



Alexander Trausnitz, BSc.

**Vergleich und Bewertung zweier Programme zur Erstellung
des physikalisch-technischen Bestrahlungsplanes hinsichtlich
Qualitätsverschlechterung bei steigender
Dosismodulationskomplexität**

MASTERARBEIT

zur Erlangung des akademischen Grades

Diplom-Ingenieur

Masterstudium Biomedical Engineering

eingereicht an der

Technischen Universität Graz

Betreuer

Dipl.-Ing. Dr.techn. MAS Peter Winkler

Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie

Assoc.Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Jörg Schröttner

Institut für Health Care Engineering mit Europaprüfstelle für Medizinprodukte

Graz, März 2017

Eidesstattliche Erklärung
Affidavit

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen/Hilfsmittel nicht benutzt, und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Das in TUGRAZonline hochgeladene Textdokument ist mit der vorliegenden Masterarbeit identisch.

I declare that I have authored this thesis independently, that I have not used other than the declared sources/resources, and that I have explicitly indicated all material which has been quoted either literally or by content from the sources used. The text document uploaded to TUGRAZonline is identical to the present master's thesis.

Datum / Date

Unterschrift / Signature

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

In erster Linie gilt mein Dank meinen beiden Betreuern Dipl.-Ing. Dr. techn. Winkler und Dipl.-Ing. Dr. techn. Schröttner, die stets für mich da waren und durch konstruktive Kritik und wertvolle Anregungen meine Arbeit positiv beeinflusst haben.

Ebenfalls möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie in Graz bedanken, von denen ich freundlich empfangen wurde und die immer ein offenes Ohr für Fragen und Anliegen meinerseits hatten.

Zu guter Letzt richte ich meinen Dank an meine lieben Eltern Katharina und Franz Trausnitz, die mir durch ihren guten Rat und Beistand während des Studiums das Studieren unschätzbar erleichtert haben und ohne deren Unterstützung diese Arbeit wahrscheinlich nie zustande gekommen wäre.

Vielen Dank!

Zusammenfassung

Vergleich und Bewertung zweier Programme zur Erstellung des physikalisch-technischen Bestrahlungsplanes hinsichtlich Qualitätsverschlechterung bei steigender Dosismodulations-komplexität

Einleitung: Am Universitätsklinikum für Strahlentherapie-Radioonkologie in Graz werden für die Erstellung und Optimierung der physikalisch-technischen VMAT-Bestrahlungspläne gegenwärtig zwei verschiedene Bestrahlungsplanungsprogramme verwendet. Bei der volumenmodulierten Strahlentherapie (VMAT), einer inversen Bestrahlungsplanungstechnik, wird im Planungsprogramm ein 3D-Patientenmodell mit Hilfe von Schichtbildern erstellt, in welchem der Anwender Volumina und zugehörige Dosisvorgaben definieren kann. Ein in der Software integriertes Optimierungsmodul ermittelt daraufhin die vom Therapiegerät durchzuführenden Modulationsmaßnahmen, um die vom Anwender gewünschten Dosen bestmöglich an den definierten Stellen im Gewebe des Patienten abgeben zu können und legt diese Modulationsmaßnahmen im Bestrahlungsplan fest. Durch den gezielten Einsatz von Lamellenblenden und der Überlagerung von Teil-Strahlenfeldern, kann der Optimierungsalgorithmus bei der VMAT-Technik, neben den Bestrahlungsfeldanpassungen, ebenfalls die Fluenzverteilung innerhalb der geplanten Strahlenfelder optimieren (Fluenzmodulation). Es ist anzunehmen, dass neben den Bestrahlungsvorgaben des Anwenders auch die Wahl des Planungsprogrammes, beziehungsweise der verwendete Optimierungsalgorithmus, einen wesentlichen Einfluss auf die Selektion der Modulationsverfahren hat. Das Ziel dieser Arbeit ist es Parameterwerte zu finden, mit denen es möglich ist, die vom Therapiegerät während der Bestrahlung durchgeführten Modulationsmaßnahmen quantitativ zu beschreiben. Diese Modulationsparameter sollen dann in weiterer Folge verwendet werden um Vergleiche zwischen, von mit verschiedenen Bestrahlungsplanungsprogrammen, optimierten Plänen hinsichtlich der darin festgelegten Modulationsmaßnahmen zu machen. Zusätzlich sollen durch Messungen an einem Phantommodell etwaige auftretende Abstrahl-Unsicherheiten in Verbindung mit den in den Plänen vorgeschriebenen Parameteranpassungen gebracht werden.

Material & Methoden: Im Zuge dieser Arbeit wurden mit den beiden Programmen Pinnacle³® (Version 9.8, Philips Medical Systems, Deutschland) und Eclipse® (Version 11.042, Varian Medical Systems Inc., USA) Bestrahlungspläne für ein metastasierendes Pharynx-Karzinom im Kopf-Hals-Bereich und ein Prostata-Karzinom erstellt und optimiert. Die Berechnungsfunktionen der Modulationsparameter Modulationskomplexitätswert (MCS), Öffnungsbereich-Variabilitätswert (AAV), Blattsequenz-Variabilitätswert (LSV), Dosisraten-Variabilitätswert (DRV) und Gantrygeschwindigkeits-Variabilitätswert (GSV) wurden in die Inhouse-Software dynaTreatQA® implementiert und die Pläne mittels Software ausgewertet. Durch dosimetrische Messungen am ArcCHECK®-Messphantom (Sun Nuclear Corporation, USA) und anschließender Gamma-Analyse wurden die tatsächlich vom Clinac®-Linearbeschleuniger (Version iX, Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, USA) applizierten Dosisverteilungen gemessen und die Abweichungen zu den geplanten Dosisverteilungen in Verbindung mit den im Zuge der Dosismodulation durchgeführten Parameteranpassungen gebracht.

Ergebnisse: Die erstellten Trials stellen verschiedene Anforderungsstufen für die Algorithmen dar, dies konnte durch eine vermehrte Anpassung von Modulationsparametern, sowie durch sinkende Gamma-Erfolgsraten mit aufsteigender Trial-Nummer bestätigt werden. Die Eignung der Parameter MCS, AAV, LSV, DRV und GSV, für die quantitative Beschreibung der Modulationsanpassungen, wurde mit Hilfe von graphischen Darstellungen und statistischen Tests bestätigt. Besonders die Dosismodulationsparameter von Pinnacle³®-Plänen niedriger Komplexität zeigen signifikante und starke Korrelationen mit den ermittelten Gamma-Erfolgsraten. Außerdem zeigte die Messung mit anschließender Gamma-Analyse, dass das Programm Eclipse® bei komplexeren Bestrahlungssituationen konstant bessere Pläne mit höheren Übereinstimmungen von geplanter und tatsächlich applizierter Dosis liefert.

Schlussfolgerung: Die in dieser Arbeit implementierten und verwendeten Parameterwerte MCS, AAV, LSV, DRV und GSV sind für eine Beschreibung der Modulationsmaßnahmen geeignet und liefern, über gängige Bestrahlungsparameter hinaus, Informationen über den Bestrahlungsplan. Sie können im klinischen Alltag als zusätzliches Hilfsmittel verwendet werden, um mögliche Abstrahlunsicherheiten von Bestrahlungsplänen zu identifizieren. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass es große Unterschiede in den mit den beiden Programmen optimierten Plänen bezüglich angewandte Dosismodulationsarten gibt und der Optimierungsalgorithmus von Pinnacle³® verstärkt über Änderungen der Dosisrate und Anpassungen der Kollimator-Öffnungsfläche moduliert.

Schlüsselwörter: IMRT, VMAT, Plankomplexität, Dosismodulation, Bestrahlungsplanung

Abstract

Comparison and evaluation of two clinically used treatment planning systems with respect to the deterioration of quality with increasing dose modulation complexity

Introduction: At the University Medical Center for Radiotherapy in Graz, two different treatment planning systems (TPS) are currently being used to create the physical-technical treatment plans, which are created individually for each patient during the treatment planning process. Depending on the exposure situation and the associated complexity of the plans, more or less time consuming and complex adjustments of the modulation quantities are needed during the irradiation process. These dynamic adjustments are one of the reasons for uncertainties and deviations between the dose distribution calculated by the planning system and the actual doses given to the patient.

Methods & Techniques: In this work, treatment plans for various irradiation situations, of varying complexity-grades, were created and optimized using the Pinnacle³® (Version 9.8, Philips Medical Systems, Germany) and Eclipse® (Version 11.042, Varian Medical Systems Inc., USA) planning systems. Parameters for the description of the performed adjustments during the dose modulation process were found. Deviations between the specified dose distributions from the treatment planning systems and the actual applied doses were examined and linked with the complexity of the tested schedules. Subsequently, measurements on a phantom model were performed with the linear accelerators used in the clinic. Deviations, measured with the ArcCHECK® dosimeter (Sun Nuclear Corporation, USA), were linked with the performed dose modulation parameter adjustments during the irradiation.

Results: The generated trial plans represent various performance levels for the algorithms, which it was possible to confirm by increasing the use of modulation methods and decreasing gamma passing rates with ascending trial number. The suitability of the parameters modulation complexity score (MCS), aperture area variability (AAV), leaf sequence variability (LSV), dose rate variability (DRV) and gantry rate variability (GSV) for the quantitative description of the modulation adjustments were confirmed with the help of graphical representations and statistical tests. The parameters of Pinnacle³® plans with low complexity showed especially significant and strong correlations with the determined gamma passing rates. In addition, the measurements and subsequent gamma analysis showed that the Eclipse program provides constantly better plans with higher concordance of planned and actually applied doses in more complex situations.

Conclusion: The parameters MCS, AAV, LSV, DRV and GSV, implemented and used in this work, are suitable for a description of the modulation measures and provide more information about the treatment plan than common irradiation parameters do. These parameters can be used in everyday clinical practice as an additional help to identify possible radiation uncertainties of treatment plans.

Keywords: IMRT, VMAT, plan complexity, dose modulation, treatment planning

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	II
Danksagung.....	III
Zusammenfassung.....	IV
Inhaltsverzeichnis.....	VI
Abkürzungen.....	VIII
1. Einführung.....	10
1.1. Definitionen und Dosisbegriffe der Strahlentherapie.....	13
1.1.1. Allgemeine Definitionen der Dosimetrie.....	13
1.1.2. Begriffe der Bestrahlungsplanung.....	16
1.2. Klinische Strahlenbiologie und Strahlenwirkung.....	19
1.2.1. Strahleneffekt: Wirkung auf die Zelle.....	19
1.2.2. Strahleneffekt: Wirkung im Zellverband.....	22
1.2.3. Strahleneffekt: Wirkung auf den Tumor.....	25
1.3. Bestrahlungstechniken und Strahlenschutz.....	29
1.3.1. Techniken der Strahlentherapie.....	29
1.3.2. Strahlenexposition und gesetzliche Strahlenschutzvorgaben.....	33
1.3.3. Bestrahlungsplanung in der Praxis.....	37
2. Aufgabenstellung.....	40
3. Methoden.....	41
3.1. Verwendete Planungsumgebungen und Optimierungsmodule.....	41
3.1.1. Das SmartArc®-Modul.....	41
3.1.2. Das RapidArc®-Modul.....	43
3.2. Bestrahlungsplanung.....	46
3.2.1. Auswahl der Bestrahlungssituationen.....	46
3.2.2. Erstellung und Optimierung der Bestrahlungspläne.....	48
3.3. Modulationsparameter.....	52
3.3.1. Der Modulationskomplexitätswert (MCS).....	52
3.3.2. Der Dosisratenvariabilitätswert (DRV).....	54
3.3.3. Der Gantrygeschwindigkeits-Variabilitätswert (GSV).....	54
3.4. Implementierung und Überprüfung der Dosismodulationsparameter.....	55
3.5. Bestrahlung und Messung am Phantommodell.....	59
3.5.1. Messaufbau.....	59

3.5.2.	Auswertung mit SNC-Patient®	60
3.6.	Statistische Auswertung mit R®	62
4.	Ergebnisse	64
4.1.	Ergebnisse dynatreatQA® Tool	64
4.2.	Ergebnisse der dosimetrischen Auswertung.....	70
4.3.	Ergebnisse der statistischen Auswertung	76
5.	Diskussion	86
5.1.	Diskussion: Ergebnisse der Software dynatreatQA®.....	86
5.2.	Diskussion: Ergebnisse der dosimetrischen Auswertung mit SNC-Patient®	88
5.3.	Diskussion: Ergebnisse der statistischen Auswertung:	90
6.	Schlussfolgerung	93
7.	Verzeichnisse.....	95
	Abbildungsverzeichnis	95
	Tabellenverzeichnis.....	97
	Literaturverzeichnis.....	98
8.	Anhang	102
	A. Quantec Tabellen.....	103
	B. Matlab® Code	107

Abkürzungen

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit auf eine durchgehende genderkonforme Schreibweise verzichtet. Sämtliche geschlechtsbezogene Bezeichnungen sind als geschlechtsneutral zu verstehen. Des Weiteren wurden verwendete englische Fachbegriffe im Text übersetzt und englische Akronyme in Klammern hinter dem jeweiligen Begriff/ der jeweiligen Bezeichnung angeführt.

Liste der im Text verwendeten Akronyme:

AAA...	Analytical Anisotropic Algorithm
AAPM...	American Association of Physicists in Medicine
AAV...	Aperture Area Variability
ALARA...	As Low As Reasonably Achievable
ALT...	Average Leaf Travel
ASTRO...	American Society for Radiation Oncology
BEV...	Beam's Eye View
CP...	Control Point
CTV...	Clinical Target Volume
CTC...	Common Toxicity Criteria
DNA ...	Deoxyribonucleic Acid
DRV...	Dose Rate Variability
DTA...	Distance to Agreement
GPR...	Gamma Passing Rate
GSV...	Gantry Speed Variability
GTV...	Gross Tumor Volume
IV...	Irradiated Volume
ICRP...	International Commission on Radiological Protection
ICRU...	International Commission on Radiation Units and Measurements
IGRT...	Image Guided Radio Therapy
IJROBP...	International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics
IMRT...	Intensity Modulated Radio Therapy
LET...	Linear Energy Transfer

LSV...	Leaf Sequence Variability
LT...	Leaf Travel
MCS...	Modulation Complexity Score
MLC...	Multi Leaf Collimator
MRI...	Magnetic Resonance Imaging
MU...	Monitor Unit
NTO...	Normal Tissue Objective
OAR...	Organ at Risk
OBI...	On Board Imaging
OER...	Oxygen Enhancement Ration
PRO...	Progressive Resolution Optimization
PTV...	Planning Target Volume
QA...	Quality Assurance
QUANTEC...	Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic
RBE...	Relative Biological Effectiveness
RTP...	Radio Therapy Planning
TPS...	Treatment Planning System
TV...	Treated Volume
VMAT...	Volumetric Modulated Arc Therapy



Copyright

1. Einführung

Nachdem Wilhelm Conrad Röntgen im Jahr 1895 eine „neue Art von Strahlen“ entdeckte und die erste weltberühmte Röntgenaufnahme entstand, fanden erste Therapien mit der soeben entdeckten Röntgenstrahlung schon im darauf folgenden Jahr 1896 statt. Erste therapeutische Anwendungen an Patienten waren die Behandlung von Brustkrebs- und Nasopharynx-Karzinomen, sowie die Bestrahlung kongenitaler Muttermale. Damals wie heute ist das Primärziel der kurativen Strahlentherapie alle schädlichen Tumorzellen im Gewebe des Patienten zu eliminieren. Der heutzutage gebräuchliche Weg dies zu erreichen ist es, durch Veränderungen von Molekülen in den klonogenen Tumorzellen (siehe 1.1.2), deren biologischen Tod zu initiieren. Die applizierte Dosis und die Wahrscheinlichkeit dieses Ziel zu erreichen stehen dabei in proportionalem Zusammenhang.

„Je höher die Strahlendosis ist, desto wahrscheinlicher ist die Tumorvernichtung (lokale Tumorkontrolle).“ Zitiert aus: [1]

Wie gut es möglich ist eine ausreichend hohe Dosis im Tumorgebiet zu erzielen, hängt unter anderen Faktoren sehr stark davon ab, welche Dosis den Zellen im umgebenden gesunden Gewebe zugemutet werden kann. Menschliche Gewebe und daraus aufgebaute Organe reagieren unterschiedlich auf Bestrahlung und auch die strahleninduzierten Nebenwirkungen der einzelnen Gewebe sind verschieden stark ausgeprägt. Um zu gewährleisten, dass bei der Bestrahlung nahegelegene Risikoorgane (OAR) und das umliegende Normalgewebe bestmöglich und entsprechend ihrer individuellen Empfindlichkeit geschont werden, wird heutzutage für jeden Patienten ein individueller Bestrahlungsplan erstellt. Bei der von Experten durchgeführten Bestrahlungsplanung werden alle medizinischen, physikalisch-technischen und organisatorischen Vorbereitungsschritte der Strahlentherapie besprochen und vereinbart. Nachdem die Tumordiagnose gesichert und die Behandlungsstrategie vom interdisziplinär zusammengesetzten Tumorboard erarbeitet ist, kommt es im Zuge der Bestrahlungsplanung auch zur Erstellung des technisch-physikalischen Bestrahlungsplanes. Grundlage dieses Planes, der mit Hilfe eines Bestrahlungsplanungssystems (TPS) erstellt wird, ist ein Patientenmodell aus Planungs-Schichtbildern, in dem der behandelnde Arzt das klinische Zielvolumen (CTV) und umliegende Risikoorgane (OAR) konturiert hat [2].

Ausgehend von den vorbereiteten Schichtbildern und den für Organe und Risikogewebe vorgeschriebenen Dosisbeschränkungen, erarbeitet der für die Bestrahlungsplanung verantwortliche Experte anschließend im Programm das Planungszielvolumen (PTV), legt die Be-

strahlungstechnik fest und zeichnet im Modell weitere strahlensensible Bereiche ein, in denen die Dosis möglichst gering gehalten werden soll. Mit dem Bestrahlungsplanungsprogramm (TPS) erfolgt anschließend eine Optimierung der Bestrahlungsparameter durch Simulation. Die Software versucht dabei, durch iterative Anpassungen, die Bestrahlungsparameter so zu verändern, dass die höchste und gleichzeitig am gleichmäßigsten verteilte Strahlendosis am Tumor appliziert werden kann. Dabei sollen umliegendes strahlensensibles Gewebe und strahlensensible Organe bestmöglich geschont werden um Nebenwirkungen der Strahlentherapie weitestgehend zu vermeiden.

Eine für diesen Zweck geeignete und heutzutage oft angewandte Technik ist die volumenmodulierte Strahlentherapie (VMAT). Die volumenmodulierte Strahlentherapie ist eine Bestrahlungstechnik bei der eine an das Tumorgebiet angepasste Dosisverteilung erzielt wird, indem die Öffnungen des Multilamellenkollimators (MLC), die Rotationsgeschwindigkeit der Strahlenquelle und die Strahlendosisleistung dynamisch verändert werden, während die Bestrahlungsquelle 360 Grad um den Patienten rotiert.

Am Universitätsklinikum für Strahlentherapie-Radioonkologie in Graz werden derzeit zwei Programme für die VMAT-Bestrahlungsplanung eingesetzt. Die Software Pinnacle³® (Version 9.8, Philips Medical Systems, Deutschland) zur radiotherapeutischen Bestrahlungsplanung (RTP) und das Programm Eclipse® (Version 11.042, Varian Medical Systems Inc., USA) unterstützen die Kliniker vor Ort bei der Formulierung des technisch-physikalischen Bestrahlungsplanes. Im vergangenen Jahr 2016 wurden am Klinikum in Graz insgesamt 2381 Bestrahlungen mit 20989 Sitzungen und 39559 abgestrahlten Feldern geplant und durchgeführt. Rund 650 davon waren VMAT-Bestrahlungen [3].

Durch Beschreibungen der Optimierungs-Algorithmen von Seiten der Hersteller weiß man, dass die Algorithmen der beiden Programme auf verschiedenen Grundsätzen basieren. In welcher Art und Weise sich die von den Programmen optimierten Pläne hinsichtlich Dosismodulation unterscheiden und welchen Einfluss verschiedene Modulationsverfahren während der Bestrahlung auf etwaige Abweichungen von der berechneten zur tatsächlich im Patientenkörper applizierten Dosis haben, ist jedoch aus der Literatur nicht ersichtlich und noch weitestgehend unbekannt.

Mit Hilfe dieser Arbeit sollen Parameterwerte gefunden bzw. neu definiert werden, mit denen es möglich ist, die während der Bestrahlung durchgeführten Maßnahmen der Dosismodulation quantitativ zu beschreiben. Diese Modulationsparameterwerte können in weiterer Folge dann vor Ort in der Bestrahlungsplanung verwendet werden, um Aussagen über die Komplexität

von erstellten Plänen machen zu können. Möglicherweise bergen gewisse dynamisch durchgeführte Modulationsmaßnahmen vermehrt Risiken. So entdeckte risikoreiche Modulationsverfahren können dann zukünftig bei der Bestrahlungsplanung gezielt vermieden werden, um so den Strahlenschutz des Patienten zu verbessern.

1.1. Definitionen und Dosisbegriffe der Strahlentherapie

Im folgenden Kapitel werden strahlentherapeutische Definitionen und Fachbegriffe, welche für diese Arbeit von Belang sind, angeführt und erklärt. Über Querverweise in späteren Teilen der Arbeit können hier Erklärungen von Begrifflichkeiten gefunden werden, ohne den Lesefluss durch Erläuterungen im Text negativ zu beeinflussen.

1.1.1. Allgemeine Definitionen der Dosimetrie

Unter **Dosimetrie** versteht man die Messung der in bestimmten Substanzen erzeugten Dosen, also der pro Masseinheit absorbierten bzw. auf die Substanzen übertragenen Energie, oder der durch das Strahlungsfeld erzeugten elektrischen Ladung. Besondere Bedeutung gewinnt die Dosimetrie in den Bereichen der Gesundheits- und Medizinphysik, bei der es zur Berechnung und Bewertung jener Strahlendosis kommt, welche durch den menschlichen Körper empfangen wird [4].

Der **Lineare Energietransfer (LET)** ist in der Dosimetrie ein indirektes Maß für die Ionisationsdichte, also der Anzahl der Ionisationsereignisse pro Wegstrecke. Der LET dient zur Bewertung der zu erwartenden Wirkung einer Strahlung und ist definiert als mittlerer Energieverlust an das durchstrahlte Material durch Elektronenstöße minus der mittleren Summe der kinetischen Energien aller Sekundärelektronen mit Energien größer Δ (dE) pro Wegstrecke des Primärstrahles (dl) [5].

$$LET = L_{\Delta} = \frac{dE_{\Delta}}{dl} \left[\frac{keV}{\mu m} \right] \quad (1)$$

Anhand der Ionisierungsdichte unterscheidet man zwischen „locker ionisierenden“ und „dicht ionisierenden“ Strahlenarten. Locker ionisierende Strahlenarten wie Elektronen-, Photonen oder die hochenergetische Protonenstrahlung weisen ein geringes Ionisationsvermögen auf und ihre Ionisations- und Wechselwirkungsereignisse sind relativ gleichmäßig über das gesamte bestrahlte Volumen verteilt. Bei dicht ionisierender Strahlung (z.B. Alpha- oder Schwerionenstrahlung) finden dagegen die Ionisationsereignisse kompakt um die Bahnspur der Strahlung statt [6].

Um die **Ionendosis** zu ermitteln, wird die Anzahl der Ladungen pro Gramm Luft bestimmt. Mit der Ionendosis wird die Strahlungsmenge gemessen, die aktuell das Volumen trifft, sie sagt jedoch nichts über die biologische Wirksamkeit der Strahlung aus.

$$\text{Ionendosis} = \frac{\text{Ladung}}{\text{Masse}_{\text{Luft}}} \left[\frac{\text{C}}{\text{kg}} \right] \quad (2)$$

Die Ionendosis in Luft (Standard-Ionendosis, SID) wird mit einer luftgefüllten Ionisationskammer gemessen. Um die Ionisationsprozesse quantitativ richtig abbilden zu können, muss ein Elektronengleichgewicht vorliegen. Elektronengleichgewicht bedeutet, die Anzahl der durch Ionisation frei werdenden Elektronen, welche die Kammer verlassen ohne angezeigt zu werden, entspricht der Anzahl von Elektronen die außerhalb der Kammer erzeugt werden und in das Messvolumen eindringen. Da ein Elektronengewicht in Luft nur bis zu einer Photonenenergie von etwa 3MeV vorliegt, muss bei höheren Energien als 3MeV die Messung in Phantommaterialien durchgeführt werden [2].

Die **Energiedosis** ist der Erwartungswert der in einem Material lokal absorbierten Energie, bezogen auf die Masse des mit ionisierender Strahlung bestrahlten Materials. Da die Absorption abhängig von der atomaren Zusammensetzung des absorbierenden Materials ist, gehört zur vollständigen Angabe der Energiedosis immer auch die Spezifikation des Absorbermaterials.

$$\text{Energiedosis} = \frac{\text{Energie}}{\text{Masse}_{\text{absorb. Mat.}}} \left[\frac{\text{J}}{\text{kg}} \text{ bzw. Gy} \right] \quad (3)$$

Die Einheit der Energiedosis ist das Gray (Gy). Die Energiedosis ist direkt messbar, wird aber aus praktischen Gründen meist über die Ionendosis (siehe oben) bestimmt. Die Energiedosis ist die fundamentale Dosisgröße der klinischen Dosimetrie, da sie proportional zur biologischen Wirkung der Strahlung ist [4].

Organdosen sind definiert als das Produkt aus der mittleren Energiedosis (D_T) der bestrahlten Körperpartie („Organ“) und einem Strahlungs-Wichtungsfaktor (w_R) der vorliegenden Strahlungsart.

$$H_T = w_R * D_T \text{ [Sv]} \quad (4)$$

Die Organdosis (H_T) gehört gleich wie die effektive Dosis zu den Körperdosisgrößen, da sie in Zusammenhang mit den stochastischen Risiken einer Strahlenexposition des Menschen steht [4].

Die **effektive Dosis (E)**, früher auch **effektive Äquivalenzdosis** genannt, berücksichtigt neben der Strahlenwirksamkeit verschiedener Strahlenarten auch die unterschiedliche Empfindlichkeit von Organen gegenüber ionisierender Strahlung. Die Einheit der effektiven Dosis ist das Sievert (Sv). Zur Berechnung wird die Summe der mit den zugehörigen Gewebewichtungsfaktoren (w_T) multiplizierten Organdosen (H_T) gebildet.

$$E = \sum_T w_T * H_T \text{ [Sv]} \quad (5)$$

Mit Hilfe der effektiven Dosis (E) werden das hereditäre Risiko (Risiko der Erzeugung von über die Keimbahn vererbbarer dominanter Schäden durch Bestrahlung der Gonaden) und das Krebs-Morbiditäts-Risiko (Risiko der Erkrankung an einem strahleninduzierten Tumor) abgeschätzt [4].

Als **Dosisleistung** bezeichnet man die Ableitung der Dosis nach der Zeit. Die Dosisleistung hat in der Strahlentherapie einen bedeutenden Einfluss, da der Zeitfaktor bei biologischen Effekten durch ionisierende Strahlung maßgeblich ist. Angaben zur Leistung lassen sich für alle bisher genannten Dosisgrößen machen.

Die **relative biologische Wirksamkeit (RBE)** wurde definiert um den biologischen Effekt bzw. den Endpunkt der Strahlenreaktion von verschiedenen Strahlenarten unterscheiden zu können. Sie beschreibt die unterschiedliche biologische Wirksamkeit von verschiedenen Strahlenarten. Die relative biologische Wirksamkeit ist ein Unterscheidungsfaktor und definiert als das Verhältnis der Vergleichsstrahlungsenergiedosis zur Energiedosis der zu untersuchenden Strahlung, welche nötig ist um einen bestimmten biologischen Effekt zu erzielen. Der betrachtete Effekt muss angegeben werden.

$$RBE = \frac{\text{Energiedosis}_{\text{Referenzstrahlung}}}{\text{Energiedosis}_{\text{Strahlung}}} \quad (6)$$

Als Referenzstrahlung wird entweder 250kV Röntgenstrahlung oder γ -Strahlung des Kobalt-60 verwendet [1] [6].

1.1.2. Begriffe der Bestrahlungsplanung

Unter **Bestrahlungsplanungssystem (TPS)** versteht man computergestützte Hard- und Software mit deren Hilfe Bestrahlungsplanung durchgeführt werden kann. Typischerweise sind Bestrahlungsplanungssysteme in das klinische EDV-Netz integriert und können zusammen mit bildgebenden Systemen, Systemen der Patientenverwaltung und Systemen zur Steuerung der Bestrahlungsanlagen verwendet werden. Mit Hilfe der Bestrahlungsplanungs-Software können heutzutage Bilddaten eingelesen und Patientenmodelle erstellt werden. Mit verschiedenen Rechenalgorithmen kann darauf aufbauend die Dosis und Dosisverteilungen im Patienten simuliert und berechnet werden [2].

Brachytherapie ist eine Form der Strahlentherapie, bei der eine umschlossene Strahlenquelle in unmittelbare Nähe des zu bestrahlenden Volumens im Körper platziert wird [7].

Fraktionierung ist die Aufteilung der Gesamtstrahlungsdosis auf mehrere Teildosen, die dann in einzelnen Strahlentherapie-Sitzungen verabreicht werden. Mit Hilfe der Fraktionierung können Strahleneffekte im gesunden Gewebe bei größeren Bestrahlungsfeldern reduziert werden. Das häufigste Fraktionierungsschema ist eine Bestrahlung von 1,8 Gy bis 2 Gy über 5 Tage in der Woche [8].

Als **klonogene Zellen** werden in der Medizin Zellen bezeichnet, die das Potenzial besitzen mehrere Zellteilungen zu durchlaufen und dabei Kolonien von mindestens 50 Tochterzellen zu bilden. Beispiele für klonogene Zellen sind Stammzellen von Normalgeweben und unbegrenzt teilungsfähige Tumorzellen [9].

Klinische Volumina wurden in den ICRU Reports 50 [10], 62 [11], 71 [12] und 83 [13] behandelt und in die Deutsche Norm DIN 6814-8 [14] übernommen. Laut Definition werden darin **onkologische und strahlentherapeutische Volumina** unterschieden. Im folgenden Absatz sind zusammengefasst die gängigsten Bezeichnungen von Volumina in der klinischen Strahlentherapie angeführt.

Das **makroskopische Tumolvolumen (GTV)** zählt zu den **onkologischen Volumina** und bezeichnet das durch Diagnostik sichtbare Volumen des Tumors. Zu den onkologischen Volumina zählt außerdem noch das **Tumorausbreitungsgebiet**. Beim Tumorausbreitungsgebiet handelt es sich um Bereiche außerhalb des sichtbaren Tumolvolumens bei denen angenommen werden muss, dass sie proliferierende Tumorzellen enthalten. **Strahlentherapeutische**

Volumenbegriffe richten sich nach den onkologischen Volumina und sind für die Strahlentherapie von bösartigen Erkrankungen definiert. Das **klinische Zielvolumen (CTV)** ist ein zusammenhängender Bereich, der zusätzlich zum makroskopischen Tumolvolumen das Tumorausbreitungsgebiet mit einschließt. Das **Planungs-Zielvolumen (PTV)** manchmal auch nur Zielvolumen genannt, berücksichtigt durch einen zusätzlichen Sicherheitssaum räumliche Lageverschiebungen des klinischen Zielvolumens, welche durch Atmung oder Peristaltik, aber auch Ungenauigkeiten der Patientenlagerungen bei fraktionierter Strahlentherapie auftreten. Das **Behandelte Volumen (TV)** bezeichnet den Bereich, welcher von einer festgelegten Isodosenfläche begrenzt wird, auf der die Energiedosis ausreichend hoch ist um das Behandlungsziel erreichen zu können. Das **Bestrahlte Volumen (IV)** bezeichnet das Volumen, welches bei der Bestrahlung ebenfalls ungewollt Strahlung ausgesetzt wird [2] [15].

Ein **Medizinphysiker** ist nach der medizinischen Strahlenschutzverordnung [7]:

„Ein Experte für die auf medizinische Expositionen angewandte Strahlenphysik oder Strahlentechnologie, dessen Ausbildung und Fachkenntnis von der zuständigen Behörde anerkannt ist und der gegebenenfalls bei der Patientendosimetrie, der Entwicklung und Anwendung komplexer Verfahren und Ausrüstungen, der Optimierung, der Qualitätssicherung, einschließlich Qualitätskontrolle, sowie in sonstigen Fragen des Strahlenschutzes bei medizinischen Expositionen tätig wird oder berät.“

Zitiert aus: [7]

Monitoreinheiten werden von zwei Ionisationskammern direkt im Beschleunigerkopf gemessen und stellen in der Strahlentherapie ein Maß für die Ausgangsleistung des Linearbeschleunigers dar. Die Ermittlung der Monitoreinheiten ist bei der Bestrahlung von entscheidender Bedeutung, da durch sie die tatsächlich an den Patienten gelieferte Dosisleistung (siehe 1.1.1) abgeschätzt werden kann und auch der Linearbeschleuniger darauf kalibriert ist. Die Kammern werden unter Standardbedingungen kalibriert. 100 Monitoreinheiten (MU) entsprechen dabei einer gemessenen Energiedosis von einem Gray (siehe 1.1.1), am Punkt der maximalen Dosis in einem Wasserphantom, dessen Oberfläche im Isozentrum der Maschine liegt (meist 100cm von der Quelle entfernt) bei einer Bestrahlungsfeldgröße von 10cm x 10cm [16].

Ein **Multilamellenkollimator (MLC)** besteht aus paarweise angeordneten Lamellen, welche aus einem Material mit hoher Ordnungszahl bestehen. Diese Lamellen können sich unabhängig voneinander bewegen und vor die Strahlenaustrittsöffnung des Linearbeschleunigers ge-

schoben werden. Mit dem Kollimator kann so die Form des Behandlungsstrahls konformal an das zu bestrahlende Volumen angepasst werden.

Unter **Mutation** versteht man in der Strahlenbiologie eine strahleninduzierte, dauerhafte Veränderung des Erbgutes. Strahlenbedingte Veränderungen lassen sich nur über statistische Methoden erfassen und können prinzipiell nicht von natürlichen, sogenannten „spontanen“ Mutationen unterschieden werden. Man unterscheidet somatische und konstitutionelle Mutationen. **Somatische Mutationen** betreffen Körperzellen und sind nur für das Individuum bedeutsam in dem sie auftreten. **Keimbahnmutationen** (konstitutionelle Mutationen) betreffen Eizellen, Spermien sowie deren Vorläufer und können für die Nachkommen des betroffenen Individuums von Bedeutung sein, da sie von Generation zu Generation übertragen werden und daher ein genetisches Risiko in sich bergen [1].

Ein **Risikoorgan** (OAR) ist in der Strahlentherapie von Tumoren ein strahlenempfindliches Organ, welches sich innerhalb des bestrahlten Volumens befindet und die Bestrahlungsplanung und/oder die verordnete Dosis limitiert [15].

Bei der **Teletherapie** erfolgt die Strahlenbehandlung von einer Strahlenquelle außerhalb des Körpers. Definitionsgemäß spricht man von Teletherapie wenn der Fokus-Haut-Abstand 10cm und mehr beträgt [2].

Toleranzdosen (kritische Organdosen) sind empirisch festgelegte Grenzwerte für Risikoorgane (siehe oben) oder Risikobereiche, welche die deterministischen Strahlenschäden berücksichtigen. Unbedingt zu berücksichtigen ist bei der Bestrahlungsplanung, ob das gesamte Organ oder nur ein Teilbereich der Dosis ausgesetzt wird. Die **minimale Toleranzdosis ($TD_{5/5}$)** bezeichnet jene Dosis, die bei nicht mehr als 5% der Patienten aus einem Kollektiv unter Standardbedingungen innerhalb von 5 Jahren eine klinisch relevante, eindeutig definierte Strahlenfolge hervorruft. Die **maximale Toleranzdosis ($TD_{50/5}$)** ist entsprechend die Dosis, die innerhalb von 5 Jahren zu höchstens 50% Schadenswahrscheinlichkeit führt [2] [17].

Unter **Tumor** versteht man eine abnorme Gewebemasse, die durch eine progressive Vermehrung von körpereigenen entarteten Zellen entsteht. Grundlage für die Zellentartung sind Regulationsstörungen von Genen, welche vor allem Wachstum (Proliferation), Zellverlust (Apoptose) und Differenzierung von Zellen kontrollieren [18].

1.2. Klinische Strahlenbiologie und Strahlenwirkung

Das folgende Kapitel geht grundlegend auf die Wirkung von ionisierender Strahlung auf menschliches Gewebe ein und erklärt warum und wie Tumorerkrankungen erfolgreich mit Strahlung behandelt werden können.

1.2.1. Strahleneffekt: Wirkung auf die Zelle

Der Ausgangspunkt für biochemische und biologische Folgeprozesse in Körperzellen, die den Effekt der Strahlentherapie erbringen, ist die Ionisation und Anregung sogenannter „kritischer Zielmoleküle“ im Tumorgewebe. Bei der kurativen Strahlenbehandlung ist es erforderlich alle im Patienten vorhandenen Tumorzellen so zu schädigen, dass diese Zellen ihre uneingeschränkte Teilungsfähigkeit verlieren und so in den klonogenen Zelltod (siehe 1.1.2) getrieben werden. Für die Therapie ist dabei nur der vom Gewebe absorbierte Anteil der eingestrahlten Energie wirksam. Strahlung die ohne Wechselwirkung durch das biologische Objekt hindurchtritt, kann keine Wirkung hervorrufen und ist für die Therapie nicht von Belang [2].

Nach Herrmann *et al.* [1]:

Grotthus-Draper-Gesetz „Von einer auf ein biologisches Objekt treffenden ionisierenden Strahlung wird nur der absorbierte Anteil wirksam.“ Zitiert aus: [1]

Die Wirkung von ionisierender Strahlung kann grob in direkte und indirekte Strahlenwirkung unterteilt werden. Bei der direkten Strahlenwirkung finden Energieabsorption und biologischer Effekt im selben (Ziel-)Molekül statt. Demgegenüber erfolgt bei der indirekten Strahlenwirkung nach der Absorption zuerst ein intermolekularer Energietransport, bei dem gebildete Primär- und Bioradikale als sogenannte freie Intermediär-Produkte fungieren, bevor es durch Kettenreaktionen zur eigentlichen Schädigung des Zielmoleküls kommt. Die indirekte Strahlenwirkungsart ist der dominierende Vorgang bei der sogenannten „locker ionisierenden Strahlung“, zu der auch die Röntgenstrahlung zählt. Bei dicht ionisierender Strahlung, ist durch die hohe Ionisationsdichte, die Wahrscheinlichkeit für eine direkte Interaktion mit kritischen Zielmolekülen (einen sogenannter „Treffer“) bedeutend erhöht, so dass die indirekte Wirkung in den Hintergrund tritt und die direkte Strahlenwirkung dominiert. Der relative Anteil der direkten und indirekten Strahlenwirkung und die davon ausgehenden biologischen Effekte hängen also hauptsächlich von der Ionisationsdichte der Strahlung ab, mit der behandelt wird [1].

Um den Strahleneffekt verschiedener Strahlenarten beschreiben zu können, wird in der Strahlenphysik der sogenannte Lineare Energietransfer (LET) verwendet, welcher den mittleren Energieverlust der Strahlung (proportional zur Anzahl der Ionisationsvorgänge) pro Wegstrecke widerspiegelt (siehe 1.1.1.). In der Strahlenbiologie und im Strahlenschutz werden, um den biologischen Effekt zu beschreiben, meist grob abgeschätzte, ganzzahlige Qualitätsfaktoren verwendet, die an die relative biologische Wirksamkeit (siehe 1.1.1) angelehnt sind. Die indirekte Strahlenwirkung tritt bei der Therapie mit Röntgenstrahlung deshalb in den Vordergrund, da Zellen zu etwa 80% aus Wasser bestehen und die locker ionisierende Röntgenstrahlung vorrangig dessen Spaltung hervorruft. Die Radiolyse des Zellwassers führt dazu, dass die Radikal-Konzentration im Gewebe massiv zunimmt und die gebildeten, höchst reaktiven Radikale dann durch Kettenreaktionen, Makromoleküle in den Zellen schädigen. Bei der Spaltung des Wassers unter Einwirkung ionisierender Strahlung, kommt es zur Bildung von oxidierenden Hydroxylradikalen (OH^*), welche an Biomolekülen Radikalstellen erzeugen und diese dadurch schädigen. Zudem entstehen durch die ebenfalls bei der Ionisation frei gewordenen Elektronen reduzierende Wasserstoff-Radikale (H^*) und hydratisierte Elektronen (e^-_{aq}). Diese drei Primärradikale sind hauptverantwortlich für die Schädigung der zellulären Genträger. Durch weitere Kettenreaktionen der Primärradikale entstehen neben Sekundärradikalen als Reaktionsprodukte auch Wasserstoffperoxide (H_2O_2). Wasserstoffperoxide besitzen eine hohe zytotoxische Wirkung und weisen im Vergleich zu Radikalen weitere Diffusionsstrecken auf. Das bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit kritische Moleküle in der Zelle zu erreichen und zu schädigen für sie erhöht ist. Bei der Anwesenheit von molekularem Sauerstoff ist die Bildung von Wasserstoffperoxiden (H_2O_2) und Peroxid-Radikalen (HO_2^*) verstärkt. Sauerstoff fixiert zudem die gebildeten Radikalstellen und verhindert dadurch, dass diese chemisch repariert werden können. Mit zunehmendem LET verliert der Sauerstoffeffekt an Bedeutung und es kommt durch direkte Rekombinationen der Radikale auch ohne Anwesenheit von Sauerstoff vermehrt zur Bildung von Wasserstoffperoxid (H_2O_2). Obwohl Sauerstoffeffekt und Radikalausbeute mit steigendem LET immer geringer werden, ist die biologische Wirkung dann durch die vermehrte Bildung von Peroxiden trotzdem erhöht. So liegt der Sauerstoffverstärkungsfaktor (OER) bei klinisch relevanten Dosen zwischen 1 und 3 Gy bei circa 2,0-2,5 und ist damit wesentlich höher als jener unter anoxischen Bedingungen, bei welchen der OER mit 1 definiert ist [1] [2] [16].

Obwohl Strahlung auch über die Wirkung an anderen Makromolekülen, wie zum Beispiel der Zellmembran, wichtige biologische Effekte verursachen kann, ist nach heutigem Wissenstand das wichtigste intrazelluläre Ziel der Strahlentherapie die Desoxyribonukleinsäure (DNA). Herrmann *et al.* [1] beschreibt dies wie folgt:

„Nicht reparierte oder falsch reparierte Doppelstrangbrüche werden heute als wichtigster Mechanismus für die biologische Wirkung einer Bestrahlung angesehen.“

Zitiert aus: [1]

Die DNA ist Träger der Erbinformation und verantwortlich für den Aufbau und die Organisation des Organismus. Jede Zelle verfügt maximal über zwei Kopien der DNA und die Reparaturmechanismen der Zelle für Schäden an den Genträgern sind begrenzt. Die Bezeichnung „kritisches Zielmolekül“ ist für die DNA also durchaus angebracht. Pro Gray absorbierter Strahlung können in jeder Zelle ca. 4000-5000 DNA-Schäden nachgewiesen werden. Die häufigsten strahleninduzierten Schäden sind Basenschäden und Einzelstrangbrüche in der Doppelhelix-Struktur der DNA. Die meisten dieser Schäden sind subletal und können von der Zelle erkannt und selbstständig repariert werden. Die Anzahl der für die Therapie entscheidenden Doppelstrangbrüche ist im Vergleich zu den bereits genannten DNA-Schäden relativ klein und liegt bei etwa 40 Brüchen pro Gy und Zelle. Doppelstrangbrüche haben deshalb eine höhere biologische Bedeutung, da die Reparatur von Doppelstrangbrüchen durch die Zelle wesentlich fehleranfälliger ist. Zudem ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass es sich bei Doppelstrangbrüchen um irreparable Schäden handelt, welche von der Zelle allein nicht wieder repariert werden können. Mit steigender Dosis kommt es zu immer mehr Brüchen, welche nicht effektiv und in ausreichend kurzer Zeit repariert werden können. Alle Körperzellen können daher durch Bestrahlung ab einer bestimmt hohen Dosis eliminiert werden. Der relative Anteil von Doppelstrangbrüchen nimmt ebenso mit der Strahlungsdichte zu. Bei dicht ionisierender Strahlung ist die Ionisationsdichte so hoch, dass es bereits bei kleineren Strahlendosen vermehrt zu irreparablen Zellschädigungen kommt. Die relative biologische Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung ist daher erhöht. Können Schäden an der DNA nicht vollständig repariert werden, sind Störungen der Zellfunktion, Mutationen (siehe 1.1.2) oder Zelinaktivierung der betroffenen Zelle die Folge [1] [2] [8].

Für tiefer gehende Informationen über DNA-Schäden und Reparaturmechanismen der Zelle wird an dieser Stelle auf weiterführende Fachliteratur hingewiesen, die im Literaturverzeichnis dieser Arbeit zu finden ist.

1.2.2. Strahleneffekt: Wirkung im Zellverband

Die Wirkung im Zellverband hängt zu einem großen Teil von dem bestrahlten Volumen des Gewebes ab und die Effekte der Bestrahlung sind je nach Gewebeart unterschiedlich ausgeprägt [16].

Neben dem bestrahlten Volumen spielen auch die Organisation, der Anteil an sich teilenden Zellen und die Durchblutung des Gewebes eine wichtige Rolle. Normalgewebsreaktionen werden nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens eingeteilt. Die Zeit bis zum Eintreten des Effekts (Latenzzeit) hängt nicht nur allein von der applizierten Dosis, sondern auch von der jeweiligen Umsatzzeit des Gewebes ab. Frühe Normalgewebsreaktionen treten Stunden bis spätestens Wochen nach der Bestrahlung auf. Frühe Normalgewebsreaktionen sind charakteristisch für Wechselgewebe, in denen eine streng hierarchische Abgrenzung zwischen den Stammzellen, den noch begrenzt teilungsfähigen Transitzellen und den reifen Funktionszellen vorliegt. Die Erneuerung von abgestorbenen Zellen des Umsatzgewebes erfolgt in einem genau eingestellten Gleichgewicht aus dessen Stammzellenkompartiment. Bei Bestrahlung von Wechselgewebe kann, ab einer gewissen Dosis, der Verlust von Zellen nicht mehr durch Repopulierung ausgeglichen werden. Die Zahl der differenzierten Funktionszellen sinkt also nach der gewebsspezifischen, für Umsatzgewebe typischerweise kurzen Latenzzeit, unter ein kritisches Niveau und ein klinischer Effekt tritt in Erscheinung. Beispiele für Gewebe in denen eine streng hierarchische Proliferationsstruktur vorliegt sind Schleimhäute, die Epithelien der Haut und das Knochenmark. Die weltweit gültige CTC-Klassifizierung ermöglicht eine systematische Einteilung und Quantifizierung von eintretenden unerwünschten Ereignissen. Typische Akutreaktionen welche bei der Bestrahlung auftreten sind Erytheme, ein verändertes Blutbild oder die radiogene Mukositis der Mundschleimhaut. Gewebe, bei dem keine eindeutige Trennung von Stamm- und Funktionszellen vorliegt, reagiert in der Regel später. Die Pathogenese chronischer Strahlenreaktionen ist jedoch wesentlich komplexer als jene von akuten Strahlenreaktionen, da bei ihr mehrere Zellkompartimente beteiligt sind und auch Frühreaktionen des jeweiligen Organs die Ausprägung der chronischen Veränderungen beeinflussen können (konsekutive Spätfolgen). Im Organparenchym, also jenem Teil des Gewebes in dem die Funktionszellen liegen, führt die ionisierende Strahlung zu einer dosisabhängigen Abtötung von Stammzellen. Die Abtötung der Stammzellen führt auch dazu, dass um den Zellverlust auszugleichen, langsam proliferierende Funktionszellen in einen schnelleren Zellzyklus rekrutiert werden. Durch den schnelleren Zellzyklus werden die betroffenen Zellen verfrüht in

den Mitosetod getrieben, was einen zusätzlichen Zellverlust bedeutet. Im Bindegewebe manifestiert sich die Bestrahlung in Form von Fibrosen, welche durch strahleninduzierte Differenzierung von Fibroblasten entstehen. Fibrosen stellen typische Spätfolgen einer Strahlentherapie dar. In den Kapillaren führt die Bestrahlung zu einer funktionellen Insuffizienz und zum Untergang der betroffenen Blutgefäße. Regenerationsmechanismen bei chronischen Strahlenreaktionen sind nur in geringem Ausmaß vorhanden und die Latenzzeit nimmt mit steigender Dosis ab [1].

So machen sich deterministische Spätschäden wie beispielsweise Leukämie, Unfruchtbarkeit, oder eine Augenlinsentrübung erst nach Jahren äußerlich bemerkbar, obwohl die Zellen schon unmittelbar bei der Bestrahlung geschädigt wurden. Während frühe Strahlenreaktionen abklingen und sich meist vollständig zurückbilden, bleiben Spätreaktionen ein Leben lang erhalten. Organe sind meist aus flexiblem Gewebe sowie Gewebe mit strikter Proliferationsstruktur aufgebaut. Die daraus resultierenden unterschiedlichen Reaktionen müssen bei der Therapie beachtet werden. Zudem spielt es eine bedeutende Rolle, ob eine mögliche Schädigung des Organs einen kompletten oder nur teilweisen Funktionsverlust nach sich ziehen könnte. So unterscheidet man in der therapeutischen Praxis linear aufgebaute Organe, wie etwa das Rückenmark oder den Dünndarm, bei denen eine Beschädigung eines Teilssegments dazu führt, dass das Organ seine Funktion nicht mehr erfüllen kann und parallel aufgebaute Organe, bei denen ein Strahlenschaden die Funktion der betroffenen Organe nur einschränkt [19].

Die Durchblutung und damit die Anwesenheit von Sauerstoff spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Gewebeantwort. Wie schon am Anfang des Kapitels erwähnt wurde, beruht der Sauerstoffverstärkungseffekt darauf, dass Sauerstoff im Gewebe als Radiosensibilisator wirkt. Die Wirkung von locker ionisierender Strahlung bei guter Sauerstoffversorgung ist wesentlich höher als bei der Abwesenheit von Sauerstoff. Bei langandauernder Hypoxie verändern sich zudem der Stoffwechsellzustand der Zellen und deren Zellteilung. Da sich die Strahlenempfindlichkeit sehr stark mit dem momentanen Zellzyklus ändert und die Zelle in der Teilungsphase am strahlenempfindlichsten ist, bewirkt dies zusätzlich eine Erhöhung der Strahlenresistenz. Man spricht hier dann auch von einem Sauerstoffeffekt zweiter Art.

Die physiologischen Folgen einer Hypoxie müssen vom radiobiologischen Effekt klar getrennt beobachtet werden. Bei einer Sauerstoffunterversorgung (Hypoxie) reagieren Zellen mit einer verstärkten Expression von Zytokinen und Transkriptionsfaktoren, welche eine verstärkte Angiogenese auslösen und die Entzündung und damit den Tumor (siehe 1.1.2) positiv beeinflussen können [20] [21] [22] [23].

Bei der Strahlentherapie wird immer Normalgewebe, welches nicht vom Tumor befallen ist, signifikant mitbelastet. Medizinisch nachweisbar sind Schäden aber erst ab einer sogenannten Schwellendosis. Ab dieser Dosis haben so viele Zellen des Gewebes ihre Funktion aufgegeben, dass sich schädliche Effekte manifestieren. Beim Menschen liegt die Schwellendosis für sogenannte „deterministische Strahlenschäden“ bei circa 200 bis 300 Millisievert (siehe 1.1.1). Neben diesen akuten, deterministischen Schäden unterscheidet man noch stochastische Strahlenschäden, welche keine Dosis-Wirkungsbeziehung aufweisen und für die es daher auch keine bekannte Schwellendosis gibt. Die Eintrittswahrscheinlichkeit für diese Art von Schäden nimmt mit steigender Dosis zu und ist in hohem Maß abhängig vom Zustand und dem Alter des Patienten. Typische stochastische Strahleneffekte sind die Induktion bösartiger Tumoren durch radiogen induzierte Mutationen an somatischen Zellen oder das Auftreten von Schädigungen in der Keimbahn, mit Effekten für nachfolgende Generationen. Um das Risiko für den Eintritt von stochastischen Strahlenschäden abschätzen zu können werden von internationalen Strahlenschutzorganisationen Empfehlungen herausgegeben, welche sich auf Nachuntersuchungen großer Kollektive strahlenbelasteter Individuen stützen. Aufbauend auf diese Empfehlungen sind für alle Risikoorgane Toleranzdosen (siehe 1.1.2) definiert, welche sich aus der Strahlensensibilität und der Regenerationsfähigkeit des bestrahlten Organs ergeben und nicht überschritten werden dürfen. Diese Toleranzdosen gehen mit einer allgemein akzeptierten Nebenwirkungsrate einher und helfen Klinikern dabei, die Risiken der Strahlentherapie besser einschätzen zu können [1].

1.2.3. Strahleneffekt: Wirkung auf den Tumor

Es ist klinische Alltagserfahrung, dass Tumoren verschiedener Herkunft und Ansiedlung unterschiedliche strahlentherapeutische Kontrollierbarkeit aufweisen und diese nicht allein durch die TumorgroÙe determiniert ist, sondern auch von Faktoren wie etwa der Gefäßversorgung und dem Anteil hypoxischer Tumorareale im Tumorgewebe abhängt (siehe 1.2.2). Eine weitere wichtige Rolle spielt die sogenannte „intrinsische Resistenz“ des Tumors und wie das neoplasmatistische Gewebe nach der Bestrahlung reagiert. Reparaturvermögen für subletale Strahlenschäden, die Redistribution der Zyklusphasen, die Steigerung der Tumorphiliferation und die Reoxygenierung der Tumorzelle nach der Bestrahlung sind hier ebenfalls zu beachten. Hubert Rodney Withers, ein anerkannter Strahlenbiologe, fasste diese Gewebsreaktionen nach Bestrahlung im Jahr 1975 als 4R's (Reparatur, Redistribution, Reoxygenierung, Repopulation) zusammen. Dass Zellen, die krebstypische Veränderungen tragen, empfindlicher als umliegendes gesundes Gewebe auf ionisierende Strahlung reagieren, rührt hauptsächlich daher, dass Krebszellen einen im Gegensatz zu Normalgewebe erhöhten Anteil an sich teilenden Zellen aufweisen und die Reparaturmechanismen der Tumorzellen eingeschränkter sind, als jene von physiologisch gesunden Zellen. [1] [22].

Die Empfindlichkeit gegenüber ionisierender Strahlung steht zwar in keinem Zusammenhang mit der Proliferationsrate des Gewebes, sie hängt aber von der Größe der Stammzellenfraktion und von der Lebensdauer ihrer Funktionszellen ab [24].

Diesen Umstand macht man sich bei der Strahlentherapie zunutze. Durch den schnelleren Zellaustausch und die höhere Wachstumsfraktion der Tumorzellen, werden diese durch Bestrahlung schneller in den klonogenen Zelltod getrieben, als Zellen des umliegenden gesunden Gewebes und können so gezielt geschädigt werden. Als Reaktionen eines Tumors auf Bestrahlung sind zu nennen: Die Rückbildung (Regression), die Wachstumsverzögerung und die Tumorkontrolle, wobei das primäre Ziel der kurativen Strahlentherapie immer die Tumorkontrolle ist. Die meisten Tumoren zeigen nach Bestrahlung eine Regression. Allerdings bilden sich einige Tumorarten bedingt durch langsame Proliferation, niedrigen Zellverlust, hohen Stroma-Anteil oder Therapieversagen nur sehr langsam zurück. Im Gegensatz dazu gilt, dass Tumoren mit hoher Zellproduktion und hohem Zellverlust zwar schnell schrumpfen, aber auch schnell rezidivieren. Charakteristische Messgröße für die Wachstumsverzögerung ist die Zeit, welche der Tumor im Vergleich zu einem Kontrolltumor benötigt, um eine zuvor festgelegte Volumenzunahme zu erreichen. Obgleich die Wachstumsverzögerung ein beliebter experimenteller Endpunkt ist, können Resultate nicht unbedingt auf klinisch relevante Effekte

übertragen werden. Das primäre Ziel, eine vollständige Tumorkontrolle, ist erst erreicht, wenn über einen festgelegten Zeitraum, beim Menschen sind es mehrere Jahre, nach Ende der Strahlentherapie kein Tumorrezidiv auftritt. Bekannte Einflussgrößen der Tumorkontrolle sind Tumorgröße, Tumorentität und intrinsische Strahlenempfindlichkeit, Gesamtdauer der Strahlentherapie, Ionisationsdichte, Fraktionierung (siehe 1.1.2) und die chronische Normalgewebstoxizität [1] [21] [25].

Der Faktor welcher den Ausgang einer klinischen Therapie am entscheidendsten beeinflusst ist die Strahlendosis, welche am Tumor appliziert wird. Um eine erhöhte Anzahl klonogener Tumorzellen in ausreichend großem Maße zu vernichten, muss die Dosis an die Größe des Tumors angepasst werden. Zwischen der erfolgversprechenden Dosis und der Tumorgröße besteht ein proportionaler Zusammenhang [16].

Mit steigender Dosis erhöht sich die Strahlenwirkung im Zielvolumen (siehe 1.1.2), was mit einer verbesserten Tumorkontrolle einhergeht und die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass die Therapie fruchtet [8].

Die Applikation einer beliebig hohen Dosis ist aber nicht möglich, da es bei zu hoch gewählten Dosen zu Strahlennekrosen kommen kann. Strahlennekrosen sind tunlichst zu vermeiden, da Abbauprodukte des abgestorbenen Gewebes, ähnlich wie bei Verbrennungen, den Körper und dessen Immunsystem stark belasten. Hohe Strahlendosen hinterlassen oft auch umfangreiche Änderungen an der Erbsubstanz, was zu chronischen Entzündungen und zu einer Vernarbung des Gewebes führen kann. Auch die Wahrscheinlichkeit einer Krebsinduktion, Jahre nach einer hochdosierten Bestrahlung, steigt erheblich an (siehe 1.2.2).

Eine hochdosierte Einmal-Bestrahlung stellt also die Ausnahme dar und ist nur bei bestimmten wenigen Bestrahlungssituationen von Vorteil, in denen die erhöhte Wahrscheinlichkeit für Komplikationen in Kauf genommen werden muss. Eine erneute Therapie von bereits strahlentherapeutisch behandelten Organen ist zwar mit reduzierter Dosis nach Jahren möglich, kumulative Folgen müssen dabei aber unbedingt beachtet werden, da vorbestrahlte Organe zu schweren Nebenwirkungen neigen. Um den Strahleneffekt zu verbessern und spät reagierendes Normalgewebe selektiv zu schonen, wird die Dosis in der Tumorthherapie daher meist fraktioniert verabreicht. Fraktionierte Behandlungen haben weit weniger schwere Nebenwirkungen als Einzeldosisbehandlungen, da Normalgewebe eine bessere Reparaturkapazität als Tumorgewebe aufweist und sich so in der Zeit zwischen den Bestrahlungen besser von den subletalen Strahlenschäden erholen kann. Bei früh reagierendem Gewebe wirkt der Fraktionierungseffekt schlechter als bei spät reagierendem Gewebe. Dieser Aspekt muss bei der frak-

tionierten Strahlentherapie berücksichtigt werden. In den meisten Fällen erfolgt eine Bestrahlung von 1,8 bis 2 Gy pro Tag an fünf Tagen der Woche. Neben diesem Standardschema gibt es noch die „akzelerierte Bestrahlung“ (erhöhte Einzeldosen oder mehrere Fraktionen pro Tag), die „hyperfraktionierte Bestrahlung“ (mehrere Bestrahlungen pro Tag mit reduzierten Dosen) und die „hypofraktionierte“ Bestrahlung (reduzierte Bestrahlungen bei erhöhten Dosen), welche bei bestimmten Bestrahlungssituationen bevorzugt angewendet werden [1] [21]. Die Strahlensensibilität von Zellen variiert im Verlauf des Zellzyklus. Während den vier Phasen des Zellzyklus ist die Zelle in der Phase kurz vor bzw. während der Mitose am sensibelsten. Die Tatsache, dass Zellen in dieser Phase am verwundbarsten sind rührt daher, dass ihnen in dieser Phase nur wenig Zeit bleibt um etwaige Schäden an ihrer DNA zu reparieren, bevor es zur nächsten Teilung kommt und die Erbinformation an die zwei Tochterzellkerne weitergegeben wird. Dies führt dazu, dass nach einer Bestrahlung die überlebenden Zellen vor allem in der strahlenresistentesten S-Phase vorliegen und es so zu einer Art Synchronisationseffekt kommt. Für die fraktionierten Strahlentherapie bedeutet dies, dass die Zeit zwischen den Fraktionen so gewählt werden muss, dass die überlebenden Zellen ausreichend Zeit haben, um aus der strahlenresistenten Phase in eine sensitivere Phase überzugehen (Redistribution) bevor es erneut zur Bestrahlung kommt [16] [26].

Auch ein erhöhter Anteil von hypoxischen Zellen, kann den Erfolg der Strahlenbehandlung gefährden (siehe 1.2.1). Hypoxische Gewebereiche treten insbesondere bei schnell wachsenden Tumoren auf, bei denen die Gefäßversorgung mit dem Tumorwachstum nicht mithält. Bei der Bestrahlung dieser Bereiche könnte hypothetisch der hypoxische Tumoranteil nach jeder Bestrahlungsfraction wieder reoxygenieren. Werden die Zeitintervalle zwischen den Bestrahlungen allerdings zu kurz gewählt, ist eine Reoxygenierung dieser Bereiche nicht möglich. Herrmann *et al.* [1] beschreibt dies wie folgt:

„Die Tumorphoxie ist ein wesentlicher Resistenzfaktor in der Strahlentherapie.

Durch die Fraktionierung der Strahlendosis kann deren Einfluss verringert werden.“

Zitiert aus: [1]

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Strahlenwirkung auf den Tumor niedriger ist, wenn die Dosisleistung gering gehalten oder die Strahlung auf viele kleine Teilbestrahlungen aufgeteilt wird. Erhöhtes Reparaturvermögen und erhöhte Repopulation machen das Tumorgewebe widerstandsfähiger, gute Redistribution und gute Reoxygenierung machen es strahlensensibler [1] [2].

Ein Modell welches heute weitgehend Anwendung findet, um das Zellüberleben von Normal- und Tumorgewebe in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis und dem Fraktionierungsschema zu beschreiben, ist das linear-quadratische Modell (auch α/β -Modell genannt). Das Modell wurde 1973 von Kellerer und Rossi entwickelt und eignet sich besonders gut um das Zellüberleben bei klinisch relevanten Dosen zwischen 1 und 5 Gy darzustellen. Mit dem Modell werden die (Zell-)Überlebenskurven mathematisch mit einer linearen und einer quadratischen Komponente berechnet. Die Überlebensfraktion (SF) lässt sich mit den gewebsspezifischen Konstanten (α und β) und der applizierten Dosis (D) durch folgende Formel (7) ausdrücken:

$$\ln(SF) = -\alpha D - \beta D^2 \quad (7)$$

Entscheidend für den Kurvenverlauf ist das Verhältnis von α zu β . Die lineare Komponente ($-\alpha D$) ist verantwortlich für die Anfangsneigung der Kurve, also den niedrigen Dosisbereich. Durch die quadratische Komponente ($-\beta D^2$) wird die Krümmung der Kurve im hohen Dosisbereich beschrieben. Obwohl die molekularen Mechanismen, welche die Grundlage für dieses Verhalten bilden, noch nicht eindeutig erforscht sind, spielt nach heutiger Annahme das Auftreten von letalen Doppelstrangbrüchen in der Zell-DNA in diesem Zusammenhang eine bedeutende Rolle (siehe 1.2.1). Das Auftreten von letalen Brüchen des DNA-Doppelstranges, verursacht durch Einspur-Ereignis, nimmt mit der Dosis linear zu (linearer Anteil). Die Wahrscheinlichkeit einer Wechselwirkung von zwei subletalen Einspur-Ereignissen, welche zu einem letalen Doppelstrangbruch der DNA führen, nimmt proportional zum Quadrat der Dosis zu [1] [2] [8] [27].

Welche Dosis mit welcher Fraktionierung dem Gewebe zugemutet werden kann bzw. den besten Therapieerfolg verspricht, muss vom behandelnden Arzt im Zuge der Bestrahlungsplanung für jeden Fall individuell entschieden werden. Exakte Dosisberechnungen und das Einhalten eines einmal begonnenen Fraktionierungsschemas sind in der Strahlentherapie unumgänglich. So kann selbst auch dort wo eine Heilung der Krebserkrankung nicht mehr möglich ist, die Strahlentherapie Symptome lindern (analgetische Strahlentherapie) und die Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten deutlich erhöhen.

1.3. Bestrahlungstechniken und Strahlenschutz

Im folgenden Kapitel werden einige Standard-Techniken der Strahlentherapie genannt und grundlegend erklärt. Anschließend wird auf geltende Vorschriften der Strahlenschutzverordnungen in der Strahlentherapie und Maßnahmen im praktischen Strahlenschutz näher eingegangen.

1.3.1. Techniken der Strahlentherapie

Seit den Anfängen der Strahlentherapie ist nun schon gut ein Jahrhundert vergangen und die Entwicklung neuer Techniken und Verfahren machte die Therapie mit ionisierender Strahlung immer effektiver und durch entsprechende Strahlenschutz-Vorkehrungen schlussendlich auch in vielen Bereichen einsatzfähig. Bildgebende Verfahren, wie etwa die Computertomographie (G.N. Hounsfield, 1971) oder auch die Magnetresonanztomographie (P. C. Lauterbur, 1973) haben schon lange in der Teletherapie (siehe 1.1.2) Einzug gefunden und machten die Strahlentherapie in ihrer heutigen Form überhaupt erst möglich. Durch neue technische Möglichkeiten und Verfahren können Patienten heute individueller und besser behandelt werden, als noch vor 10 Jahren. Dieser Vorteil geht jedoch mit einer weit komplexeren Bestrahlungsplanung einher, die heutzutage ohne die Verwendung von Programmen nicht mehr zu bewerkstelligen wäre. Heute wird bei jeder teletherapeutischen Anwendung ein 3D-Bildgebungssystem verwendet, um die zu therapierenden Tumoren zu lokalisieren. Die Daten, welche für die Erstellung des 3-dimensionalen Rechnermodells nötig sind, werden mittels Computertomographie, gelegentlich auch mittels Magnetresonanztomographie oder Positronen-Emissions-Tomographie gewonnen. Im mit dem Planungssystem (TPS) erzeugten 3D-Modell werden dann im Zuge der Bestrahlungsplanung Dosisverteilungen simuliert und verglichen. Werden neben der Lokalisation und der Abgrenzung von Zielen und Organen während der Bestrahlung zusätzlich bildgebende Systeme zur Verbesserung von Präzision und Genauigkeit der Behandlung verwendet, spricht man von bildgestützter Strahlentherapie (IGRT). Neueste „4D-Strahlentherapie“-Systeme ermöglichen es heute sogar Bewegungen der Zieltumoren während der Bestrahlung zu erfassen und zu berücksichtigen. 4D-Strahlentherapie ist besonders für die Bestrahlung von Zielgebieten wie etwa der Lunge interessant, welche sich mit der Zeit durch die Atmung bewegen, aber auch bei Lageänderungen durch andere aktive benachbarte Organe kann eine 4D-Strahlentherapie von Vorteil sein.

Die Planung der Einstrahlungsfelder und der Einstrahlwinkel kann in computergestützten Bestrahlungsplanungssystemen (siehe 1.1.2) nach dem Vorwärtsverfahren oder dem inversen Verfahren erfolgen. Bei dem älteren Vorwärtsverfahren werden die Strahlenrichtungen und -intensitäten vom Experten definiert und das Programm berechnet die daraus resultierende Dosisverteilung im Patienten. Die Optimierung des Planes erfolgt ausschließlich durch empirisch gewonnene Kenntnisse des planenden Experten und nach dem „Trial-and-Error“-Prinzip. Bei dem neueren inversen Verfahren hingegen wird die Dosis festgelegt, welche in verschiedenen Volumen des Körpers maximal auftreten darf und das Programm simuliert und optimiert iterativ die Bestrahlungsparameter um die vorgegebene Dosisverteilung zu erreichen. Obwohl hier eine, im Gegensatz zur konventionellen Vorwärts-Planung, wesentlich höhere Rechenleistung notwendig ist, können mit der inversen Planungsmethode weit mehr Modulationsmöglichkeiten simuliert und die Bestrahlung besser an Bestrahlungssituationen angepasst werden.

Heutzutage erfolgt die Anpassung der Feldbegrenzungen bei der Teletherapie durch einen sogenannten Multilamellenkollimator (MLC). Der Multilamellenkollimator (siehe 1.1.2) besitzt bewegliche Lamellen, welche in gegenüberliegenden Paaren angeordnet sind und mit denen die Öffnung des Kollimators in Größe und Form verändert werden kann. Der Behandlungsstrahl des Beschleunigers kann so bestmöglich an die Form des Zielvolumens angepasst und die Strahlenbelastung für umliegendes Gewebe möglichst klein gehalten werden. Mit extern installierten Blenden und Keilfiltern im Strahlengang können zudem größere Randbereiche abgeschattet und unterschiedlich durchstrahlte Gewebsdicken ausgeglichen werden. Abbildung 1 zeigt den Bestrahlungskopf des für die Messung verwendeten Linearbeschleunigers mit integriertem Multilamellenkollimator des Typs MLC 120.



Abbildung 1: ArcCHECK® Messphantom Kollimator des Typs Millennium 120.

Um Unterschiede aufzuzeigen sind folgend die gängigsten Bestrahlungstechniken der Teletherapie chronologisch nach ihrer Entwicklung angeführt und kurz erklärt:

Bei der ursprünglichen konformalen **Stehfeld-Bestrahlungstechnik** werden der Beschleuniger sowie der Patient während dem Bestrahlungsvorgang nicht bewegt. Die Öffnung des Kollimators wird vor jedem Abstrahlvorgang, für die jeweilige Ausrichtung der Bestrahlungsquelle, durch die beweglichen Kollimator-Lamellen, optimal an die Form des Zielvolumens angepasst.

Im Unterschied zu Stehfeldbestrahlung wird bei der **Bogenbestrahlung** der Beschleuniger während der Bestrahlung um den Patienten bewegt. Bei der herkömmlichen konformalen Bogenbestrahlung berechnet das System ein einzelnes statisches Lamellenmuster über alle Bestrahlungs-Richtungen, welches dann während der gesamten Bestrahlung und in jeder Abstrahlrichtung beibehalten wird. Von dynamisch-konformaler Bogenbestrahlung spricht man dann, wenn während der Bestrahlung die Lamellen des Kollimators in Echtzeit an die jeweiligen Bestrahlungswinkel angepasst werden.

Aus der konformalen Bogenbestrahlung entwickelte sich im Laufe der Zeit die **intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)**. Bei der IMRT erfolgt neben der Anpassung der Bestrahlungsfelder auch eine Modulation der applizierten Dosis innerhalb der Feldflächen. Bei der IMRT wird der Multilamellenkollimator dazu verwendet, die Strahlung im Zielvolumen zu homogenisieren. Dies kann durch zwei Methoden passieren. Eine Möglichkeit die Intensitätsunterschiede zu erzeugen ist die sogenannte „Sliding-Window-Methode“ bei welcher Bereiche des Bestrahlungsfeld mit sich fortlaufend bewegendes Lamellen, ähnlich der dynamischen Bogenbestrahlung, während der Bestrahlung abgeschattet werden. Eine zweite Methode die Intensität zu modulieren ist die „Step-and-Shoot-Technik“. Bei dieser Technik wird der Beschleuniger in jeder vordefinierten Abstrahl-Winkelposition gestoppt, die Lamellen in die für die Winkelposition berechnete Position bewegt und erst anschließend aus der jeweiligen Richtung bestrahlt. Mit Hilfe eines Bestrahlungsprogrammes kann anschließend durch Überlagerung der so entstehenden Energiefluenz-Feldsegmente die 3D-Dosisverteilung im Modell ermittelt werden. Die Dosisverteilung kann dann im Modell optimal an das Zielvolumen und etwaige umliegende Risikoorgane angepasst werden. Dies ermöglicht es eine höhere Dosis im Tumorgebiet zu applizieren, da die Dosis in umliegenden Regionen gezielt klein gehalten werden kann. Die IMRT-Technik kommt bevorzugt zum Einsatz, wenn sich in der Nähe des Tumors wichtiges strahlenempfindliches Gewebe befindet, welches bei der Bestrahlung be-

rücksichtigt werden muss. Typischerweise wird die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie bei der Behandlung von Prostata-Karzinomen, Tumoren im Kopf-Hals-Bereich oder Tumoren der Wirbelsäule angewendet.

Die **volumenmodulierte Strahlentherapie** ist eine Weiterentwicklung der statischen intensitätsmodulierten Strahlentherapie, bei der die Bestrahlungsquelle immer die vollen 360° um den Patienten rotiert. Durch den gezielten Einsatz von Lamellenblenden und der Überlagerung von Teil-Strahlenfeldern wird bei der VMAT-Technik zusätzlich die Fluenz der einzelnen Strahlenfelder moduliert. Durch die Bestrahlung von allen Seiten ist eine noch bessere Anpassung der Dosisverteilung an die Tumorform möglich. Auch ist diese Variante wesentlich schneller als die Bestrahlung mit feststehenden Strahlungsrichtungen, da die Bestrahlungsquelle nicht öfters um den Patienten rotieren oder wiederholt anhalten muss. Bei der VMAT-Technik kann typischerweise die zu applizierende Dosis während einer 360°-Rotation in weniger als 2 Minuten abgestrahlt werden. Die kürzere Behandlungszeit spiegelt sich auch in einem, im Vergleich zur „Step-and-Shoot“ und „Sliding Window“ Technik, niedrigeren Wert der Monitoreinheiten (siehe 1.1.2) wider [28].

Die VMAT-Technik und die damit verbundene verkürzte Behandlungszeit, kommt besonders Patienten zugute, denen längeres Liegen schwer fällt oder die an Tumoren leiden, welche ihre Position im Körper über längerdauernde Behandlungszeiten ändern würden. Heutzutage kann mit Hilfe moderner Strahlentherapieverfahren eine Vielzahl von Tumorerkrankungen, auch in fortgeschrittenen Stadien, geheilt werden. Andere Behandlungsverfahren bei Krebserkrankungen wie etwa Operation, Immun- oder Chemotherapie können durch Kombination mit der Strahlentherapie, wesentlich an Effizienz gewinnen und zu weit besseren Therapieerfolgen führen. Einsatz findet die Strahlentherapie außerdem bei der Behandlung von „gutartigen“ chronisch-entzündlichen und degenerativen Erkrankungen, bei denen eine Therapie mit Strahlung häufig zum Erhalt oder zur Rückgewinnung der Lebensqualität führt [29].

Strahlentherapeutische Verfahren haben sich schon lange erfolgreich im klinischen Alltag bewährt und obwohl die Bevölkerung der Strahlentherapie teilweise leider noch immer mit Skepsis gegenübersteht, sind sie aus der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken. Da die Skepsis gegenüber strahlentherapeutischen Anwendungen oft aus fehlendem Wissen über Strahlenrisiken und Strahlenschutzstandards herrührt ist es wichtig, die Bevölkerung ausreichend über den Nutzen und die Risiken der Strahlentherapie aufzuklären und sie mit Strahlenschutzgesetzen und Maßnahmen im praktischen Strahlenschutz vertraut zu machen.

1.3.2. Strahlenexposition und gesetzliche Strahlenschutzvorgaben

In Österreich betrug die mittlere effektive Strahlendosis über die Jahre 2013 und 2014 rund 4,2 mSv pro Jahr und Einwohner. Davon 2,8 mSv durch natürliche Strahlenexposition und 1,4 mSv durch zivilisatorische Strahlenexposition. Der überwiegende Anteil der zivilisatorischen Strahlenbelastung ist auf die medizinische Anwendungen radioaktiver Stoffe und ionisierender Strahlung zurückzuführen (siehe Abbildung 2). Im betrachteten Zeitraum betrug dadurch die mittlere effektive Dosis pro Einwohner und Jahr in etwa 1,3 mSv [30].

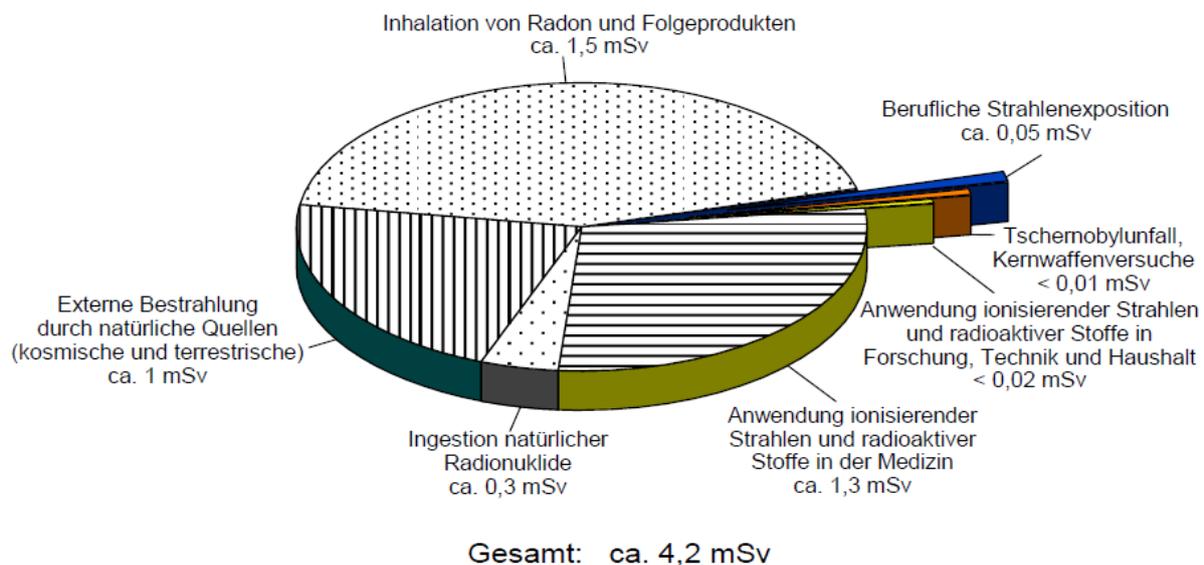


Abbildung 2: Strahlenexposition der österreichischen Bevölkerung in den Jahren 2013 und 2014 (Effektive Dosis pro Einwohner und Jahr) nach [30].

Insbesondere Anwendungen der Röntgendiagnostik tragen in Österreich zu einem großen Teil der Strahlenexposition bei. Im Beobachtungszeitraum 2007 bis 2010 bildeten in Österreich Standard-Röntgenuntersuchungen (inklusive Zahnrontgen) mit 1160,3 Untersuchungen pro 1000 Einwohner den größten Anteil der Röntgenuntersuchungen, gefolgt von Computertomographie- (98) und Fluoroskopie-Untersuchungen (46,7). Die interventionelle Radiologie¹ mit einer Anzahl von 7,8 Eingriffen pro 1000 Einwohner stellt als vierte Hauptgruppe den geringsten Teil der gelisteten Röntgenverfahren dar [31].

¹Unter interventioneller Radiologie, als Teilgebiet der diagnostischen Radiologie, versteht man minimalinvasive bildgesteuerte therapeutische Eingriffe. Das Hauptanwendungsgebiet der interventionellen Radiologie ist die bildgelenkte Platzierung von Drähten, Kathetern oder Geräten im menschlichen Körper für therapeutische Zwecke. Aber auch die Behandlung von Erkrankungen im vaskulären System (Angioplastie, Thrombolysen) oder von Tumoren (interstitielle Brachytherapie (siehe 1.1.2), Radiofrequenzablation, Kryoablation) sind Behandlungen der interventionellen Radiologie [32] [33].

Abbildung 3 zeigt die Gesamthäufigkeit und den relativen Anteil der Röntgenverfahren innerhalb Europas, unterteilt in die vier Hauptgruppen Röntgen, Fluoroskopie, Computertomographie und interventionelle Radiologie [31].

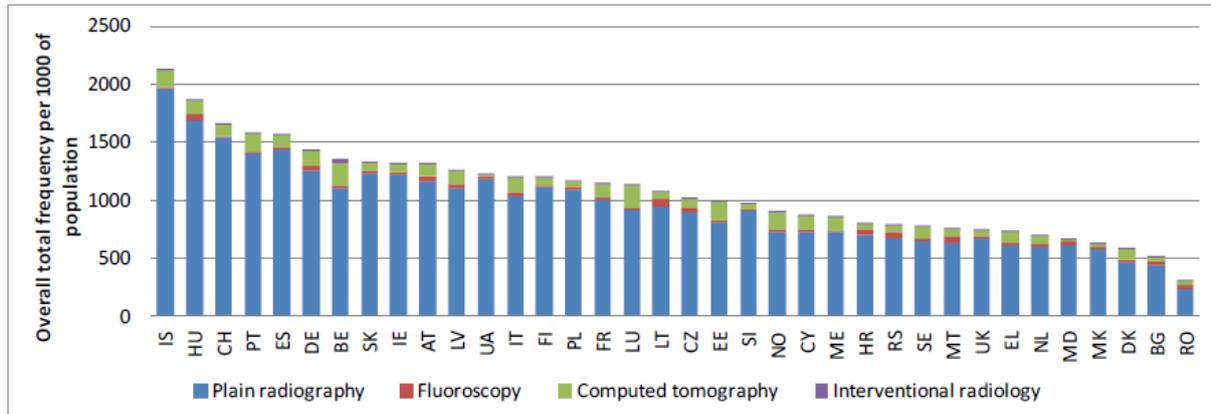


Abbildung 3: Gesamthäufigkeit und relativer Anteil der diagnostischen Röntgenverfahren pro 1000 Einwohner für verschiedene Länder in Europa nach [31].

Zu der Exposition durch diagnostische Radiologie kommt die Strahlendosis, welche durch die Anwendung von ionisierender Strahlung zur Therapie von Erkrankungen zustande kommt. Obwohl strahlentherapeutische Maßnahmen nur einen geringen Teil der österreichischen Bevölkerung widerfahren und die Strahlenbelastung dadurch auf das Kollektiv gesehen gering ausfällt, bedeuten sie für betroffene Individuen eine äußerst hohe Strahlenbelastung.

So sind beispielsweise Bestrahlungsdosen zwischen 60 und 70 Gy für die kurative Behandlung von Prostatakarzinomen und Bestrahlungsdosen von über 75 Gy bei Weichteil- und Kochensarkomen, aufgrund der geringen Strahlenempfindlichkeit der Tumoren, keine Seltenheit und werden klinisch verabreicht [2].

Vor allem in der Therapie mit ionisierender Strahlung kommt daher dem Strahlenschutz ein besonderer Stellenwert zu. Der Strahlenschutz hat die Aufgabe negative Strahleneffekte zu minimieren. Dabei gilt als Leitlinie das sogenannte ALARA-Prinzip. Das ALARA-Optimierungs-Prinzip besagt, dass bei der Anwendung ionisierender Strahlung die Strahlenexposition soweit wie vernünftigerweise erreichbar gesenkt werden muss. Dieses Prinzip, als Teil der europäischen Sicherheitsstandards, wurde auch in die nationale Gesetzgebung übernommen. In der allgemeinen Strahlenschutzverordnung, 1. Teil: Allgemeine Bestimmungen, 1. Abschnitt: Grundsätze, Anwendungsbereich, §3 Optimierung, ist es wie folgt definiert:

„Beim Umgang mit Strahlenquellen ist die Exposition von einzelnen Personen sowie der Bevölkerung insgesamt so niedrig zu halten, wie dies nach dem Stand der Technik

unter Berücksichtigung wirtschaftlicher und sozialer Faktoren möglich und vertretbar ist.“ Zitiert aus: [34]

Die Anwendung von ionisierender Strahlung am Menschen in der Medizin wird in Österreich von der medizinischen Strahlenschutzverordnung geregelt.

Nach den Strahlengrundsätzen der medizinischen Strahlenschutzverordnung ist vor jeder Exposition der therapeutische Nutzen, einschließlich des gesundheitlichen Nutzens für den Einzelnen und des Nutzens für die Gesellschaft, gegenüber dem durch die Exposition möglicherweise verursachten Schaden für den Einzelnen und für helfenden Personen abzuwägen. Alternative Verfahren die demselben Zweck dienen und mit keiner oder einer geringeren Strahlenexposition verbunden sind, sind dabei in Betracht zu ziehen. Kann eine Strahlentherapie nicht gerechtfertigt werden, ist sie nicht zulässig. Ist die Exposition gerechtfertigt, muss die durch die Therapie mit ionisierender Strahlung entstehende Dosis außerhalb des Zielvolumens, unter Berücksichtigung des Behandlungsziels so niedrig wie möglich gehalten werden. Die Auswahl der Geräte, eine konsistente Gewinnung therapeutischer Ergebnisse, die konkrete Durchführung der Expositionen, die Qualitätssicherung (einschließlich der Qualitätskontrolle) sowie die Ermittlung und Bewertung von Patientendosen unter Berücksichtigung wirtschaftlicher und sozialer Faktoren bilden dabei die Grundpfeiler des Optimierungsprozesses [7].

Bei medizinischen Expositionen ist neben dem Schutz von Patienten und Personal, Patientinnen während Schwangerschaft und Stillzeit ein besonderer Schutz einzuräumen. Für medizinische Expositionen an Kindern im Rahmen von Reihenuntersuchungen oder mit hohen Patientendosen sind radiologische Geräte und Ausrüstung zu verwenden, die an die Besonderheiten der Exposition angepasst sind. Anwendende Fachkräfte müssen eine geeignete Ausbildung in den Anwendungen und den entsprechenden Strahlenschutzvorschriften vorweisen können [7].

Über medizinische Expositionen sind Aufzeichnungen in solchem Ausmaß zu führen, dass aus ihnen zumindest der Zeitpunkt, die Art und der Zweck der Exposition, die behandelte Körperregion sowie die Patientendosis hervorgehen. Für therapeutische Expositionen müssen zudem Aufzeichnungen über die Bestrahlungsplanung, die Bestrahlungsdurchführung und eventuell durchgeführte Dosismessungen gemacht werden. Diese Aufzeichnungen sind für mindestens 10 Jahre im Bereich der Diagnostik bzw. mindestens 30 Jahre lang im Bereich der Therapie aufzubewahren. Ein schriftlicher Bestrahlungsplan, der alle für die Bestrahlung wesentlichen Daten enthält, muss für jede strahlentherapeutische Exposition individuell erstellt

werden. Insbesondere die Dosis im Zielvolumen ist darin individuell und nach den Erfordernissen der medizinischen Wissenschaften festzulegen [7].

Strahlenschutzorganisationen wie die Internationale Kommission für Strahlungseinheiten und Messung (ICRU) oder NGO-Organisationen wie die Internationale Strahlenschutzkommission (ICRP) helfen dabei Konzepte und Empfehlungen für die Verwendung von ionisierender Strahlung, hinsichtlich ihrer induzierten biologischen Effekte, zu entwickeln und zum Nutzen der öffentlichen Gesundheit umzusetzen.

Werden zur medizinischen Anwendung der ionisierenden Strahlung Teilchenbeschleuniger verwendet, gilt nach der medizinischen Strahlenschutzverordnung, 12. Abschnitt: Teilchenbeschleuniger, § 29 (4):

„Es muss ein Bestrahlungsplanungssystem zur Verfügung stehen, mit dem die Dosis für das Behandlungsvolumen und die Risikoorgane mit hinreichender Genauigkeit ermittelt werden kann. Überdies muss eine Einrichtung zur Lokalisation und Verifikation des Behandlungsvolumens vorhanden sein.“ Zitiert aus: [7]

Für den Betrieb des Teilchenbeschleunigers und für die Bestrahlungsplanung sind, unter Berücksichtigung von Art und Umfang des Betriebes, Medizinphysiker (siehe 1.1.2) einzustellen. Ebenfalls sind Medizinphysiker bei der strahlentherapeutischen Anwendung, sowie bei Abnahme-, Teilabnahme- und bei Konstanz-Prüfungen der Strahlentherapiegeräte beizuziehen. Für den sicheren Betrieb und die regelmäßig stattfindenden Qualitätsprüfungen der Geräte müssen geeignete Prüfmittel in ausreichender Anzahl zur Verfügung stehen [7].

Strahlenschutz spielt eine wichtige Rolle in der medizinischen Strahlentherapie und die Anforderungen an Gerätetechnik, Qualitätssicherungsprogramme und an die Ausbildung von Strahlenschutzexperten steigen stetig an. Ständige Weiterbildung der Kliniker und gut geplante Investitionen in neue Gerätschaften einschließlich Software sind notwendig, um in diesem hoch spezialisierten Gebiet auf dem neuesten Stand zu bleiben und qualitativ hochwertigen Strahlenschutz für die Patienten gewährleisten zu können.

1.3.3. Bestrahlungsplanung in der Praxis

Die für strahlentherapeutischen Anwendungen von der medizinischen Strahlenschutzverordnung vorgeschriebene Nutzen/Risiko-Abwägung (siehe 1.3.2) wird von dem behandelnden Arzt, mit Bedacht auf etwaige Alternativ-Verfahren und im Interesse des Patienten durchgeführt. Sie gehört nicht zur eigentlichen Bestrahlungsplanung.

Die Bestrahlungsplanung beginnt mit der Entscheidung für eine Strahlentherapie und umfasst alle medizinischen, physikalisch-technischen, biologischen und organisatorischen Vorbereitungsschritte für eine Therapie mit ionisierender Strahlung [1].

Der erste Planungsschritt ist eine Sicherung der Tumordiagnose und einer Beurteilung der Tumorausbreitung. Ein aus Ärzten verschiedener Fachrichtungen zusammengesetzter Expertenpool, das Tumorboard, erarbeitet anschließend, aufbauend auf der Tumorsicherung, die individuelle auf den Patienten angepasste Behandlungsstrategie. Im Tumorboard wird über Behandlungsindikation, Therapiemöglichkeiten, unterstützende Behandlungen und den Gesundheitszustand des Patienten beraten. Durch den Austausch von Informationen aus verschiedenen Bereichen der Medizin wird gewährleistet, dass die Behandlung bestmöglich auf den Patienten abgestimmt und nach dem neuesten Stand der Wissenschaft erfolgt (siehe 1.3.2). Ist die Behandlungsstrategie eruiert, muss der Patient über die Risiken und Nebenwirkungen der jeweiligen Therapie aufgeklärt werden. Nachdem der Patient seine Einverständniserklärung für die strahlentherapeutische Behandlung unterschrieben hat, werden eventuell benötigte Lagerungshilfen und Masken für den Patienten angefertigt. Anschließend werden mit Hilfe moderner bildgebender Verfahren Schnittbilder des Patienten erstellt. Üblicherweise erfolgt die Erstellung dieser Patienten-Schnittbilder heutzutage mit Computer-, Magnet-Resonanz- oder Positronen-Emissions-Tomographen. Die erzeugten Schnittbilder werden in die Bestrahlungsplanungssoftware geladen, um damit ein 3D-Modell des Patienten zu erstellen (siehe 1.3.2). Im Modell werden vom behandelnden Arzt, mit Bedacht auf die im Tumorboard vereinbarte Behandlungsstrategie, Ziel- und Risikostrukturen eingezeichnet, bevor der für die Planung verantwortliche Experte beginnt, den technisch-physikalischen Teil der Bestrahlung zu planen. Mit Hilfe des dreidimensionalen Patientenmodells versucht der Experte computergestützt, die vom Arzt festgelegte Dosis möglichst gleichmäßig im Zielgebiet zu applizieren und umliegendes Gewebe dabei bestmöglich zu schonen. Für die Definition der klinischen Volumina und weiterer Risikobereiche, einschließlich der Toleranzgrenzen, verwendet der

Experte aktuelle, veröffentlichte und geprüfte Empfehlungen von Strahlenschutzorganisationen [2].

Eine zurzeit dafür in der Praxis oft genutzte Quelle, ist ein von der Amerikanischen Gesellschaft für Radioonkologie (ASTRO) veröffentlichter Bericht zur quantitativen Analyse von Normalgewebs-Effekten in der Klinik (QUANTEC). Der Bericht wurde im internationalen Journal für Radioonkologie-Biologie-Physik (IJROBP) veröffentlicht und stellt Empfehlungen für die sichere klinische Anwendung von ionisierender Strahlung am Menschen zur Verfügung. Experten nutzen weltweit diese Empfehlungen um adäquate und den Risiken gegenüber vertretbare Strahlendosen zu bestimmen [35].

Die im Anhang dieser Arbeit angeführte Tabelle (siehe 8.A) zeigt zusammenfassend Informationen über Dosis/Volumen-Zusammenhänge und deren klinische Folgen, für die in dieser Arbeit vorkommenden Organ-Toleranzdosen, aus dem 2010 veröffentlichten QUANTEC-Bericht.

Ausgehend von den im Modell gesetzten Dosisbeschränkungen, simuliert und optimiert die Software mit Hilfe eines Algorithmus iterativ die Bestrahlungsparameter, um so die vom Experten gewünschte Dosisverteilung im Modell zu erhalten. (inverse Bestrahlungstechnik).

Je nach verwendeter Bestrahlungstechnik können von der Software im Zuge der Optimierung folgende Bestrahlungsparameter angepasst werden (Dosismodulation):

- Kollimator-Öffnungsbereich
- Blendenstellung
- Bestrahlungswinkel
- Strahlendosisleistung der Quelle (\rightarrow Energiefluenz)

Die Auswertung der Pläne erfolgt am PC indem die Dosisverteilung in jedem einzelnen Schichtbild betrachtet wird. Dabei haben die prüfenden Experten folgendes zu beachten:

- Höherwertige Isodosenlinien in den einzelnen Schichtbildern sollten PTV möglichst gut umschließen und Risikoorgane möglichst nicht einschneiden.

Zusätzlich werden die Kurvenverläufe im Dosis-Volums-Histogramm kontrolliert. (siehe auch [36]). Bei den Kurvenverläufen ist darauf zu achten, dass:

- das PTV die vorgeschriebene Dosis erhält (98%/105%).
- die vorgeschriebene Dosis von Risikoorganbereichen nicht überschritten wird.
- das Normalgewebe geschont wird.

Neben den Schichtbildern und den Dosis-Volums-Histogrammen sind den prüfenden Experten zusätzlich noch die von der Maschine abgestrahlten Monitoreinheiten (siehe 1.1.2) ersichtlich.

Sind Experte und Arzt mit dem Ergebnis der Simulation einverstanden wird der erstellte phys.-techn. Bestrahlungsplan aus Patientenschutzgründen mit Hilfe eines zweiten Planungsprogrammes nachgerechnet. Erst wenn der zweite Algorithmus ebenfalls einen Plan liefert in dem die festgelegten Dosisgrenzen eingehalten werden und der Unterschied zum ersten Original-Plan innerhalb definierter Toleranzen liegt, wird der Plan freigegeben und der Patient kann bestrahlt werden (siehe 1.3.2).

Bei der Bestrahlung selbst kontrollieren Überwachungsprogramme den Ablauf. Sie vergleichen sämtliche Bestrahlungseinzelheiten (Feldgröße, Bestrahlungswinkel, Bestrahlungszeit, Dosisleistung etc.) während der Therapie mit den im Plan vorgegebenen Kontrollwerten. Selbst bei kleinsten Abweichungen vom Plan kommt es zum Abbruch der Bestrahlung. Abbildung 4 zeigt die grundlegenden Schritte der Bestrahlungsplanung.

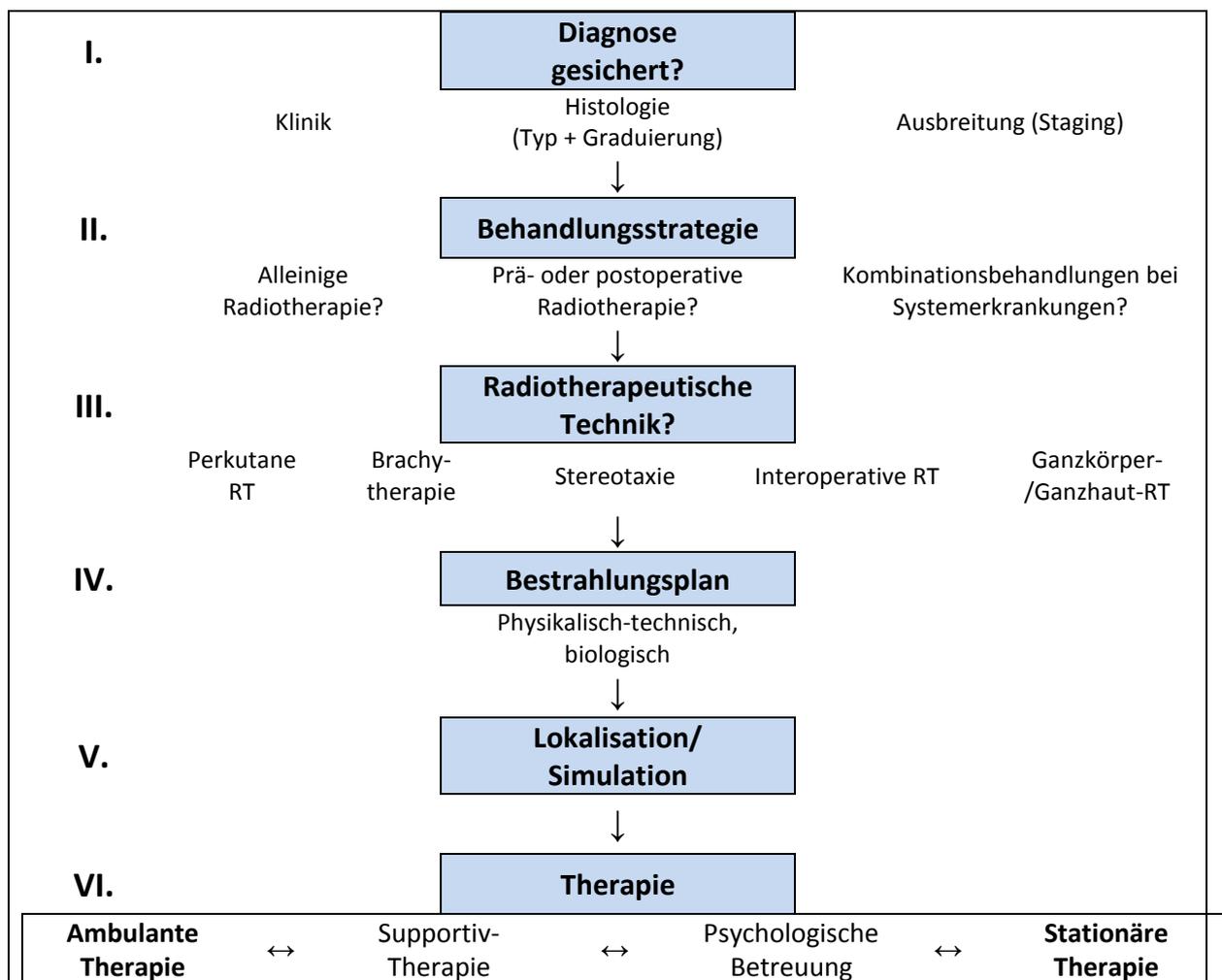


Abbildung 4: 6 Schritte der Bestrahlungsplanung nach Rolf Sauer [2].

2. Aufgabenstellung

Im Zuge dieser Arbeit sollen mit den Bestrahlungsplanungssystemen Pinnacle³® (Version 9.8, Philips Medical Systems, Deutschland) und Eclipse® (Version 11.042, Varian Medical Systems Inc., USA) Bestrahlungspläne für unterschiedlich komplexe Bestrahlungssituationen erstellt und mit den jeweiligen Optimierungsalgorithmen optimiert werden. Anschließend sollen Parameter gefunden werden, die den Modulationsgrad der erstellten Bestrahlungspläne quantitativ beschreiben können. Mit Hilfe dieser Modulationsparameter sollen die in den einzelnen optimierten Plänen vorgeschriebenen Modulationsmaßnahmen des Therapiegerätes ermittelt und verglichen werden. In weiterer Folge sollen durch Messungen an dem Messphantom ArcCHECK® (Sun Nuclear Corporation, USA) mit den vor Ort für die Patientenbestrahlung verwendeten Linearbeschleunigern (Clinac® iX System, Varian Medical Systems Inc., USA) Abweichungen von den mit der Software berechneten Dosisverteilungen festgestellt und in Verbindung mit den, im Zuge der Dosismodulation, durchgeführten Maßnahmen gebracht werden. Im Idealfall soll es so möglich sein, Kriterien und Schwellwerte herauszuarbeiten, anhand derer der tolerierbare Modulationsgrad der betrachteten Parameter für klinische Bestrahlungspläne bewertet werden kann.

3. Methoden

3.1. Verwendete Planungsumgebungen und Optimierungsmodule

Im folgenden Kapitel werden die für diese Arbeit verwendeten Bestrahlungsplanungssysteme vorgestellt. Auf eine genaue Beschreibung der Benutzeroberflächen und deren Vor- und Nachteile wird in dieser Arbeit nicht näher eingegangen. Hauptaugenmerk liegt auf den verwendeten Modulen und dem jeweiligen Optimierungsprozess.

3.1.1. Das SmartArc[®]-Modul

Pinnacle^{3®} (Version 9.8, Philips Medical Systems, Deutschland) ist eine Bestrahlungsplanungssysteme mit der qualifiziertes medizinisches Personal individuelle Behandlungspläne für Patienten erstellen kann. Die Software kann unter Solaris, einem UNIX-Betriebssystem oder mit Hilfe eines UNIX-Terminalemulationspaketes auf einem PC ausgeführt werden. Bevor die erstellten Pläne für die strahlentherapeutische Behandlung benignen oder malignen Erkrankungsprozesse verwendet werden, können die Pläne im Programm mit klinischen Zielvorgaben abgeglichen und an diese angepasst werden. Mit dem Programm sind sowohl Vorwärts- als auch Inverse-Planung (siehe 1.3.1) möglich. Der fertig erstellte und optimierte Bestrahlungsplan kann dann in elektronischer Form gespeichert, in andere Bestrahlungsplanungssysteme importiert und nach Überprüfung und Freigabe durch den verantwortlichen Arzt abgestrahlt werden. Pinnacle^{3®} verfügt über Netzwerkfunktionen, welche die Kommunikation mit Servern sowie Ein- und Ausgabegeräten ermöglichen. Die Software unterstützt eine breite Palette von Behandlungstechniken. So können Techniken wie zum Beispiel die konformale 3D Planung, die IMRT- bis hin zur VMAT-Technik mit dem Programm geplant und auch in einzelnen Plänen miteinander kombiniert werden [37].

Zur Optimierung der in dieser Arbeit erstellten VMAT-Pläne wurde das in Pinnacle^{3®} integrierte SmartArc[®]-Modul verwendet, welches seit der Version 9 als Zusatzmodul angeboten wird. SmartArc[®] wurde für die rotierende IMRT-Technik entwickelt und arbeitet mit einem konventionellen Multilamellen-Kollimator. Das Modul verwendet Grundprinzipien, welche für IMRT und VMAT entwickelt wurden und kann mit VMAT-fähigen Beschleunigern der Firmen Varian und Elekta verwendet werden. Die dynamische Optimierung mittels SmartArc[®] wird durch mehrere Schritte erreicht. Nachdem der Anwender erste Bogen-Parameter

und den Liegewinkel eingestellt hat, werden vom Programm grobe Segmente mit einem Anfangs-Bogenabstand von 24 Grad erstellt und mit ihnen eine Optimierung der Intensitäts-Modulierung durchgeführt. Die daraus resultierenden optimierten Intensitätsverteilungen werden vom Programm mit einem Konvertierungs-Algorithmus in MLC- und Blenden-Segmenten umgerechnet, gefiltert und neu auf den Bogen aufgeteilt. Bei der Segment Erstellung werden die Lamellenbewegungen vom Algorithmus nach der „Sliding-Window“ Methode berechnet (siehe 1.3.1). Anschließend werden im Modell interpolierte Segmente vom Programm eingefügt, um so den endgültigen Bogenabstand zu erreichen. Die so erstellten Segmente werden iterativ durch Parameteroptimierung mittels eines nicht-randomisierten, Gradienten-basierten Algorithmus so an die Maschine angepasst, dass beschränkende Parameterlimits wie maximale Dosisrate, maximale Gantry-Geschwindigkeit und der maximale Kollimator Blatt-Bewegungsfreiraum eingehalten werden. Um den fertig optimierten Bogen zu erhalten, welcher innerhalb der Maschinenparameterlimits liegt und zustellbar ist, wird schlussendlich eine Konvolutions-Dosisberechnung mit anschließender Segment-Gewichtung durchgeführt. Die Zeit die für die Plan-Optimierung notwendig ist, hängt hauptsächlich von der gewählten Anzahl der Kontrollpunkte und vom Unterschied zwischen Ausgangsplan und Planoptimum ab [38].

Abbildung 5 zeigt im Überblick die Vorgehensweise des SmartArc®-Algorithmus.

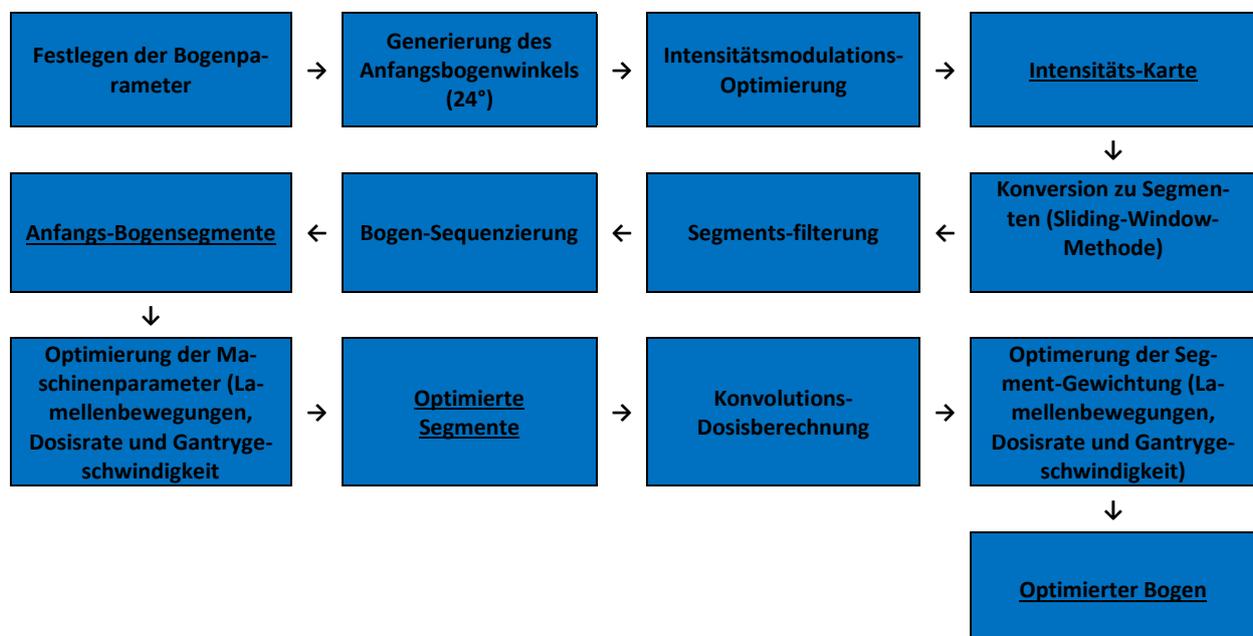


Abbildung 5: Der dynamische SmartArc®-Optimierungsprozess nach Karl Bzdusek [38].

3.1.2. Das RapidArc®-Modul

Das Eclipse® Behandlungsplanungssystem (Version 11.042, Varian Medical Systems Inc., USA) unterstützt Strahlungsbehandlungsmodalitäten wie Photonen-, Protonen- und Elektronenstrahlen. Mit Eclipse® können Pläne für verschiedene Linearbeschleunigertypen erstellt, importiert und optimiert werden.

Das für die Optimierung verwendete RapidArc®-Modul arbeitet gleich wie das SmartArc®-Modul (siehe 3.1.1) mit der VMAT-Technik, bei welcher der Anwender Dosisbeschränkungen für Ziel- und Risikovolumen festlegt und das System anschließend mit Hilfe eines Algorithmus Bestrahlungsparameter wie Dosisrate, Kollimator-Öffnung und Gantrygeschwindigkeit anpasst, um so die vom Anwender gewünschte Dosisverteilung im Gewebe des Patienten zu erzielen. RapidArc® bietet die Möglichkeit der Einzel- sowie der Multi-Feld-Optimierung. Beim Optimierungsprozess wird der Bogen im Programm durch eine vom Anwender festgelegte Anzahl an Kontrollpunkten approximiert, die während der Optimierung auch nicht verändert werden kann. Vereinfacht kann man sich einen Kontrollpunkt als einzelnes statisches Feld mit definiertem Gantry-Winkel, MLC-Position und Dosisrate vorstellen. Ein bis zehn Bögen, zwischen 30° (Minimum) und 1500° (Maximum) können erstellt werden. Die Optimierung von Dosisverteilung und MLC-Position erfolgt für jeden einzelnen Kontrollpunkt im Kreisbogen direkt und komplett in einem Schritt. Durch die direkte Optimierung der Maschinenparameter gibt es keine Fluenzmuster und auch keine separate Berechnung der Lamellenkonstellation. Der für die Optimierung verwendete PRO³-Algorithmus berechnet die Dosisverteilung verschiedener Kombination von Feldformen und Segment-Gewichtungen (Variation von Gantry-Geschwindigkeit und Dosis) und wählt nach dem inversen Planungsansatz (siehe 1.3.1) jene Kombination aus, welche am ehesten zu der gewünschten Dosisverteilung führt [39].

Während der Optimierung werden physikalische Beschränkungen überprüft und eingehalten. Das Ergebnis der Optimierung ist eine Liste in der die optimierten Lamellenpositionen und MU/°-Werte für jeden Kontrollpunkt angegeben sind. Ausgehend von den optimierten Maschinenparametern wird die Transitionsfluenz jedes Kontrollpunktes berechnet, welche sich von Kontrollpunkt zu Kontrollpunkt ändert. Nach einer Vor-Optimierung in der gewichtete dreidimensionale Punkt-Wolken aus den 2D Schichtbildern (repräsentieren die Konturvolumina), werden in einer Optimierungsschleife die verschiedenen Auflösungsstufen durchlaufen. Der dazu verwendete Algorithmus der progressiven Auflösungsoptimierung (PRO)

arbeitet mit vier Auflösungsstufen. In den einzelnen Auflösungsstufen werden die individuellen Kontrollpunkte in Bogensegmenten zusammengefasst und für jedes Segment eine Berechnungsrichtung festgelegt. Die Berechnungsrichtungen sind zu Beginn noch komplett unabhängig voneinander und werden wie einzelne statische Felder behandelt. Mit jeder Auflösungsstufe verdoppeln sich die Anzahl der Bogen-Segmente und damit auch die Anzahl der Berechnungsrichtungen. Die Approximation des Bogens steigt also mit aufsteigender Auflösung und die Genauigkeit nimmt zu. Jede Auflösungsstufe ist in Schritte unterteilt. Schritt für Schritt werden die Maschinenlimits der Berechnungsrichtung durchgesetzt. PRO³ optimiert dabei die Fluenz für jede Berechnungsrichtung und bettet die Lamellen-Sequenzierung bei jedem Iterationszyklus mit ein. Ausgehend von der ersten Auflösungsstufe, welche noch eine hohe Flexibilität aufweist, nimmt die Flexibilität stufenweise ab dafür die Genauigkeit zu. Neben den normalen Dosis-Volums-Zielvorgaben, können in Eclipse[®] auch Zielvorgaben für Normalgewebe und Monitoreinheiten explizit festgelegt werden. Seit Version 10 gibt es in Eclipse[®] die Möglichkeit mit der sogenannten „Normalgewebs-Zielvorgabe“ (NTO) den Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens als Funktion des Abstandes vorzugeben. So können, ohne zusätzliche Hilfsstrukturen, Dosis-Hotspots gezielt vermieden werden. Da dies in der verwendeten Version von Pinnacle^{3®} jedoch nicht möglich ist, wurde in dieser Arbeit auf diese, sonst nützliche und sehr sinnvolle Option verzichtet. Die Optimierung mit Eclipse[®] ist interaktiv. Sie erlaubt dem Anwender Dosisbeschränkungen für definierte Bereiche sowie Auflösungseinstellungen spontan während der Optimierung anzupassen. Außerdem kann eine Optimierung einer bereits berechneten Dosisverteilung durchgeführt werden. Der AAA (Analytical Anisotropic Algorithm)-Algorithmus berechnet die Dosisverteilung eines jeden Kontrollpunktes. Nach der Berechnung werden die Dosisverteilung und die Monitoreinheiten angezeigt. Die Kontrollpunkte nach der Dosisberechnung werden für die Behandlungsüberlieferung verwendet [39] [40].

Abbildung 6 zeigt die grundlegenden Schritte des RapidArc®-Optimierungsprozesses.

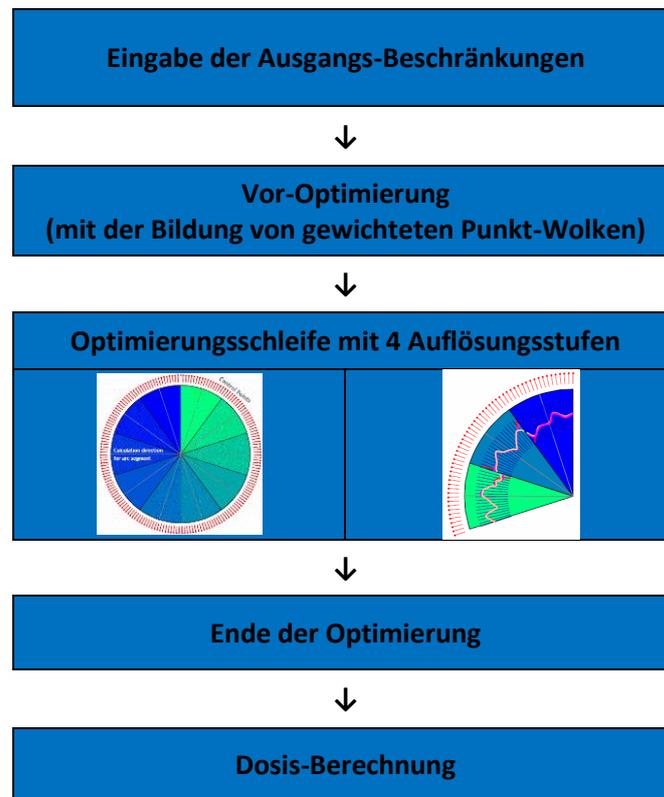


Abbildung 6: Der RapidArc®-Optimierungsalgorithmus nach [40].

3.2. Bestrahlungsplanung

3.2.1. Auswahl der Bestrahlungssituationen

Für diese Arbeit wurden als Bestrahlungssituationen eine Prostata-Bestrahlungssituation und eine HNO-Bestrahlungssituation ausgewählt. Bei beiden Situationen handelt es sich um reale Behandlungsfälle, welche bereits am Klinikum therapiert wurden. Für die Planung wurden aus Gründen des Datenschutzes die verwendeten Patientenschichtbilder anonymisiert und ein neuer fiktiver Patient im ARIA[®]-Onkologie-Informationssystem (Varian Medical Systems Inc., USA) angelegt, auf welchen die konturierten Zielstrukturen und Dosisbereiche übertragen wurden.

Das gewählte kugelförmige Prostatakarzinom, mit Lage im unteren Beckenbereich, ist eine relativ einfach abzuwickelnde Bestrahlungssituation. Bei Anwendung der VMAT-Technik können bei dieser Bestrahlungssituation umliegende Risikoorgane, wie zum Beispiel der Enddarm oder die Blase sehr gut geschont werden. Bei der Prostata-Bestrahlung handelt es sich um eine gängige teletherapeutische Routinebehandlung, die mehrmals täglich am Universitätsklinikum durchgeführt wird. Eine für die klinische Anwendung ausreichend gute Dosisverteilung im und um das Zielgebiet kann normalerweise mit wenigen und einfachen Modulationsmaßnahmen in einer einzigen 360°-Rotation der Bestrahlungsquelle erreicht werden.

Die zweite Tumorsituation, ein metastasierendes Pharynx-Karzinom im Kopf-Hals Bereich, erfordert hingegen weit mehr Planungsaufwand. Der erhöhte Planungsaufwand für diese Bestrahlungssituation wird allerdings gerne in Kauf genommen, wenn dadurch eine Operation des Patienten, mit oft schwerwiegenden funktionellen und kosmetischen Nebenwirkungen, vermieden werden kann. Viele umliegende strahlensensible Organe, wie etwa Rückenmark, Hirnstamm, Ohrspeicheldrüsen, Augen, Sehnerven, sowie der naheliegende sensible Mund- und Rachenbereich erschweren es, eine für den Therapieerfolg ausreichend hohe Dosis in das Tumorgebiet zu bringen und machen die Planung für den Kliniker komplexer. Um eine klinisch anwendbare Dosisverteilung zu erzielen, sind für diese Bestrahlungssituation meist drei Teilbestrahlungen (360°-Rotationen) notwendig und klinische Praxis.

Die beiden Situationen wurden deshalb ausgewählt, weil diese Tumorarten zu den am häufigsten in Graz am Klinikum behandelten Tumorsituationen zählen und anzunehmen ist, dass sich ihre Komplexität in Bezug auf Bestrahlungsmodulation stark unterscheidet.

Durch die Wahl zweier so unterschiedlicher Bestrahlungssituationen hinsichtlich Tumorform, -größe und umgebenden Risikoorganen, wird eine große Komplexitätsbandbreite erwartet. Die Programme oder vielmehr die Algorithmen der beiden Programme sollen dadurch gezwungen werden, in den unterschiedlichen Trials möglichst alle Modulationstechniken, in unterschiedlichem Umfang und Schweregrad, zu verwenden.

Für beide Bestrahlungssituationen wurden je zehn Bestrahlungspläne (Trials) mit unterschiedlichem Modulationsgrad erstellt. Die zehn Trials pro Bestrahlungssituation sollen für das Programm verschieden schwer zu lösende Optimierungsaufgaben darstellen. Der für den Algorithmus unterschiedlich hohe Berechnungs-/Modulationsaufwand wird so, neben der eigentlichen Bestrahlungssituation, auch durch das Berücksichtigen von neu zu beachtenden Bereichen und dem Verschärfen bereits gesetzter Dosisbeschränkungen erreicht. Die gestellten Anforderungen an den Algorithmus erhöhen sich dabei mit steigender Trial-Zahl. Durch das Beibehalten der alten Konturen und bereits gesetzter Beschränkungen im jeweils folgenden Trial wurde sichergestellt, dass die zehn Pläne (Trial 1-10) pro Situation einen direkten Bezug zueinander haben. Einstellungen des Nutzstrahlenbündels und der Optimierungsoptionen wurden im ersten Trial festgelegt und anschließend nicht mehr verändert, um die Vorgehensweise der Algorithmen bei der Planoptimierung nicht zu verfälschen.

Von einer kontinuierlichen Steigerung der Dosismodulationskomplexität über die Trials ist dennoch nicht auszugehen, da die Konturen der Bestrahlungssituationen unterschiedliche Form und einen unterschiedlichen Abstand zum PTV aufwiesen. Zudem wurden die Beschränkungen der konturierten Bereiche im Modell angepasst an den berechneten Dosisverlauf im Dosis-Volumenhistogramm des jeweils vorherigen optimierten Bestrahlungsplanes/Trials gesetzt.

Auf die Eigenschaft der klinischen Verwendbarkeit der Pläne musste im Zuge der Planreihen-Erstellung verzichtet werden, da die Dosismodulationsmöglichkeiten der Maschine möglichst ausgeschöpft werden sollten und die Dosisbeschränkungen für die Risikokonturen deshalb bis unter die klinischen einzuhaltenden Grenzen (siehe 8.A) durchgeführt wurden.

3.2.2. Erstellung und Optimierung der Bestrahlungspläne

Um die Pläne erstellen und später verifizieren zu können wurde der mit Hilfe des Computertomographen erzeugte Schichtbilddatensatz des Phantommodells ArcCHECK® (Sun Nuclear Corporation, USA) in das Bestrahlungsplanungssystem geladen. Anschließend wurden die Patientenkonturen der ausgewählten Bestrahlungssituationen in das mit dem RT-Schichtbilddatensatz erzeugte ArcCHECK®-Modell eingefügt. Die bereits angelegten Konturen der Bestrahlungssituationen (wie PTV-Volumen, Organ-Volumina, usw.) wurden unverändert beibehalten und für die Erstellung der Bestrahlungsreihen verwendet. Maschineneinstellungen bzgl. Orientierung, Patientenliege, Gantry, Kollimation, Dosis sowie Start- und Stoppwinkel wurden für die beiden Bestrahlungssituationen beim Einfügen des jeweiligen Nutzstrahls eingestellt und dann nicht mehr verändert. Auf einschränkende Anwendungsvorgaben (Maximalabstand der Lamellen in x-Richtung, Anpassung der Kollimator-Winkel bei mehreren Nutzstrahlen, Dosisverschreibungseinstellungen, Dosisraster des Programmes, usw.) wurde Rücksicht genommen.

Prostata-Bestrahlungsplan-Reihe:

In Trial 1 wurde ein Nutzstrahl mit einem Kollimator-Winkel von 15° eingestellt und für das Planungszielvolumen (PTV) eine Dosislimitierung vorgenommen. Der klinische Standard bei dieser Art von Tumor, ist eine Verschreibung von 70 Gy auf 100% des PTV-Volumens (Mittelwert) fraktioniert auf 35 Bestrahlungseinheiten, was einer Dosis von 2Gy pro Bestrahlungssitzung entspricht [2].

Da die applizierte Dosis im Planungszielvolumen zwischen 98% und 105% der verschriebenen Dosis liegen sollte, wurden für den Bereich eine Minimaldosis von 68,6 Gy und eine Maximaldosis von 72 Gy festgesetzt (siehe Tabelle 1). Für den zweiten Trial wurden die festgelegten Beschränkungen für das PTV übernommen und zusätzlich der Bereich des Rektums (Risikoorgan) dosislimitiert. Es wurde für den Bereich des Rektums eine sehr ambitionierte Dosisbeschränkung von $V_{45} < 20\%$ gewählt. $V_{45} < 20\%$ bedeutet das 20% des Risikovolumens maximal eine Dosis von 45 Gy erhalten dürfen. Nach QUANTEC-Empfehlungen, liegt die Beschränkung bei einer Prostata-Bestrahlung, für ein Volumen von 20% des Risikoorganes Rektum bei $V_{70} < 20\%$ (siehe 8.A.). Die weiteren Trials der Prostata-Bestrahlungsplan-Reihe wurden mit Dosisbeschränkung und Gewichtung nach Tabelle 1 erstellt ohne weitere Nutzstrahlen zu verwenden. Nachdem alle Risikoorgane eingefügt wurden erfolgte in dem letzten

Trial noch eine Gewichtung des Tumorgebiets, der einzelnen Risikogewebe und des Normalgewebes.

HNO-Bestrahlungsplan-Reihe:

Beim ersten Trial der HNO-Bestrahlungsplan-Reihe wurde, nach dem Einstellen des Nutzstrahls mit einem Kollimator-Winkel von 15° , das Planungszielgebiet (Tumor Region) definiert und für das Volumen eine Dosis von 50 Gy (Mittelwert) aufgeteilt auf 25 Fraktionen verschrieben. Minimal- und Maximaldosis wurden nach dem gleichen Prinzip festgelegt wie bei der Prostata-Bestrahlung. In den zwei folgenden Trials wurden zwei weitere Nutzstrahlen mit Kollimator-Winkel 345° (Nutzstrahl 2) und 90° (Nutzstrahl 3) hinzugefügt und die Pläne mit den Vorgaben für das PTV optimiert. Einstellungen der Maschinen-Modalitäten, wie Energie- und Nutzstrahlentyp sowie die relative Gewichtung der Nutzstrahlen zueinander wurden beibehalten.

Alle für die Bestrahlung notwendigen Nutzstrahlen wurden vor dem Einfügen erster Risikoorgane eingestellt um zu verhindern, dass zu einem späteren Zeitpunkt die Komplexität aufgrund des Einfügens neuer Nutzstrahlen absinkt und so eine Komplexitätssteigerung mit aufsteigender Trial-Nummer nicht mehr gewährleistet werden könnte. Erst nachdem alle drei, für die Bestrahlung notwendigen Nutzstrahlen eingefügt waren, wurden weitere Limits für Risikoorgane entsprechend in die Bestrahlungspläne eingefügt. Die Gewichtung wurde auch in dieser Bestrahlungs-Reihe bis einschließlich Trial 9 auf dem Default-Wert 1 belassen.

Grundsätzliches zur Erstellung und Optimierung der Pläne:

- Die Beschränkungen der ersten Trials in der Bestrahlungsreihe wurden absichtlich überhöht durchgeführt, um die Ansprüche für die Optimierungs-Algorithmen schon von Beginn an hoch zu halten.
- Die Gewichtung der einzelnen Dosis-Volums-Beschränkungen blieb bis Trial 10 für alle gesetzten Dosis-Vorgaben und –Beschränkungen gleich.
- Erst bei Trial 10 wurde die Gewichtung verändert. Das Primärziel (PTV erhält verschriebene Dosis) und die Dosis-Limitierung des Myelon wurden im letzten Trial fünfmal höher gewichtet als andere Limits (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2)
- Bereits gesetzte Dosislimits wurden bei der Erstellung von neuen Trials stets beibehalten, um so mit jedem Trial die Anforderung an die Algorithmen zu steigern.

- Jeder Trial wurde nach der Erstellung optimiert und das berechnete Dosis-Volums-Histogramm (DVH) verwendet, um für den darauf folgenden Trial weitere Dosisbeschränkungen zu setzen.
- Zusätzliche Schutzringe um das PTV, wie es sonst in der Planung mit Pinnacle³® üblich ist, wurden nicht erstellt.
- Die NTO-Funktion von Eclipse® wurde nicht verwendet.
- Ein finaler Gantry-Abstand von 2° wurde eingestellt.
- Blenden-Bewegungen wurden sowohl in Pinnacle³® als auch in Eclipse® unterdrückt.
- Sich nicht bewegende Lamellenpaare (y-Achse) wurden nicht durch automatische Blendenanpassungen vor der Bestrahlung überdeckt.
- Die Lamellenbewegung wurde in Pinnacle³® auf 0,46cm/° beschränkt.

Tabelle 1 und Tabelle 2 zeigen die für die Optimierung verwendeten Konturen, mit den für sie in den einzelnen Trials festgelegten Dosisbeschränkungen. Dabei ist zu beachten, dass gesetzte Limitierungen mit ihrer Gewichtung und eingefügte Nutzstrahlen der vorherigen Trials, ausgehend von Trial 1 stets übernommen werden und es so zu einer Aufsummierung aller bereits gesetzten Dosisbeschränkungen und der neuen Beschränkungen des nächsten Trials kommt.

Tabelle 1: Dosis-Volumen-Beschränkungen der Prostata-Bestrahlungsplanreihe.

<u>Trial</u>	<u>maximale Dosis</u>	<u>minimale Dosis</u>	<u>max. DVH-Limit</u>	<u>Gewichtung</u>	<u>Kontur</u>
1		68,6 Gy		1	PTV
1	73,5 Gy			1	PTV
2			45Gy20%	1	Rektum
3			45Gy20%	1	Blase
4			20Gy20%	1	Femurkopf links
4			20Gy20%	1	Femurkopf rechts
4			12Gy20%	1	Normalgewebe
5			15Gy65%	1	Rektum
6			11Gy45%	1	Femurkopf links
7			25Gy40%	1	Rektum
8			20Gy50%	1	Blase
9			11Gy35%	1	Femurkopf rechts
10				10	PTV
10				2	Rektum
10				2	Blase
10				2	Femurkopf links
10				2	Femurkopf rechts
10				2	Normalgewebe

Anm: Bereits eingefügte Konturen und festgelegte Dosisbeschränkungen vorheriger Trials werden in jedem neuen Trial mit übernommen.

Tabelle 2: Dosis-Volumen-Beschränkungen der HNO-Bestrahlungsplanreihe.

<u>Trial</u>	<u>maximale Dosis</u>	<u>minimale Dosis</u>	<u>max. DVH-Limit</u>	<u>Gewichtung</u>	<u>Kontur</u>
1		49		1	Tumor Region
1	52,5			1	Tumor Region
2		Zweiter	Nutzstrahl	hinzugefügt	
3		Dritter	Nutzstrahl	hinzugefügt	
4	40			1	Myelon
4			25Gy/50%	1	Myelon
5			35Gy/20%	1	Parotis rechts
5			35Gy/25%	1	Parotis links
6	4			1	Innenohr rechts
6	4			1	Innenohr links
6			30Gy/20%	1	Mundhöhle
7	9			1	Hirnstamm
7			14Gy/45%	1	Gesundes Gewebe
8			15Gy/60%	1	Parotis rechts
8			15Gy/60%	1	Parotis links
9			15Gy/65%	1	Myelon
9			18Gy/60%	1	Mundhöhle
10				10	Tumor Region
10				10	Myelon
10				2	Parotis rechts
10				2	Parotis links
10				2	Innenohr rechts
10				2	Innenohr links
10				2	Mundhöhle
10				2	Hirnstamm
10				2	Gesundes Gewebe

Anm: Bereits eingefügte Konturen und festgelegte Dosisbeschränkungen vorheriger Trials werden in jedem neuen Trial mit übernommen.

3.3. Modulationsparameter

Die in diesem Kapitel beschriebenen Modulationsparameter liefern, über gängige Bestrahlungsparameter hinaus, Informationen über den Bestrahlungsplan und ermöglichen es vom Bestrahlungsplanungsprogramm geplante Modulationsmaßnahmen quantitativ zu beschreiben.

3.3.1. Der Modulationskomplexitätswert (MCS)

Der Modulations-Komplexitäts-Wert (MCS) wurde ursprünglich von Andrea L. McNiven *et al.* [41], als Maß für die Modulationskomplexität von IMRT-Plänen entwickelt und im Jahr 2010 im Magazin der amerikanischen Gesellschaft von Physikern in der Medizin (AAPM) mit einer Evaluation in Bezug auf Anwendungseignung veröffentlicht [41].

Die Dosisevaluierung des MCS wurde an, mit Hilfe der Pinnacle³-Software erstellten, Bestrahlungsplänen für verschiedene klinische Bestrahlungssituationen (Brust-, Rektum-, Prostata-, Lungen- und Kopf- und Hals-Bereich) durchgeführt. Der MCS wurde für jeweils alle im Bestrahlungsplan vorkommenden Nutzstrahlen, sowie für den gesamten Plan berechnet. Die geplanten und mit dem 2D-Array MapCHECK[®] (Sun Nuclear Corporation, USA) gemessenen dosimetrischen Ergebnisse wurden verglichen und mit dem MCS in Zusammenhang gebracht. Die Evaluierung zeigte, dass der MCS, neben den Standardparametern weitere Informationen bezüglich der Dosisapplikation liefern kann und für die quantitative Bewertung von Plankomplexität geeignet ist [41].

Im Jahr 2013 wurde der MCS von der italienischen Physikerin L. Masi *et al.* [42] für die VMAT-Bestrahlungstechnik adaptiert. In ihrer Publikation (siehe [42]) wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Gamma-Index-Erfolgsquote und dem MCS, sowie der zu einem Wert aufsummierten Lamellenbewegungsdistanz (LT) festgestellt. Außerdem wurde publiziert, dass MCS und LT nicht komplett unabhängig voneinander sind und eine negative Korrelation zueinander aufweisen [42]. Die Berechnung des Modulationskomplexitätswertes (MCS) für VMAT-Pläne nach Masi *et al.* [42] erfolgt in drei Teilen:

Teil 1: Der erste Teil ist für jeden Kontrollpunkt (CP) definiert und berücksichtigt in jedem Kollimator-Blatt-Seitensatz, die Positionsunterschiede zwischen benachbarten MLC-Blättern ($\mathbf{pos}_n - \mathbf{pos}_{n+1}$). Die Positionsunterschiede werden auf den maximal möglichen Unterschied im jeweiligen Kontrollpunkt bezogen: $\mathbf{pos}_{\max}(\mathbf{CP}) = \langle \max(\mathbf{pos}_{n \in N}) - \min(\mathbf{pos}_{n \in N}) \rangle_{\text{leafbank}}$

Formel (8) für den Blatt-Sequenz-Variabilitätswert des jeweiligen Kontrollpunktes (LSV_{cp}) setzt sich wie folgt zusammen, wobei N die Anzahl der offenen MLC-Blätter repräsentiert:

$$LSV_{cp} = \left(\frac{\sum_{n=1}^{N-1} (pos_{max} - |(pos_n - pos_{n+1})|)}{(N-1) * pos_{max}} \right)_{leftbank} * \left(\frac{\sum_{n=1}^{N-1} (pos_{max} - |(pos_n - pos_{n+1})|)}{(N-1) * pos_{max}} \right)_{rightbank} \quad (8)$$

Teil 2: Der zweite Teil berücksichtigt die Öffnungsfläche des Kollimators über alle Kontrollpunkte (CP) und wird berechnet, indem die Fläche der Kollimator-Öffnung zwischen gegenüberliegenden Kollimator-Blattpaaren aus linker und rechter Blattbank mit der maximalen Öffnung des Kollimator-Blattpaares über alle Kontrollpunkte im Bogen normalisiert wird. Die Berechnung des Öffnungsbereichs-Variabilitätswertes des jeweiligen Kontrollpunktes (AAV_{cp}) erfolgt nach Formel (9), wobei A in der Formel die Anzahl der Blätter in der Kollimator-Blatt-Bank darstellt.

$$AAV_{cp} = \frac{\sum_{a=1}^A (\langle pos_a \rangle_{leftbank} - \langle pos_a \rangle_{rightbank})}{\sum_{a=1}^A (\langle \max(pos_a) \rangle_{leftbank\epsilon arc} - \langle \max(pos_a) \rangle_{rightbank\epsilon arc})} \quad (9)$$

Teil 3: Im dritten Teil der Berechnung, wird der Modulationskomplexitätswert des Kreisbogens (MCS_{arc}) dann aus den bereits ermittelten LSV- und AAV-Werten berechnet, indem die Mittelwerte benachbarter Kontrollpunkte von AAV_{cp} und LSV_{cp} mit der zwischen zwei aufeinander folgenden Kontrollpunkten (CP) gelieferten mittleren Monitoreinheiten-Wert (MU) gewichtet werden (siehe Formel (10)). In der Formel repräsentiert I die Anzahl der Kontrollpunkte im Bogen.

$$MCS_{arc} = \sum_{i=1}^{I-1} \left[\frac{AAV_{cp_i} + AAV_{cp_{i+1}}}{2} * \frac{LSV_{cp_i} + LSV_{cp_{i+1}}}{2} * \frac{MU_{cp_i, i+1}}{MU_{arc}} \right] \quad (10)$$

Um die Plankomplexität bei der Verwendung von mehreren Nutzstrahlen berechnen zu können, wurden die einzelnen MCS-Werte, nach Mc Niven's *et al.* [41] Formel (11) zusammengefasst. In der Formel zur Berechnung des Plan-Modulationskomplexitätswertes (MCS_{plan}) entspricht J dabei der Anzahl an verwendeten Nutzstrahlen:

$$MCS_{plan} = \sum_{j=1}^J \left[MCS_{beam_j} * \frac{MU_{beam_j}}{MU_{plan}} \right] \quad (11)$$

3.3.2. Der Dosisratenvariabilitätswert (DRV)

Um neben den Positionsanpassungen des Kollimators auch die Variabilität der Dosisrate über die einzelnen Kontrollpunkte bewerten zu können, wurde ein weiterer Komplexitätswert entwickelt. Der Dosisratenvariabilitätswert (DRV) wird berechnet in dem die Differenz aus maximaler Dosisänderung und Dosisänderung zwischen aufeinanderfolgenden Kontrollpunkten (n) auf die maximale Änderung der Dosisrate ($dr_{max. variation}$) bezogen wird. Es wurde die Geschwindigkeitsdifferenz aller Kontrollpunkte, einschließlich des ersten, in die Rechnung miteinbezogen. Ist die Änderung zwischen allen Kontrollpunkten maximal, weist der DRV einen Wert von 0 auf (höchste Komplexität). Der DRV-Wert wird wie in Formel (12) gezeigt berechnet, wobei in der Formel N die Anzahl der Kontrollpunkte im Kreisbogen darstellt:

$$DRV_{arc} = \frac{\sum_{n=1}^{N-1} (dr_{max. variation} - |dr(n) - dr(n+1)|)}{(N-1) * dr_{max. variation}} \quad (12)$$

Die maximale Dosisrate der verwendeten Linearbeschleuniger betrug laut Herstellerangaben 600 MU/min. Für die Berechnung des DRV wurde die maximale Änderung ($dr_{max. variation}$) benachbarter Kontrollpunkte, angelehnt an diesen Wert, mit 600 MU/CP festgelegt.

3.3.3. Der Gantrygeschwindigkeits-Variabilitätswert (GSV)

Zusätzlich zur Variation der Dosisrate wurde in dieser Arbeit auch die Änderung der Gantry-Geschwindigkeit im Verlauf über die Kontrollpunkte betrachtet. Eine Funktion, ähnlich der Funktion des Dosisraten-Variabilitätswertes (DRV), wurde hierfür entwickelt. In der Formel für den Gantrygeschwindigkeits-Variabilitätswert des jeweiligen Nutzstrahles (GSV_{arc}) wird die Differenz zwischen maximaler Geschwindigkeitsänderung ($v_{max. variation}$) und dem Betrag des Geschwindigkeitsunterschiedes ($v(n) - v(n+1)$) aufeinander folgender Kontrollpunkte (n) auf die maximale Geschwindigkeitsänderung bezogen (siehe Formel (13)). In der Formel repräsentiert N die Anzahl der Kontrollpunkte im Kreisbogen. Die maximale Änderung der Geschwindigkeit ($v_{max. variation}$) pro Kontrollpunkt wurde angelehnt an die empfohlene maximale Gantrygeschwindigkeit (4.800°/s) festgelegt.

$$GSV_{arc} = \frac{\sum_{n=1}^{N-1} (v_{max. variation} - |v(n) - v(n+1)|)}{(N-1) * v_{max. variation}} \quad (13)$$

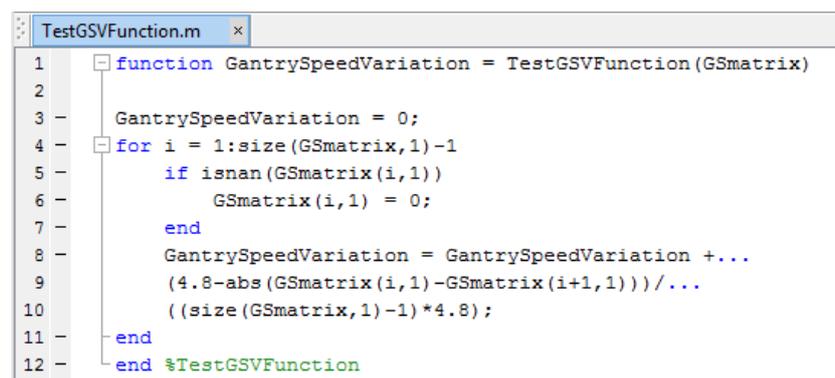
3.4. Implementierung und Überprüfung der Dosismodulationsparameter

Implementierung

Die in Kapitel 3.3 angeführten Funktionen zur Ermittlung der Dosismodulationsparameter wurden in die Software dynatreatQA® (Revision: 1.1.0, Inhouse-Software) implementiert. Die 2012 von Herrn Dipl.-Ing. Apfelter entwickelte dynatreatQA®-Software ermöglicht es DICOM-RTPlan- und Dynalog-Dateien einzulesen und zu analysieren. Der vollständige in die Software-Funktion „createControlPointData“ implementierte Code ist im Anhang dieser Arbeit zu finden (siehe 8.B.).

Überprüfung der GSV Berechnung

Um den in die dynatreatQA®-Software implementierten Code zu überprüfen wurde mit Matlab® (Version R2013a, Mathworks Inc., Natick, USA) eine Testfunktion „TestGSVFunction“ erstellt. Der implementierte Code ist in Abbildung 7 zu sehen. Die Testfunktion nimmt als Argument ein eindimensionales Array entgegen und berechnet aus den darin enthaltenen Werten, nach demselben Prinzip wie der in das dynatreatQA®-Tool implementierte, originale Code, den GSV-Wert (siehe 8.B.).



```
TestGSVFunction.m x
1  function GantrySpeedVariation = TestGSVFunction(GSmatrix)
2
3  GantrySpeedVariation = 0;
4  for i = 1:size(GSmatrix,1)-1
5      if isnan(GSmatrix(i,1))
6          GSmatrix(i,1) = 0;
7      end
8      GantrySpeedVariation = GantrySpeedVariation + ...
9          (4.8-abs(GSmatrix(i,1)-GSmatrix(i+1,1)))/...
10         ((size(GSmatrix,1)-1)*4.8);
11  end
12  end %TestGSVFunction
```

Abbildung 7: Implementierte GSV-Testfunktion.

Zur Überprüfung wurden der implementierten Testfunktion verschiedene Wert-Datensätze als Input-Argumente übergeben und anschließend kontrolliert, ob die Ausgabewerte den von Hand nach Formel (13) ermittelten GSV-Werten entsprachen. Die mit den Formeln (14) bis (18) berechneten und mit der Funktion ermittelten Werte wurden in Tabelle 3 eingetragen.

$$GSV_{[0;0]} = \frac{(4,8 - 0)}{(2 - 1) * 4,8} = 1 \quad (14)$$

$$GSV_{[0;4.8]} = \frac{(4,8 - |0 - 4,8|)}{(2 - 1) * 4,8} = \frac{(4,8 - 4,8)}{4,8} = 0 \quad (15)$$

$$GSV_{[0;2.4]} = \frac{(4,8 - |0 - 2,4|)}{(2 - 1) * 4,8} = \frac{(4,8 - 2,4)}{4,8} = 0,5 \quad (16)$$

$$GSV_{[4.8;2.4;0]} = \frac{((4,8 - |4,8 - 2,4|) + (4,8 - |2,4 - 0|))}{(3 - 1) * 4,8} = 0,5 \quad (17)$$

$$GSV_{[0;4.8;0;0]} = \frac{((4,8 - |0 - 4,8|) + (4,8 - |4,8 - 0|) + (4,8 - |0 - 0|))}{(3 - 1) * 4,8} = 0,333 \quad (18)$$

Tabelle 3: Nach Formel berechnete und mit der Funktion „TestGSVfunktion“ ermittelte GSV-Werte.

Argument	Ausgabewert der Funktion	Berechneter Wert	Übereinstimmung
[0;0]	1	1	JA
[0;4.8]	0	0	JA
[0;2.4]	0.5	0.5	JA
[4.8;2.4;0]	0.5	0.5	JA
[0;4.8;0;0]	0.333	0.333	JA

Überprüfung der DRV Berechnung

Da das Funktionsschema der Berechnungsfunktion des Dosisratenvariabilitätswertes (DRV) gleich ist wie jenes der DRV-Funktion, wurde der implementierte Code zur Überprüfung visuell mit dem implementierten Code der GSV-Funktion abgeglichen (siehe Abbildung 8) und nur der maximale Änderungswert des Gantry-Geschwindigkeit durch den Maximalwert $dr_{max. \text{ Änderung}}$ ersetzt.

```

createControlPointData.m* x
590
591 %Gantry speed variation (GSV)
592 LeafStatistics.MCS.GantrySpeedVariation = 0;
593 for i = 1:size(DynaSequence.BankB.staticPosition,1)-1
594     if isnan(DynaSequence.GantrySpeed(i,1))
595         DynaSequence.GantrySpeed(i,1) = 0;
596     end
597     LeafStatistics.MCS.GantrySpeedVariation = LeafStatistics.MCS.GantrySpeedVariation + ...
598         (4.800-abs(DynaSequence.GantrySpeed(i,1)-DynaSequence.GantrySpeed(i+1,1)))/...
599         ((size(DynaSequence.BankB.staticPosition,1)-1)*4.800);
600 end

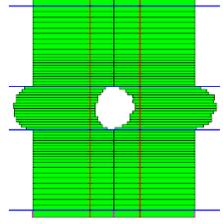
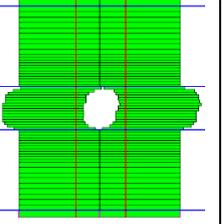
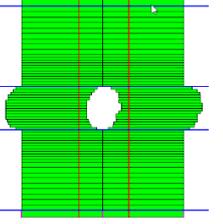
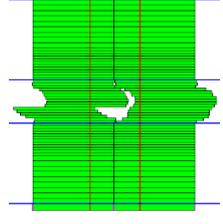
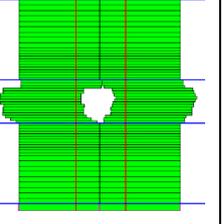
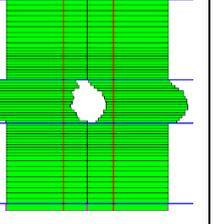
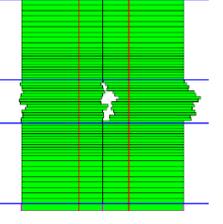
```

Abbildung 8: Original-Implementierung der GSV-Funktion im Programm dynatreatQA®.

Überprüfung der MCS Berechnung

Um die Berechnungsfunktion des Modulationskomplexitätswertes (MCS) zu überprüfen, wurden mit Hilfe des Programmes dynaTreatQA® die Kollimatorbewegungen der verschiedenen Trials optisch miteinander verglichen. Damit wurde bestätigt, dass kleinere Segmente und mehr Bewegungen der Kollimatorblätter insgesamt zu einem kleineren Modulationskomplexitätswert führen. Tabelle 4 zeigt zum Vergleich die Kollimatoröffnung in verschiedenen Kontrollpunkten von Trial 1 (MCS = 0,655) und Trial 10 (MCS = 0,446) der Prostata-Bestrahlungsreihe, welche mit Pinnacle³® optimiert wurden.

Tabelle 4: Vergleich der Kollimator-Öffnung in Kontrollpunkt 1, 60, 120 und 180 zwischen Trial 1 und 10 der mit Pinnacle³® optimierten Prostata-Bestrahlungsreihe.

	Kontrollpunkt 1	Kontrollpunkt 60	Kontrollpunkt 120	Kontrollpunkt 180
TRIAL 1 (Prostata-Bestr.)				
TRIAL 10 (Prostata-Bestr.)				

Zusätzlich zum optischen Vergleich der Kollimator-Öffnungen zwischen optimierten Plänen, erfolgte eine autonome Implementierung der Modulationsparameter-Funktionen von Dipl.-Ing. Dr. Peter Winkler in PlanCheck®, einem auf Visual-Basic basierenden Inhouse-Qualitätssicherungsprogramm, welches am Klinikum für Qualitätssicherungsmaßnahmen verwendet wird. Nach der autonomen Implementierung wurden die von den Programmen berechneten Modulationswerte verglichen und so überprüft.

Des Weiteren wurden 10 Prostata-RT-Datensätze zu Jordi Saez und Victor Hernandez von der Abteilung für medizinische Physik am Krankenhaus Sant Joan de Reus in Tarragona (Spanien) geschickt, die schon zuvor eine MCS-Berechnungsfunktion in einer von ihnen selbst erstellten Software implementiert hatten. Bei dem folgenden Vergleich der MCS-Werte wurde festgestellt, dass die Implementierung des MCS für VMAT von Masi *et al.* [42] Unterschiede zu der original IMRT-Implementation von McNiven *et al.* [41] aufweist und bei der Normierung des AAV-Wertes ein Interpretationsspielraum gegeben ist.

```

531 %calculates AAV for controlpoint
532 LeafStatistics.MCS.term5 = 0;
533 for k = 1:size(LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBank,2) %"A...number of leaves in the arc/leafBank"
534     LeafStatistics.MCS.term5 = LeafStatistics.MCS.term5 + ...*apertures of opposing leaves in the single CP"
535     (LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBank(1,k)-LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBank(1,k));
536 end
537
538
539 for k = 1:size(LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBank,2)%"maximum apertures for each leafpair over all controlpoints in the arc"
540     LeafStatistics.MCS.maximalapertureLF = 0;
541     LeafStatistics.MCS.aperture = 0;
542     for cp = 1:size(LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBank,1) %"maximum apertures over all CPs in the arc"
543         LeafStatistics.MCS.aperture = LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBank(cp,k)-LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBank(cp,k);
544         if LeafStatistics.MCS.aperture >= LeafStatistics.MCS.maximalapertureLF
545             LeafStatistics.MCS.maximalapertureLF = LeafStatistics.MCS.aperture;
546         end
547     end
548
549 % Trausnitz mod max Var
550 LeafStatistics.MCS.term6 = LeafStatistics.MCS.term6 + LeafStatistics.MCS.maximalapertureLF;
551
552 % Trausnitz mod Var Hernandez
553
554 % LeafStatistics.MCS.term6 = LeafStatistics.MCS.term6 + abs(max(LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBank(i,:))-...
555 % min(LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBank(i,:)));
556
557 end
558 %AAV matrix
559 LeafStatistics.MCS.matrixAAV(1,1) = LeafStatistics.MCS.term5/LeafStatistics.MCS.term6;
560 end

```

Abbildung 9: Implementierung der AAV-Berechnung im Programm dynatreatQA®.

Der Unterschied der Implementierung liegt in der Bezugsfläche auf welche die Öffnungsfläche bezogen wird. Masi *et al.* [42] bezieht die Öffnungsfläche auf die maximale von den Lamellenpaaren über alle Kontrollpunkte (CP) gebildete Fläche.

"The AAV is calculated as the area defined by apertures of opposing leaves in the single control point normalized to the maximum area in the arc, defined by the maximum apertures for each leaf pair over all CPs in the arc" Zitiert aus: [42]

Mc Niven *et al.* [41] bezieht die Öffnungsfläche auf eine rechteckige Öffnungsfläche, deren Breite (x-Achse) von den beiden Lamellenblättern gebildet wird, die jeweils am weitesten auf ihrer Seite geöffnet sind. Es wurden beide Versionen der MCS-Berechnungen in dynatreatQA® implementiert, um sie in weiterer Folge miteinander vergleichen zu können.

3.5. Bestrahlung und Messung am Phantommodell

3.5.1. Messaufbau

Für die Messung wurde ein Linearbeschleunigersystem vom Typ Clinac® iX (Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, USA) mit einem Multilamellenkollimator des Typs Millennium®-120-MLC verwendet. Die dosimetrische Auswertung erfolgte mit Hilfe eines 3D-ArcCHECK® Phantommodells (Sun Nuclear Corporation, Melbourne, USA) mit zugehöriger SNC-Patient®-Software (Sun Nuclear Corporation, Melbourne, USA).

ArcCHECK® ist ein Dosimeter, welches speziell für die rotierende Dosimetrie (siehe 1.1.1) entworfen wurde. Es ist ein zylindrisches Phantom mit einem dreidimensionalen Array von 1386 SunPoint®-Dioden-Detektoren, die spiralförmig im Abstand von 10 mm angeordnet sind. Durch den spiralförmigen Aufbau herrscht während der Bestrahlung, unabhängig vom Betrachtungs-Winkel, eine konstante Nutzstrahlen-Perspektive (BEV) mit hoher Detektoren Dichte. Zudem ist es dadurch möglich, vor und hinter dem Iso-Punkt, in zwei effektiven Tiefen die Dosis zu messen. Dies kann entweder als zusammengesetzte Eintritts- und Austrittsdosis-Messung oder als Zweifachmessung per Kontrollpunkt von statten gehen [43].

In der Klinik wird das Phantommodell hauptsächlich in der Qualitätssicherung verwendet. Es wird anstelle des Patienten bestrahlt, um die von den Detektoren erfassten, mit den berechneten Werten des Bestrahlungsplanungssystems, vergleichen zu können.



Abbildung 11: Messaufbau mit Linac® iX und Messphantom ArcCHECK®.



Abbildung 10: Steuerungskonsole und Überwachungsbildschirme der verwendeten Bestrahlungseinheit.

Das Phantommodell wurde wie in Abbildung 11 zu sehen ist, vor den Messungen mittels Laserlinien auf der Patientenliege ausgerichtet. Zur Kalibrierung wurde die Ionisations-Messkammer 31010-1254 in das Phantommodell eingebracht und bei einer Referenzmessung die Tagesabweichung des Linearbeschleunigers ermittelt. Die entsprechende Dosis-Kalibrierdatei wurde dann im Programm SNC-Patient® geladen. Alle in dieser Arbeit durchgeführten Messungen wurden mit einer Photonenenergie von 6 MeV durchgeführt.

3.5.2. Auswertung mit SNC-Patient®

Mit der SNC-Patient®-Software (Sun Nuclear Corporation, Melbourne, USA) wurde die im Phantommodell gemessene Dosisverteilung mit der vom Bestrahlungsprogramm berechneten Verteilung verglichen. Für den Vergleich wurde die Gamma-Index-Analyse verwendet.

Die Gamma-Index-Analyse ist eine geprüfetes Verfahren und in vielen heute kommerziell erhältlichen IMRT/VMAT-Qualitätssicherungssystemen integriert [44].

Die 1998 von Low *et al.* [45] entwickelte Gamma-Analyse ist eine Dosisverifikationsmethode, welche mit zwei Akzeptanzkriterien arbeitet.

Das erste Kriterium der „Distanz bis zur Übereinstimmung“ (DTA) legt den akzeptierten Abstand zwischen gemessenen Dosispunkt und Vergleichs-Dosispunkten mit demselben Dosiswert fest. Das zweite „Dosisdifferenz-Kriterium“ (ΔD) prüft die Abweichung der Dosis vom Dosismesspunkt zu Vergleichs-Dosispunkten. Ausgehend von dem Messpunkt (r_m) wird nach Formel (19) überprüft, ob die Kriterien von berechneten Punkten erfüllt werden. Ist $Y(\overline{r_m}) \leq 1$ ist, sind beide Kriterien erfüllt, ist $Y(\overline{r_m}) > 1$, wird die Γ -Erfolgsrate (GPR) geringer.

$$Y(\overline{r_m}) = \min\{\Gamma(\overline{r_c}, \overline{r_m})\} \forall \{r_c\} \quad (19)$$

$$\text{mit} \quad \Gamma(\overline{r_c}, \overline{r_m}) = \sqrt{\frac{|\overline{r_c}, \overline{r_m}|^2}{DTA^2} + \frac{|D_{(\overline{r_m})} - D_{(\overline{r_c})}|^2}{\Delta D^2}}$$

$|\overline{r_c}, \overline{r_m}|$... Distanz zwischen den zwei analysierten Punkten

$D_{(\overline{r_m})} - D_{(\overline{r_c})}$... Dosisdifferenz

Zusätzlich zu der Wahl der Kriterien-Limits ΔD und DTA, beeinflusst auch die Wahl des Referenzpunktes das Ergebnis der Gamma-Index-Analyse.

Man unterscheidet zwischen globalen und lokalen Gamma-Index. Globaler Gamma-Index bedeutet, die akzeptierte Abweichung der Dosis bezieht sich auf einen festen Referenzwert

(meist Dosismaximum). Beim lokalen Gamma-Index wird immer die Abweichung auf den jeweiligen Messwert bezogen [45] [46].

Aus Gründen der geringeren Sensitivität wurde entschieden den absoluten lokalen Gamma-Index für den Vergleich zu verwenden. Um den Niederdosis-Bereich, welchem durch die Wahl des lokalen Gamma-Index eine höhere Dosis-Genauigkeit aufgezwungen wurde, entsprechenden zu entlasten, wurde ein Schwellenwert von 10% gewählt. Der eingestellte Schwellenwert bewirkt, dass den unteren 10% der Dosiswerte keine Beachtung geschenkt wird und diese nicht in die Berechnung der Gamma-Erfolgsrate mit eingehen. Messwerte wurden für die Akzeptanzkriterien 2mm (DTA) und 3% bzw. 2% (ΔD) betrachtet. Werte für Gamma-Erfolgsraten-Kriterien von 1% (DTA) und 1mm (ΔD) wurden ebenfalls ermittelt, konnten aber aufgrund der schlechten räumlichen Auflösung der aus dem Planungssystem exportierten Dosismatrix nur kritisch bewertet werden.

3.6. Statistische Auswertung mit R®

Für die durchgeführten statistischen Berechnungen in dieser Arbeit wurde das freie R®-System (Version 3.3.2, The R Foundation for Statistical Computing) verwendet. Um zu überprüfen ob die zugrunde liegenden Grundgesamtheiten der Werte-Reihen eine Gauß-/Normal-Verteilung aufweisen wurden mit Hilfe des Systems ein Shapiro-Wilk- und ein Kolmogorow-Smirnow-Test durchgeführt. Überprüft wurden die Werte-Reihen aller Modulationsparameter der Prostata-Bestrahlungsreihe. Die für den Shapiro-Wilk-Test benötigten kritischen Grenzen (W_α) für $n = 10$ und $\alpha = 0,05$ wurden aus der Publikation von Shapiro *et al.* [47] entnommen. Die kritischen Werte für den Kolmogorow-Sminow-Anpassungstest von Miller *et al.* aus [48]. Eine Normalverteilung ist bei diesem Test unter dem gewählten Signifikanzniveau anzunehmen, wenn der berechnete Wert (W) größer als der Wert der kritischen Grenze ($W_{\alpha=0,05}$) ist. Alternativ kann auch der p-Wert dazu verwendet werden die Nullhypothese (Normalverteilung liegt vor) zu widerlegen. Die Nullhypothese wird in der Regel dann abgelehnt, wenn der p-Wert kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau ist [47].

Da mit Hilfe der beiden Tests eine Normalverteilung für die Werte-Reihen nicht sicher nachgewiesen werden konnte (siehe Tabelle 6) wurde entschieden den robusteren Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten, anstelle des Pearson-Koeffizienten, für die Beschreibung der Zusammenhänge zu verwenden. Weil der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient keine Normalverteilung sowie auch keine Linearität zwischen den zu untersuchenden Variablen voraussetzt, konnte auf eine Linearitätsprüfung verzichtet werden. Bei der Berechnung der Spearman-Korrelationskoeffizienten wurde ein Signifikanzniveau (α) von 5% gewählt. Der Spearman-Korrelationskoeffizient und der zugehörige p-Wert wurden anschließend für alle in Kapitel 4.3 betrachteten Werte-Reihen-Kombinationen ermittelt und in die Tabelle 7 bis Tabelle 18 eingetragen. Für die Bewertung der Korrelationen wurden die in Tabelle 5 ersichtlichen Begriffe und die Symbolik nach [48] verwendet.

Tabelle 5: Signifikanzdefinitionen mit Sternsymbolik nach [48] und verwendete Korrelationsbezeichnungen.

p-Wert	Bezeichnung
$0,01 < p \leq 0,05$	[*]signifikant
$0,001 < p \leq 0,01$	[**]sehr signifikant
$p \leq 0,001$	[***]hoch signifikant
Korrelationskoeffizient (ρ)	Bezeichnung
$\rho \leq 0,3$	geringer Zusammenhang
$0,3 < \rho \leq 0,7$	mittlerer Zusammenhang
$0,7 < \rho \leq 1$	starker Zusammenhang

Tabelle 6: Berechnete statistische Testgrößen und p-Werte der Werte-Reihen.

Werte-Reihe	Berechnete Testgröße (W)	Kritische Grenzen (W_{α})	p-Wert	Normalverteilt
Trial-Nummern	Shapiro-Wilk: 0.97016	0,842	0.8924	NEIN
	Kolmogorow-Smirnow: 0,87725	0,409	1.553e-09	
MCS (Pinnacle)	Shapiro-Wilk: 0.78087	0,842	0.008484	NEIN
	Kolmogorow-Smirnow: 0,6612	0,409	8.032e-05	
MCS (Pinnacle, Vers.2)	Shapiro-Wilk: 0.72569	0,842	0.001806	NEIN
	Kolmogorow-Smirnow: 0.65543	0,409	9.791e-05	
DRV (Pinnacle)	Shapiro-Wilk: 0.94015	0,842	0.5547	NEIN
	Kolmogorow-Smirnow: 0.82908	0,409	4.332e-08	
GSV (Pinnacle)	Shapiro-Wilk: 0.36912	0,842	1.098e-07	NEIN
	Kolmogorow-Smirnow: 0.83983	0,409	1.495e-06	
MU (Pinnacle)	Shapiro-Wilk: 0.84361	0,842	0.04874	NEIN
	Kolmogorow-Smirnow: 1 ¹	0,409	4.122e-09¹	
MCS (Eclipse)	Shapiro-Wilk: 0.78469	0,842	0.0136	NEIN
	Kolmogorow-Smirnow: 0.65293	0,409	0.0002786	
MCS (Eclipse, Vers.2)	Shapiro-Wilk: 0.86702	0,842	0.1142	NEIN
	Kolmogorow-Smirnow: 0.60446	0,409	0.001114	
DRV (Eclipse)	Shapiro-Wilk: 0.87927	0,842	0.1542	NEIN
	Kolmogorow-Smirnow: 0.83834	0,409	1.515e-07	
GSV (Eclipse)	alle GSV-Werte des Datensatzes sind gleich			
MU (Eclipse)	Shapiro-Wilk: 0.86351	0,842	0.1047	NEIN
	Kolmogorow-Smirnow: 1	0,409	4.441e-16	

¹Warnmeldung: In ks.test(x = data[1:10, 8], "pnorm") für den Komogorow-Smirnow-Test sollten keine Bindungen vorhanden sein.

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse dynatreatQA® Tool

Abbildung 12 und Abbildung 13 stellen die von der dynatreatQA®-Software berechneten Modulationskomplexitätswerte (MCS) aller Trials der beiden Bestrahlungsreihen dar. Abbildung 1 zeigt eine fallende Tendenz für den MCS mit zunehmender Trial-Nummer. Zudem zeigen die abgebildeten Boxplots, dass die MCS-Werte von den mit Eclipse® optimierten Plänen in beiden Bestrahlungsreihen einen höher Median aufweisen und ihr Interquartilsabstand geringer ist.

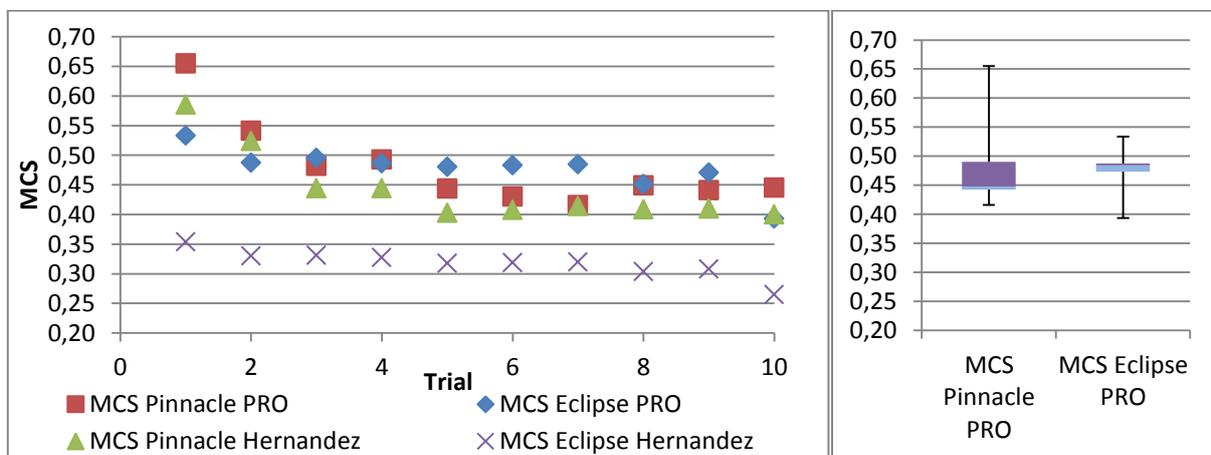


Abbildung 12: Mit dynatreatQA® ermittelte Modulationskomplexitätswerte der Prostata-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der MCS-Verteilung.

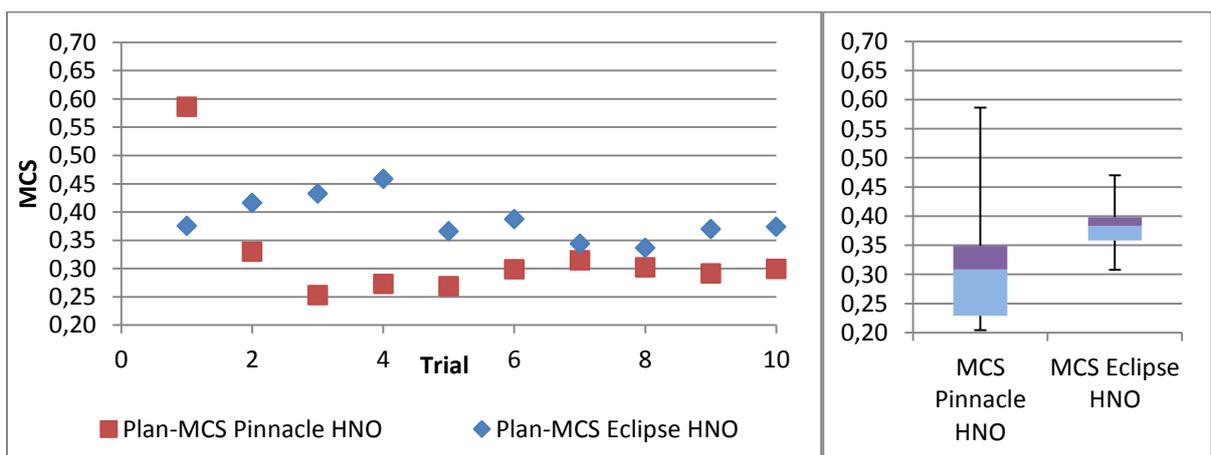


Abbildung 13: Mit dynatreatQA® ermittelte Plan-Modulationskomplexitätswerte der HNO-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der MCS-Verteilung aller Nutzstrahlen.

Abbildung 14 und Abbildung 15 stellen die von der dynatreatQA[®]-Software berechneten und über alle Kontrollpunkte gemittelten Öffnungsbereich-Variabilitätswerte (AAV) aller Trials der beiden Bestrahlungsreihen dar. Abbildung 14 zeigt für den AAV-Wert der Prostata-Bestrahlungsreihe eine fallende Tendenz mit zunehmender Trial-Nummer. Zudem zeigen die abgebildeten Boxplots, dass die AAV-Werte von den mit Eclipse[®] optimierten Plänen in beiden Bestrahlungsreihen einen höheren Median aufweisen und ihr Interquartilsabstand geringer ist.

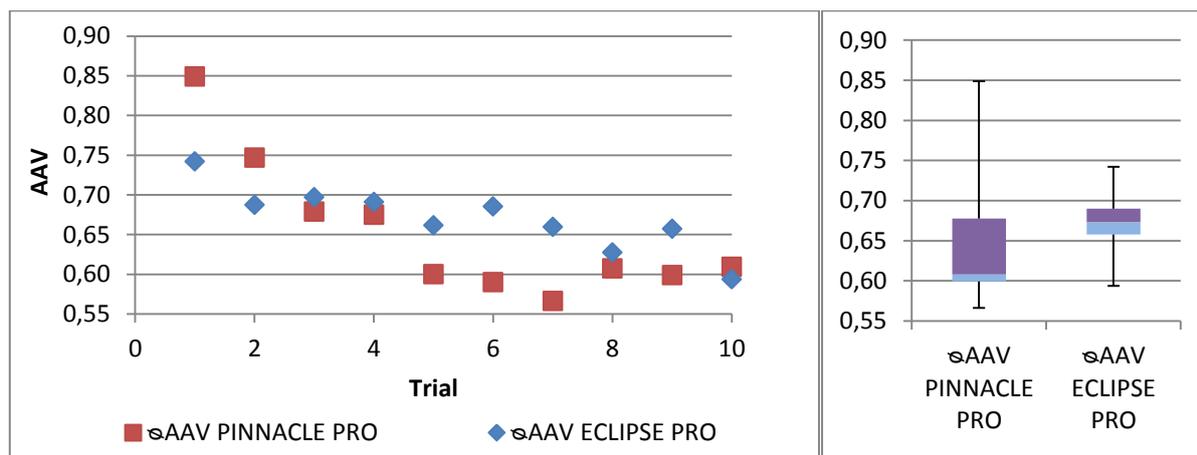


Abbildung 14: Mit dynatreatQA[®] ermittelte Öffnungsbereich-Variabilitätsmittelwerte der Prostata-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der AAV-Verteilung.

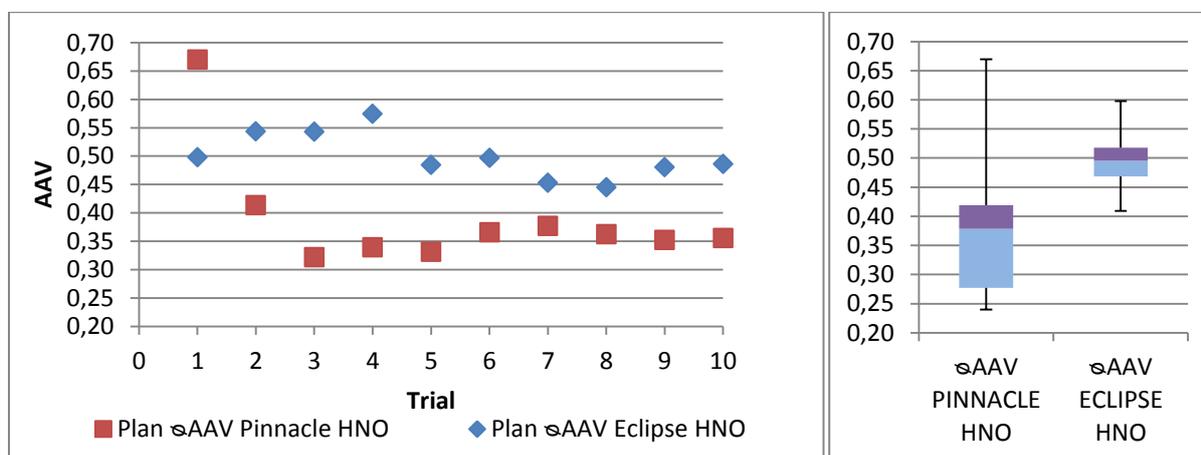


Abbildung 15: Mit dynatreatQA[®] ermittelte Plan-Öffnungsbereich-Variabilitätsmittelwerte der HNO-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der AAV-Verteilung aller Nutzstrahlen.

Abbildung 16 und Abbildung 17 stellen die von der dynatreatQA[®]-Software berechneten und über alle Kontrollpunkte gemittelten Blattsequenz-Variabilitätswerte (LSV) aller Trials der beiden Bestrahlungsreihen dar. Beide Abbildungen zeigen, dass in allen untersuchten Trials die Werte von den mit Eclipse[®] optimierten Plänen unter den Werten der Pinnacle^{3®}-Pläne liegen. Zudem zeigen die abgebildeten Boxplots, dass die LSV-Werte von den mit Pinnacle^{3®} optimierten Plänen, bei annähernd gleichem Interquartilsabstand, einen höheren Median aufweisen.

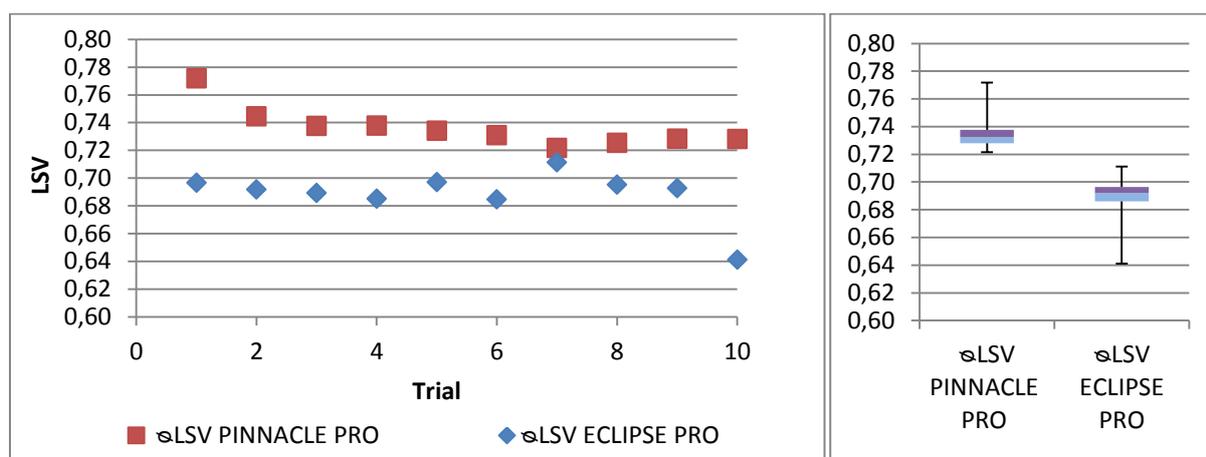


Abbildung 16: Mit dynatreatQA[®] ermittelte Blattsequenz-Variabilitätswerte der Prostata-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der LSV-Verteilung.

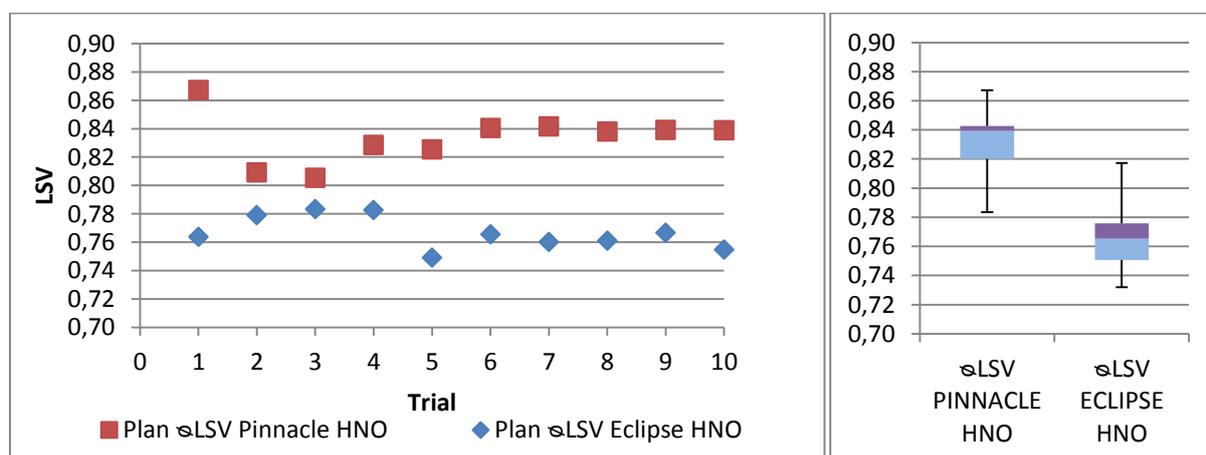


Abbildung 17: Mit dynatreatQA[®] ermittelte Plan-Blattsequenz-Variabilitätswerte der HNO-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der LSV-Verteilung aller Nutzstrahlen.

Abbildung 18 und Abbildung 19 zeigen die von der dynatreatQA[®]-Software berechneten Dosisraten-Variabilitätswerte (DRV) aller Trials der beiden Bestrahlungsreihen. Die beiden Abbildungen zeigen, dass der DRV von mit Eclipse[®] optimierten Plänen relativ konstant bleibt, während der DRV von mit Pinnacle^{3®} optimierten Plänen sehr stark über die Trials schwankt. Die abgebildeten Boxplots zeigen, dass die Dosisratenvariabilitätswerte der Eclipse[®]-Pläne wesentlich höher liegen und einen höheren Median, einen geringeren Interquartilsabstand sowie eine wesentlich geringere Spannweite aufweisen.

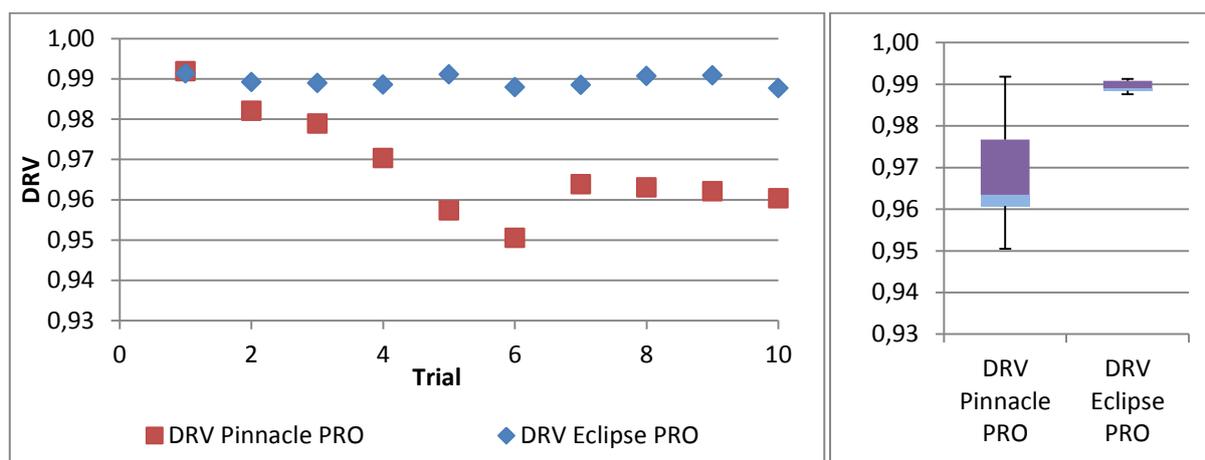


Abbildung 18: Mit dynatreatQA[®] ermittelte Dosisratenvariabilitätswerte der Prostata-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der DRV-Verteilung.

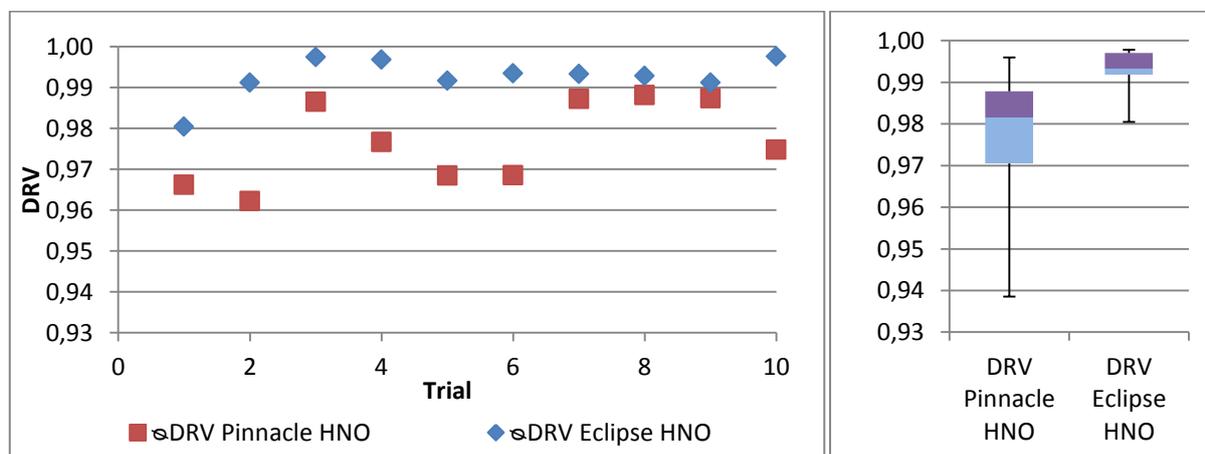


Abbildung 19: Mit dynatreatQA[®] berechnete Mittelwerte der Dosisratenvariabilität der HNO-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der DRV-Verteilung aller Nutzstrahlen.

Abbildung 20 und Abbildung 21 stellen die mit der dynatreatQA[®]-Software ermittelten Gantrygeschwindigkeits-Variabilitätswerte (GSV) aller Trials der beiden Bestrahlungsreihen dar. Beide Abbildungen zeigen, dass die Gantrygeschwindigkeits-Variabilitätswerte über die Trials relativ konstant hoch bleiben und nur in wenigen Ausnahmefällen absinken. Bei mit Pinnacle^{3®} optimierten Plänen liegt der Gantrygeschwindigkeits-Variabilitätswert höher. Insgesamt kommt es in den mit Pinnacle^{3®} optimierten Plänen öfter zu einem Abfall, als bei den mit Eclipse[®] optimierten Plänen.

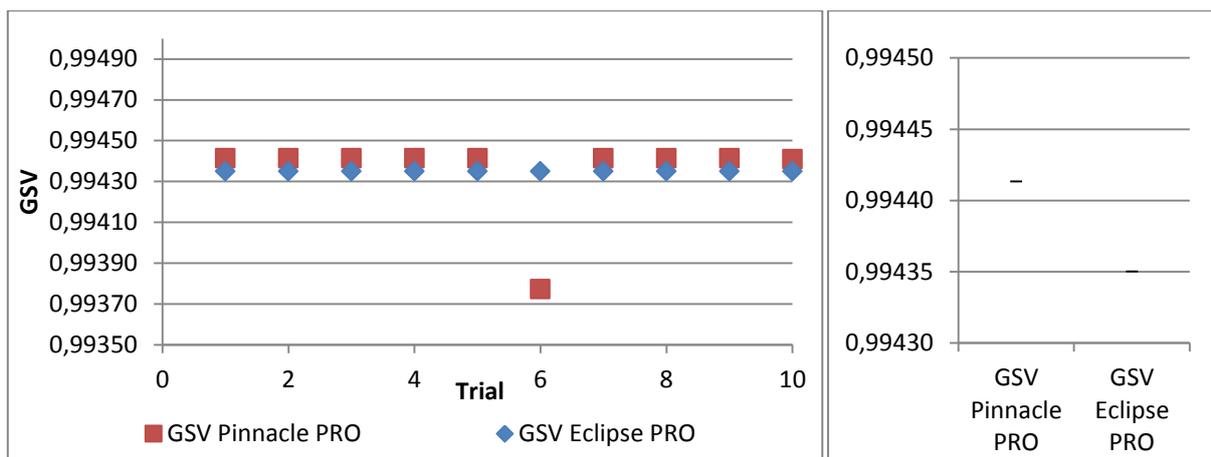


Abbildung 20: Mit dynatreatQA[®] ermittelte Gantrygeschwindigkeits-Variabilitätswerte der Prostata-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der GSV-Verteilung.

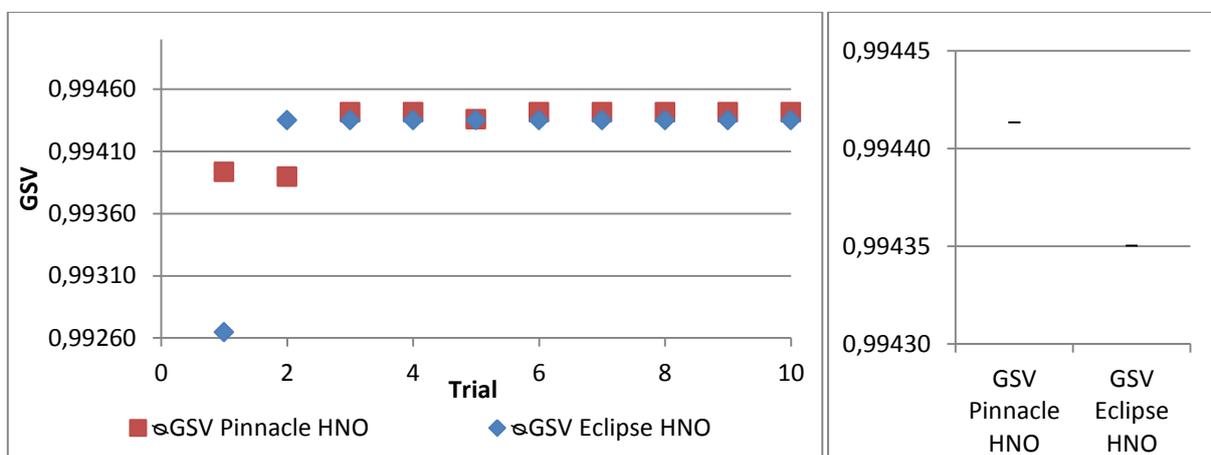


Abbildung 21: Mit dynatreatQA[®] ermittelte Gantrygeschwindigkeits-Variabilitätswerte der HNO-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der GSV-Verteilung aller Nutzstrahlen.

Abbildung 22 und Abbildung 23 stellen die mit dynatreatQA[®] ermittelten Monitoreinheiten aller Trials der beiden Bestrahlungsreihen dar. In Abbildung 22 ist zu sehen, dass die Monitoreinheiten (MU) bei der Prostata-Bestrahlungsreihe sowohl in den Eclipse[®]- als auch in den Pinnacle^{3®}-Plänen mit den Trials zunehmen. In der HNO-Bestrahlungsreihe bleibt der Monitoreinheiten-Mittelwert der drei Nutzstrahlen ab Trial drei relativ stabil, wobei die mit Eclipse[®] optimierten Pläne einen wesentlich niedrigeren MU-Wert aufweisen (siehe Abbildung 23). Die abgebildeten Boxplots zeigen, dass bei der Prostata-Bestrahlungsreihe der Median der MU-Werte von den mit Eclipse[®] optimierten Plänen leicht unter denen der Pinnacle^{3®}-Pläne liegt und der Interquartilsabstand geringer ist. Bei der HNO-Bestrahlungsreihe liegt der Mittelwert der MU weit unter den mit Pinnacle^{3®} optimierten Plänen, der Interquartilsabstand ist ähnlich.

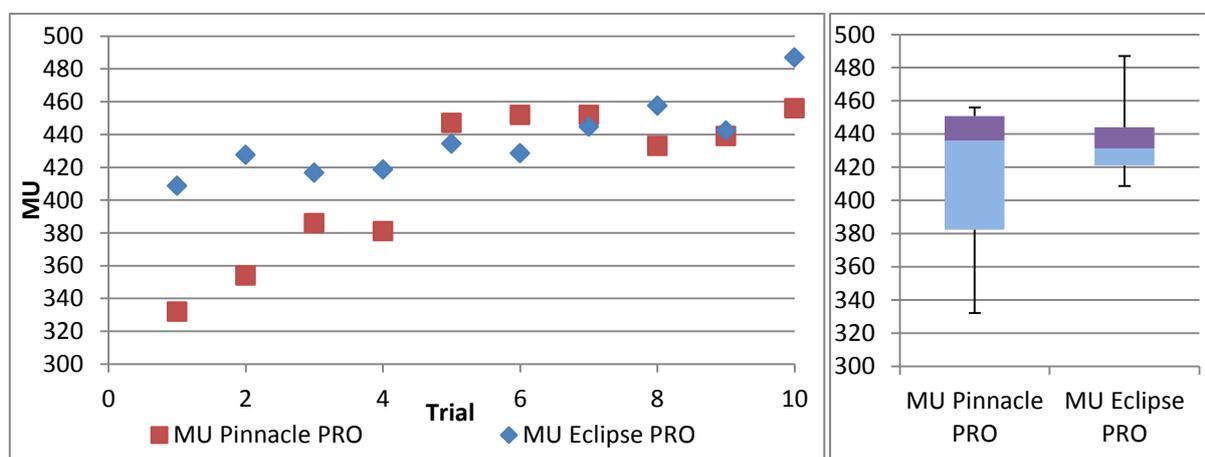


Abbildung 22: Mit dynatreatQA[®] ermittelte Monitoreinheiten-Werte der Prostata-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der MU-Verteilung.

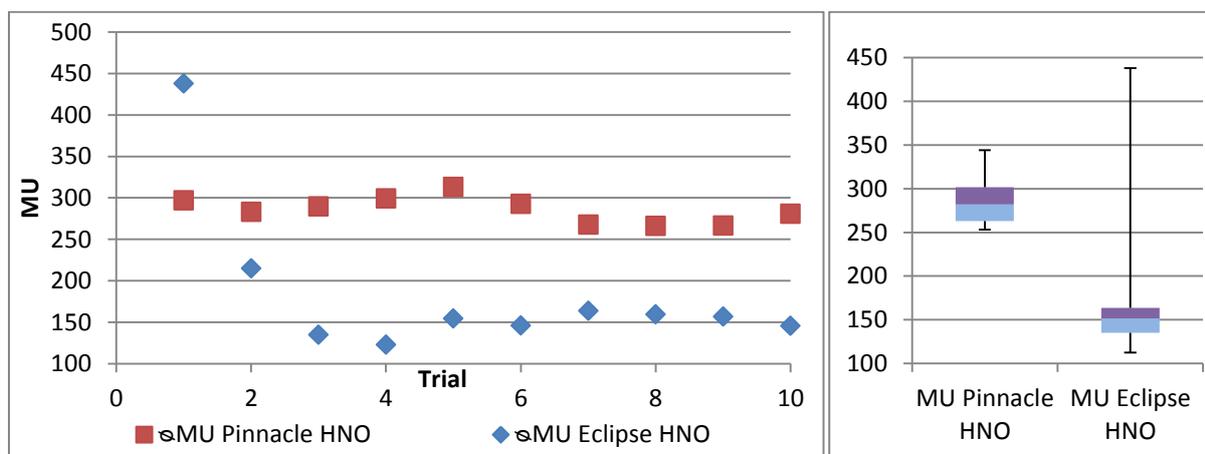


Abbildung 23: Mit dynatreatQA[®] berechnete Monitoreinheiten-Mittelwerte der HNO-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der MU-Verteilung aller Nutzstrahlen.

4.2. Ergebnisse der dosimetrischen Auswertung

Prostata-Bestrahlungsreihe:

Abbildung 24 zeigt den Zusammenhang zwischen der mit der SNC-Patient[®]-Software ermittelten Gamma-Erfolgsrate und der Trial-Nummer beider Bestrahlungsplanungsprogramme für die Prostata-Bestrahlungsreihe, sowie deren Streuungs- und Lage-Maße.

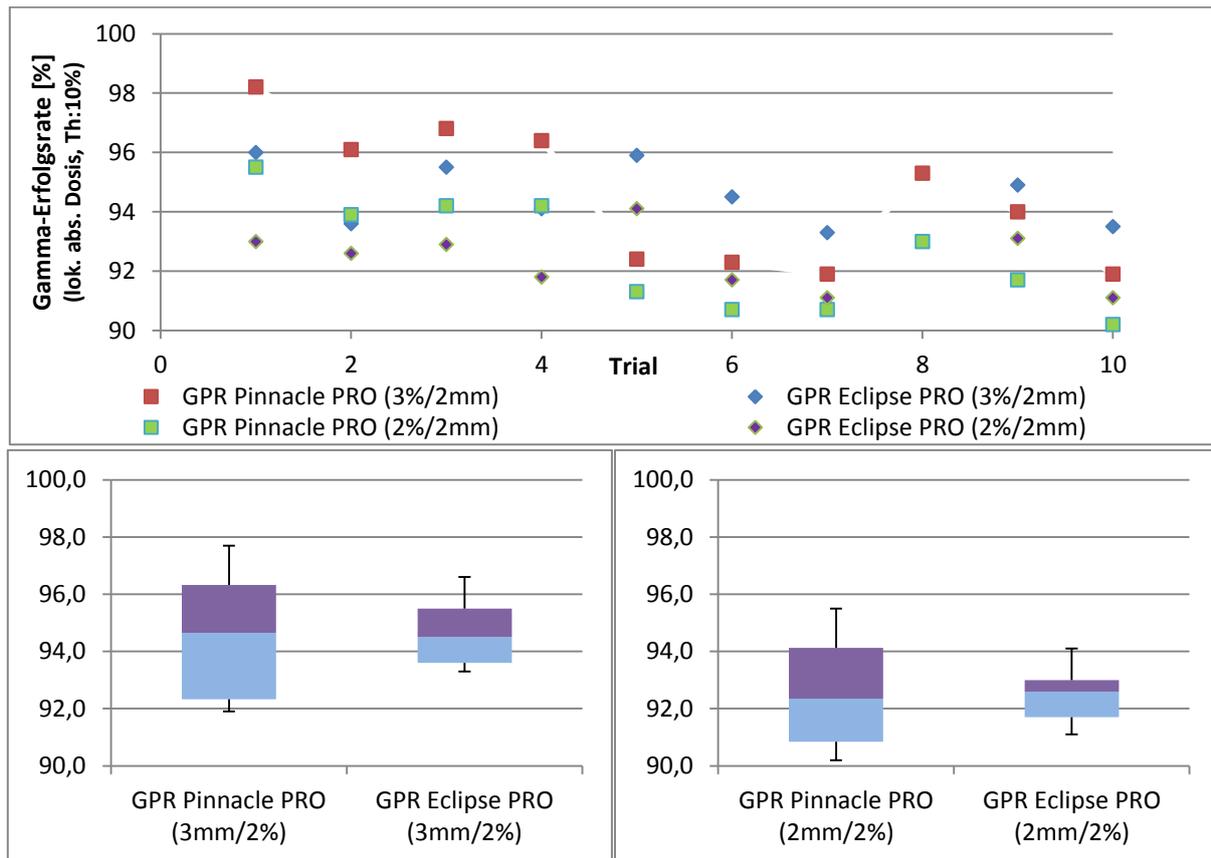


Abbildung 24: Gamma-Erfolgsraten (GPR) der Prostata-Trials von den beiden Programmen Pinnacle³ und Eclipse mit zugehörigen Boxplots.

Abbildung 25 bis Abbildung 28 stellen den Zusammenhang zwischen Gamma-Erfolgsraten und verschiedenen Modulationsparametern der Prostata-Bestrahlungsreihe dar.

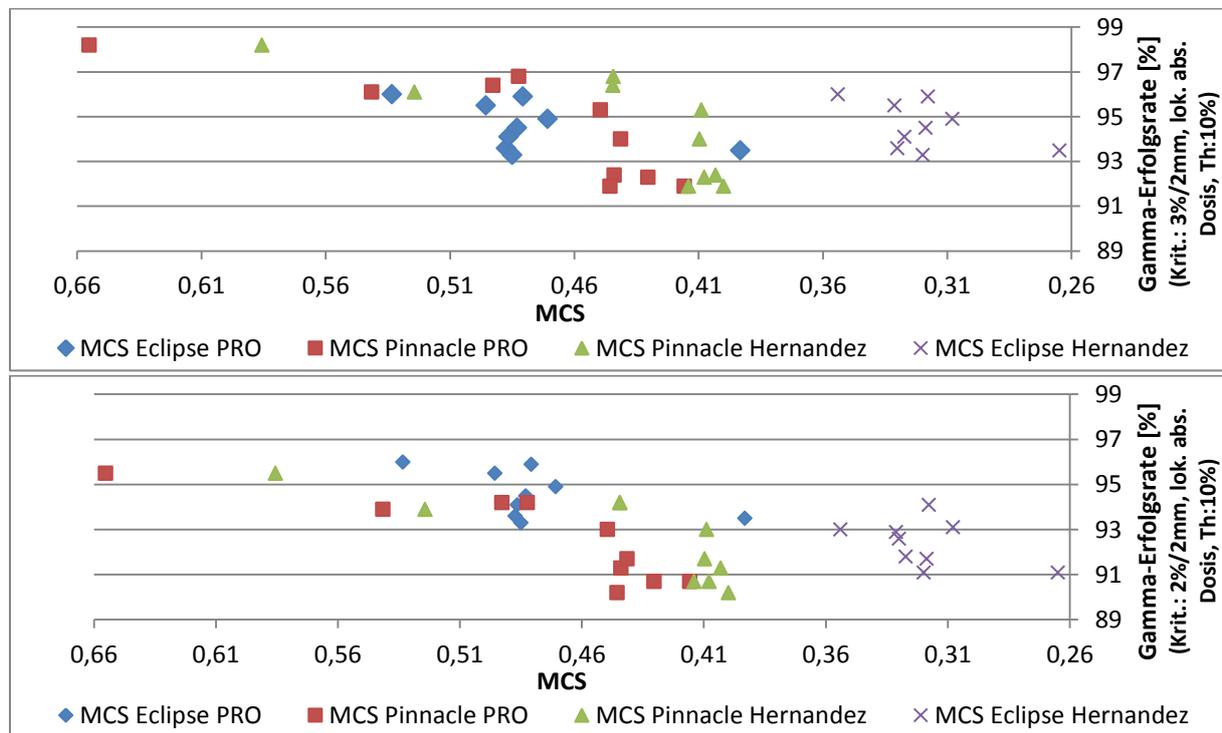


Abbildung 25: Zusammenhang zwischen ausgewählten Modulationskomplexitätswerten (MCS) und Gamma-Erfolgsraten in der Prostata-Bestrahlungsreihe.

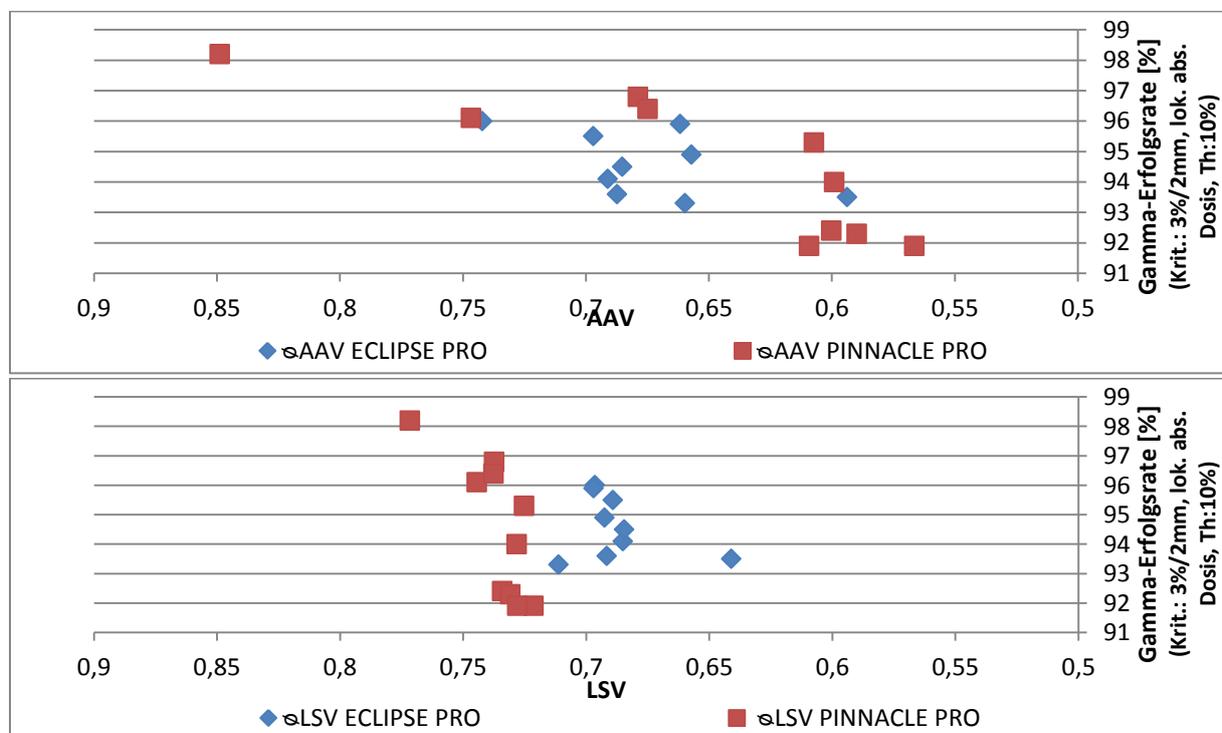


Abbildung 26: Zusammenhang zwischen Blattsequenz-Variabilitätswerten (LSV) bzw. Öffnungsbeereich-Variabilitätswerten (AAV) und Gamma-Erfolgsraten [3%, 2mm] der Prostata-Trials.

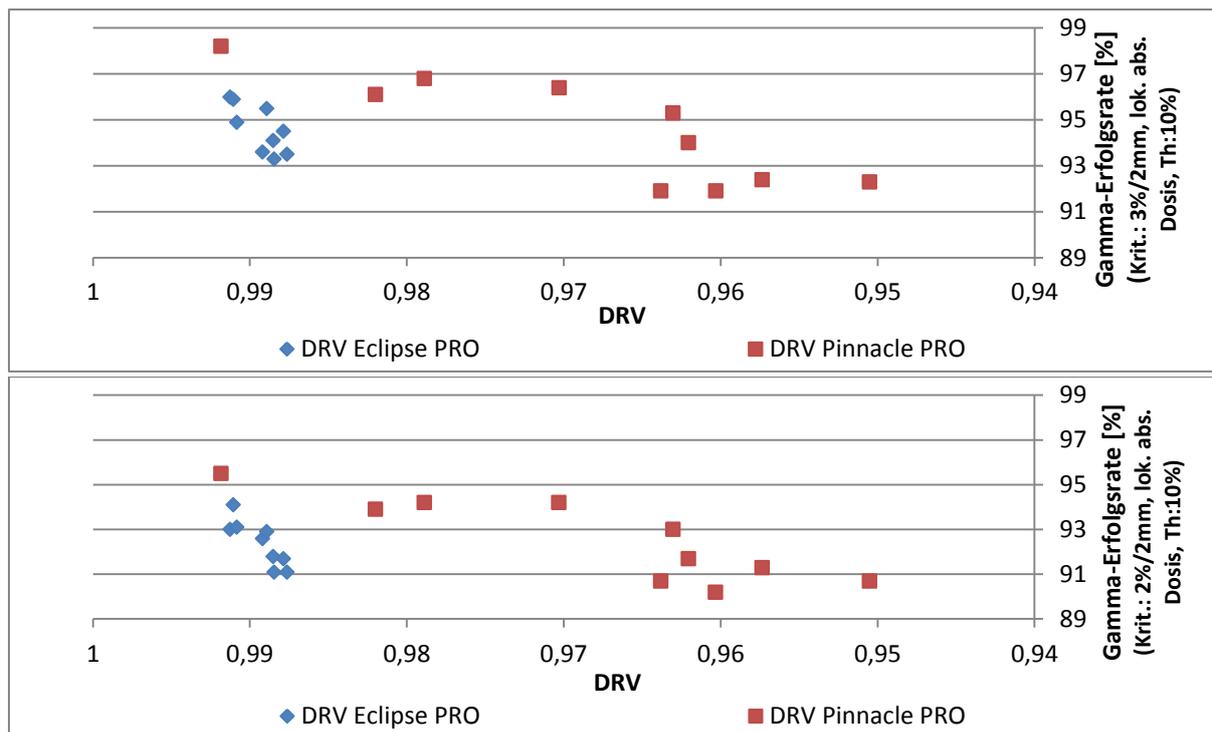


Abbildung 27: Zusammenhang zwischen Dosisvariabilitätswerten (DRV) und Gamma-Erfolgsraten in der Prostata-Bestrahlungsreihe.

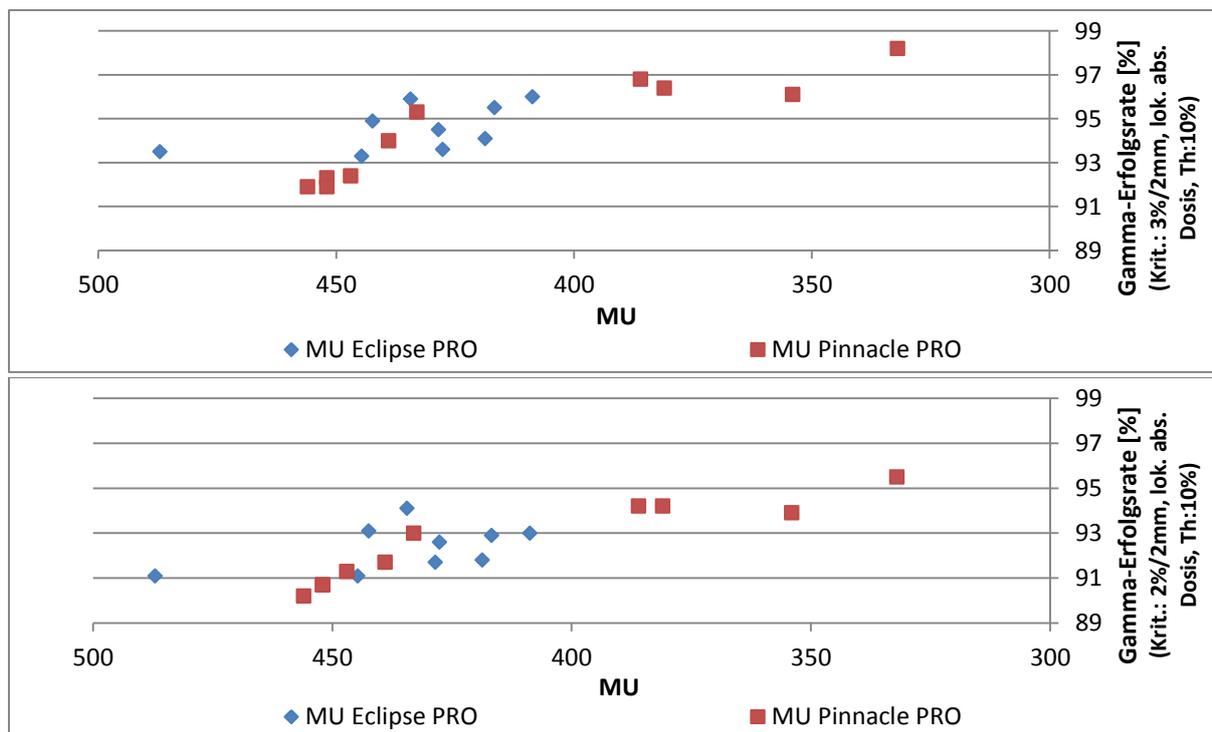


Abbildung 28: Zusammenhang zwischen Monitoreinheiten (MU) und Erfolgsraten in der Prostata-Bestrahlungsreihe.

HNO-Bestrahlungsreihe:

Abbildung 29 zeigt den Zusammenhang zwischen Gamma-Erfolgsraten (GPR) und Trial-Nummern beider Bestrahlungsplanungsprogramme für die HNO-Bestrahlungsreihe, sowie deren Streuungs- und Lage-Maße.

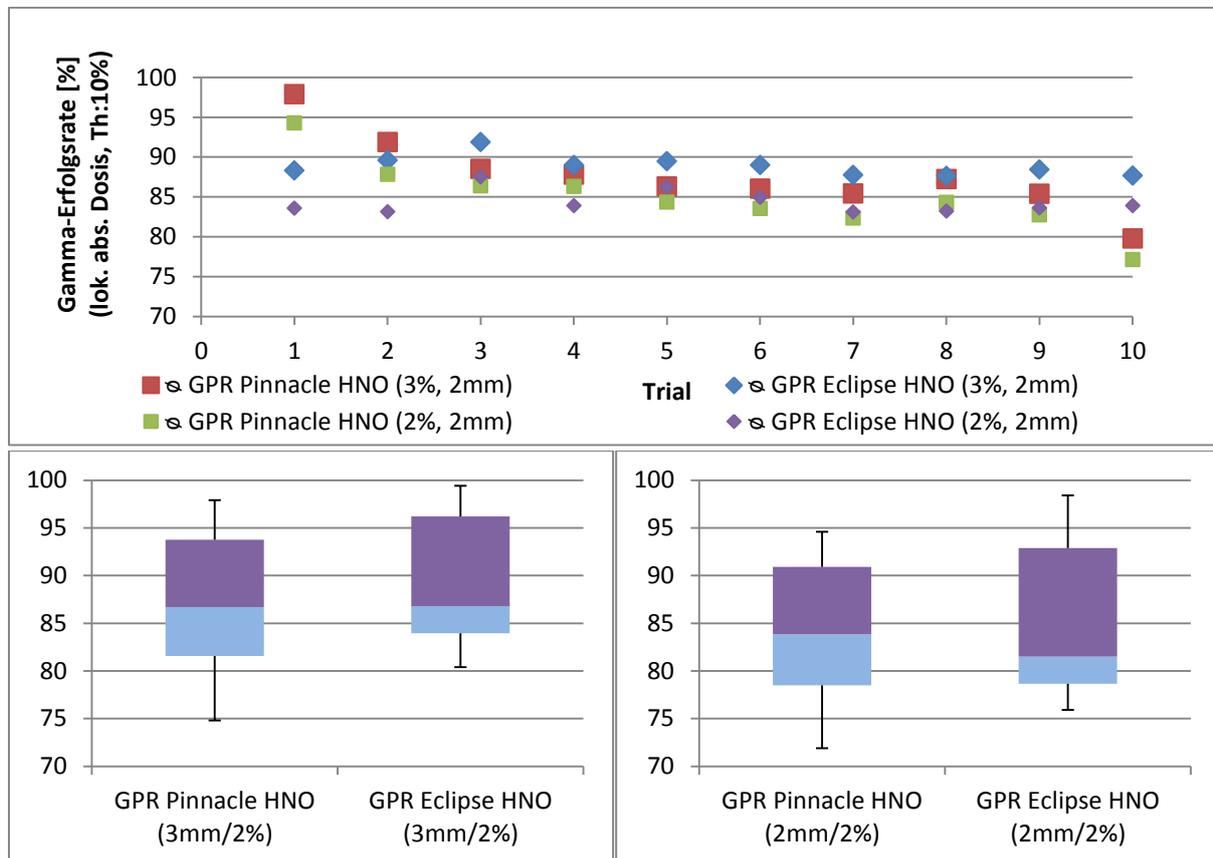


Abbildung 29: Mittelwerte der Gamma-Erfolgsraten (GPR) der HNO-Trials von den beiden Programmen Pinnacle³® und Eclipse® mit zugehörigen Boxplots.

Abbildung 30 bis Abbildung 33 stellen den Zusammenhang zwischen Gamma-Erfolgsraten und verschiedenen Modulationsparametern der HNO-Bestrahlungsreihe dar.

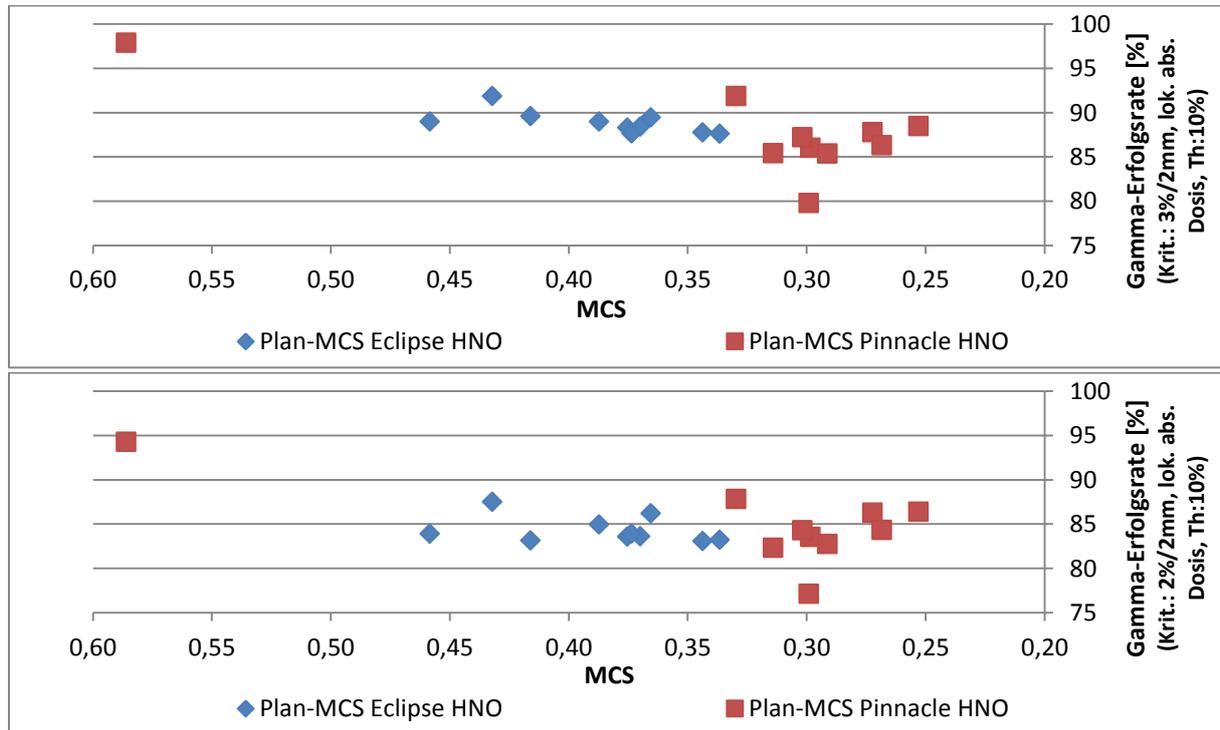


Abbildung 30: Zusammenhang zwischen ausgewählten Modulationskomplexitätswerten (MCS) und Gamma-Erfolgsraten in der HNO-Bestrahlungsreihe.

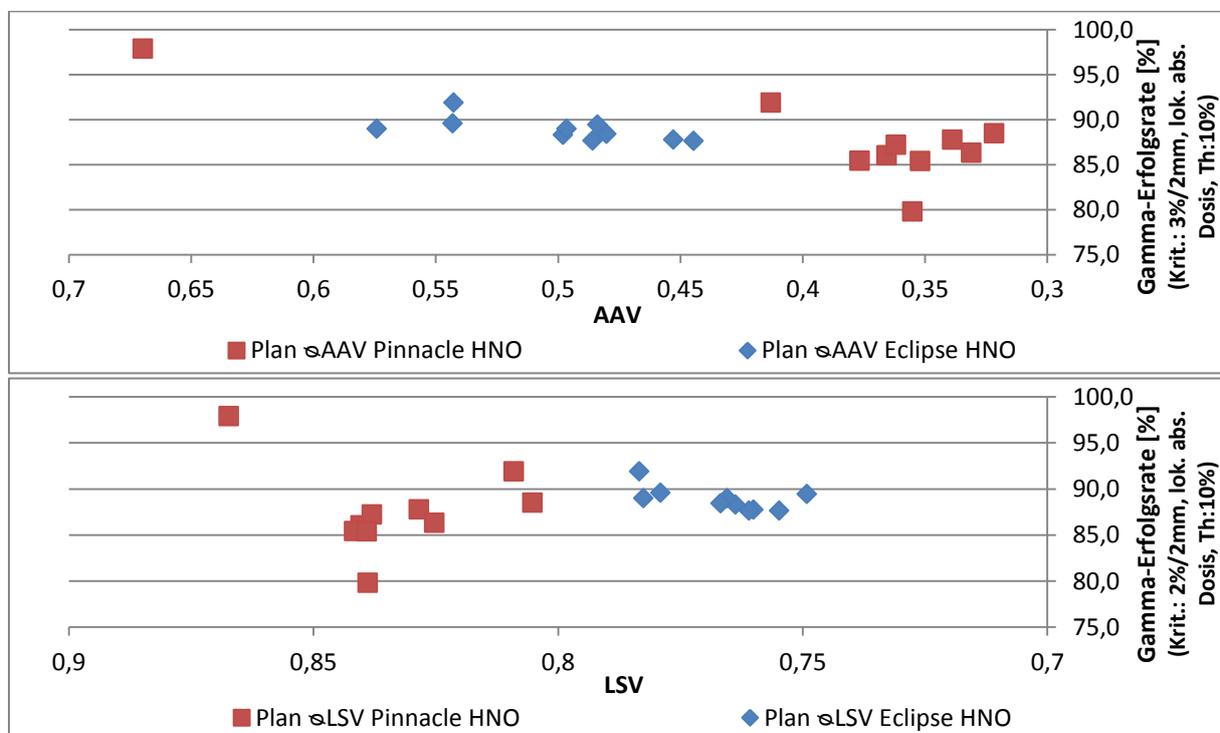


Abbildung 31: Zusammenhang zwischen Blattsequenz-Variabilitätswerten (LSV) bzw. Öffnungsreich-Variabilitätswerten (AAV) und Gamma-Erfolgsraten [3%, 2mm] in der HNO-Bestrahlungsreihe.

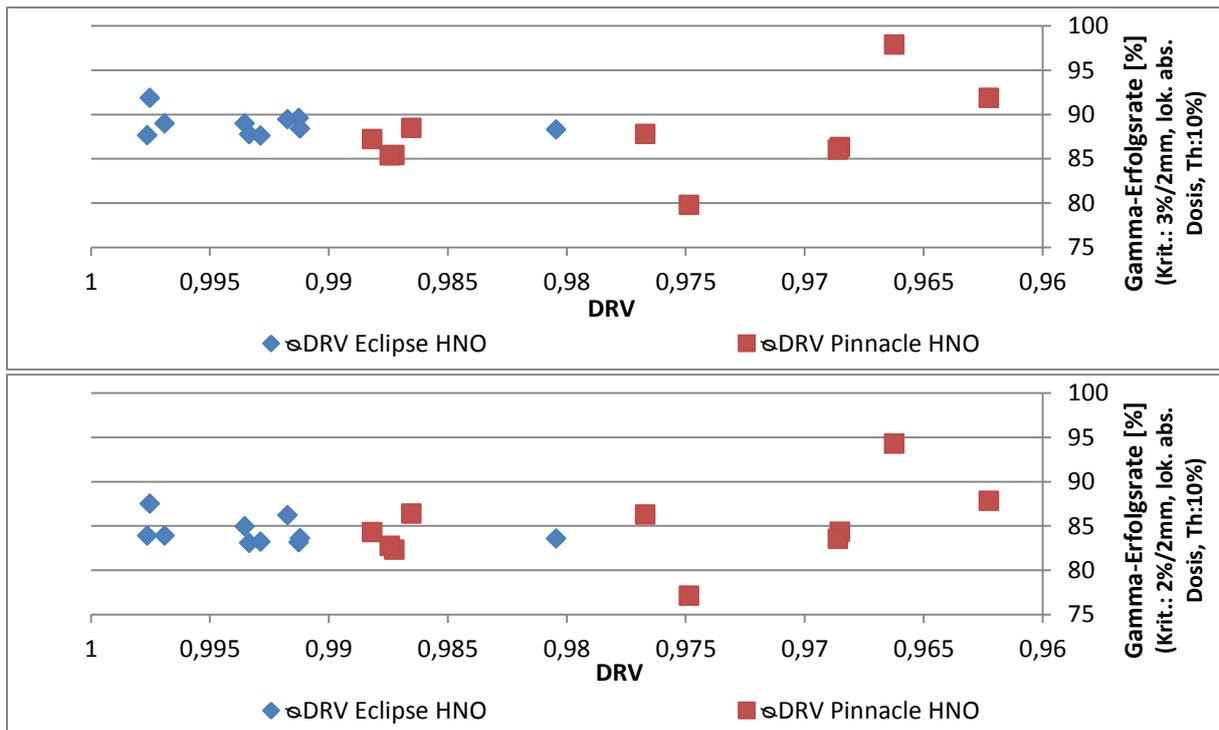


Abbildung 32: Zusammenhang zwischen Plan-Dosisvariabilitätswerten (DRV) und Gamma-Erfolgsraten in der HNO-Bestrahlungsreihe.

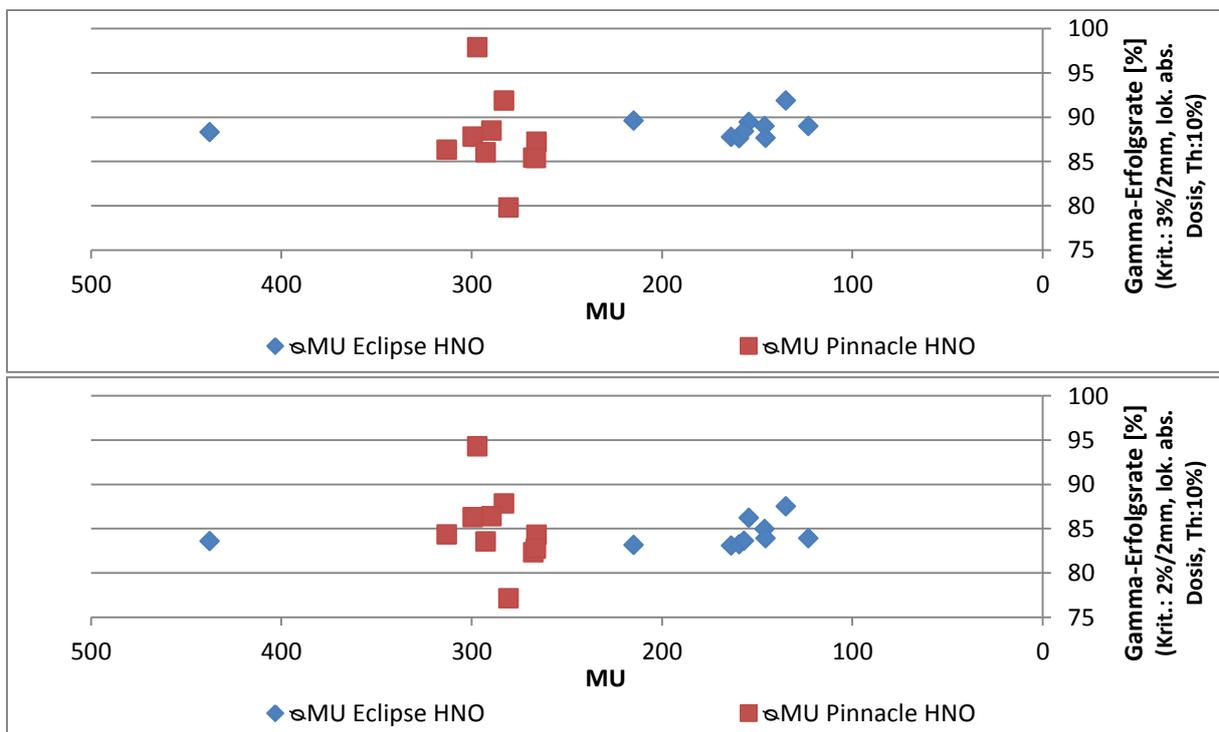


Abbildung 33: Zusammenhang zwischen Plan-Monitoreinheiten (MU) und Gamma-Erfolgsraten in der HNO-Bestrahlungsreihe.

4.3. Ergebnisse der statistischen Auswertung

Prostata-Bestrahlungsreihe:

Aus Tabelle 7 ist ersichtlich, dass bei beiden Programmen zwischen Trial-Nummern und geplanten Monitoreinheiten (MU) in der Prostata-Bestrahlungsreihe ein sehr signifikanter ($0,001 < p \leq 0,01$), stark-positiver Zusammenhang ($0,7 < \rho \leq 1$) besteht. Dabei weisen die mit Eclipse® optimierten Pläne eine etwas stärkere Korrelation (0,917 zu 0,802) auf.

Ebenso ist in Tabelle 7 zu erkennen, dass zwischen den Trial-Nummern und den Modulationskomplexitätswerten (MCS) von mit Eclipse® geplanten Plänen der Prostata-Reihe, ein sehr signifikanter ($0,001 < p \leq 0,01$), stark-negativer Zusammenhang ($-1 \leq \rho < -0,7$) und bei den mit Pinnacle³® erstellten Plänen ein signifikanter ($0,01 < p \leq 0,05$), negativer mittlerer Zusammenhang ($-0,7 \leq \rho < -0,3$) besteht.

Im Detail betrachtet, zeigen die AAV-Werte des MCS bei den mit Eclipse® geplanten Plänen einen hoch signifikanten ($p \leq 0,001$), stark-negativen Zusammenhang ($-1 \leq \rho < -0,7$) und bei den mit Pinnacle³® erstellten Plänen einen signifikanten ($0,01 < p \leq 0,05$), negativen mittleren Zusammenhang ($-0,7 \leq \rho < -0,3$) mit den Trial-Nummern.

Außerdem ist zu erkennen, dass bei mit Pinnacle³® geplanten Plänen der Prostata-Bestrahlungsreihe ein signifikanter ($0,01 < p \leq 0,05$), negativer mittlerer Zusammenhang ($-0,7 \leq \rho < -0,3$) zwischen Trial-Nummern und den Werten der Dosisratenvariabilität besteht (siehe Tabelle 7).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Erhöhung der Dosisratenvariabilität (DRV) und steigender Trial-Nummer, konnte bei den mit Eclipse® optimierten nicht festgestellt werden. Ebenso ist der Zusammenhang zwischen Variation der Gantrygeschwindigkeit und Trial-Nummer nur gering positiv ($\rho \leq 0,3$) und nicht signifikant ($p > 0,05$) (siehe Tabelle 7).

In allen mit Eclipse® optimierten Plänen der Prostata Bestrahlungsreihe blieb der Gantrygeschwindigkeits-Variabilitätswert (GSV) konstant ($\sigma = 0$), weshalb eine Korrelationsberechnung nicht möglich war.

Tabelle 7: Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen Modulationsparametern und den Prostata-Trial-Nummern.

Spearman-Korrelationskoeffizient (ρ) Prostata-Bestrahlungsreihe	Pinnacle ³ [®] (1-10)		Eclipse [®] (1-10)	
	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert
MCS PRO	-0.697*	0.03114	-0.917**	0.001312
MCS PRO (Hernandez)	-0.782*	0.01165	-0.917**	0.001312
LSV PRO	-0.879**	0.001977	-0.2	0.6134
AAV PRO	-0.685*	0.03509	-0.933***	0.0007496
DRV PRO	-0.709*	0.02751	-0.5833333	0.108
GSV PRO	-0.3978995	0.2548 ¹	$\sigma = 0$	
MU PRO	0.802**	0.005211 ¹	0.917**	0.001312

¹Die Funktion cor.test.default(..., method = c("spearman"), exact = NULL, conf.level = 0.95) konnte den exakten p-Wert nicht berechnen.

In Tabelle 8 ist ersichtlich, dass bei mit Pinnacle³[®] optimierten Plänen zwischen Trial-Nummern und Gamma-Erfolgsraten der Kriterien [3%,2mm] und [2%,2mm] ein sehr signifikanter ($0,001 < p \leq 0,01$), stark-negativer Zusammenhang ($-1 \leq \rho < -0,7$) und bei den Gamma-Erfolgsraten des Kriteriums [2%,1mm] ein signifikanter ($0,01 < p \leq 0,05$) mittlerer negativer Zusammenhang ($-0,7 \leq \rho < -0,3$) besteht.

Bei den mit Eclipse[®] optimierten Plänen ist ein signifikanter Zusammenhang nicht gegeben.

Tabelle 8: Korrelationskoeffizienten zwischen Gamma-Erfolgsraten und Prostata-Trial-Nummern.

Spearman-Korrelationskoeffizient (ρ) Prostata-Bestrahlungsreihe	Pinnacle ³ [®] (1-10)		Eclipse [®] (1-10)	
	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert
GPR PRO [3%,2mm]	-0.766**	0.009787 ¹	-0.5	0.1777
GPR PRO [2%,2mm]	-0.774**	0.008543 ¹	-0.3849406	0.3063 ¹
GPR PRO [2%,1mm]	-0.697*	0.03114	-0.5666667	0.1206
GPR PRO [1%,1mm]	-0.1515152	0.6818	-0.3666667	0.3363

¹Die Funktion cor.test.default(..., method = c("spearman"), exact = NULL, conf.level = 0.95) konnte den exakten p-Wert nicht berechnen.

Da für beide Eclipse[®]-MCS-Versionen der gleiche Korrelationskoeffizient für den Zusammenhang mit den Trial-Nummern ermittelt wurde, wurde zusätzlich der Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten zwischen den beiden MCS-Versionen ermittelt. Tabelle 9 zeigt, dass zwischen den beiden Eclipse[®]-Versionen MCS und MCS (Hernandez) ein absolu-

ter Zusammenhang ($\rho = 1$ mit $p \leq 0,001$) besteht. In Abbildung 34 ist diese Korrelation der beiden MCS-Versionen graphisch dargestellt.

Tabelle 9: Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen MCS-Versionen der Prostata-Bestrahlungsreihe.

Spearman- Korrelationskoeffizient (ρ)	MCS Eclipse PRO		MCS Pinnacle PRO (Hernandez)		MCS Eclipse PRO (Hernandez)	
	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert
MCS Pinnacle PRO	0.633	0.076	0.673*	0.039	0.633	0.076
MCS Eclipse PRO			0.9**	0.002	1***	< 0.001
MCS Pinnacle PRO (Hernandez)					0.9**	0.002

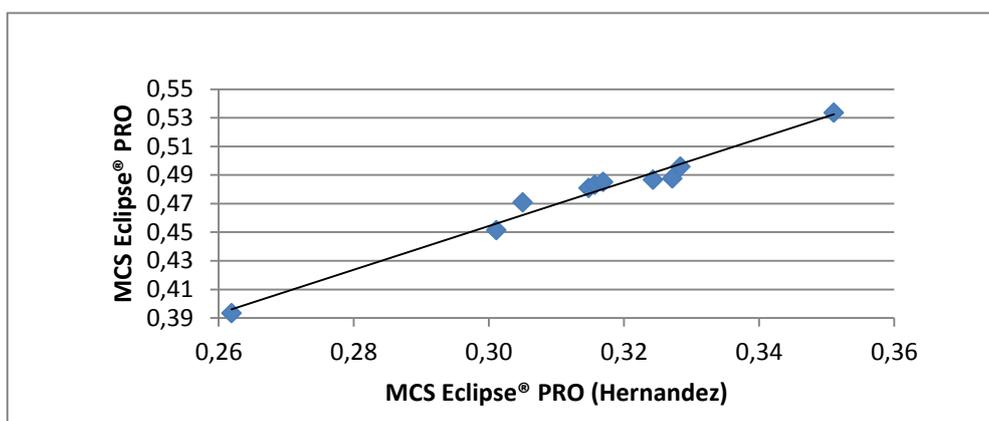


Abbildung 34: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen den MCS-Versionen der mit Eclipse® optimierten Prostata-Bestrahlungsreihe.

Tabelle 10 zeigt, dass in den Plänen von Eclipse® und Pinnacle³® eine sehr signifikante ($0,001 < p \leq 0,01$), stark-negative ($-1 \leq \rho < -0,7$) Korrelation zwischen Monitoreinheiten und den Modulationskomplexitätswerten LSV, AAV, DRV in der Prostata-Bestrahlungsreihe besteht. Im Detail betrachtet erkennt man in Tabelle 10, dass bei den mit Pinnacle³® geplanten Plänen die Monitoreinheiten in Zusammenhang mit dem AAV- und dem LSV-Teil des MCS stehen, bei mit Eclipse® geplanten Plänen jedoch nur ein Zusammenhang zwischen Monitoreinheiten und Öffnungsbereich- Variabilitätswert (AAV) existiert.

Zusätzlich zeigt Tabelle 10, dass in den mit Pinnacle³® optimierten Plänen der Prostata-Bestrahlungsreihe ein signifikanter ($0,01 < p \leq 0,05$), mittlerer negativer Zusammenhang ($-0,7 \leq \rho < -0,3$) zwischen Monitoreinheiten und Gantrygeschwindigkeitsvariabilitätswert (GSV) besteht.

Tabelle 10: Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen Modulationsparametern der Prostata-Bestrahlungsreihe.

PINNACLE ^{3®}	LSV Pinnacle PRO		AAV Pinnacle PRO		DRV Pinnacle PRO		GSV Pinnacle PRO		MU Pinnacle PRO	
	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert
MCS Pinnacle PRO	0.794**	0.0098	0.976***	<0.001	0.770*	0.014	0.372	0.290 ¹	-0.863***	0.001 ¹
LSV Pinnacle PRO			0.794**	0.0098	0.588	0.080	0.242	0.500 ¹	-0.796**	0.006
AAV Pinnacle PRO					0.758*	0.016	0.294	0.410 ¹	-0.790**	0.007
DRV Pinnacle PRO							0.623	0.054	-0.839**	0.002 ¹
GSV Pinnacle PRO									-0.638*	0.047
ECLIPSE [®]	LSV Eclipse PRO		AAV Eclipse PRO		DRV Eclipse PRO		GSV Eclipse PRO		MU Eclipse PRO	
	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert
MCS Eclipse PRO	0.217	0.5809	0.933***	0.0007	0.4	0.291	$\sigma = 0$		-0.883**	0.0031
LSV Eclipse PRO			0.05	0.9116	0.633	0.076	$\sigma = 0$		0	1
AAV Eclipse PRO					0.433	0.250	$\sigma = 0$		-0.983***	<0.001
DRV Eclipse PRO							$\sigma = 0$		-0.5	0.1777
GSV Eclipse PRO									$\sigma = 0$	

¹Die Funktion cor.test.default(..., method = c("spearman"), exact = NULL, conf.level = 0.95) konnte den exakten p-Wert nicht berechnen.

Tabelle 11 zeigt, dass Korrelation und Signifikanz zwischen Dosismodulationsparameterwerten und Gamma-Erfolgsraten mit Verschärfung der Gammakriterien abfallen.

In Tabelle 11 ist ebenfalls zu erkennen, dass ein hoch signifikanter ($p \leq 0,001$), stark-negativer Zusammenhang ($-1 \leq \rho < -0,7$) zwischen den von Pinnacle^{3®} geplanten Monitoreinheiten (MU) und den Γ -Erfolgsraten mit den Kriterien [3%,2mm] und [2%,2mm] besteht.

Die Modulationskomplexitätswerte (MCS) von Pinnacle^{3®}-Plänen, zeigen einen sehr signifikanten ($0,001 < p \leq 0,01$), stark-positiven Zusammenhang ($0,7 < \rho \leq 1$) mit den Gamma-Erfolgsraten der Kriterien [3%, 2mm] und [2%, 2mm] (siehe Tabelle 11).

Ebenso stehen in der Pinnacle^{3®}-Prostata-Bestrahlungsreihe die Dosisratenvariabilitätswerte (DRV) in sehr signifikantem ($0,001 < p \leq 0,01$), stark-positivem Zusammenhang ($0,7 < \rho \leq 1$) mit den Gamma-Erfolgsraten der Kriterien [3%, 2mm] und [2%, 2mm] (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen Modulationsparametern der Prostata-Bestrahlungsreihe (Pinnacle^{3®}) und den Gamma-Erfolgsraten.

Spearman-Korrelationskoeffizient (ρ)	Γ -Erfolgsrate (3%, 2mm)		Γ -Erfolgsrate (2%, 2mm)		Γ -Erfolgsrate (2%, 1mm)		Γ -Erfolgsrate (1%, 1mm)	
	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert
MCS Pinnacle PRO	0.845**	0.00209	0.823**	0.00343	0.563636	0.09579	0.05455	0.8916
MCS Pinnacle PRO (Hernandez)	0.778**	0.00803	0.835**	0.00262	0.575758	0.08777	-0.07878	0.838
LSV Pinnacle PRO	0.784**	0.00725	0.756*	0.01139	0.745*	0.01841	0.23636	0.5139
AAV Pinnacle PRO	0.802**	0.00521	0.762*	0.01038	0.575758	0.08777	0.12727	0.7329
DRV Pinnacle PRO	0.766**	0.00979	0.811**	0.00441	0.454546	0.1909	-0.11515	0.7588
GSV Pinnacle PRO	0.5510	0.0988 ¹	0.640*	0.04641	0.0346	0.9244	-0.12101	0.7389
MU Pinnacle PRO	-0.942***	0.00046	-0.96***	0.00010	-0.657*	0.0392	-0.09726	0.7892

¹Die Funktion cor.test.default(..., method = c("spearman"), exact = NULL, conf.level = 0.95) konnte den exakten p-Wert nicht berechnen.

In den mit Eclipse[®] optimierten Pläne zeigen nur die Dosisratenvariabilitätswerte (DRV) einen signifikanten ($0,01 < p \leq 0,05$), stark-positiven Zusammenhang ($0,7 < \rho \leq 1$) mit den Gamma-Erfolgsraten (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen Modulationsparametern der Prostata-Bestrahlungsreihe (Eclipse[®]) und den Gamma-Erfolgsraten.

Spearman-Korrelationskoeffizient (ρ)	Γ -Erfolgsrate (3%, 2mm)		Γ -Erfolgsrate (2%, 2mm)		Γ -Erfolgsrate (2%, 1mm)		Γ -Erfolgsrate (1%, 1mm)	
	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert
MCS Eclipse PRO	0.3333	0.3850	0.1506	0.6989	0.4167	0.2696	0.2667	0.4933
MCS Eclipse PRO (Hernandez)	0.3333	0.3850	0.1506	0.6989	0.4167	0.2696	0.2667	0.4933
LSV Eclipse PRO	0.2333	0.5510	0.4352	0.2418 ¹	0.6167	0.0857	0.767*	0.0214
AAV Eclipse PRO	0.5333	0.1470	0.2845	0.4581 ¹	0.4667	0.2125	0.1833	0.6436
DRV Eclipse PRO	0.767*	0.021	0.904***	0.0008	0.983***	0.0005	0.917**	0.0013
GSV Eclipse PRO	$\sigma = 0$		$\sigma = 0$		$\sigma = 0$		$\sigma = 0$	
MU Eclipse PRO	-0.617	0.086	-0.393	0.2950	-0.5330	0.1480	-0.2330	0.5520

¹Die Funktion cor.test.default(..., method = c("spearman"), exact = NULL, conf.level = 0.95) konnte den exakten p-Wert nicht berechnen.

HNO-Bestrahlungsreihe:

Um zu überprüfen ob MCS und MCS (Hernandez) der HNO-Bestrahlungsreihe korrelieren, wurde der Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten für die beiden Wertereihen ermittelt. Sowohl in den mit Pinnacle^{3®} als auch in den mit Eclipse[®] optimierten Bestrahlungsreihen zeigt sich ein sehr signifikanter ($0,001 < p \leq 0,01$), stark-positiver Zusammenhang ($0,7 < \rho \leq 1$) zwischen den MCS-Versionen (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen MCS-Versionen der HNO-Bestrahlungsreihe.

Spearman-Korrelationskoeffizient (ρ)	MCS Eclipse HNO		MCS Pinnacle HNO (Hernandez)		MCS Eclipse HNO (Hernandez)	
	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert
MCS Pinnacle HNO	-0.261	0.4697	0.891**	0.0014	-0.236	0.5139
MCS Eclipse HNO			-0.212	0.5599	0.964***	< 0.001
MCS Pinnacle HNO (Hernandez)					-0.236	0.5139

Tabelle 14 zeigt, dass es bei der HNO-Bestrahlungsreihe nur wenige signifikante Korrelationen zwischen den Modulationsparametern und den Trial-Nummern gibt.

Tabelle 14: Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen Modulationsparametern und den HNO-Trial-Nummern.

Spearman-Korrelationskoeffizient (ρ)	Pinnacle ^{3®} (3-10)		Pinnacle ^{3®} (1-10)		Eclipse [®] (3-10)		Eclipse [®] (1-10)	
	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert
MCS HNO	0.6910	0.0690	-0.139	0.7070	-0.524	0.1970	-0.588	0.0800
LSV HNO	0.5952	0.1323	0.2364	0.5139	-0.4762	0.2431	-0.4667	0.1782
AAV HNO	0.5476	0.1710	-0.212	0.5599	-0.6190	0.1150	-0.709*	0.0275
DRV HNO	0.3100	0.4620	0.6360	0.0540	0.6650	-0.191	0.3090	0.3871
GSV HNO	0.2470	0.555 ¹	0.679*	0.031¹	$\sigma = 0$		0.5220	0.122 ¹
MU HNO	-0.667	0.083	-0.624	0.0600	0.5000	0.2160	-0.236	0.5140

¹Die Funktion cor.test.default(..., method = c("spearman"), exact = NULL, conf.level = 0.95) konnte den exakten p-Wert nicht berechnen.

Zwischen den Gamma-Erfolgsraten und den Trial-Nummern besteht bei den mit Pinnacle^{3®} optimierten Plänen ein signifikanter ($0,01 < p \leq 0,05$), stark-negativer Zusammenhang ($-1 \leq \rho < -0,7$). Bei der mit Eclipse[®] optimierten HNO-Bestrahlungsreihe korreliert nur der Trial-Nummernsatz 3-10 mit den ermittelten Gamma-Erfolgsraten des Kriteriums [3%,2mm] (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Korrelationskoeffizienten zwischen Gamma-Erfolgsraten und HNO-Trial-Nummern.

Spearman-Korrelationskoeffizient (ρ)	Pinnacle ^{3®} (3-10)		Pinnacle ^{3®} (1-10)		Eclipse [®] (3-10)		Eclipse [®] (1-10)	
	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert
GPR HNO [3%,2mm]	-0.857*	0.0107	-0.927***	0.0001	-0.838**	0.009 ¹	-0.62	0.053 ¹
GPR HNO [2%,2mm]	-0.88**	0.0072	-0.939***	≤ 0.001	-0.623	0.099 ¹	-0.06	0.881 ¹
GPR HNO [2%,1mm]	-0.786*	0.0279	-0.891**	0.0013	-0.286	0.5008	0.16	0.657
GPR HNO [2%,1mm]	-0.833*	0.0154	-0.915***	0.0005	-0.452	0.2675	-0.10	0.785

¹Die Funktion cor.test.default(..., method = c("spearman"), exact = NULL, conf.level = 0.95) konnte den exakten p-Wert nicht berechnen.

Tabelle 16 zeigt, dass in der HNO-Bestrahlungsreihe ein signifikanter ($0,01 < p \leq 0,05$), negativer Zusammenhang zwischen den Werten der Dosisratenvariabilität und den Monitoreinheiten besteht. Ebenfalls ist ein hoch signifikanter ($p \leq 0,001$), stark-positiver Zusammenhang von AAV- und MCS-Werten in den Plänen beider Programm gegeben.

Tabelle 16: Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen Modulationsparametern der HNO-Bestrahlungsreihe.

PINNACLE ^{3®}	LSV Pinnacle HNO		AAV Pinnacle HNO		DRV Pinnacle HNO		GSV Pinnacle HNO		MU Pinnacle HNO	
	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert
MCS Pinnacle HNO	0.551	0.104	0.967**	<0.001	-0.273	0.448	-0.440	0.20 ¹	-0.321	0.3677
LSV Pinnacle HNO			0.6121	0.0665	0.0788	0.838	0.1268	0.73 ¹	-0.176	0.632
AAV Pinnacle HNO					-0.358	0.313	-0.440	0.203	-0.212	0.560
DRV Pinnacle HNO							0.813**	0.004	-0.673*	0.0394
GSV Pinnacle HNO									-0.410	0.239 ¹
ECLIPSE [®]	LSV Eclipse HNO		AAV Eclipse HNO		DRV Eclipse HNO		GSV Eclipse HNO		MU Eclipse HNO	
	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert
MCS Eclipse HNO	0.782*	0.012	0.964***	<0.001	0.297	0.407	-0.058	0.874 ¹	-0.455	0.1909
LSV Eclipse HNO			0.673*	0.0394	0.079	0.838	0.058	0.874 ¹	-0.273	0.4483
AAV Eclipse HNO					0.176	0.632	-0.174	0.630 ¹	-0.309	0.3871
DRV Eclipse HNO							0.522	0.122 ¹	-0.81**	0.0082
GSV Eclipse HNO									-0.522	0.1215

¹Die Funktion cor.test.default(..., method = c("spearman"), exact = NULL, conf.level = 0.95) konnte den exakten p-Wert nicht berechnen.

Tabelle 17 zeigt, dass es in der HNO-Bestrahlungsreihe, in den Trials drei bis zehn, eine signifikante ($0,01 < p \leq 0,05$), negative Korrelation zwischen den Werten der Blattsequenz-Variabilität (LSV) und den Gamma-Erfolgsraten (GPR) der mit Pinnacle^{3®} optimierten HNO-Bestrahlungspläne gibt. Ebenfalls ist in Tabelle 17 eine Korrelation zwischen den Werten der Gantrygeschwindigkeit und den Erfolgsraten der Trials eins bis zehn ersichtlich.

Tabelle 17: Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen Modulationsparametern der HNO-Bestrahlungsreihe (Pinnacle^{3®}) und den Gamma-Erfolgsraten.

Für die Trials 3-10:								
Spearman-Korrelationskoeffizient (ρ)	Γ -Erfolgsrate (3%, 2mm)		Γ -Erfolgsrate (2%, 2mm)		Γ -Erfolgsrate (2%, 1mm)		Γ -Erfolgsrate (1%, 1mm)	
	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert
MCS Pinnacle HNO	-0.5476	0.1710	-0.762*	0.0368	-0.7143	0.0576	-0.6191	0.1150
LSV Pinnacle HNO	-0.7143	0.0576	-0.810*	0.0218	-0.810*	0.0218	-0.762*	0.0368
AAV Pinnacle HNO	-0.5238	0.1966	-0.7143	0.0576	-0.762*	0.0368	-0.6667	0.0831
DRV Pinnacle HNO	0.0476	0.9349	-0.0952	0.8401	0.1190	0.7930	0.0952	0.8401
GSV Pinnacle HNO	-0.0825	0.8461 ¹	-0.2474	0.5546 ¹	-0.2474	0.5546 ¹	-0.2474	0.5546 ¹
MU Pinnacle HNO	0.3333	0.4279	0.4762	0.2431	0.3095	0.4618	0.3333	0.4279

Für die Trials 1-10:								
Spearman-Korrelationskoeffizient (ρ)	Γ -Erfolgsrate (3%, 2mm)		Γ -Erfolgsrate (2%, 2mm)		Γ -Erfolgsrate (2%, 1mm)		Γ -Erfolgsrate (1%, 1mm)	
	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert
MCS Pinnacle HNO	0.2121	0.5599	0.1030	0.7850	0.1273	0.7329	0.1758	0.6320
LSV Pinnacle HNO	-0.2970	0.4070	-0.3455	0.3305	-0.3455	0.3305	-0.3212	0.3677
AAV Pinnacle HNO	0.2242	0.5367	0.1273	0.7329	0.1030	0.7850	0.1515	0.6818
DRV Pinnacle HNO	-0.4546	0.1909	-0.5273	0.1228	-0.4182	0.2324	-0.4303	0.2180
GSV Pinnacle HNO	-0.6189	0.0564 ¹	-0.679*	0.03099¹	-0.679*	0.03099¹	-0.679*	0.03099¹
MU Pinnacle HNO	0.4182	0.2324	0.5151	0.1328	0.4061	0.2474	0.4182	0.2324

¹Die Funktion cor.test.default(..., method = c("spearman"), exact = NULL, conf.level = 0.95) konnte den exakten p-Wert nicht berechnen.

In Tabelle 18 ist ersichtlich, dass es eine signifikante ($0,01 < p \leq 0,05$), positive Korrelation zwischen MCS-Werten und Erfolgsraten bei den Trials eins bis zehn, in der mit Eclipse® optimierten HNO-Bestrahlungsreihe gibt. Auch die AAV-Werte zeigen einen signifikanten ($0,01 < p \leq 0,05$), positiven Zusammenhang mit den Gamma-Erfolgsraten.

Tabelle 18: Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen Modulationsparametern der HNO-Bestrahlungsreihe (Eclipse®) und den Gamma-Erfolgsraten.

Für die Trials 3-10:								
Spearman-Korrelationskoeffizient (ρ)	Γ-Erfolgsrate (3%, 2mm)		Γ-Erfolgsrate (2%, 2mm)		Γ-Erfolgsrate (2%, 1mm)		Γ-Erfolgsrate (1%, 1mm)	
	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert
MCS Eclipse HNO	0.5988	0.1168 ¹	0.6108	0.1077 ¹	0.4762	0.2431	0.5238	0.1966
LSV Eclipse HNO	0.3832	0.3487 ¹	0.2036	0.6287 ¹	-0.1191	0.7930	0.0238	0.9768
AAV Eclipse HNO	0.6707	0.0687 ¹	0.7066	0.0501 ¹	0.5952	0.1323	0.6429	0.0962
DRV Eclipse HNO	0.0838	0.8435 ¹	0.3353	0.4168	0.738*	0.04583	0.7143	0.0576
GSV Eclipse HNO	$\sigma = 0$		$\sigma = 0$		$\sigma = 0$		$\sigma = 0$	
MU Eclipse HNO	-0.5389	0.1681 ¹	-0.6946	0.0559 ¹	-0.7143	0.0576	-0.738*	0.0458

Für die Trials 1-10:								
Spearman-Korrelationskoeffizient (ρ)	Γ-Erfolgsrate (3%, 2mm)		Γ-Erfolgsrate (2%, 2mm)		Γ-Erfolgsrate (2%, 1mm)		Γ-Erfolgsrate (1%, 1mm)	
	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert	ρ	p-Wert
MCS Eclipse HNO	0.669*	0.0345¹	0.4012	0.2505 ¹	0.1879	0.6076	0.2364	0.5139
LSV Eclipse HNO	0.5714	0.0844 ¹	0.1459	0.6876 ¹	-0.1758	0.6320	-0.1273	0.7329
AAV Eclipse HNO	0.663*	0.0368¹	0.3040	0.3932 ¹	0.1394	0.7072	0.2242	0.5367
DRV Eclipse HNO	0.0122	0.9734 ¹	0.4559	0.1854 ¹	0.758*	0.0159	0.5394	0.1133
GSV Eclipse HNO	0.1746	0.6295 ¹	0.1746	0.6295 ¹	0.1741	0.6305 ¹	-0.1741	0.6305 ¹
MU Eclipse HNO	-0.2675	0.4550 ¹	-0.760*	0.0108¹	-0.770*	0.0137	-0.5636	0.0958

¹Die Funktion cor.test.default(..., method = c("spearman"), exact = NULL, conf.level = 0.95) konnte den exakten p-Wert nicht berechnen.

5. Diskussion

5.1. Diskussion: Ergebnisse der Software dynatreatQA®

Bei den mit Eclipse® optimierten Plänen ist für die überprüfte Probe von Bestrahlungsplänen die Modulation durch den Multilamellenkollimator, auf die Gesamtheit der untersuchten Pläne gesehen, geringer als bei jenen Plänen, welche mit Pinnacle3® optimierten worden sind. Die niedrigere Kollimator-Modulation von Pinnacle3® in den ersten beiden Trials der Prostata- und im ersten Trial der HNO-Bestrahlungsreihe ist dadurch zu erklären, dass in diesen Plänen nur auf wenige Dosislimitierungen Acht gegeben werden musste. Sowohl bei den mit Pinnacle3®, als auch bei den mit Eclipse® optimierten Plänen nimmt die Modulation mittels Kollimator tendenziell mit aufsteigender Trial-Nummer zu (siehe Abbildung 12 und Abbildung 13).

Der Kollimator-Modulationsunterschied kommt hauptsächlich durch die vermehrte Variation des Kollimator-Öffnungsbereiches bei den Pinnacle3®-Plänen zustande (siehe Abbildung 14 und Abbildung 15). Dies zeigt auch der nahezu idente Kurvenverlauf von MCS und AAV in den beiden Bestrahlungsreihen (siehe Abbildung 12, Abbildung 13, Abbildung 14 und Abbildung 15)

Die Form der Kollimator-Öffnung wird in den mit Eclipse® optimierten Plänen durch vermehrte Kollimatorblatt-Bewegungen stärker und öfter als in den Pinnacle3®-Plänen verändert (Abbildung 16 und Abbildung 17).

Bei Eclipse®-Plänen wird, im Vergleich zu mit Pinnacle3® optimierten Plänen, weniger oft und weniger stark über die Dosisrate moduliert (siehe Abbildung 18 und Abbildung 19).

Der in Abbildung 20 und Abbildung 21 ersichtliche GSV-Unterschied zwischen Eclipse®- und Pinnacle3®-Plänen (0,99435 zu 0,99441), kommt durch eine unterschiedliche Kontrollpunkt-Anzahl zustande. Die mit Eclipse® optimierten Pläne weisen nur 178 Kontrollpunkte, die mit Pinnacle3® optimierten Pläne hingegen 180 Kontrollpunkte auf.

Mit Hilfe der implementierten Matlab®-Testfunktion "TestGSVFunction" wurde der maximal mögliche Fehler berechnet, der durch den Kontrollpunkt-Unterschied auftreten kann.² Für den Fall, dass in den letzten beiden Kontrollpunkten jeweils eine maximale Änderung der Dosisrate (4.8 zu 0 oder umgekehrt) auftritt, ergibt sich daraus ein Unterschied von 1,113%. Bleibt

der Wert über die letzten zwei Kontrollpunkte konstant, ergibt dies eine Abweichung von - 0,006% Prozent (siehe Formel (20) und Formel (21)).

$$\frac{(0.9943502825 - 0.9944134078)}{0.9943502825} = -0.00006348396 \quad (20)$$

$$\frac{(0.9943502825 - 0.9832402235)}{0.9832402235} = 0.011299435 \quad \text{bzw.} \quad \frac{(1 - 0.9888268156)}{1} = 0.0111731844 \quad (21)$$

Da ein Unterschied von 2 Kontrollpunkten nur zu einer geringen Abweichung führen kann und die Änderungen von Gantrygeschwindigkeit, Dosisrate und Kollimatoröffnung zwischen den letzten Kontrollpunkten der untersuchten Pläne relativ klein sind, wurde dem Kontrollpunkte-Unterschied keine weitere Beachtung geschenkt. Generell muss allerdings festgestellt werden, dass ein Vergleich von Plänen mit einer unterschiedlichen Kontrollpunktzahl, also einer unterschiedlichen Auflösung, über die Dosismodulationsparameterwerte, nicht möglich ist. Eine unterschiedliche Anzahl von Kontrollpunkten kann die Parameterwerte maßgeblich beeinflussen. Bei genauerer Betrachtung der in den einzelnen Kontrollpunkten eingetragenen Geschwindigkeiten mit Hilfe der dynatreatQA[®]-Software wurde festgestellt, dass in allen untersuchten Plänen versucht wird, schon im ersten Kontrollpunkt die Gantry auf die maximale zulässige Geschwindigkeit von 4.800°/s zu beschleunigen und diese Geschwindigkeit dann bis zum letzten Kontrollpunkt konstant beizubehalten (GSV = 0,99441 bzw. 0,99435). In den Plänen in denen der GSV niedriger ist, beschleunigt die Gantry zu Beginn langsamer (Trial 6 der Prostata-Bestrahlungsreihe) oder die Gantry bremst während der Rotation ab (Trial 1 und 2 der HNO-Bestrahlungsreihe). Der Eclipse[®]-Algorithmus versucht stärker als der Pinnacle^{3®}-Algorithmus die Gantrygeschwindigkeit konstant auf maximal möglicher Geschwindigkeit zu halten. Falls der Eclipse[®]-Algorithmus sich jedoch dazu entschließt die Gantrygeschwindigkeit zu reduzieren, dann drosselt er sie stark (Abbildung 20 und Abbildung 21). Bei der Verwendung von nur einem Nutzstrahl planen beide Algorithmen mit steigender Trial-Nummer mit mehr Monitoreinheiten (siehe Abbildung 22).

Bei der Verwendung von drei Nutzstrahlen, bleibt der MU-Wert über die Trials relativ konstant, wobei von Pinnacle^{3®} im Durchschnitt weit mehr Monitoreinheiten pro Nutzstrahl geplant werden (siehe Abbildung 23). Dies kann dadurch erklärt werden, dass Pinnacle^{3®} vermehrt mittels Dosisrateänderung moduliert (siehe Abbildung 13 und Abbildung 19) und dafür den Kollimator-Öffnungsbereich stärker anpasst (siehe Abbildung 26).

² Matlab[®]-Funktionen und berechnete Werte: num2str(TestGSVFunction([0;ones(179,1)*4.8]),10) = 0.9944134078, num2str(TestGSVFunction([0;ones(177,1)*4.8]),10) = 0.994350283, num2str(TestGSVFunction([0;ones(177,1)*4.8;0;4.8]),10) = 0.9832402235, num2str(TestGSVFunction([0;zeros(177,1);4.8;0]),10) = 0.9888268156, num2str(TestGSVFunction([0;1;0; ... ;1;0;1],10) = 0, num2str(TestGSVFunction([0;1;0; ... ;1;1;1]),10) = 0.0111731844

5.2.Diskussion: Ergebnisse der dosimetrischen Auswertung mit SNC-Patient®

Zur Veranschaulichung zeigt die folgende Tabelle 19 die Änderung der Modulationsparameterwerte und die zugehörigen Gamma-Erfolgsraten in der Prostata- und HNO-Bestrahlungsreihe, für alle mit Pinnacle³® und Eclipse® optimierten Pläne. Mit steigenden Anforderungen wird eine Erhöhung der Monitoreinheiten (MU) und ein Abfall von Dosisratenvariabilitätswert (DRV), Modulationskomplexitätswert (MCS), Gantrygeschwindigkeitsvariabilitätswert (GSV) und den Gamma-Erfolgsraten (GPR) erwartet. Gegensätzliche Änderungen der Modulationsparameter sind in der Tabelle hervorgehoben.

Tabelle 19: Verhalten verschiedener Modulationsparameter über die Trials.

Prostata-Trial	Pinnacle ³ ®				GPR [3%,2mm]	Eclipse®				GPR [3%,2mm]
1	0,991	0,655	332	0,9944	98,2	0,991	0,534	409	0,9944	96,0
1-2	DRV ↓	MCS ↓	MU ↑	GSV =	96,1	DRV ↓	MCS ↓	MU ↑	GSV =	93,6
2-3	DRV ↓	MCS ↓	MU ↑	GSV =	96,8	DRV ≈	MCS ↑	MU ↓	GSV =	95,5
3-4	DRV ↓	MCS ↓	MU ↓	GSV =	96,4	DRV ≈	MCS ↓	MU ↑	GSV =	94,1
4-5	DRV ↓	MCS ↑	MU ↑	GSV =	92,4	DRV ↑	MCS ≈	MU ↑	GSV =	95,9
5-6	DRV ↓	MCS ↓	MU ↑	GSV ↓	92,3	DRV ↓	MCS ≈	MU ↓	GSV =	94,5
6-7	DRV ↑	MCS ↓	MU ≈	GSV ↑	91,9	DRV ↑	MCS ≈	MU ↑	GSV =	93,3
7-8	DRV ↓	MCS ↑	MU ↓	GSV =	95,3	DRV ↑	MCS ↓	MU ↑	GSV =	94,9
8-9	DRV ↓	MCS ↓	MU ↑	GSV =	94,0	DRV ≈	MCS ↑	MU ↓	GSV =	94,9
9-10	DRV ↓	MCS ≈	MU ↑	GSV =	91,9	DRV ↓	MCS ↓	MU ↑	GSV =	93,5
HNO-Trial	Pinnacle ³ ®				GPR [3%,2mm]	Eclipse®				GPR [3%,2mm]
1	0,966	0,586	297	0,9939	97,9	0,980	0,375	438	0,9927	88,3
1-2	DRV ↓	MCS ↓	MU ↓	GSV ↓	91,9	DRV ↑	MCS ↑	MU ↓	GSV ↑	89,6
2-3	DRV ↑	MCS ↓	MU ↑	GSV ↑	88,5	DRV ↑	MCS ↑	MU ↓	GSV =	91,9
3-4	DRV ↓	MCS ↑	MU ↑	GSV =	87,8	DRV ≈	MCS ↑	MU ↓	GSV =	89,0
4-5	DRV ↓	MCS ↓	MU ↑	GSV ↓	86,3	DRV ↓	MCS ↓	MU ↑	GSV =	89,5
5-6	DRV ≈	MCS ↑	MU ↓	GSV ↑	86,1	DRV ↑	MCS ↑	MU ↓	GSV =	89,0
6-7	DRV ↑	MCS ↑	MU ↓	GSV =	85,4	DRV ≈	MCS ↓	MU ↑	GSV =	87,8
7-8	DRV ≈	MCS ↓	MU ↓	GSV =	87,2	DRV ≈	MCS ↓	MU ↓	GSV =	87,6
8-9	DRV ≈	MCS ↓	MU ↑	GSV =	85,4	DRV ↓	MCS ↑	MU ≈	GSV =	88,4
9-10	DRV ↓	MCS ↑	MU ↑	GSV =	79,8	DRV ↑	MCS ≈	MU ↓	GSV =	87,7

Anm.: Tabelle 19 zeigt, ausgehend von den Initial-Werten in Trial 1, die Veränderungen der Modulationsparameter über die Trials mit den zugehörigen, dosimetrisch gemessenen Gamma-Erfolgsraten. Veränderungen gegen den tendenziellen Verlauf sind hervorgehoben.

¹PRO Trial 8 ECL: komplette SNC-Datei defekt, HNO Trial 4 PIN und Trials 6 PIN: Datei von Nutzstrahl Nr. 1 defekt, HNO Trial 10 PIN: Datei von Nutzstrahl Nr. 3 defekt.

In der Prostata-Bestrahlungsreihe ist in den ersten vier Trials die Übereinstimmung von geplanten und gemessenen Dosiswerten in den mit Pinnacle³® optimierten Plänen besser. (siehe Abbildung 24). In diesen vier Trials weisen die Pinnacle³®-Pläne eine niedrige Modulation mittels Kollimator auf (siehe Abbildung 25). Der AAV-Wert ist in diesen Trials deutlich erhöht, das heißt der Kollimator ist hier im Vergleich zu den anderen Trials der Bestrahlungsreihe weit geöffnet (siehe Abbildung 26). Der Eclipse[®]-Algorithmus plante in den ersten vier Trials mit gewohnt hoher Blattsequenzvariabilität, einer nur leicht höheren Öffnungsvariabilität und wesentlich mehr Monitoreinheiten. Er erzielte dadurch aber eine schlechtere Übereinstimmung als der Pinnacle³®-Algorithmus.

Ab Trial fünf der Prostata-Bestrahlungsreihe ist die Kollimator-Öffnungsvariabilität in den Pinnacle³®-Plänen dann wieder kleiner, als in den mit Eclipse[®] optimierten Plänen. Die Gamma-Erfolgsraten fallen bei zu Eclipse[®]-Plan ähnlichen Monitoreinheiten und gleicher Gantry-Geschwindigkeit ab, sobald Pinnacle³® mit Kollimator- und Dosisraten-Modulation ein bestimmtes Limit überschreitet. Dieses Limit liegt für den MCS-Wert bei $\sim 0,449$ und für den DRV-Wert bei $\sim 0,963$ (siehe Abbildung 25 und Abbildung 27). Bei genauerer Betrachtung des MCS taucht der Abfall der Erfolgsrate ab einem AAV-Wert von $\sim 0,61$ bzw. einem LSV-Wert von $\sim 0,725$ auf (siehe Abbildung 26).

Niedrigster Wert der Erfolgsrate (91,9%) liegt in der Prostata-Bestrahlungsreihe bei Pinnacle³®-Plan 7. In diesem Trial wurde die Dosisvariabilität eingeschränkt und die Gantry wieder beschleunigt. Bei Pinnacle³®-Plänen ist der Kollimator weiter geöffnet (AAV größer) und die Blattsequenz-Variabilität ist erhöht (LSV kleiner) (siehe Abbildung 26 und Abbildung 31).

In der HNO-Bestrahlungsreihe nimmt die Gamma-Erfolgsrate von Eclipse[®] Plänen beim Einfügen neuer Nutzstrahlen zu [88,3 %; 89,6 %; 91,9 %] und erreicht bei Trial 3 ihr Maximum. Die Erfolgsrate in den mit Pinnacle³® optimierten Plänen nimmt beim Einfügen der Nutzstrahlen ab [97,9 %; 91,9 %; 88,5 %] (siehe Tabelle 19 und Abbildung 29).

In allen HNO-Trials in denen drei Nutzstrahlen benutzt werden, weisen die mit Eclipse[®] optimierten Pläne höhere Gamma-Erfolgsraten auf.

Mit der Gewichtung in Trial 10 nehmen die GPR in beiden Bestrahlungsreihen ab. Der enorm hohe Abfall im Pinnacle³®-Plan der HNO-Bestrahlungsreihe ist dadurch zu erklären, dass die Werte von Nutzstrahl 3 aufgrund eines Dateifehlers nicht eruiert werden konnten und der Mittelwert über die verbleibenden 2 Nutzstrahlenwerte kleiner ist, da Nutzstrahl 3 in der HNO-Bestrahlungsreihe konstant die höchsten Erfolgsraten aufwies (siehe Abbildung 29).

5.3.Diskussion: Ergebnisse der statistischen Auswertung:

Prostata-Bestrahlungsreihe:

In der Prostata-Bestrahlungsreihe planen beide Algorithmen bei steigender Trial-Nummer mit mehr Monitoreinheiten (MU) (siehe Tabelle 7).

Mit steigender Trial-Nummer nimmt in der Prostata-Bestrahlungsreihe die Dosismodulation mittels Kollimator zu. Bei den mit Eclipse® geplanten Plänen ist der Zusammenhang von höherer Kollimator-Modulation mit steigender Trial-Nummer stärker und signifikanter. Die Korrelation hängt dabei bei den mit Eclipse® geplanten Plänen wesentlich stärker von der Öffnungsbereich- als von der Blattsequenz-Variabilität ab. Bei mit Pinnacle³® geplanten Plänen sind sowohl Öffnungsbereich- als auch Blattsequenz-Variabilität für die Korrelation verantwortlich, wobei die Blattsequenzvariabilität eine größere Rolle spielt (siehe Tabelle 7).

In der Prostata-Bestrahlungsreihe moduliert der Pinnacle³®-Algorithmus mit steigender Trial-Nummer vermehrt auch über die Dosisrate. Der Eclipse®-Algorithmus macht dies nicht (siehe Tabelle 7).

In der Prostata-Bestrahlungsreihe sinkt die Erfolgsrate bei den mit Pinnacle³® optimierten Plänen mit steigender Trial-Nummer. Bei den mit Eclipse® optimierten Plänen ist diese Korrelation jedoch nicht gegeben. (siehe Tabelle 8).

Die Modulationskomplexitätswert-Versionen weisen in der Prostata-Bestrahlungsreihe einen positive Zusammenhang auf (siehe Tabelle 9).

Aus Tabelle 10 kann abgeleitet werden, dass die Modulation über den Kollimator in der Prostata-Bestrahlungsreihe eine stark-negative Korrelation zu den geplanten Monitoreinheiten aufweist. In Pinnacle³®-Plänen besteht diese Korrelation aufgrund Blattsequenz- und Öffnungsbereich-Variabilität, in Eclipse®-Plänen nur aufgrund der Öffnungsbereichvariabilität (AAV).

In der Prostata-Bestrahlungsreihe besteht zudem ein stark-negativer Zusammenhang zwischen Dosisratenvariabilität und Monitoreinheiten bei den Plänen, welche mit Pinnacle³® optimiert worden sind (siehe Tabelle 10).

Insgesamt zeigen nur zwei Ergebnisse für die Γ -Kriterien [2%, 1mm] und [1%, 1mm] in Tabelle 11 überhaupt Signifikanz ($p < 0,05$). Für Tabelle 11 und Tabelle 12 werden daher nur die Ergebnisse für Γ -Kriterien [3%, 2mm] und [2%, 2mm] besprochen.

Bei der mit Pinnacle³® optimierten Prostata-Bestrahlungsreihe stimmt die applizierte Dosis besser mit der geplanten Dosis überein, wenn wenige Monitoreinheiten geplant werden. Ebenso ist die Übereinstimmung größer, wenn wenig Dosismodulation durch den Multilamellenkollimator (MLC) oder über die Dosisrate erfolgt (siehe Tabelle 11).

Bei der mit Eclipse® optimierten Prostata-Bestrahlungsreihe, steht die Gamma-Erfolgsrate nur mit einem einzigen Modulationsparameter in Zusammenhang. Die Übereinstimmung von geplanter und abgestrahlter Dosis wird besser, wenn weniger über die Dosisrate moduliert wird (siehe Tabelle 12).

HNO-Bestrahlungsreihe

Die Modulationskomplexitätswert-Versionen weisen in der HNO-Bestrahlungsreihe einen starken positive Zusammenhang auf (siehe Tabelle 13).

In der HNO-Bestrahlungsreihe korreliert kein Modulationsparameter mit der Trial-Nummer (siehe Tabelle 14).

Bei der mit Pinnacle³® optimierten HNO-Bestrahlungsreihe nimmt die Übereinstimmung mit steigender Trial-Nummer ab. Bei den Eclipse® Plänen ist nur ein Zusammenhang zwischen dem Trial-Nummernsatz 3-10 und den Gamma-Erfolgsraten [[3%, 2mm] gegeben (siehe Tabelle 15).

In der HNO-Bestrahlungsreihe korrelieren AAV- und MCS-Werte stark-positiv und die Modulation mittels Dosisrate wird bei zunehmenden Monitoreinheiten geringer (siehe Tabelle 16).

In der mit Pinnacle³® optimierten HNO-Bestrahlungsreihe kommt es von Trial 3 bis 10 bei steigender Blattsequenz-Variabilität zu einer Senkung der Erfolgsrate. (siehe Tabelle 17).

In den mit Eclipse® optimierten Plänen der HNO-Bestrahlungsreihe (Trial eins bis zehn) sinkt die Gamma-Erfolgsrate, wenn mehr mit dem Kollimator moduliert wird und die Öffnungsreich-Variabilität steigt (siehe Tabelle 18).

Sowohl für die Prostata- als auch die HNO-Bestrahlungsreihe gilt: Bei mit Pinnacle³® optimierten Pläne gibt es eine signifikante ($p < 0,05$) stark-negative Korrelation ($-0.939 \leq \rho \leq -0.6969$) zwischen Trial-Nummern und Gamma-Erfolgsraten mit den Kriterien [3%, 2mm], [2%, 2mm] und [2%, 1mm] (Tabelle 8 und Tabelle 14). Dies bedeutet die Anforderungen nehmen mit der Trial-Nummer zu und der Algorithmus hat es mit zunehmender Trial-Nummer schwerer die Dosisvorgaben umzusetzen.

In der Prostata-Bestrahlungsreihe sowie auch in der HNO-Bestrahlungsreihe weisen die beiden Versionen des Modulationskomplexitätswerts einen positiven Zusammenhang zueinander auf (siehe Tabelle 9 und Tabelle 13). Für alle Pläne der Prostata-Reihe wurden beide MCS-Werte berechnet und deren Verteilungsmuster und Korrelationen ausgewertet. Aufgrund der besser korrelierenden Gamma-Erfolgsraten (siehe Tabelle 11) und der MCS-Verteilung (siehe Abbildung 25) in der Bestrahlungsreihe wurde entschieden den MCS Version 1 weiter zu verwenden.

6. Schlussfolgerung

Durch sinkende Gamma-Erfolgsraten (GPR) und erhöhte Modulation mit steigender Trial-Nummer konnte gezeigt werden, dass die in dieser Arbeit erstellten Trials steigende Anforderungsstufen an die beiden Algorithmen darstellen.

Der übernommene und in die Programme dynatreatQA[®] und PlanCheck[®] implementierte Dosismodulationsparameter Modulationskomplexitätswert (MCS) kann verwendet werden, um die vom Kollimator durchgeführten Bewegungen zu beschreiben. Eine Aufteilung in Öffnungsbereichs-Variabilitätswert (AAV) und Blattsequenz-Variabilitätswert (LSV) ist jedoch sinnvoll, um so detaillierter und unabhängig von den applizierten Monitoreinheiten die geplanten Modulationsmaßnahmen untersuchen zu können.

Die implementierten Dosismodulationsparameterwerte Dosisratenvariabilitätswert (DRV) und Gantrygeschwindigkeits-Variabilitätswert (GSV) sind ebenfalls zur Beschreibung der Variabilität von Dosisrate und Gantrygeschwindigkeit geeignet.

Es konnte gezeigt werden, dass sich die Dosismodulationsparameter in einem weiten Bereich der Modulation stark verändern und die beiden Algorithmen unterschiedliche Pläne, hinsichtlich verwendeter Modulationsarten, hervorbringen. Eine Beschreibung des Modulationsgrades mit nur einem einzigen Dosismodulationsparameter war nicht möglich. Besonders bei komplexeren Planungssituationen ist eine Korrelation zu einzelnen Parametern dieser Arbeit nur mehr bedingt gegeben, da von den Optimierungsalgorithmen verschiedene Modulationsarten kombiniert angewandt werden. Diese Erkenntnis deckt sich mit voran gegangenen Publikationen von Dhanabalan *et al.* [49] und Park *et al.* [50], [51] und [52].

Obwohl große Unterschiede in Bezug auf angewandte Dosismodulationsarten zwischen den Programmen festgestellt wurden, wurden mechanische Grenzen der verwendeten Geräte in keinem der Pläne erreicht. Fehlplanungen seitens der Programme, welche zu deutlich reduzierten Erfolgsraten führen, traten nicht auf.

Nach Untersuchung der optimierten Pläne über die Dosismodulationsparameter, können folgende Rückschlüsse gezogen werden:

- Der Pinnacle³[®]-Algorithmus moduliert vermehrt über die Dosisrate, während der Eclipse[®]-Algorithmus wesentlich verhaltener mit Dosisratenänderungen umgeht.

- Zudem variiert Pinnacle³® den Kollimator-Öffnungsbereich über die Bestrahlung hinweg stärker, weist dafür aber eine geringere Blattsequenz-Variabilität auf bzw. hält die Form der Kollimator-Öffnung konstanter als es der Eclipse®-Algorithmus tut.
- Die geplanten Gantrygeschwindigkeiten der Pläne waren konstant hoch, da beide Algorithmen versuchen die Gantry möglichst schnell auf die maximal zulässige Geschwindigkeit zu beschleunigen und diese Geschwindigkeit dann bis zum letzten Kontrollpunkt beizubehalten. Bei steigenden Anforderungen hält der Eclipse®-Algorithmus die Gantrygeschwindigkeit konstanter auf Maximalgeschwindigkeit als der Pinnacle³®-Algorithmus.

Aufgrund der dosimetrischen Auswertung können folgende Anwendungsempfehlungen für die Programme gegeben werden:

- Bei nur einem Nutzstrahl und wenigen Dosisbeschränkungen kann eine Planung mit Pinnacle³® zu einer besseren Übereinstimmung, zwischen geplanter und tatsächlich applizierter, Dosis führen. Vor dem Abstrahlen sollte jedoch untersucht werden, ob DRV und AAV-Wert nicht kleiner, als die in dieser Arbeit ermittelten Grenzen sind. Ein Unterschreiten der Grenzwerte würde bedeuten, dass der Pinnacle³®-Algorithmus im Zuge der Bestrahlung übertrieben stark den Kollimator-Öffnungsbereich anpasst und übermäßig viele Monitoreinheiten appliziert.
- Für komplexere Bestrahlungssituation mit schwer zu erreichenden Dosislimitierungen stellt Eclipse® die bessere Alternative der beiden Programme dar, da die Übereinstimmung in den betrachteten Trials in beiden Bestrahlungssituationen konstant besser war (siehe auch [53]).
- Auch bei der Verwendung von mehreren Nutzstrahlen ist das Eclipse®-Programm dem Pinnacle³®-Programm vorzuziehen, da mit weniger geplanten Monitoreinheiten bessere Übereinstimmungen erzielt wurden.

Da die gewonnen Erkenntnisse nur auf einer geringen Anzahl an untersuchten Plänen beruhen, ist eine umfassendere Untersuchung, über ein weiteres Kollektiv an Plänen nötig, um die Aussagen dieser Arbeit zu bestätigen. Zudem sollte untersucht werden, welchen Einfluss das Nichtverwenden der Eclipse®-NTO-Programmfunktionalität und der Verzicht von PTV-Ringen in der Planung mit Pinnacle³® auf die Ergebnisse dieser Arbeit hat.

7. Verzeichnisse

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ArcCHECK® Messphantom Kollimator des Typs Millennium 120.	30
Abbildung 2: Strahlenexposition der österreichischen Bevölkerung in den Jahren 2013 und 2014 (Effektive Dosis pro Einwohner und Jahr) nach [30].	33
Abbildung 3: Gesamthäufigkeit und relativer Anteil der diagnostischen Röntgenverfahren pro 1000 Einwohner für verschiedene Länder in Europa nach [31].	34
Abbildung 4: 6 Schritte der Bestrahlungsplanung nach Rolf Sauer [2].	39
Abbildung 5: Der dynamische SmartArc®-Optimierungsprozess nach Karl Bzdusek [38].	42
Abbildung 6: Der RapidArc®-Optimierungsalgorithmus nach [40].	45
Abbildung 7: Implementierte GSV-Testfunktion.	55
Abbildung 8: Original-Implementierung der GSV-Funktion im Programm dynatreatQA®.	57
Abbildung 9: Implementierung der AAV-Berechnung im Programm dynatreatQA®.	58
Abbildung 10: Steuerungskonsole und Überwachungsbildschirme der verwendeten Bestrahlungseinheit.	59
Abbildung 11: Messaufbau mit Linac® iX und Messphantom ArcCHECK®.	59
Abbildung 12: Mit dynatreatQA® ermittelte Modulationskomplexitätswerte der Prostata-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der MCS-Verteilung.	64
Abbildung 13: Mit dynatreatQA® ermittelte Plan-Modulationskomplexitätswerte der HNO-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der MCS-Verteilung aller Nutzstrahlen.	64
Abbildung 14: Mit dynatreatQA® ermittelte Öffnungsbereich-Variabilitätsmittelwerte der Prostata- Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der AAV-Verteilung.	65
Abbildung 15: Mit dynatreatQA® ermittelte Plan-Öffnungsbereich-Variabilitätsmittelwerte der HNO- Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der AAV-Verteilung aller Nutzstrahlen.	65
Abbildung 16: Mit dynatreatQA® ermittelte Blattsequenz-Variabilitätsmittelwerte der Prostata-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der LSV-Verteilung.	66
Abbildung 17: Mit dynatreatQA® ermittelte Plan-Blattsequenz-Variabilitätsmittelwerte der HNO- Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der LSV-Verteilung aller Nutzstrahlen.	66
Abbildung 18: Mit dynatreatQA® ermittelte Dosisratenvariabilitätswerte der Prostata-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der DRV-Verteilung.	67

Abbildung 19: Mit dynatreatQA® berechnete Mittelwerte der Dosisratenvariabilität der HNO-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der DRV-Verteilung aller Nutzstrahlen.....	67
Abbildung 20: Mit dynatreatQA® ermittelte Gantrygeschwindigkeits-Variabilitätswerte der Prostata-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der GSV-Verteilung.	68
Abbildung 21: Mit dynatreatQA® ermittelte Gantrygeschwindigkeits-Variabilitätswerte der HNO-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der GSV-Verteilung aller Nutzstrahlen.	68
Abbildung 22: Mit dynatreatQA® ermittelte Monitoreinheiten-Werte der Prostata-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der MU-Verteilung.	69
Abbildung 23: Mit dynatreatQA® berechnete Monitoreinheiten-Mittelwerte der HNO-Trials und zugehörige Boxplots zur Darstellung der MU-Verteilung aller Nutzstrahlen.....	69
Abbildung 24: Gamma-Erfolgsraten (GPR) der Prostata-Trials von den beiden Programmen Pinnacle ³ ® und Eclipse® mit zugehörigen Boxplots.	70
Abbildung 25: Zusammenhang zwischen ausgewählten Modulationskomplexitätswerten (MCS) und Gamma-Erfolgsraten in der Prostata-Bestrahlungsreihe.....	71
Abbildung 26: Zusammenhang zwischen Blattsequenz-Variabilitätswerten (LSV) bzw. Öffnungsbereich-Variabilitätswerten (AAV) und Gamma-Erfolgsraten [3%, 2mm] der Prostata-Trials.	71
Abbildung 27: Zusammenhang zwischen Dosisvariabilitätswerten (DRV) und Gamma-Erfolgsraten in der Prostata-Bestrahlungsreihe.	72
Abbildung 28: Zusammenhang zwischen Monitoreinheiten (MU) und Erfolgsraten in der Prostata-Bestrahlungsreihe.....	72
Abbildung 29: Mittelwerte der Gamma-Erfolgsraten (GPR) der HNO-Trials von den beiden Programmen Pinnacle ³ ® und Eclipse® mit zugehörigen Boxplots.....	73
Abbildung 30: Zusammenhang zwischen ausgewählten Modulationskomplexitätswerten (MCS) und Gamma-Erfolgsraten in der HNO-Bestrahlungsreihe.....	74
Abbildung 31: Zusammenhang zwischen Blattsequenz-Variabilitätswerten (LSV) bzw. Öffnungsbereich-Variabilitätswerten (AAV) und Gamma-Erfolgsraten [3%, 2mm] in der HNO-Bestrahlungsreihe.....	74
Abbildung 32: Zusammenhang zwischen Plan-Dosisvariabilitätswerten (DRV) und Gamma-Erfolgsraten in der HNO-Bestrahlungsreihe.....	75
Abbildung 33: Zusammenhang zwischen Plan-Monitoreinheiten (MU) und Gamma-Erfolgsraten in der HNO-Bestrahlungsreihe.....	75
Abbildung 34: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen den MCS-Versionen der mit Eclipse® optimierten Prostata-Bestrahlungsreihe.....	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dosis-Volumen-Beschränkungen der Prostata-Bestrahlungsplanreihe.	51
Tabelle 2: Dosis-Volumen-Beschränkungen der HNO-Bestrahlungsplanreihe.	51
Tabelle 3: Nach Formel berechnete und mit der Funktion „TestGSVFunction“ ermittelte GSV-Werte.	56
Tabelle 4: Vergleich der Kollimator-Öffnung in Kontrollpunkt 1, 60, 120 und 180 zwischen Trial 1 und 10 der mit Pinnacle ^{3®} optimierten Prostata-Bestrahlungsreihe.	57
Tabelle 5: Signifikanzdefinitionen mit Sternsymbolik nach [48] und verwendete Korrelationsbezeichnungen.....	63
Tabelle 6: Berechnete statistische Testgrößen und p-Werte der Werte-Reihen.....	63
Tabelle 7: Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen Modulationsparametern und den Prostata-Trial-Nummern.	77
Tabelle 8: Korrelationskoeffizienten zwischen Gamma-Erfolgsraten und Prostata-Trial-Nummern. ..	77
Tabelle 9: Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen MCS-Versionen der	78
Tabelle 10: Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen Modulationsparametern der	79
Tabelle 11: Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen Modulationsparametern der	80
Tabelle 12: Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen Modulationsparametern der	80
Tabelle 13: Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen MCS-Versionen der HNO- Bestrahlungsreihe.....	81
Tabelle 14: Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen Modulationsparametern und den HNO-Trial-Nummern.	81
Tabelle 15: Korrelationskoeffizienten zwischen Gamma-Erfolgsraten und HNO-Trial-Nummern.	82
Tabelle 16: Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen Modulationsparametern der HNO- Bestrahlungsreihe.....	83
Tabelle 17: Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen Modulationsparametern der HNO- Bestrahlungsreihe (Pinnacle ^{3®}) und den Gamma-Erfolgsraten.	84
Tabelle 18: Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen Modulationsparametern der HNO- Bestrahlungsreihe (Eclipse [®]) und den Gamma-Erfolgsraten.	85
Tabelle 19: Verhalten verschiedener Modulationsparameter über die Trials.	88

Literaturverzeichnis

- [1] T. Herrmann, M. Baumann und W. Dörr, Klinische Strahlenbiologie kurz und bündig, 4. Auflage, Urban & Fischer Verlag - Elsevier GmbH, 2006 .
- [2] R. Sauer, Strahlentherapie und Onkologie, 5. Auflage, Urban & Fischer - Elsevier GmbH, 2009.
- [3] ROKIS (Radio-Onkologie Klinik-Informationen-System), „Jahresbericht LKH-Univ.Klinikum Graz - Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie,“ Dezember 2016.
- [4] H. Krieger, Strahlungsmessung und Dosimetrie, 2. Auflage, Springer Spektrum, 2012.
- [5] ICRU, „ICRU Report 85 - Fundamental Quantities and Units for ionizing radiation (revised),“ Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, 2011.
- [6] H. Krieger, Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes, 3. Auflage, Springer-Verlag, 2009 .
- [7] Bundesministerium, „Verordnung über Maßnahmen zum Schutz von Personen vor Schäden durch Anwendung ionisierender Strahlung im Bereich der Medizin (Medizinische Strahlenschutzverordnung – MedStrSchV)- StF: BGBl. II Nr. 409/2004,“ Rechtsinformationssystem der Republik Österreich, Änderung BGBl. II Nr. 197/2010 - Fassung vom 18.05.2016.
- [8] J. Roth, Strahlenschutz in der Medizin - Praktische Anwendung zum Strahlenschutz in Röntgendiagnostik, Nuklearmedizin und Strahlentherapie, Bern: Verlag Hans Huber/ Hogrefe AG, 2008.
- [9] J. Freyschmidt, Handbuch diagnostische Radiologie: Strahlenphysik, Strahlenbiologie, Strahlenschutz, Berlin-Heidelberg: Springer Verlag, 2001.
- [10] ICRU, „ICRU Report 50 - Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy,“ Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, Oxford, 1993.
- [11] ICRU, „ICRU Report 62 - Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy,“ Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, Oxford, 2001.
- [12] ICRU, „ICRU Report 71 - Prescribing, Recording, and Reporting Electron Beam Therapy,“ Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, Oxford, 2004.
- [13] ICRU, „ICRU Report 83 - Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy,“ Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, Oxford, 2010.

-
- [14] Deutsches Institut für Normung, „DIN 6814-8: Begriffe in der radiologischen Technik - Teil 8: Strahlentherapie,“ Dezember 2000.
- [15] M. Reiser, F.-P. Kuhn und J. Debus, Radiologie, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, 2011 .
- [16] P. Mayles, A. Nahum und J. C. Rosenwald, Handbook of Radiotherapy Physics, New York - London: Taylor & Francis Group, 2007.
- [17] E. Richter und T. Feyerabend, Grundlagen der Strahlentherapie, 2. Auflage, Springer Verlag, 2002.
- [18] W. Böcker, H. Denk, P. U. Heitz und H. Moch, Pathologie, 4. Auflage, München - Jena: Urban & Fischer, 2008.
- [19] H. Krieger, Strahlenquellen für Technik und Medizin, Vieweg & Teubner Verlag, 2005.
- [20] L. B. Harrison, M. Chadha, R. J. Hill und K. Hu, „Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes,“ *The Oncologist*, 7(6), pp. 492-508, 2002.
- [21] M. Wannemacher, Strahlentherapie, 2. Auflage, Springer Verlag, 2013.
- [22] E. J. Hall, J. Amato und J. Giaccia, Radiobiology for the Radiologist, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- [23] G. Masoud, „HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy,“ *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5(5), p. 378–389, September 2015.
- [24] H. P. Beck-Bornholdt und H. H. Dubben, „Proliferationsrate und Strahlenempfindlichkeit. Der Irrtum von Bergoniè und Tribondeau,“ *Strahlentherapie und Onkologie*, 173(6), pp. 335-337, 1997.
- [25] M. Joiner und A. Van der Kogel, Basic Clinical Radiobiology, 4. Edition, London: Hodder Arnold, 2009 .
- [26] T. Pawlik und K. Keyomarsi, „Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy,“ *International Journal of Radiation Oncology*, 59(4), pp. 928-42, July 2004.
- [27] D. J. Brenner, „Point: The linear-quadratic model is an appropriate methodology,“ *Seminars in Radiation Oncology*, 18(4), pp. 234-239, October 2008.
- [28] T. Herman, E. Schnell, J. Young, K. Hildebrand, Ö. Algan, E. Syzek, T. Herman und S. Ahmad, „Dosimetric comparison between IMRT delivery modes: Step-and-shoot, sliding window, and volumetric modulated arc therapy — for whole pelvis radiation therapy of intermediate-to-high risk prostate adenocarcinoma,“ *Journal of Medical Physics*, 38(4), p. 165–172, October-December 2013.

-
- [29] M. H. Seegenschmiedt, R. Mücke und M. O., „S2e Leitlinie - Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen - Version 1.0,“ Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), 2013.
- [30] B. f. G. (BMG), „Radioaktivität und Strahlung in Österreich 2013 und 2014 - Daten und Bewertung,“ Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Wien, März 2016.
- [31] European Commission-Unit D3-Radiation Protection, „Radiation Protection N°180 - Medical Radiation Exposure of the European Population,“ Office of the European Union, Luxembourg, 2014.
- [32] M. O. Baerlocher und M. R. Asch, „The Future Interventional Radiologist: Clinician,“ *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 15, p. 1385–1390, December 2004.
- [33] J. C. Hellinger und N. Mendelson, „Fostering a spirit of innovation,“ *Applied Radiology*, 44(1), pp. 34-35, January 2015.
- [34] Bundesministerium, „Verordnung über allgemeine Maßnahmen zum Schutz von Personen vor Schäden durch ionisierende Strahlung (Allgemeine Strahlenschutzverordnung - AllgStrSchV),“ Rechtsinformationssystem der Republik Österreich, Änderung BGBl. II Nr. 22/2015 [CELEX-Nr.: 32011L0070].
- [35] S. M. Bentzen, L. S. Constine, J. O. Deasy, A. Eisbruch, A. Jackson, L. B. Marks, R. K. Haken und E. D. Yorke, „Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): AN INTRODUCTION TO THE SCIENTIFIC ISSUES,“ *International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics (IJROBP)*, 76(3), 2010.
- [36] H. Zhen, B. Nelms und W. A. Tome, „Moving from gamma passing rates to patient DVH-based QA metrics in pretreatment dose QA,“ *Medical Physics*, 38(10), Bd. 10, Nr. 5477-89, pp. 5477-89, September 2011.
- [37] Philips Radiation Oncology Systems, „Presentation: Introducing Pinnacle³ v9 with SmartArc“.
- [38] K. Bzdusek und D. Robinson, „SmartArc - Background and algorithmic implementation of an efficient approach to volumetric arc therapy planning,“ Philips Healthcare, Fitchburg - Wisconsin - USA, 2009.
- [39] E. Vanetti, G. Nicolini, J. Nord, J. Peltola, A. Clivio, A. Fogliata und L. Cozzi, „On the role of the optimization algorithm of RapidArc volumetric modulated arc therapy on plan quality and efficiency,“ *Medical Physics*, 38(11), pp. 5844-56, November 2011.
- [40] Varian-Medical-Systems, „RapidArc Optimization Algorithm - Progressive Resolution Optimizer (PRO),“ *Physics Teachers EMEA*, September 2012.
- [41] A. L. McNiven, M. B. Sharpe und T. G. Purdie, „A new metric for assessing IMRT modulation complexity and plan deliverability,“ *Medical Physics*, 37(2), pp. 505-15, February 2010.
-

-
- [42] L. Masi, R. Doro, V. Favuzza, S. Cipressi and L. Livi, "Impact of plan parameters on the dosimetric accuracy of volumetric modulated arc therapy," *Medical Physics*, 40(7), July 2013.
- [43] Sun-Nuclear-Corporation, „Brochure: ArcCHECK® & 3DVH® - The Ultimate 4D Patient QA Solution,“ Sun Nuclear Corporation, 2016.
- [44] M. Hussein, P. Rowshanfarzad, M. A. Ebert, A. Nisbet und C. Clark, „A comparison of the gamma index analysis in various commercial IMRT/VMAT QA systems,“ *Radiotherapy and Oncology*, 109, p. 370–376, October 2013.
- [45] D. a. Low, W. B. Harms, S. Mutic und J. A. Purdy, „A technique for the quantitative evaluation of dose distributions,“ *Medical Physics*, 25(5), pp. 656-661, May 1998.
- [46] J. Winiecki, T. Morgas und K. Majewska, „The gamma evaluation method as a routine QA procedure of IMRT,“ *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 14(5), pp. 162-168, September–October 2009.
- [47] S. S. Shapiro und M. B. Wilk, „An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples),“ *Biometrika*, 52(3-4), pp. 591-611, December 1965.
- [48] L. Sachs und J. Hedderich, *Angewandte Statistik - Methodensammlung mit R*, Auflage 13, Berlin - Heidelberg - New York: Springer Verlag, 2009.
- [49] P. J. Dhanabalan Rajasekaran, „A study on the correlation between plan complexity and gamma index analysis in patient specific quality assurance of volumetric modulated arc therapy,“ *Reports of practical oncology and radiotherapy*, 20(1), Bd. 20, Nr. 57-65, pp. 57-65, September 2014.
- [50] J. Park, S. Park, H. Kim und J. Carlson, „Modulation indices for volumetric modulated arc therapy,“ *Physics in Medicine and Biology*, 59(23), pp. 7315-7340, November 2014.
- [51] J. Park, S. Park und H. Kim, „Modulation index for VMAT considering both mechanical and dose calculation uncertainties,“ *Physics in Medicine and Biology*, 60(18), pp. 7101-7125, September 2015.
- [52] J. Park, H.-G. Wu, J. Kim, J. Carlson und K. Kim, „The effect of MLC speed and acceleration on the plan delivery accuracy of VMAT,“ *The British Journal of Radiology*, 88(1049), March 2015.
- [53] X. J. J. P. J. X. Jiazhou W., „Are simple IMRT beams more robust against MLC error? Exploring the impact of MLC errors on planar quality assurance and plan quality for different,“ *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 17(3), p. 147–157, May 2016.

8. Anhang

A. Quantec Tabellen

B. Matlab® Code

A. Quantec Tabellen

Use of NTCP models in the clinic • L. B. MARRAS et al.

S15

Table 1. QUANTEC Summary: Approximate Dose/Volume/Outcome Data for Several Organs Following Conventional Fractionation (Unless Otherwise Noted)*

Organ	Volume segmented	Irradiation type (partial organ unless otherwise stated) [†]	Endpoint	Dose (Gy), or dose/volume parameters [†]	Rate (%)	Notes on dose/volume parameters
Brain	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic necrosis	Dmax <60	<3	Data at 72 and 90 Gy, extrapolated from BED models
	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic necrosis	Dmax = 72	5	
	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic necrosis	Dmax = 90	10	
Whole organ	SRS (single fraction)	Symptomatic necrosis	V12 <5–10 cc	<20	Rapid rise when V12 > 5–10 cc	
Brain stem	Whole organ	Whole organ	Permanent cranial neuropathy or necrosis	Dmax <54	<5	
	Whole organ	3D-CRT	Permanent cranial neuropathy or necrosis	D1–10 cc [‡] ≤ 59	<5	
Whole organ	3D-CRT	Permanent cranial neuropathy or necrosis	Dmax <64	<5	Point dose <<1 cc	
Whole organ	SRS (single fraction)	Permanent cranial neuropathy or necrosis	Dmax <12.5	<5	For patients with acoustic tumors	
Optic nerve / chiasm	Whole organ	3D-CRT	Optic neuropathy	Dmax <55	<3	Given the small size, 3D-CRT is often whole organ ^{††}
	Whole organ	3D-CRT	Optic neuropathy	Dmax 55–60	3–7	
	Whole organ	3D-CRT	Optic neuropathy	Dmax >60	>7–20	
Whole organ	SRS (single fraction)	Optic neuropathy	Dmax <12	<10		
Spinal cord	Partial organ	3D-CRT	Myelopathy	Dmax = 50	0.2	Including full cord cross-section
	Partial organ	3D-CRT	Myelopathy	Dmax = 60	6	
	Partial organ	3D-CRT	Myelopathy	Dmax = 69	50	
Partial organ	SRS (single fraction)	Myelopathy	Dmax = 13	1	Partial cord cross-section irradiated 3 fractions, partial cord cross-section irradiated	
Partial organ	SRS (hypofraction)	Myelopathy	Dmax = 20	1		
Cochlea	Whole organ	3D-CRT	Sensory neural hearing loss	Mean dose ≤ 45	<20	Mean dose to cochlear, hearing at 4 kHz
	Whole organ	SRS (single fraction)	Sensory neural hearing loss	Prescription dose ≤ 14	<25	Serviceable hearing
Parotid	Bilateral whole parotid glands	3D-CRT	Long term parotid salivary function reduced to <25% of pre-RT level	Mean dose <25	<20	For combined parotid glands [‡]
	Unilateral whole parotid gland	3D-CRT	Long term parotid salivary function reduced to <25% of pre-RT level	Mean dose <20	<20	For single parotid gland. At least one parotid gland spared to <20 Gy [‡]

(Continued)

Table 1. QUANTEC Summary: Approximate Dose/Volume/Outcome Data for Several Organs Following Conventional Fractionation (Unless Otherwise Noted)* (Continued)

Organ	Volume segmented	Irradiation type (partial organ unless otherwise stated)†	Endpoint	Dose (Gy), or dose/volume parameters†	Rate (%)	Notes on dose/volume parameters
	Bilateral whole parotid glands	3D-CRT	Long term parotid salivary function reduced to <25% of pre-RT level	Mean dose <39	<50	For combined parotid glands (per Fig. 3 in paper)‡
Pharynx	Pharyngeal constrictors	Whole organ	Symptomatic dysphagia and aspiration	Mean dose <50	<20	Based on Section B4 in paper
Larynx	Whole organ	3D-CRT	Vocal dysfunction	Dmax <66	<20	With chemotherapy, based on single study (see Section A.4.2 in paper)
	Whole organ	3D-CRT	Aspiration	Mean dose <50	<30	With chemotherapy, based on single study (see Fig. 1 in paper)
	Whole organ	3D-CRT	Edema	Mean dose <44	<20	Without chemotherapy, based on single study in patients without larynx cancer**
	Whole organ	3D-CRT	Edema	V50 <27%	<20	
Lung	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic pneumonitis	V20 ≤ 30%	<20	For combined lung. Gradual dose response
	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic pneumonitis	Mean dose = 7	5	Excludes purposeful whole lung irradiation
	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic pneumonitis	Mean dose = 13	10	
	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic pneumonitis	Mean dose = 20	20	
	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic pneumonitis	Mean dose = 24	30	
	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic pneumonitis	Mean dose = 27	40	
Esophagus	Whole organ	3D-CRT	Grade ≥3 acute esophagitis	Mean dose <34	5-20	Based on RTOG and several studies
	Whole organ	3D-CRT	Grade ≥2 acute esophagitis	V35 <50%	<20	A variety of alternate threshold doses have been implicated.
	Whole organ	3D-CRT	Grade ≥2 acute esophagitis	V50 <40%	<20	Appears to be a dose/volume response
	Whole organ	3D-CRT	Grade ≥2 acute esophagitis	V70 <20%	<20	
Heart	Pericardium	3D-CRT	Pericarditis	Mean dose <26	<15	Based on single study
	Pericardium	3D-CRT	Pericarditis	V30 <46%	<15	
	Whole organ	3D-CRT	Long-term cardiac mortality	V25 <10%	<1	Overly safe risk estimate based on model predictions

(Continued)

Table 1. QUANTEC Summary: Approximate Dose/Volume/Outcome Data for Several Organs Following Conventional Fractionation (Unless Otherwise Noted)* (Continued)

Organ	Volume segmented	Irradiation type (partial organ unless otherwise stated) [†]	Endpoint	Dose (Gy), or dose/volume parameters [‡]	Rate (%)	Notes on dose/volume parameters
Liver	Whole liver – GTV	3D-CRT or Whole organ	Classic RILD ^{††}	Mean dose <30–32	<5	Excluding patients with pre-existing liver disease or hepatocellular carcinoma, as tolerance doses are lower in these patients
	Whole liver – GTV	3D-CRT	Classic RILD	Mean dose <42	<50	
	Whole liver – GTV	3D-CRT or Whole organ	Classic RILD	Mean dose <28	<5	In patients with Child-Pugh A pre-existing liver disease or hepatocellular carcinoma, excluding hepatitis B reactivation as an endpoint
	Whole liver – GTV	3D-CRT	Classic RILD	Mean dose <36	<50	
	Whole liver – GTV	SBRT (hypofraction)	Classic RILD	Mean dose <13	<5	3 fractions, for primary liver cancer
Whole liver – GTV	SBRT (hypofraction)	Classic RILD	Mean dose <18	<5	6 fractions, for primary liver cancer	
Whole liver – GTV	SBRT (hypofraction)	Classic RILD	Mean dose <15	<5	3 fractions, for liver metastases	
>700 cc of normal liver		SBRT (hypofraction)	Classic RILD	D _{max} <15	<5	6 fractions, for liver metastases
Kidney	Bilateral whole kidney [‡]	Bilateral whole organ or 3D-CRT	Clinically relevant renal dysfunction	Mean dose <15–18	<5	Critical volume based, in 3–5 fractions
	Bilateral whole kidney [‡]	Bilateral whole organ	Clinically relevant renal dysfunction	Mean dose <28	<50	
	Bilateral whole kidney [‡]	3D-CRT	Clinically relevant renal dysfunction	V12 <55% V20 <32% V23 <30% V28 <20%	<5	For combined kidney
	Whole organ	Whole organ	Ulceration	D100 [‡] <45	<7	
Small bowel	Individual small bowel loops	3D-CRT	Grade ≥ 3 acute toxicity [§]	V15 <120 cc	<10	Volume based on segmentation of the individual loops of bowel, not the entire potential peritoneal space
	Entire potential space within peritoneal cavity	3D-CRT	Grade ≥ 3 acute toxicity [§]	V45 <195 cc	<10	Volume based on the entire potential space within the peritoneal cavity

(Continued)

Table 1. QUANTEC Summary: Approximate Dose/Volume/Outcome Data for Several Organs Following Conventional Fractionation (Unless Otherwise Noted)* (Continued)

Organ	Volume segmented	Irradiation type (partial organ unless otherwise stated)†	Endpoint	Dose (Gy), or dose/volume parameters‡	Rate (%)	Notes on dose/volume parameters
Rectum	Whole organ	3D-CRT	Grade \geq 2 late rectal toxicity, Grade \geq 3 late rectal toxicity	V50 <50%	<15	Prostate cancer treatment
	Whole organ	3D-CRT	Grade \geq 2 late rectal toxicity	V60 <35%	<10	
	Whole organ	3D-CRT	Grade \geq 3 late rectal toxicity	V65 <25%	<15	
	Whole organ	3D-CRT	Grade \geq 2 late rectal toxicity, Grade \geq 3 late rectal toxicity	V70 <20%	<10	
	Whole organ	3D-CRT	Grade \geq 3 late rectal toxicity, Grade \geq 2 late rectal toxicity	V75 <15%	<15	
Bladder	Whole organ	3D-CRT	Grade \geq 3 late RTOG	Dmax <65	<6	Bladder cancer treatment. Variations in bladder size/shape/location during RT hamper ability to generate accurate data
Penile bulb	Whole organ	3D-CRT	Grade \geq 3 late RTOG	V65 \leq 50 % V70 \leq 35 % V75 \leq 25 % V80 \leq 15 %	<35	Prostate cancer treatment. Based on current RTOG 0415 recommendation
	Whole organ	3D-CRT	Severe erectile dysfunction	Mean dose to 95% of gland <50 D90 [§] <50 D60-70 <70	<35 <55	

Abbreviations: 3D-CRT = 3-dimensional conformal radiotherapy, SRS = stereotactic radiosurgery, BED = Biologically effective dose, SBRT = stereotactic body radiotherapy, RILD = radiation-induced liver disease, RTOG = Radiation Therapy Oncology Group.

* All data are estimated from the literature summarized in the QUANTEC reviews unless otherwise noted. Clinically, these data should be applied with caution. Clinicians are strongly advised to use the individual QUANTEC articles to check the applicability of these limits to the clinical situation at hand. They largely do not reflect modern IMRT.

† All at standard fractionation (i.e., 1.8–2.0 Gy per daily fraction) unless otherwise noted. Vx is the volume of the organ receiving \geq x Gy. Dmax = Maximum radiation dose.

‡ Non-TBI.

§ With combined chemotherapy.

¶ Dx = minimum dose received by the "hottest" x% (or x cc's) of the organ.

‡ Severe xerostomia is related to additional factors including the doses to the submandibular glands.

** Estimated by Dr. Eisbruch.

†† Classic Radiation induced liver disease (RILD) involves anicteric hepatomegaly and ascites, typically occurring between 2 weeks and 3 months after therapy. Classic RILD also involves elevated alkaline phosphatase (more than twice the upper limit of normal or baseline value).

††† For optic nerve, the cases of neuropathy in the 55 to 60 Gy range received = 59 Gy (see optic nerve paper for details). Excludes patients with pituitary tumors where the tolerance may be reduced.

B. Matlab® Code

```

%-----
%ModulationComplexityScore (MCS)
%Calculates the MCS from a given RTPlan-File
%
%Copyright 2016 Trausnitz Alex
%-----

%creates matrix with all moving leafpair positions [BankA,BankB]
LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositions =...
    [DynaSequence.BankA.staticPosition(:,LeafStatistics.isLeafMoving==1),...
    DynaSequence.BankB.staticPosition(:,LeafStatistics.isLeafMoving==1)];

%creates matrices with moving leafpair positions from BankA and BankB
LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankA =...
    [DynaSequence.BankA.staticPosition(:,LeafStatistics.isLeafMoving==1)];
LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankB =...
    [DynaSequence.BankB.staticPosition(:,LeafStatistics.isLeafMoving==1)];

%overwrites all leafpair positions outside the jaws (x-direction)
for i = 1:size(LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankA,1)
    for k = 1:size(LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankA,2)
        if LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankA(i,k) >...
            DynaSequence.JawPosition.X2(i,1)
            LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankA(i,k) =...
            DynaSequence.JawPosition.X2(i,1);
        end
        if LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankA(i,k) <...
            DynaSequence.JawPosition.X1(i,1)
            LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankA(i,k) =...
            DynaSequence.JawPosition.X1(i,1);
        end
        if LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankB(i,k) >...
            DynaSequence.JawPosition.X2(i,1)
            LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankB(i,k) =...
            DynaSequence.JawPosition.X2(i,1);
        end
        if LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankB(i,k) <...
            DynaSequence.JawPosition.X1(i,1)
            LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankB(i,k) =...
            DynaSequence.JawPosition.X1(i,1);
        end
    end
end
end

%control matrices
LeafStatistics.MCS.matrixLSV = zeros(180,1);
LeafStatistics.MCS.matrixAAV = zeros(180,1);
LeafStatistics.MCS.matrixmaxVarbankA = zeros(180,1);
LeafStatistics.MCS.matrixmaxVarbankB = zeros(180,1);
LeafStatistics.MCS.matrixLSVxMU = zeros(180,1);
LeafStatistics.MCS.matrixAAVxMU = zeros(180,1);

```

```

%Create LSV- and AAV-matrices
for i = 1:size(DynaSequence.BankB.staticPosition,1)

    %maximal variation for each bank seperated
    LeafStatistics.MCS.posMaxCPbankA =...
        max(LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankA(i,1:size(...
            LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankA,2)));
    LeafStatistics.MCS.posMinCPbankA =...
        min(LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankA(...
            i,1:size(LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankA,2)));
    LeafStatistics.MCS.maxVariationCPbankA =...
        LeafStatistics.MCS.posMaxCPbankA-LeafStatistics.MCS.posMinCPbankA;

    LeafStatistics.MCS.posMaxCPbankB =...
        max(LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankB(...
            i,1:size(LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankB,2)));
    LeafStatistics.MCS.posMinCPbankB =...
        min(LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankB(...
            i,1:size(LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankB,2)));
    LeafStatistics.MCS.maxVariationCPbankB =...
        LeafStatistics.MCS.posMaxCPbankB-LeafStatistics.MCS.posMinCPbankB;

    %maxVariation matrices
    LeafStatistics.MCS.matrixmaxVarbankA(i,1) =...
        LeafStatistics.MCS.maxVariationCPbankA;
    LeafStatistics.MCS.matrixmaxVarbankB(i,1) =...
        LeafStatistics.MCS.maxVariationCPbankB;

    %calculates LSV for controlpoint
    LeafStatistics.MCS.term1 = 0;
    LeafStatistics.MCS.term2 = 0;
    %*N...Number of moving leaves inside the jaws"
    for n = 1:sum(LeafStatistics.isLeafMoving)-1
        LeafStatistics.MCS.term1 = LeafStatistics.MCS.term1 +...
            (LeafStatistics.MCS.maxVariationCPbankA-abs(...
                LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankA(i,n)...
                -LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankA(i,n+1)))...
            /((sum(LeafStatistics.isLeafMoving)-1)*...
                LeafStatistics.MCS.maxVariationCPbankA);
    end
    for n = 1:sum(LeafStatistics.isLeafMoving)-1
        LeafStatistics.MCS.term2 = LeafStatistics.MCS.term2 +...
            (LeafStatistics.MCS.maxVariationCPbankB-abs(...
                LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankB(i,n)...
                -LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankB(i,n+1)))...
            /((sum(LeafStatistics.isLeafMoving)-1)*...
                LeafStatistics.MCS.maxVariationCPbankB);
    end
    %LSV matrix
    LeafStatistics.MCS.matrixLSV(i,1) = LeafStatistics.MCS.term1*...
        LeafStatistics.MCS.term2;

    %calculates AAV for controlpoint
    LeafStatistics.MCS.term5 = 0;

```

```

LeafStatistics.MCS.term6 = 0;
%"A...number of leaves in the arc/leafbank"
%"apertures of opposing leaves in the single CP"
for k = 1:size(LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankA,2)
    LeafStatistics.MCS.term5 = LeafStatistics.MCS.term5 +...
        (LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankA(i,k) -...
        LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankB(i,k));
end

%"maximum apertures for each leafpair over all controlpoints in the arc"
for k = 1:size(LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankA,2)
    LeafStatistics.MCS.maximalapertureLP = 0;
    LeafStatistics.MCS.aperture = 0;
    %"maximum apertures over all CPs in the arc"
    for cp = 1:size(LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankA,1)
        LeafStatistics.MCS.aperture =...
            LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankA(cp,k)-...
            LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankB(cp,k);
        if LeafStatistics.MCS.aperture >=...
            LeafStatistics.MCS.maximalapertureLP
            LeafStatistics.MCS.maximalapertureLP =...
                LeafStatistics.MCS.aperture;
        end
    end
end

%-----
% Version 1: Trausnitz/Winkler
    LeafStatistics.MCS.term6 = LeafStatistics.MCS.term6 +...
        LeafStatistics.MCS.maximalapertureLP;
%-----
%-----
% Version 2: Hernandez
%     LeafStatistics.MCS.term6 =...
%         LeafStatistics.MCS.term6 +...
%         abs(max(LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankA(i,:))-...
%         min(LeafStatistics.MCS.onlyMovingLeafPositionsBankB(i,:)));
%-----

end
%AAV matrix
LeafStatistics.MCS.matrixAAV(i,1) =...
    LeafStatistics.MCS.term5/LeafStatistics.MCS.term6;
end

%Calculation of the MCScore
LeafStatistics.MCS.MCScore = 0;
for i = 1:size(DynaSequence.BankB.staticPosition,1)-1
    LeafStatistics.MCS.MCScore = LeafStatistics.MCS.MCScore+...
        ((LeafStatistics.MCS.matrixLSV(i,1)+...
        LeafStatistics.MCS.matrixLSV(i+1,1))/2)*...
        ((LeafStatistics.MCS.matrixAAV(i,1)+...
        LeafStatistics.MCS.matrixAAV(i+1,1))/2)*...
        ((DynaSequence.CummulativMU(i+1)-...
        DynaSequence.CummulativMU(i))/max(DynaSequence.CummulativMU));
    %"MU value associated with CPi"
end

```

```

%LSV and AAV matrices weighted by MU
for i = 1:size(DynaSequence.BankB.staticPosition,1)-1
    LeafStatistics.MCS.matrixLSVxMU(i+1,1) =...
        LeafStatistics.MCS.matrixLSV(i,1).*...
        ((DynaSequence.CummulativMU(i+1)-...
        DynaSequence.CummulativMU(i))/max(DynaSequence.CummulativMU));

    LeafStatistics.MCS.matrixAAVxMU(i,1) =...
        LeafStatistics.MCS.matrixAAV(i,1).*...
        ((DynaSequence.CummulativMU(i+1)-...
        DynaSequence.CummulativMU(i))/max(DynaSequence.CummulativMU));
end

%-----
%Dose Rate Variation (DRV)
%Calculates the DRV-Score from a given RTPlan-File
%
%Copyright 2016 Trausnitz Alex
%-----
LeafStatistics.MCS.DoseRateVariation = 0;
for i = 1:size(DynaSequence.BankB.staticPosition,1)-1
    if isnan(DynaSequence.DoseRate(i,1))
        DynaSequence.DoseRate(i,1) = 0;
    end
    LeafStatistics.MCS.DoseRateVariation =...
        LeafStatistics.MCS.DoseRateVariation +...
        ((600-abs(DynaSequence.DoseRate(i,1)-...
        DynaSequence.DoseRate(i+1,1)))/...% 600 ... max. MU/min
        ((size(DynaSequence.BankB.staticPosition,1)-1)*600));
end

%-----
%%Gantry Speed Variation (GSV)
%Calculates the GSV-Score from a given RTPlan-File
%
%Copyright 2016 Trausnitz Alex
%-----
LeafStatistics.MCS.GantrySpeedVariation = 0;
for i = 1:size(DynaSequence.BankB.staticPosition,1)-1
    if isnan(DynaSequence.GantrySpeed(i,1))
        DynaSequence.GantrySpeed(i,1) = 0;
    end
    LeafStatistics.MCS.GantrySpeedVariation =...
        LeafStatistics.MCS.GantrySpeedVariation +...
        (4.800-abs(DynaSequence.GantrySpeed(i,1)-...
        DynaSequence.GantrySpeed(i+1,1)))/...% 4.800°/s per CP
        ((size(DynaSequence.BankB.staticPosition,1)-1)*4.800));
end

```
