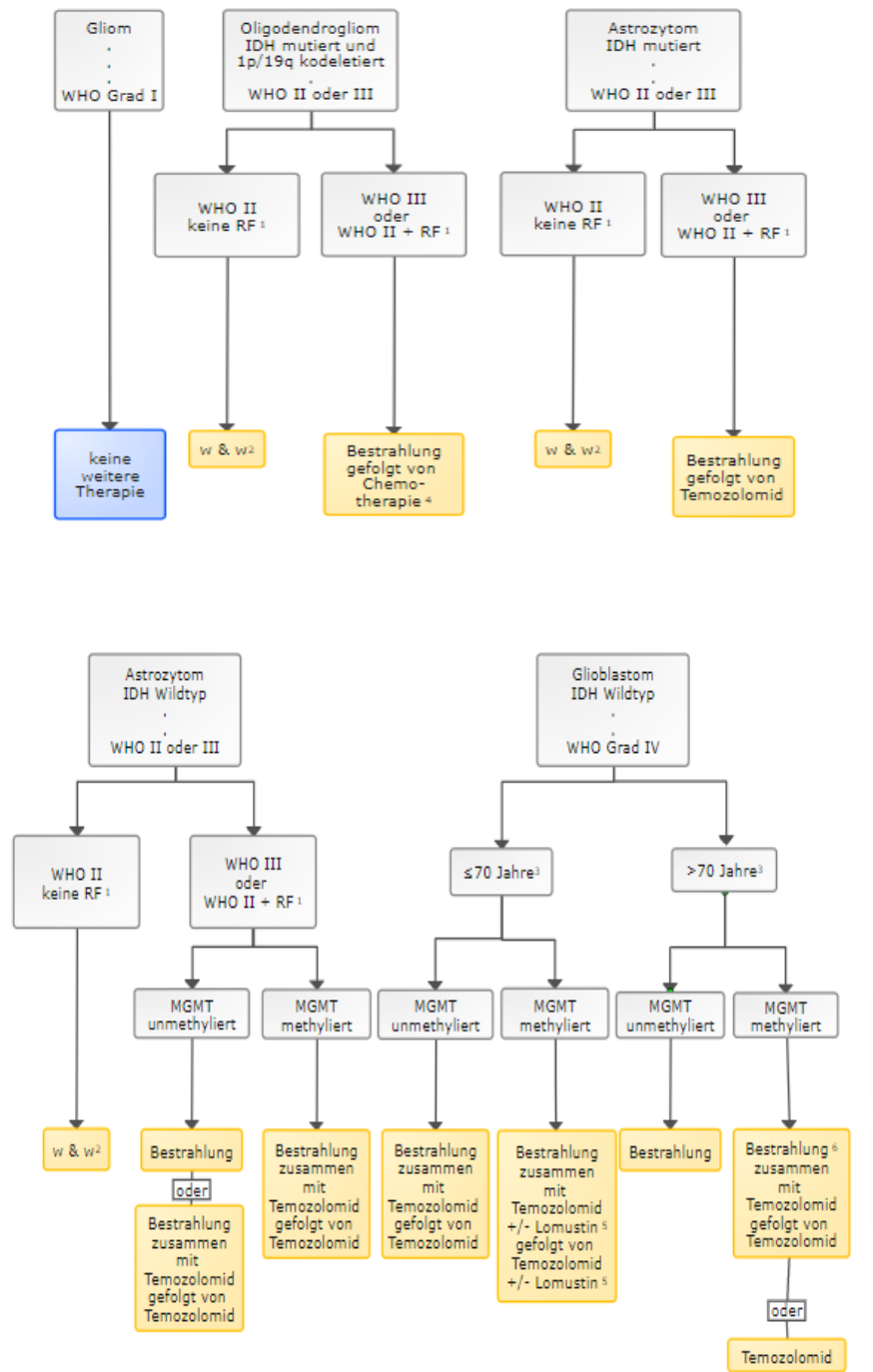
Krampfanfälle stellen bei 20–40 % der Patienten ein Erstsymptom dar [2]. In einer Analyse von Kerkhof et al. traten Krampfanfälle bei LGGs mit 60–85 % häufiger auf als bei Glioblastomen mit 30–60 % [33].

Bei beginnenden kognitiven Einschränkungen, wie beispielsweise Gedächtnisstörungen, Stimmungsschwankungen, Verhaltensänderungen und Affektlabilität, werden oftmals psychische Erkrankungen vermutet. Bei Erstmanifestation und zuvor unauffälliger psychiatrischer Anamnese sollte ein Tumorgeschehen stets ausgeschlossen werden [2]. Spezifische Symptomkomplexe können entstehen, wenn funktionell bedeutende Bereiche des Gehirns durch den Tumor infiltriert oder komprimiert werden. Entscheidend dafür ist die Lokalisation des Tumors. Wird beispielsweise der frontoparietale Gehirnbereich geschädigt, kann es zu motorischen wie auch sensiblen Ausfällen in Form von Hemiparesen und Parästhesien kommen. Temporale Läsionen dagegen gehen häufig mit einer erhöhten Krampfneigung einher. Pathologien in der hinteren Schädelgrube können Gangstörungen und Ataxie zur Folge haben [30, 31].

### 1.1.4 Therapiemöglichkeiten

Die Therapie von malignen Neubildungen im Gehirn stützt sich je nach Entität in aller Regel auf drei Säulen: Neurochirurgische Intervention in Form einer Zytoreduktion oder Diagnosesicherung durch Biopsie, chemotherapeutische Maßnahmen und die Strahlentherapie. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) empfiehlt dafür in ihren Leitlinien (Stand März 2019) unterschiedliche multimodale Therapiekonzepte je nach histologischem Ursprung des Tumors (siehe Abbildung 5).





**Abbildung 5** Auszug aus der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie (DGHO) zur Veranschaulichung multimodaler Therapiekonzepte. <sup>1</sup> RF – Risikofaktoren; <sup>2</sup> w&w – watch & wait (aktive Überwachung); <sup>3</sup> die kalendarische Altersangabe basiert auf Einschlusskriterien klinischer Studien. Sie dient der Orientierung, entscheidend sind biologisches Alter und Komorbidität [34]. Das Recht zur Bildnutzung wurde erteilt von der DGHO.

Die chirurgische Intervention dient der histologischen Aufarbeitung des Tumors und einer Minimierung der Tumormasse. Sie wird daher als primäre Therapieoption angesehen, sofern eine Resektabilität besteht. Lacroix et al. beschrieben schon 2001 in ihrer retrospektiven Behandlungsanalyse, dass sich eine Tumorminimierung durch eine Resektion von über 98 % der Zellmasse positiv auf die Überlebenszeit auswirkt (sogenannte Zytoreduktion) [7]. In neueren Studien von Sanai et al. und Grabowski et al. konnte gezeigt werden, dass der Umfang einer Glioblastomresektion einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (Overall Survival) hat [35, 36]. Brown et al. beschreiben in ihrer Metaanalyse aus 2016 einen Anstieg der 1- bzw. 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach MR-tomografischer Komplettresektion (gross total resection) von Glioblastomen um 61 % bzw. 19 % gegenüber einer subtotalen Resektion bzw. Biopsie [37]. Wichtig ist, dass die Funktionalität so wenig wie möglich durch eine Operation beeinträchtigt wird [31, 38]. Um vom Hirntumor nicht befallene Hirnstrukturen zu schonen, können heutzutage mehrere Verfahren zur Anwendung kommen. Bei der Neuronavigation werden präoperativ erstellte CT/MRT-Bilder mittels intraoperativ erstellter Navigationsdatensätze durch angebrachte Sensoren am Patienten synchronisiert, um Zielbereiche genauer ansteuern zu können [39]. Eine weitere Möglichkeit der intraoperativen Tumorlokalisierung ist die 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) gestützte Operation. Dies ist aus der Photodynamischen Therapie (PDT) von Hauttumoren bekannt [40]. Nach oraler Aufnahme einer 5-ALA-Lösung reichern sich fluoreszierende Metabolite des Porphyrinstoffwechsels ausschließlich in Tumorzellen an [41]. Das macht man sich bei den diffus wachsenden malignen Gliomen, welche ansonsten schlecht vom gesunden Gewebe abgrenzbar sind, intraoperativ zu Nutze, um mikrochirurgisch unter ultraviolettem Licht eine bestmögliche Tumorentfernung zu erzielen. Stummer et al. zeigten in ihrer randomisiert-kontrollierten (RCT) Studie, dass es unter 5-ALA zu mehr kompletten Resektionen kommt (65 % vs. 36 %) und sich dadurch das progressionsfreie Überleben bei Glioblastomen verbessert [42].

Bei einigen Hirntumoren, wie beispielsweise Meningeomen oder WHO Grad I Gliomen, ist ein kurativer Therapieansatz möglich. Bei höhergradigen hirneigenen Tumoren kommt es regelhaft zu Lokalrezidiven, da eine R0-Resektion aufgrund des infiltrativen Wachstumsverhaltens unmöglich ist [28, 37]. Beim Auftreten von Rezidiven bei low-grade Gliomen (LGG) spielt die maligne Transformation zu

anaplastischen Astrozytomen bzw. Glioblastomen eine entscheidende prognostische Rolle. Durch genetische Aberrationen (bspw. Mutationen des Tumorsuppressorgens p53 oder MDM2) kommt es zu einem weiteren Verlust der Zellintegrität [43]. Laws et al. berichten in ihrem Follow-up, dass bei 50 % der Rezidive niedrigmaligner Gliome eine Dedifferenzierung zu höhergradigen Gliomen stattgefunden hat [44].

Um die rezidivfreie Zeit und das mediane Überleben zu verlängern, wird ergänzend zur chirurgischen Intervention eine adjuvante Radiochemotherapie empfohlen [27, 45]. Durch die Kombination von Chemo- und Radiotherapie werden Tumorzellen gegenüber zytotoxischen Effekten sensibilisiert, sodass sich superadditive Effekte ergeben und sich dadurch die Wirksamkeit verbessert [28].

In der aktuellen Leitlinie der European Association of Neuro-Oncology (EANO) wird die frühzeitige Radiotherapie in Kombination mit einer Chemotherapie bei vielen Gliomen ab WHO Grad II von Beginn an empfohlen [29]. Die Therapie von WHO Grad II Tumoren ist abhängig vom Vorliegen folgender Risikofaktoren: Alter > 40 Jahre, neurologische Ausfälle, Krampfanfälle, Tumorgröße > 6cm, Überschreiten der Mittellinie, subtotale Resektion. Während bei den low-risk LGGs (WHO Grad II ohne Risikofaktoren) eine „watch and wait“ Strategie verfolgt werden kann, sollte sich bei high-risk LGGs (WHO Grad II mit Risikofaktoren) und WHO Grad III-IV nach der Resektion eine kombinierte Radiochemotherapie anschließen [29, 46]. Inwiefern sich eine postoperative Bestrahlung auf das progressionsfreie Überleben (PFS) auswirkt, wurde durch die Gruppe um van den Bent untersucht. In der EORTC-22845-Studie konnte eine Verbesserung des PFS von 3,4 auf 5,3 Jahre durch eine Radiotherapie nachgewiesen werden. Ein Gesamtüberlebensvorteil zeigte sich in dieser Studie jedoch nicht [25]. In einer weiteren Studie von Baumert et al. wurde kein signifikanter Unterschied im PFS zwischen adjuvanter Bestrahlung oder adjuvanter Chemotherapie bei high risk LGGs beschrieben [47]. Adjuvante Therapien können zum Verlust an Lebensqualität führen und müssen im Nutzen-Risiko-Verhältnis im Sinne des Patienten abgewogen werden [48].

Die molekularpathologische Differenzierung zwischen diffusem Astrozytom (IDH-Mutation) (WHO Grad II) und Oligodendrogliom (IDH-Mutation + 1q/19q Codeletion) (WHO Grad II) hilft Therapieentscheidungen genauer zu treffen [22, 29]. Buckner et al. zeigten 2016, dass eine kombinierte Radiochemotherapie mit PCV im Vergleich zu

einer alleinigen Radiotherapie bei teilresezierten LGGs das Gesamtüberleben signifikant verlängert (13,3 Jahre vs. 7,8 Jahre). In einer Subanalyse fiel auf, dass Oligodendrogliome besonders gut auf das PCV-Regime ansprachen [49]. Inwiefern Temozolomid bei LGGs die nebenwirkungsreichere PCV-Therapie ablösen kann, ist Gegenstand von Diskussionen [50, 51]. Aktuell läuft die CODEL-Studie (NCT00887146), die versucht diese Frage zu klären.

Die Therapie von anaplastischen Astrozytomen (WHO Grad III) umfasst eine kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid [29, 52]. Wick et al. konnten in der mehrarmigen NOA-4 Studie zeigen, dass es keinen Unterschied im PFS und im Gesamtüberleben (OS) zwischen einer alleinigen Strahlentherapie oder Chemotherapie gibt [23, 53]. In ihrer Langzeitanalyse von 2016 wurde dieses Ergebnis nochmals bestätigt. Beim Vergleich zweier Chemotherapiearme, PCV-Therapie vs. Temozolomid, konnte ein Vorteil der PCV-Therapie beim anaplastischen Oligodendrogliom mit 1p19q-Codeletion (WHO Grad III) festgestellt werden [53].

Beim Glioblastom (WHO Grad IV) ist das „Stupp Protokoll“ nach Resektion der heutige Standard zur Tumorkontrolle. Es wird Temozolomid simultan zur Bestrahlung und adjuvant im weiteren Verlauf verabreicht [29]. Nach der Tumorresektion schließt sich eine kombinierte Radiochemotherapie über 6 Wochen an. An 5 Tagen in der Woche werden pro Tag 2 Gy Strahlendosis bis zu einer Gesamtdosis von 54-60 Gy verabreicht und diese mit Temozolomid (Dosis 75mg/m<sup>2</sup>) an 7 Tagen kombiniert. Nach der Bestrahlung folgen weitere 6 Zyklen Chemotherapie [27, 29].

Das Ziel der Chemotherapie ist eine langfristige Tumorkontrolle. Regelmäßig wird die Chemotherapie in Kombination mit Bestrahlungen (RCT) bei Glioblastomen angewendet, wenn keine Kontraindikationen wie Schwangerschaft, Myelosuppression, Leber- und Niereninsuffizienz vorliegen.

Temozolomid ist eine Prodrug, die im Körper durch Hydrolyse und Spontanzerfall zu Methylhydrazin metabolisiert wird [54]. Dieses wirkt methylierend auf Basenbausteine der DNA und führt dadurch zur Störung der Genreplikation und somit zum Zelltod. Es gibt jedoch Tumorzellen bei denen durch Expression des MGMT (O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase)-Gens die Wirksamkeit von Temozolomid verringert ist. MGMTs sind Reparaturproteine, welche Methylierungen der DNA aufheben können [55].

Durch Stupp et al. konnte an 573 Patienten, randomisiert auf eine alleinige RT oder RCT, gezeigt werden, dass das mediane Überleben von 12,1 auf 14,6 Monate durch eine zusätzliche Gabe von Temozolomid (RCT) signifikant verbessert wurde und in einem 5-Jahres Follow-up eine signifikante Zunahme des Gesamtüberlebens durch Temozolomid erreicht wurde [26, 27]. In der NOA-8 Studie konnten Wick et al. zeigen, dass bei Patienten > 65 Jahre die alleinige Temozolomid-Gabe der alleinigen Radiotherapie nicht unterlegen ist. Dies spielt eine wichtige Rolle, da Glioblastom-Patienten zunehmend älter werden und eine zusätzliche Bestrahlung in Form einer Kombinationstherapie schlechter vertragen wird [56, 57].

Die Nebenwirkungen von Temozolomid werden als eher moderat eingestuft. Unter anderem gehören Müdigkeit, Obstipation und Kopfschmerzen dazu. Schwerwiegendere Nebenwirkungen sind Myelosuppression und Leberschäden.

Durch molekularpathologische Analysen konnte bei hochgradigen Gliomen die MGMT-Promotor-Methylierung zusätzlich zur IDH-Mutation als prognostischer Faktor identifiziert werden [23, 26, 27]. Stupp et al. konnten zeigen, dass Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor von einer kombinierten Therapie mit Temozolomid deutlich mehr profitierten als Patienten ohne MGMT-Methylierung [27]. Hegi et al. zeigten, dass eine Promotorinaktivierung durch Methylierung des MGMT-Gens zu einer Verbesserung des Effektes einer Therapie mit Temozolomid und damit der Überlebenszeit führen kann [58].

Bei insgesamt sehr schlechter Prognose ist der Bedarf an besseren Therapien gerade bei WHO Grad IV Gliomen sehr hoch. In der aktuellen CeTeG/NOA-9 Studie wurde bei MGMT-methylierten Glioblastomen eine Kombination aus Bestrahlung und Temozolomid mit einem neuen Therapieschema aus Temozolomid, Bestrahlung und Lomustin verglichen. Das mediane Gesamtüberleben nimmt signifikant von 31,4 Monaten auf 48,1 Monate zu [59].

Große Hoffnungen wurden in den monoklonalen Antikörper und Angiogenesehemmer Bevacizumab gesetzt. Das PFS konnte unter Bevacizumab signifikant verbessert werden. Eine Lebenszeitverlängerung konnte jedoch bislang nicht festgestellt werden [60, 61]. Weitere Studienergebnisse mit Bevacizumab in Ergänzung zu anderen Therapieregimen sind ausstehend.

## 1.2 Bestrahlung von Hirntumoren

### 1.2.1 Grundlagen zur Strahlentherapie

Die Strahlentherapie stellt eine feste Größe in multimodalen Therapiekonzepten dar. In Tumorkonferenzen wird gemeinsam mit Neurochirurgen und Internisten ein Therapieplan erarbeitet, welcher die bestmögliche Versorgung des Patienten gewährleisten soll. Die Ergänzung der chirurgischen Intervention durch eine Bestrahlung kann die Zellzahl eines Glioblastoms weiter reduzieren, mit dem Ergebnis einer möglichen Verdoppelung der medianen Überlebenszeit [45]. Ziel einer Bestrahlung ist es, den Tumor einer möglichst hohen Strahlendosis, üblicherweise 60–65 Gray (Gy), auszusetzen, sowie das gesunde Gewebe im Bestrahlungsumkreis des Tumors zu schonen und etwaige Bestrahlungskomplikationen durch zu hohe Energiedosen im gesunden Gewebe so gering wie möglich zu halten [27, 62]. Dies geschieht durch eine Limitierung der Gesamtdosis und Begrenzung des Strahlenfelds auf potentiell befallene Gebiete. Zusätzlich sollte durch Fraktionierung die Dosis auf maximal 2 Gy pro Tag beschränkt werden [63]. Lawrence et al. beschrieben beginnende Nekrosen im Mittel nach 1–2 Jahren bei 5 % aller Tumoren ab einer Dosis von 72 Gy (in Form von 2 Gy pro Fraktion appliziert) und 10 % Zellnekrosen ab einer Dosis von 90 Gy (ebenfalls in Form von 2 Gy pro Fraktion). Es gilt gleichzeitig jedoch eine Unterdosierung im Tumor zu vermeiden und die Dosisinhomogenität im Tumorgebiet zu wahren, da sonst am Ende der Bestrahlung ein erhöhtes Rezidivrisiko durch verbleibende maligne Zellen besteht [64].

Heutzutage werden in aller Regel Photonen (elektromagnetische Strahlung) mit Energien im Megaelektronenvolt-Bereich bis zu 20 MeV angewendet; der Schwerpunkt des Energiespektrums liegt zwischen 1 und 10 MeV. Photonen bzw. „Lichtquanten“ tragen die kleinstmögliche Energiemenge einer elektromagnetischen Strahlung. Sie haben keine Ruhemasse und die Energie eines Photons ist direkt abhängig von seiner Frequenz. Je höher die Frequenz, desto höher ist die Energie der Photonen [65]. Die Energie der Photonen spielt eine wichtige Rolle bei der Tiefendosisverteilung in Geweben. Je energiereicher die Strahlung, desto leichter kann sie in tiefere Gewebeschichten vordringen [65]. Drei Effekte spielen für die Strahlenwirkung im

genannten Spektralbereich eine wichtige Rolle: Photoeffekt, Compton- und Paarbildungseffekt. Der Photoeffekt ist eher im niedrigeren Energiebereich wichtig. Er und der Compton-Effekt haben zur Folge, dass durch das Auftreffen der Photonen auf Materie (in diesem Fall Zellen/Zellbestandteile und ihre Moleküle) direkt Sekundärelektronen freigesetzt werden. Diese Sekundärelektronen bewegen sich überwiegend entlang der Ausbreitungsrichtung des ursprünglichen Photons. Dort deponieren sie Energie entlang ihres Weges, indem sie Gewebemoleküle ionisieren. Ist so viel Energie absorbiert, dass keine Ionisation mehr stattfinden kann, ist die Bewegung des Sekundärelektrons gestoppt [65].

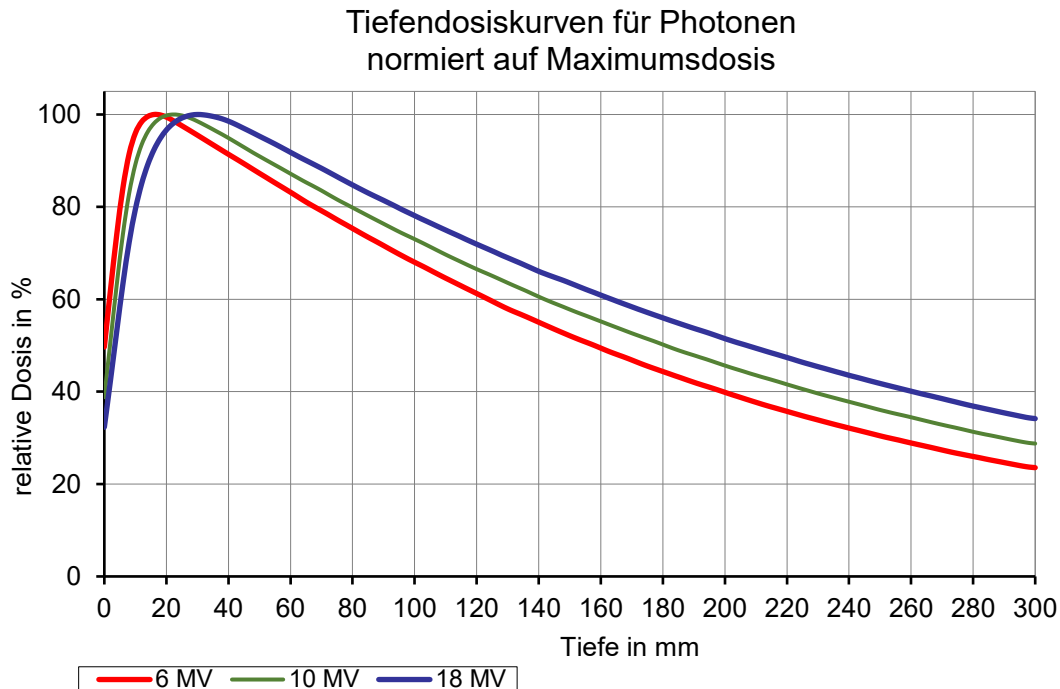
Es gibt jedoch auch Prozesse, die hochenergetische Photonen mit Energien unterhalb der ursprünglich eingestrahlt Photonenenergie produzieren. Die entstandenen Photonen haben deutlich größere Reichweiten als die Sekundärelektronen. Beim Compton-Effekt entstehen inelastisch gestreute Photonen. Beim Paarbildungseffekt entstehen zunächst Paare aus Elektronen und Positronen. Die Positronen werden beim Zusammenstoß mit Elektronen vernichtet und erzeugen dabei jeweils ein Paar von Photonen mit einer Energie von etwa 0,5 MeV.

Betrachtet man die Energie ( $dE$ ), die in einem Massenelement ( $dm$ ) deponiert wird, ist die Energiedosis ( $D$ ) folgendermaßen definiert:

$$D = \frac{dE}{dm} \quad [D] = 1 \frac{J}{kg} = 1 Gy = 1 Gray$$

Die Energieübertragung von der Primärstrahlung auf Sekundärelektronen führt zum Aufbaueffekt [65, 66]. Dieser beschreibt, dass beim Eindringen der Strahlung ins Gewebe die Energiedosis zunächst ansteigt, ihr Maximum also erst wenige Millimeter tiefer erreicht und danach bei zunehmender Gewebetiefe abnimmt. Das Dosismaximum einige Millimeter unter der Hautoberfläche entsteht dadurch, dass es direkt unter der Oberfläche erst wenige Sekundärelektronen gibt und ihre Anzahl mit zunehmender Tiefe zunimmt und damit die deponierte Energie. Andererseits verlieren die Sekundärelektronen Bewegungsenergie und erreichen ihre maximale Reichweite. Es gilt: je höher die Photonenenergie gewählt wird, desto mehr wird die Haut geschont und

desto tiefer liegt das Maximum der Energiedosis. Anhand der Tiefendosiskurven in Abbildung 6 lässt sich dies veranschaulichen.



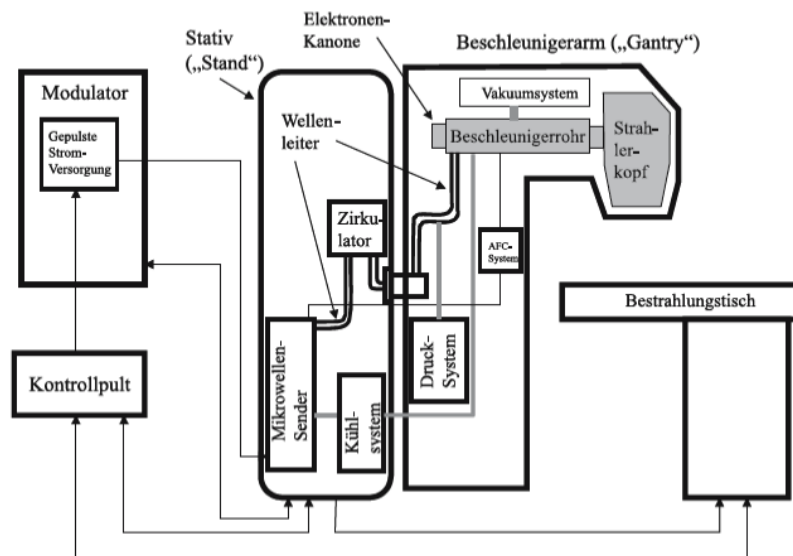
**Abbildung 6** Beispiel von Tiefendosiskurven für eine Feldgröße von 10cm x 10cm für unterschiedliche Photonenenergien mit freundlicher Genehmigung der Klinik für Strahlentherapie Würzburg. Angegeben ist die jeweilige effektive Erzeugungsspannung bei einem Abstand der Strahlenquelle von 100cm zum bestrahlten Objekt. Man beachte den im Text erwähnten Aufbaueffekt (Dosismaximum wenige Millimeter unter der Oberfläche)

Als Folge der Energiedeposition im Gewebe und der damit verbundenen Ionisation treten zum einen direkte Schädigungen der DNA in Form von Basenmodifikationen, Basenverlusten und DNA-Strangbrüchen auf, zum anderen werden die DNA, Zellstrukturen, Membranen und Proteine durch die Ionisation und der in der Folge entstehenden Sauerstoffradikale indirekt geschädigt [67].



## 1.2.2 Aufbau eines Bestrahlungsgerätes

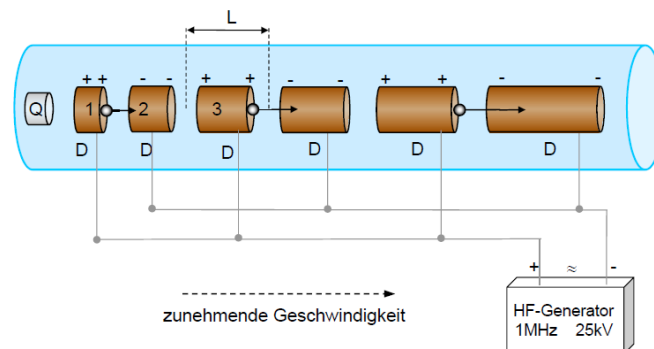
Ein Bestrahlungsgerät besteht aus einem Stativ (Stand), einem Bestrahlungsarm (Gantry) und einem Bestrahlungstisch (Couch) (siehe Abbildung 7).



**Abbildung 7** Vereinfachte Abbildung des Aufbaus eines Bestrahlungsgerätes aus Stand, Gantry und Couch. Im Stand sitzt die Energiequelle, die wichtig für die Elektronenbeschleunigung ist. Die Gantry ist ein beweglicher Arm, welcher um  $360^\circ$  um den Patienten rotiert werden kann. In ihr steckt die Technik zur Elektronenaussendung, Beschleunigung, Umlenkung durch einen  $270^\circ$  Umlenkmagneten und Photonenerzeugung durch Auftreffen auf einer Wolframplatte. Couch ist der Patiententisch, welcher ebenfalls in seiner Position variiert werden kann [68]. Das Recht zur Bildnutzung wurde erteilt von Springer Nature.

Zur Bestrahlung von Tumoren werden sogenannte Linearbeschleuniger benutzt (LINAC = linear accelerator). Linearbeschleuniger sind Teilchenbeschleuniger. In diesen werden Elektronen, die durch Glühdrahtemission (Kathode) freigesetzt werden, in einer Vakuumröhre nahezu auf Lichtgeschwindigkeit beschleunigt. Dieser Teil befindet sich in der Gantry. Die effektive Beschleunigungsspannung beträgt dabei meist zwischen 5 und 20 Megavolt (MV). Früher versuchte man die Elektronen durch Gleichstrom zwischen der Kathode und Anode zu beschleunigen [69]. Es konnten jedoch nur geringe Beschleunigungsspannungen oder geringe Ströme erreicht werden, da ab einer gewissen angelegten Spannung ein Lichtbogen mit Verbrennungsgefahr entstehen kann [70]. Um größere Beschleunigungen einer ausreichenden Zahl von Elektronen zu erzielen, erfand man das Prinzip der Wanderwellen- und der Wechsellspannungsbeschleunigung [69-71].

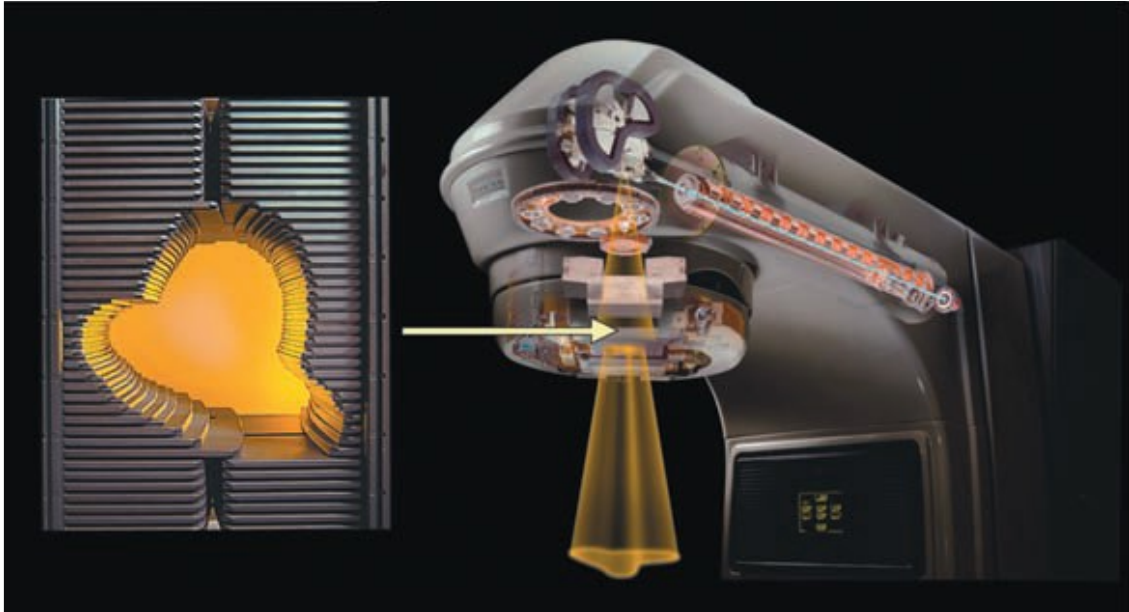
Dabei werden die Elektronen durch mehrfaches Durchlaufen kleinerer Spannungsgefälle beschleunigt. Die Spannungsgefälle werden durch Mikrowellen erzeugt. Heute wird ein Magnetron oder Klystron als Mikrowellensender verwendet [72]. Das Prinzip ist in Abbildung 8 vereinfacht dargestellt. Die Elektronen verlassen ihre Emissionsquelle und durchlaufen sogenannte Driftröhren. Diese erlangen durch einen HF-Generator abwechselnd ein negatives oder positives Potential. In den Spaltbereichen zwischen den Driftröhren werden die Elektronen nach und nach durch die angelegte Spannung und das erzeugte elektrische Wechselfeld (Beschleunigung vom Minus-Pol zum Plus-Pol) beschleunigt, während innerhalb der Driftröhren durch den Faraday-Effekt kein elektrisches Feld auf die Elektronen wirken kann und sie diese Wegstrecke mit konstanter Geschwindigkeit zurücklegen. Die Längen der Driftröhren sind abhängig von der zunehmenden Flugstrecke und der zunehmenden Geschwindigkeit der Elektronen.



**Abbildung 8** Exemplarische Darstellung eines Driftröhrenbeschleunigers mit der anliegenden Wechselspannung und der zunehmenden Länge der Driftröhren bei zunehmender Teilchenbeschleunigung. Zwischen den Driftröhren führt die Wechselspannung durch den Aufbau eines magnetischen Feldes zur Beschleunigung der Elektronen. [73]. Das Recht zur Bildnutzung wurde erteilt von Springer Nature.

Die beschleunigten Elektronen werden durch Umlenkmagnete (bending magnet) auf wassergekühlte Metallplatten (Wolframplatten) gelenkt und generieren durch ihr Auftreffen ein Feld ultraharter Röntgenbremsstrahlung (Photonen- bzw. Gammastrahlung) [74]. Dieses kann durch ein Blendensystem auf Körperregionen eingengt werden. Das Blendensystem besteht heutzutage aus Lamellenkollimatoren (engl. MLC = Multi Leaf Collimator), bei denen sich jeweils einzeln bewegliche Lamellenblätter gegenüberstehen (siehe Abbildung 9). Computergesteuerte MLCs

erlauben eine schnelle und formvariable Anpassung der Bestrahlungsfelder an die entsprechenden Zielvolumina. Der Teil der Strahlung, der auf die aus Wolfram hergestellten Blenden trifft, wird zu einem erheblichen Teil absorbiert, die durch die Öffnung fliegenden Photonen erreichen die Tumorregion [75].



**Abbildung 9** Varian Medical Systems© Bestrahlungsgerät mit Darstellung eines MLC (Multi Leaf Collimator)[76].  
Mit freundlicher Genehmigung von Varian Medical Systems.

Der MLC ist drehbar gelagert. Dabei wird die Drehachse des Blendensystems als Zentralstrahl bezeichnet. Der Bestrahlungsarm lässt sich in einer Achse um den Patienten bewegen. Das Isozentrum beschreibt den Punkt, in dem sich alle Zentralstrahlen der unterschiedlichen Bestrahlungsfelder treffen [74]. Bei isozentrischen Bestrahlungen ist der Patient so positioniert, dass das Isozentrum zentral im Tumor liegt. Diesen Punkt im Körper des Patienten nennt man Zielpunkt.

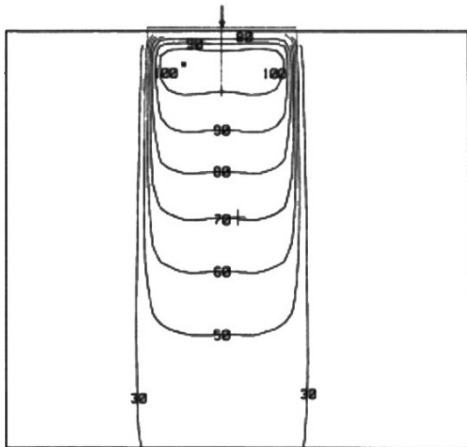
### 1.2.3 Die Bestrahlungsplanung

Jede Bestrahlungsplanung beginnt mit der Definition unterschiedlicher Volumina anhand von patientenspezifischen Computertomographie (CT)- und Magnetresonanztomographie (MRT)-Bildern. Grundsätzlich werden onkologische Volumina von strahlentherapeutisch relevanten Volumina unterschieden. Im ICRU Report 83 werden folgende Volumina definiert [77]: Das erkennbare, sichtbare Tumervolumen (Gross Tumor Volume: GTV) beschreibt den gesicherten Tumorbulk, operativ gesichert oder makroskopisch sichtbar in einer 3D-Bilddiagnostik (MR-tomografische KM-affiner Tumor). Das Klinische Zielvolumen (Clinica Target Volume: CTV) schließt das GTV ein und ergänzt es durch die therapeutisch relevanten potenziellen Ausbreitungsgebiete von Tumorzellen. Beispielsweise sind Infiltrationen und mikroskopischer Befall von Gefäß- und Lymphabflusswegen durch die Bildgebung nicht direkt nachweisbar. Das Planungszielvolumen (Planning Target Volume: PTV) stellt ein physikalisches Zielvolumen dar, welches das CTV um einen Sicherheitssaum ergänzt. Dieser soll beispielsweise Lageverschiebungen durch Atmung, Gewichtsabnahmen, unterschiedliche Füllung von Hohlorganen sowie Unsicherheiten bei der Repositionierung des Patienten und Bewegungen während der Bestrahlung einbeziehen. Das behandelte Volumen (treated volume: TV) beinhaltet das durch eine für die Tumorbehandlung relevante Mindestdosis erfasste Volumen.

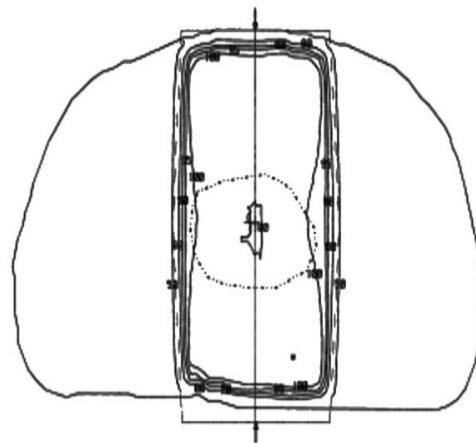
Zur Beurteilung von Dosisverteilungen benutzt man Isodosen. Eine Isodose beschreibt den Bereich, in dem überall die gleiche Energiedosis appliziert wird. Diese Isodosen können mittels Bestrahlungsplanungsprogrammen visualisiert werden. In Schnitten durch den Patienten stellen sie sich als Linie dar [65]. Laut ICRU Report 50 sollte idealerweise kein Teil des PTV weniger als mindestens 95 % der Nenndosis erhalten und die PTV-Dosis sollte auf 107 % der Nenndosis begrenzt sein [78]. Der Idealfall wäre also eine komplette Umschreibung des PTV durch die 95 % Isodose.

### 1.2.4 Bestrahlungstechniken

In den Anfängen der Strahlentherapie von Tumoren wurden Bestrahlungsfelder mit einer statischen Blendenform für den Strahlungsausstritt (Bleigussform am Kollimator) auf ein Isozentrum einer Tumorregion gerichtet. Ein einzelnes Stehfeld hat eine inhomogene Dosisverteilung durch einen longitudinalen Dosisabfall im Zielvolumen zur Folge (siehe Abbildung 10). Damit eine homogene Dosis im Zielvolumen erzielt werden kann, wurde in den frühen Zeiten der Strahlentherapie ein direkt gegenüberliegendes Strahlenfeld, ein sogenanntes Gegenfeld, erzeugt (siehe Abbildung 11). Die Form dieser Felder wurde durch Röntgenaufnahmen festgelegt, die in Strahlrichtung angelegt wurden.



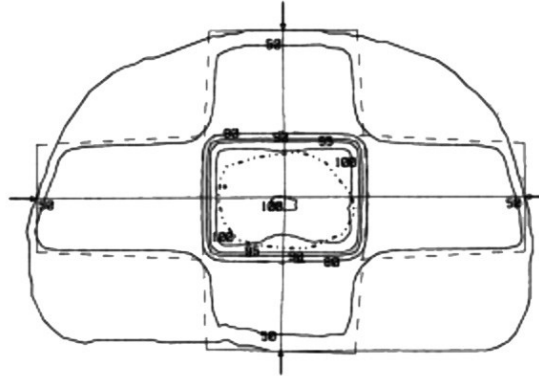
**Abbildung 10** Skizze des Dosisabfall eines einzelnen Stehfeldes [79]. Dosisangaben in Gy. Das Recht zur Bildnutzung wurde erteilt von Springer Nature.



**Abbildung 11** Skizze einer 2 Feld Bestrahlung: Ergänzung durch ein gleich gewichtetes Gegenfeld. Zu sehen ist ein breiter Strahlenkorridor mit Einbeziehung von viel gesundem Gewebe vor und hinter dem Zielvolumen [79]. Das Recht zur Bildnutzung wurde erteilt von Springer Nature.

Der Nachteil dieser Technik ist jedoch, dass das angrenzende Gewebe mit einer unerwünscht hohen Dosis, so hoch wie im Zielvolumen oder höher, belastet wird. So wird nicht nur malignes Gewebe, sondern auch gesundes Gewebe geschädigt. Durch Erweiterung der zwei Stehfelder, um zwei weitere senkrecht angeordnete Bestrahlungsfelder (4-Felder-Box mit  $0^\circ$ ,  $90^\circ$ ,  $180^\circ$ ,  $270^\circ$ ) kann erreicht werden, dass in den Überlappungszonen im Tumorgebiet höhere Dosen appliziert werden als außerhalb

der Überlappungszonen (siehe Abbildung 12). Dadurch wird das umliegende Gewebe geschont [80].

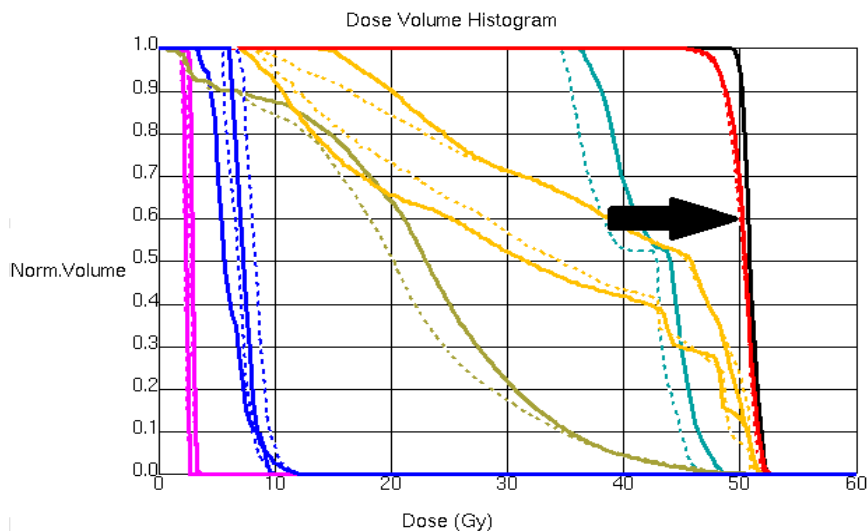


**Abbildung 12** Mehrfeldertechnik mit steilem Dosisabfall an den Seiten. Rechteckform passt das Zielvolumen ein, an den Seiten wird das gesunde Gewebe geschont. Homogene Dosisverteilung innerhalb des Zielvolumens [79]. Das Recht zur Bildnutzung wurde erteilt von Springer Nature.

Um eine Dosisinhomogenität im Zielvolumen bei gleichzeitiger Risikoorgan-Schonung zu gewährleisten, wurden immer komplexere Mehrfelder-Techniken entwickelt.

Mit Entwicklung der 3D-konformen Bestrahlungsplanung (3D-CRT), die im Zuge der Einführung von CT- und MRT-Geräten stattfand, wurde in den 80iger Jahren eine dreidimensionale Erfassung der Zielvolumina und der Risikostrukturen möglich [80]. Durch CT-Schichtfolgen und Computerunterstützung konnten Dosisverteilungen berechnet und dargestellt werden. Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) ermöglichen eine bessere Beurteilung von Dosisverteilungen in Bezug auf PTV und Risikoorgane (OAR). Sie werden genutzt, um eine bessere Einschätzung der Strahlenwirkung bzw. Strahlennebenwirkung zu erlangen. Die Darstellung des Dosis-Volumen-Histogramms erfolgt in aller Regel in kumulativer Form. Das kumulative DVH stellt das prozentuale Volumen einer konturierten Struktur auf der y-Achse dar, welches eine Dosis größer oder gleich der auf der x-Achse dargestellten Dosis erhält. In Abbildung 13 wird die Dosis in Gy angegeben. Das Volumen kann entweder in absoluten Werten oder relativen Werten angegeben werden. Das relative Volumen dazu wird auf der y-Achse in Abbildung 13 aufgetragen [81]. Anhand dieser Darstellungsform ist ersichtlich, wie homogen ein mögliches Zielvolumen (hier beispielsweise rote Linie mit schwarzem Pfeil) bestrahlt wird und wie hoch die Dosis unterschiedlicher Risikoorgane

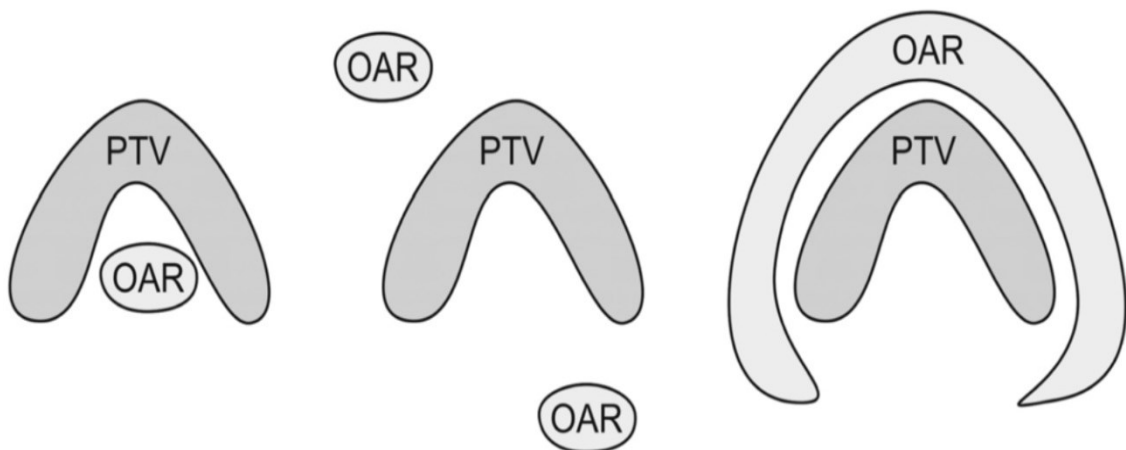
(beispielsweise rosa Linien für beide Augenlinsen) ausfällt. Je steiler der Verlauf einer Dosis-Volumen-Kurve ist, desto homogener ist die Strahlendosis im entsprechenden Volumen. Überdosierungen bzw. Unterdosierungen eines PTV zeigen sich durch flach verlaufende Kurvenstücke am rechten unteren bzw. linken oberen Ende einer Kurve.



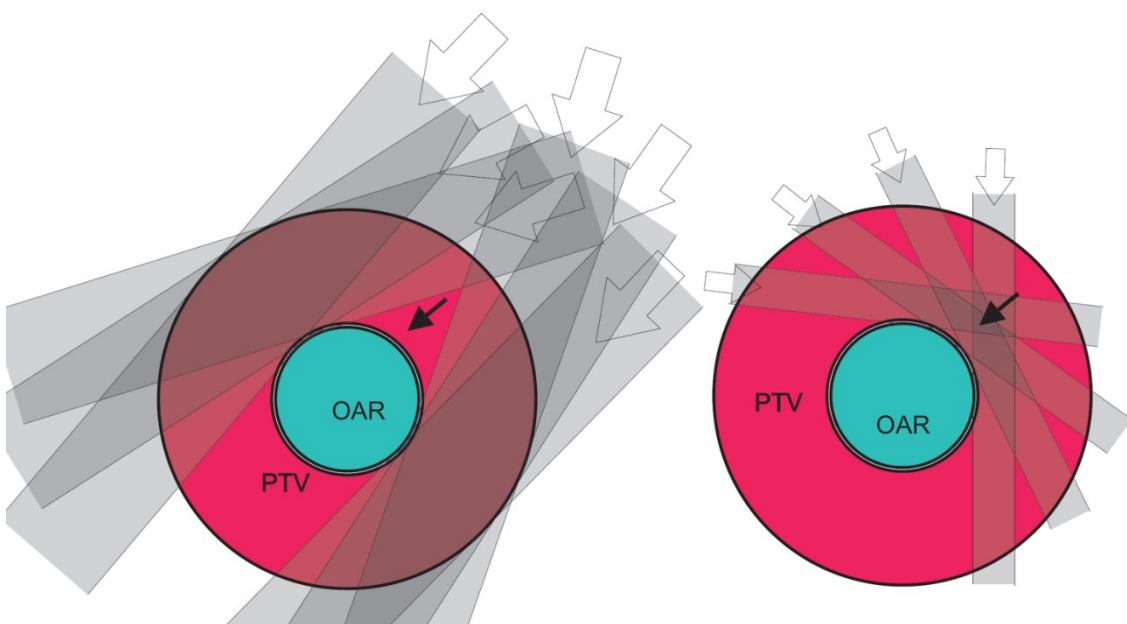
**Abbildung 13** Beispiel eines Dosis-Volumen-Histogramm. Rot PTV mit sehr homogener Dosisverteilung. Gelb OAR mit sehr inhomogener Dosisverteilung. Eigener Entwurf mit Pinnacle 3<sup>®</sup> v9.2 von Philips.

In der konventionellen konformalen Bestrahlung mit Photonen wird mit homogenen Feldern bestrahlt. Die Einstrahlrichtung, die Feldform, die Feldgewichtung sowie ihre Photonenenergie werden variiert. Das Ergebnis sind nahezu konvex geformte TVs, welche eine Therapie unter Schonung von schwierig gelegenen Risikoorganen, zum Beispiel in Einbuchtungen eines Zielvolumens, unmöglich machen.

Die 3D-CRT hat also ihre Schwächen im Bestrahlen von komplexeren Strukturen unter Schonung von Risikoorganen, die in unmittelbarer Nähe zum PTV liegen oder vom Zielvolumen sogar eingeschlossen werden. Von Bratengeier et al. werden 3 Lagetypen eines Risikoorgans beschrieben (siehe Abbildung 14) [82].



**Abbildung 14** 3 Typen der PTV-OAR Topologie: Type I: PTV umschließt OAR; Type II: OARs liegen nahe um das PTV herum; Type III: OAR umschließt PTV Volumen [82]. Der Entwurf wurde freundlicherweise von K. Bratengeier zur Verfügung gestellt.



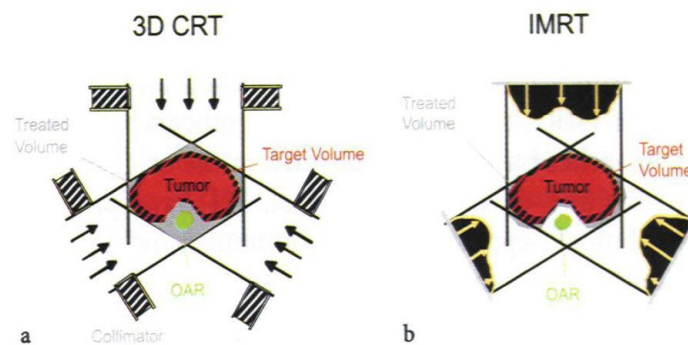
**Abbildung 15** Skizzierte Darstellung einer Bestrahlung der TYPE I Topologie: das PTV umgibt ein OAR. Durch Grenzen der Bestrahlung entstehen Dosisunterbrechungen in Risikoorgan-Nähe (linkes Beispiel). Spezielle Feldkonstellationen können solche unterdosierten Gebiete aufsättigen (rechtes Beispiel schwarzer Pfeil). Der Entwurf wurde freundlicherweise von K. Bratengeier zur Verfügung gestellt.

Eine komplexe PTV-OAR Topologie wie bei Type I erfordert häufig eine Blockung von zu bestrahlenden Tumoranteilen zu Gunsten des Risikoorgans (siehe Abbildung 15 links). Ansonsten treten unerlaubt hohe Dosen im Bereich des Risikoorgans auf.



Einfach das OAR ausblendende Feldkonstellationen erzeugen nahe am OAR inhomogene Dosisverteilungen in Form von Unterdosierungen im PTV. Diese sollten unbedingt aufgrund des Rezidivrisikos vermieden werden. Deshalb bedurfte es einer Weiterentwicklung der Bestrahlungstechniken für komplexere Tumorstrukturen.

Eine Weiterentwicklung für solche Situationen stellt die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie dar (intensity modulated radiotherapy: IMRT). Die Grundlagen lieferte Brahme et al. 1982, als es ihm gelang, spezielle Strahlenfilterkonstruktionen zu entwickeln. Diese ließen es zu, die Fluenz, also die Anzahl pro Fläche durchströmender Teilchen, in OAR-nahen Gebieten anzuheben. Dieser Entwicklungsgedanke von Brahme wurde von Mohan und Bortfeld in Abbildung 16 schematisch dargestellt [83].

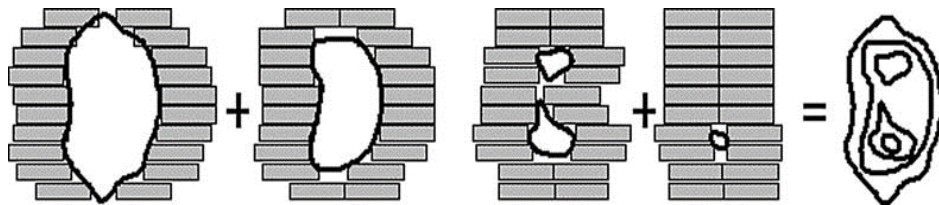


**Abbildung 16** Links die konventionelle 3D-CRT mit homogenen Bestrahlungsfeldern. Rechts eine IMRT Bestrahlung mit inhomogener Fluenzverteilung durch Segmentierung [83]. Das Recht zur Bildnutzung wurde erteilt von Springer Nature.

Bei vom PTV eingeschlossenen Risikoorganen lässt sich eine homogene Dosisverteilung im Zielvolumen nur mit einer inhomogenen Fluenzverteilung innerhalb eines Bestrahlungsfeldes durch Überlagerung mehrerer Teilfelder (Segmente) erreichen [84-86]. Multi Leaf Kollimatoren (MLC) können dieser Aufgabe durch ihre Formvariabilität gerecht werden (siehe Abschnitt 1.2.2).

Es wird bei der IMRT-Bestrahlung durch die Verschiebungen der Leafs möglich, zusätzlich zu den Feldgrenzen die Strahlungsintensität innerhalb des Feldes zu modulieren (siehe Abbildung 17) und so eine bessere Zielvolumen-Konformität der Dosisverteilung bei gleichzeitiger Schonung von Nachbarstrukturen zu erzielen [87].

Um die notwendigen Segmentformen zu finden, wird ein computerunterstützter Optimierungsprozess genutzt. Die Feldzahl und ihre Einstrahlrichtungen sind dabei Größen, die vorgegeben werden. Variiert werden Segmentformen und Segmentintensitäten. Das DVH einer vom Optimierer erzeugten Dosisverteilung wird mit einem DVH einer gewünschten Dosisverteilung (Vorgabe) verglichen und bewertet. Die quadratische Abweichung zur Vorgabe wird gewichtet und erhält einen Wert, den sogenannten objective value. Eine Summation aller gewichteten objective values stellt der **composite objective value (COV)** dar. Dieser Wert wird umso kleiner, je mehr es dem Optimierungsprogramm gelingt, die Vorgaben zu erfüllen. Der COV nähert sich dann dem Wert 0 an.



**Abbildung 17** Darstellung eines Kollimators mit unterschiedlichen Blendenpositionen. Durch Segmentierung Nachbildung des erzeugten Fluenzprofils und dadurch homogenere Dosisverteilung bei komplexerer Topologie [88]. Das Recht zur Bildnutzung wurde erteilt von Springer Nature.

Die gewünschte Fluenzverteilung kann bei Stehfeld-Techniken auf zwei Weisen erzeugt werden: erstens durch die Step & Shoot Technik, eine statische Methode und zweitens durch die Sliding-Window Technik, die dynamisch arbeitet. Bei der Sliding-Window Technik werden die Leafs während der Bestrahlung bewegt, bei der Step & Shoot Technik wird die Abgabe der Strahlung für die Neujustierung der Multi-Leafs kurz unterbrochen (siehe Abbildung 17). Das Ergebnis der Optimierung ist in beiden Fällen eine Dosisverteilung, die komplexen nicht-konvexen Zielvolumen-Strukturen folgen und nahegelegene Risikoorgane effizient schonen kann [76].

### 1.2.5 Nebenwirkungen und Komplikationen

Es wird grundsätzlich zwischen akuten und späten Strahlenschäden unterschieden. Die zeitliche Grenze liegt bei etwa 90 Tagen nach begonnener Bestrahlung [89]. Die Pathogenese einer akuten und einer chronischen Strahlenreaktion unterscheidet sich.

Von einer akuten Strahlenreaktion ist vor allem Gewebe betroffen, welches einem hohen Zellumsatz (turn-over) unterliegt (H(hierarchical)-Type Tissue). Beispiele für H-Type Gewebe sind die Schleimhäute und das Knochenmark, welche sowohl Stammzellen als auch sich differenzierende Zellen und ausdifferenzierte Zellen enthalten [90]. In diesen Geweben werden die Stammzellen durch die Strahleneinwirkung geschädigt, wodurch Störungen der Zellneubildung auftreten. Die aus den Stammzellen entwickelten ausdifferenzierten Zellen sind dagegen sehr strahlenresistent, da die mitotische Aktivität im Laufe der Differenzierung zum Erliegen gekommen ist. Die Akutreaktion ist also von der Lebensdauer der ausdifferenzierten Zellen abhängig, da durch die geschädigten Stammzellen kein Zellnachschub mehr stattfinden kann [91]. Es entsteht ein Ungleichgewicht zwischen Zellbildung und physiologischem Zellverlust, was zu einer Gewebehypoplasie führt. Das Ergebnis ist eine Abnahme der Schutzbarriere des Epithels, wodurch es zu sekundären Effekten, wie beispielsweise Infektionen und Wasserverlusten, kommt. Die Heilung dieser Epithelien geschieht jedoch vollständig (*Restitutio ad integrum*), wenn Stammzellen aus nicht bestrahlten Nachbarregionen einwandern, mitotisch aktiv werden und die Schutzbarriere so regenerieren [91, 92].

Chronische Strahlenfolgen betreffen F(flexible)-Type Gewebe (flexible tissue). Dabei handelt es sich um funktionell differenzierte Gewebe mit spezifischen Funktionen wie Leber, Niere und Herz. Die Pathogenese kann durch zwei Mechanismen erklärt werden: zum einen schädigt eine Bestrahlung das Gefäßendothel, was zu einer Unterversorgung des Parenchyms führt und zum anderen führt es zu einer Fibrozytenaktivierung, was Fibrosierungsprozesse fördert. Schlussendlich geht das Parenchymgewebe unter und wird durch Bindegewebe ersetzt. Ein Gradmesser für die Dosis-Wirkungsbeziehungen im Zusammenhang mit chronischen Strahleneinwirkungen ist die Neubildung von Teleangiektasien [93]. Diese Gefäßerweiterungen durch eine Strahleneinwirkung auf das Endothel stellen einen Indikator für chronische Strahlenfolgen dar und sind vor allem auf der Hautoberfläche sichtbar. Chronische Strahlenfolgen sind progressiv und irreversibel. Ist einmal die Toleranzschwelle des spezifischen Organs überschritten, kommt es zu irreversiblen Umbauprozessen mit funktionellen Verlusten.

Bei Bestrahlungen des Kopfes sind Abgeschlagenheit, verminderte Belastbarkeit und Merk- bzw. Konzentrationsstörungen typische akute Strahlenfolgen. Des Weiteren kann

es zu einem reversiblen Haarausfall kommen. In Extremfällen entsteht eine vorübergehende Hirndrucksymptomatik mit Kopfschmerzen, Übelkeit und neurologischem Defizit [28].

Spätfolgen, unter denen die Patienten ein Leben lang leiden, können eine dauerhafte Alopezie mit Teleangiektasien der Haut sowie dauerhaft hirnorganische Störungen in Form einer Enzephalopathie sein [28].

Die Vermeidung von Nebenwirkungen und Komplikationen spielen eine wichtige Rolle in der Therapieplanung. Benachbarte OARs dürfen deshalb nicht zu hohen Strahlendosen ausgesetzt werden. Beispielsweise sollten die Dosiswerte für die Augenlinsen 0,5 Gy, die für Sehnerven, das Chiasma und die Hypophyse 50 Gy nicht überschreiten [64, 89, 94]. Beim Hirnstamm werden Grenzwerte bis 56 Gy toleriert [89, 95]. Diese Werte werden in einem Review der Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (Quantec) empfohlen. Das Ziel dieser Quantec-Studien ist es, Untersuchungen zu Risikostrukturen auszuwerten, damit Angaben über Dosislimitationen in die Optimierungsprozesse einbezogen werden können [64, 95, 96].

### 1.3 Ziel der Arbeit

Neben der optimalen Bestrahlung des Tumors, spielt die Schonung von Risikoorganen eine wesentliche Rolle in der Strahlentherapie. Bisher finden Bestrahlungen von Hirntumoren meist in einer koplanaren Feldanordnung statt; die Zentralstrahlen der Bestrahlungsfelder liegen in diesem Fall in einer Ebene [97]. Der Bestrahlungstisch wird zu Beginn der Bestrahlung ausgerichtet, danach aber nicht mehr gedreht. Bangert et al. berichteten 2013, dass weniger als 10 % der Bestrahlungspatienten im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) eine individuelle Anpassung der Einstrahlrichtung der Bestrahlungsfelder erhielten.

Für ein Zielvolumen strebt man homogene Dosisverteilungen an, da man davon ausgeht, dass höhere Dosen zu einem unnötigen Overkill der gesunden Gewebematrix, zu niedrige Dosen zu einer Reduktion der Tumorkontrolle führen. Gleichzeitig soll eine ausreichende Schonung sensibler Strukturen erreicht werden. Bei komplexen Zielvolumina ist jedoch eine ausreichende Schonung spezifischer Risikostrukturen erschwert. Die IMRT ist besonders gut geeignet, solche Strukturen zu schonen. Dies ist für koplanare Bestrahlung ausreichend erforscht.

In ersten Arbeiten an Phantomen von Bratengeier et al. konnte gezeigt werden, dass durch nonkoplanare IMRT-Bestrahlungstechniken (die Zentralstrahlen müssen nicht alle in einer Ebene liegen - vgl. dazu die Erläuterungen im Methodenteil) eine verbesserte Bestrahlung unter Schonung von Risikoorganen erzielt werden kann [98]. Man erhofft sich weitere Optionen zur Schonung von Risikostrukturen ohne die Tumorkontrolle zu gefährden. Diese nonkoplanaren IMRT-Bestrahlungstechniken sind im Vergleich zur koplanaren Bestrahlung wenig erforscht.

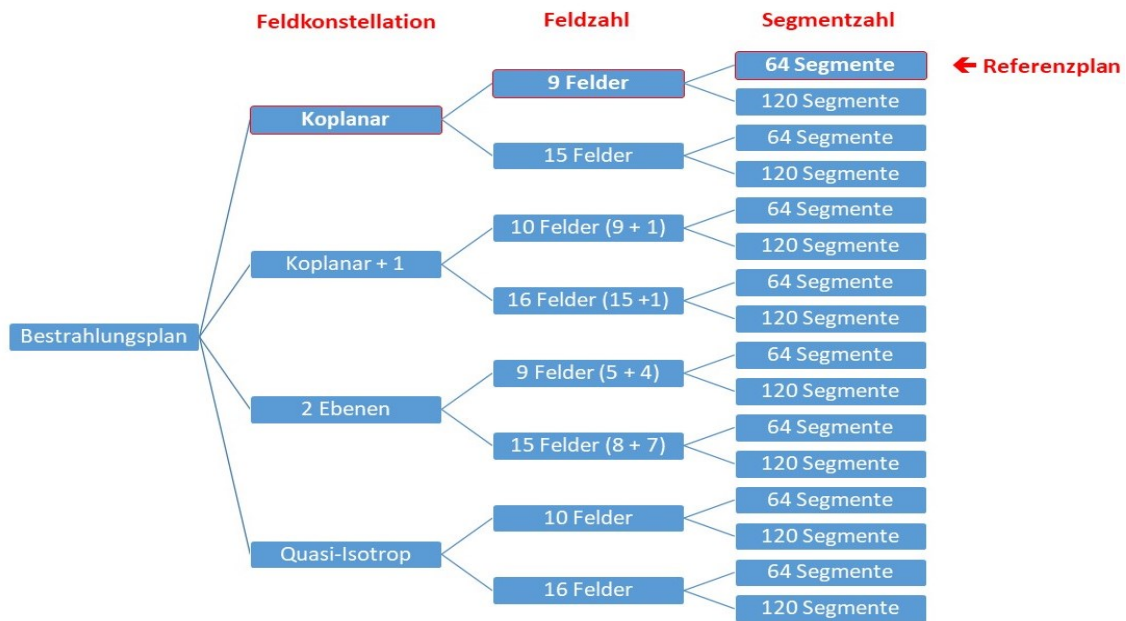
Zu diesem Zweck wollen wir in dieser Planungsstudie die Erkenntnisse aus bereits durchgeführten Planungsversuchen an Phantomen auf klinische Patientenfälle und damit auf reale Patientenvolumina anwenden [82, 98]. Die im Rahmen der Vorstudien entwickelten Bestrahlungstechniken sollen ihre Fähigkeiten bei Hirntumoren mit unterschiedlichsten PTV-OAR Topologien unter Beweis stellen. Insbesondere die nonkoplanaren Bestrahlungstechniken werden mit koplanaren Bestrahlungstechniken verglichen. So soll der Frage nachgegangen werden, ob und inwiefern durch nonkoplanare Bestrahlungstechniken eine bessere Dosisverteilung zu erreichen ist.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Die Bestrahlungstechniken

Die standardmäßig angewandte Technik in Würzburg stellt die koplanare Bestrahlung mit neun gleichmäßig verteilten Feldern dar. Die Zentralstrahlen dieser 9 Felder (9F-Plan) sind in einem Winkelabstand von  $40^\circ$  gleichmäßig in einer Ebene verteilt (Koplanarität). Diese Technik stellt die Referenz in unserer Planungsstudie für alle anderen Bestrahlungspläne dar. Der koplanaren Bestrahlungstechnik stehen drei nonkoplanare Feldanordnungen gegenüber, die unterschiedlich stark von der koplanaren Technik abweichen. Um einen hohen Grad an Allgemeingültigkeit zu erlangen, werden die Feld- und Segmentzahlen variiert. Anhand der Variationsmöglichkeiten können die unterschiedlichen Bestrahlungsmethoden in 3 Gruppen untergliedert werden:

- 1) **Bestrahlungspläne mit Bestrahlungsfeldern in einer oder mehreren Ebenen (Koplanare bzw. Nonkoplanare Feldkonstellationen)**  
(siehe Spalte 1 Abbildung 18)
- 2) **Bestrahlungspläne mit wenigen oder vielen Bestrahlungsfeldern**  
(siehe Spalte 2 Abbildung 18)
- 3a) **Bestrahlungspläne mit wenigen oder vielen Segmenten zur Fluenzmodulation**  
(siehe Spalte 3 Abbildung 18)
- 3b) **Bestrahlungspläne mit einer frei wählbaren Fluenzverteilung (IM-Technik)**  
(in Abbildung 18 nicht dargestellt)



**Abbildung 18** Organigramm mit 16 prinzipiell realisierbaren Bestrahlungstechniken. Zusätzlich wurden noch 8 segmentfreie Techniken (IM-Techniken) geplant, hier grafisch nicht dargestellt. Der Referenzplan 9F64S ist rot umrandet. Eigener Entwurf mit Microsoft Powerpoint 365.

In der Spalte „Segmentzahl“ der Abbildung 18 ist die IM-Gruppe (sogenannte Intensity-Modulated-Gruppe) nicht dargestellt, die statt konkreter Segmente frei wählbare Fluenzverteilungen nutzt. IM ist somit nicht an Segmente gebunden und unterliegt daher keinen aus der Segmentierung resultierenden physikalischen Grenzen. Sie stellt die bestmögliche Lösung bei vorgegebener Feldkonstellation und Feldzahl dar. Aufgrund technischer Limitationen ist sie jedoch nicht direkt auf die Realität übertragbar.

### 2.1.1 Variation der Segmentzahl und Fluenzoptimierung

Die IMRT-Bestrahlung unterscheidet sich unter anderem von der Verwendung konformaler homogener Bestrahlungsfelder dadurch, dass jedes Bestrahlungsfeld eine örtlich variable Fluenz besitzt.

Die Fluenz beschreibt eine Anzahl  $N$  der Teilchen, die ein Flächenstück  $A$  durchdringen:

$$\text{Fluenz } \phi = \frac{N}{A}$$

Bei applizierbaren Bestrahlungstechniken muss die Fluenzverteilung durch Segmente realisiert werden [99, 100]. Bei den in der Würzburger Strahlentherapie verfügbaren Step & Shoot-Techniken führt die Segmentierung zu einer leicht stufenförmigen Fluenzverteilung. Durch Überlagerungszonen der Segmente (Teilfelder) können Feinabstufungen erfolgen. Die Summe aus allen aufeinander abgestimmten Segmenten aller Felder soll eine optimierte Dosisverteilung für den Patienten ergeben [99].

In unserer Planungsstudie wurden alle applizierbaren Bestrahlungstechniken mit einer maximal zulässigen Segmentzahl von 64 Segmenten bzw. 120 Segmenten optimiert. Bei einer größeren erlaubten Segmentzahl erwartet man die Möglichkeit zu feineren Abstufungen. Dabei werden komplexere und in der Applikation zeitaufwändigere Bestrahlungspläne erzeugt.

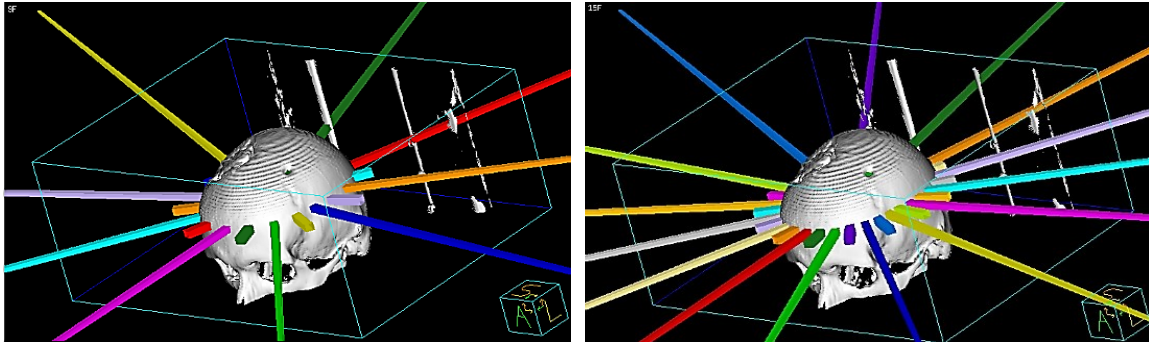
Die Fluenzverteilung bzw. Segmentanordnung wird durch einen spezifischen Algorithmus eines Bestrahlungsprogrammes optimiert [101]. Er orientiert sich an DVH-gestützten Dosisvorgaben und deren Wichtungen; beispielsweise die  $D_{95}$  Dosis für PTV-Zielvolumen oder die  $D_{05}$  Dosen für Risikoorgane (weitere Informationen dazu siehe Anhang). Daraus berechnet es den jeweiligen Wert der Zielfunktion, der je nach Einstellgröße des Bestrahlungsgeräts variiert (d.h. je nach Wahl der Fluenzverteilung innerhalb der Bestrahlungsfelder). Da der Wert der Zielfunktion kleiner wird, wenn die Vorgaben besser erreicht werden, sucht der Algorithmus das Minimum der Funktion. Um den qualitätsbeschränkenden Einfluss der Segmentierung (das heißt der Festlegung auf konkrete Segmente) abzuschätzen, wurde auch eine Optimierung mit kontinuierlicher Fluenzverteilung (Intensity Modulation) angewendet, die eine ideale Form der Bestrahlung darstellt, jedoch in der Realität nicht applizierbar ist. Beschrieben wird dadurch eine idealisierte Situation unabhängig von den speziellen Eigenschaften des Bestrahlungsgerätes und des Optimieralgorithmus des Planungssystems.

### 2.1.2 Variation der Bestrahlungsfeldzahl

Frühere Ergebnisse weisen darauf hin, dass höhere Feldzahlen eine bessere Planqualität ermöglichen [102]. Daher soll untersucht werden, ob diese auch für klinische Fälle im Schädelbereich zu Verbesserungen führen können. Im Rahmen der Vorgaben wird dabei auf eine möglichst gleichmäßige Verteilung der Einstrahlwinkel bzw. der Zentralstrahlen geachtet. Bei der koplanaren 9F- und 15F-Methode sind die Felder über



den Vollwinkel  $360^\circ$  zu streuen. Es resultieren Schrittweiten für die Einstrahlwinkel von  $360^\circ \div 9 = 40^\circ$  bzw.  $360^\circ \div 15 = 24^\circ$  zwischen den Gantrypositionen und damit Abstände zwischen den Zentralstrahlen von  $20^\circ$  bzw.  $12^\circ$ .



**Abbildung 19** 9 Zentralstrahlen mit Winkelabständen à  $40^\circ$  in koplanarer Ausrichtung (transversale Schnittebene). Die langen dargestellten Linien zeigen die Einstrahlrichtung, die kurz dargestellten Linien die Ausstrahlrichtung an. Eigener Entwurf mit Pinnacle 3<sup>®</sup> v9.2 von Philips.

**Abbildung 20** 15 Zentralstrahlen mit Winkelabständen à  $24^\circ$  in koplanarer Ausrichtung (transversale Schnittebene). Die langen dargestellten Linien zeigen die Einstrahlrichtung, die kurz dargestellten Linien die Ausstrahlrichtung an. Eigener Entwurf mit Pinnacle 3<sup>®</sup> v9.2 von Philips.

### 2.1.3 Variation in den Bestrahlungsebenen

Die nachfolgend vorgestellten Bestrahlungstechniken sind sortiert nach dem Grad ihrer Abweichung von einer klassischen koplanaren Einstellung.

#### 2.1.3.1 KoPlanare Technik

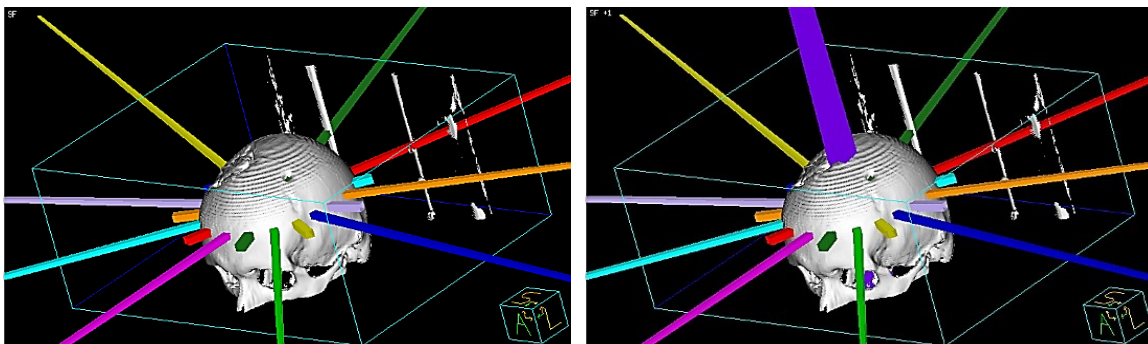
Kopftumoren werden häufig in einer aus Patientensicht transversalen Ebene bestrahlt. Bei dieser koplanaren IMRT-Bestrahlung bewegt sich der Bestrahlungsarm (Gantry) in gleichmäßigen Winkelabständen (z.B.  $0^\circ$ ,  $40^\circ$ ,  $80^\circ$ ,  $120^\circ$  usw. bei 9F-Technik) auf einer Kreisbahn um den Patienten. Alle Zentralstrahlen liegen in einer einzigen Ebene wie in Abbildung 19 und Abbildung 20 dargestellt (Koplanarität). In Tabelle 3 sind Gantry- und Tischeinstellungen für die koplanare 9-Felder-Technik aufgelistet.

**Tabelle 3** Winkelangaben in Grad der 9 Felder-Technik ohne Tischrotation

Feldnummer	Gantry	Tisch (Couch)
1	0°	0°
2	40°	0°
3	80°	0°
4	120°	0°
5	160°	0°
6	200°	0°
7	240°	0°
8	280°	0°
9	320°	0°

### 2.1.3.2 KoPlanar+1 Technik

Eine von uns abgewandelte Form der koplanaren Bestrahlung ist die „Koplanar+1“ Bestrahlung, bei der zu den Feldern aus 2.1.3.1 ein Bestrahlungsfeld mit einem Gantrywinkel von 270° und einem Tischwinkel (Couch) von 90° ergänzt wird. Die Folge ist ein zusätzliches Bestrahlungsfeld, welches aus **superiorer** Richtung in sagittaler Ebene auf den Patientenkopf gerichtet ist (siehe Abbildung 22 und Tabelle 4). Sowohl die koplanare 9F als auch die 15F-Technik kann entsprechend um dieses zusätzliche Bestrahlungsfeld ergänzt werden.



**Abbildung 21** Zentralstrahlen mit Winkelabständen à 40° in koplanarer Ausrichtung (transversale Schnittebene). Die langen dargestellten Linien zeigen die Einstrahlrichtung, die kurz dargestellten Linien die Ausstrahlrichtung an. Eigener Entwurf mit Pinnacle 3® v9.2 von Philips.

**Abbildung 22** Die 9+1 Feldertechnik ist eine Erweiterung der Technik in **Abbildung 21** um ein zusätzliches Feld, welches hier lila dargestellt ist. Dabei wird zusätzlich zur Gantry, die Tischposition verändert. Eigener Entwurf mit Pinnacle 3® v9.2 von Philips.

**Tabelle 4** Winkelangaben in Grad der 9+1 Felder-Technik. 9F-Technik um ein nonkoplanares Feld ergänzt mit einer Tischrotation von 90°

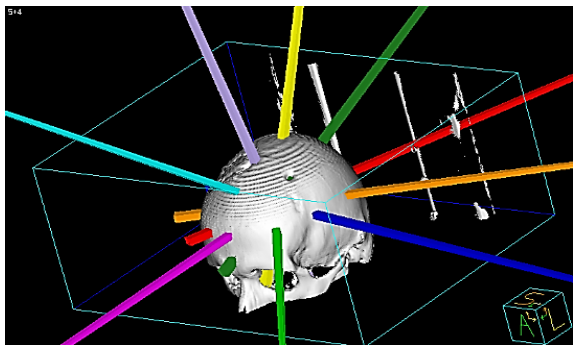
<b>Feldnummer</b>	<b>Gantry</b>	<b>Tisch (Couch)</b>
<b>1</b>	0°	0°
<b>2</b>	40°	0°
<b>3</b>	80°	0°
<b>4</b>	120°	0°
<b>5</b>	160°	0°
<b>6</b>	200°	0°
<b>7</b>	240°	0°
<b>8</b>	280°	0°
<b>9</b>	320°	0°
<b>10</b>	<b>270°</b>	<b>90°</b>

### 2.1.3.3 2-Ebenen Technik

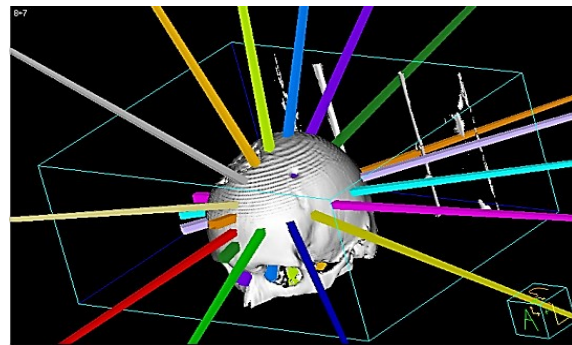
Eine andere Form der Bestrahlung in einer transversalen und sagittalen Ebene stellt die „5+4“ und „8+7“ Bestrahlungstechnik dar. Hier befinden sich die Zentralstrahlen verteilt in zwei senkrecht zueinander stehenden Ebenen. Bei der „5+4“ Technik wird die koplanare Technik folgendermaßen modifiziert. Ein Teil der Felder aus 2.1.3.1 bleibt koplanar, der andere Teil wird mit einer Tischdrehung von 90° appliziert. Das heißt bei der „5+4“-Technik werden 5 Strahlenfelder mit den Gantrywinkeln 0°, 40°, 80°, 120°, 160° in der transversalen Ebene und 4 Strahlenfelder mit den Gantrywinkeln 200°, 240°, 280°, 320° bei einer Tischrotation (Couch) von 90° - mit Zentralstrahlen in der sagittalen Ebene - erzeugt. Somit wird eine komplette 360° Bestrahlung auf 2 Ebenen aufgeteilt (siehe Abbildung 23 und Abbildung 24 und Tabelle 5). Das gleiche gilt für die „8+7“ Bestrahlungstechnik, nur dass hier 8 Strahlenfelder in der Transversalebene und 7 mit einer Tischrotation in der sagittalen Ebene erzeugt werden.

**Tabelle 5** Winkelangaben in Grad der 9 Stehfelder der 2-Ebenen Technik „5+4F“

Feldnummer	Gantry	Couch
1	0°	0°
2	40°	0°
3	80°	0°
4	120°	0°
5	160°	0°
6	200°	90°
7	240°	90°
8	280°	90°
9	320°	90°



**Abbildung 23** Die 5+4 Feldertechnik zeichnet sich durch ihre Variation in beiden Einstrahlebenen aus. Die 9 Zentralstrahlen wurden auf 2 Ebenen mit einmal 5 Zentralstrahlen aus transversaler Richtung und 4 Zentralstrahlen aus sagittaler Richtung aufgeteilt. Eigener Entwurf mit Pinnacle 3® v9.2 von Philips.



**Abbildung 24** Die 8+7 Feldertechnik gleicht der 5+4 Technik in ihrer Aufteilung. Es werden anstatt 9 Felder 15 Bestrahlungsfelder verwendet. Eigener Entwurf mit Pinnacle 3® v9.2 von Philips.

#### 2.1.3.4 Quasi-Isotrope Technik

Bei den beiden folgenden Bestrahlungstechniken werden die Zentralstrahlen möglichst gleichmäßig über den Raum verteilt. Bratengeier et al. suchten für ihre Phantomuntersuchungen Feldkonstellationen mit einer hohen Symmetrie und einer quasi-isotropen Eigenschaft. Das Ziel war eine homogene Verteilung der Strahlachsen. Dies verhindert größere Überlappungszonen im gesunden Gewebe. Damit wird außerhalb des Zielvolumens ein schneller Dosisabfall zum gesunden Gewebe hin

gewährleistet [98]. Die gleichmäßige Verteilung der Einstrahlrichtungen leitet sich aus zwei geometrischen Gebilden ab, die für ihre hohe Symmetrie und Regelmäßigkeit bekannt sind. Die 10-Felder Technik wird aus den Mittelsenkrechten der Ikosaederflächen und die 16-Felder Technik von denen eines abgestumpften Ikosaeders (ähnlich einem Fußball) generiert. Die Zentralstrahlen der 10 bzw. 16 Bestrahlungsfelder stehen jeweils senkrecht auf den 10 Flächen des Ikosaeders bzw. den 16 Flächen des abgestumpften Ikosaeders (siehe Abbildung 25 und Abbildung 26). Die entsprechenden Winkel wurden auf die Zentralstrahlen der Bestrahlungsfelder übertragen (siehe Tabelle 6 und Tabelle 7).

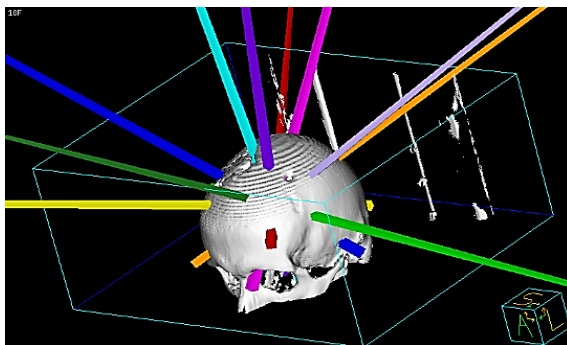
**Tabelle 6** Winkelangaben der 10 Stehfelder in Grad

<b>Feldnummer</b>	<b>Couch</b>	<b>Gantry</b>
<b>1</b>	0°	217°
<b>2</b>	0°	79°
<b>3</b>	36°	281°
<b>4</b>	36°	323°
<b>5</b>	72°	217°
<b>6</b>	72°	259°
<b>7</b>	324°	101°
<b>8</b>	324°	143°
<b>9</b>	288°	37°
<b>10</b>	288°	79°

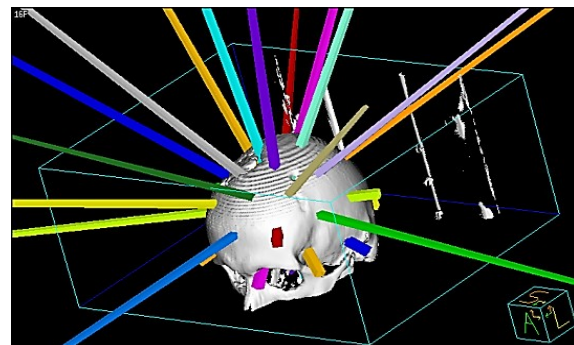
In beiden Fällen werden die Zentralstrahlen in hohem Grade gleichmäßig verteilt, wie es dem hohen Symmetriegrad der zugrunde gelegten Platonischen Körper entspricht. Wichtig ist, dass eine Einstrahlung nur kopfseitig stattfinden kann, sprich eine spiegelbildliche Anordnung der Felder mit gedrehtem Tisch ist nicht möglich, da sonst von unten durch den Rumpf in den Kopf gestrahlt werden müsste.

**Tabelle 7** Winkelangaben der 16 Stehfelder in Grad

Feldnummer	Couch	Gantry
1	0°	0°
2	0°	217°
3	0°	79°
4	0°	297°
5	36°	243°
6	36°	281°
7	36°	323°
8	72°	217°
9	72°	259°
10	72°	297°
11	324°	63°
12	324°	101°
13	324°	143°
14	288°	37°
15	288°	79°
16	288°	117°



**Abbildung 25** 10 Feldertechnik abgeleitet von der Geometrie der Ecken eines Icosaeders. Eigener Entwurf mit Pinnacle 3® v9.2 von Philips.



**Abbildung 26** 16 Feldertechnik abgeleitet von der Geometrie eines stumpfen Icosaeders. Eigener Entwurf mit Pinnacle 3® v9.2 von Philips.

### 2.2 Studienaufbau und Patientenauswahl

Bei dieser Planungsstudie handelt es sich um eine retrospektive Studie. Das ausgewählte Patientenkollektiv für die Stichprobe wurde in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Würzburg zur Behandlung von benignen wie auch malignen Tumoren des Gehirns einer IMRT-Bestrahlung unterzogen. Von allen Patienten lagen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns aktuelle CT- oder MRT-Untersuchungen vor, welche sowohl für die damaligen realisierten wie auch für die späteren Bestrahlungsplanungen verwendet wurden.

Die für die Planungsstudie verwendeten Fälle unterlagen folgenden Einschlusskriterien:

- 1a) Die eingeschlossenen Patienten waren alle älter als 18 Jahre.**
- 1b) In den bildgebenden Befunden waren die Zielvolumina kompliziert geformt und ineinander verschachtelt (komplexe PTV-OAR Topologie), entsprechend einem Komplexitätskriterium. Als Parameter hierfür wurde der Komplexitätsindex gewählt, welcher vom Verhältnis der Oberfläche zum Volumen des Tumors abhängt.**
- 2) Originalpläne mit genauen Vorgaben für Zielvolumen und für Risikoorgane waren seitens der Strahlenphysik bereits vorhanden und dokumentiert (Anforderungsbogen der Bestrahlungsplanung siehe Seite 41).**

Insgesamt konnten wir so eine Stichprobe von 18 Patienten aus den Jahren 2011 und 2012 untersuchen, die unterschiedlichste Tumor- u. Risikoorgankonstellationen aufwiesen. Tabelle 8 und Tabelle 9 listet die wichtigsten Informationen anonymisiert auf.

Von den 18 Patienten waren 3 Patienten weiblich (16,6 %) und 15 Patienten männlich (84,4 %). Die Altersspanne lag bei Durchführung der offiziellen Bestrahlung zwischen 29 und 73 Jahren, das durchschnittliche Alter bei 51,5 Jahren und der Altersmedian bei 50 Jahren.

Die Stichprobe deckte insgesamt 5 unterschiedliche Tumorentitäten ab. 89 % der Tumore gehörten zur Kategorie der hirneigenen Tumore und 11 % stellten Metastasen

anderen Ursprungs dar. Unter den hirneigenen Tumoren wiederum gingen 12,5 % aus meningo-mesenchymalem Gewebe und der Rest aus neuroepitheliale Gewebe hervor. Allein 50 % der Patienten litten an einem WHO Grad IV Glioblastom, welches gefolgt vom Astrozytom (17 %) die häufigste Tumorentität darstellte.

Die angestrebte Fraktionszahl der vorgegebenen Pläne lag im Mittel bei  $24,7 \pm 7,9$  Sitzungen und im Median bei 28 Sitzungen pro Patient. Die angestrebte Gesamtdosis  $D_{95}$  des PTVs lag im Durchschnitt bei 47 Gy und einem Median bei 49 Gy.

Der Anforderungsbogen (siehe Seite 41) zur IMRT-Bestrahlungsplanung wird von Seiten der Oberärzte der Uniklinik Würzburg erstellt. Dieser enthält Dosisempfehlungen angelehnt an aktuelle Quantec-Studien [103]. Die Dosisvorgaben für den Tumor wie auch für die Risikoorgane müssen in den Planungen strikt eingehalten (sogenannte constraints) oder angestrebt werden (objectives). Für ineinander geschachtelte PTV können unterschiedlich hohe Dosen verlangt werden.



Fraktionszahl:   
 Flab für  Fraktionen  
 Bestrahlungsbeginn:  .  .20

Patientenaufkleber	Gewählter Plan / Trial
--------------------	------------------------

	Volumen	Kurzbezeichnung	Vorgabe (GD)	bezogen auf (Gesamtdosis)	Erreichte Planungswerte	
Zielvolumina	PTV	PTV	<b>Gy ± 2 %</b>	<b>D<sub>95</sub> (PTV-Haut)</b> Nenn-Dosis		
			<b>≥ 0.9 D<sub>95</sub> (PTV-Haut) (≥ 0.95)</b>	<b>D<sub>min</sub> (PTV-0.5)</b> <i>(angestrebt)</i>		
			<b>&lt; 3.3 %</b>	<b>σ (PTV-0.5)</b> (Standardabweichung)		
	Boost	Bst	<b>Gy ± 2 %</b>	<b>D<sub>95</sub> (Bst)</b> Nenn-Dosis, 100 % o.GTV		
			<b>≥ 0.9 D<sub>95</sub> (Bst) (≥ 0.95)</b>	<b>D<sub>min</sub> (Bst-0.5)</b> <i>(angestrebt)</i>		
			<b>&lt; 3.3 %</b>	<b>σ (Bst-0.5)</b> (Standardabweichung)		
	GTV	GTV	<b>Gy ± 2 %</b>	<b>D<sub>95</sub> (GTV)</b> Nenn-Dosis, 100 % statt Bst		
			<b>≥ 95 %</b>	<b>D<sub>min</sub> (GTV)</b>		
			<b>&lt; 3.3 %</b>	<b>σ (GTV-0.5)</b> (Standardabweichung)		
OAR	<b>Medulla Oblongata</b>	<b>MO</b>	<b>&lt; 45 Gy</b>	<b>D<sub>1ccm</sub></b>		
	<b>Hirnstamm</b>	<b>HS</b>	<b>&lt; 56 Gy (&lt; 45Gy)</b>	<b>D<sub>1ccm</sub> (angestrebt)</b>		
	<b>Augenlinse links</b>	<b>Li_li</b>	<b>&lt; 10 Gy (&lt; 5 Gy)</b>	<b>D<sub>05</sub> (angestrebt)</b>		
	<b>Augenlinse rechts</b>	<b>Li_re</b>	<b>&lt; 10 Gy (&lt; 5 Gy)</b>	<b>D<sub>05</sub> (angestrebt)</b>		
	<b>Sehnerv links</b>	<b>NO_li</b>	<b>&lt; 50 Gy (&lt; 45Gy)</b>	<b>D<sub>05</sub> (angestrebt)</b>		
	<b>Sehnerv rechts</b>	<b>NO_re</b>	<b>&lt; 50 Gy (&lt; 45Gy)</b>	<b>D<sub>05</sub> (angestrebt)</b>		
	<b>Chiasma</b>	<b>Chiasma</b>	<b>&lt; 50 Gy (&lt; 45Gy)</b>	<b>D<sub>05</sub> (angestrebt)</b>		
	<b>Hypophyse</b>	<b>Hypoph</b>	<b>&lt; 50 Gy (&lt; 40Gy)</b>	<b>D<sub>05</sub> (angestrebt)</b>		
	<b>InnenOhr links</b>	<b>Ohr_li</b>	<b>&lt; 30 Gy</b>	<b>D<sub>05</sub></b>		
	<b>InnenOhr rechts</b>	<b>Ohr_re</b>	<b>&lt; 30 Gy</b>	<b>D<sub>05</sub></b>		
	<b>Augapfel links</b>	<b>Aug_li</b>	<b>&lt; 50 Gy</b>	<b>D<sub>05</sub></b>		
	<b>Augapfel rechts</b>	<b>Aug_re</b>	<b>&lt; 50 Gy</b>	<b>D<sub>05</sub></b>		
alle	<b>Outline</b>	<b>Outline</b>	<b>&lt; 115 %</b>	<b>D<sub>Max</sub></b>		

**Tabelle 8** Anonymisierte Patientenauswahl mit Informationen zu den realisierten Original-Bestrahlungstechniken und den bestrahlten Volumina.

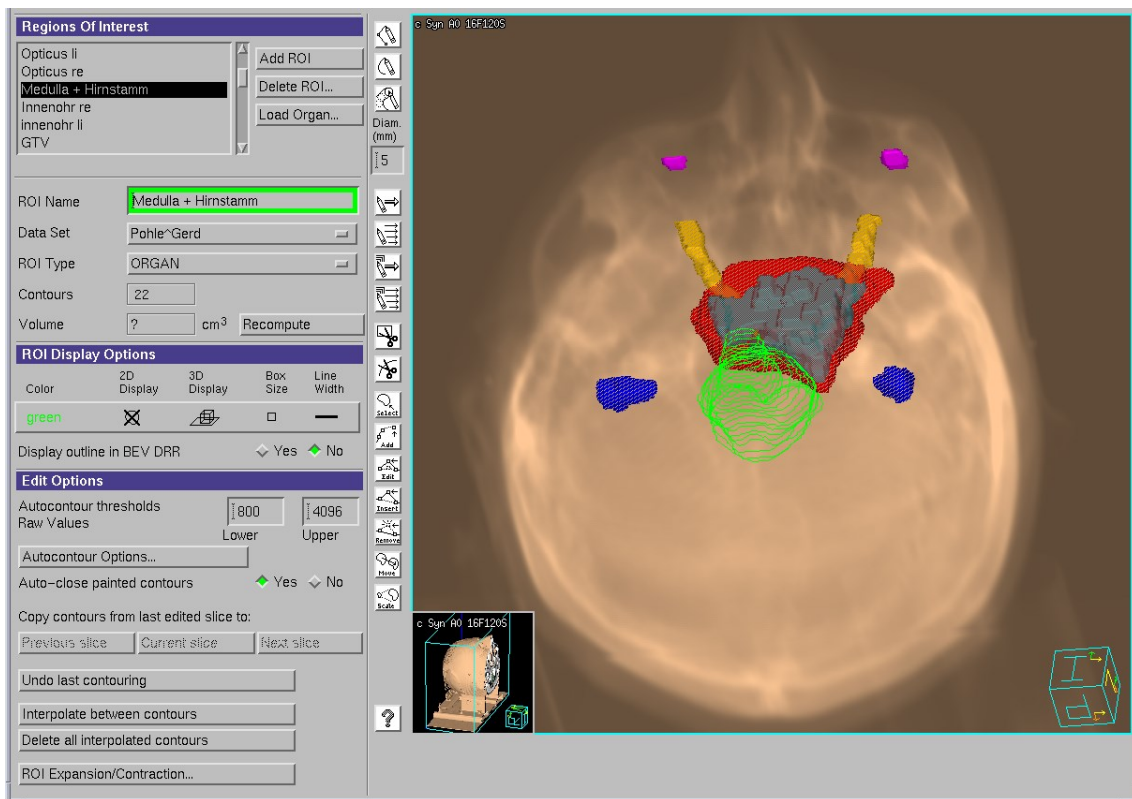
Patienten-Nr.	PTV in cm <sup>3</sup>	Boost in cm <sup>3</sup>	GTV in cm <sup>3</sup>	Originalplan F = Felder S = Segment	MeV	Tumorentität
1	757	83	200	9F75S	10	Oligodendrogliom
2	835	115	Ø	9F30S	6	Glioblastom
3	18	Ø	2,6	9F26S	10	Metastase
4	425	320	Ø	9F30S	6	Glioblastom
5	522	Ø	184	9F23S	10	Astrozytom
6	36	Ø	10	9F25S	6	Makroadenom
7	122	39	Ø	9F35S	6	Meningeom
8	108	Ø	18	9F50S	6	Glioblastom
9	102	Ø	9	10F48S	10	Melanommetastase
10	141	Ø	57	10F41S	10	Glioblastom
11	230	Ø	116	7F42S	6	Astrozytom
12	74	Ø	15	8F29S	10	Meningeom
13	67	16	Ø	9F50S	6	Glioblastom
14	303	Ø	Ø	9F49S	6	Astrozytom
15	84	Ø	Ø	9F41S	6	Glioblastom
16	337	Ø	Ø	9F45S	6	Glioblastom
17	190	Ø	23	10F49S	10	Glioblastom
18	47	Ø	27	9F25S	10	Glioblastom

**Tabelle 9** Anonymisierte Patientenauswahl mit Informationen zu den erzielten Dosiswerten der konturierten Zielorgane. Ø bedeutet: kein entsprechendes Volumen wurde eingezeichnet bzw. keine eigene Dosisstufe gefordert.

Patienten-Nr.	PTV D <sub>95</sub> in Gy	Boost D <sub>mean</sub> in Gy	GTV D <sub>95</sub> in Gy	Fraktionszahl
1	48,9	56,8	54	27
2	45	55,6	Ø	14
3	52,2	Ø	55,9	28
4	50,9	63,9	Ø	30
5	45	Ø	50	25
6	47,5	Ø	49,9	28
7	49,7	59	Ø	28
8	34,6	Ø	42,5	6
9	44,9	Ø	54,8	20
10	54,5	Ø	59,2	30
11	48,8	Ø	54,1	27
12	51,7	Ø	52,4	29
13	55,6	66,7	Ø	30
14	51,8	Ø	Ø	30
15	28,5	Ø	Ø	6
16	54,1	Ø	Ø	30
17	52,7	Ø	59,5	30
18	28,9	Ø	29,9	15

## 2.3 Konturierung

Da alle Patienten in der Strahlenklinik Würzburg in den Jahren zuvor behandelt wurden, waren IMRT-Vorpläne in den Datenbanken zu den einzelnen Patienten vorhanden. Diese Vorpläne waren sowohl fertig konturiert wie auch von der strahlenphysikalischen Seite aus dosisoptimiert. Lediglich die Risikoorgan- bzw. Tumorkonturierungen und die Dosisvorgaben seitens der Strahlenmedizin wurden für unsere Planungsstudien übernommen. Die Konturierungen umfassten die OARs wie Linsen, Chiasma, Sehnerven, Hypophyse, den Hirnstamm je nach Tumorlokalisation mit Verlängerung zur Medulla Oblongata und den Vestibularapparat.



**Abbildung 27** Patientenbeispiel einer PTV-OAR Konturierung. Eingezeichnet sind die Linsen (rosa), der Hirnstamm (grün), die Sehnerven (gelb), das Vestibularorgan (blau) und die Tumorstruktur (rot+grau). Eigene Abbildung der Programmiersoftware von Pinnacle 3<sup>®</sup> v9.2 der Firma Philips.

Des Weiteren waren die gängigen ROIs (Region of Interest) wie PTV, GTV, Boost auf den eingelesenen CT-Bildern eingezeichnet. Die Hilfskontur PTV-0,5 ist ein in alle Richtungen um 0,5 cm verkleinertes PTV. Das Boost-Volumen ist ein PTV mit höherer

Zieldosis. Durch solche Konturen können entsprechende Dosisverläufe in der Umgebung des Tumorgewebes besser beurteilt und optimiert werden. Die Dosis in 95 % des Zielvolumens ( $D_{95}$ ) gilt bei mehrstufigen Dosierungen als Verschreibungsdosis. Bei einstufigen Dosierungen ist es der Mittelwert über das Dosisplateau, also über PTV-0,5; in der vorliegenden Arbeit wird zur besseren Übersicht immer  $D_{95}$  angegeben (siehe Anhang).

## 2.4 Komplexitätsindex

Um die Komplexität des Zielvolumens zu charakterisieren, wird auf den Komplexitätsindex zurückgegriffen. Er ist von uns definiert als Kehrwert der von Hakon Wadell 1935 definierten Sphärizität. Die Sphärizität beschreibt ein Maß für die Rundheit eines Körpers, in dem die Oberfläche eines Körpers mit der Oberfläche einer Kugel verglichen wird [104]. Voraussetzung dafür ist das gleiche Volumen beider Körper.

Das Tumolvolumen allein kann die räumlich-strukturelle Komplexität des Tumors nicht erfassen. Unabhängig von einer absoluten Größe kann der Tumor sehr verzweigt oder flächig gewachsen sein. Um eine solche dimensionslose Komplexität eines PTV besser fassen zu können, wird dies durch folgende Formel definiert (mündliche Information von Dr. Klaus Bratengeier 30.09.2017):

$$k_{PTV} := \frac{A}{\sqrt[3]{V^2}} \quad (1.1)$$

$A$  entspricht der Oberfläche des PTV und  $V$  dem Volumen. Als einfachste Struktur mit dem kleinsten Verhältnis von Oberfläche zu Volumen gilt die Kugel.

Der Komplexitätsindex einer einfach perfekt geformten Einheitskugel ohne Ausläufer oder Zerklüftungen wird folgendermaßen berechnet:

$$k_{Kugel} = \frac{4\pi}{\left(\frac{4}{3}\pi\right)^{2/3}} = (36\pi)^{1/3} \approx 4,83$$

Ein Würfel ist durch einen Komplexitätsgrad von 8,0 charakterisiert.

Als komplexe PTVs gelten Strukturen mit besonders großer Oberfläche im Vergleich zu ihrem Volumen, wie es zum Beispiel bei Ausstülpungen der Fall ist.

Um den Komplexitätsindex anzunähern, wurde die PTV-Kontur jeweils um 1 CT- bzw. 2 CT-Schichtdicken der Dicke  $d$  gleichmäßig erweitert.  $PTV(d)$  ist das um  $d$  in alle Richtungen vergrößerte Volumen  $PTV$ . Diese Schicht hat ein Volumen  $PTV(d)-PTV(0)$ ; durch ihre Dicke  $d$  geteilt, erhält man näherungsweise die Oberfläche  $A$ .

Daraus ergibt sich ein angenäherter Komplexitätsindex  $k_{PTV,d}$  (siehe Formel 1.2)

$$k_{PTV,d} \approx \frac{PTV(d)-PTV(0)}{d \sqrt[3]{PTV(0)^2}} \quad (1.2)$$

Ein exakteres Ergebnis für den Komplexitätsindex erhält man durch Extrapolation um zwei unterschiedliche Erweiterungen mit den Schichtdicken  $1d$  und  $2d$  (siehe Formel 1.3)

$$k_{PTV,0} \approx 2k_{PTV,1d} - k_{PTV,2d} \quad (1.3)$$

**Tabelle 10** Errechneter Komplexitätsindex anhand des PTV und den Erweiterungen um 1 (+d) bzw. 2 (+2d) CT-Schichten

Patient Nr.	PTV in cm <sup>3</sup>	d in cm	PTV (+ d) in cm <sup>3</sup>	PTV (+ 2d) in cm <sup>3</sup>	K <sub>0</sub> Komplexitätsindex
1	757	0,5	1070	1390	7,5
2	835	0,2	964	1081	7,6
3	18	0,3	33	51	6,6
4	425	0,3	557	678	8,1
5	522	0,3	674	817	8,0
6	36	0,5	63	97	4,5
7	122	0,3	182	243	8,0
8	108	0,2	165	213	13,4
9	102	0,3	157	213	8,4
10	141	0,5	256	383	8,1
11	230	0,3	328	418	9,1
12	74	0,3	115	161	7,5
13	67	0,3	110	154	8,6
14	303	0,3	413	517	8,3
15	84	0,3	137	194	9,1
16	337	0,2	418	487	8,9
17	190	0,3	266	341	7,8
18	47	0,3	86	125	10,2

## 2.5 Planung und Optimierung

Zur Bestrahlungsplanung und Optimierung wurde Pinnacle 3<sup>®</sup> (v9.2) der Firma Philips verwendet. Die Optimierung erfolgte durch ein Modul der Firma Raysearch. Bei der klassischen vorwärts gerichteten Planung wird die Feldgeometrie und Feldformung durch Einstellungen am Kollimator in Form von Gantry- und Blendenwinkeln vom Planer vorgegeben. Aus diesen Einstellungen ergibt sich durch Dosisberechnungen eine bestimmte Dosisverteilung in den Zielvolumina und Risikoorganen. Diese Dosisverteilung wird bewertet und muss gegebenenfalls durch Modifizierung der Feldausrichtungen, der Blendenpositionen und der Feldgewichtungen so abgeändert werden, dass die gewünschte Strahlendosis in den vorgesehenen Zielgebieten erreicht wird. Dabei spielt die Erfahrung des Planers wie auch das Ausprobieren nach „Trial and Error“ Manier eine wichtige Rolle. Im Gegensatz dazu werden bei der inversen Therapieplanung Zielvorgaben, sogenannte objectives, zu Beginn der Planungsoptimierung erstellt. Diese objectives beschreiben erwünschte Dosiswerte in Bereichen des Zielvolumens und der Risikoorgane. Diese definierten Zielwerte im Tumorgebiet bzw. Toleranzwerte in benachbarten Risikoorganen müssen eingehalten werden. Die Optimierung übernimmt dabei das Planungssystem selbst. Durch Iteration wird eine nahezu optimale Fluenzverteilung für eine komplexe Anordnung von Zielvolumen und Risikoorganen ermöglicht. Die Feinabstimmung übernimmt nicht der Mensch mit seiner Erfahrung, sondern der Computer mit Hilfe der vom Menschen gesetzten Zielvorgaben.

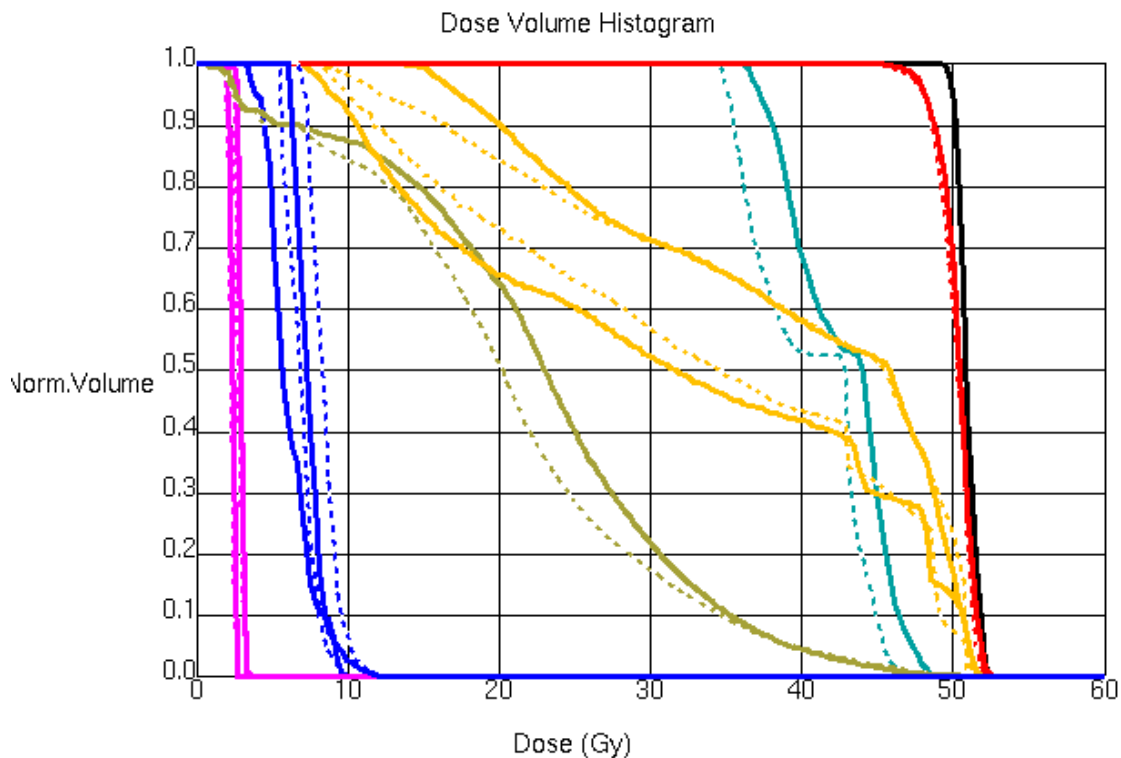
Objectives können unterschiedlich stark gewichtet und mit Prioritäten versehen werden. Die Gewichtungen erstreckten sich bei unseren Untersuchungen von 0,1 bis 100. Wird beispielsweise die gewünschte PTV-Zieldosis mit 100 gewichtet, hat das Erreichen der Zieldosis sehr hohe Priorität. Werden Dosisoptimierungen in Tumorstrukturen erzwungen, kann dies oft nur auf Kosten erhöhter Dosiswerte in Risikoorganen erreicht werden. Die Annäherung an Vorgaben wird in Form von objective values (OV) quantifiziert. Es handelt sich um eine gewichtete Volumen-normalisierte quadratische Abweichung der erreichten Werte von den jeweiligen Zieldosisvorgaben (siehe Abschnitt 1.2.4) [105, 106]. Je kleiner die OV-Werte sind, desto kleiner ist der Unterschied zwischen Ist- und Solldosis.

ROI	Type	Constrain	Target Gy	% Volume	% Variation	Weight	Objective Value
Linse re	Max DVH	<input type="checkbox"/>	3	0		0.1	0
Linse re	Max DVH	<input type="checkbox"/>	2.3	10		0.1	7.20385e-06
Innenohr re	Max DVH	<input type="checkbox"/>	10.5	0		0.1	0
Innenohr re	Max DVH	<input type="checkbox"/>	7.8	10		0.1	0
Medulla + Hirnste	Max DVH	<input type="checkbox"/>	47.4	0		2	2.62191e-06
HS-PTV	Max DVH	<input type="checkbox"/>	44	0		0.5	1.70613e-05
HS-PTV	Max DVH	<input type="checkbox"/>	33	5		0.1	2.16357e-05
chiasma-ptv	Max DVH	<input type="checkbox"/>	44	0		0.1	9.08034e-05
chiasma-ptv	Max DVH	<input type="checkbox"/>	43	10		0.1	8.65105e-05
innenohr li	Max DVH	<input type="checkbox"/>	11	0		0.1	0

**Abbildung 28** Dargestellt sind verschiedene Risikoorganstrukturen mit unterschiedlichen Gewichtungen (weight) und Dosisvorgaben (Target Gy). Die letzte Spalte zeigt anhand des Objective Value den Grad der Erfüllung dieser Vorgaben. Je kleiner dieser Wert ausfällt, desto besser sind die Vorgaben erfüllt. Erreicht der Wert die Null, sind die gewünschten Zieldosen mindestens erreicht worden. Eigene Abbildung der Programmsoftware von Pinnacle 3® v9.2 der Firma Philips.

Bei jedem Patienten wurden 16 Pläne mit den unterschiedlichen Feldformationen (Beams), wie unter Abschnitt 2.1 beschrieben, angelegt. Die Felder wurden alle auf das gleiche Isozentrum orientiert, die IMRT-Technik Step & Shoot für die verschiedenen Beams unter Benutzung desselben Linearbeschleunigers aktiviert. Die Vorgabe der Strahlenqualität von 6 oder 10 MV je nach Patient wurde aus den klinisch akzeptierten und bereits bestrahlten Originalplänen übernommen.

Bei allen Patienten waren die Originalpläne mit den allgemeinen Dosisvorgaben der Strahlenklinik der Maßstab für die Planung unseres Referenzplans. Dieser Plan, bestehend aus 9 im Kreis angeordneten Feldern (9F-Plan) und einer Segmentierung in maximal 64 Teilfelder (64 S-Segmente), wurde durch Wahl von objectives und weights so optimiert, dass Dosisvorgaben wie auch Diagrammverläufe in Dosis-Volumen-Histogrammen in den wesentlichen Punkten den Originalplänen ähnelten. Die Originalbestrahlungspläne wurden für die weitere Auswertung nicht mehr verwendet, da deren stark individualisierte Optimierungskonzepte eine Vergleichbarkeit erschwert hätten.



**Abbildung 29** DVHs eines Studien- (gestrichelte Linie) und eines Referenzplans (durchgezogene Linie). Die roten Kurven stellen die Strahlendosis im PTV dar. Der steile Kurvenverlauf zeigt, dass eine homogen hohe Dosis appliziert wird, die PTV-Dosisapplikation beider Pläne ist nahezu identisch. Eigener Entwurf mit Pinnacle 3<sup>®</sup> v9.2 von Philips.

Der für den Referenzplan gewonnene Parametersatz an objectives und weights musste hingegen für alle zu vergleichenden Bestrahlungstechniken unverändert verwendet werden. Um eine Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden immer 2 mal 40 Optimierungsschritte in einem sogenannten DMPO<sup>®</sup>-Modus bzw. 1 mal 80 Optimierungsschritte im IM-Modus durchgeführt.

Die Optimierungsverfahren (DMPO und IM) und ihre Bedeutung für diese Arbeit werden weiter unten näher erläutert. Nach der Optimierung des Referenzplans wurde der gewonnene Parametersatz, welcher das Kernstück des Planes darstellt, auf die restlichen 15 DMPO-Pläne und 8 IM-Pläne übertragen. Diese Planungsvarianten wurden also mit dem gleichen Parametersatz optimiert.

Nach Abschluss der Optimierung eines Plans konnte anhand der gewichteten Summe der einzelnen OV-Werte ein sogenannter COV-Wert (composite objective value) bestimmt werden. Dies wird anhand eines Beispiels in Abbildung 30 verdeutlicht. Die



COV-Werte wurden wie unter Abschnitt 1.2.4 erläutert bereits für den Optimierungsprozess verwendet und stellen nach Abschluss des Optimierungsprozesses einen Maßstab für die Qualität der erreichten Ziele dar. In ihm sind alle Vorgaben für die gewünschte Dosisverteilung repräsentiert [106].



ROI	Type	Constrain	Target Gy	% Volume	% Variation	Weight	Objective Value	a	gEUD
◆ GTV	Min DVH	<input type="checkbox"/>	50.4	100		10	4.2563e-05		
◇ PTV-0.5	Min DVH	<input type="checkbox"/>	50	98		10	2.33127e-07		
◇ PTV-0.5	Min DVH	<input type="checkbox"/>	49.8	100		10	6.78014e-06		
◇ PTV-0.5	Min DVH	<input type="checkbox"/>	46.3	100		10	0		
◇ PTV	Min DVH	<input type="checkbox"/>	48.9	100		10	0.000965185		
◇ PTV	Min DVH	<input type="checkbox"/>	49.4	98		10	0.000509816		
◇ PTV	Max DVH	<input type="checkbox"/>	50.9	2		10	5.90352e-05		
◇ PTV	Max DVH	<input type="checkbox"/>	51.1	0		10	4.50169e-05		
◇ HC_PTV_1-0	Max DVH	<input type="checkbox"/>	48.9	0		1	5.43416e-06		
◇ HC_PTV_1-0	Max DVH	<input type="checkbox"/>	37.8	20		0.01	1.14147e-05		
◇ HC_PTV_2-1	Max DVH	<input type="checkbox"/>	33.8	0		0.01	8.42853e-09		
◇ HC_PTV_2-1	Max DVH	<input type="checkbox"/>	24.8	15		0.01	0		
◇ HC_PTV_2-1	Max DVH	<input type="checkbox"/>	42	0		10	0		
◇ Outline-(PTV+2)	Max DVH	<input type="checkbox"/>	23.1	0		0.01	1.57163e-09		
◇ Outline-(PTV+2)	Max DVH	<input type="checkbox"/>	10	10		0.01	0		
Composite objective value:							0.00686298	Recompute Values	

**Abbildung 30** Hier dargestellt ist ein Parametersatz mit unterschiedlichen objectives, in diesem Fall mit Min und Max DVH Zielvorgaben für das PTV-Tumorvolumen. Dazu aufgelistet, sind die dazugehörigen Objective Values. Die Pfeilmarkierung zeigt auf den summierten COV (composite objective value), welcher unsere Vergleichsgrundlage darstellt, ausgegeben durch das Bestrahlungsprogramm. Eigene Abbildung der Programmmaske von Pinnacle 3<sup>®</sup> v9.2 der Firma Philips.

Je nach Potential einer Bestrahlungstechnik können für einen Patienten niedrigere oder höhere COV-Werte erreicht werden, das heißt, eine Bestrahlungstechnik folgt den Vorgaben in stärkerem oder schwächerem Maße. Es sollte festgehalten werden, dass zwischen unterschiedlichen Patienten die COV-Werte nicht direkt verglichen werden können, da für unterschiedliche Patienten unterschiedliche Parametersätze verwendet wurden.

**Tabelle 11** COV-Werte zweier Patienten mit unterschiedlichen Parametersätzen

Patient	9F64S	9F120S	15F64S	15F120S
<b>1</b>	0,033	0,025	0,029	0,024
<b>18</b>	0,00033	0,00031	0,00034	0,00027

An den Werten in Tabelle 11 ist zu erkennen, dass sich die COV-Werte trotz der Anwendung der gleichen Bestrahlungstechnik und Segmentzahl aufgrund der Individualität des Tumors und des Patienten unterscheiden können. Um die Planqualität unterschiedlicher Patienten vergleichen zu können, müssen die COV-Werte daher auf folgende Weise normiert werden:

$$\frac{\text{COV} - \text{Wert von Patient } n}{\text{Mittelwert der COV} - \text{Werte von Patient } n} = \text{normierter COV} - \text{Wert}$$

Über die  $\text{COV}_n$ -Werte (normierte COV-Werte) wird eine Vergleichbarkeit der Bestrahlungsqualität erreicht. Es können zum einen die Patienten untereinander, zum anderen Bestrahlungsverfahren untereinander in Bezug auf die erreichten Dosiszielvorgaben verglichen werden. Ein Vergleich der einzelnen Bestrahlungstechniken untereinander ist in Tabelle 12 dargestellt. Die normierten  $\text{COV}_n$ -Werte erlauben eine Mittelwertbildung von Untergruppen der Bestrahlungstechniken.

**Tabelle 12** Normierte COV-Werte ( $\text{COV}_n$ ) bei einer Auswahl von Bestrahlungstechniken als Indikator für die Planqualität

Patient	9F64S	9F120S	15F64S	15F120S
<b>1</b>	1,273	0,964	1,103	0,927
<b>18</b>	1,191	1,109	1,222	0,985

Ein kleiner  $\text{COV}_n$ -Wert steht für die Fähigkeit einer Bestrahlungstechnik, sich der gewünschten Dosisverteilung bei einer vorgegebenen Zahl von Optimierungsschritten besonders weit annähern zu können. Liegt der Wert unter 1, gilt die Technik als überdurchschnittlich gut geeignet für den betreffenden Patienten.

### 2.6 Geräte-abhängige und Geräte-unabhängige Optimierung

Wie bereits unter Abschnitt 1.2.4 erwähnt, stellt Intensity Modulation (IM) eine Optimierungsform dar, bei der auf Segmentierungen durch konkrete MLC-Einstellungen verzichtet wird. Das Ergebnis ist eine idealisierte Fluenzverteilung, die nicht realisiert werden kann, dafür aber unabhängig von den jeweiligen technischen Möglichkeiten eines Bestrahlungsgeräts sowie des gewählten Optimierungsalgorithmus ist.

DMPO<sup>®</sup> steht für Direct Machine Parameter Optimization und beschreibt ein Optimierungsverfahren der Firma Raysearch Laboratories. Hier werden realisierbare MLC-Einstellungen verwendet und optimiert. Das DMPO-Verfahren wird in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg in der täglichen Praxis für alle IMRT-Optimierungen angewendet. Das DMPO-Verfahren arbeitet mit realisierbaren Geräteeinstellungen während der Fluenzoptimierung, sodass der optimierte Plan umsetzbar bleibt [107]. Letztlich werden die MLC-Positionen und Segmentgewichte so lange optimiert, bis die vorgegebene Anzahl der Iterationen erreicht ist. Daraus ergeben sich am Ende Einstellpositionen für den MLC, die physikalisch realisierbar sind. Wichtig dabei ist die richtige Definition der technischen Möglichkeiten des MLC. Als Bestrahlungsgerät wurde ein Elekta Synergy Linearbeschleuniger mit 2x80 opponierenden Leaf-Paaren gewählt, die im Isozentrum eine projizierte Breite von 5 mm besitzen. Benachbart gegenüberliegende Leafs dürfen aneinander entlanggleiten (Interdigitation) und über den Zentralstrahl hinausfahren (Overtravel). Die Optimierungseinstellungen dieser Studie legten eine minimale Segmentgröße von 4 cm<sup>2</sup> fest, eine minimale Anzahl von 1 Monitoreinheit (MU) pro Segment und eine maximale Anzahl von 64 oder 120 Segmenten pro Bestrahlungsplan. Die Optimierungsschritte wurden auf maximal 2 x 40 Schritte begrenzt. Jones et al. beschreibt in seiner Arbeit eine Verbesserung der Planqualität, eine Verminderung an benötigten Segmenten und Monitoreinheiten sowie eine Zeitersparnis in der Planerstellung durch das DMPO-Verfahren gegenüber einer Methode, die eine Segmentierung *nach* Optimierung einer idealen Fluenzverteilung (IM) vornimmt [106, 108].

## 2.7 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung stellten wir folgende Hypothesen auf:

Unsere Nullhypothese  $H_0$  lautet: Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Planqualität der Pläne X und Y.

Die Alternativhypothese  $H_1$  lautet, dass zwischen Planqualität X und Y ein signifikanter Unterschied besteht.

Als Maß für die Planqualität gilt der normierte COV-Wert  $COV_n$ .

***$H_0$ : Ergebnis Planqualität X = Ergebnis Planqualität Y***

***o.***

***$H_1$ : Ergebnis Planqualität X  $\neq$  Ergebnis Planqualität Y***

Zur statistischen Analyse der untersuchten Stichprobe (n=18) wurde bei möglicherweise nicht normalverteilten Daten der Wilcoxon Rangsummentest, ein nicht parametrischer Test für zwei verbundene Stichproben, benutzt. Das Signifikanzniveau war bei  $\alpha = 0,05$  (95 % Konfidenzintervall) festgelegt.

Da ein Mehrfachvergleich der unterschiedlichen Bestrahlungstechniken untereinander durchgeführt werden soll, wächst die Wahrscheinlichkeit eines Zufallsbefundes. Dies wird als  $\alpha$ -Fehler Kumulation bezeichnet. Durch mehrfaches Testen eines gewonnenen Datensatzes auf unterschiedliche Hypothesen nimmt statistisch gesehen die Wahrscheinlichkeit zu, eine falsche Aussage zu treffen. Um diesen Fehler zu vermeiden, muss das Signifikanzniveau mittels Benjamini-Hochberg-Korrektur an die Mehrfachtestungen angepasst werden [109]. Bei den Gruppenvergleichen und den paarweisen Vergleichen wurde demnach ein korrigiertes, niedrigeres Signifikanzniveau  $\alpha^*$  vorausgesetzt.

Für die Auswertung wurde Excel in der Version 365 von der Firma Microsoft genutzt. Zur statistischen Analyse wurde SPSS Statistics (V.23) der Firma IBM verwendet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Räumliche Komplexität von Hirntumoren

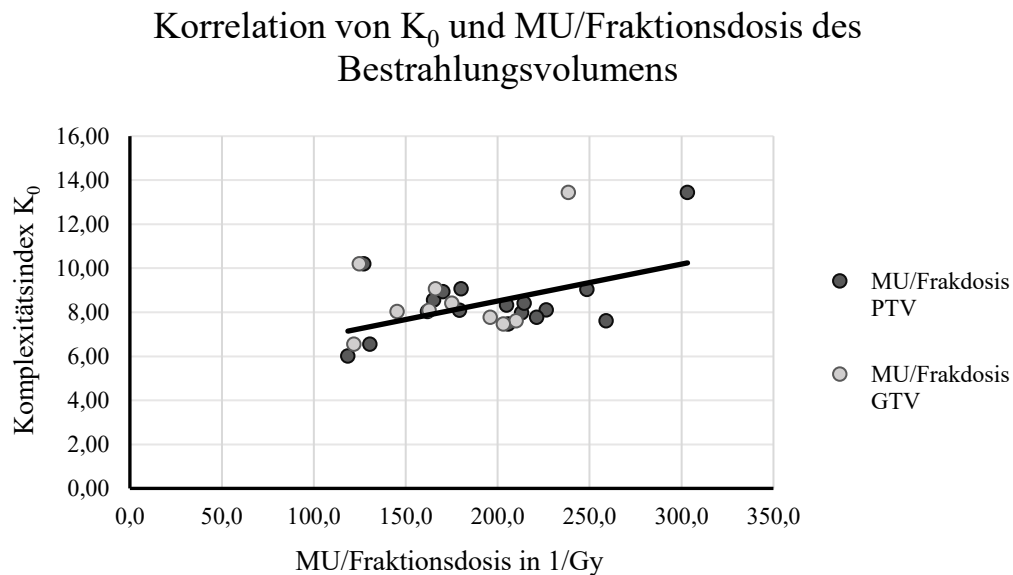
In Tabelle 13 sind alle errechneten Komplexitätsindizes patientenspezifisch aufgelistet. Der niedrige Komplexitätsindex bei Patient Nr. 6 ist gewissen Abweichungen des Planungssystems in seiner Volumenberechnung nach der Konturierung geschuldet.

**Tabelle 13** Komplexitätsindex. \*): Der Index ist für jede geometrische Form, auch für eine Kugel oder Würfel, unabhängig von der Größe wie z.B. Radius oder Kantenlänge.

Patienten-Nr.	PTV in cm <sup>3</sup>	Komplexitätsindex
1	753	7,61
2	853	6,00
3	18	6,55
4	425	8,10
5	522	8,03
6	36	4,49
7	122	7,96
8	108	13,43
9	102	8,41
10	141	8,09
11	230	9,06
12	74	7,46
13	67	8,55
14	303	8,32
15	84	9,03
16	337	8,93
17	190	7,77
18	47	10,19
<b>Kugel</b>	*)	4,8
<b>Würfel</b>	*)	8

Ein hoher Komplexitätsindex kennzeichnet Zielvolumenstrukturen, die stark zerklüftet und damit schwieriger zielvolumenkonform zu bestrahlen sind. Um diese Aussage des Index zu verifizieren, zeigen wir anhand eines Beispiels den Zusammenhang zwischen dem Komplexitätsindex und dem Bestrahlungsaufwand auf. Dieser Aufwand kann

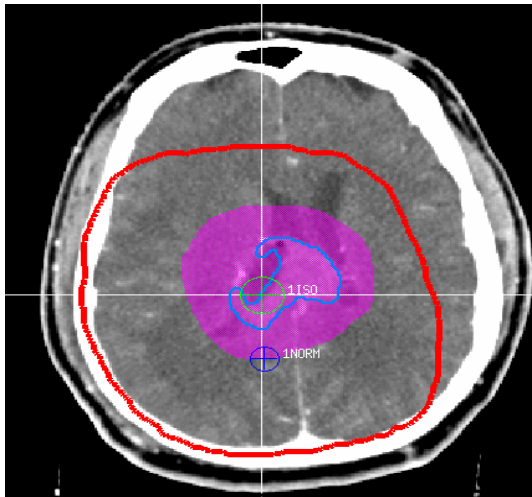
durch die applizierten Monitoreinheiten (MU) pro verabreichte Zielvolumendosis pro Fraktion quantifiziert werden. Eine Monitoreinheit stellt ein Maß für die abgegebene Strahlendosis des Linearbeschleunigers dar. Je komplexer die zu bestrahlende Zielstruktur ist, desto mehr Monitoreinheiten werden benötigt. Ein Beispiel ist in nachfolgender Tabelle 14 dargestellt. Der **Patient 2** bekommt ein PTV-Zielvolumen von ca. 853 cm<sup>2</sup> bestrahlt (siehe Zeile oben Tabelle 14 rote Markierung), **Patient 8** von ca. 108 cm<sup>2</sup> (siehe Zeile unten Tabelle 14 rote Markierung). Die beiden Patienten unterscheiden sich deutlich in ihrer Komplexität des Zielvolumens und den aufgewendeten Monitoreinheiten (siehe Tabelle 14). Betrachtet man die jeweiligen CT-Schnitte, ist klar zu erkennen, dass bei **Patient 2** ein eher rundliches, sehr großes Tumervolumen vorgegeben ist, während bei Patient 8 ein kleines, aber sehr verschachteltes Tumervolumen bestrahlt wurde. Aus Abbildung 31 ist ersichtlich, dass ein hoher Komplexitätsindex meist mit einem hohen Monitoreinheit-Dosis-Verhältnis einhergeht. Um die Dosisvorgaben im Zielvolumengebiet (PTV o. GTV) zu erreichen, ist eine hohe Zahl an Monitoreinheiten dementsprechend notwendig.



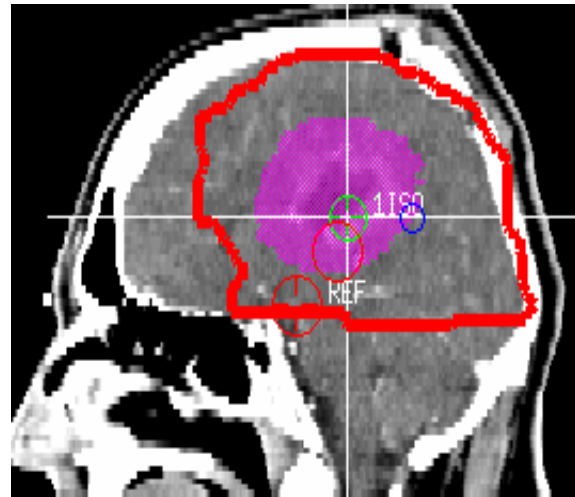
**Abbildung 31** Zusammenhang zwischen errechnetem Komplexitätsindex und dem Bestrahlungsaufwand in MU/Fraktionsdosis. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman beträgt für das PTV und GTV 0,53 bei einem  $p = 0,034$ . Abbildung erstellt mit Microsoft Excel 365.

Tabelle 14 2 Patienten im Vergleich anhand Komplexitätsindex und MU/Fraktionsdosis bei unterschiedlichem PTV

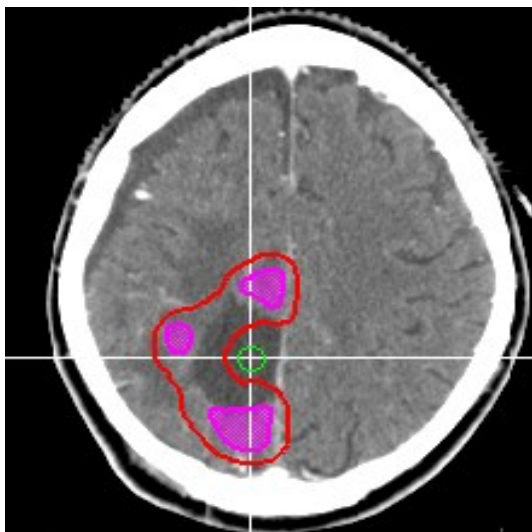
Patient	MU (Mittelwert)	K <sub>0</sub>	PTV- Zieldosis in Gy (Mittelwert)	PTV-Zieldosis pro Fraktion in Gy	MU pro PTV- Fraktionsdosis in 1/Gy
Patient 2	386	6,00	45,6	3,3	118,6
Patient 8	1688	13,43	33,4	5,6	303,2



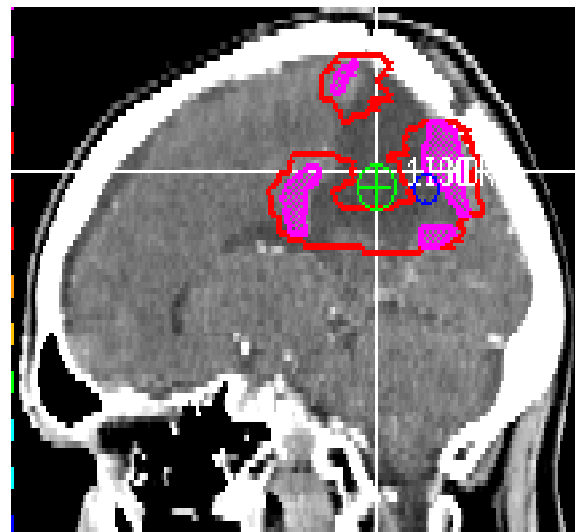
Patient 2 – Transversalschnitt



Patient 2 – Sagittalschnitt



Patient 8 – Transversalschnitt



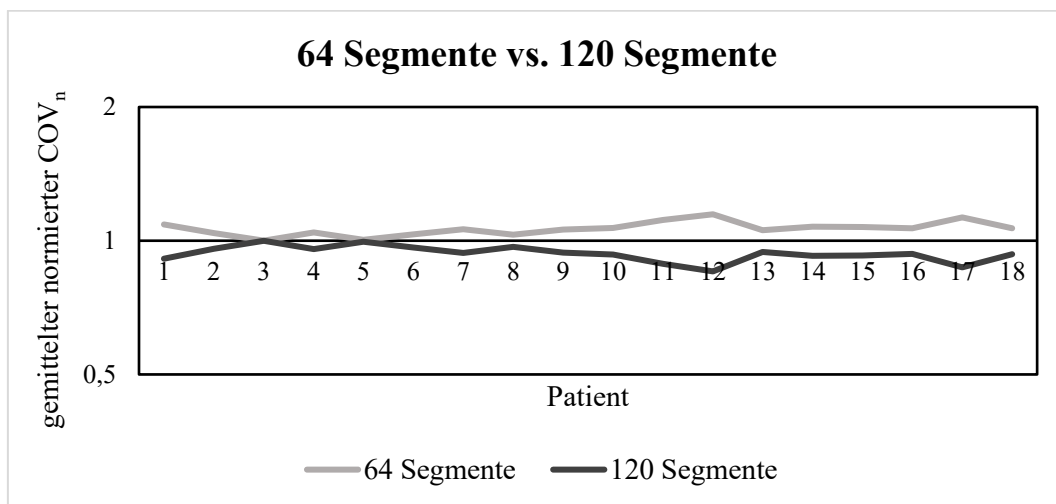
Patient 8 – Sagittalschnitt

Abbildung 32 Vergleich zweier unterschiedlicher PTVs aus der Klinik für Strahlentherapie Würzburg. Patient 2 zeigt ein großes nahezu rundes PTV mit einer niedrigen Komplexität, während Patient 8 ein kleines, jedoch sehr zerklüftetes PTV mit hoher Komplexität zeigt. Der Bestrahlungsaufwand für Patient 8 ist deutlich höher (mehr MU/Fraktionsdosis) trotz niedrigerer PTV Zieldosis und höherer Fraktionsdosis. Abbildungen mit freundlicher Genehmigung der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie.

### 3.2 Gruppenvergleich: 64 Segmente vs. 120 Segmente

Die maximale Segmentzahl zur Optimierung der Bestrahlungstechniken wurde in unserer Planungsstudie entweder auf 64 oder auf 120 Segmente begrenzt. Nach den Optimierungen ergab sich pro Bestrahlungstechnik und Patienten mit einer Segmentierung von 64 oder 120 ein  $COV_n$ -Wert. Diese Werte wurden, wie oben in Abschnitt 2.5 beschrieben, einer Normierung unterzogen, um die Patienten untereinander vergleichen zu können.

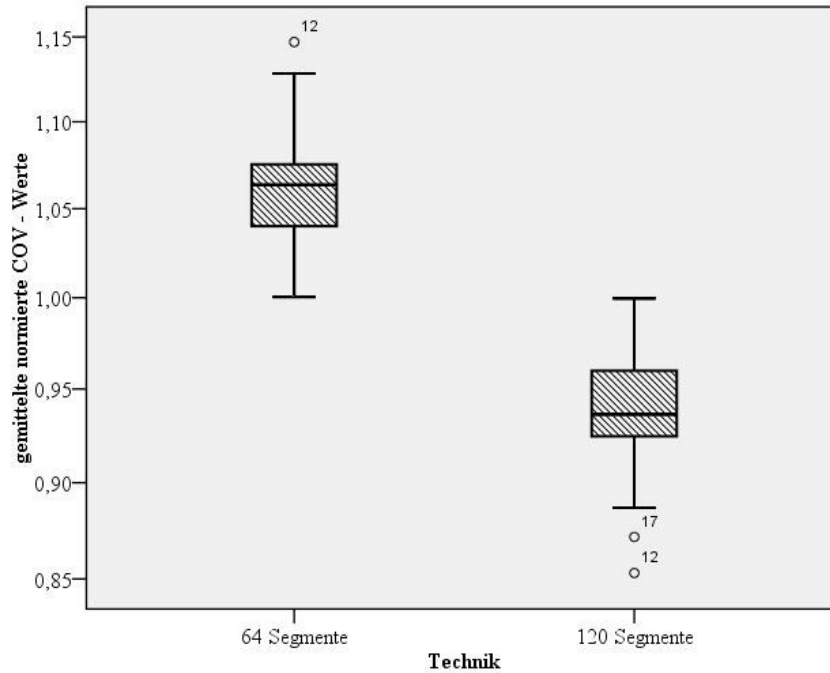
In Abbildung 33 undulieren beide Kurven der gemittelten normierten  $COV_n$ -Werte in der Nähe um 1. Die Kurve der 64S-Pläne verläuft ausnahmslos über der Kurve der 120S-Pläne. Das bedeutet, dass eine Optimierung mit 120 Segmenten bei allen Patienten ein besseres Ergebnis erzielen konnte.



**Abbildung 33** Verlauf von  $COV_n$  für 64 Segmente und 120 Segmente. Ein kleiner  $COV_n$  spricht für eine höhere Qualität des Plans unter Einhaltung der Dosisvorgaben. Hier ist deutlich zu sehen, dass sich in allen Fällen mehr Segmente auf die Bestrahlungstechniken positiv ausgewirkt haben. Eigene Abbildung erstellt mit Microsoft Excel 365.

In der Abbildung 34 wurden die jeweiligen Werte in Form eines Boxplots aufgetragen. In beiden Abbildungen ist ein deutlicher Unterschied zwischen einer Optimierung mit 64 Segmenten und 120 Segmenten nachvollziehbar.



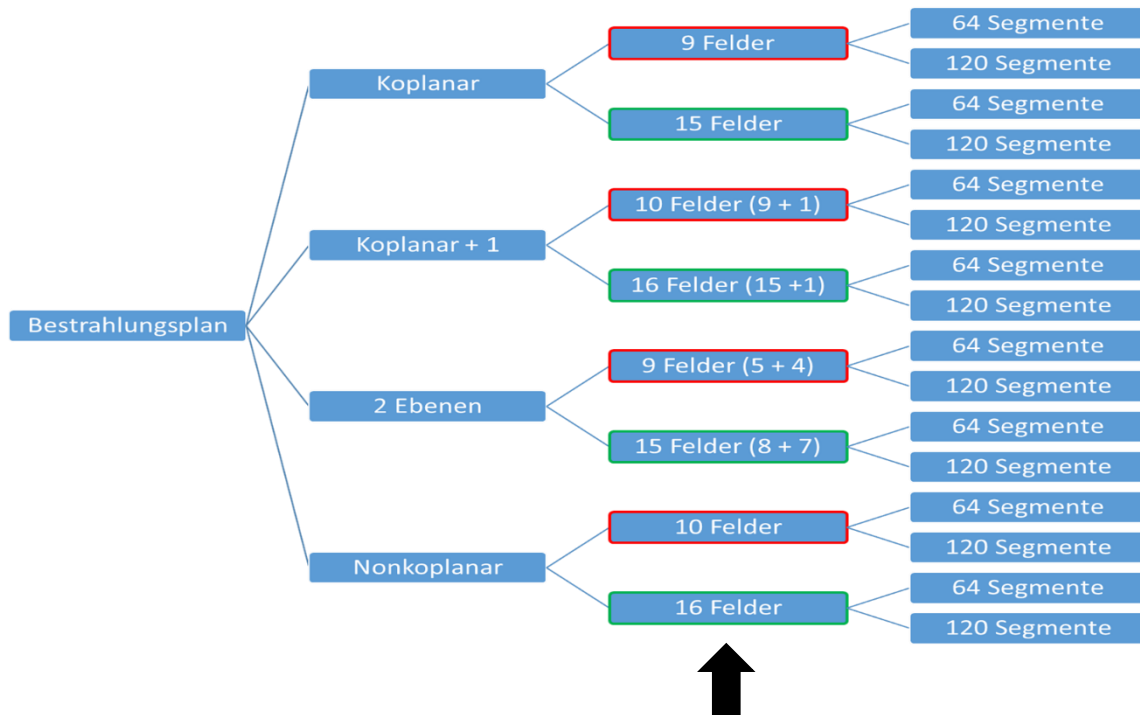


**Abbildung 34** Vergleich angewendeter 64 Segmente und 120 Segmente. Die Anwendung vieler Segmente wirkt sich deutlich positiv auf die Qualität der Pläne aus. Die Mediane unterscheiden sich deutlich. Eigene Abbildung erstellt mit IBM SPSS Statistics v23.

Der errechnete Mittelwert für 64 Segmente liegt bei  $1,06 \pm 0,04$  und für 120 Segmente bei  $0,94 \pm 0,04$  über alle Methoden und Patienten. Dies entspricht einem Unterschied von 12 %. Das Ergebnis ist hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

### 3.3 Gruppenvergleich: Viel-Felder- vs. Wenig-Felder-Techniken

Im nächsten Vergleich betrachten wir gruppenweise, wieder zusammengefasst in gemittelten normierten  $COV_n$ -Werten, die Werte der Bestrahlungspläne mit wenigen Feldern (9F, 9+1F, 10F, 5+4F) und die analog angelegten Bestrahlungspläne mit vielen Feldern (15F, 15+1F, 16F, 8+7F).

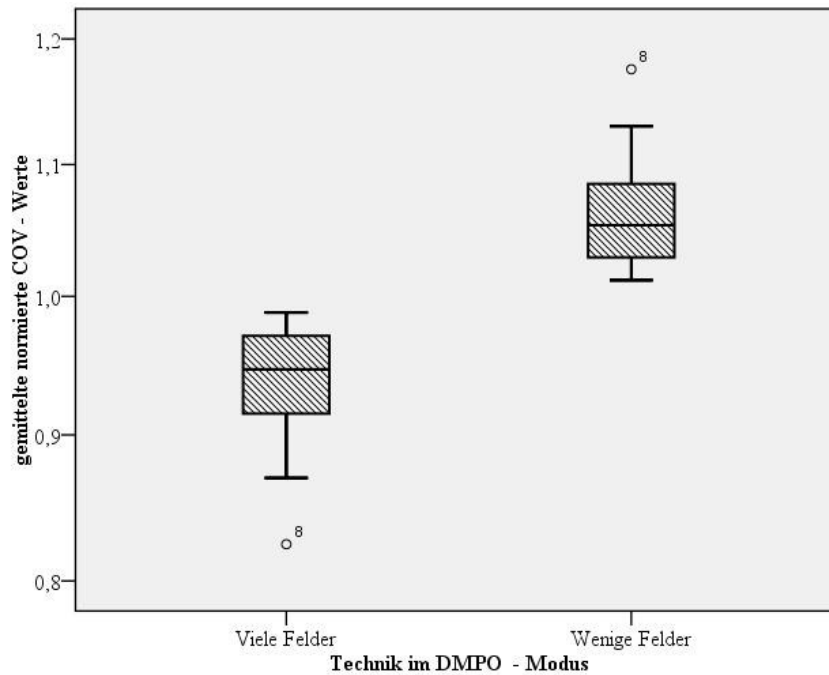


**Abbildung 35** Hier rot umrandet sind alle Bestrahlungspläne mit wenigen Feldern, welche in einer Gruppe technikunabhängig zusammengefasst werden und grün umrandet alle Bestrahlungspläne mit vielen Feldern. Eigene Abbildung erstellt mit Microsoft Powerpoint 365.

Zur Orientierung sind die jeweiligen Gruppenmitglieder nochmals in Abbildung 35 mit einer roten bzw. grünen Umrandung gekennzeichnet.

In einer gleichen Vorgehensweise wie für den Gruppenvergleich der Segmente ergibt sich der Boxplot aus Abbildung 36. Dieser zeigt, dass die Anwendung von vielen Feldern einen Vorteil gegenüber wenigen Feldern in unserer Stichprobe bietet.

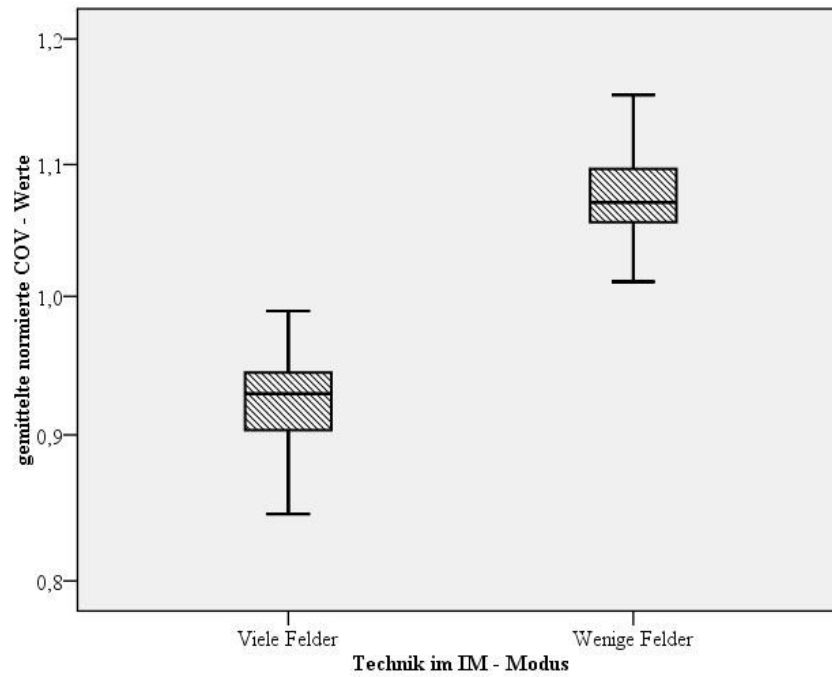
In Zahlen ausgedrückt liegt der Mittelwert der  $COV_n$ -Werte für viele Felder bei  $0,94 \pm 0,04$  und für wenige Felder bei  $1,06 \pm 0,04$ . Das entspricht einem Unterschied der beiden Gruppen von ca. 11,5 %. Dieses Ergebnis ist hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 36** Vergleich Viel-Felder-Techniken mit Wenig-Felder-Techniken. Je niedriger der  $COV_n$ -Wert, desto besser die Qualität des Plans unter Berücksichtigung der Dosisvorgaben. Die Mediane unterscheiden sich deutlich. Die Daten sind nicht normalverteilt. Abbildung erstellt mit IBM SPSS Statistics v23.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Zahl der Segmente pro Bestrahlungsplan bei diesem Vergleich konstant bleibt, während die Zahl der Felder ansteigt. Pro Bestrahlungsfeld stehen also weniger Segmente zur Verfügung, wenn die Feldzahl erhöht wird. Wie in Abschnitt 3.2 gezeigt, hat allein die Erhöhung der Segmentzahl einen positiven Effekt und erniedrigt den COV-Wert. Dies gilt hier zusätzlich bei einer Erhöhung der Feldzahl.

Im IM-Modus spielen Segmente keine Rolle, sehr wohl aber die Feldzahl. Beim Vergleich der Mittelwerte liegt die Gruppe der „Viele Felder“-Techniken bei  $0,92 \pm 0,04$  und die der „Wenige Felder“-Techniken bei  $1,08 \pm 0,04$ . Das Ergebnis ist ebenfalls hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). In Abbildung 37 erkennt man, dass eine hohe Bestrahlungsfeldzahl im IM-Modus noch größere Vorteile gegenüber niedrigeren Feldzahlen birgt, als es im DMPO-Modus der Fall ist. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Erhöhung der Feldzahl im DMPO-Modus ihren Vorteil durch die limitierte Segmentzahl pro Feld (maximal 120) verliert. Doch dies bleibt einer ausführlicheren Analyse vorbehalten.



**Abbildung 37** Viel-Felder-Technik vs. Wenig-Felder-Technik segmentunabhängig im IM Modus. Viele Felder weisen eine bessere Planqualität als Wenige Felder auf. Die Mediane unterscheiden sich deutlich. Die Daten sind nicht normalverteilt. Abbildung erstellt mit IBM SPSS Statistics v23.

### 3.4 Hauptvergleich: KoPlanar vs. Nonkoplanare Techniken

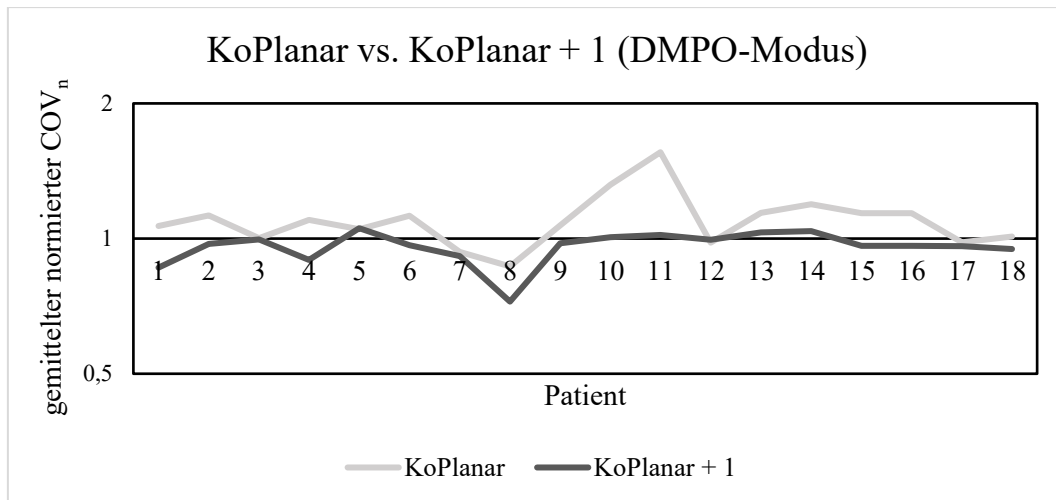
Die Bestrahlungen während des Klinikalltags werden häufig koplanar durchgeführt. Im Folgenden werden anfangs die koplanaren Techniken mit unterschiedlicher Feldzahl (9 Felder oder 15 Felder) mit den daraus abgewandelten Bestrahlungstechniken verglichen.

#### 3.4.1 KoPlanar Technik vs. KoPlanar+1 Technik

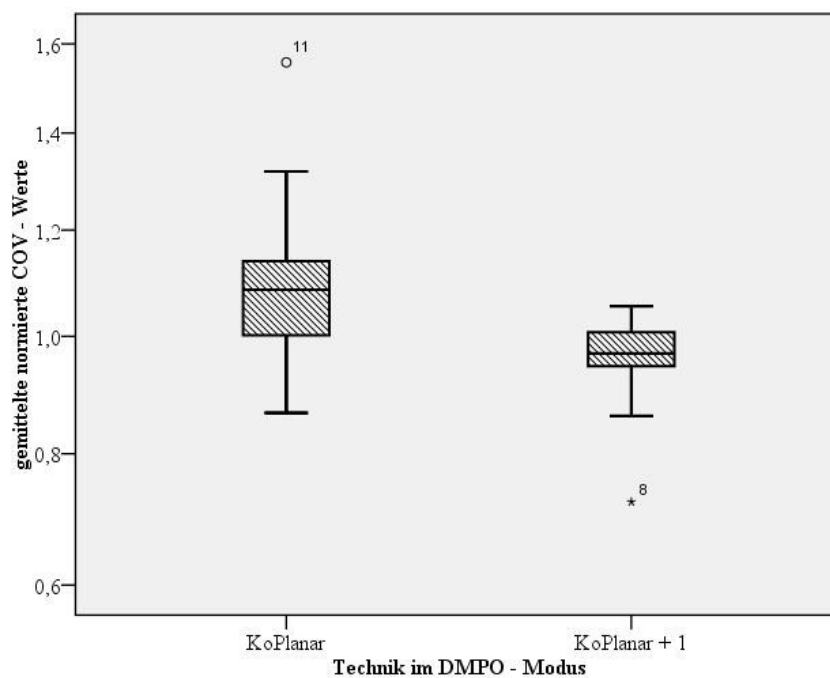
In diesem Abschnitt soll die Frage geklärt werden, inwiefern ein zusätzliches Feld aus superiorer Richtung die Optimierung und schlussendlich das Bestrahlungsergebnis beeinflusst. Dafür bildeten wir eine KoPlanare Technikgruppe aus der 9F und 15F Technik und eine KoPlanar+1 Technikgruppe aus der 9F+1 und 15F+1 Technik. Beide Gruppen enthielten dieselbe Anzahl an Patienten und wurden jeweils mit maximal 64 bzw. 120 Segmenten optimiert. Hieraus errechneten wir die gemittelten normierten  $COV_n$ -Werte über alle Patienten der jeweiligen Gruppe. Die Werte der 18 Patienten sind in Abbildung 38 in einem Kurvendiagramm dargestellt. Im DMPO-Modus ist zu erkennen, dass durch ein zusätzliches Feld in superiorer Richtung fast immer eine Erniedrigung der COV-Werte erzielt wird. Vergleicht man die Quartile des Boxplots miteinander (siehe Abbildung 39), entspricht das 25 % Quartil bei der KoPlanar Technik, dem 75 % Quartil der KoPlanar+1 Technik. Die Gesamtmittelwerte unterscheiden sich um ca. 12 % (siehe Tabelle 15).

**Tabelle 15** Gruppenvergleich der KoPlanar Technik (9F u. 15F mit jeweils 64 oder 120 Segmenten) mit der KoPlanar+1 Technik (9F+1 u. 15F+1 mit jeweils 64 oder 120 Segmenten) im DMPO-Modus

Wert	KoPlanar Technik	KoPlanar+1 Technik
MW + SD	1,10 ± 0,15	0,96 ± 0,08
Median	1,09	0,97
25 % Quartil	1,00	0,95
75 % Quartil	1,14	1,00



**Abbildung 38** Kurve der gemittelt normierten  $COV_n$ -Werte der KoPlanar+1 Technik (64S und 120S zusammengefasst) läuft unterhalb der KoPlanar Technik Kurve (64S und 120S zusammengefasst). Je kleiner die  $COV_n$ -Werte, desto höher die Qualität der Bestrahlungspläne im Vergleich. Eigene Abbildung erstellt mit Microsoft Excel 365.

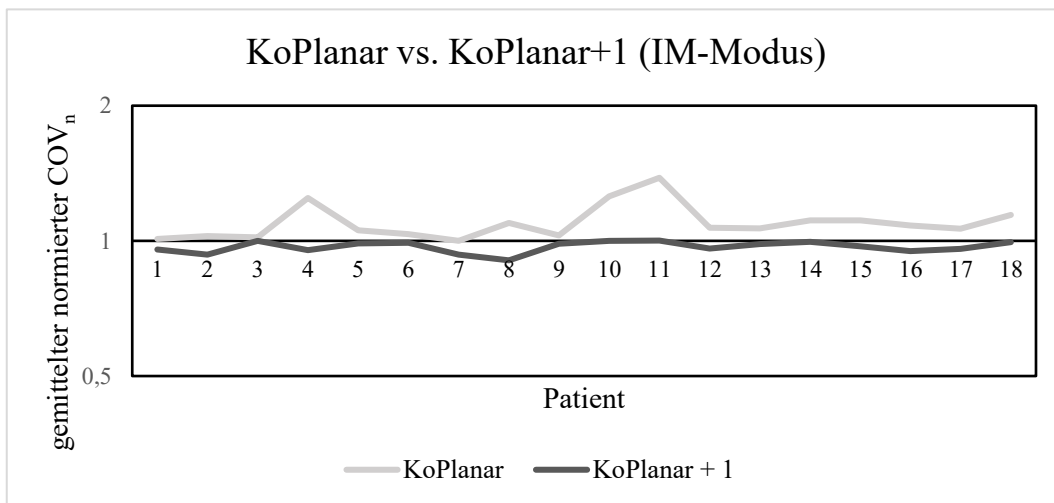


**Abbildung 39** Das 75 % Quartil der KoPlanar+1 Technik liegt unterhalb des 25 % Quartil der KoPlanaren Technik. Die Mediane unterscheiden sich deutlich. Der Interquartilbereich (IQR) der KoPlanar+1 Technik ist klein als Ausdruck einer geringen Streuung. Eigene Abbildung erstellt mit IBM SPSS Statistics v23.

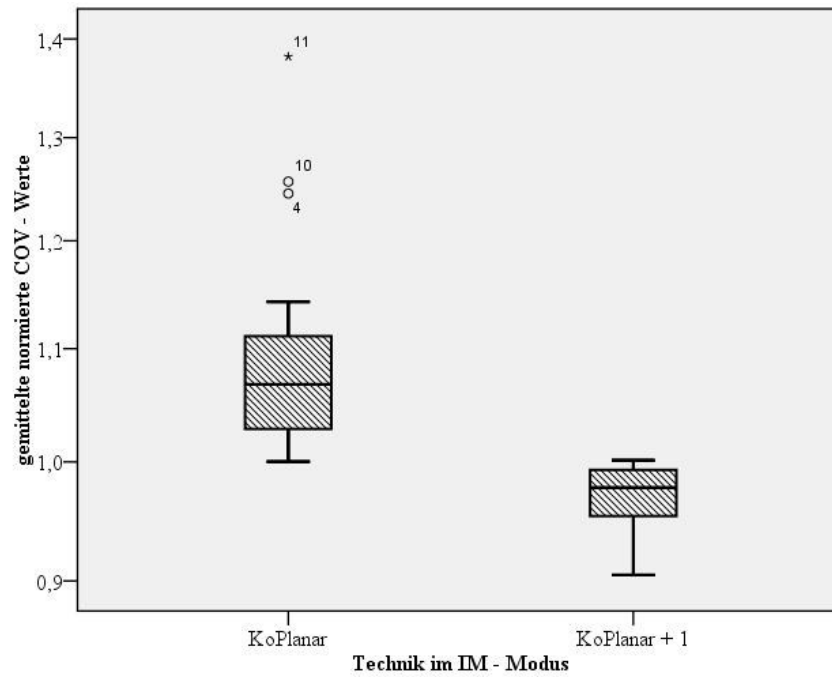
Das Ergebnis ist für  $p < 0,001$  hochsignifikant. Zusammengefasst konnte gezeigt werden, dass ein zusätzliches Feld aus einer nonkoplanaren Richtung sowohl bei einer niedrigen als auch hohen Feldzahl meistens positive Auswirkungen auf die Planqualität hat. Dieses Ergebnis wird im IM-Modus noch deutlicher (siehe Tabelle 16 und Abbildung 40 und 41)

**Tabelle 16** Gruppenvergleich der KoPlanar (9F u.15F) Technik mit der KoPlanar+1 (9F+1 u. 15F + 1) Technik im IM-Modus (segmentunabhängiger Vergleich)

Wert	KoPlanar Technik	KoPlanar+1 Technik
MW+ SD	1,10 ± 0,10	0,97 ± 0,03
Median	1,07	0,98
25 % Quartil	1,03	0,96
75 % Quartil	1,11	0,99



**Abbildung 40** Im segmentunabhängigen Modus werden die Ergebnisse für das zusätzliche nonkoplanare Feld noch deutlicher. Die Kurve für KoPlanar+1 Techniken läuft unterhalb der Kurve für die koplanaren Techniken. Eigene Abbildung erstellt mit Microsoft Excel 365.



**Abbildung 41** Deutlicher Unterschied beider Bestrahlungstechniken im Boxplot. Alle Werte inklusive der Ausläufer sind kleiner als der niedrigste Wert in der KoPlanar Technik. Eigene Abbildung erstellt mit IBM SPSS Statistics v23.

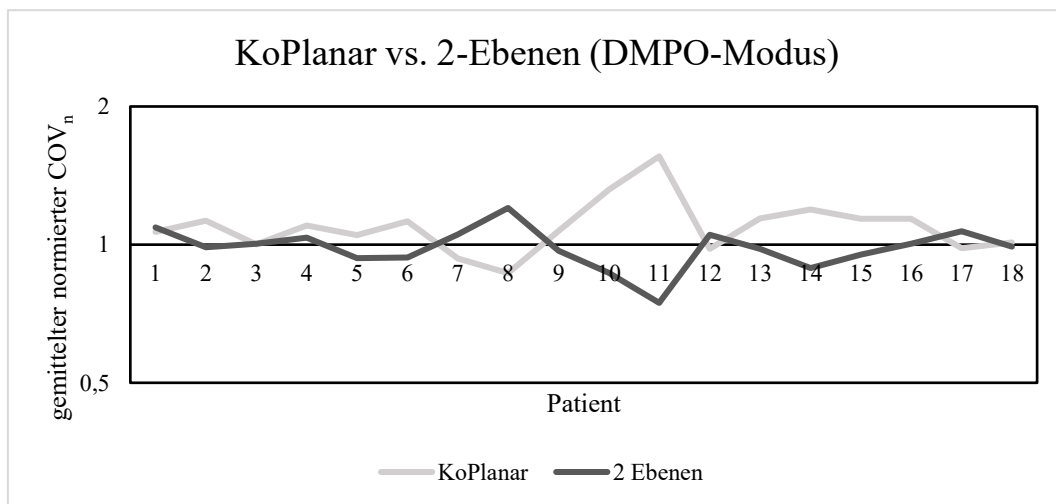


3.4.2 KoPlanar Technik vs. 2-Ebenen Technik

Die 2-Ebenen Technik stellt eine Abwandlung der koplanaren Technik dahingehend dar, dass nicht alle 9 beziehungsweise 15 Felder sich in einer Ebenen befinden, sondern auf zwei Ebenen, einer sagittalen und einer transversalen Ebene, verteilt werden. Tabelle 17 und Tabelle 18 zeigen zusammengefasst die Ergebnisse für den Technikvergleich im DMPO- und IM-Modus.

**Tabelle 17** Gruppenvergleich (64 Segmente und 120 Segmente zusammengefasst) der KoPlanar (9F u.15F) Technik mit der 2 Ebenen (5+4F u. 8+7F) Technik im DMPO-Modus

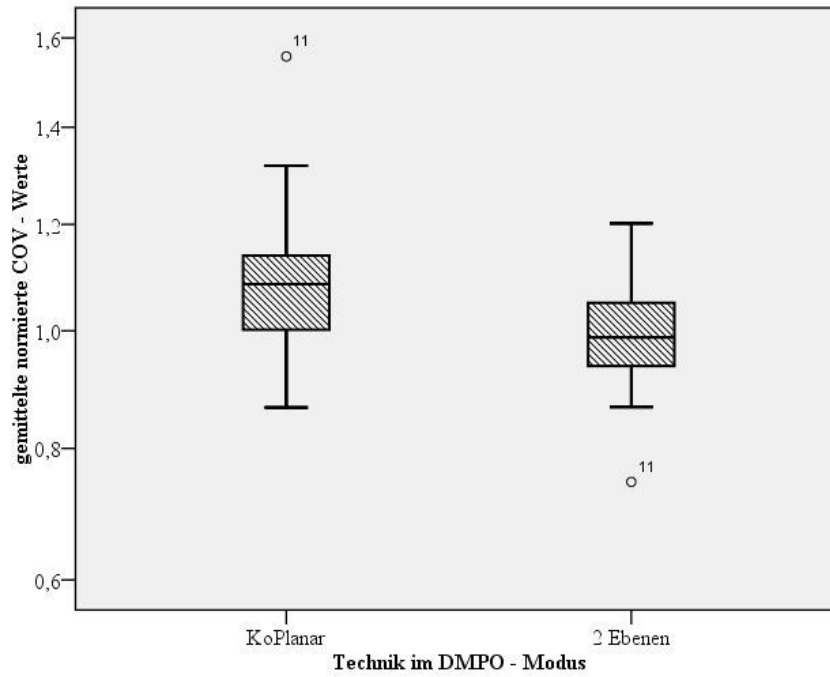
Wert	KoPlanar Technik	2-Ebenen Technik
MW + SD	1,10 ± 0,15	0,99 ± 0,10
Median	1,09	0,99
25 % Quartil	1,00	0,94
75 % Quartil	1,14	1,05



**Abbildung 42** Vergleich der COVn-Werte beider Techniken (64 Segmente und 120 Segmente zusammengefasst). Die dunkle Kurve (2-Ebenen Technik) verläuft 6mal (Patient 1, 3, 7, 8, 12, 17) über der hellen Kurve. Hier konnte eine bessere Planqualität mit der Koplanaren Standardtechnik erzielt werden. Eigene Abbildung erstellt mit Microsoft Excel 365.

Die beiden Boxplots überlappen sich vollständig (siehe Abbildung 43). Man erkennt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Auch aus dem

Kurvendiagramm ist ersichtlich, dass bei fünf Patienten die 2-Ebenen Technik keinen Unterschied gegenüber der koplaren Technik gezeigt hat (siehe Abbildung 42).

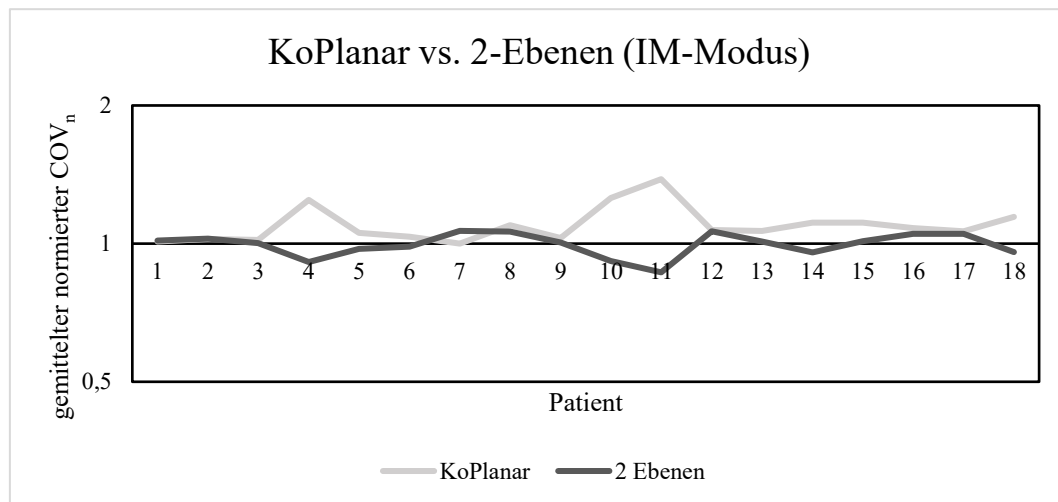


**Abbildung 43** Beide Boxplots überschneiden sich deutlich. Die 2-Ebenen Technik hat zu keiner deutlichen Planqualitätsverbesserung ( $COV_n$ -Wert Erniedrigung) geführt. Eigene Abbildung erstellt mit IBM SPSS Statistics v23.

Das 75 % Quartil der 2-Ebenen Technik übersteigt das 25 % Quartil der Vergleichsgruppe (KoPlanar Technik) deutlich (siehe Abbildung 43). Die Mittelwerte und Mediane unterscheiden sich um ca. 9–10 %. Der Median der 2-Ebenen Technik liegt nah am 25 % Quartil der KoPlanar Technik und somit bilden 50 % der COV-Werte 25 % der COV-Werte der eindimensionalen KoPlanar Technik ab. Die Linksschiefe des 2-Ebenen Boxplot deutet auf eine Verteilungstendenz zu höheren Werten hin. Die Ergebnisse für den DMPO-Modus sind bei einer Signifikanz  $p = 0,048$  und einem korrigierten Signifikanzniveau (nach Benjamini Hochberg  $\alpha^* = 0,05$ ) signifikant.

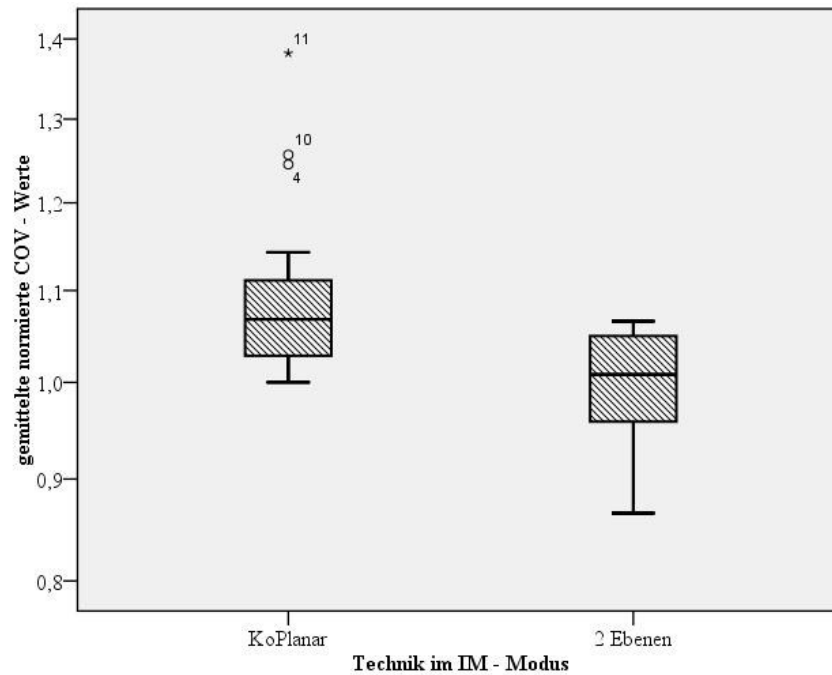
**Tabelle 18** Gruppenvergleich (segmentunabhängig) der KoPlanar (9F u.15F) Technik mit der 2 Ebenen (5+4F u. 8+7F) Technik im IM-Modus

Wert	KoPlanar Technik	2-Ebenen Technik
MW + SD	1,10 ± 0,10	1,00 ± 0,06
Median	1,07	1,01
25 % Quartil	1,03	0,96
75 % Quartil	1,11	1,04



**Abbildung 44** 2-Ebenen Technik erzielt im IM-Modus bessere Ergebnisse durch eine segmentunabhängige Optimierung. Insgesamt ist der Unterschied jedoch gering. Eigene Abbildung erstellt mit Microsoft Excel 365.

Im IM-Modus wird durch die gewonnenen Daten ein schwacher Unterschied zugunsten der 2-Ebenen Technik in der Abbildung 45 und Tabelle 18 beschrieben. Das 75 % Quartil der 2-Ebenen Technik liegt knapp über dem 25 % Quartil der KoPlanar Technik. Die Signifikanz für dieses Ergebnis beträgt  $p = 0,002$ .



**Abbildung 45** Der Boxplot der 2-Ebenen Technik ist rechtschief verteilt und deutlich überlappend. Die Mediane unterscheiden sich. Es zeigt sich insgesamt nur ein geringer Unterschied zwischen beiden Techniken. Eigene Abbildung erstellt mit IBM SPSS Statistics v23.

### 3.4.3 KoPlanar Technik vs. Quasi-Isotrope Technik

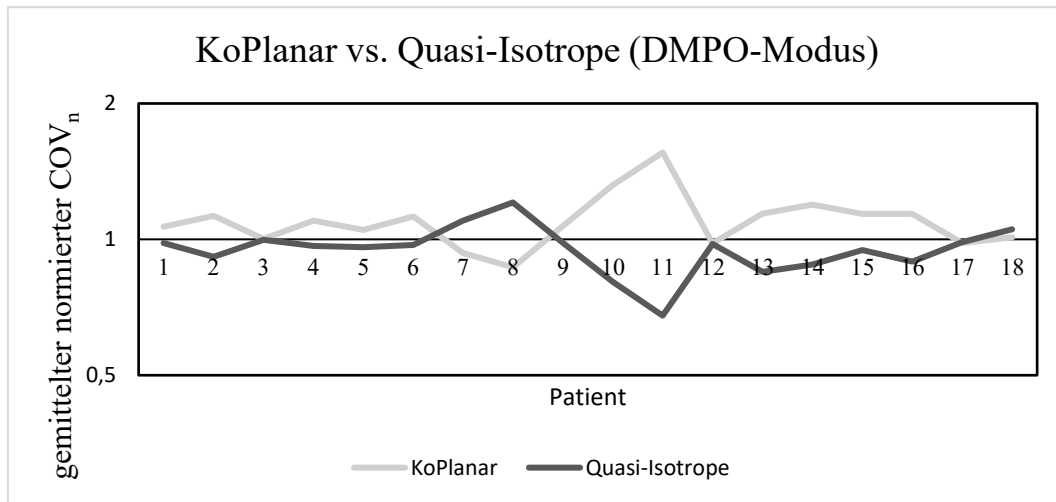
Die Mittelwerte der jeweiligen Techniken unterscheiden sich sowohl im DMPO- wie auch im IM-Modus deutlicher als bei den vorigen Technikvergleichen (siehe Tabelle 19 und Tabelle 20). Im DMPO-Modus orientieren sich ein Großteil der Daten bei einer deutlichen Rechtsschiefe stärker an der 25 % Quartile (siehe Abbildung 47).

**Tabelle 19** Gruppenvergleich (64 Segmente und 120 Segmente zusammengefasst) der KoPlanar (9F u. 15F) Technik mit der Quasi-Isotrope (10F u. 16F) Technik im DMPO-Modus

Wert	KoPlanar Technik	Quasi-Isotrope Technik
MW + SD	1,10 ± 0,15	0,95 ± 0,11
Median	1,09	0,97
25 % Quartil	1,00	0,90
75 % Quartil	1,14	0,99

**Tabelle 20** Gruppenvergleich der KoPlanar (9F u.15F) Technik mit der Quasi-Isotrope (10F u. 16F) Technik im IM-Modus

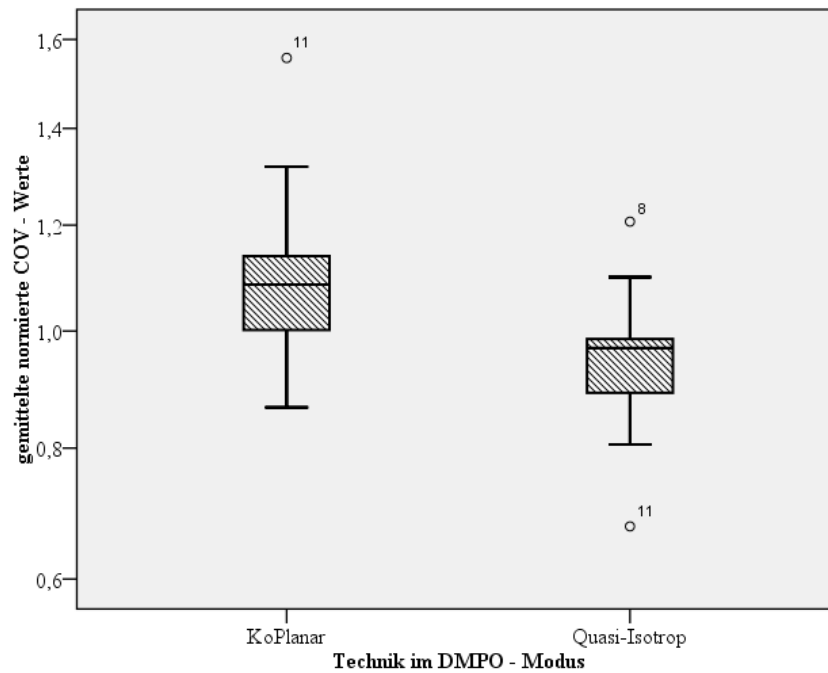
Wert	KoPlanar Technik	Quasi-Isotrope Technik
MW + SD	1,10 ± 0,10	0,93 ± 0,07
Median	1,07	0,94
25 % Quartil	1,03	0,91
75 % Quartil	1,11	0,98



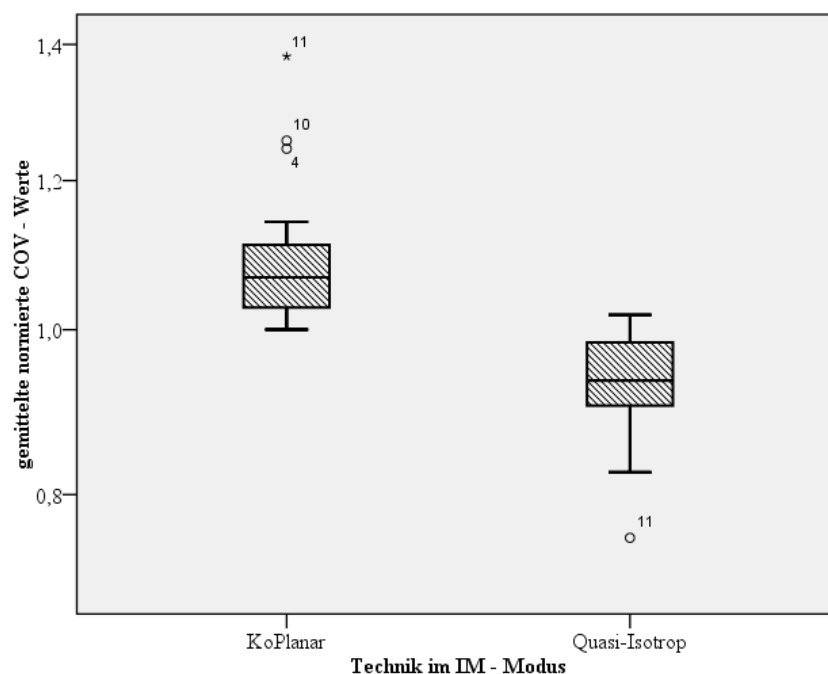
**Abbildung 46** Kurve der gemittelt normierten COV<sub>n</sub>-Werte der Quasi-Isotrope Technik (64 Segmente und 120 Segmente zusammengefasst) läuft mit Ausnahme von Patient 7, 8, 18 unterhalb der KoPlanar Technik Kurve. Je kleiner die COV<sub>n</sub>-Werte, desto höher die Qualität der Bestrahlungspläne im Vergleich. Eigene Abbildung erstellt mit Microsoft Excel 365.

Die Ergebnisse sind bei einem Signifikanzniveau nach Hochberg ( $\alpha^* = 0,05$ ) für den DMPO-Modus ( $p = 0,022$ ) signifikant.

Die in der IM-Optimierung gewonnenen Werte unterstreichen die klaren Vorteile der nonkoplanaren Technik gegenüber der KoPlanar Technik. Mittelwert und Median aus Tabelle 20 liegen deutlich unter den Werten der koplanaren Technik. Das Ergebnis ist ebenfalls mit  $p < 0,001$  signifikant.



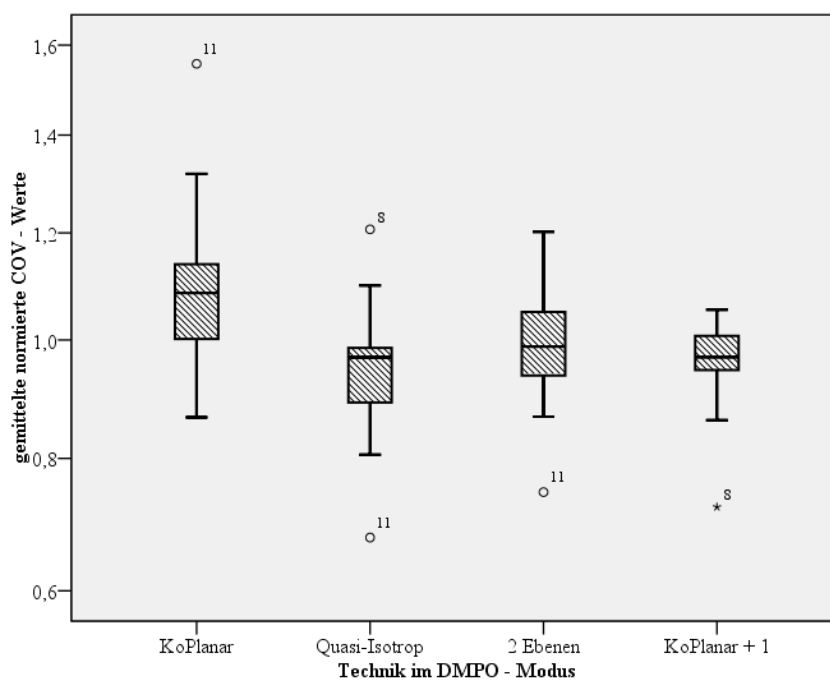
**Abbildung 47** Vergleich der Koplanar mit der Quasi-Isotropen Technik. Das 75% Quartil der Quasi-Isotropen-Technik liegt unterhalb des 25% Quartils der KoPlanar Technik. Die Mediane unterscheiden sich. Die Daten der Quasi-Isotropen sind deutlich rechtschief verteilt. Eigene Abbildung erstellt mit IBM SPSS Statistics v23.



**Abbildung 48** Im IM-Modus noch deutlicheres Ergebnis zwischen beiden Techniken. Die Quasi-Isotrope Technik liefert eindeutig die besseren Ergebnisse. Eigene Abbildung erstellt mit IBM SPSS Statistics v23.

### 3.5 Quervergleich der Bestrahlungstechniken

Im ersten Gruppenvergleich der Versuchstechniken mit der KoPlanar Technik zeigten die KoPlanar+1 und die Quasi-Isotrope Technik in unserer Planungsstudie klare Vorteile. Bei unserer 2-Ebenen Technik kann allenfalls bei einem signifikanten Ergebnis eine leichte positive Tendenz abgeleitet werden. Um eine weitere Differenzierung zwischen den Techniken zu erlangen, erweiterten wir den Vergleich unserer Versuchstechniken untereinander.



**Abbildung 49** Boxplots im Gruppenvergleich für den DMPO-Modus zusammengefasst. Die Quasi-Isotrope Technik zeigt Vorteile gegenüber den anderen Techniken. Die KoPlanar Technik schneidet am schlechtesten aller Techniken ab. Die Daten der Quasi-Isotrope Technik sind rechtsschief, die der Koplanar+1 Technik linksschief verteilt. Eigene Abbildung erstellt mit IBM SPSS Statistics v23.

**Tabelle 21** Zusammenfassung der Auswertung der 3 Bestrahlungstechniken im DMPO-Modus

Wert	Quasi-Isotrope Technik	2-Ebenen Technik	KoPlanar+1 Technik
<b>MW + SD</b>	0,95 ± 0,11	0,99 ± 0,10	0,96 ± 0,08
<b>Median</b>	0,97	0,99	0,97
<b>25 % Quartil</b>	0,90	0,94	0,95
<b>75 % Quartil</b>	0,99	1,05	1,00

Werden zunächst in Tabelle 21 die Mittelwerte der  $COV_n$ -Werte verglichen, zeigt sich, dass sich die Koplana+1- und die Quasi-Isotrope Technik weniger deutlich unterscheiden, als beide Techniken im Vergleich zur 2-Ebenen Technik. Auch beim Vergleich der Mediane verhält es sich ähnlich zwischen der Koplana+1- und der Quasi-Isotrope Technik im Vergleich zur tendenziell schlechteren 2-Ebenen Technik. Werden zur zusätzlichen Beurteilung die Quartile der untersuchten Techniken mit einbezogen, können folgende Rückschlüsse getroffen werden: die Quasi-Isotrope Technik in unserer untersuchten Stichprobe ist rechtsschief verteilt. Damit liegt bei der Quasi-Isotrope Technik ein großer Teil der Daten unterhalb des Medianwertes von 0,97. Währenddessen verhält sich die Stichprobe der KoPlanar+1 Technik gegenläufig. Sie ist linksschief verteilt. Somit können ein Großteil der Stichprobenwerte eher über dem Median von 0,97 vermutet werden. Dieses Ergebnis ist für  $p = 0,679$  jedoch bei dieser kleinen Stichprobenanzahl nicht signifikant.

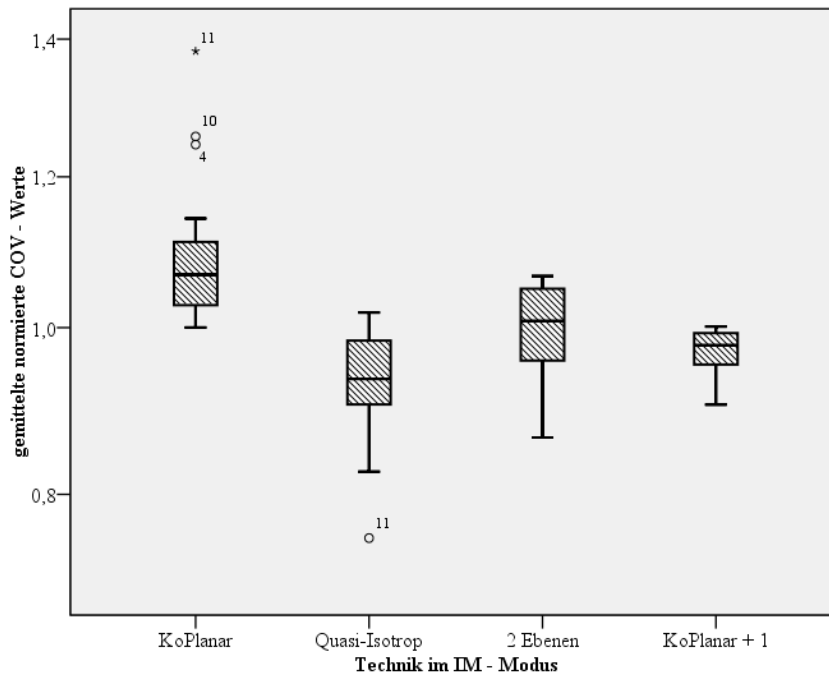
Ebenfalls für den Vergleich der 2-Ebenen Technik und der Quasi-Isotrope Technik wie auch für den Vergleich der 2-Ebenen Technik und der KoPlanar+1 Technik konnte für die tendenziell besseren Techniken gegenüber der 2-Ebenen Technik bei  $p = 0,035$  bzw.  $p = 0,616$  kein signifikantes Ergebnis beschrieben werden (Signifikanzniveau nach Hochberg-Korrektur  $\alpha^* = 0,0083$ )

**Tabelle 22** Zusammenfassung der Auswertung der 3 Bestrahlungstechniken im IM-Modus

Wert	Quasi-Isotrope Technik	2-Ebenen Technik	KoPlanar+1 Technik
<b>MW + SD</b>	0,93 ± 0,07	1,00 ± 0,06	0,97 ± 0,03
<b>Median</b>	0,94	1,01	0,98
<b>25 % Quartil</b>	0,91	0,96	0,96
<b>75 % Quartil</b>	0,98	1,04	0,99

In dem durchgeführten IM Optimierungsverfahren zeichnen sich die Unterschiede zwischen der Quasi-Isotrope- und der KoPlanar+1 Bestrahlungstechnik deutlicher ab, jedoch bei nicht signifikantem Ergebnis ( $p = 0,094$ ) (siehe Tabelle 22). Das 75 % Quartil der Quasi-Isotrope Technik entspricht dem Median der KoPlanar+1 Technik, wodurch sich eine Verteilung hin zu niedrigeren Werten in der Quasi-Isotropen Technik vermuten lässt.





**Abbildung 50** Boxplots im Gruppenvergleich für den IM-Modus zusammengefasst. Als beste Technik wird die Quasi-Isotrope Technik bestätigt. Die KoPlanar+1 Technik zeigt konstant gute Bestrahlungsergebnisse im Vergleich zur 2-Ebenen Technik. Die KoPlanar Technik schneidet am schlechtesten ab. Eigene Abbildung erstellt mit IBM SPSS Statistics v23.

### 3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelvergleiche

Im folgenden Abschnitt werden zur weiteren Ergebnisfindung die statistischen Untersuchungen in detaillierterer Form vorgenommen. Es werden statistisch nicht mehr ganze Gruppen miteinander verglichen, sondern ein paarweiser Vergleich der einzelnen Technikvarianten für jeden Patienten vorgenommen und statistisch ausgewertet.

Diese Planungsstudie vergleicht 4 unterschiedliche Bestrahlungstechniken (KP, Quasi-Isotrop, 2 Ebenen und KP+1) in 3 unterschiedlichen Optimierungsverfahren (DMPO mit 64 Segmenten bzw. 120 Segmenten und IM) bei der Möglichkeit einer größeren bzw. kleineren Feldzahl bei insgesamt 18 Patienten. Daraus ergeben sich für den DMPO-Modus 24 Einzelvergleiche für die jeweiligen Techniken, welche in 4 Gruppen

nach Feld- und Segmentzahl aufgeteilt werden können und für den IM-Modus 12 Einzelvergleiche, nur untergliedert in ihre Feldzahl.

In den nachfolgenden Tabellen 23–25 und 26–28 sind jeweils sechs Einzelvergleiche untereinander gruppiert, geordnet nach ihrer Feldzahl und der Segmentzahl. Die Tabellen 23–25 und 26–28 unterscheiden sich in ihrem durchgeführten Modus: DMPO® oder IM. Die zweite Spalte der jeweiligen Tabellen beschreibt die nicht korrigierten Signifikanzwerte (p-Value) durch die statistische Auswertung mittels des Wilcoxon-Test bei einem vorgegebenen Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$ . Um das Auftreten eines positiven Zufallsbefundes durch eine Mehrfachtestung statistisch zu minimieren, wurde zur Korrektur des Fehlers 2. Art die Benjamini-Hochberg Korrektur angewandt. Während das Signifikanzniveau für die Bonferroni-Korrektur immer gleich bleibt, da dieses um den Teiler 6 für sechs Testungen korrigiert werden müsste, wird das Signifikanzniveau bei Hochberg zum einen durch die Anzahl an Mehrfachtestungen, aber auch durch die Rangordnung der unkorrigierten Signifikanzen beeinflusst.

Die nach Hochberg signifikanten Werte sind grau unterlegt. Alle grau unterlegten Vergleiche lassen auf einen Unterschied der beiden Techniken schließen, das heißt, die Nullhypothese gleichwertiger Techniken kann zu Gunsten der Alternativhypothese abgelehnt werden, sodass eine der Techniken zu bevorzugen ist.

Um die Ergebnisse der Einzelvergleiche in einer Gesamtschau besser interpretieren zu können, wird dies vereinfacht in den Abbildung 51 und Abbildung 52 dargestellt.

Die Abbildungen selbst unterscheiden sich zunächst dadurch, dass Abbildung 51 alle Techniken mit einer niedrigen Feldzahl zusammenfasst, während hingegen Abbildung 52 Bestrahlungstechniken mit großen Feldzahlen beinhaltet. In den Abbildungen sind die jeweiligen Modi (DMPO® oder IM) in unterschiedlichen Farben dargestellt. Der DMPO-Modus selbst wird noch in die unterschiedlichen Segmentzahlen untergliedert. Die vier Gruppen der Bestrahlungstechniken sind sich gegenübergestellt. Durch die Dicke der Pfeilausläufer wird dargestellt, welche Technik im direkten Vergleich unter Zusammenfassung der Einzelvergleichsergebnisse besser abgeschnitten hat. Berücksichtigt wurden hier nur signifikante Ergebnisse.

**Tabelle 23** Zusammenfassung aller Techniken mit wenigen Feldern und wenigen Segmenten im direkten Vergleich im DMPO-Modus. Die grau unterlegten Werte sind signifikant.

Technikvergleich Wenige Felder / Wenige Segmente	p-value	Korrigiertes Signifikanzniveau nach Hochberg
9F64S - 9+1F64S	0,003	<b>0,00833333</b>
9F64S - 5+4F64S	0,112	
9F64S - 10F64S	0,058	
9+1F64S - 5+4F64S	0,199	
9+1F64S - 10F64S	0,845	
5+4F64S - 10F64S	0,17	

**Tabelle 24** Zusammenfassung aller Techniken mit wenigen Feldern und vielen Segmenten im direkten Vergleich im DMPO-Modus. Die grau unterlegten Werte sind signifikant.

Technikvergleich Wenige Felder / Viele Segmente	p-value	Korrigiertes Signifikanzniveau nach Hochberg
9F120S - 9+1F120S	<0,001	<b>0,025</b>
9F120S - 5+4F120S	0,122	
9F120S - 10F120S	0,014	
9+1F120S - 5+4F120S	0,094	
9+1F120S - 10F120S	0,679	
5+4F120S - 10F120S	0,003	

**Tabelle 25** Zusammenfassung aller Techniken mit vielen Feldern und wenigen Segmenten im direkten Vergleich im DMPO-Modus. Die grau unterlegten Werte sind signifikant.

Technikvergleich Viele Felder / Wenige Segmente	p-value	Korrigiertes Signifikanzniveau nach Hochberg
15F64S - 15+1F64S	<0,001	<b>0,01666667</b>
15F64S - 8+7F64S	0,016	
15F64S - 16F64S	0,048	
15+1F64S - 8+7F64S	0,472	
15+1F64S - 16F64S	0,586	
8+7F64S - 16F64S	0,711	

**Tabelle 26** Zusammenfassung aller Techniken mit vielen Feldern und vielen Segmenten im direkten Vergleich im DMPO-Modus. Die grau unterlegten Werte sind signifikant.

Technikvergleich Viele Felder / Viele Segmente	p-value	Korrigiertes Signifikanzniveau nach Hochberg
15F120S - 15+1F120S	0,011	<b>0,01666667</b>
15F120S - 8+7F120S	0,022	
15F120S - 16F120S	0,022	
15+1F120S - 8+7F120S	0,472	
15+1F120S - 16F120S	0,078	
8+7F120S - 16F120S	0,058	

**Tabelle 27** Zusammenfassung aller Techniken mit wenigen Feldern segmentunabhängig im direkten Vergleich. Die grau unterlegten Werte sind signifikant.

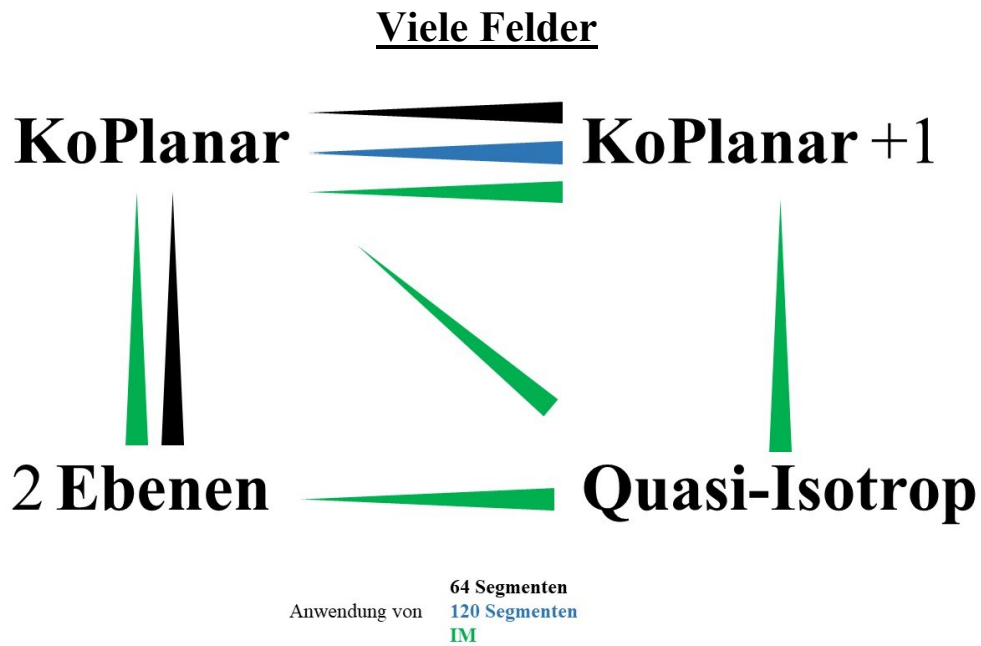
Technikvergleich Wenige Felder / IM- Modus	p-value	Korrigiertes Signifikanzniveau nach Hochberg
9F - 9+1F	<0,001	<b>0,03333333</b>
9F - 5+4F	0,048	
9F - 10F	0,002	
9+1F - 5+4F	0,012	
9+1F - 10F	0,948	
5+4F - 10F	0,002	

**Tabelle 28** Zusammenfassung aller Techniken mit vielen Feldern segmentunabhängig im direkten Vergleich. Die grau unterlegten Werte sind signifikant.

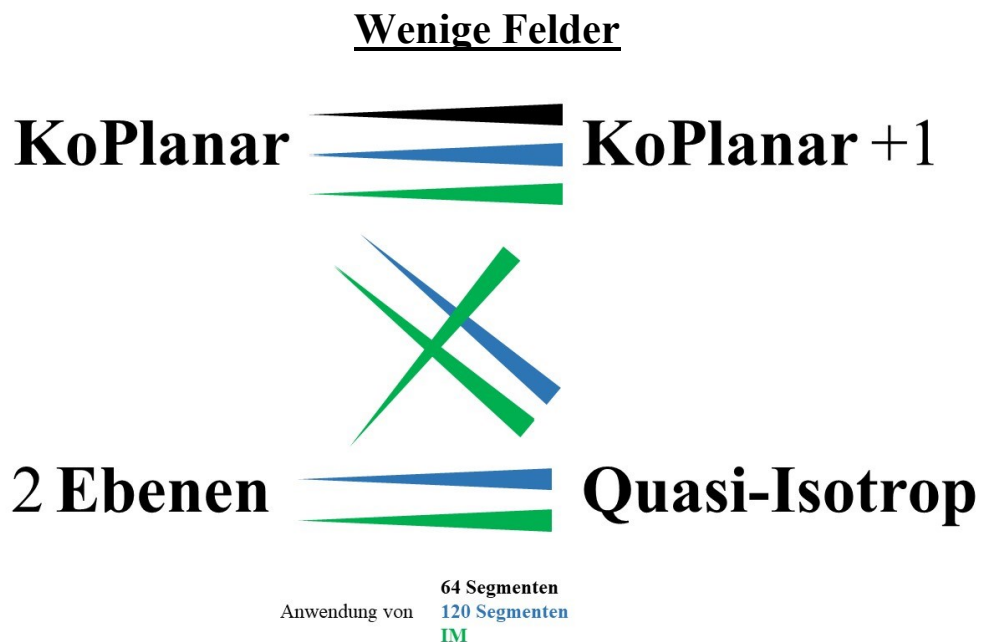
Technikvergleich Viele Felder / IM- Modus	p-value	Korrigiertes Signifikanzniveau nach Hochberg
15F - 15+1F	<0,001	<b>0,04166667</b>
15F - 8+7F	<0,001	
15F - 16F	<0,001	
15+1F - 8+7F	0,306	
15+1F - 16F	0,004	
8+7F - 16F	0,007	

**Tabelle 29** Ausschnitt der Ergebnisliste für die COV<sub>n</sub>-Werte (auf 3 Stellen gerundet). Je niedriger der COV<sub>n</sub>-Wert, desto besser konnten die Dosisvorgaben erfüllt werden. Hier sind auch gruppenunabhängige Vergleiche möglich und Unterschiede deutlich zu erkennen. Beispiel Patient 1: Die 9F64S-Technik erreicht einen Wert von 1,273 im Gegensatz zu der 16F120S-Technik mit einem Wert von 0,692. Der deutliche Unterschied entsteht aus der Kombination von mehr Segmentierung(120S) und besserer Bestrahlungstechnik.

DMPO - Modus																
Patient	9F64S	9F120S	15F64S	15F120S	9+1F64S	9+1F120S	15+1F64S	15+1F120S	5+4F64S	5+4F120S	8+7F64S	8+7F120S	10F64S	10F120S	16F64S	16F120S
	koplanar	koplanar	koplanar	koplanar	koplanar + 1	koplanar + 1	koplanar + 1	koplanar + 1	2 Ebenen	2 Ebenen	2 Ebenen	2 Ebenen	nonkoplanar	nonkoplanar	nonkoplanar	nonkoplanar
Patient 1	1,273	0,964	1,103	0,927	0,979	0,840	0,898	0,732	1,213	1,117	1,038	0,994	1,265	1,028	0,937	0,692
Patient 2	1,191	1,109	1,222	0,985	1,018	0,974	1,013	0,884	1,119	1,057	0,883	0,888	0,970	0,943	0,905	0,839
Patient 3	1,020	1,013	0,990	0,984	1,000	1,007	0,988	0,986	1,019	1,014	0,991	0,995	1,012	1,011	0,984	0,986
Patient 4	1,189	1,120	1,082	1,011	0,962	0,922	0,869	0,835	1,116	1,042	1,051	0,932	0,946	0,919	1,130	0,874
Patient 5	1,081	1,016	1,046	1,055	1,139	1,051	1,038	0,991	0,917	0,931	0,932	0,961	1,016	1,082	0,873	0,871
Patient 6	1,369	1,207	1,024	0,894	1,060	1,063	0,894	0,851	1,053	1,052	0,845	0,801	1,019	0,942	1,009	0,916
Patient 7	0,992	0,919	0,974	0,847	0,987	0,876	0,962	0,831	1,210	1,112	1,009	0,882	1,289	1,126	1,067	0,916
Patient 8	0,877	1,213	0,711	0,667	0,787	0,734	0,687	0,687	1,434	1,496	1,023	0,856	1,590	1,271	1,147	0,819
Patient 9	1,124	1,042	1,175	0,940	1,028	0,953	1,015	0,911	1,045	0,953	0,991	0,893	1,059	0,944	1,041	0,885
Patient 10	1,582	1,312	1,275	1,104	1,114	0,957	1,112	0,846	0,929	0,886	0,897	0,760	0,862	0,831	0,777	0,753
Patient 11	1,869	1,735	1,506	1,119	1,163	1,067	1,118	0,726	0,956	0,752	0,734	0,545	0,824	0,674	0,735	0,477
Patient 12	1,157	1,040	1,031	0,688	1,184	0,944	1,072	0,776	1,237	1,069	1,172	0,724	1,091	0,894	1,231	0,688
Patient 13	1,256	1,202	1,152	0,952	1,146	1,017	1,072	0,894	1,047	1,026	0,980	0,865	0,939	0,836	0,856	0,759
Patient 14	1,428	1,308	1,282	0,753	1,069	1,067	1,149	0,870	1,015	0,981	0,822	0,740	0,966	0,889	0,872	0,789
Patient 15	1,279	1,130	1,198	0,950	0,986	0,950	1,071	0,846	1,006	0,960	1,028	0,812	0,983	0,945	1,034	0,825
Patient 16	1,175	1,136	1,197	1,049	1,043	0,947	0,996	0,868	1,121	1,024	1,030	0,845	1,053	0,884	0,913	0,719
Patient 17	0,999	0,908	1,150	0,870	1,024	0,829	1,165	0,831	1,268	0,968	1,190	0,855	1,186	0,929	1,046	0,784
Patient 18	1,083	1,017	1,037	0,906	1,052	0,880	0,984	0,872	1,121	1,032	0,940	0,866	1,170	0,979	1,147	0,913
Mittelwert	<b>1,219</b>	<b>1,133</b>	<b>1,120</b>	<b>0,928</b>	<b>1,041</b>	<b>0,949</b>	<b>1,006</b>	<b>0,846</b>	<b>1,101</b>	<b>1,026</b>	<b>0,975</b>	<b>0,845</b>	<b>1,069</b>	<b>0,952</b>	<b>0,984</b>	<b>0,806</b>



**Abbildung 51** Grafische Aufarbeitung der Gruppenvergleiche für die Anwendung für 15 oder 16 Felder unter Berücksichtigung signifikanter Ergebnisse. Die Dicke des Pfeilausläufers zeigt, welche Technik besser gegenüber der anderen Technik abgeschnitten hat. Die Pfeilspitze zeigt von der besseren zur schlechteren Technik. Die Farben kennzeichnen die Segmentierung. Eigene Abbildung erstellt mit Microsoft Powerpoint 365.



**Abbildung 52** Grafische Aufarbeitung der Gruppenvergleiche für 9 oder 10 Felder unter Berücksichtigung signifikanter Ergebnisse. Die Dicke des Pfeilausläufers zeigt, welche Technik besser gegenüber der anderen Technik abgeschnitten hat. Die Pfeilspitze zeigt von der besseren zur schlechteren Technik. Die Farben kennzeichnen die Segmentierung. Eigene Abbildung erstellt mit Microsoft Powerpoint 365.

Unter der Berücksichtigung dieser Voraussetzungen lassen sich aus dieser Planungsstudie und aus dem vorhandenen Patientengut folgende Aussagen ableiten:

- 1) Die Quasi-Isotrope Technik zeigt Vorteile unter der Anwendung von wenigen wie auch vielen Feldern gegenüber allen anderen Techniken sowohl im DMPO- als auch im IM-Modus.
- 2) Im fluenzoptimierten IM-Modus, wie auch zum Teil bei hohen Segmentzahlen scheint die Quasi-Isotrope Technik Vorteile gegenüber den anderen Techniken zu haben, während hingegen bei niedrigen Segmentzahlen diese nicht zur Geltung kamen.
- 3) Die KoPlanar Technik zeigt deutliche Schwächen gegenüber allen anderen Techniken, sowohl in den Gruppen wie auch in den Einzelvergleichen in beiden Modi.
- 4) Die KoPlanar+1 und 2-Ebenen Technik sind bei vielen Feldern gleichwertig zu beurteilen. Sie zeigen deutliche Vorteile gegenüber der koplanaren Technik.
- 5) Die 2-Ebenen Technik scheint keine guten Ergebnisse bei geringen Feldzahlen zu erreichen. Die KoPlanar+1 Technik liefert hingegen auch bei niedrigen Feldzahlen positive Ergebnisse.

## 4 Diskussion

Die Strahlentherapie ist ein fester Bestandteil der Therapie vieler Krebserkrankungen bestehend aus den drei Therapiesäulen chirurgischer Intervention, medikamentöser Behandlung und Bestrahlung. Etwa die Hälfte aller krebserkrankten Patienten erfahren im Laufe ihrer Erkrankung eine Bestrahlung [110]. Im Verlauf der Jahrzehnte konnten Technologieverbesserungen zu immer günstigeren Bestrahlungsergebnissen beitragen.

Diese Planungsstudie untersuchte vier unterschiedliche Bestrahlungstechniken mit jeweils unterschiedlicher Konfiguration der Felder- und Segmentzahlen. Dabei wurde mit einem Bewertungsparameter (COV) gearbeitet, der sowohl die Zielvolumenerfassung als auch die Risikoorganschonung berücksichtigt. 24 Technikvergleiche wurden für den DMPO-Modus und 12 Technikvergleiche für den IM-Modus durchgeführt. Um die Techniken untereinander zu vergleichen, wurde ein Parametersatz durch die Optimierung eines 9F-Referenzplans entwickelt, welcher im Anschluss auf alle anderen Bestrahlungspläne übertragen wurde. Dadurch werden die ermittelten COV-Werte der verschiedenen Bestrahlungstechniken für einen Patienten vergleichbar. Die Pläne wurden also mit dem Fokus auf die angewendeten Bestrahlungstechniken und deren Einhaltung der vorgegebenen Dosisgrenzen optimiert. In der späteren Praxis könnte durch eine individuellere Anpassung der Parametersätze eine spezifischere Planoptimierung und somit eine bessere Schonung von Risikoorganen erzielt werden. Zum Vergleich aller Techniken untereinander in einer derartigen Vergleichsstudie war es jedoch erforderlich, einen einheitlichen Parametersatz pro Patient unverändert auf alle Bestrahlungspläne anzuwenden. So erhalten wir aus dieser Planungsstudie im Sinne einer Grundlagenstudie Erkenntnisse darüber, welche Techniken eine besondere Flexibilität bei der Erfüllung unserer Planungsvorgaben zeigen.

Das Patientengut entsprach einer Stichprobe aus den bestrahlten Schädel-Patienten der Klinik für Strahlentherapie des Uniklinikums Würzburg ohne weitere klinische oder PTV-geometrische Spezifizierung. Deshalb sind für ausgewählte Fallgruppen weitere Untersuchungen zu empfehlen. Hierbei kann hinsichtlich der Technikwahl,



Segmentierung und Feldzahl auf eine eingeeengte Auswahl, auf der Basis der vorliegenden Arbeit, zurückgegriffen werden.

Die Planungsstudie liefert signifikante Ergebnisse zu einer Technikvorauswahl im IMRT-Bereich, in dem die Feldkonstellation und die Feldzahl variiert werden können.

Der erste Gruppenvergleich zeigt ein erwartbares Ergebnis: eine Steigerung der Segmentzahl (120 Segmente vs. 64 Segmente) wirkte sich in unserer Planungsstudie in 92% der Fälle (144 Einzelvergleiche) deutlich positiv aus. Dies ist damit zu erklären, dass durch eine höhere Segmentzahl eine bessere Feinabstufung des Fluenzprofils und damit insgesamt eine besser angepasste Dosisverteilung für Tumorgebiet und Risikoorganstrukturen realisiert werden kann. Dieses Ergebnis wird von Vorstudien an einem Phantom durch Bratengeier et al. gestützt, welche eine Verbesserung der Bestrahlungspläne durch die Wahl hoher Segmentzahlen im DMPO-Modus zeigten [82]. Mögliche Nachteile einer hohen Segmentzahl könnten eine Zunahme der Bestrahlungsdauer und der applizierten Monitoreinheiten sein.

In unserem zweiten Gruppenvergleich konnte anhand unserer klinischen Fälle dargestellt werden, dass hohe Feldzahlen selbst bei gleichbleibenden Gesamtsegmentzahlen technikübergreifend in 90% der Fälle bessere Ergebnisse liefern als niedrigere Feldzahlen. Durch die Zunahme der Feldzahl erzielt man ein Mehr an Flexibilität in der Planoptimierung und dadurch ein besseres Bestrahlungsergebnis (niedrigere COV-Werte). Die Ergebnisse aus dem durchgeführten IM-Modus lassen vermuten, dass eine Erhöhung der Feldzahl jedoch nur dann Vorteile birgt, wenn gleichzeitig eine ausreichende Anzahl an Segmenten vorhanden ist und der Vorteil einer hohen Feldzahl durch eine zu niedrige Segmentzahl nicht verloren geht.

Als Maß für die Komplexität der Tumorarchitektur in unserer Arbeit nutzten wir den Komplexitätsgrad. In unserer Studie war Folge eines hohen Komplexitätsgrades eine deutliche Zunahme der Monitoreinheiten, was auf eine komplexere Bestrahlungssituation schließen lässt. Ab welcher Tumorkomplexität (hoher Komplexitätsgrad) die Überlegenheit der Quasi-Isotropen Technik den höheren technischen Aufwand rechtfertigt, könnte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein. Wagner et al. verglichen 2009 IMRT-Bestrahlungen bei Gliomen unter anderem mit 3D-CRT Bestrahlungen und kamen zum Ergebnis, dass IMRT-Bestrahlungen dann eingesetzt werden sollten, wenn eine homogene CRT Bestrahlung durch sehr nahe

liegende Risikoorgane nicht möglich erscheint [111]. In der zitierten Studie wurde eine koplanare IMRT-Bestrahlung mit maximal 9 Feldern durchgeführt. Panet-Raymond et al. konzentrierten sich in ihren nonkoplanaren IMRT-Studien auf die Schonung von Risikoorganen und weniger auf die Anwendung unterschiedlicher nonkoplanarer Techniken [112]. Die Linsen als sensibelstes Risikoorganen werden dafür oft als Vergleichsparameter herangezogen. Die Maximaldosis (Dosisvorgaben Uniklinik Würzburg) sollten so niedrig wie möglich sein und 5 Gy nicht überschreiten. In unserer Studie lag die Gewichtung auf einer bestmöglichen Erniedrigung des COV-Wertes, der die Dosisvorgaben der Linsen einschließt. Eine genauere Analyse der Risikoorgandosen muss in einer weiteren Ausarbeitung der Daten erfolgen.

In dieser Arbeit wurde neben dem Vergleich zwischen nonkoplanarer und koplanarer Bestrahlungstechnik erstmalig auch ein Vergleich verschiedener nonkoplanarer Techniken untersucht. Dabei schnitt in unserer Studie die Quasi-Isotrope Technik über alle Techniken am besten ab. Obwohl die 2-Ebenen Technik ebenfalls eine Technik mit mehreren Ebenen darstellt, konnten keine besseren Ergebnisse im Vergleich zu den anderen Techniken erzielt werden. Eine Nonkoplanare Bestrahlung in komplexen PTV-OAR Konstellationen kann Vorteile in Homogenität und Risikoorganschonung aufweisen, manchmal reicht jedoch schon ein zusätzliches Feld aus nonkoplanarer Richtung (9+1-Technik), um eine homogenere PTV-Bestrahlung bei verbesserter Schonung zu erreichen, vor allem wenn die Möglichkeiten der Segmentierung und die Anzahl an Bestrahlungsfeldern begrenzt sind. Dies geht klar aus unserem Gruppenvergleich in Abschnitt 3.4.1 hervor. In konkreten Fällen wird allerdings darauf zu achten sein, dass das Zusatzfeld leicht verkippt wird, damit es beispielsweise nicht den ganzen Rumpf durchstrahlt.

In der früheren Arbeit von Bratengeier et al [82] konnten an Phantomplanungsstudien erste Versuche mit den hier verwendeten Bestrahlungstechniken simuliert werden. Die PTV-OAR Topologien anhand derer getestet wurde, wurden in Abschnitt 1.2.4 beschrieben. Die Quasi-Isotrope Technik stach dabei als beste Technik hervor, gefolgt von der KoPlanar+1 und 2-Ebenen Technik. Die Koplanare Technik schnitt von allen Techniken am schlechtesten ab. Kriterium für die Rangfolge war sowohl bei Bratengeier et al. als auch bei uns ein möglichst niedriger COV-Wert als Maß für eine geringe Abweichung von Zielvorgaben. Auch in den früheren Phantomuntersuchungen

konnte gezeigt werden, dass die Quasi-Isotrope Technik von hohen Feldzahlen profitiert und die KoPlanar+1 Technik bei begrenzten Feld- und Segmentzahlen (10 Felder, 64 Segmente) Vorteile aufweist [82].

Diese Rangfolge der Bestrahlungstechniken konnte nun durch unsere Planungsstudie an Hirntumoren bestätigt werden. Wir kommen zu demselben Schluss wie Bratengeier et al., obwohl in den Phantomstudien mit anderen Tumorformen gearbeitet wurde.

Ebenfalls aus den Phantomuntersuchungen war eine deutliche Abnahme der Qualität der 2-Ebenen Technik gegenüber allen anderen Techniken bei niedrigeren Feldzahlen zu erkennen, was durch diese Planungsstudie nochmals deutlich unterstrichen wurde.

Eine Vergrößerung der Winkelabstände bei weniger Einstrahlrichtungen führt bei nonkoplanaren Techniken zu erheblichen Qualitätseinbußen. Ein Qualitätsverlust bei Abnahme der Zahl der Einstrahlrichtungen ist bei allen Techniken nachweisbar, die 2-Ebenen Technik zeigt dabei jedoch die größten Einbußen.

Den selben Effekt beobachtet man auch bei CT-Untersuchungen. Hier verschlechtert sich die Qualität der Bildrekonstruktion bei vergrößerten Winkelabständen [113]. Seit der Computertomographie ist bekannt, dass zur Vermeidung von Bereichen mit schlechter Auflösung 2 Ebenen Vorteile aufweisen. Um jedoch eine gute Abdeckung der Zielstrukturen zu gewährleisten, sollte eine ausreichende Anzahl an Bestrahlungsfeldern mit einem dafür optimalen Winkelabstand vorhanden sein. Bortfeld et al. beschreiben in ihrer Arbeit, dass für ein PTV von ca. 10 cm Breite ca. 10 Bestrahlungsfelder notwendig sind mit einem gleichmäßigen Winkelabstand von  $18^\circ$  [114]. Dieser Fakt misst unserem Vergleich der Bestrahlungstechniken mit vielen und wenigen Feldern eine besondere Bedeutung zu. Bei unserer koplanaren Bestrahlungstechnik beträgt der Winkelabstand  $12^\circ$  bei 15 Feldern und  $20^\circ$  bei 9 Feldern. Bei der 2-Ebenen Technik werden bei wenigen Feldern (5+4 Technik) Winkel im Abstand von  $40^\circ$  und bei vielen Feldern (8+7 Technik) Winkel im Abstand von  $24^\circ$  angewendet. Der Winkelabstand von  $40^\circ$  übersteigt deutlich die von Bortfeld beschriebenen  $18^\circ$  und liefert damit eine Erklärung, warum die 2-Ebenen Technik vor allem bei wenigen Feldern schlecht abschneidet, wohingegen die Ergebnisse bei vielen Feldern besser sind. Ebenso verliert die Quasi-Isotrope Technik ihre Vorteile durch Zunahme der Winkelabstände bei Anwendung von wenigen Feldern (10F-Technik).

Jedoch sind die Auswirkungen geringer als bei der 2-Ebenen Technik. Diese Beobachtungen konnten ebenfalls in den Vorstudien von Bratengeier et al. gemacht werden und können somit als bestätigt angesehen werden. In dieser Arbeit konnte somit gezeigt werden, dass bei großen Feldzahlen und hohen Segmentzahlen die Quasi-Isotrope Technik die beste Wahl darstellt. So sind vor allem Quasi-Isotrope Techniken im direkten Vergleich bei annähernd gleicher Feldzahl (9F vs. 10F bzw. 15F vs. 16F) besser als andere Techniken. Bei einer Zunahme der Feldzahl von 10 auf 16 Felder kommen bei der Quasi-Isotropen Technik die Vorteile noch deutlicher zum Tragen und bestätigen damit Ergebnisse aus früheren Phantomuntersuchungen [82, 98]. Durch eine Abnahme der Feldzahl bei der Quasi-Isotropen Technik verschwinden die Vorteile gegenüber der KoPlanar+1 Technik, die am ehesten geringe Feldzahlen duldet. Bei abnehmenden Segmentzahlen nehmen die Vorteile der Quasi-Isotropen Technik gegenüber der KoPlanar+1 Technik ebenfalls deutlich ab. Die Quasi-Isotrope Technik ist somit zwar am leistungsfähigsten, hinsichtlich Segment- und Feldzahl jedoch auch am anspruchsvollsten und benötigt in Folge eine längere Optimierungs- und Bestrahlungszeit. Dieser Mehraufwand wäre bei einem besonders hohen Schonungsbedarf von Risikoorganen zu rechtfertigen.

Zusammengefasst steigt die Planqualität der 2-Ebenen Technik und der Quasi-Isotropen Technik mit der Zunahme der Feldzahl. Bei niedrigen Feldzahlen stellt die KoPlanar+1 Technik eine gute und leicht anzuwendende Alternative mit nur 2 Tischwinkeln dar und bietet damit einen akzeptablen Kompromiss. Für eine optimale Planqualität kann die Quasi-Isotrope Technik mit vielen Segmenten angewendet werden.

In unserer Studie werden im IM-Modus bei weitem die niedrigsten COV-Werte erreicht. Die IM-Optimierung ist als Grenzfall besonders vieler verfügbarer Segmente anzusehen. Gleichzeitig darf die IM-Optimierung als Planungssystem- und Bestrahlungsgerät-unabhängig betrachtet werden. Die damit verbundenen Ergebnisse besitzen einen höheren Grad an Allgemeingültigkeit. Es besteht allerdings die Einschränkung, dass die erreichten Fluenzen nicht direkt am Patienten angewendet werden können. Die Fluenzverteilungen müssten, wie in Abschnitt 2.5 beschrieben, erst nachträglich in einem zweiten Schritt in technisch realisierbare Segmente umgewandelt werden. Dies ist jedoch nur auf Kosten einer schlechteren Dosisverteilung möglich [106, 115]. Das IM-gestützte Optimierungsverfahren geht gleichzeitig mit einer

Erhöhung der Monitoreinheiten (MU) einher, was zur Verschlechterung des Bestrahlungsergebnisses durch vermehrte Streustrahlung führen kann [116, 117]. Es sind sowohl die Behandlungszeiten wie auch die Optimierungsphasen deutlich verlängert. Viele Autoren raten daher zur Verwendung des DAO-Algorithmus (Direct Aperture Optimization) oder des DMPO-Algorithmus, um weniger Segmente und Monitoreinheiten bei besserer Planqualität zu generieren [106]. Jones et al. beschreiben eine verbesserte Plankonsistenz im DMPO-Modus verglichen mit der IM-gestützten 2-Schritt-Optimierung; Segmente und Monitoreinheiten können dadurch eingespart werden. Wichtig ist jedoch, dass unterschiedliche DMPO-artige Optimierungsalgorithmen am Ende auch zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können.

Unsere Planungsstudie verwendete einen Mix aus unterschiedlichsten PTV-OAR Topologien, um die Techniken auf ihre Flexibilität hin zu prüfen. Mit diesen Erkenntnissen muss nun in weiteren Studien zum einen der Fokus auf besser vergleichbare Patientengruppen gelegt werden und zum anderen eine genauere Auswertung der OARs erfolgen.

In dieser Arbeit konnte erstmals an Patienten gezeigt werden, dass die Quasi-Isotrope Technik bei großen Feldzahlen und hohen Segmentzahlen anderen Bestrahlungstechniken in Bezug auf Planerfüllung überlegen ist. Auf Basis dieser Ergebnisse sollte durch weitere Studien noch genauer erforscht werden, bei welchen PTV-OAR Konstellationen die Koplanar+1 oder die Quasi-Isotrope Technik Vorteile bieten. Die 2-Ebenen Technik zeigte in unseren Untersuchungen hingegen keine Vorteile gegenüber den beiden anderen Techniken. Eventuell reicht schon ein zusätzliches Feld aus nonkoplanarer Richtung (9+1 Technik), um eine homogenere PTV-Bestrahlung bei gleichbleibender Schonung zu erreichen. Dies wäre insbesondere dann von Bedeutung, wenn die Möglichkeiten der Segmentierung und die Anzahl an Bestrahlungsfeldern begrenzt sind.

Die gewonnenen Ergebnisse liefern wichtige Anhaltspunkte um in künftigen Arbeiten die für IMRT gewonnenen Ergebnisse auf dynamische Techniken wie VMAT zu übertragen und auf ihre Leistungsfähigkeit hin zu überprüfen.

## 5 Zusammenfassung

Die Patientenbestrahlung stellt eine wichtige Therapiesäule in der onkologischen Behandlung von Hirntumoren dar. Durch eine stetige Weiterentwicklung ist dafür zu sorgen, dass sowohl eine sichere wie auch effiziente Anwendung am Patienten stattfinden kann. Das Hauptaugenmerk wird dabei auf die Erreichung einer vorgegebenen Zieldosis im Tumorgebiet bei ausreichender Schonung von sensiblen Strukturen gerichtet. Für einfache Zielvolumenformen nutzte man im Schädelbereich oft nonkoplanare Techniken, während man bei komplexen Zielvolumenformen zu intensitätsmodulierten Techniken griff, bei denen die Zentralstrahlen jeweils in einer Ebene lagen. Die vorliegenden systematischen Untersuchungen tragen dazu bei, die Vorteile beider Verfahrensweisen zusammen zu führen.

In ersten Arbeiten an Phantomen von Bratengeier et al. konnte bereits gezeigt werden, dass durch eine Bestrahlung in mehreren Ebenen eine ausreichende Zieldosis bei verbesserter Schonung der Risikoorgane erreicht werden kann.

In dieser Arbeit wurden die am Phantom gewonnenen Erkenntnisse erstmals auf reale Hirntumor-Risikoorgankonstellationen von 18 Patienten angewendet.

Es wurden insgesamt 4 Bestrahlungstechniken miteinander verglichen, welche in ihrer Segmentierung und Feldzahl variiert werden können: KoPlanar (Komplettbestrahlung in einer Ebene), KoPlanar+1 (Bestrahlung in einer Ebene mit einem Zusatzfeld in einer anderen Ebene), 2-Ebenen (Bestrahlung auf 2 unterschiedliche Ebenen verteilt), Quasi-Isotrop (Bestrahlung mit Zentralstrahlen in mehreren unterschiedlichen Ebenen). Die Feldzahl kann zwischen wenigen Feldern (9F oder 10F) und vielen Feldern (15F oder 16F) gewählt werden. Die Segmentzahl wird entweder bei 64 oder 120 Segmenten festgelegt, alternativ wurde eine freie Optimierung der Feldfluenz ermöglicht.

Es wurden Gruppen- und Einzelvergleiche durchgeführt, welche am Ende statistisch mittels Wilcoxon-Rangsummentest und Benjamini-Hochberg-Korrektur ausgewertet wurden.

Dabei zeigte die Quasi-Isotrope Technik signifikante Vorteile gegenüber allen anderen Techniken sowohl bei niedrigen als auch hohen Feldzahlen. Die koplanare Bestrahlung schnitt bei unserer Auswertung am schlechtesten ab. Die 2-Ebenen Technik und KoPlanar+1 Technik können bei hohen Feldzahlen als gleichwertig betrachtet werden,

bei niedrigen Feldzahlen zeigt die KoPlanar+1 Technik Vorteile. Diese Unterschiede waren jedoch für realisierbare MLC-geformte Segmente nicht signifikant.

Aus unserer Sicht sollten die unentschiedenen Vergleiche in weiteren Studien untersucht werden, die das Patientengut weiter einengen. Weiterhin wäre eine Erweiterung der Untersuchungen auf die schneller applizierbaren nonkoplanaren Volumetric Arc –Techniken (VMAT) wünschenswert.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Kaatsch, P., et al., *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2017: p. 108-111.
2. Omuro, A. and L.M. DeAngelis, *Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review*. JAMA, 2013. **310**(17): p. 1842-1850.
3. Barnes, B. and K. Kraywinkel, *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland*. 2016: p. 142-149.
4. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015*. Neuro Oncol, 2018. **20**(suppl\_4): p. iv1-iv86.
5. Newton, H.B., *Handbook of neuro-oncology neuroimaging*. 2016, Oxford: Academic Press. p. 35-38
6. *International Agency for Cancer Research GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalance Worldwide in 2012*. [cited 2019 Mai]; Available from: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>.
7. Lacroix, M., et al., *A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival*. J Neurosurg, 2001. **95**(2): p. 190-198.
8. Hottinger, A.F. and Y. Khakoo, *Update on the management of familial central nervous system tumor syndromes*. Curr Neurol Neurosci, 2007. **7**(3): p. 200-207.
9. Sadetzki, S., et al., *Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis*. Radiat Res, 2005. **163**(4): p. 424-432.
10. Taylor, A.J., et al., *Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study*. J Clin Oncol, 2010. **28**(36): p. 5287-5293.
11. Vienne-Jumeau, A., C. Tafani, and D. Ricard, *Environmental risk factors of primary brain tumors: A review*. Rev Neurol, 2019. **175**(10): p. 664-678.
12. Repacholi, M.H., et al., *Systematic review of wireless phone use and brain cancer and other head tumors*. Bioelectromagnetics, 2012. **33**(3): p. 187-206.



13. Ostrom, Q.T., et al., *The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review*. Neuro Oncol, 2014: p. 902-908.
14. Baan, R., et al., *Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields*. Lancet Oncol, 2011. **12**(7): p. 624-626.
15. Louis, D.N., et al., *The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system*. Acta Neuropathol, 2007. **114**(2): p. 97-109.
16. Daumas-Duport, C., et al., *Grading of astrocytomas: a simple and reproducible method*. Cancer, 1988. **62**(10): p. 2152-2165.
17. Kim, T.S., et al., *Correlates of survival and the Daumas-Duport grading system for astrocytomas*. J Neurosurg 1991. **74**(1): p. 27-37.
18. Böcker, W., et al., *Pathologie*. 2008. Urban & Fischer: München Jena. p. 317-319.
19. Louis, D.N., et al., *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Acta Neuropathol, 2016. **131**(6): p. 803-820.
20. Yen, K., et al., *Cancer-associated IDH mutations: biomarker and therapeutic opportunities*. Oncogene, 2010. **29**(49): p. 6409.
21. Yan, H., et al., *IDH1 and IDH2 mutations in gliomas*. N Engl J Med, 2009. **360**(8): p. 765-773.
22. Sahm, F., et al., *Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma*. Acta Neuropathol, 2014. **128**(4): p. 551-559.
23. Wick, W., et al., *NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide*. J Clin Oncol, 2009. **27**(35): p. 5874-5880.
24. Lassman, A.B., *Procarbazine, lomustine and vincristine or temozolomide: which is the better regimen?* CNS Oncol, 2015. **4**(5): p. 341-346.
25. Van den Bent, M., et al., *Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial*. Lancet, 2005. **366**(9490): p. 985-990.

26. Stupp, R., et al., *Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial*. *Lancet Oncol*, 2009. **10**(5): p. 459-466.
27. Stupp, R., et al., *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(10): p. 987-996.
28. Stöver, I. and P. Feyer, *Praxismanual Strahlentherapie*. 2010, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. p. 56-58.
29. Weller, M., et al., *European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas*. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(6): p. e315-e329.
30. Moskopp, D., *Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk*. 2014, Schattauer Verlag: Stuttgart: p. 522-539.
31. Tonn, J.-C., M. Westphal, and J.T. Rutka, *Oncology of CNS tumors*. 2010, Springer Science & Business Media: Cham. p. 148f.
32. Forsyth, P.A. and J.B. Posner, *Headaches in patients with brain tumors A study of 111 patients*. *Neurology*, 1993. **43**(9): p. 1678-1678.
33. Kerkhof, M. and C.J. Veitch, *Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas*. *Epilepsia*, 2013. **54 Suppl 9**: p. 12-17.
34. Hofer S, B.L., et al. *DGHO-Leitlinie Gliome im Erwachsenenalter*. 2020 [cited 2020 January]; Available from:  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gliome-im-erwachsenenalter/@@guideline/html/index.html>.
35. Sanai, N., et al., *An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas*. *J Neurosurg*, 2011. **115**(1): p. 3-8.
36. Grabowski, M.M., et al., *Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma*. *J Neurosurg*, 2014. **121**(5): p. 1115-1123.
37. Brown, T.J., et al., *Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA Oncol*, 2016. **2**(11): p. 1460-1469.

38. Jakola, A.S., et al., *Low grade gliomas in eloquent locations - implications for surgical strategy, survival and long term quality of life*. PLoS One, 2012. **7**(12): p. 4-8.
39. Rainer Wirtz, W.S., et al., *The benefit of neuronavigation for neurosurgery analyzed by its impact on glioblastoma surgery*. Neurological Res, 2000. **22**(4): p. 354-360.
40. Braathen, L.R., et al., *Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus*. J Am Acad Dermatol, 2007. **56**(1): p. 125-143.
41. Schulten, R., et al., *Comparison of the uptake of 5-aminolevulinic acid and its methyl ester in keratinocytes and skin*. N-S Arch Pharmacol, 2012. **385**(10): p. 969-979.
42. Stummer, W., et al., *Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial*. Lancet Oncol, 2006. **7**(5): p. 392-401.
43. James CD, A.-O.F., *Molecular Genetics of Tumors of the Central Nervous System*. Brain Tumors. Human Press, 2005: p. 19-32.
44. Laws Jr, E.R., et al., *Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres*. J Neurosurg, 1984. **61**(4): p. 665-673.
45. Walker, M.D., et al., *Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial*. J Neurosurg, 1978. **49**(3): p. 333-343.
46. Geurts, M. and M.J. van den Bent, *On high-risk, low-grade glioma: What distinguishes high from low?* Cancer, 2019. **125**(2): p. 174-176.
47. Baumert, B.G., et al., *Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study*. Lancet Oncol, 2016. **17**(11): p. 1521-1532.
48. Karim, A.B., et al., *Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **52**(2): p. 316-324.

49. Buckner, J.C., et al., *Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma*. N Engl J Med, 2016. **374**(14): p. 1344-1355.
50. Fisher, B.J., et al., *Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 0424*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015. **91**(3): p. 497-504.
51. Ruff, M.W., et al., *Neuro-Oncology Clinical Debate: PCV or temozolomide in combination with radiation for newly diagnosed high-grade oligodendroglioma*. Neurooncol Pract, 2019. **6**(1): p. 17-21.
52. Keime-Guibert, F., et al., *Radiotherapy for glioblastoma in the elderly*. N Engl J Med, 2007. **356**(15): p. 1527-1535.
53. Wick, W., et al., *Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide*. J Neuro-Oncol, 2016. **18**(11): p. 1529-1537.
54. Zhang, J., M. FG Stevens, and T. D Bradshaw, *Temozolomide: mechanisms of action, repair and resistance*. Cur Mol Pharmacol, 2012. **5**(1): p. 102-114.
55. Jacinto, F.V. and M. Esteller, *MGMT hypermethylation: a prognostic foe, a predictive friend*. DNA Repair, 2007. **6**(8): p. 1155-1160.
56. Weller, M., et al., *Geriatric neuro-oncology: from mythology to biology*. Curr Opin Neurol, 2011. **24**(6): p. 599-604.
57. Wick, W., et al., *Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2012. **13**(7): p. 707-715.
58. Hegi, M.E., et al., *MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma*. N Engl J Med, 2005. **352**(10): p. 997-1003.
59. Herrlinger, U., et al., *Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet, 2019. **393**(10172): p. 678-688.
60. Chinot, O.L., et al., *Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma*. N Engl J Med, 2014. **370**(8): p. 709-722.

61. Gilbert, M.R., et al., *A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma*. N Engl J Med, 2014. **370**(8): p. 699-708.
62. Fulton, D.S., et al., *Increasing radiation dose intensity using hyperfractionation in patients with malignant glioma. Final report of a prospective phase I-II dose response study*. J Neuro-Oncol, 1992. **14**(1): p. 63-72.
63. Lawrence, Y.R., et al., *Radiation dose-volume effects in the brain*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(3 Suppl): p. 4.
64. Mayo, C., et al., *Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(3 Suppl): p. 28-35.
65. Krieger, H., *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*. 2017, Springer Verlag: Heidelberg. p. 167-216.
66. Laubenberger, T. and J. Laubenberger, *Technik der medizinischen Radiologie: Diagnostik, Strahlentherapie, Strahlenschutz; für Ärzte, Medizinstudenten und MTRA*. 1999, Deutscher Ärzteverlag: Köln. p. 518-520.
67. Khaled, S. and K.D. Held, *Radiation biology: a handbook for teachers and students*. 2012, IAEA: Wien. p. 12-32.
68. Wannemacher, M.D., J and F. Wenz, *Strahlentherapie*. 1. ed. 2006: Springer-Verlag: Berlin Heidelberg. p. 70-80
69. Karzmark, C., *Advances in linear accelerator design for radiotherapy*. Medical physics, 1984. **11**(2): p. 105-128.
70. Wille, K., *Physik der Teilchenbeschleuniger und Synchrotronstrahlungsquellen: Eine Einführung*. 1996, Springer Fachmedien: Wiesbaden. p. 1-33.
71. Thwaites, D.I. and J.B. Tuohy, *Back to the future: the history and development of the clinical linear accelerator*. Phys Med Biol, 2006. **51**(13): p. R343-362.
72. Greene, D. and P.C. Williams, *Linear accelerators for radiation therapy*. 1997, New York: Taylor & Francis. p. 29-34
73. Krieger, H., *Strahlungsquellen für Technik und Medizin*. 2018, Springer Spektrum: Heidelberg, Berlin. p. 178-180
74. Wannemacher, M.D., J and F. Wenz, *Strahlentherapie*. 1. ed. 2006: Springer-Verlag: Berlin Heidelberg. p. 76-78
75. *Leitlinie zur Strahlentherapie mit fluenzmodulierten Feldern (IMRT)*. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. p. 1-10.

76. Krukemeyer, M. and W. Wagner, *Strahlenmedizin, Ein Leitpfaden für den Praktiker*. 2004, de Gruyter Verlag Berlin: p. 180-183.
77. *The international commission on radiation units and measurements*. J ICRU, 2010. **10**(1): p. 41-55.
78. Jones, D., *ICRU Report 50-Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy*. Medical Physics, 1994. **21**(6): p. 833-834.
79. Dohr, D., C. Marks, and A. Hübner-Heckner, *Strahlentherapie*, in *Fachwissen MTRA*. 2018, Springer: Berlin, Heidelberg. p. 245-312.
80. Sack, H. and N. Thesen, *Bestrahlungsplanung*. 1998, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 30.
81. Drzymala, R.E., et al., *Dose-volume histograms*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. **21**(1): p. 71-78.
82. Bratengeier, K. and K. Holubyev, *Characteristics of non-coplanar IMRT in the presence of target-embedded organs at risk*. Radiat Oncol, 2015. **10**(1): p. 1-14.
83. Mohan, R. and T. Bortfeld, *The potential and limitations of IMRT: A physicist's point of view*, in *Image-Guided IMRT*. 2006, Springer: Berlin Heidelberg: p. 11-18.
84. Brahme, A. and J.L. Roos, I., *Solution of an integral equation encountered in rotation therapy*. Phys Med Biol, 1982. **27**: p. 1221-1229.
85. Brahme, A., *Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques*. Radiother Oncol, 1988. **12**(2): p. 129-140.
86. Brahme, A., *Optimal setting of multileaf collimators in stationary beam radiation therapy*. Strahlenther Onkol, 1988. **164**(6): p. 343-350.
87. Bortfeld, T.R., et al., *X-ray field compensation with multileaf collimators*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. **28**(3): p. 723-730.
88. Nill, Simeon; H.R., et al., *X-IMRT New Technologies*. Radiation Oncology, 2006. Springer: Berlin, Heidelberg: p. 289-298.
89. Halperin, E.C., et al., *Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology*. 2013, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 296-329.
90. Dörr, W. and D. Riesenbeck, *Mundhöhle. Nebenwirkungen in der Radioonkologie–Klinisches Kompendium*. 2000, Urban & Vogel: München. p. 130-142.

91. Trott, K.-R., W. Dörr, and T. Herrmann. 2002, *Strahlenwirkungen auf Normalgewebe*. Urban & Vogel: München. p.1-79
92. Budach, W. and J. Zimmermann, *Haut*. Nebenwirkungen in der Radioonkologie–Klinisches Kompendium. 2000, Urban & Vogel, München. p. 114-129.
93. Bentzen, S.M., I. Turesson, and H.D. Thames, *Fractionation sensitivity and latency of telangiectasia after postmastectomy radiotherapy: a graded-response analysis*. *Radiother Oncol*, 1990. **18**(2): p. 95-106.
94. Protection, I.C.o.R., *Statement on tissue reactions*. ICRP, 2011. **4825**.
95. Mayo, C., E. Yorke, and T.E. Merchant, *Radiation associated brainstem injury*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **76**(3 Suppl): p. 36-41.
96. Lawrence, Y.R., et al., *Radiation dose-volume effects in the brain*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **76**(3 Suppl): p. 20-27.
97. Bangert, M., P. Ziegenhein, and U. Oelfke, *Comparison of beam angle selection strategies for intracranial IMRT*. *Med Phys*, 2013. **40**(1): p. 1-11.
98. Bratengeier, K., et al., *Considerations on IMRT for quasi-isotropic non-coplanar irradiation*. *Phys Med Biol*, 2012. **57**(22): p. 7303-7315.
99. Webb, S., *The physical basis of IMRT and inverse planning*. *Br J Radiol*, 2003. **76**(910): p. 678-689.
100. Bortfeld, T. and R. Jeraj, *The physical basis and future of radiation therapy*. *Br J Radiol*, 2011. **84**(1002): p. 485-498.
101. Bortfeld, T., *IMRT: a review and preview*. *Phys Med Biol*, 2006. **51**(13): p. R363-R379.
102. Bratengeier, K., M.B. Gainey, and M. Flentje, *Fast IMRT by increasing the beam number and reducing the number of segments*. *Radiat Oncol*, 2011. **6**: p. 1-10.
103. Bentzen, S.M., et al., *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **76**(3 Suppl): p. 3-9.
104. Wadell, H., *Volume, shape, and roundness of rock particles*. *J Geol*, 1932. **40**(5): p. 443-451.

105. Löff, J. and H. Rehbinder, *Inverse Planning Optimization with RayOptimizer in Pinnacle3®*. Raysearch White Paper, 2002.
106. Jones, S. and M. Williams, *Clinical evaluation of direct aperture optimization when applied to head-and-neck IMRT*. Med Dosim, 2008. **33**(1): p. 86-92.
107. Hardemark, B., et al., *Direct machine parameter optimization with RayMachine in Pinnacle*. Ray-Search White Paper, 2003: p. 1-7.
108. Dobler, B., et al., *Comparison of direct machine parameter optimization versus fluence optimization with sequential sequencing in IMRT of hypopharyngeal carcinoma*. Radiat Oncol, 2007. **2**: p. 1-7.
109. Benjamini, Y. and Y. Hochberg, *Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing*. J Roy Stat Soc B Met, 1995: p. 289-300.
110. Baskar, R., et al., *Cancer and radiation therapy: current advances and future directions*. Int J Med Sci, 2012. **9**(3): p. 193-199.
111. Wagner, D., et al., *Radiotherapy of malignant gliomas: comparison of volumetric single arc technique (RapidArc), dynamic intensity-modulated technique and 3D conformal technique*. Radiother Oncol, 2009. **93**(3): p. 593-596.
112. Panet-Raymond, V., et al., *Coplanar versus noncoplanar intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and volumetric-modulated arc therapy (VMAT) treatment planning for fronto-temporal high-grade glioma*. J Appl Clin Med Phys, 2012. **13**(4): p. 44-53.
113. Bortfeld, T., et al., *Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy*. Phys Med Biol, 1990. **35**(10): p. 1423-1433.
114. Bortfeld, T., *The number of beams in IMRT--theoretical investigations and implications for single-arc IMRT*. Phys Med Biol, 2010. **55**(1): p. 83-97.
115. Ludlum, E. and P. Xia, *Comparison of IMRT planning with two-step and one-step optimization: a way to simplify IMRT*. Phys Med Biol, 2008. **53**(3): p. 807-821.



116. Galvin, J.M., et al., *Implementing IMRT in clinical practice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicists in Medicine*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **58**(5): p. 1616-1634.
117. Mohan, R., et al., *The impact of fluctuations in intensity patterns on the number of monitor units and the quality and accuracy of intensity modulated radiotherapy*. Med Phys, 2000. **27**(6): p. 1226-1237.

## 7 Appendix

### 7.1 Ergänzende Erläuterungen zur PTV D<sub>95</sub> Gesamtdosis

Der PTV D<sub>95</sub> Wert beschreibt die nach einer Planungsoptimierung erzielte Gesamtdosis in 95 % des charakterisierten Zielvolumens (PTV), welches in aller Regel dem bestrahlten Tumorgebiet entspricht. Eine konstant hohe Strahlendosis im Tumorgebiet ist essentiell für die Tumorerstörung und dementsprechend wichtig in unseren Vergleichsplänen. Um so gut wie möglich der Realität und den damit getroffenen Dosisvorgaben durch die Strahlentherapeuten zu entsprechen, sollten die PTV D<sub>95</sub> Dosen nur sehr geringe Abweichungen von den Originalplänen haben.

Wie oben beschrieben liegt die Gesamtdosis bei den Originalplänen im Schnitt bei  $46,96 \pm 8,23$  Gy. Die durchschnittliche Gesamtstrahlendosis der 16 Vergleichspläne mit seinen unterschiedlichen Bestrahlungsmethoden liegt bei  $47,15 \pm 8,28$  Gy und im Median bei 49,9 Gy. Dies entspricht einer Abweichung zwischen Originalplänen und Vergleichsplänen bei den Mittelwertgesamtdosen von 0,4 % und den Mediangesamtdosen von 1,2 %. Allgemein wird bei Dosisvorgaben des PTV / GTVs eine Dosisabweichung von ca.  $\pm 2$  % toleriert. Wie im Methodenteil beschrieben, bestand unsere erste Aufgabe in der Erstellung eines 9-Felder Referenzplans, welcher an die Originalpläne und den damit bewilligten Dosisvorgaben angelehnt wurde. In Tabelle 30 sind die wichtigen D<sub>95</sub> Dosen und ihre jeweiligen Abweichungen zu den Originalplänen aufgelistet.

In Abbildung 13 (siehe Seite 23) ist ein DVH dargestellt. Daraus ist der beispielhafte direkte Vergleich eines Originalplans und seines zugehörigen 9F Referenzplans ersichtlich. Die roten Linien (gestrichelt und durchgezogene Linie) stellen den Dosisverlauf im PTV-Gebiet dar. Beide Linien zeigen einen fast deckungsgleichen Verlauf wie auch einen fast senkrechten Verlauf in hohen Dosisarealen auf. Der senkrechte Verlauf beschreibt eine kontinuierlich hohe Dosis im Tumorgebiet ohne Abweichungen, was sehr wichtig für die Tumorerstörung ist. Der deckungsgleiche Verlauf zeigt wiederum die Plankonsistenz zwischen dem Original- und Referenzplan an.

**Tabelle 30:** PTV / GTV D<sub>95</sub> im Vergleich zwischen Referenz- u. Originalplan

<b>Patient Nr.</b>	<b>PTV / GTV D<sub>95</sub> Originalpläne in Gy</b>	<b>PTV / GTV D<sub>95</sub> Referenzplan (9F64S) in Gy</b>	<b>Prozentuale Abweichung</b>
<b>1</b>	48,9	48,9	<b>0</b>
<b>2</b>	45	45,6	<b>+1,33</b>
<b>3</b>	52,2	52,6	<b>+0,77</b>
<b>4</b>	50,9	52,1	<b>+2,36</b>
<b>5</b>	45	44,9	<b>-0,22</b>
<b>6</b>	47,5	47,7	<b>+0,42</b>
<b>7</b>	49,7	50,0	<b>+0,60</b>
<b>8</b>	42,5	42,7	<b>+0,47</b>
<b>9</b>	44,9	44,7	<b>-0,45</b>
<b>10</b>	54,5	53,7	<b>-1,47</b>
<b>11</b>	54,1	54,6	<b>+0,92</b>
<b>12</b>	51,7	51,2	<b>-0,97</b>
<b>13</b>	55,6	55,5	<b>-0,18</b>
<b>14</b>	51,8	52,4	<b>+1,16</b>
<b>15</b>	28,5	29,0	<b>+1,75</b>
<b>16</b>	54,1	54,4	<b>+0,55</b>
<b>17</b>	52,7	52,7	<b>0</b>
<b>18</b>	28,9	29,3	<b>+1,38</b>
<b>Mittelwert</b>	47,7	47,9	<b>+0,42</b>
<b>Median</b>	50,3	50,6	<b>+0,6</b>

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1	ABBILDUNG AUS DEM BERICHT ZUM KREBSGESCHEHEN IN DEUTSCHLAND 2016. ...	1
ABBILDUNG 2	TORTENDIAGRAMM AUS DEM CBTRUS STATISTIKREPORT .....	4
ABBILDUNG 3	AUFLISTUNG DER RELEVANTEN TUMORENTITÄTEN UND IHR WHO GRAD, .....	5
ABBILDUNG 4	SCHAUBILD AUS DER AKTUELLEN WHO KLASSIFIKATION VON NEUROEPITHELIALEN TUMOREN AUS 2016.....	7
ABBILDUNG 5	AUSZUG AUS DER LEITLINIE DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHEN ONKOLOGIE (DGHO) ZUR VERANSCHAULICHUNG MULTIMODALER THERAPIEKONZEPTE .....	9
ABBILDUNG 6	BEISPIEL VON TIEFENDOSISKURVEN FÜR EINE FELDDGRÖßE VON 10CM X 10CM .....	16
ABBILDUNG 7	VEREINFACHTE ABBILDUNG DES AUFBAUS EINES BESTRAHLUNGSGERÄTS. ....	17
ABBILDUNG 8	EXEMPLARISCHE DARSTELLUNG EINES DRIFTRÖHRENBESCHLEUNIGERS. ....	18
ABBILDUNG 9	VARIAN MEDICAL SYSTEM BESTRAHLUNGSGERÄT.....	19
ABBILDUNG 10	SKIZZE DES DOSISABFALL EINES EINZELNEN STEHFELDES. ....	21
ABBILDUNG 11	SKIZZE EINER 2 FELD BESTRAHLUNG.....	21
ABBILDUNG 12	MEHRFELDERTECHNIK MIT STEILEM DOSISABFALL AN DEN SEITEN. ....	22
ABBILDUNG 13	BEISPIEL EINES DOSIS-VOLUMEN-HISTOGRAMM. ....	23
ABBILDUNG 14	3 TYPEN DER PTV-OAR TOPOLOGIE. ....	24
ABBILDUNG 15	SKIZZIERTER DARSTELLUNG EINER BESTRAHLUNG DER TYPE I TOPOLOGIE .....	24
ABBILDUNG 16	KONVENTIONELLE 3D-CRT MIT HOMOGENEN BESTRAHLUNGSFELDERN.....	25
ABBILDUNG 17	DARSTELLUNG EINES KOLLIMATORS. ....	26
ABBILDUNG 18	ORGANIGRAMM MIT 16 REALISIERBAREN BESTRAHLUNGSTECHNIKEN.....	31
ABBILDUNG 19	9 ZENTRALSTRAHLEN MIT WINKELABSTÄNDEN $\dot{A}$ 40° IN KOPLAN. AUSRICHTUNG..	33
ABBILDUNG 20	15 ZENTRALSTRAHLEN MIT WINKELABSTÄNDEN $\dot{A}$ 24° IN KOPLANARER AUSRICHTUNG .....	33
ABBILDUNG 21	ZENTRALSTRAHLEN MIT WINKELABSTÄNDEN $\dot{A}$ 40° IN KOPLANARER AUSRICHTUNG (TRANSVERSALE SCHNITTEBENE). ....	34
ABBILDUNG 22	DIE 9+1 FELDERTECHNIK. ....	34
ABBILDUNG 23	DIE 5+4 FELDERTECHNIK. ....	36
ABBILDUNG 24	DIE 8+7 FELDERTECHNIK.....	36
ABBILDUNG 25	10 FELDERTECHNIK .....	38
ABBILDUNG 26	16 FELDERTECHNIK .....	38
ABBILDUNG 27	PATIENTENBEISPIEL EINER PTV-OAR KONTURIERUNG.. ....	43

ABBILDUNG 28	VERSCHIEDENE RISIKOORGANSTRUKTUREN MIT UNTERSCHIEDLICHEN GEWICHTUNGEN (WEIGHT) UND DOSISVORGABEN (TARGET Gy).....	47
ABBILDUNG 29	DVHS EINES STUDIEN- (GESTRICHELTE LINIE) UND EINES REFERENZPLANS (DURCHGEZOGENE LINIE).....	48
ABBILDUNG 30	PARAMETERSATZ MIT UNTERSCHIEDLICHEN OBJECTIVES .....	49
ABBILDUNG 31	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ERRECHNETEM KOMPLEXITÄTSINDEX UND DEM BESTRAHLUNGSAUFWAND.....	54
ABBILDUNG 32	VERGLEICH ZWEIER UNTERSCHIEDLICHER PTVs AUS DER KLINIK FÜR STRAHLENTHERAPIE WÜRZBURG.....	55
ABBILDUNG 33	VERLAUF VON $COV_N$ FÜR 64 SEGMENTE UND 120 SEGMENTE. ....	56
ABBILDUNG 34	VERGLEICH ANGEWENDETER 64 SEGMENTE UND 120 SEGMENTE. ....	57
ABBILDUNG 35	ÜBERSICHT ALLRE BESTRAHLUNGSPÄNE MIT WENIGEN FELDERN UND ALLER BESTRAHLUNGSPÄNE MIT VIELEN FELDERN.....	58
ABBILDUNG 36	VERGLEICH VIEL-FELDER-TECHNIKEN MIT WENIG-FELDER-TECHNIKEN.....	59
ABBILDUNG 37	VIEL-FELDER-TECHNIK VS. WENIG-FELDER-TECHNIK SEGMENTUNABHÄNGIG IM IM MODUS.....	60
ABBILDUNG 38	KURVE GEMITTELT NORMIERTER $COV_N$ -WERTE DER KOPLANAR+I TECHNIK (64S UND 120S ZUSAMMENGEFASST). ....	62
ABBILDUNG 39	BOXPLOT DER KOPLANAR+I TECHNIK (DMPO).....	62
ABBILDUNG 40	KURVE GEMITTELT NORMIERTER $COV_N$ -WERTE DER KOPLANAR+I TECHNIK (64S UND 120S ZUSAMMENGEFASST) IM.....	63
ABBILDUNG 41	BOXPLOT DER KOPLANAR+I TECHNIK (IM) .....	64
ABBILDUNG 42	KURVE DER GEMITTELT NORMIERTEN $COV_N$ -WERTE DER 2-EBENEN TECHNIK (DMPO).....	65
ABBILDUNG 43	BOXPLOT DER 2-EBENEN TECHNIK (DMPO).....	66
ABBILDUNG 44	KURVE GEMITTELT NORMIERTER $COV_N$ -WERTE DER 2-EBENEN TECHNIK (IM) ...	67
ABBILDUNG 45	BOXPLOT DER 2-EBENEN TECHNIK (IM). ....	68
ABBILDUNG 46	KURVE DER GEMITTELT NORMIERTEN $COV_N$ -WERTE DER QUASI-ISOTROPE TECHNIK (DMPO) .....	69
ABBILDUNG 47	BOXPLOT DER QUASI-ISOTROPE-TECHNIK (DMPO) .....	70
ABBILDUNG 48	BOXPLOT DER QUASI-ISOTROPE-TECHNIK (IM) .....	70
ABBILDUNG 49	BOXPLOTS GRUPPENVERGLEICH ALLER TECHNIKEN (DMPO) .....	71
ABBILDUNG 50	BOXPLOTS GRUPPENVERGLEICH ALLER TECHNIKEN (IM) .....	73
ABBILDUNG 51	GRAFISCHE AUFARBEITUNG DER GRUPPENVERGLEICHE (VIELE FELDER).....	78
ABBILDUNG 52	GRAFISCHE AUFARBEITUNG DER GRUPPENVERGLEICHE (WENIGE FELDER).....	78

### 7.3 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 EPIDEMIOLOGISCHER ÜBERBLICK DER 4 HÄUFIGSTEN MALIGNEN TUMORENTITÄTEN	2
TABELLE 2 KLASSIFIKATION DER GLIOME NACH WHO .....	5
TABELLE 3 WINKELANGABEN IN GRAD DER 9 FELDER-TECHNIK OHNE TISCHROTATION	34
TABELLE 4 WINKELANGABEN IN GRAD DER 9+1 FELDER-TECHNIK. ....	35
TABELLE 5 WINKELANGABEN IN GRAD DER 9 STEHFELDER DER 2-EBENEN TECHNIK „5+4F“ ....	36
TABELLE 6 WINKELANGABEN DER 10 STEHFELDER IN GRAD.....	37
TABELLE 7 WINKELANGABEN DER 16 STEHFELDER IN GRAD.....	38
TABELLE 8 ANONYMISIERTE PATIENTENAUSWAHL MIT INFORMATIONEN ZU DEN REALISIERTEN ORIGINAL-BESTRAHLUNGSTECHNIKEN UND DEN BESTRAHLTEN VOLUMINA.....	42
TABELLE 9 ANONYMISIERTE PATIENTENAUSWAHL MIT KONTURIERTEN ZIELORGANE.....	42
TABELLE 10 ERRECHNETER KOMPLEXITÄTSINDEX .....	45
TABELLE 11 COV-WERTE ZWEIER PATIENTEN MIT UNTERSCHIEDLICHEN PARAMETERSÄTZEN ....	50
TABELLE 12 NORMIERTE COV-WERTE ( $COV_N$ ) ALS INDIKATOR FÜR DIE PLANQUALITÄT .....	50
TABELLE 13 KOMPLEXITÄTSINDEX.....	53
TABELLE 14 2 PATIENTEN IM VERGLEICH ANHAND KOMPLEXITÄTSINDEX UND MU/FRAKTION ....	55
TABELLE 15 GRUPPENVERGLEICH DER KOPLANAR TECHNIK (9F U.15F) DMPO-MODUS .....	61
TABELLE 16 GRUPPENVERGLEICH DER KOPLANAR (9F U.15F) IM-MODUS .....	63
TABELLE 17 GRUPPENVERGLEICH DER KOPLANAR (9F U.15F) TECHNIK MIT DER 2 EBENEN (5+4F U. 8+7F) TECHNIK IM DMPO-MODUS .....	65
TABELLE 18 GRUPPENVERGLEICH DER KOPLANAR (9F U.15F) TECHNIK MIT DER 2 EBENEN (5+4F U. 8+7F) TECHNIK IM IM-MODUS.....	67
TABELLE 19 GRUPPENVERGLEICH DER KOPLANAR (9F U.15F) TECHNIK MIT DER QUASI-ISOTROPE (10F U. 16F) TECHNIK IM DMPO-MODUS .....	68
TABELLE 20 GRUPPENVERGLEICH DER KOPLANAR (9F U.15F) TECHNIK MIT DER QUASI-ISOTROPE (10F U. 16F) TECHNIK IM IM-MODUS .....	69
TABELLE 21 ZUSAMMENFASSUNG DER 3 BESTRAHLUNGSTECHNIKEN IM DMPO-MODUS.....	71
TABELLE 22 ZUSAMMENFASSUNG DER 3 BESTRAHLUNGSTECHNIKEN IM IM-MODUS.....	72
TABELLE 23 ZUSAMMENFASSUNG ALLER TECHNIKEN MIT WENIGEN FELDERN UND WENIGEN SEGMENTEN IM DMPO-MODUS .....	75
TABELLE 24 ZUSAMMENFASSUNG ALLER TECHNIKEN MIT WENIGEN FELDERN UND VIELEN SEGMENTEN IM DMPO-MODUS .....	75
TABELLE 25 ZUSAMMENFASSUNG ALLER TECHNIKEN MIT VIELEN FELDERN UND WENIGEN SEGMENTEN IM DMPO-MODUS .....	75

TABELLE 26 ZUSAMMENFASSUNG ALLER TECHNIKEN MIT VIELEN FELDERN UND VIELEN SEGMENTEN IM DMPO-MODUS .....	76
TABELLE 27 ZUSAMMENFASSUNG ALLER TECHNIKEN MIT WENIGEN FELDERN SEGMENTUNABHÄNGIG IM DIREKTEN VERGLEICH .....	76
TABELLE 28 ZUSAMMENFASSUNG ALLER TECHNIKEN MIT VIELEN FELDERN SEGMENTUNABHÄNGIG IM DIREKTEN VERGLEICH.....	76
TABELLE 29 AUSSCHNITT DER ERGEBNISLISTE FÜR DIE COVN-WERTE .....	77
TABELLE 30: PTV / GTV $D_{95}$ IM VERGLEICH ZWISCHEN REFERENZ- U. ORIGINALPLAN .....	99

## 8 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen in der Bibliotheks- und Onlineversion entfernt.



## 9 Danksagung

Hier möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Doktorarbeit nicht zustande gekommen wäre:

Mein erster Dank gilt zunächst Herrn Priv.-Doz. Dr. Bratengeier, meinem Doktorvater, für die intensive Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe, für das unermüdliche, schnelle Korrekturlesen und der großartigen Ideen, die mir einen kritischen Zugang zu diesem komplexen Thema ermöglichten. Die vielen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene werden mir als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben. Unsere Dialoge waren stets ermutigend und motivierend für mich.

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. Löhr für die hilfsbereite und wissenschaftliche Betreuung als Zweitgutachter.

Daneben soll hier Herr Dr. Polat und Frau Dr. Kosmala für die kritische Auseinandersetzung mit meinem Thema und für die Durchsicht meiner Arbeit gedankt werden.

Tief verbunden und dankbar bin ich Linda Heimberg, für ihre hilfreiche Unterstützung und ihr Verständnis bei der Erstellung dieser Doktorarbeit. Die mehrmalige Durchsicht dieser Arbeit, ihre kritische Betrachtung der Formulierungen, ihre differenzierten Anmerkungen sowie ihre nützlichen Ratschläge, vor allem aber ihr moralischer Beistand und der menschliche Halt, haben mir Energie und weiteren Ansporn zur Anfertigung und zum Abschluss meiner Dissertation gegeben.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern, Susanne und Michael Stumm, die mir nicht nur in finanzieller Hinsicht meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme.