

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
Direktor: Prof. Dr. Markus Hecht  
Theoretische Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Retrospektive Planungsstudie zur Strahlenbehandlung von  
Hirntumoren:  
Einfluss von nTMS-basierten Motorkortex und Hippocampus auf die  
Planqualität**

–

**Vergleichsplanung zweier Bestrahlungsprogramme für die Planung  
multipler Hirnmetastasen**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktor der Theoretischen  
Medizin der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2025

vorgelegt von: Michaela Schürmann  
geb. am: 19.10.1990 in Kaiserslautern

---

Tag der Prüfung: 28.04.2026  
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig  
Berichterstatter: Prof. Dr. Yvonne Dzierma  
Prof. Dr. Joachim Oertel

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Theorie</b>	<b>9</b>
3.1	Navigierte transkranielle Magnetstimulation . . . . .	9
3.2	Stereotaktische Strahlentherapie . . . . .	11
3.2.1	Bestrahlungstechniken . . . . .	12
<b>4</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>15</b>
4.1	Patienten . . . . .	15
4.1.1	Patienten mit motor-eloquenten Glioblastomen . . . . .	15
4.1.2	Patienten mit motor-eloquenten Hirnmetastasen . . . . .	15
4.1.3	Patienten mit multiplen Metastasen . . . . .	17
4.2	nTMS Mapping . . . . .	17
4.3	Bestrahlungsplanung . . . . .	19
4.3.1	Planung der Glioblastomen . . . . .	19
4.3.2	Planung der Metastasen . . . . .	21
4.3.3	Planung der MBM . . . . .	22
4.4	Planevaluation . . . . .	26
4.4.1	Planevaluation der Glioblastome . . . . .	28
4.4.2	Planevaluation der Metastasen in motor-eloquenten Bereichen . . . . .	28
4.4.3	Planevaluation der multiplen Metastasen . . . . .	28
4.5	Statistische Analyse . . . . .	29
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>31</b>
5.1	Ergebnisse der nTMS-basierten GBM . . . . .	31
5.1.1	PTV-Abdeckung und Planqualitätsparameter . . . . .	31

5.1.2	Risikoorgane . . . . .	34
5.1.3	Schonung des Motorkortex . . . . .	34
5.1.4	Schonung des Hippocampus . . . . .	36
5.1.5	Planeffizienz und Modulation . . . . .	38
5.2	Ergebnisse der motor-eloquenter Metastasen . . . . .	39
5.2.1	PTV und Risikoorgane in den neuoptimierten Plänen der motor-eloquenten Metastasen . . . . .	39
5.2.2	Schonung des Motorkortex . . . . .	40
5.2.3	Schonung des Hippocampus . . . . .	43
5.3	Vergleichsplanung MBM . . . . .	44
5.3.1	Planqualität . . . . .	46
5.3.2	Plankomplexität . . . . .	47
5.3.3	Abdeckung des Zielvolumens . . . . .	48
5.3.4	Niedrigdosis im gesunden Gehirn . . . . .	49
5.3.5	Dosis in den Hippocampi . . . . .	49
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>51</b>
6.1	Diskussion der Neuplanungen der motor-eloquenten Metastasen und Glioblastome . . . . .	51
6.1.1	Diskussion der nTMS-basierten Metastasen . . . . .	51
6.1.2	Diskussion der nTMS-basierten GBM . . . . .	52
6.1.3	Vorteile der automatisierten Planung . . . . .	53
6.1.4	Vergleich mit früheren Studien zur nTMS-basierten Optimierung des motorischen Kortex . . . . .	54
6.1.5	Klinischer Nutzen des Schutzes der motorischen Kortex und des Hippocampus . . . . .	56
6.2	Planung multipler Metastasen . . . . .	59
6.2.1	Planqualität . . . . .	60
6.2.2	Plankomplexität . . . . .	61
6.2.3	Klinische Akzeptanz . . . . .	62
<b>7</b>	<b>Ausblick</b>	<b>65</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>67</b>
<b>9</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>103</b>
	<b>Literatur</b>	<b>105</b>

# Abbildungsverzeichnis

3.1	Funktionsweise der transkraniellen Magnetstimulation . . . . .	10
3.2	Funktionsweise der navigierten transkraniellen Magnetstimulation . . . . .	11
4.1	Beispiel für die Fusion von dem sekundären Datensatz (links) mit dem primären Datensatz (rechts). . . . .	18
4.2	Unterschiede zur Kollimatorwinkeloptimierung . . . . .	23
4.3	Beispiel für Feldsetup und MLC Öffnungen für einen Patienten mit 6 Metastasen (Feldsetup von HyperArc entspricht dem Standardsetup) . . . . .	25
5.1	Beispiel für die Dosisverteilung im Planungs-CT bei Glioblastom (GBM). . . . .	32
5.2	Dosis-Volumen-Histogramm für den Beispielpatienten in Abbildung 5.1 . . . . .	33
5.3	Maximumsdosis $D_{1\%}$ , mittlere Dosis und Minimumsdosis $D_{99\%}$ des PTV bei navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS)-basierten GBM-Plänen . . . . .	33
5.4	Planqualitätsparameter Konformitätsindex (Paddick Konformitätsindex (CI)), Gradientenindex (Gradientenindex (GI)) und Homogenitätsindex (Homogenitätsindex (HI)) bei nTMS-basierten GBM-Plänen . . . . .	34
5.5	Maximumsdosis $D_{1\%}$ und mittlere Dosis des Motorkortex bei nTMS-basierten GBM-Plänen . . . . .	35
5.6	Überlappung des Motorkortex und Isodosenlinien bei nTMS-basierten GBM-Plänen . . . . .	35
5.7	Maximumsdosis $D_{1\%}$ und mittlere Dosis des Motorkortex außerhalb des PTVs bei nTMS-basierten GBM-Plänen . . . . .	36
5.8	Maximumsdosis $D_{1\%}$ und mittlere Dosis des ipsilateralen Hippocampus bei nTMS-basierten GBM-Plänen . . . . .	37
5.9	Überlappung des ipsilateralen Hippocampus mit den Isodosenlinien bei nTMS-basierten GBM-Plänen . . . . .	37
5.10	Maximumsdosis $D_{1\%}$ und mittlere Dosis des contralateralen Hippocampus bei nTMS-basierten GBM-Plänen . . . . .	38
5.11	Die benötigten Monitoreinheiten (MU) bei nTMS-basierten GBM-Plänen . . . . .	38

5.12	Beispiel für die Dosisverteilungen für die Pläne „Original“, „Motor“ und „Motor & Hipp“ für drei verschiedene Patienten und Planungsszenarien. . . . .	40
5.13	Planparameter zur PTV-Abdeckung bei motor-eloquenten Metastasen-Plänen . . . . .	41
5.14	Dosis für den Motorkortex und den ipsilateralen Hippocampus bei motor-eloquenten Metastasen-Plänen . . . . .	42
5.15	Volumen des Motorkortex innerhalb von PTV und verschiedenen relativen Isodosenlinien bei motor-eloquenten Metastasen-Plänen . . . . .	42
5.16	Durchschnittliche Dosis für den Motorkortex bei Plänen mit non-coplanaren konformalen Arcs im Vergleich zu Plänen mit statischen Feldern oder intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) bei motor-eloquenten Metastasen-Plänen . . . . .	43
5.17	Absolute Dosisreduktion im nTMS-Bereich (mittlere Dosis), die durch die neuoptimierten Pläne in Abhängigkeit des Fraktionierungsschemas erreicht wird . . . . .	44
5.18	Beispiel für die Dosisverteilung in den verschiedenen Planungsszenarien bei einem Patienten mit 28 Metastasen. . . . .	45
5.19	RTOG Konformitätsindex (RTOG CI) (soweit bestimmbar) bei multiplen Metastasen	46
8.1	Fehlende CI und GI Werte bei multiplen Metastasen . . . . .	93
8.2	Monitoreinheiten bei multiplen Metastasen . . . . .	94
8.3	MCS-Werte bei multiplen Metastasen . . . . .	95
8.4	Dosiswerte der PTVs bei multiplen Metastasen . . . . .	96
8.4	Dosiswerte der PTVs bei multiplen Metastasen . . . . .	97
8.5	Absolutes Volumen von $V_{12\text{Gy}}$ im Gehirn-PTV bei multiplen Metastasen . . . . .	98
8.6	Absolutes Volumen von $V_{10\text{Gy}}$ im Gehirn-PTV bei multiplen Metastasen . . . . .	99
8.7	Absolutes Volumen von $V_{2,5\text{Gy}}$ im Gehirn-PTV bei multiplen Metastasen . . . . .	100
8.8	Maximale Hippocampusdosis bei multiplen Metastasen . . . . .	101
8.9	Mittlere Hippocampusdosis bei multiplen Metastasen . . . . .	102

## Zusammenfassung

Die hier vorgestellten Studien zu motor-eloquenten Metastasen und Glioblastomen legen nahe, dass eine simultane Reduktion der Dosis im motorischen Kortex und im Hippocampus möglich ist, während die Planungszielvolumen-Abdeckung, die Planqualität und die Schonung anderer Risikoorgane beibehalten oder verbessert werden können.

Bei den motoreloquenten Metastasen ermöglicht die Einbeziehung der navigierte transkranielle Magnetstimulation-basierten Informationen über den motorischen Kortex in die Planoptimierung eine Dosisreduzierung um etwa 30 % (ca. 5 Gy bei der mittleren Dosis). Die singuläre Optimierung des motorischen Kortex führt jedoch zu einer Erhöhung der Dosis für die Hippocampi, den Thalamus und dem Hirnstamm. Diese Erhöhung kann durch die Einbeziehung der Hippocampusdosis als zusätzliches Planungsziel verhindert werden. In den vorliegenden Plänen kann eine zusätzliche Dosisreduktion des Hippocampus zusammen mit dem motorischen Kortex erreicht werden, was zu einem verstärkten Schutz dieser funktionellen kortikalen Bereiche führt.

Die Pläne für die Bestrahlung der Glioblastome zeigen eine mittlere Gesamtdosisreduktion für den navigierte transkranielle Magnetstimulation-definierten motorischen Kortex von bis zu 10 % (ca. 6 Gy), während die mittlere Dosis für den ipsilateralen Hippocampus um mehr als 20 % (ca. 6 Gy) und die kontralaterale Dosis um mehr als 40 % (ca. 4 Gy) reduziert wurde. Die manuelle Optimierung und die Auto-Planung erzielten einen beträchtlichen Dosischutz, wobei die etwas bessere Leistung der Auto-Planungsalgorithmen für die meisten Risikoorgane auf Kosten einer erheblich höheren Dosismodulation ging. Es wurden keine offensichtlichen Nachteile durch die Schonung des navigierte transkranielle Magnetstimulation-definierten motorischen Kortex und des Hippocampus festgestellt.

Folglich kann die standardisierte Schonung dieser Strukturen für die klinische Routine sowohl für Glioblastome als auch einzelner motor-eloquenter Metastasen empfohlen werden, während die Auswirkungen auf die Lebensqualität, die motorische Funktion und die kognitive Leistung in künftigen Studien ermittelt werden müssen.

Im Rahmen der Bestrahlungsplanung von multiplen Metastasen sind in beiden Planungssystemen für weniger als 10 Metastasen klinisch akzeptable Pläne berechnet worden, die eine ähnliche Komplexität und Planqualität aufweisen. Bei einer Anzahl von mehr als 10 Metastasen zeigen die mit den hier verwendeten Optimierungsparametern erstellten Pläne eine geringere Anzahl klinisch akzeptabler Pläne. Dennoch ist es möglich mit dieser Standardschema relativ gute Pläne zu erzeugen, die eine deutliche Verbesserung zur Ganzhirn-Bestrahlung sein sollte, da die gezielte applizierte Dosis in den Tumoren eine Bestrahlung von gesundem Gewebe vermindert. Die manuelle Weiteroptimierung würde einen optimalen individuellen Bestrahlungsplan ermöglichen, der für die spezifischen Bedürfnisse des Patienten angepasst werden kann. Es ist anzumerken, dass jedes Planungssystem dabei eigene Vor- und Nachteile aufweist. So sind HyperArc-Pläne besser bezüglich der Planqualität und haben weniger Dosisbrücken bei hohen Isodosen, während MBM SRS-Pläne das Normalgewebe und die Risikoorgane, welche nicht mit den Tumoren überlappen, besser schützen.

Die technischen Verbesserungen, die während der drei Studien implementiert, entwickelt und optimiert wurden, demonstrieren eine signifikante Weiterentwicklung der Strahlentherapie bei verschiedenen Hirntumoren.

# Abstract

The studies presented here on motor-eloquent metastases and glioblastomas suggest that simultaneous dose reduction in the motor cortex and hippocampus is possible while maintaining or improving planning target volume coverage, plan quality, and sparing of other organs at risk.

In motor-eloquent metastases, the inclusion of navigated transcranial magnetic stimulation based information about the motor cortex in plan optimization allows a dose reduction of approximately 30 % (approx. 5 Gy at the mean dose). However, optimizing the motor cortex alone leads to an increase in the dose to the hippocampus, thalamus, and brain stem. This increase can be prevented by including the hippocampus dose as an additional planning target. In the present plans, an additional dose reduction of the hippocampus can be achieved together with the motor cortex, resulting in enhanced protection of these functional cortical areas.

The plans for the irradiation of glioblastomas show a mean total dose reduction for the navigated transcranial magnetic stimulation-defined motor cortex of up to 10 %, (approx. 6 Gy), while the mean dose to the ipsilateral hippocampus was reduced by more than 20 % (approx. 6 Gy) and the contralateral dose by more than 40 % (approx. 4 Gy). Manual optimization and auto-planning achieved considerable dose sparing, with the slightly better performance of the auto-planning algorithms for most organs at risk coming at the expense of significantly higher dose modulation. No obvious disadvantages were observed from sparing the navigated transcranial magnetic stimulation-defined motor cortex and hippocampus.

Consequently, standardized sparing of these structures can be recommended for clinical routine for both glioblastomas and single motor-eloquent metastases, while the impact on quality of life, motor function, and cognitive performance must be determined in future studies.

In the context of radiation planning for multiple metastases, clinically acceptable plans with similar complexity and plan quality were calculated in both planning systems for fewer than 10 metastases. For more than 10 metastases, the plans created with the optimization parameters used here show a lower number of clinically acceptable plans. Nevertheless, it is possible to generate relatively good plans with this standard scheme, which should represent a significant improvement over whole brain radiation, as the targeted dose applied to the tumors reduces radiation to healthy tissue. Manu-

al further optimization would enable an optimal individual radiation plan that can be adapted to the specific needs of the patient. It should be noted that each planning system has its own advantages and disadvantages. For example, HyperArc-plans are better in terms of plan quality and dose bridges at high isodoses, while MBM SRS-plans better protect normal tissue and organs at risk that are not overlapped with the tumors.

The technical improvements implemented, developed, and optimized during the three studies demonstrate significant advances in radiation therapy for various brain tumors. Radiation techniques are becoming more precise, so that only through planning studies such as these can define the new limits and possibilities of the new techniques.

# Kapitel 2

---

## Einleitung

Die Entwicklung der modernen Strahlentherapie basiert auf der Entdeckung der Röntgenstrahlen durch Wilhelm Conrad Röntgen im Jahre 1895 und wird durch ständige Weiterentwicklung neben der Chirurgie und der Chemotherapie zur Bekämpfung von Tumoren eingesetzt. Seit der Entwicklung und dem Einsatz der ersten Bestrahlungsgeräte Ende des 19. Jahrhundert fand sowohl in der Technik als auch in der Diagnostik und Planung eine rasante Entwicklung statt.

Heute ist die Strahlentherapie ein unverzichtbarer Bestandteil der Behandlung von Hirntumoren. Dabei machen Hirnmetastasen mit einem Anteil von 20 %-30 % die größte Gruppe aller intrakraniellen Tumoren aus. Erst danach folgt als nächst häufigste Gruppe das Glioblastom als hoch maligner hirneigener Tumor.

Zwar ist bereits seit geraumer Zeit bekannt, dass eine Strahlentherapie des Gehirns neurokognitive Folgen (Saad et al. 2015; Greene-Schloesser et al. 2013; Hladik et al. 2016; Voshart et al. 2021; Pendergrass et al. 2018) haben kann, doch erst in jüngster Zeit haben technologische Fortschritte wie die bildgesteuerte Strahlentherapie und die intensitäts- und volumetrisch modulierte Therapie, d. h. die automatische inverse Optimierung, einen selektiven Schutz für kritische Gehirnstrukturen ermöglicht. Daher wird immer mehr Wert daraufgelegt, Strukturen zu identifizieren, die für strahleninduzierte Defizite anfällig sind, und sie durch selektive Dosisanpassung zu schützen.

Hirnmetastasen können durch chirurgische Resektion und/oder stereotaktische Strahlentherapie (SRT) wirksam behandelt werden. Läsionen, die sich innerhalb oder in der Nähe kritischer motorischer Bereiche befinden, stellen sowohl für den Neuro- als auch für den Radiochirurgen eine Herausforderung dar. Die zunehmende Überlebensrate durch wirksame interdisziplinäre Behandlungsmethoden verlagert die Aufmerksamkeit auf verbesserte sekundäre Ergebnisse wie verbesserte motorische und kognitive Funktionen sowie eine höhere Lebensqualität. Die präoperative neurochirurgische Planung und die chirurgische Resektion selbst zielen in erster Linie darauf ab, kritische motorische Bereiche zu identifizieren und zu erhalten. In den letzten zehn Jahren wurde die navigierte transkranielle Magnetstimulation eingesetzt, um den motorischen Kortex vor der Operation motorisch eloquenter Hirnläsionen nicht-invasiv abzubilden. Diese präoperativen motorischen Karten scheinen eine bessere Resektionsrate bei gleichzeitigem Erhalt der neurologischen Funktionen zu ermöglichen (Frey et

al. 2014; Krieg et al. 2014; Krieg et al. 2016; Raffa et al. 2019b; Hendrix et al. 2021).

Während sich die Planung der SRT auf die Schonung bestimmter gefährdeter Strukturen konzentriert, wurden motorisch eloquente Bereiche nicht routinemäßig einbezogen. Motorische Defizite wurden nach einer Hochdosis-GammaKnife-SRS an Stellen in der Nähe des motorischen Kortex beobachtet (Park et al. 2016). Die strahleninduzierte kortikale Atrophie motorisch eloquenter Regionen wie des präzentralen Kortex wurde außerdem mit einer Beeinträchtigung der Feinmotorik in Verbindung gebracht (Salans et al. 2021). Zusätzlich zu den motorischen Defiziten, die nach stereotaktischer Radiochirurgie beobachtet wurden (Minniti et al. 2011), wurde die Dosis des präzentralen Gyrus mit einer Beeinträchtigung des verbalen und Arbeitsgedächtnisses, der Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen in Verbindung gebracht (Peiffer et al. 2013).

Bisher wurde in einer kleinen Anzahl von Studien über die Integration von motorischen Karten in die Strahlentherapieplanung berichtet, um die Dosis für motorische Bereiche zu reduzieren, vor allem bei CyberKnife- und GammaKnife-Behandlungen (Picht et al. 2014; Conti et al. 2013; Islam et al. 2020; Tokarev et al. 2020). Zwei Studien (Diehl et al. 2019; Schwendner et al. 2018) wurden für die Strahlentherapie mit Linearbeschleunigern (Linac) durchgeführt, wobei in einer davon Patienten mit Hirnmetastasen berücksichtigt wurden. Alle Studien (Picht et al. 2014; Diehl et al. 2019; Schwendner et al. 2018; Conti et al. 2013; Islam et al. 2020; Tokarev et al. 2020; Dzierma et al. 2021) haben gezeigt, dass die Einbeziehung von navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS)-Informationen in die Strahlentherapieplanung möglich ist und eine größere Dosisersparnis in den motorisch eloquenten Bereichen ermöglicht. In all diesen Studien wurde die navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) als zuverlässige Technik zur nichtinvasiven Bestimmung des motorischen Kortex eingesetzt, die sich bei der präoperativen Kartierung als nützlich erwiesen hat (Picht et al. 2009; Picht et al. 2011; Frey et al. 2014; Krieg et al. 2014; Raffa et al. 2019b; Picht et al. 2016; Krieg et al. 2015; Raffa et al. 2019a; Hendrix et al. 2016; Hendrix et al. 2021). Die meisten Studien konzentrierten sich auf die stereotaktische Behandlung von Metastasen oder arterio-venösen Malformationen (AVM); Die Bestrahlungsplanung von Gliomen dürfte jedoch aufgrund größerer Zielvolumina und hoch modulierter Behandlungspläne im Vergleich zur stereotaktischen Behandlung noch mehr Optimierungspotenzial bieten. Weitere Bestätigungen aus verschiedenen medizinischen Zentren und mit unterschiedlichen Planungssystemen sind jedoch noch ausstehend.

Darüber hinaus wurde der Hippocampus als eine zusätzliche kritische Struktur für strahleninduzierte kognitive Defizite identifiziert, die in früheren Studien über nTMS in der Strahlentherapie nicht berücksichtigt wurde. Zusätzlich zu den beobachteten negativen Auswirkungen der Ganzhirnbestrahlung auf die kognitiven Ergebnisse (Brown et al. 2016; Chang et al. 2009) haben sich mehrere Studien auf den Hippocampus selbst als eine der kritischsten Strukturen für Strahlenschäden konzentriert, und zwar aufgrund der laufenden Neurogenese in der subgranulären Zone seines Gyrus dentatus (Parihar et al. 2013; Gondi et al. 2012; Gondi et al. 2014; Ma et al. 2017; Tsai et al. 2015; Jaspers et al. 2019; Birer et al. 2017; Okoukoni et al. 2017; Brown et al. 2020; Kim et al. 2018). Es wurde beobachtet, dass eine höhere Dosis für den Hippocampus mit neurokognitiven Defiziten korreliert, insbesonde-

---

re in Bezug auf das verbale Gedächtnis und höhere kognitive Funktionen (Kim et al. 2018; Tsai et al. 2015; Gondi et al. 2012; Ma et al. 2017; Okoukoni et al. 2017; Peiffer et al. 2013; Redmond et al. 2013). Möglicherweise im Zusammenhang mit kognitiven Funktionen wurde ein dosisabhängiger Volumenverlust in einer Reihe von kortikalen und subkortikalen Regionen beobachtet (Seibert et al. 2017a; Gui et al. 2019; Nagtegaal et al. 2020; Nagtegaal et al. 2021). Nagtegaal et al. (Nagtegaal et al. 2021) berichteten über einen Volumenverlust des Hippocampus von 0,16 % pro Jahr und pro Gray mittlerer Dosis, was zu einem Anstieg des Hippocampus-Alters führte. Daher hat die Schonung des Hippocampus bei der Planung der Strahlentherapie des Gehirns in letzter Zeit ebenfalls große Beachtung gefunden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Bestrahlungsplanung für die häufigsten interzerebralen Tumorentitäten – singuläre und multiple Hirnmetastasen sowie Glioblastome – bezüglich der Schonung relevanter funktioneller Kortextareale zu optimieren. Dazu sollen verschiedene Bestrahlungstechniken evaluiert und miteinander verglichen werden.

Im Rahmen der vorliegenden Promotion wurden drei Planungsstudien durchgeführt, von denen die erste die Neuplanung von Fällen mit hochgradigen Gliomen unter Berücksichtigung von nTMS-basierten Informationen für die Lage des Motorkortex zum Gegenstand hat. Gegenstand der Untersuchung war dabei die Erreichbarkeit einer Dosisreduzierung im Motorkortex bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Planqualität. Des Weiteren wurde der Einfluss dieser Planänderungen auf die Dosis im Hippocampus untersucht sowie eine mögliche Verbesserung der Schonung dieses Risikoorgans. Auch der Unterschied zwischen Planung durch einen Planer und der automatischen Optimierung wurde betrachtet.<sup>1</sup>

In der zweiten Studie wurde in analoger Weise die Neuplanung von motor-eloquenter Metastasen untersucht. In beiden Studien wurde die Schonung des Motorkortex und des Hippocampus in Bezug auf die Planqualität und Schonung der klinisch betrachteten Risikoorgane untersucht. Die Ergebnisse der ersten beiden Studien legen nahe, dass die Informationen des Motorkortex und des Hippocampus in der Planung berücksichtigt werden können, um die Lebensqualität von Patienten in der Zukunft zu verbessern.<sup>2</sup>

Die dritte Studie beschäftigt sich mit der stereotaktischen Bestrahlung multipler Hirnmetastasen.

Zwischen 40 % und 50 % der Patienten mit Hirnmetastasen haben nur eine Metastase, während 50 % bis 60 % von ihnen multiple Hirnmetastasen haben (Kocher et al. 2014). Früher wurde bei multiplen Hirnmetastasen die Ganzhirnbestrahlung (WBRT) durchgeführt.

Aufgrund der neurokognitiven Beeinträchtigungen, insbesondere der Folgen für das Kurzzeitgedächtnis, (Kim et al. 2018; Kim et al. 2008; Schanz et al. 2012; Schmal et al. 2019; Gondi et al. 2014; Bernhardt et al. 2022) als auch der schlechteren lokalen Tumorkontrolle bei einer WBRT (Deutsche

---

<sup>1</sup>Die Studie ist in (Schuermann et al. 2022) publiziert.

<sup>2</sup>Die Studie ist in (Dzierma et al. 2021) publiziert.

Gesellschaft für Radioonkologie e.v. 2021; Ruggieri et al. 2018) wurden mit den besseren Techniken in der Bildgebung als auch Patientenlagerung die stereotaktische Radiotherapie auch bei der multiplen Hirnmetastasen zunehmend klinischer Standard. Für die gleichzeitige Behandlung mehrerer Hirnmetastasen stand lange Zeit nur ein dediziertes Bestrahlungssystem zur Verfügung, an normalen Linearbeschleunigern war eine stereotaktische Behandlung mehrerer Metastasen nur durch die separate Behandlung jeder einzelnen Metastase möglich. Erst seit kurzem gibt es zwei Systeme, die die simultane Bestrahlung mehrerer Hirnmetastasen mit einem Isozentrum erlauben (Rojas-López et al. 2021; Hofmaier et al. 2019). Im Gegensatz zu der Bestrahlung jeder Metastase mit einem eigenen Isozentrum hat der Ansatz eines einzigen Isozentrum die Vorteile, dass durch die gemeinsame Dosisoptimierung Dosisbrücken zwischen Metastasen verringert werden können, die Belastung auf das Normalgewebe reduziert und somit kann eine besser neurokognitive Leistung behaltet werden kann ohne einen Verlust in der lokalen Tumorkontrolle als auch eine Erhöhung der Überlebensrate zu erhalten (Kocher et al. 2014; Valiente et al. 2018; Redmond et al. 2021; Brown et al. 2017; Kotecha et al. 2018; Hügel et al. 2024). Zudem wird nur noch eine Behandlung statt vielen benötigt, sodass die insgesamte Behandlungszeit (Raza et al. 2022) als auch deren Optimierungszeit (Gevaert et al. 2016; Cui et al. 2022) reduziert wird. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass bei mehr als 10 Metastasen in einer stereotaktischen Behandlung gute lokale Tumorkontrolle und Erhaltung der neurokognitiven Leistungen erreicht werden können (Yamamoto et al. 2014).

In der dritten Studie sollen die zwei verschiedene Planungssysteme miteinander verglichen werden, um eine verlässliches und reproduzierbares Schema zu etablieren, das eine optimale Planqualität gewährleistet.

# Kapitel 3

---

## Theorie

### 3.1 Navigierte transkranielle Magnetstimulation

Die nicht-invasive transkranielle magnetische Stimulation transkranielle Magnetstimulation (TMS) der menschlichen motorischen Hirnrinde wurde erstmals 1985 von Barker beschrieben (Barker et al. 1985). Ihre Funktionsweise ist analog zur direkten kortikalen Stimulation, bei der durch ein elektrisches Feld die Aktivierung kortikaler Neuronen erzeugt wird. Der Unterschied zwischen den beiden Stimulationen besteht darin, dass bei der nicht-invasiven Stimulation durch ein zeitlich variables Magnetfeld ein elektrisches Feld im Gehirn induziert wird. Bei der direkten Stimulation erfolgt die Generierung des elektrischen Feldes unmittelbar auf der Hirnrinde. Durch eine Magnetspule, die über der Kopfhaut platziert wird, wird mittels einem Stromimpuls das Magnetfeld erzeugt. Dieses kann mit dem Induktionsgesetz von Biot-Savart berechnet werden. Für die Bestimmung der ungefähren Lage einer zu stimulierenden Struktur werden Einzelspulen für eine großflächige Stimulation in der Regel tangential verwendet. Für eine bessere Fokussierung des Stimulus wird dagegen meistens eine „Schmetterlings“- oder „Achter“-Spule verwendet, da an der Schnittstelle der beiden kreisförmigen Teile senkrecht zur Spulenebene ein maximaler Fluss erzeugt wird (Cohen et al. 1990). Ein Nachteil des TMS-Verfahrens besteht darin, dass das Magnetfeld durch Strukturen mit unterschiedlicher Resistenz nahezu ungehindert durchdringen kann. In der Folge ist eine Stimulation einer spezifischen Tiefe nicht möglich. Aus diesem Grund wird der Ort des maximalen elektrischen Feldes untersucht. Die vorliegende Abhängigkeit ist durch die Leitfähigkeitsverteilung sowie dessen Geometrie determiniert (Heller et al. 1992). Die Reduktion des magnetischen Feldes mit zunehmender Entfernung sowie die Tatsache, dass das magnetische Feld an den Grenzen eines Volumens mit konstanter Leitfähigkeit am stärksten ist, legen die Vermutung nahe, dass die TMS vorrangig die kortikale Oberfläche als tiefere Hirnstrukturen stimuliert (siehe Abbildung 3.1).

Die Potentialänderung, die durch den magnetischen Impuls induziert wird, resultiert in einem Ionenfluss im Gehirn. In der Folge kommt es zu einer Veränderung des Membranpotenzials, welches an den Biegungen oder Enden von Axonen oder Dendriten am stärksten ausgeprägt ist. Bei einer ausreichend hohen Depolarisation der Membran können Aktionspotenziale entstehen, woraufhin ein Reiz weitergeleitet wird. Mehrere Studien haben bestätigt, dass eine optimale Stimulation des primären

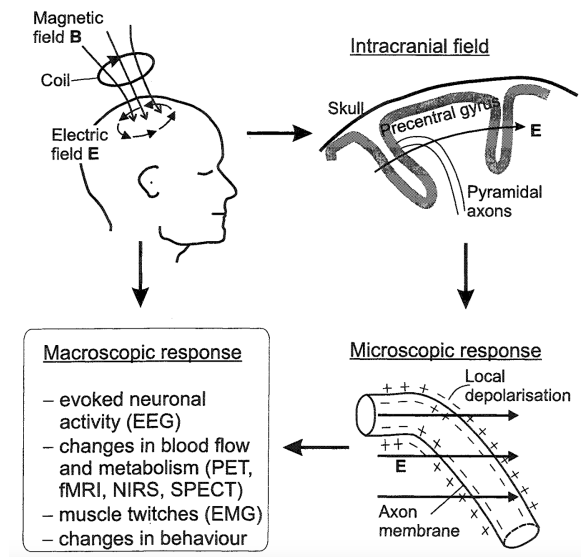


Abbildung 3.1: Funktionsweise der transkraniellen Magnetstimulation aus (Ilmoniemi et al. 1999)

motorischen Kortex erreicht wird, wenn der Strom senkrecht zum zentralen Sulcus fließt, d. h. wenn das elektrische Feld senkrecht zur kortikalen Oberfläche ausgerichtet ist (Ruohonen et al. 2010; Ilmoniemi et al. 1999).

Aufgrund von individuellen Unterschieden von Kopfform und Größe sowie der exakten Lage der zu untersuchenden Kortexareale ist die Positionierung der Spule schwierig. Der Durchbruch klinischen Anwendbarkeit der TMS gelang mit der Einführung der Neuronavigation (siehe Abbildung 3.2), die eine direkte Berechnung der Reizposition auf der individuellen Gehirn Anatomie ermöglichte. Hier wird vor der eigentlichen Kartierung ein hochauflösendes strukturelles MRT gefahren. Für die Kartierung wird ein Head-Tracker mit Infrarotmarkern am Kopf des Patienten befestigt, um die Position des Kopfes im Raum mittels zweier IR-Kameras zu überwachen. Die Oberfläche des Gesichts und des Kopfes wird digital rekonstruiert, indem ein Markerstift mit IR-Markern an mehrere vordefinierte anatomische Orientierungspunkte positioniert wird und mit der anhand des MRT ermittelten Punktes an der Hautoberfläche abgeglichen wird. Auf diese Weise kann die Position des Kopfes des Patienten in Bezug auf die Position der Stimulationspule mit IR-Markern in Echtzeit überprüft werden. Aus diesen Informationen kann die Platzierung der Spule durch frameless stereotaktische Neuronavigation relativ zur MRT-bestimmten Gyralanatomie vorhergesagt und geplant werden.

Mittels der Position der Spule und dem individuellen MRT kann berechnet werden, wie das elektrische Feld im Gehirn sich verteilt und wo eine Stimulation erzeugt wird. Wenn an den zu dem untersuchenden Kortex zugehörigen Muskeln ein Reiz registriert wird, wird auf der kortikalen Oberfläche dieser Stimuluspunkt als eloquenter Punkt auf dem MRT eingezeichnet.

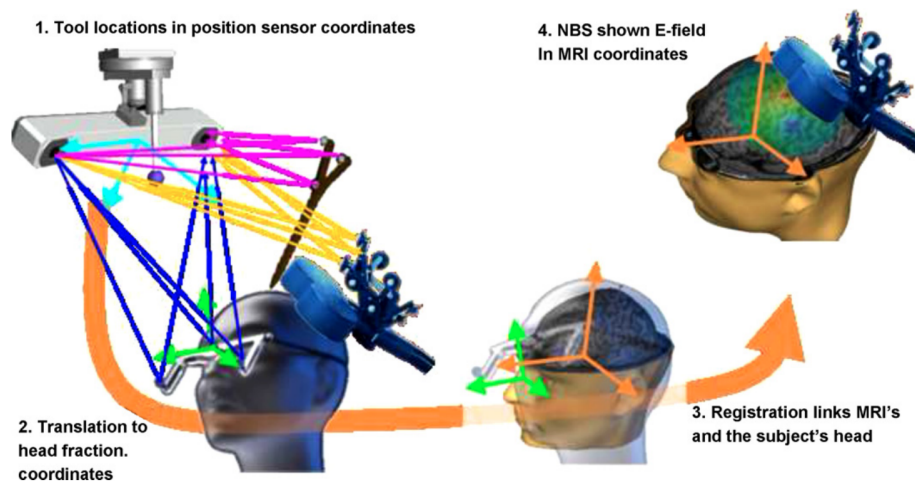


Abbildung 3.2: Funktionsweise der navigierten transkraniellen Magnetstimulation

Um das elektrische Feld im Kortex des Patienten zu visualisieren, wird das MRT des Patienten mit seinem Kopf in der Realität registriert. Hierfür bestimmt eine IR-Kamera-System (1) die Positionen der IR-Marker an der Spule und dem Referenzrahmen an der Stirn des Patienten (2). Die spezifischen Landmarken am Kopf und im MRT werden identifiziert und registriert (3). Dadurch ist die Position sowie die Orientierung der Spule in Bezug des MRTs bekannt und das aktuelle TMS E-Feld kann mittels einer Navigationssoftware visualisiert werden (4). (Ruohonen et al. 2010)

Die räumliche Gesamtgenauigkeit von nTMS hängt daher von der Genauigkeit der Spulenlokalisierung als auch der Bewegungen des Patienten während der nTMS-Sitzung ab. Die Berechnung des elektrischen Feldes und die Fusion von MRT mit Kopfposition in der Sitzung sind ebenfalls für die räumliche Genauigkeit des nTMS ausschlaggebend.

### 3.2 Stereotaktische Strahlentherapie

Im Rahmen stereotaktischer Bestrahlungen erfolgt die Verordnung einer hohen Dosis in wenigen Fraktionen (maximal fünf Fraktionen). Die als stereotaktische Radiochirurgie (SRS) bezeichnete Einzeit-Bestrahlung findet Anwendung bei der Behandlung von kleinen Läsionen meist kleiner als 2,5 cm. Aufgrund der hohen Dosis, die bei dieser Bestrahlung erforderlich ist, findet in der Regel ein Flattening-Filter-Free (FFF)-Energie Verwendung. Dies ist darauf zurückzuführen, dass diese Energie ohne einen Ausgleichsfilter eine höhere Dosisrate hat und somit zu einer kürzeren Bestrahlungszeit führt. Darüber hinaus begünstigt das Strahlprofil der FFF-Energie den angestrebten steilen Abfall der Dosis außerhalb des Zielvolumens. Für die Planung wird ein Planungs-CT und ein Planungs-MRT mit möglichst kleinen Schichtdicken von 1 mm verwendet. Das Planungs-CT muss dabei unter denselben Bedingungen (gleiche Lagerungshilfen) gefahren werden, wie die eigentliche Bestrahlung durchgeführt werden soll. Die beiden Bildgebungen sowie weitere potentieller Bildgebungen werden

fusioniert und die Konturen zum größten Teil auf dem MRT eingezeichnet. Stereotaktische Strahlentherapie verwendet meistens viele Feldern mit kleinen Feldöffnungen, um die sehr kleinen Zielvolumina genau zu bestrahlen. Es gibt verschiedene Bestrahlungstechniken, die in der Stereotaxie verwendet werden. Eine genaue Lokalisierung der zu bestrahlenden Läsion sowie eine Immobilisierung des Patienten sind bei der eigentlichen Bestrahlung unerlässlich. Bei der Bestrahlung von Hirntumoren werden Kopfmasken verwendet, um eine Bewegung des Patienten mit mehr als 1 mm zu verhindern. Darüber hinaus erfolgt eine Überprüfung der Positionierung des Patienten vor der Bestrahlung anhand verschiedener Bildgebungsverfahren, wie beispielsweise dem CBCT (Conebeam-CT). In einigen Kliniken erfolgt mittels externer Bildgebungen auch eine kontinuierliche Überprüfung der Lagerung des Patienten während der Bestrahlung (beispielsweise mit dem System „ExacTrac“ von BrainLab oder „Identify“ von Varian).

Unabhängig von der angewandten Bestrahlungstechnik lassen sich bei der Bestrahlungsplanung gewisse Gemeinsamkeiten identifizieren. Im Rahmen von Stereotaxien wird stets eine möglichst geringe Grid- bzw. Voxel-Größe für die Berechnung der Dosis verwendet, um eine möglichst genaue Dosisberechnung zu gewährleisten. In der Regel werden eine Vielzahl von Feldern bzw. Arcs verwendet, um eine optimale Abdeckung der Planungs-Zielvolumens (PTVs) zu gewährleisten, eine konformale Dosisverteilung mit möglichst steilen Dosisabfall zu erreichen und die Risikoorgane (OARs) möglichst zu schonen. Im Rahmen der Behandlung von Hirntumoren findet die Tischrotation als ergänzendes Hilfsmittel Anwendung.

### 3.2.1 Bestrahlungstechniken

Es gibt verschiedene Bestrahlungstechniken, die für eine stereotaktische Bestrahlung verwendet werden kann. Voraussetzung für die Planung aller stereotaktischen Bestrahlungen ist die Kommissionierung für kleine Felder, um alle Besonderheiten hierzu bei der Berechnung zu beachten.

Linearbeschleuniger werden bei Stereotaxien seit geraumer Zeit eingesetzt, wobei die älteste Technik die Bestrahlung mit Cones ist. Zu diesem Zweck wurden metallene Zylinder vor der Gantryöffnung angebracht, die lediglich eine minimale, kreisrunde Öffnung aufweisen. Die Cones weisen variable Durchmesser auf und können von Unternehmen zu Unternehmen unterschiedlich groß sein. Die kleinsten Öffnungen weisen einen Durchmesser von lediglich 1 mm auf, während größere Öffnungen eine Größe von mehreren Zentimetern erreichen können. Im Rahmen der Bestrahlung des Patienten erfolgt eine Rotation der Gantry bei verschiedenen Tischwinkeln. Im Rahmen dieser Bestrahlungen wird in der Regel eine Vielzahl von Arcs benötigt. Bei dieser Technik erfolgt die Bestrahlung eines kugelförmigen Volumens mit einem steilen Abfall der Dosis außerhalb dieses Volumens. Der vorliegende steile Abfall stellt einen signifikanten Vorteil dieser spezifischen Strahlung dar, da es zu keiner nennenswerten Durchlassstrahlung beim Cone kommt. Infolgedessen wird eine Niedrigdosis im Gehirn des Patienten vermieden. Die Nachteile dieser Methode bestehen darin, dass lediglich run-

de Volumina bestrahlt werden können und eine adäquate Schonung von Risikoorganen nur schwierig gewährleistet werden kann. Die Optimierung der verwendeten Tischwinkel ist eine mögliche Maßnahme zur Schonung der Risikoorgane sodass das OAR nie im Feld liegt. Alternativ ist Deaktivierung der Strahlung solange sich das OAR im Feld befindet.

Eine Weiterentwicklung der Bestrahlung mit Cones ist die Conformal Arc Therapy (CAT). Für jede Rotation der Gantry wird eine spezifische Öffnung der Multilamellen-Kollimatoren (MLCs) verwendet. Es besteht die Möglichkeit, diese Öffnung an die Form des Zielvolumens anzupassen. Bei der Verwendung unterschiedlicher Tischwinkel ist zu berücksichtigen, dass bei jedem Tischwinkel eine andere Feldöffnung genutzt werden kann. In diesem Kontext findet ebenfalls die Verwendung einer Vielzahl von Arcs statt. Der Vorteil zu den Cones ist das „unförmigere“ PTVs bestrahlt werden können und das bei der Bestrahlung selbst kein weiteres Zubehör, welches gesondert überprüft und eingemessen werden muss, verwendet wird. Ein Nachteil der Verwendung der MLCs besteht darin, dass es zu einer höheren Durchlassstrahlung zwischen den Lamellen kommt als es bei den Cones gibt. Dies hat eine Steigerung der Niedrigdosis im Gehirn zur Folge. Es besteht die Möglichkeit, diese Niedrigdosis durch die Anpassung der Blendenöffnung zu reduzieren. Es konnte festgestellt werden, dass auch bei dieser Technik unförmige PTV nicht konformal abgedeckt werden können. Dieser Umstand ist darauf zurückzuführen, dass bei jeder Rotation lediglich eine einzige Öffnung zur Verfügung steht.

Mit den modernen Planungssystemen ist es möglich die Dynamic Conformal Arc Therapy (DCAT) zu berechnen. Die Funktionsweise ist analog zur CAT zu betrachten, wobei sich die MLC-Öffnung während der Bestrahlung der Form des PTV anpasst. Die MLCs adaptieren in jedem Segment die entsprechende Form des PTVs oder können, falls durch ein OAR gestrahlt werden würde, geschlossen werden. In der Folge können selbst unförmigere Zielvolumina konformal bestrahlt werden, was zu einer Reduktion der Niedrigdosis im Gehirn führt. Es besteht die Möglichkeit, eine bessere Schonung der OARs zu erreichen.

Eine ähnliche Technik ist die Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT). Hier können die MLCs sich in jedem Segment beliebig bewegen und in der Optimierung werden die besten Positionen für diese berechnet. Die Berechnung von VMAT-Plänen benötigt die meiste Rechenkapazität, weshalb abhängig vom Algorithmus die meiste Rechenzeit benötigt wird. Dafür können die unförmigsten PTV bestrahlt werden und dennoch die OARs teilweise besser geschont werden. Durch die Modellierung der MLC werden für die Bestrahlung weniger Arcs gebraucht, dafür werden zusätzliche Überprüfung der MLC- und Gantry- Geschwindigkeit sowie deren Positionen benötigt.

Nur bei der Bestrahlung mit Cones muss das Isozentrum in der Mitte des zu bestrahlenden Volumens liegen. Bei allen anderen Techniken ist dies vorteilhaft, aber nicht notwendig. Mit den immer

besseren Planungssystemen ist das Berechnen nicht-isozentrischer Pläne möglich und ermöglichen somit die Berechnung von Plänen mit multipler Metastasen.

Eine weitere Bestrahlungstechnik ist die IMRT. Sie wird aber durch die immer besseren VMAT und DCAT seltener bei einer stereotaktische Radiochirurgie (SRS)-Bestrahlung verwendet. Bei einer IMRT wird im Allgemeinen verschiedene Felder mit keiner Tischrotation verwendet. Hierdurch wird die Dosis nur in den Ebenen des Tumors appliziert. Es gibt keine nennenswerte Dosis cranial oder caudal, die durch die Verwendung von Tischwinkel entstehen würde. Allerdings ist die Dosis in der Ebene der Läsion deutlich höher als bei den anderen Techniken. Diese Technik wird immer noch bei stereotaktischen Bestrahlungen von Tumoren außerhalb des Kopfes verwendet.

## Material und Methoden

### 4.1 Patienten

Alle in dieser Dissertation referenzierten Patienten wurden im Universitätsklinikum des Saarlandes behandelt. Ihre Daten wurden in dieser Arbeit anonymisiert ausgewertet.

#### 4.1.1 Patienten mit motor-eloquenten Glioblastomen

Für die retrospektive Studie<sup>1</sup> von Patienten mit motor-eloquente Glioblastome wurden Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Juni 2013 bis Dezember 2018 behandelt wurden. Die Einschlusskriterien für die Studie umfassten die Durchführung einer nTMS-basierten chirurgischen Resektion sowie einer nachfolgenden adjuvanten Strahlen(chemo)therapie. Insgesamt 24 Patienten erhielten eine Strahlentherapie und eine chirurgische Resektion in den entsprechenden Abteilungen des UKS. Dabei wurden lediglich die Patienten mit einer Verschreibung von 30 Fraktionen von je 2 Gy in diese Studie aufgenommen, um ein homogeneres Kollektiv zu gewährleisten und somit einen validen dosimetrischen Vergleich zu ermöglichen. Patienten, deren motorischer Kortex sich zu mehr als 95 % innerhalb des PTV befand, wurden von dieser Studie ausgeschlossen, da eine Dosisreduktion ohne eine Verschlechterung der PTV-Abdeckung hier nicht möglich war. Die übrigen 10 Patienten wurden untersucht.

#### 4.1.2 Patienten mit motor-eloquenten Hirnmetastasen

In der zweiten Untersuchung<sup>2</sup> wurden die Behandlungspläne von Patienten mit motor-eloquenten Hirnmetastasen analysiert, die sich zwischen Juli 2014 und Dezember 2018 einer nTMS-gestützten chirurgischen Resektion und einer adjuvanten stereotaktische Strahlentherapie (SRT) unterzogen haben. Metastasen wurden als motor-eloquent eingestuft, wenn eine Infiltration des Gyrus präcentralis

---

<sup>1</sup>Diese Studie einschließlich der Abbildungen sind im Paper (Schuermann et al. 2022) publiziert.

<sup>2</sup>Diese Studie einschließlich der Abbildungen sind im Paper (Dzierma et al. 2021) publiziert.

und der Pyramidenbahn vermutet wurde oder wenn der Gyrus präcentralis und die angrenzenden Sulci aufgrund einer neuroanatomischen Deformationen nicht unterschieden werden konnten.

Insgesamt wurden im genannten Zeitraum 52 Patienten mit Metastasen in motor-eloquenten Bereichen chirurgisch behandelt, wovon 24 Patienten danach eine stereotaktische Bestrahlung in unserer Klinik bekommen haben. Die restlichen Patienten erhielten entweder eine andere Behandlungsform der Strahlentherapie oder wurden strahlentherapeutisch in einer anderen Klinik behandelt. 23 Patienten hatten eine Verordnung mit einer umschließenden Isodose von 80 % und einer Zielpunktdosis von 100 %. Nur ein Patient war mit einer 95 % umschließender Isodose verordnet und wurde deshalb aus dieser Studie ausgeschlossen. Ein weiterer Patient hatte drei Metastasen, die ursprünglich zusammen in einem Isozentrum optimiert worden waren. Da eine Neuoptimierung mit neuen Verordnungen und neuen Isozentren für alle drei Zielvolumina notwendig gewesen wäre, wurde dieser Patient ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen, weil ein Vergleich mit dem ursprünglichen Plan somit nicht mehr möglich war. Ein Patient mit zwei motor-eloquenten Metastasen, die unabhängig voneinander optimiert wurden, wurde mit in dieser Studie aufgenommen. Weiter Behandlungsdetails zu den Patienten stehen in der Tabelle 4.1.

Tabelle 4.1: Patientenübersicht mit motor-eloquenten Metastasen

Anzahl Patienten/Metastasen	22/23
CTV/GTV Volumen <sup>1</sup> [cm <sup>3</sup> ]	9,5±10,3 (0,6-36,5)
PTV Volumen <sup>1</sup> [cm <sup>3</sup> ]	16,4±16,0 (2,1-56,7)
Verordnung im Zielpunkt	
1x25 Gy	2 (8,7 %)
1x22,5 Gy	3 (13,0 %)
1x18 Gy	1 (4,3 %)
3x11,25 Gy	6 (26,1 %)
5x6,25 Gy	11 (47,8 %)
Bestrahlungstechnik	
IMRT (7-21 Felder)	11 (47,8 %)
konformale Arcs (7-9 Arcs)	6 (26,1 %)
statische Felder 3D-CRT (7-20 Felder)	6 (26,1 %)
Anzahl Motorkortexe im PTV	9 (39,1 %)
Falls ja, Prozent des Motorkortex außerhalb des PTVs <sup>1</sup>	90,1±6,6 (76,9-98,6)
Falls nein, minimale Distanz zwischen Motorkortex und PTV <sup>1</sup> [mm]	8,3±8,5 (0-31,5)

*CTV klinisches Zielvolumen, GTV Tumolvolumen; GTV wurde in den Einzeitbehandlungen (Stereotaktische Radiochirurgie, SRS), während das CTV bei den fraktionierten stereotaktischen Strahlenbehandlungen verwendet. In beiden Fällen wurden diese Volumina zum PTV (Planungszielvolumen) expandiert.*

<sup>a</sup>Mittelwerte mit Standardabweichung (Bereich)

### 4.1.3 Patienten mit multiplen Metastasen

Für die retrospektive Studie mit Patienten mit multiplen Hirnmetastasen wurden 20 Patienten mit 3 bis 28 Hirnmetastasen in zwei unterschiedlichen Planungssystemen untersucht. Zur genaueren Untersuchung wurden sowohl alle Patienten als auch Untergruppen abhängig von der Anzahl an Läsionen betrachtet. Die drei Gruppen wurden nach DEGRO und ASTRO Vorschläge als auch häufig verwendeten Einteilungen in verschiedenen Veröffentlichungen gebildet (Giuseppe et al. 2020; Susko et al. 2020; Yamamoto et al. 2014; Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.v. 2021). In Tabelle 4.2 ist eine Übersicht dieser Gruppierung.

Tabelle 4.2: Patienten- und Tumorübersicht der multiplen Metastasen

Anzahl Patienten	20	
Anzahl Metastasen	3 - 28	
Gruppeneinteilung	Anzahl Metastasen	Anzahl Patienten
Gruppe 1	3 - 4	7
Gruppe 2	5 - 10	8
Gruppe 3	11 - 28	5

## 4.2 nTMS Mapping und Import in das Planungssystem

Die Patienten erhielten eine präoperative Magnetresonanztomographie auf einem 1,5T- oder 3T-Scanner<sup>3</sup> mit einer MPRage Sequenz in axialer Richtung (Repetitionszeit TR = 0,9 ms, Echozeit TE = 3,52 ms, Kippwinkel 15°, Schichtdicke 1 mm), auf deren Datensatz eine navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) durchgeführt wurde. Das nTMS Motor-Mapping wurde mit dem Nexstim NBS System 4.3<sup>4</sup> nach dem Protokoll von Picht et al (Picht et al. 2011) durchgeführt (Hendrix et al. 2021; Hendrix et al. 2016; Hendrix et al. 2017). Die Patienten saßen mit offenen Augen auf einem Stuhl und hatten Elektroden für die Oberflächen-Elektromyographie an den Muskeln angebracht, die für das Mapping verwendet wurden (M. interosseus dorsalis I, M. abductor pollicis brevis, M. abductor digiti minimi). Die vermutete Lage des „Hand Knob“<sup>5</sup> wurde als Ausgangspunkt für das Mapping verwendet. Entsprechend dazu wurden die Lage und Ausrichtung der Spule variiert, um die motorische Ruheschwelle zu bestimmen. Die motorische Ruheschwelle ist als die niedrigste Stimulus-Intensität definiert, die bei fünf von zehn Stimulationen ein motorisch evoziertes Potenzial von 50 µV zwischen den Peak-Peak-Amplituden auslöst. Der Handbereich wurde dann mit 110 % RMT und 0,25 Hz kartiert, wobei die Spule senkrecht zum Gyrus präcentralis gehalten wurde. Wenn möglich, wurde die untere Extremität, welche durch die vorderen Schienbein- und Fußsohlenmus-

<sup>3</sup>Magnetom Symphony-TIM 1.5 T, Magnetom Skyra 3.0 T, Siemens Erlangen, Deutschland

<sup>4</sup>Nexstim Oy, Helsinki Finnland

<sup>5</sup>Teil des *Gyrus präcentralis*, der für die Motorik der Hände zuständig ist

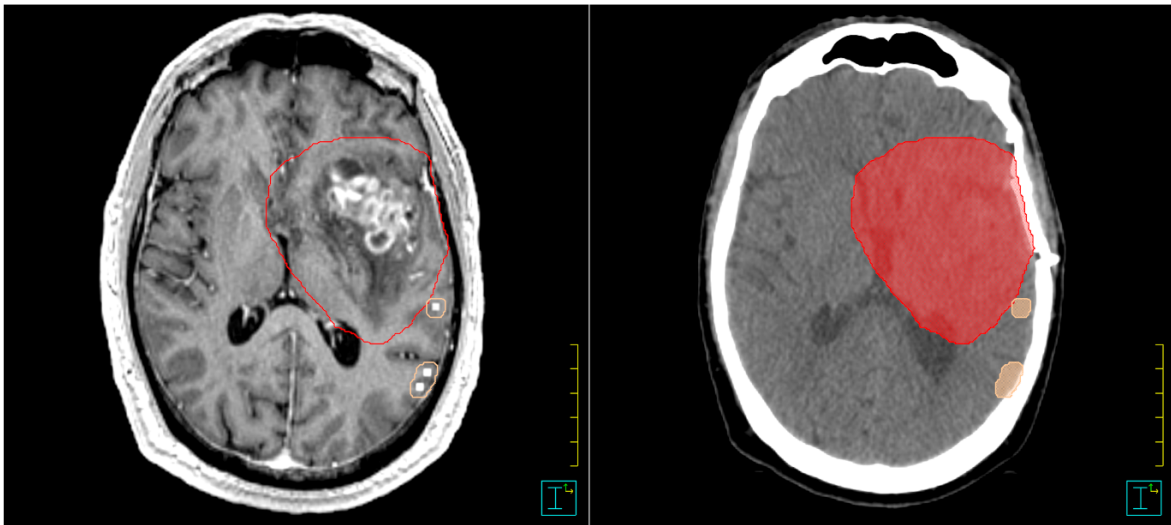


Abbildung 4.1: Beispiel für die Fusion von dem sekundären Datensatz (links) mit dem primären Datensatz (rechts).

Struktur: Rot - PTV, Haut - Motorkortex

keln abgegrenzt ist, mit 130 % RMT-Intensität und einer Spulenausrichtung senkrecht zur Mittellinie/Falx kartiert. Es standen aber nicht für alle Patienten in dem Kollektive die Kartierung der untere Extremität Kartierung zur Verfügung, weshalb nur Patienten mit einer motorisch-eloquenten Läsion berücksichtigt wurden, bei denen die Bildgebung überwiegend eine Gefährdung des Bereichs der oberen Extremität/Hand erkennen ließ. Folglich wurde bei der retrospektiven Dosisplanung nur die Schonung der motorischen Bereiche der oberen Gliedmaßen durchgeführt. Die gesamte Kartierung der Patienten wurden von Neurochirurgen vom UKS durchgeführt, wie es in den folgenden Papern berichtet wurde (Hendrix et al. 2021; Hendrix et al. 2016; Hendrix et al. 2017; Dzierma et al. 2021; Schuermann et al. 2022).

Für jeden Patienten wurden die nTMS Motor-Mapping der oberen Extremitäten als eine weitere sekundäre Bildgebung in das Planungssystem (TPS) Philips Pinnacle V16.2 (Philips Healthcare, DA Best, Niederlande) importiert, indem die ursprüngliche Planung durchgeführt wurde. Das sekundäre Image wurde rigide mit der primären Bildgebung (Planungscomputertomographie (Planungs-CT)) und den Planungs-MRTs (die beide postoperativ in T1 MPRage und T2 flair gewichtet aufgenommen wurden) mittels eines Fusionsalgorithmus des Planungssystems vorfusioniert. Danach wurde diese Fusion manuell korrigiert bis eine einer optimalen Übereinstimmung gefunden wurde (siehe Beispiel in Abbildung 4.1). Diese Übereinstimmung wurde von zwei Physikern der Strahlentherapie und einem Radioonkologen unabhängig voneinander verifiziert.

Der auf nTMS basierte Motorkortex wurde als neue Struktur eingezeichnet, indem die nTMS positiven eloquenten Punkte mit einem Pinsel, der etwas größer als die Pixelgröße dieser Punkte

war, eingefasst wurden. Damit konnte ein kleiner Margin um die benachbarten motor-eloquenten Punkte erzeugt werden. Des Weiteren wurden die schon eingezeichneten Strukturen, welche in der ursprünglichen Bestrahlungsplanung verwendet wurden, überprüft. Dies sind das klinische Zielvolumen (CTV), PTV und OARs (z.B. Bulbi, Chiasma, Cochleae, Hirnstamm, optische Nerven), welche auf dem Planungs-CT mittels Planungs-MRTs konturiert wurden. Weitere OARs wurden mittels der T1 gewichteten Planungs-MRT Sequenz nach (Eekers et al. 2018; Scoccianti et al. 2015) konturiert (z.B. Basalganglien, Thalamus, Hippocampus). Jeder Hippocampus wurde mit 5 mm in alle Richtungen expandiert, um die „Hippocampus-Vermeidungszone“ (Hippocampus-AVZ) für die Planungsoptimierung zu erzeugen.

## 4.3 Bestrahlungsplanung

### 4.3.1 Bestrahlungsplanung der Glioblastomen zur Schonung des nTMS Motorkortex

Die originalen klinischen Pläne („Original“) wurden als IMRT für einen Siemens Artiste Linearbeschleuniger mit 6 MV mit dem Planungssystem mit Philips Pinnacle V16.2 berechnet. Die neu optimierten Pläne wurden mit den gleichen Einstellungen wie z.B. Feldanordnungen durchgeführt. Es soll durch die erneute Planung Pläne gleicher Qualität mit zusätzlichen Schonungen der neuen Risikoorgane Motorkortex und Hippocampus erstellt werden. Des Weiteren wurden die Unterschiede manueller Planung zur Autoplanung überprüft. Für jeden Patienten wurden 4 neuoptimierte Pläne zusätzlich zu dem original klinischen Plan („Original“) mit Philips Pinnacle V16.2 berechnet:

1. ein manuell neu optimierter Plan mit Schonung des von nTMS definierten Motorkortex als zusätzliches Planungsziel („Manual Motor“)
2. ein manuell neu optimierter Plan mit Schonung des von nTMS definierten Motorkortex als auch der bilateralen Hippocampi als zusätzliche Planungsziele („Manual M+H“)
3. ein automatisiert erzeugter Plan mit Schonung des von nTMS definierten Motorkortex („AP Motor“)
4. ein automatisiert erzeugter Plan mit Schonung des von nTMS definierten Motorkortex als auch der bilateralen Hippocampi („AP M+H“)

Die normalen klinischen Optimierungskriterien sind in Tabelle 4.3 dargestellt. Für die manuell erzeugten Pläne wurden die ersten Optimierungen nur mit den Constraints für das PTV und den Ringstrukturen durchgeführt. Die OARs Objectives wurden hinzugefügt, falls sie nach der ersten Optimierung nicht adäquat geschont waren.

Der Autoplanungs-Algorithmus von Pinnacle ist ein Protokoll-basierter iterativer Optimierungsalgorithmus (Hussein et al. 2018; Phillips 2021). Dieser Algorithmus versucht das bestmögliche

Tabelle 4.3: Standardoptimierungs-Objectives der „Original“-Pläne und der neuoptimierten Pläne

	Struktur	Objective
PTV und Dosisabfall	PTV	Uniforme Dosis 60 Gy (100 %) $D_{min}$ 57 Gy (95 %) $D_{max}$ 63 Gy (105 %)
	PTV-Ring 1 (+0 bis +5 mm)	$D_{max}$ 57 Gy (95 %)
	PTV-Ring 2 (+5 bis +8 mm)	$D_{max}$ 54 Gy (90 %)
	External ohne PTV (+8 mm)	$D_{max}$ 48 Gy (80 %)
OARs	Bulbi oculi	$D_{mean} < 35$ Gy
	Chiasma	$D_{max} < 50$ Gy
	Cochlea	$D_{max} < 35$ Gy
	Hirnstamm	$V_{54Gy} < 10$ %
	Linsen	$D_{max} < 5$ Gy
	Medulla	$D_{max} < 42$ Gy
	Optische Nerven	$D_{max} < 50$ Gy
	Spinalkanal	$D_{max} < 42$ Gy
Neue Constraints	nTMS-definierter Motorkortex	so gering wie möglich
	Hippocampi	so gering wie möglich

Verhältnis zwischen Zielabdeckung- und OAR-Schonung auf der Grundlage von benutzerdefinierten Prioritäten zu finden. Mittels benutzerdefinierter Strukturen, OARs Zielvorgaben und Dosisverordnung für das Zielvolumen, generiert der Algorithmus zusätzliche „Hilfs“-Strukturen. Diese berücksichtigten die Überschneidungen von PTV und OARs, sollen für einen kontrollierten Dosisabfall sorgen, die konformale Abdeckung des Zielvolumens gewährleisten und Ausläufern der Dosis verhindern. Sequentielle Optimierungsläufe werden verwendet, um die benutzerdefinierten Ziele bestmöglich zu erfüllen. Anders als bei Bibliotheks-basierten Automatisierungsalgorithmen sind keine Kenntnisse über eine Reihe anderer Pläne erforderlich. Der Planungsansatz ähnelt dem eines erfahrenen manuellen Planers. Der Vorteil der Autoplanungs-Algorithmus sind die iterative Optimierungsschritte und das Einbinden der zusätzlichen automatisch generierten Hilfsstrukturen, die eine größere Komplexität bei der Optimierung erlauben, als sie bei den meisten manuellen Berechnungen erreicht werden würde. Des Weiteren stoppt der Algorithmus nicht, wenn voreingestellte Ziele erreicht werden, sondern versucht die Dosis in den OARs unter die verlangten Maximalwerte zu drücken (Hussein et al. 2018; Kusters et al. 2017; Phillips 2021).

Ziel des „Manual Motor“-Plans ist es, durch die Re-Optimierung eine Reduktion der mittleren Dosis im nTMS-basierten Motorkortex zu erreichen, ohne die Abdeckung des PTVs zu vermindern. Neben den Optimierungsparametern des ursprünglichen „Original“-Planes wurde ein zusätzliches Kriterium auf die nTMS-Struktur außerhalb des PTVs angewendet. Aufgrund der Lage des Motorkortex relativ zum PTV gab es keinen Patienten, bei dem der Motorkortex vollständig außerhalb des

PTV lag, daher wurde nur auf den Motorkortex außerhalb des PTV optimiert. Eine Reduzierung der mittleren PTV-Dosis um bis zu 0,5 Gy wurde akzeptiert.

Die Ziele für den manuell geplanten „Manual M+H“-Plan zur Schonung des Motorkortex und des Hippocampus waren die Reduzierung der mittleren Dosis des Motorkortex als auch der Dosis in den Hippocampi, ohne eine Verminderung der Abdeckung des PTVs. Auch hier wurden dieselben Optimierungs-Constraints vom „Original“-Plan mit den zusätzlichen Constraints für den Motorkortex und den Hippocampi verwendet.

Beide Autoplanungs-Pläne „AP Motor“ und „AP M+H“ wurden mit dem Pinnacle Autoplanungs-Algorithmus berechnet. Die Ziele von „AP Motor“ und „AP M+H“ waren jeweils dieselben wie „Manual Motor“ und „Manual M+H“. Es sollte untersucht werden inwieweit Pläne durch Autoplanung bei der Schonung des Motorkortex und der Hippocampi einen Vorteil oder auch Nachteile gegenüber der manuellen Planung hat.

Die Anzahl der Felder und Segmente sowie die Orientierung der Felder entsprachen denen des „Original“-Plans. Die finale Dosisverteilung wurde mit dem CCC Algorithmus auf einem 2 mm Dosegrid berechnet. Alle Pläne wurden von erfahrenen Radioonkologen und Strahlenphysiker überprüft und als klinisch akzeptabel eingestuft.

#### **4.3.2 Bestrahlungsplanung der Metastasen in der Nähe der motor-eloquenten Bereichen**

Die Volumina der Metastasen lagen zwischen  $0,04 \text{ cm}^3$  und  $4,17 \text{ cm}^3$  und wurden mit einer T1 MP-Rage MRT als GTV konturiert, ehe sie um einen Margin von 1 mm zum PTV erweitert wurden. Für die ursprüngliche Planung waren unterschiedliche Strahlentherapietechniken für einen Siemens Artiste Linearbeschleuniger verwendet worden: statische Felder mit 3D konformaler Strahlentherapie (3D-CRT), IMRT beziehungsweise konformalen non-coplanare Arcs. Als Energie wurde entweder 6 MV oder Ausgleichsfilter freie 7 MV Photonen verwendet (Dzierma et al. 2012)

Für jede Metastase wurden mit dem Bestrahlungsplanungssystem (Treatment Planning System) (TPS) Philips Pinnacle V16.2 zwei neu optimierte Pläne berechnet, ausgehend vom ursprünglichen klinischen Plan („original“). Der „Motor“-Plan zielte darauf ab, die Dosis im nTMS-Mapping bestimmten motorischen Bereichen der Hand zu reduzieren. Der Plan „Motor& Hipp“schonte sowohl diesen Motorkortex als auch die Hippocampi. Wurden die ursprünglichen Pläne mit 3D-CRT oder als IMRT geplant, so wurden die neu optimierten Pläne mit der gleichen Feldanordnung geplant. Wenn die ursprünglichen Pläne mit konformen nicht koplanaren Bögen geplant wurden, so wurde bei der Neuoptimierung ein IMRT-Plan mit 8 bis 13 Feldern verwendet. Die maximale Anzahl der Segmente wurde auf 35 begrenzt. Das Optimierungsziel für die „Motor“-Pläne war die maximale Reduktion

sowohl der maximalen als auch der mittleren Dosis im Motorkortex, ohne die Abdeckung des PTVs zu reduzieren. Analog dazu wurde bei den „Motor& Hipp“-Plänen die maximale und mittlere Dosis der Hippocampi iterativ reduziert mit den Abbruchkriterien, dass sich die Abdeckung des PTV verschlechtert oder der Motorkortex wieder stärker belastet wird. Die Optimierung wurde mit „direct machine parameter optimization“ (DMPO) auf einem 0,2 cm Dosisgitter durchgeführt, während die Enddosisverteilung mit dem „collapse cone convolution“ Algorithmus berechnet wurde. Alle Pläne wurden von einem erfahrenen Radioonkologen überprüft und entsprachen den allgemeinen Richtlinien der DEGRO-Arbeitsgruppe für „SRS for clinical stereotactic treatment“ (Kocher et al. 2014) und den Dosisgrenzwerten für empfindliche Hirnstrukturen nach den Kriterien der „Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic“ (QUANTEC, (Shaw et al. 1993)).

### 4.3.3 Bestrahlungsplanung von multiplen Hirnmetastasen

Alle Patienten wurden in den beiden Planungssystemen Elements<sup>6</sup> und Eclipse<sup>7</sup> mit jeweils zwei verschiedenen Planungsszenarien untersucht. Pro Patienten wurden demnach vier Pläne erstellt. Beide Systeme haben spezielle Planungsoptionen für multiple Metastasen, wobei das Isozentrum immer in den Schwerpunkt aller Metastasen gelegt wurde. In beiden Bestrahlungssystemen wurde mit der Energie 6 MeV ohne Flattening-Filter mit einer Dosisrate von 1400 MU/min für einen TrueBeam Linearbeschleuniger<sup>8</sup> mit einem Millenium Multi Leaf Collimator (5 mm Breite) berechnet. Die Verordnung aller Metastasen war die Standardverordnung für eine Einzeitbestrahlung von Hirnmetastasen in unserer Klinik. Das heißt im Zielpunkt des PTV soll 25 Gy (100 % der Dosis) sein und die Isodose, die das Zielvolumen umschließt soll 20 Gy d.h. die 80 % Isodose sein. Als umschließende Dosis gilt die Dosis, die 99 % des Volumens des PTVs bekommt. Für klinisch akzeptable Pläne darf die verordneten Zielpunktdosis als auch die umschließende Isodose nur um maximal 2 % abweichen, damit eine Über- bzw. Unterdosierung vermieden wird.

#### Planung mit Elements

Als erstes Planungssystem wurde das Planungsprogramm Elements der Firma BrainLab betrachtet. Dieses Planungssystem ist spezialisiert auf Stereotaxien von einzelnen oder multiplen Hirnmetastasen und mittels Kleinfelddosimetrie kommissioniert. Elements ist ein protokollbasiertes Planungssystem, d.h. es werden im Vorfeld verschiedene Protokolle erstellt: ein Setup-Protokoll (Anzahl der Felder, Einschränkungen für Gantry-, Kollimator- und Tischwinkel) und ein klinisches Protokoll (Planvorschrift, Einschränkungen für OAR, Dosegrid, Genauigkeiten für die Berechnung). Für die Planung wurde die Planungsapplikation Multiple Brain Metastases SRS (MBM SRS) verwendet. Die verwendete Bestrahlungsmethode ist die DCAT. Hierbei öffnen sich die MLC so weit, dass die jeweils zu bestrahlenden Metastasen vollständig bestrahlt oder vollständig von den MLC verdeckt werden. Die

---

<sup>6</sup>Version 3.0, BrainLab, München, D

<sup>7</sup>Version 15.6, Varian Medical Systems

<sup>8</sup>Varian Medical Systems, Palo Alto, CA

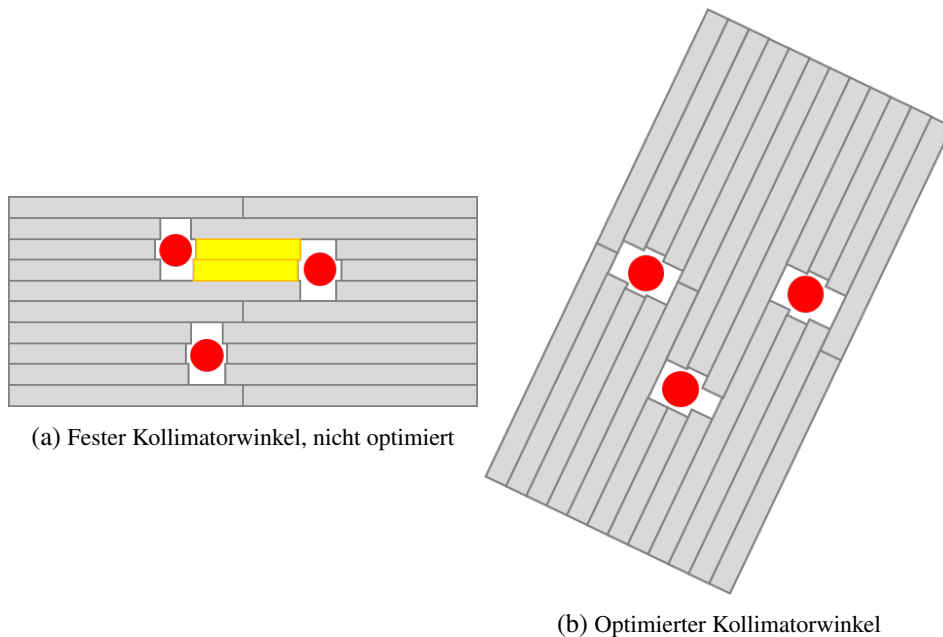


Abbildung 4.2: Unterschiede zur Kollimatorwinkeloptimierung

Beispiel für einen festen Kollimatorwinkel a und einem optimierten Kollimatorwinkel an die Lage der Metastasen b. Aufgrund der Lage der Metastasen sind beim Beispiel mit festen Kollimatorwinkel zwei MLC-Paare für zwei Metastasen für die Feldformung notwendig. Dadurch gibt es eine Öffnung, die zur Bestrahlung gesundes Gewebe führt (gelbe MLC). Alternativ würde eines der beiden Metastasen teilweise verdeckt sein und damit nicht mit bestrahlt werden.

Bestimmung des Kollimatorwinkels erfolgt automatisch. Es wird ein Winkel ermittelt, bei dem möglichst viele Metastasen bestrahlt werden können, ohne dass ein MLC-Paar für die Bestrahlung mehrerer Metastasen verwendet werden muss. Dadurch können Dosisbrücken zwischen den Metastasen reduziert werden (siehe Abbildung 4.2).

Für die Planung wurden alle GTVs, PTVs und auch OARs auf einem Planungs-CT mit einem Planungs-MRT T1 MP-Rage (CT und MRT mit einer Schichtdicke von 1 mm) konturiert. In dem Elements-Modul MultipleBrainMets V3.0 wurden die Strukturen intern mit einer Schichtdicke von 0,4 mm erzeugt, während die Berechnungsvoxel eine Größe von  $0,7 \text{ mm} \times 0,7 \text{ mm} \times 1,0 \text{ mm}$  hatten. Das Feldsetup-Protokoll erlaubte eine Optimierung von Tisch- als auch Gantry-Winkel mit einem Maximum von 14 Arcs. Die Anzahl der Felder sowie deren Tisch-, Gantry- als auch Kollimatorwinkel wurden von dem Planungssystem berechnet. Die verschiedenen Winkel werden so bestimmt, dass möglichst viele Metastasen mit einem Arc bestrahlt werden können. Abhängig von der Anzahl an Metastasen, ihrer Form sowie ihre Lage werden unterschiedliche viele Felder mit unterschiedlichen Winkeln erstellt. Zur besseren Vergleichbarkeit der Pläne wurden die Optimierung in einer festen Reihenfolge durchgeführt. Zuerst wurden alle Parameter für das jeweilige Planungsszenario eingestellt und anschließend die erste Optimierung mit dem Pencil Beam durchgeführt. Danach wurde die Dosis mit dem Monte Carlo nachgerechnet, bevor der Plan erneut mit dem Monte Carlo Algorith-

mus optimiert als auch die Dosis berechnet wurde. In Elements Version 3.0 ist es nicht möglich, direkt mit einer Monte Carlo Optimierung zu beginnen. Die letzte Berechnung wurde immer mit dem Monte-Carlo-Algorithmus mit einer Auflösung von 1 mm und einer statistischen Unsicherheit von 1 % durchgeführt. (Altergot et al. 2024)

Es gibt beim MBM SRS zwei Optionen die Planung zu beeinflussen ohne die Protokolle zu ändern. Die erste Option ist die Einstellung der Dynamic Conformal Arc (DCA) Komplexität, die Bewegung der MLCs, und die zweite die Verwendung von Extra-Arcs. In Elements können bis zu drei Metastasen ausgewählt werden für die Extra-Arcs verwendet werden sollen. Im ersten Planungsszenario „DCA0+Arcs“ wurde die DCA Komplexität auf den niedrigsten Wert eingestellt, was bedeutet, dass die Modulierung der MLC Bewegung am stärksten einschränkt wird (nur geringe MLC-Bewegungen). Für mehr Freiheitsgrade bei der Berechnung wurden deshalb „Extra“-Arcs für die drei volumetrisch größten Läsionen ausgewählt, wodurch die Feldanordnung nochmals optimiert wurde. Solange die maximale Anzahl an Arcs noch nicht erreicht wurden, wurden teilweise mehr Arcs verwendet.

Im zweiten Planungsszenario „DCA1-Arcs“ wurde die DCA-Komplexität auf den höchsten Wert eingestellt, sodass die MLC-Bewegungen am wenigsten eingeschränkt wurden. Dafür wurden hier keine Extra-Arcs verwendet.

Tabelle 4.4: Unterschiede Planungssysteme

	Elements MBM SRS	Eclipse HyperArc
Bestrahlungstechnik	DCAT	VMAT
Anzahl an Arcs	maximal 14 (wird optimiert)	immer 4
Gantrywinkel	werden optimiert	sind vorgegeben
Tischwinkel	werden optimiert	sind vorgegeben
Kolliwinkel	werden optimiert	werden optimiert

### Planung mit Eclipse

Das zweite Planungssystem, welches betrachtet wurde ist Eclipse von Varian. Eclipse ist für die Berechnung von allen Identitäten von Tumoren verwendbar. Es kann für die Planung kleiner Metastasen als auch für die Ganzkörper-Bestrahlungspläne verwendet werden. Es wird nicht für kleine Felder kommissioniert, sondern extrapoliert für Feldgrößen unter  $3 \text{ cm}^3 \times 3 \text{ cm}^3$ . Zur Berechnung von Plänen für multiple Hirnmetastasen wird das Berechnungsmodul HyperArc verwendet. Hierfür müssen die Patienten in einem „Encompass Support Systeme“ (QFix, Avondake, PA, USA) gelagert sein. Da alle Patienten mit der BrainLab Maske gelagert wurden, wurde diese Lagerungshilfe digital hinzugefügt. Des Weiteren wurden Strukturen mit hoher Dichte ( $> 3 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$ ) für den Dosisberechnungs-

algorithmus einem Material äquivalenter Dichte zugeordnet.

Die Berechnung wurde im Add-on „HyperArc“ durchgeführt. Dies hat ein starres Feldsetup von maximal vier Bestrahlungsfeldern und einem Setupfeld. Es werden immer die Tischwinkel  $0^\circ$ ,  $45^\circ$ ,  $315^\circ$  und abhängig von der Verteilung der Metastasen  $90^\circ$  oder  $270^\circ$  gewählt. Nur beim Feld mit Tischwinkel  $0^\circ$ , kann das Feld eine Voll- oder Halb-Rotation sein in Abhängigkeit von der Anzahl und der Lage der Läsionen. Alle anderen Felder sind immer Halb-Rotationen. Des Weiteren wurde der Kollimatorwinkel automatisch optimiert um mögliche Öffnungen zwischen den Metastasen zu reduzieren.

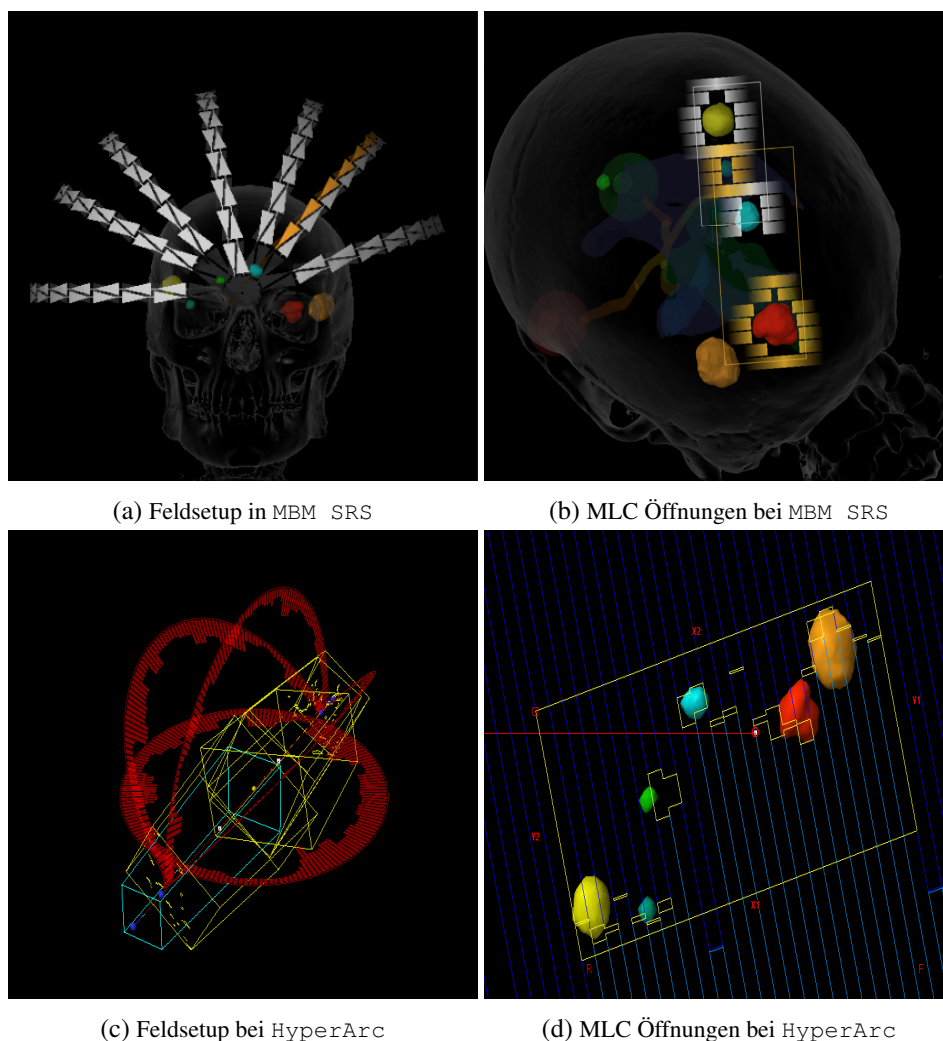


Abbildung 4.3: Beispiel für Feldsetup und MLC Öffnungen für einen Patienten mit 6 Metastasen (Feldsetup von HyperArc entspricht dem Standardsetup)

Für die Berechnung der Pläne wurden die Planungs-CT und deren Struktursets von Elements in

das Berechnungsprogramm Eclipse V15.7 von Varian exportiert. Hierfür wurden alle Strukturen auf die gescannte Schichtdicke resampelt. Dadurch sind die Konturen der Strukturen leicht anders als in Elements, sie wurden aber nicht händisch verändert.

Die Optimierung wurden mit dem „Anisotropic Analytic Algorithm“ (AAA) und einem Dose Grid von  $1,25 \text{ mm} \times 1,25 \text{ mm} \times 1,00 \text{ mm}$  durchgeführt. Die Enddosis wurde mit dem AcurosXB Algorithmus berechnet. Die eigentliche Bestrahlungsmethode ist hier die VMAT. Für die Optimierungsparameter wurde entsprechend in der Berechnung von Elements die untere Grenze von 99 % des Volumens auf 20 Gy ( $D_{99\%} \geq 20 \text{ Gy}$ ) und die obere Grenze von 0 % des Volumens auf 25 Gy ( $D_{0\%} \leq 25 \text{ Gy}$ ) gesetzt. In Eclipse konnten Prioritäten für diese Parameter gesetzt werden. Für den unteren Grenzwert wurde der Prioritätswert 100, bei der oberen Grenze der Prioritätswert 50 eingestellt.

Für die Schonung des Normalgewebes und um einen steileren Gradienten zu erreichen, wurde der Algorithmus „SRS Normal Tissue Objective“ (SRS NTO) verwendet.

Im ersten Planungsszenario „NTO 50“ wurde der SRS NTO auf Priorität 50 gestellt, im zweiten Szenario „NTO 100“ auf Priorität 100. (Zepp 2023)

Nach der Berechnung der Enddosis wurde die Plannormierung angepasst, sodass 99 % des Volumen jeder Metastase mindestens 20 Gy erhält.

### 4.4 Planevaluation

Bei den unterschiedlichen Studien wurden verschiedene Qualitätsparameter für die Planevaluierung verwendet.

Der Paddick Konformitätsindex (CI) (Shaw et al. 1993; Paddick 2000; Paddick et al. 2006)

$$CI = OR \cdot UR = \frac{TV_{PIV}^2}{PIV \cdot TV}$$

ist das Produkt aus Paddick Overdose Ratio ( $OR$ ) und Paddick Underdose Ratio ( $UR$ ).

Die Overdose Ratio

$$OR = \frac{TV_{PIV}}{PIV}$$

ist das Verhältnis von dem PTV Volumen, welches innerhalb der verschriebenen 80 % Isodose ( $TV_{PIV}$ ) liegt, zu dem Volumen, welches von der verschriebenen Isodose ( $PIV = V_{80\%}$ ) umschlossen wird.

Die Underdose Ratio

$$UR = \frac{TV_{PIV}}{TV}$$

ist das Verhältnis von dem PTV Volumen, welches innerhalb der verschriebenen 80 % Isodose ( $TV_{PIV}$ ) liegt, zu dem gesamten PTV Volumen (TV). Dies entspricht dem abgedeckten PTV Volumen im Verhältnis zu dem gesamten PTV Volumen.

Es gibt zusätzlich den RTOG CI, welcher analog zum Paddick Konformitätsindex (CI), wie folgt definiert ist:

$$RTOGCI = \frac{PIV \cdot TV}{TV_{PIV}^2}$$

Für beide CIs gilt, dass ein Wert von 1 einer optimalen Konformität entspricht. Wenn es bei den multiplen Metastasen es zu Dosisbrücken der umschließenden Isodose zwischen zwei oder mehr Metastasen kommt, kann kein RTOG CI für diese Metastasen bestimmt werden. Es kann nicht bestimmt werden, welcher Anteil der Dosis in einem Voxel durch die Bestrahlung welcher Metastase kommt.

Der Homogenitätsindex (HI)

(Shaw et al. 1993; Paddick 2000; Paddick et al. 2006)

$$HI = \frac{PTV_{1\%} - PTV_{99\%}}{PTV_{mean}}$$

misst die Dosisinhomogenität des PTVs mit  $PTV_{1\%}$  als maximale Dosis und  $PTV_{99\%}$  als minimale Dosis im PTV.

Der Gradientenindex (GI)

$$GI = \frac{V_{40\%}}{PIV}$$

beschreibt die Steigung des Dosisabfalls durch das Verhältnis des Volumens, welches von der verschriebenen Isodose (80 %) abgedeckt wird, und des Volumens, welche von der Isodose, die der Hälfte dieser Dosis entspricht ( $V_{40\%}$ ), abgedeckt wird.

Für stereotaktische Bestrahlungen sind die Volumina  $V_{12Gy}$  und  $V_{10Gy}$  und deren Verhältnis zu dem Volumen des gesamten Gehirns von Bedeutung, da diese mit dem Risiko für Radionekrose korrelieren (Lawrence et al. 2010) .

#### 4.4.1 Planevaluation der Glioblastome

Für die Planevaluation der Glioblastome wurden die Werte  $CI$ ,  $OR$ ,  $UR$ ,  $HI$  und  $GI$  verwendet. Die Dosisverordnung bei Glioblastomen besagt, dass mindestens 95 % der verschriebenen Dosis das Zielvolumen umschließen soll. Deshalb sind  $TV_{PIV}$  und  $PIV$  hier wie folgt definiert:  $TV_{PIV}$  ist das PTV Volumen, welches von der 95 % Isodose umschlossen ist und  $PIV$  das gesamte Volumen, welches von der 95 % Isodose umschlossen ist. Für den  $GI$  gilt:

$$GI = \frac{PIV}{V_{50\%}} \quad (4.1)$$

Neben den soeben genannten Qualitätsparametern wurden die Maximaldosis und die Mitteldosis von PTV und den OARs, vor allem des Motorkortex und der Hippocampi bestimmt. Des Weiteren wurde die Überschneidung des Motorkortex und des ipsilateralen Hippocampus mit verschiedenen Isodosen analysiert.

#### 4.4.2 Planevaluation der Metastasen in motor-eloquenten Bereichen

Für die Planevaluation der Metastasen im motor-eloquenten Bereich wurden neben  $CI$ ,  $OR$ ,  $UR$ ,  $HI$ ,  $GI$ ,  $V_{12Gy}$  und  $V_{10Gy}$  auch die Dosis in den sensitiven Gehirnstrukturen nach QUANTEC (Shaw et al. 1993; Marks et al. 2010) sowie die Dosis im PTV untersucht. Für das PTV wurde  $D_{01\%}$  als Wert für das relative Maximum und  $D_{99\%}$  als Wert für das relative Minimum angegeben. Die relative Maximum-Dosis bezieht sich auf den Bezug mit der verordneten Dosis im Zielpunkt, um die Überdosierung zu bestimmen, während die relative Minimum-Dosis einen Vergleich mit der verordneten umschließenden Isodose zulässt und somit eine Unterdosierung bestimmt werden kann.

Des Weiteren wurde  $D_{01\%}$  als Maximums-Dosis und die mittlere Dosis für den Motorkortex, die Hippocampi und die anderen OARs bestimmt. Für den Motorkortex wurde die Überschneidung mit dem PTV, der 90 % Isodose, der 80 % Isodose, der 70 % Isodose, der 50 % Isodose und der 20 % Isodose ermittelt.

#### 4.4.3 Planevaluation der multiplen Metastasen

Für die Planqualität wurde der RTOG CI Wert verwendet, da dieser Wert von beiden Planungssysteme automatisch ausgegeben wird. Eclipse gibt leider keinen  $GI$  aus wie er in Gleichung 4.1 definiert wurde. Manuell konnte er ebenfalls nicht bestimmt werden, da die Volumenangaben des Programms nur auf  $0,1 \text{ cm}^3$  genau angegeben werden kann. Das Programm gibt einen alternativen Gradientenindex aus, welcher die Volumen der entsprechenden Isodosen (umschließende Isodose und die 40 %-Isodose) in Form einer Kugel betrachtet und mit dem kubischen Verhältnis der Radien dieser Kugeln berechnet wird. Für die Überprüfung der Anzahl der Dosisbrücken von 10 Gy und 20 Gy wird überprüft, wie viele Gradientenindizes und wie viele RTOG CI nicht bestimmt werden konnten.

Für die Untersuchung des Risikos für eine Radionekrose und des Niedrigdosisbades des Gehirns, wurden  $V_{12\text{Gy}}$ ,  $V_{10\text{Gy}}$  und  $V_{2.5\text{Gy}}$  im Normalgewebe des Gehirns ohne PTV verglichen.

Für die klinische Akzeptanz wurde die Abdeckung des PTVs  $D_{min}$ ,  $D_{99\%}$  und  $D_{max}$  überprüft.

Für die maschinenseitige Qualität wurde die Anzahl der Monitoreinheiten und der Modulation Complexity Score (MCS) bestimmt. Der MCS wird aus der Stärke der MLC-Bewegungen, Komplexität der Feldformen und Informationen über die Segmentflächen und -gewichtungen (McNiven et al. 2010; Ohira et al. 2018) ermittelt. Die Ausgabe des MCS aus den Plänen von Elements wurde mit einem von BrainLab erstellten Export durchgeführt. Bei den Eclipse-Plänen wurden diese Werte mit einem hausinternen Matlab-Skript berechnet (Zepp 2023).

## 4.5 Statistische Analyse

Die Dosis-Volumen-Histogramm-Werte (DVH-Werte) der nTMS-Pläne wurden durch ein im Haus verwendetes Pinnacle Script exportiert. Für jedes OAR, den Motorkortex, die Hippocampi und das PTV wurden die Daten in einer CSV-Tabelle (Comma-separated Values) gespeichert. Die Bearbeitung und Auswertung der Daten aller Studien wurden mit MATLAB R2019 durchgeführt. Eine Normalverteilung wurde nicht angenommen, weshalb der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für gepaarte Daten mit einem 5 % Signifikanzlevel für die statistische Auswertung verwendet wurde. Für die mehrfachen Vergleiche wurde die Bonferroni-Korrektur angewendet. Dadurch wurde der p-Wert für die Pläne der Metastasen mit Schonung des Motorkortex unter 0,0167 (3 Szenarien), für die Pläne mit den Glioblastomen mit Schonung des Motorkortex unter 0,005 (5 Szenarien) und für die multiplen Metastasen unter 0,0083 (4 Szenarien) als statistisch signifikant erachtet. Auch bei diesem Vergleich wurde eine Normalverteilung nicht angenommen. Die Mittelwerte und die Standardabweichungen der RTOG CI wurden mit der Software OriginPro 2019 bestimmt, da Matlab keine Mittelwerte aus Messreihen mit zum Teil leeren Datensätze auswerten kann. Alle anderen Auswertungen wurden ebenfalls mit MATLAB R2019 durchgeführt.



## Ergebnisse

### 5.1 Ergebnisse der Neuplanungen der Glioblastomen in motor-eloquenten Bereichen

In der Analyse der Planoptimierung bei Glioblastomen<sup>1</sup> unter Berücksichtigung des Motorkortex sind für 10 Patienten vier neu optimierte Pläne „Manual Motor“, „Manual M+H“, „AP Motor“ und „AP M+H“ errechnet worden. In der Tabelle 5.1 wird die Verteilung der Überlappung des motorischen Kortex mit dem PTV dargestellt, während in der Abbildung 5.1 ein Beispiel für die resultierenden Isodosenverteilungen mit der zugehörigen DVH (Abbildung 5.2) gezeigt wird. In der Tabelle 8.2 sind die Metriken für die Planqualität und die Dosis für das PTV, den motorischen Kortex und die OARs angegeben. Alle Pläne sind von einem erfahrenen Radioonkologen als klinisch akzeptabel bestätigt worden.

Tabelle 5.1: Überblick der Überlappung des Motorkortex mit dem PTV

Prozentualer Anteil des Motorkortex	Anzahl an Patienten
< 24	3
25-49	1
50-74	1
75-94	5

#### 5.1.1 PTV-Abdeckung und Planqualitätsparameter

Für die maximale und die mittlere Dosis für das PTV gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den fünf Arten von Plänen, d.h. dem originalen Plan und den vier o.g. Optimierungen (Abbildung 5.3). Die minimale Dosis nimmt bei allen re-optimierten Plänen leicht ab, erreicht aber nur bei den manuellen Plänen statistische Signifikanz. Aus klinischer Sicht wird dieser Rückgang der

---

<sup>1</sup>Diese Kapitel, einschließlich der Abbildungen, basieren auf (Schuermann et al. 2022).

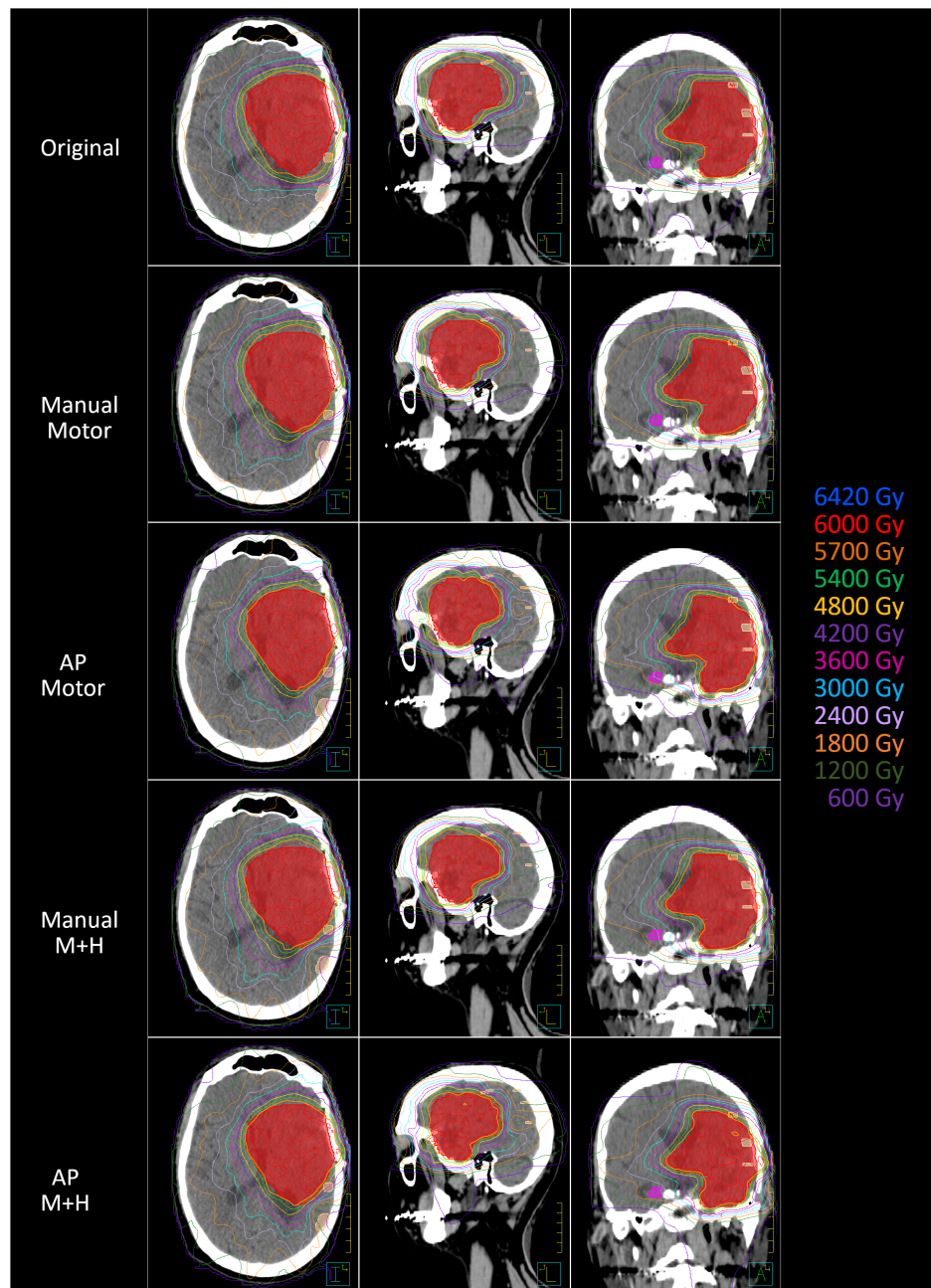


Abbildung 5.1: Beispiel für die Dosisverteilung im Planungs-CT bei GBM. axiale (links), sagittale (Mitte) und koronale (rechts) Spalte PTV= rote Farbe, motorischer Kortex= Hautfarbe, kontralateraler Hippocampus = rosa Farbe.

Dosis als akzeptabel erachtet und beeinträchtigt die Akzeptanz des Plans nicht.

Das Gehirn ohne PTV erhält in den re-optimierten Plänen eine leicht verringerte mittlere Dosis (<1 Gy), während die maximale Dosis fast gleich bleibt.

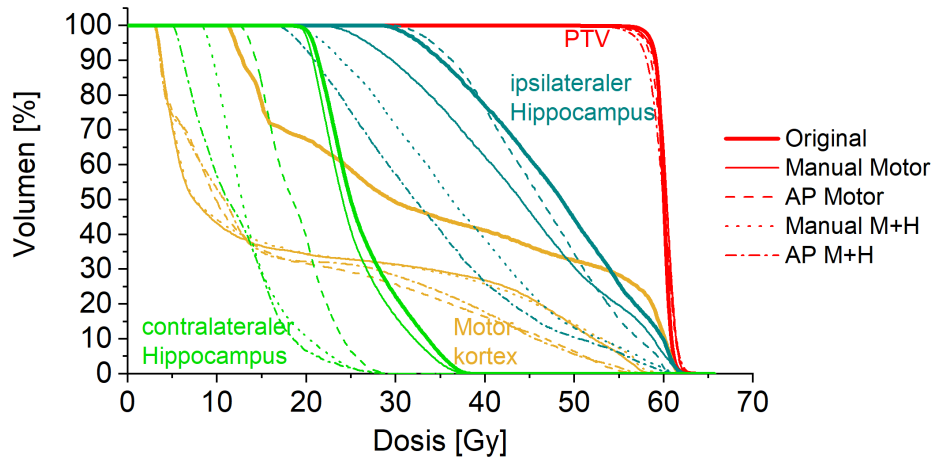


Abbildung 5.2: Dosis-Volumen-Histogramm für den Beispielpatienten in Abbildung 5.1

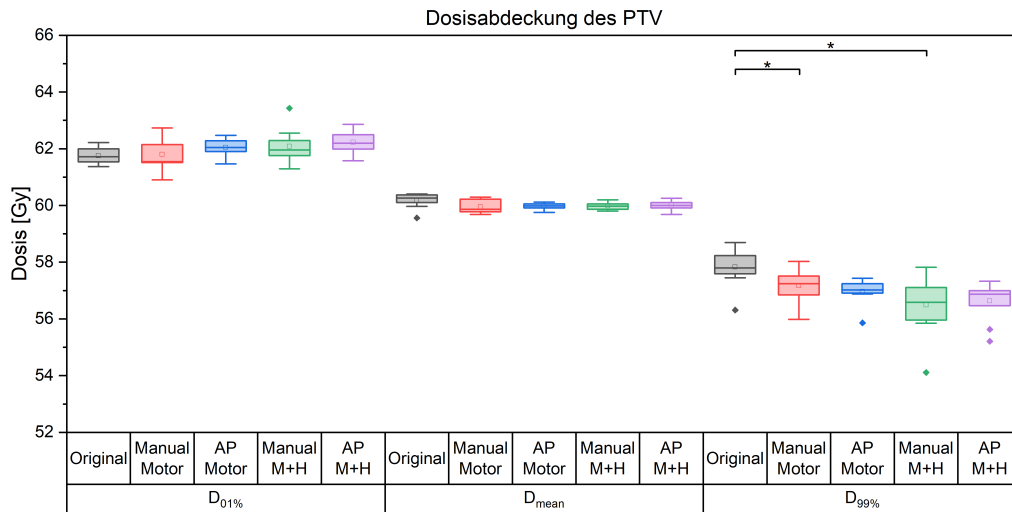


Abbildung 5.3: Maximumsdosis  $D_{1\%}$ , mittlere Dosis und Minimumsdosis  $D_{99\%}$  des PTV bei nTMS-basierten GBM-Plänen

Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,005$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer

Bei allen Parametern der Planqualität gibt es kaum signifikante Unterschiede zwischen den fünf Plänen (Abbildung 5.4). Die CI, OR, HI und GI steigen leicht an, während der UR abnimmt; allerdings ist nur der Anstieg des HI bei den Plänen zur Schonung des motorischen Kortex und des Hippocampus statistisch signifikant. Dies würde nicht zur klinischen Ablehnung der Pläne führen, da die Änderung zu gering ist.

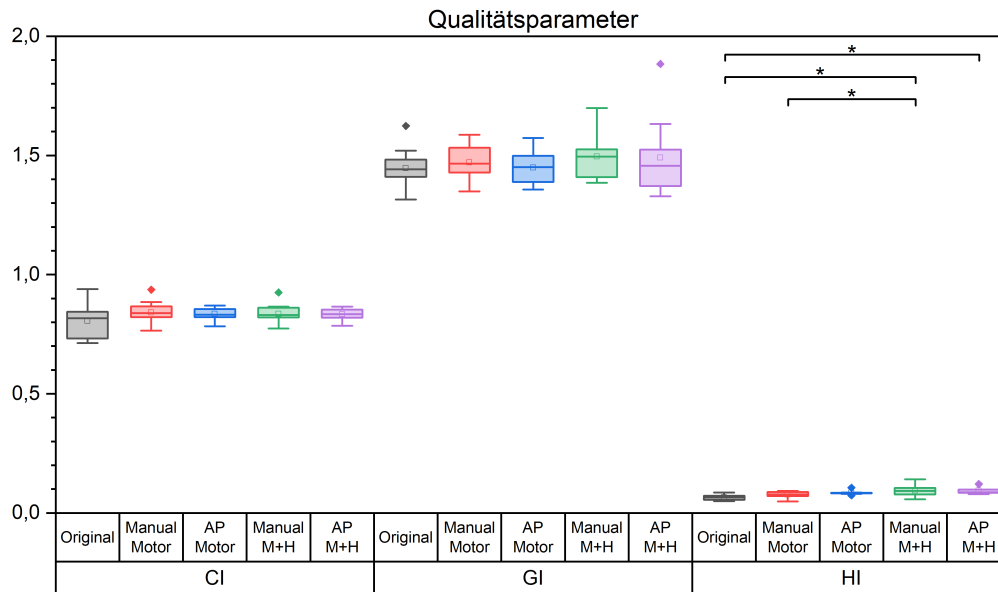


Abbildung 5.4: Planqualitätsparameter Konformitätsindex (CI), Gradientenindex (GI) und Homogenitätsindex (HI) bei nTMS-basierten GBM-Plänen  
 Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,005$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer

### 5.1.2 Risikoorgane

Die ursprünglich in den klinischen Plänen enthaltenen OARs zeigen keine signifikante oder klinisch relevante Erhöhung der maximalen oder mittleren Dosis. Die Dosis aller OARs in den „Original“-Plänen lag bereits unter dem klinischen Grenzwert. Risikoorgane in der Nähe des Hippocampus, wie z.B. Hirnstamm oder Medulla, weisen eine signifikante Verringerung der maximalen Dosis (bis zu 11 Gy für den Hirnstamm im „AP M+H“-Plan) und mittleren Dosis (bis zu 5,7 Gy für den Hirnstamm im „AP M+H“-Plan) auf, und zwar für alle neu optimierten Pläne mit Ausnahme der „Manual Motor“-Pläne, bei denen die Hippocampus-Dosis nicht optimiert wird. Bei den meisten Risikoorganen wird durch die Auto-Planung eine weitere signifikante Verringerung der maximalen und mittleren Dosis erreicht. Nur wenn die Dosen in den „Original“-Plänen bereits sehr niedrig waren (wie z.B. bei Linsen, die sehr weit vom PTV entfernt sind), kann keine signifikante Reduzierung festgestellt werden.

### 5.1.3 Schonung des Motorkortex

Für den motorischen Kortex kann eine signifikante Verringerung der mittleren Dosis für alle vier neu optimierten Pläne erreicht werden: von  $(54,3 \pm 6,7)$  Gy („Original“) zu  $(48,2 \pm 10,2)$  Gy („Manual Motor“),  $(46,8 \pm 11,2)$  Gy („AP Motor“),  $(48,1 \pm 10,2)$  Gy („Manual M+H“) und  $(47,1 \pm 11,4)$  Gy („AP M+H“), wie in Abbildung 5.5 zu sehen ist.

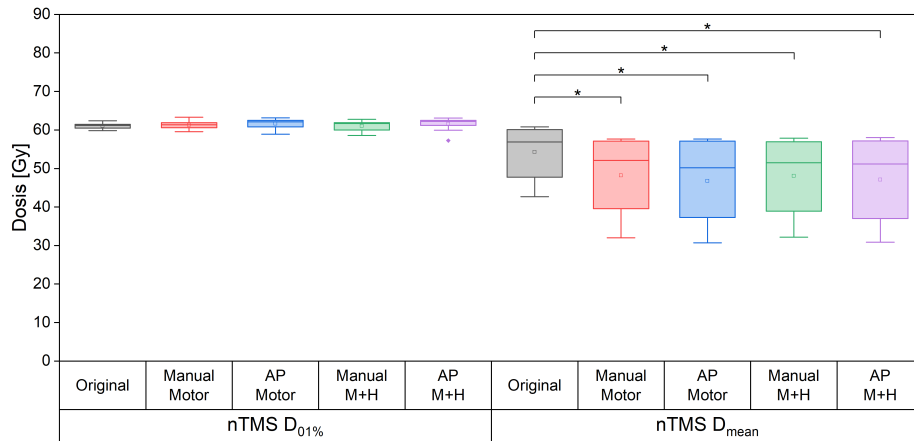


Abbildung 5.5: Maximumsdosis  $D_{1\%}$  und mittlere Dosis des Motorkortex bei nTMS-basierten GBM-Plänen

Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,005$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer

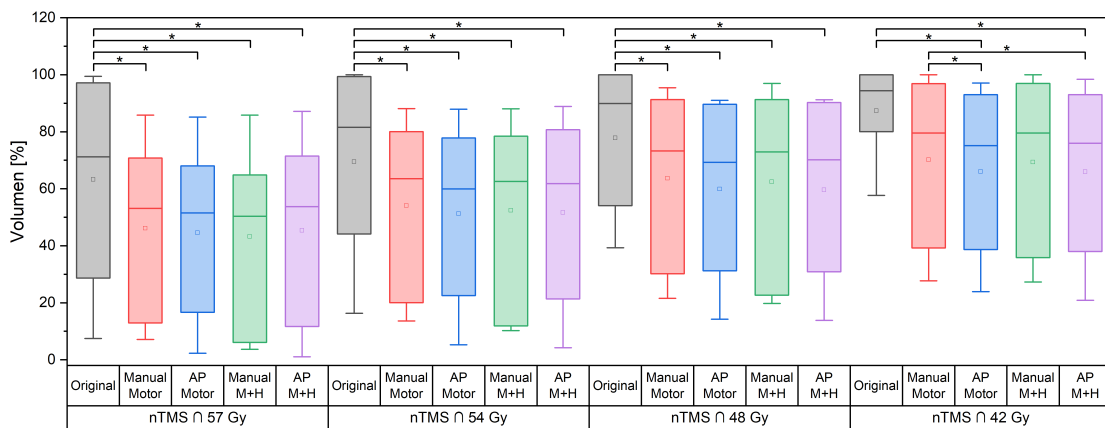


Abbildung 5.6: Überlappung des Motorkortex und Isodosenlinien bei nTMS-basierten GBM-Plänen  
Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,005$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer

Es gibt keinen Unterschied bei der maximalen Dosis, da sich die Kontur mit dem PTV überschneidet und hier die verordnete Dosis ankommt. Die Überlappung zwischen dem motorischen Kortex und den 57 Gy, 54 Gy, 48 Gy und 42 Gy Isodosen ist bei allen re-optimierten Plänen signifikant reduziert (Abbildung 5.6). Die Verbesserung bei den Plänen mit Auto-Planung ist etwas höher als bei den manuell optimierten Plänen, erreicht aber keine statistische Signifikanz. Für die anderen Isodosen treten keine signifikanten Änderungen auf, da die Überlappung für die niedrigeren Dosen mit dem motorischen Kortex sich 100 % nähert.

Wenn nur der motorische Kortex außerhalb des PTV analysiert wird, ergibt sich eine signifi-

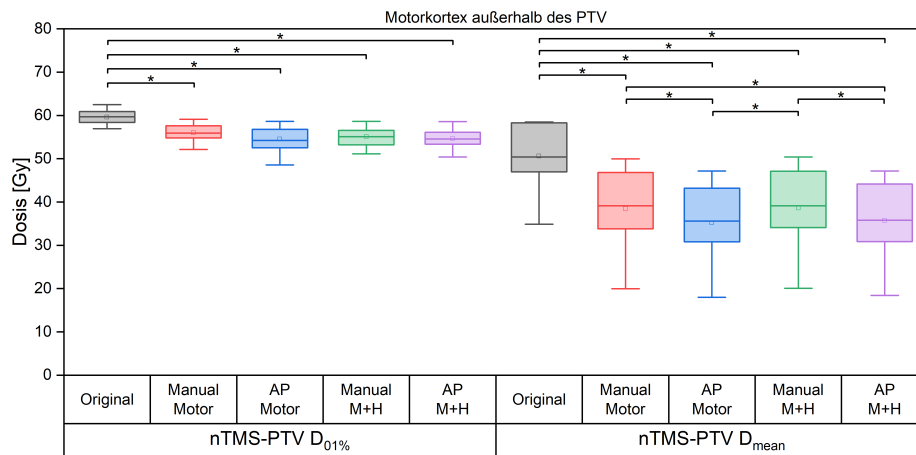


Abbildung 5.7: Maximumsdosis  $D_{1\%}$  und mittlere Dosis des Motorkortex außerhalb des PTVs bei nTMS-basierten GBM-Plänen  
 Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,005$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer

kante Verringerung der Höchstdosis und der mittleren Dosis für alle neu optimierten Pläne (Abbildung 5.7). Die maximale Dosis wird bei den manuell optimierten Plänen um etwa 3 Gy und bei den Auto-Planning-Plänen um etwa 4 Gy reduziert. Die mittlere Dosis wird bei den manuellen Plänen um 12 Gy und bei den Auto-Planning-Plänen um 13 Gy reduziert. Somit ist der Unterschied zwischen manuellen und Auto-Planning-Plänen für beide Optimierungsziele signifikant.

### 5.1.4 Schonung des Hippocampus

Nimmt man den Durchschnitt der maximalen ipsilateralen Hippocampusdosis über das Patientenkollektiv, so kann eine Reduktion von mehr als 5,5 Gy für die Hippocampus-schonende Pläne festgestellt werden („Original“ ( $46,6 \pm 18,1$ ) Gy, „Manual Motor“ ( $46,3 \pm 18,0$ ) Gy, „AP Motor“ ( $45,4 \pm 19,7$ ) Gy vs. „Manual M+H“ ( $40,9 \pm 19,6$ ) Gy, „AP M+H“ ( $40,9 \pm 20,9$ ) Gy, Abbildung 5.8). Angesichts der großen Variabilität der maximalen Hippocampusdosen über das Kollektiv kann eine statistische Signifikanz jedoch nur zwischen dem Plan „Manual M+H“ und den Plänen „Original“ und „Manual Motor“ nachgewiesen werden. Bei den mittleren Dosen für den ipsilateralen Hippocampus wird bei allen optimierten Plänen eine signifikante Verbesserung festgestellt. Die Reduktion der nur den Motor schonenden Pläne ist nicht so groß wie die Reduktion der den Motor und den Hippocampus schonenden Pläne, die statistisch signifikant ist („Original“ ( $29,6 \pm 18,3$ ) Gy, „Manual Motor“ ( $29,0 \pm 17,3$ ) Gy, „AP Motor“ ( $25,4 \pm 20,2$ ) Gy, „Manual M+H“ ( $23,0 \pm 18,2$ ) Gy and „AP M+H“ ( $21,1 \pm 18,2$ ) Gy). Die Auto-Planning-Pläne erreichten indessen eine noch höhere Reduktion als die manuell optimierten Pläne, so dass der „AP M+H“-Plan die größte Verbesserung bietet (statistisch signifikant im Vergleich zu allen anderen Plänen).

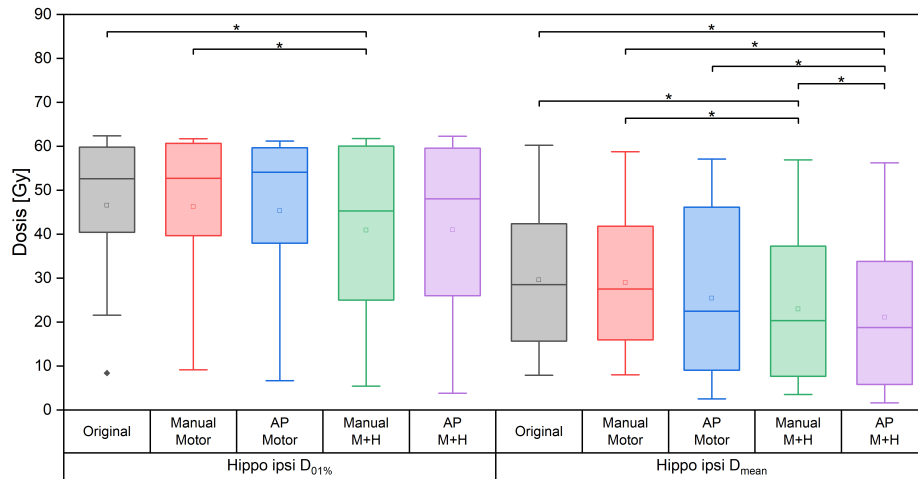


Abbildung 5.8: Maximumsdosis  $D_{1\%}$  und mittlere Dosis des ipsilateralen Hippocampus bei nTMS-basierten GBM-Plänen  
 Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,005$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer

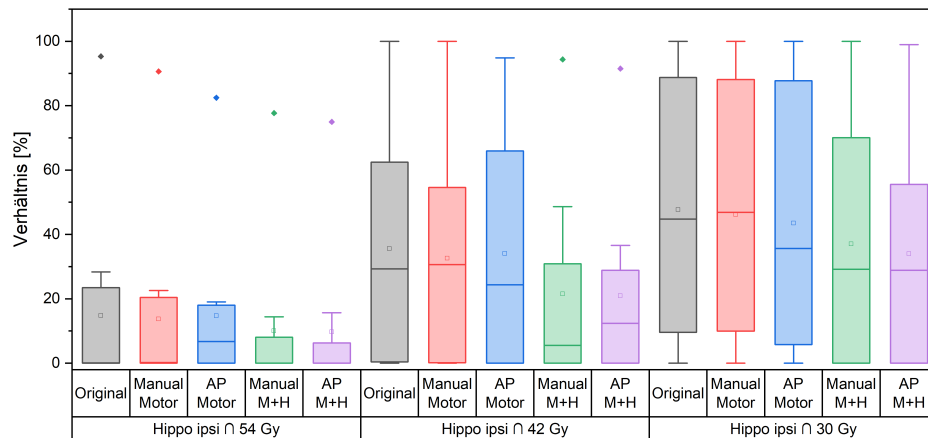


Abbildung 5.9: Überlappung des ipsilateralen Hippocampus mit den Isodosenlinien bei nTMS-basierten GBM-Plänen  
 Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,005$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer

Hinsichtlich der räumlichen Überlappung zwischen dem ipsilateralen Hippocampus und den Isodosen-Leveln gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Plänen, obwohl aus der Abbildung 5.9 ersichtlich ist, dass die Überschneidung zwischen dem Hippocampus und den höheren Isodosen-Levels bei den Plänen mit Schonung des motorischen Kortex und des Hippocampus abgenommen hat.

Bei den Plänen mit Schonung des motorischen Kortex und des Hippocampus wird die maximale

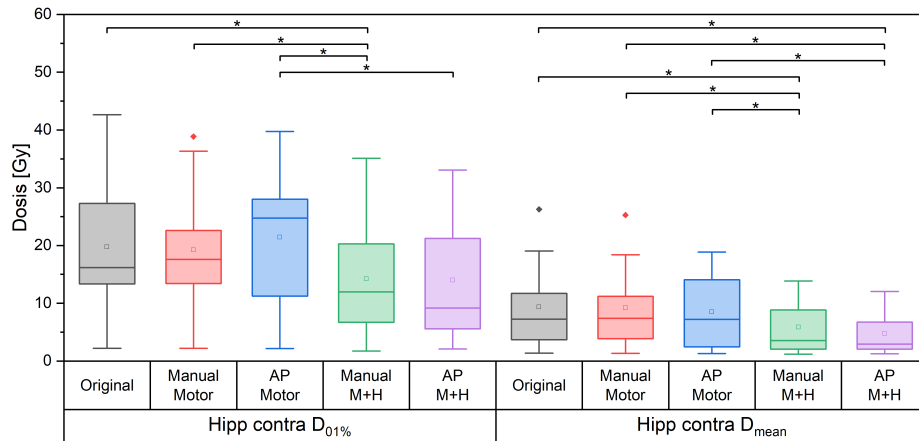


Abbildung 5.10: Maximumsdosis  $D_{1\%}$  und mittlere Dosis des kontralateralen Hippocampus bei nTMS-basierten GBM-Plänen

Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,005$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer

Dosis des kontralateralen Hippocampus im Vergleich zum Plan „Original“ signifikant um mehr als 5,5 Gy und die mittlere Dosis um etwa 3,5 Gy reduziert (Abbildung 5.10).

### 5.1.5 Planeffizienz und Modulation

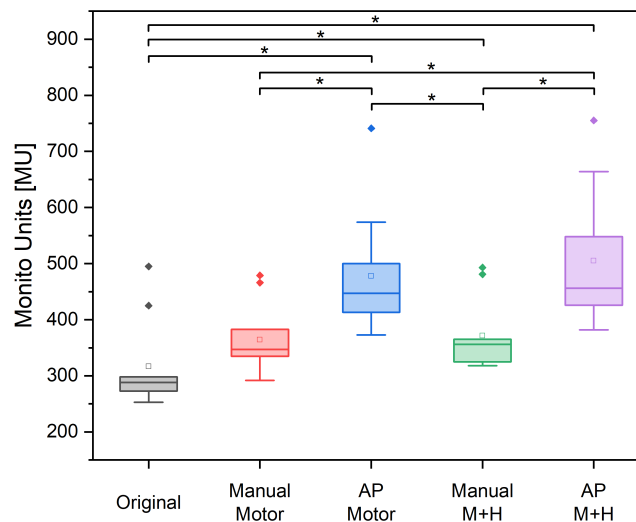


Abbildung 5.11: Die benötigten Monitoreinheiten (MU) bei nTMS-basierten GBM-Plänen  
Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,005$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer

Die Abbildung 5.11 zeigt die erforderlichen Monitoreinheiten (MU) der Planungsszenarien. Für

alle optimierten Pläne werden die Monitoreinheiten deutlich signifikant erhöht, außer für den Plan „Manual Motor“, für den keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Der Anstieg für die Pläne, die den motorischen Kortex und die Hippocampi schonen, ist deutlich größer als für die Pläne, die nur den motorischen Kortex berücksichtigen. Auch die mit Auto-Planning optimierten Pläne erfordern deutlich höhere Monitoreinheiten, d.h. Modulation der Felder, als die manuell geplanten.

## **5.2 Ergebnisse der Neuplanungen der Metastasen in motor-eloquenten Bereichen**

Die Pläne für alle 23 Metastasen werden als klinisch akzeptabel eingestuft<sup>2</sup>. Ein Beispiel für die Dosisverteilungen ist in Abbildung 5.12 zu sehen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 8.1 dargestellt.

### **5.2.1 PTV und Risikoorgane in den neuoptimierten Plänen der motor-eloquenten Metastasen**

Es gibt keine statistischen Unterschiede zwischen den „Original“, „Motor“ und „Motor & Hipp“-Plänen bezüglich Konformitätsindex, Minimums- und Maximumsdosis des PTV als auch Overdose Ratio zur Bewertung der Abdeckung des Zielvolumens (Abbildung 5.13). Eine kleine, aber statistisch signifikante Verbesserung gibt es zwischen den „Original“-Plänen zu den „Motor“ und „Motor & Hipp“-Plänen. Der Gradientenindex ist statistisch gesehen in den beiden neu erstellten Plänen etwas schlechter in Bezug zu den „Original“-Plänen, die Änderung des Dosisabfalls hat aber keinen Einfluss auf die klinische Akzeptanz der Pläne.

Alle Risikoorgane sind in beiden Neuoptimierungen klinisch akzeptabel geschont. Das Volumen des Gehirns, welches 10 Gy bzw. 12 Gy absorbiert, ist etwas größer in den „Motor & Hipp“-Plänen zu den „Original“ und „Motor“-Plänen von ca. 3-4 Gy. Dieser Wert ist jedoch nur für stereotaktische Radiochirurgie-Behandlungen, also Einzeit-Behandlungen mit sehr hoher Einzeldosis, von Bedeutung, da hier dieser Wert proportional zur Wahrscheinlichkeit einer Radionekrose zu sehen ist. Es gibt sechs Patienten, bei denen eine Einzeit-Behandlung durchgeführt wurde. Bei diesen Patienten gibt es zwischen den drei Planungsszenarien keine statistisch signifikante Änderung beim Volumen der 12 Gy Isodose im normalen Gehirngewebe. Eine Tendenz zu größeren Volumen in den neuen Plänen ist  $(9,2 \pm 2,8) \text{ cm}^3$  und  $(9,5 \pm 2,4) \text{ cm}^3$  im „Motor“ bzw. „Motor & Hipp“ im Vergleich zu  $(5,9 \pm 1,9) \text{ cm}^3$  im „Original“ Plan mit jeweils  $p=0,0625$  und  $0,3125$ ) zu erkennen. Gleichzeitig führt die Schonung des Hippocampus zu einer geringeren Dosis für den Hirnstamm, für die Thalami und die Basalganglien. Zwischen den einzelnen Planungsszenarien werden gewisse Unterschiede bei der Schonung der Risikoorgane festgestellt, jedoch erhalten alle diese Organe im Vergleich zu den Planungszielen nur eine sehr geringe Dosis, die weit unter den klinisch akzeptablen Grenzwerten liegt.

---

<sup>2</sup>Diese Kapitel, einschließlich der Abbildungen, basieren auf (Dzierma et al. 2021).

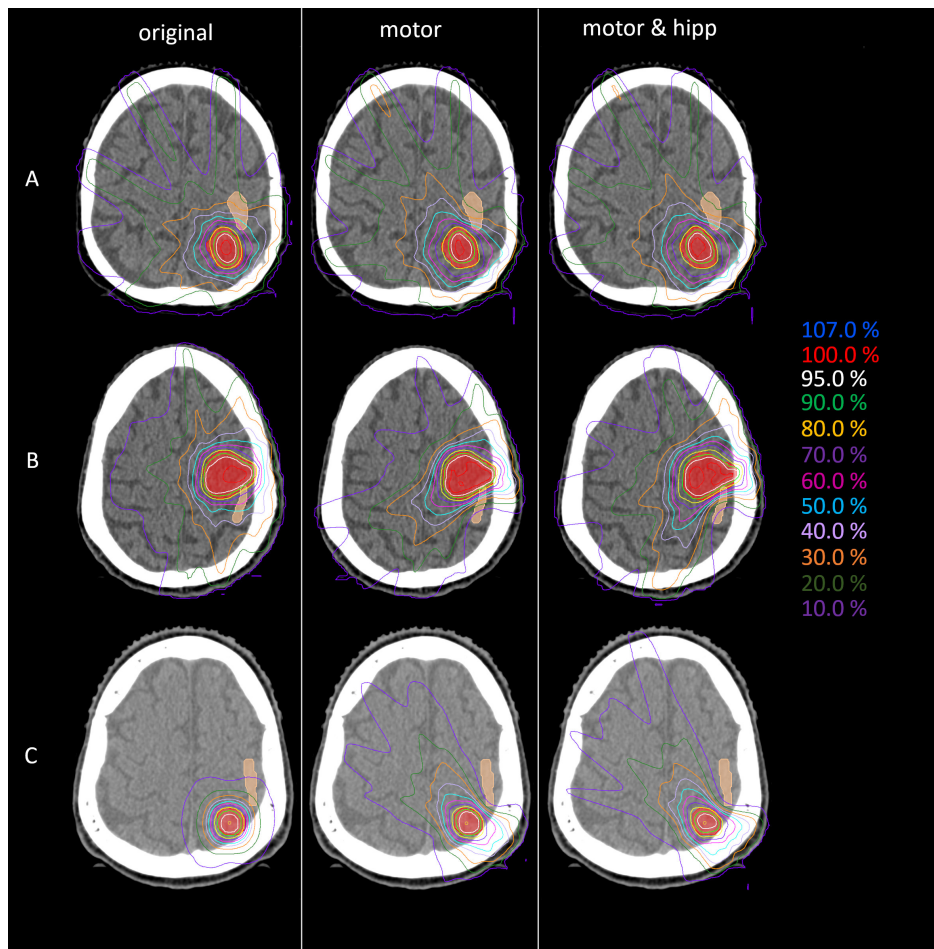


Abbildung 5.12: Beispiel für die Dosisverteilungen für die Pläne „Original“, „Motor“ und „Motor & Hipp“ für drei verschiedene Patienten und Planungsszenarien. (A) Patient, der ursprünglich mit 3D-CRT behandelt wurde, (B) Patient, der ursprünglich mit IMRT behandelt wurde, (C) Patient, der ursprünglich mit non-coplanare Arcs behandelt wurde. Das PTV ist durch die rot gefüllte Kontur, der nTMS-basierte Motorkortex in Hautfarbe dargestellt.

### 5.2.2 Schonung des Motorkortex

Die Schonung des Motorkortex kann in beiden Szenarien unter Einbeziehung der nTMS-Informationen deutlich verbessert werden, wobei die mittlere Dosis für den Motorkortex von  $(9,66 \pm 5,97) \text{ cm}^3$  („Original“) auf  $(6,32 \pm 3,60) \text{ cm}^3$  („Motor“) bzw.  $(6,49 \pm 3,78) \text{ cm}^3$  („Motor & Hipp“) reduziert wird ( $p < 0,001$  für beide reoptimierten Pläne im Vergleich zu „Original“) (Abbildung 5.14).

Was die räumliche Beziehung des Motorkortex zu den Isodosen betrifft, so wird eine Verringerung der Überlappung mit allen Isodosen (Abbildung 5.15) von 20 % bis 90 % der verschriebenen Dosis im Vergleich zu den ursprünglichen Plänen beobachtet; dieser Unterschied erreicht jedoch nur für die 70 % Isodose statistische Signifikanz und ist für die niedrigeren Isodosen stärker ausgeprägt. Das Volumen der nTMS-bestimmten motorischen Karte, welches von der 70 % Isodose abgedeckt

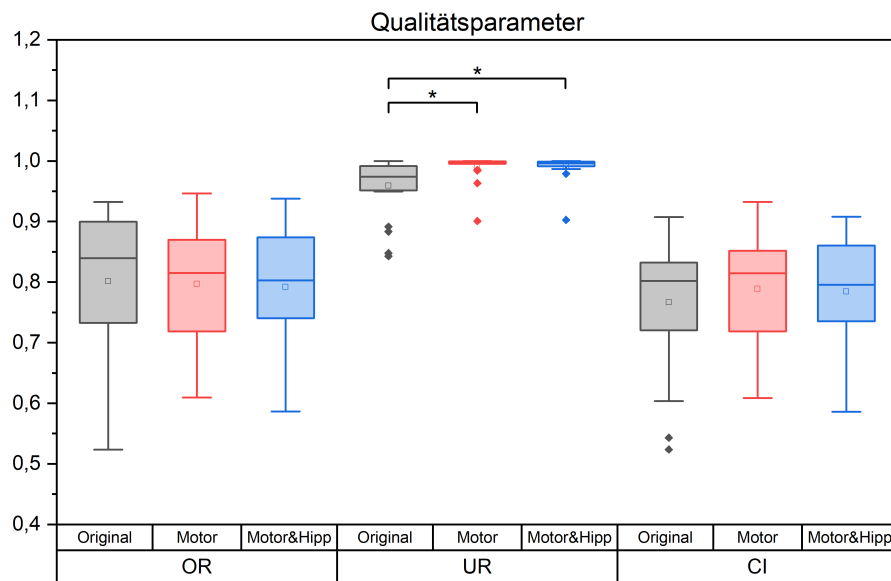


Abbildung 5.13: Planparameter zur PTV-Abdeckung bei motor-eloquenten Metastasen-Plänen. Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,0167$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer

wird, kann somit von durchschnittlich 7,4 % (max. 30,5 %) auf 4,8 % (max. 21,9 %) reduziert werden ( $p = 0,015$ ). Eine stärkere Verringerung wird in den Volumina, die durch die 50 % Isodose (22,3 % vs. 10,1 %,  $p = 0,003$ ) und die 20 % Isodose (61,8 % vs. 34,7 %,  $p < 0,001$ ) abgedeckt werden, beobachtet.

Da die Patienten im Kollektiv die ursprüngliche Strahlenbehandlung mit drei verschiedenen Techniken (3D-CRT, IMRT, konformale non-coplanare Arcs) erhielten, wird eine separate Analyse der Dosis für den Motorkortex für die Planungstechniken durchgeführt, die auf statischen Strahlen mit der ursprünglichen Geometrie und nicht-koplanaren Bogenplänen „Arcs“ basieren („Beams“ enthalten die Pläne mit 3D-CRT und IMRT). Die Dosis für den Motorkortex in den „Motor“- und „Motor&Hipp“-Plänen wird in Abbildung 5.16 für die „Beams“- und „Arcs“-Techniken getrennt mit den ursprünglichen Plänen verglichen.

Durch die Re-Optimierung der „Beams“-Pläne kann eine wesentlich höhere Verbesserung erreicht werden als bei den „Arcs“-Plänen. Dies lässt sich visuell an der Isodosenverteilung zeigen (Abbildung 5.12). In allen Fällen zeigen die re-optimierten Pläne eine asymmetrischere Verteilung als die ursprünglichen Pläne, da die Isodosen so verformt werden, dass das nTMS-Volumen vermieden wird. Während die umschließende Isodose das PTV immer noch mindestens genauso gut umschließt wie im ursprünglichen Plan, weisen die mittleren Isodosen eine relativ starke Asymmetrie auf, bei der der Gradient zum Motorkortex hin einen steileren Verlauf hat als in alle anderen Richtungen. Insbe-

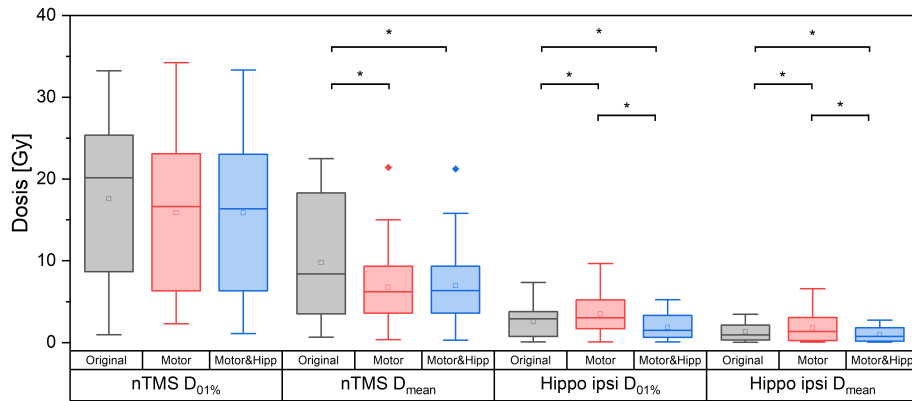


Abbildung 5.14: Dosis für den Motorkortex und den ipsilateralen Hippocampus bei motor-eloquenten Metastasen-Plänen

Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,0167$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer

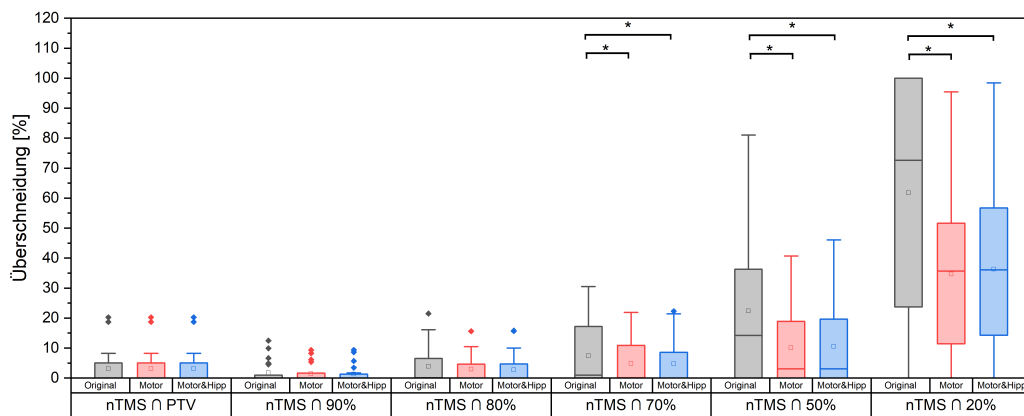


Abbildung 5.15: Volumen des Motorkortex innerhalb von PTV und verschiedenen relativen Isodosenlinien bei motor-eloquenten Metastasen-Plänen

Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,0167$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer

sondere die ursprünglichen „Arcs“-Pläne hatten durch die Kombination vieler non-coplanarer Bögen bereits einen sehr steilen Gradienten, der durch eine relativ einfache coplanare Strahlkonfiguration nicht erreicht werden kann. Daher leidet dieses Planungsszenario unter einer relativ starken Veränderung des Gradienten (wie im GI in Abbildung 5.13 zu sehen ist), während der Motorkortex relativ wenig zusätzlich geschont wird.

Für die „Beams“-Pläne wird eine starke positive Korrelation (Pearson Korrelationskoeffizient  $r = 0,903$ ,  $p < 0,001$ ) zwischen dem Abstand des PTVs zur nTMS-bestimmten motorischen Berei-

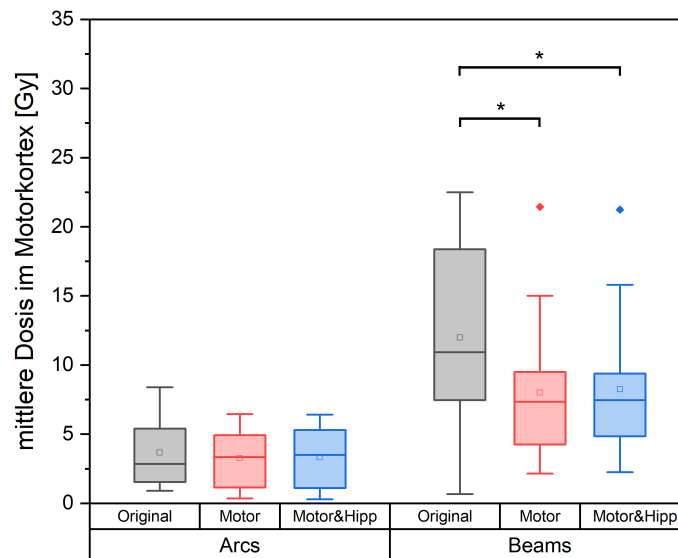


Abbildung 5.16: Durchschnittliche Dosis für den Motorkortex bei Plänen mit non-coplanaren konformalen Arcs im Vergleich zu Plänen mit statischen Feldern oder IMRT bei motor-eloquenten Metastasen-Plänen

Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,0167$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer

che und der relativen Änderung der mittleren Dosis des Motorkortex beobachtet. D. h. eine größere Verbesserung der mittleren Dosis des nTMS wird erzielt, je näher der Motorkortex an dem PTV liegt. Sowohl die absolute Dosisreduktion auf das nTMS als auch die klinische Relevanz hängen vom Fraktionierungsschema ab. Abbildung 5.17 zeigt daher den absoluten Unterschied in der mittleren nTMS-Dosis, der bei verschiedenen Fraktionierungskonzepten erreicht wird (ein, drei oder fünf Fraktionen siehe Tabelle 4.1). Der Umfang der erreichbaren Schonung war bei den höher fraktionierten Schemata größer. Die in diesem Kollektiv untersuchten Einzeitfraktionierungsschemata umfassten drei „Arcs“-Pläne. Wie bereits gesehen wurde, bieten die „Arcs“-Pläne die geringste Verbesserung der nTMS-Dosis durch Neuoptimierung, was sich auch auf die relativ niedrige Schonung auswirkt, die durch die Einzeit-Fraktionierung erreicht wird. Dennoch kann für dieses Unterkollektiv eine durchschnittliche Dosisreduzierung (mittlere Dosis) von 0,88 Gy (bei beiden Neuoptimierungen) erreicht werden, bei zwei Patienten sogar um eine Reduzierung von 2 Gy.

### 5.2.3 Schonung des Hippocampus

Bei den „Motor“-Plänen ohne Hippocampus-Schonung ist die Dosis für den ipsilateralen Hippocampus höher als beim „Original“-Plan (bei dem ebenfalls keine Schonung des Hippocampus unternommen wurde): Maximaldosis ( $3,43 \pm 2,47$ ) Gy vs. ( $2,49 \pm 1,87$ ) Gy  $p = 0,003$ ; Mittelwert der

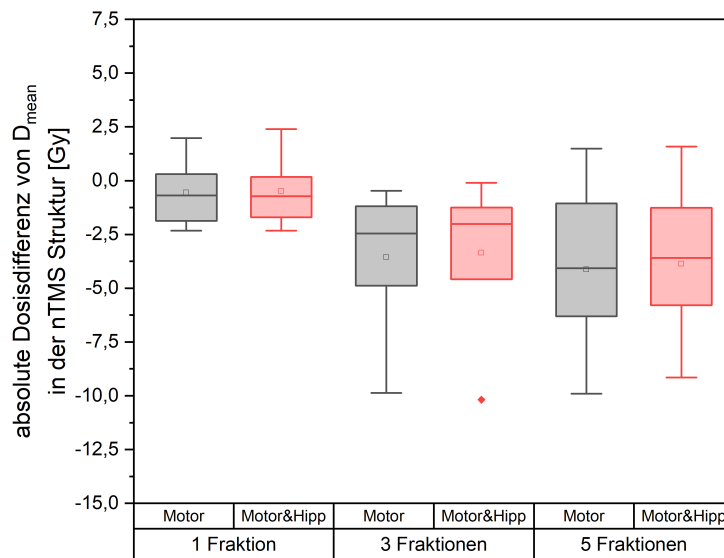


Abbildung 5.17: Absolute Dosisreduktion im nTMS-Bereich (mittlere Dosis), die durch die neuoptimierten Pläne in Abhängigkeit des Fraktionierungsschemas erreicht wird. Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,0167$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer

Dosis ( $1,82 \pm 1,72$ ) Gy vs. ( $1,32 \pm 1,07$ ) Gy  $p = 0,002$ . Nach einer erneuten Optimierung in den „Motor & Hipp“-Plänen ist die mittlere und maximale Dosis für den ipsilateralen Hippocampus (Abbildung 5.14) signifikant niedriger als im Vergleich zum ursprünglichen Plan (Maximumsdosis ( $1,78 \pm 1,44$ ) Gy im „Motor & Hipp“ vs. ( $2,49 \pm 1,87$ ) Gy  $p = 0,003$  im „Original“; mittlere Dosis ( $1,01 \pm 0,92$ ) Gy im „Motor & Hipp“ vs. ( $1,32 \pm 1,07$ ) Gy  $p = 0,006$  im „Original“). Auch die mittlere und maximale Dosis für den kontralateralen Hippocampus konnte durch die Re-Optimierung reduziert werden, wenn auch nicht in statistisch signifikanter Weise (Maximaldosis ( $0,56 \pm 0,80$ ) Gy im „Motor & Hipp“ vs. ( $0,72 \pm 1,11$ ) Gy im „Original“; mittlere Dosis ( $0,20 \pm 0,21$ ) Gy im „Motor & Hipp“ vs. ( $0,32 \pm 0,40$ ) Gy im „Original“).

### 5.3 Vergleichsplanung der multiplen Hirnmetastasen

Alle 20 Patienten sind in beiden Bestrahlungsplanungssystemen gerechnet worden. In den HyperArc-Plänen sind immer alle 4 Felder verwendet worden, wobei bei einem Patienten statt der Vollrotation nur ein halber Arc angelegt worden ist. Bei diesem Patienten lagen alle Metastasen nur auf einer Gehirnseite. In MBM SRS sind in allen Versionen mindestens 7 Arcs und maximal 14 Arcs verwendet worden. Die Positionen der Isozentren unterscheiden sich in den beiden Planungssystemen um  $0,96 \text{ cm} \pm 0,91 \text{ cm}$ .

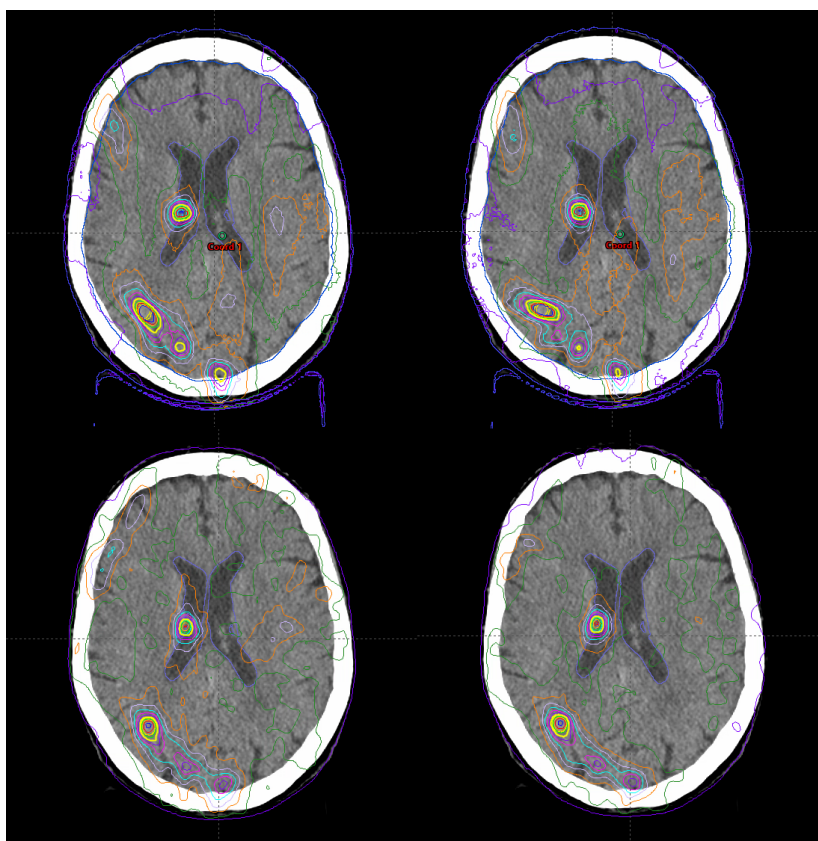


Abbildung 5.18: Beispiel für die Dosisverteilung in den verschiedenen Planungsszenarien bei einem Patienten mit 28 Metastasen.  
Links oben „DCA0+Arcs“; Rechts oben „DCA1-Arcs“; links unten „NTO 50°“; rechts unten „NTO 100°“

### 5.3.1 Planqualität

Bei dem RTOG CI gibt es in Gruppe 1 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen „DCA0+Arcs“ und „NTO 100“ (Abbildung 5.19). Der MBM SRS-Plan ist von der Planqualität schlechter als der HyperArc-Plan. In Gruppe 2 und 3 gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede. Über alle Patienten hinweg gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den HyperArc-Plänen.

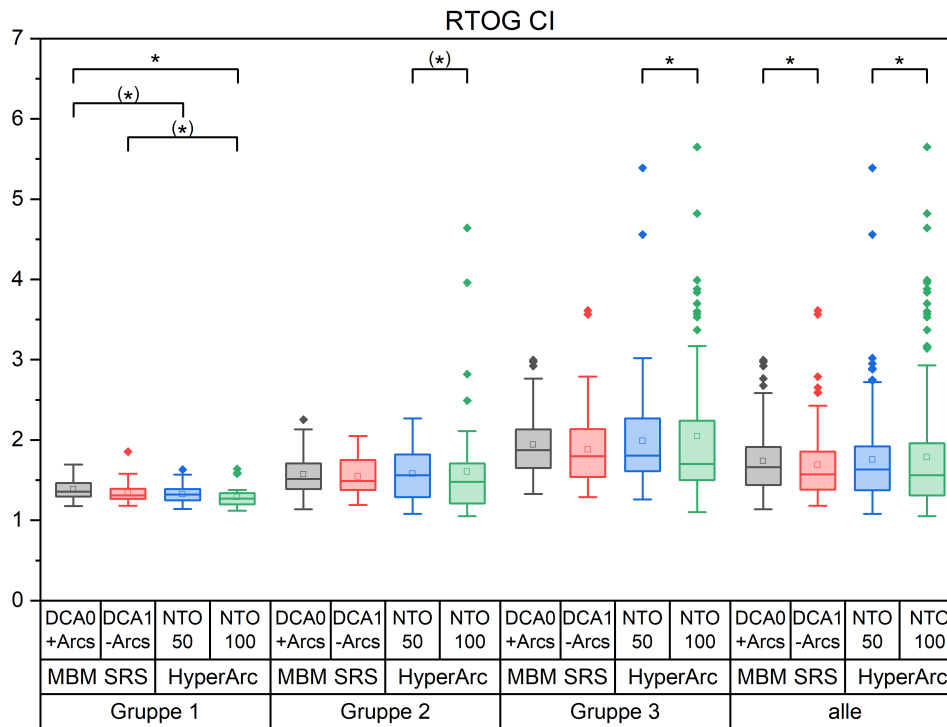


Abbildung 5.19: RTOG CI (soweit bestimmbar) bei multiplen Metastasen  
 Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,0167$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer

Bei den Dosisbrücken zwischen den Metastasen und daraus resultierenden fehlenden RTOG CI (Abbildung 8.1a) bzw. Gradientenindex (Abbildung 8.1b) gibt es in den Subgruppen keine signifikanten Unterschiede, wobei für den RTOG CI nur in den MBM SRS-Plänen in den Gruppen 1 und 2 Dosisbrücken existieren. Bei der Betrachtung aller Patienten gibt es einen statistischen Unterschied zwischen den „DCA0+Arcs“- und den „NTO 100“-Plänen. HyperArc erzeugt somit Pläne mit weniger Hochdosisbrücken zwischen den Zielvolumina, was einen besseren Schutz des Normalgewebes bedeutet.

Für die Gradientenindizes gibt es in beiden Planungssystemen fehlende Werte und damit Dosis-

brücken entweder im Hochdosis- (20 Gy) oder insbesondere im mittleren Dosisbereich (10 Gy). Auch wenn alle Patienten betrachtet werden, gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es ist aber eine Tendenz zwischen den HyperArc-Plänen sichtbar (ohne Bonferroni-Korrektur signifikant). Im mittleren Dosisbereich gibt es keine Unterschiede zwischen den beiden Planungssystemen.

### 5.3.2 Plankomplexität

Für die Plankomplexität werden die Anzahl an Monitoreinheiten und der Modulation Complexity Score (MCS) ausgewertet, sowohl für die Gesamtpläne, als auch pro Metastase.

Der Plan mit der geringsten Anzahl an Monitoreinheiten ist ein „DCA1-Arcs“-Plan in Gruppe 1 mit 5940 MU, während der Plan mit der größten Anzahl an Monitoreinheiten ein „DCA1-Arcs“-Plan aus Gruppe 3 ist mit 38 263 MU (siehe Abbildung 8.2a). Zwischen den einzelnen Planungsszenarien in den Subgruppen gibt es nur in der Gruppe 2 zwischen den beiden HyperArc-Plänen einen statistisch signifikanten Unterschied, wobei das „NTO 100“-Szenario in allen Gruppen im Mittel die wenigsten Monitoreinheiten aller Szenarien besitzt. Die MBM SRS-Pläne benötigen im Mittel mehr MUs als die HyperArc-Pläne. Dies ist aber nur beim Blick auf alle Patienten zwischen dem „DCA0+Arcs“- und dem „NTO 100“-Szenario statistisch relevant. Des Weiteren werden mit zunehmender Metastasen-Anzahl mehr Monitoreinheiten pro Plan benötigt.

Bei der Betrachtung der benötigten Monitoreinheiten pro Metastase treten dieselben statistischen Unterschiede auf, wie auch bei der Betrachtung der Monitoreinheiten pro Plan. Abbildung 8.2b zeigt, dass mit zunehmender Metastasen-Anzahl in den Subgruppen die Anzahl der benötigten Monitoreinheiten sinkt. Während in Gruppe 1 ungefähr 2000 MU pro Metastase gebraucht wird, wird in Gruppe 3 um 1000 MU benötigt.

Aufgrund einer Begrenzung der Monitoreinheiten eines Feldes, die an den Maschinen unserer Klinik abstrahlbar sind, gibt es im Planungsszenario „NTO 50“ in Gruppe 3 drei Pläne, die nach dem vorgegebenen Optimierung- und Normierungsverfahren nicht abstrahlbar sind. In diesen Fällen hat das Feld der Vollrotation über 6000 MU, welches aus Sicherheitsgründen die Grenze für abstrahlbare Stereotaxie-Felder ist.

In Abbildung 8.3a) werden die MCS-Werte der verschiedenen Planungsszenarien gezeigt. Mit zunehmender Anzahl an Metastasen nimmt der MCS von Gruppe 1 (ca. 0,05 in allen Planungsszenarien) im Vergleich zur Gruppe 3 (ca. 0,02) ab. Die MBM SRS-Pläne haben in den Gruppen 1 und 2 einen höheren MCS Wert als die HyperArc-Pläne. In der Gruppe 3 liegen sie zwischen den beiden Planungsszenarien. Das Planungsszenario „NTO 50“ ist im Mittel in allen Subgruppen sowie bei der Betrachtung aller Patienten am kleinsten und ist somit das komplexeste Szenario. In der Gruppe 2 sind die „NTO 50“-Pläne statistisch signifikant komplexer als die „NTO 100“-Pläne, da der MCS Wert geringer ist (0,032 zu 0,041)

### 5.3.3 Abdeckung des Zielvolumens

In allen drei Gruppen und über alle Patienten hinweg gibt es sowohl bei der minimalen Dosis als auch der Dosis, die 99 % des Volumens der PTVs abdeckt, statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Planungssystemen (siehe Tabelle 8.3).

1. Bei der minimalen Dosis gibt es zwischen den Plänen innerhalb eines Planungssysteme keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 8.4a).
2. In allen Gruppen ist die minimal Dosis bei den MBM SRS-Plänen ca. 1 Gy geringer als in den HyperArc-Plänen (Gruppe 1: MBM SRS 18,8 Gy zu HyperArc 19,7 Gy; Gruppe 2: MBM SRS 19,0 Gy zu HyperArc 20,0 Gy; Gruppe 3: MBM SRS 19,4 Gy zu HyperArc 20,7 Gy; Gruppe alle: MBM SRS 19,2 Gy zu HyperArc 20,3 Gy).
3. Für die Dosis, die 99 % des PTV Volumens umschließt, ist die Dosis in den MBM SRS-Plänen mindestens um 0,4 Gy geringer als die Dosis in den HyperArc-Plänen (Abbildung 8.4b).

Neben den signifikanten Unterschieden zwischen den Planungssystemen in allen Gruppen, gibt es statistische Unterschiede innerhalb der MBM SRS-Pläne. Die HyperArc-Pläne haben eine höhere Spannbreite sowohl für die minimale als auch der  $D_{99\%}$  Dosis. Je mehr Metastasen die Patienten haben, desto größer ist hier die Dosisspannbreite. Dabei hat die Szenario „NTO 50“ 3 Gy Unterschied bei beiden Dosisgruppen, und Szenario „NTO 100“ hat eine 7 Gy Spannbreite bei der  $D_{99\%}$  Dosis und 8 Gy Spannbreite bei der minimalen Dosis. In MBM SRS liegt die Range bei der minimalen Dosis auch bei der  $D_{99\%}$  Dosis bei maximal 4 Gy.

Für die Gruppen 1 und 2 gibt es bei der maximalen Dosis statistisch signifikante Unterschiede zwischen allen Planungsszenarien, bis auf diejenigen, die in Elements geplant sind (Abbildung 8.4c). In den Elements-basierten Plänen liegt das Maximum bei über 26,6 Gy. Die Maximaldosis ist am geringsten in den „NTO 50“-Plänen in den drei Subgruppen und bei allen Patienten zusammen mit statistischer Signifikanz. Währenddessen nimmt in den „NTO 100“-Plänen die Dosis mit zunehmender Metastasen-Anzahl am stärksten zu. In der Gruppe 1 ist die maximale Dosis der „NTO 100“-Pläne ca. 1,5 Gy geringer, in Gruppe 2 um 0,8 Gy geringer und in Gruppe 3 um 0,8 Gy größer als in den MBM SRS-Plänen.

Für die mittlere Dosis der PTV gibt es in den drei Subgruppen ungefähr dieselben statistisch signifikanten Unterschiede wie bei der maximalen Dosis, wie in Abbildung 8.4d zu sehen ist. Auch die mittlere Dosis ist im Planungsszenario „NTO 50“ in den Gruppen 1 und 2 sowie bei allen Patienten am geringsten. In der Gruppe 3 liegt der Mittelwert der PTVs bei derselben Dosis wie bei den MBM SRS-Plänen. Die mittlere Dosis der „NTO 100“-Pläne ist in den Gruppen 1 und 2 kleiner als die MBM SRS-Plänen. In der Gruppe 3 ist sie größer. Bei der Betrachtung aller Patienten ist das „NTO 50“-

Szenario statistisch signifikant unterschiedlich zu den MBM SRS-Plänen, nicht aber zu dem anderen HyperArc-Planungsszenario.

### 5.3.4 Niedrigdosis im gesunden Gehirn

Für die Überprüfung der Niedrigdosis im Gehirn wird die  $V_{12\text{Gy}}$ ,  $V_{10\text{Gy}}$  und  $V_{2,5\text{Gy}}$  im gesunden Gehirn verglichen. In Abbildung 8.5 ist die  $V_{12\text{Gy}}$  im gesamten Plan und pro Metastasen-Anzahl gezeigt. Die Abbildungen 8.6 und 8.7 zeigen die  $V_{10\text{Gy}}$  und  $V_{2,5\text{Gy}}$  im Vergleich der Gesamtpläne und in Abhängigkeit der Metastasen-Anzahl. Alle drei Volumina werden von Gruppe 1 zu Gruppe 3 größer, wobei der Unterschied zwischen den Planungsszenarien bei den kleineren Isodosen-Volumen zu nimmt und es zu mehr statistisch signifikanten Unterschieden kommt. Je nach Subgruppe fällt die Bewertung der verschiedenen Planungsszenarien unterschiedlich aus. Eindeutig ist die Bewertung der Volumina des Szenario „NTO 50“, welche in allen drei Subgruppen und für alle Patienten betrachtet, am größten sind.

Wenn die Volumina pro Metastase verglichen werden, bleiben die Volumina in allen Subgruppen ungefähr gleich groß mit einer kleinen Tendenz zu kleineren Volumina in der Gruppe 3 verglichen mit der Gruppe 1.

### 5.3.5 Dosis in den Hippocampi

Für keinen Patienten in der Multiple Brain Metastases (MBM) Studie standen nTMS-Daten zur Verfügung, weshalb die beiden Hippocampi als einziges OAR betrachtet werden. Weder bei der Optimierung in Elements noch in Eclipse wurden Constraints für die Hippocampi verwendet. Sowohl für den linken als auch rechten Hippocampus nimmt die maximale und die mittlere Dosis mit zunehmender Anzahl der Metastasen zu. Die maximale Dosis nimmt bis zu 4 Gy von der Gruppe 1 zu der Gruppe 3 für jedes Planungsszenario zu (siehe Abbildung 8.8). In den Plänen, die in Elements geplant wurden, ist die maximale Dosis der beiden Hippocampi geringer als in den HyperArc-Plänen mit Ausnahme von Gruppe 2. Hier ist der linken Hippocampus in den HyperArc-Plänen besser geschont (Abbildung 8.8b). Statistisch signifikante Unterschiede gibt es beim linken Hippocampus dabei in der Gruppe 2 nur zwischen den MBM SRS-Plänen. Über alle Patienten betrachtet, gibt es statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem „DCA0+Arcs“-Planungsszenario und „DCA1-Arcs“- und „NTO 50“-Planungsszenarien. Im Vergleich zum „NTO 100“-Szenario gibt es eine Tendenz aber nicht statistisch signifikant mit Bonferroni-Korrektur.

Für den rechten Hippocampus gibt es statistisch signifikante Unterschiede in der Gruppe 2 zwischen „DCA1-Arcs“-Planungsszenario und den HyperArc-Plänen. Über alle Patienten hinweg gibt es nur eine Tendenz zwischen „NTO 50“- Szenario und allen anderen Szenarien.

Die mittlere Dosis nimmt wie in Abbildung 8.9 von der Gruppe 1 zu der Gruppe 3 bis zu 3,9 Gy

für alle Planungsszenarien zu. Die Hippocampi haben in den MBM SRS-Plänen eine geringere mittlere Dosis als in den HyperArc-Plänen. Signifikante Unterschiede gibt es für beide Hippocampi nur beim Blick über alle Patienten zwischen „NTO 50“- Szenario und allen anderen Szenarien.

## Diskussion

### 6.1 Diskussion der Neuplanungen der motor-eloquenten Metastasen und Glioblastome

#### 6.1.1 Diskussion der Neuplanungen der motor-eloquenten Metastasen

Die Studie der Neuplanungen motor-eloquenten Metastasen<sup>1</sup> zeigt die Machbarkeit einer selektiven Dosisreduktion sowohl im nTMS-identifizierten motorischen Areal als auch im Hippocampus durch einen Vergleich von 69 Behandlungsplänen motor-eloquenten Metastasen, einschließlich dreier unterschiedlicher Planungsansätze (3D-CRT, IMRT, non-coplanare konformale Arcs). Trotz der damit einhergehenden Heterogenität des Studienkollektivs ist diese breite Auswahl an Planungsmethoden repräsentativ für die routinemäßige Strahlentherapiepraxis. Es können tatsächlich Unterschiede im Umfang der erzielten Schonung in Abhängigkeit von der ursprünglichen Planungstechnik festgestellt werden.

Mit einer Variation an ursprünglichen Planungstechniken und mit einer großen Bandbreite von Abständen des Motorkortex zum PTV wird der Motorkortex um etwa 3 Gy in der mittleren Dosis geschont, wobei die besten Ergebnisse bei den statischen 3D-CRT und IMRT-Behandlungsplänen erzielt werden. Darüber hinaus wird eine Korrelation der Dosisreduktion mit der Nähe zum motorischen Kortex festgestellt. Eine erneute Optimierung der statischen 3D-CRT und IMRT-Pläne kann eine signifikant größere Verbesserung erzielt werden als bei den Plänen mit non-coplanaren Arcs. Es sei jedoch angemerkt, dass non-coplanare Arcs nicht als bevorzugtes Planungsszenario zu betrachten ist, da ihre Anwendung auf relativ kleine und runde Zielvolumina beschränkt ist. Die Dosis für den Motorkortex kann in den „Beams“-Plänen höher sein als in den „Arcs“-Plänen, was jedoch nicht auf eine schlechtere Planungstechnik, sondern auf die komplexeren PTV-Form oder -Volumen zurückzuführen ist, die mit einer höheren Kortexdosis verbunden sein kann. Aufgrund der PTV-Form und -Volumen war die Verwendung von Arcs in diesen Fällen nicht möglich. Es besteht jedoch die Möglichkeit durch eine Änderung der Bestrahlungsmethode eine marginale Optimierung in den „Arc“-Plänen zu

---

<sup>1</sup>Diese Studie, einschließlich der Abbildungen, basieren auf (Dzierma et al. 2021).

erzielen.

Zum ersten Mal wird der Hippocampus als zusätzliches Risikoorgan in den Versuch einbezogen, um die motorischen Bereiche zu schonen. Die Reduzierung der Strahlendosis für den Hippocampus und die nTMS-basierten motorischen Strukturen erfolgen simultan ohne die Beeinträchtigung des PTV oder die der anderen Risikoorgane. Trotz der inhärent niedrigen Dosis für den ipsilateralen Hippocampus in den „Original“-Plänen ( $D_{01\%}(2,49 \pm 1,87)$  Gy,  $D_{mean}(1,32 \pm 1,07)$  Gy), kann eine weitere Reduktion um 23 % bzw. 28 % ( $D_{01\%}(1,78 \pm 1,44)$  Gy,  $D_{mean}(1,01 \pm 0,92)$  Gy) erreicht werden. Insbesondere bei den Plänen, die für die Schonung des Motorkortex ohne Einbeziehung des Hippocampus optimiert werden, wird die Dosis in dem ipsilateralen Hippocampus erhöht, sodass die Optimierung mit Hippocampus-Schonung die Dosis des ipsilateralen Hippocampus im Vergleich zu den „Motor“-Pläne um mehr als 40 % reduziert. Die singuläre Optimierung des motorischen Kortex resultiert in erhöhten Dosen für die ipsilaterale Hippocampus-Ausweichzone und den Thalamus. Ein ähnlicher Trend, der jedoch nicht statistisch signifikant ist, kann für den Hirnstamm und die ipsilateralen Basalganglien festgestellt werden. Diese Änderungen würde nicht zu einer klinischen Ablehnung der Pläne führen, zum einen, weil diese Strukturen in klinischen Plänen nicht routinemäßig konturiert und dosimetrisch bewertet werden, und zum anderen, weil noch keine klinisch bestimmte Dosisgrenzwerte für diese Strukturen verfügbar sind. Die Einbeziehung der Hippocampus-Schonung kann in der Optimierungsphase diesen Effekt vollständig umkehren, ohne dass die Motorkortex-Schonung rückgängig gemacht wird.

### 6.1.2 Diskussion der Neuplanungen der motor-eloquenten Glioblastomen

Obwohl nur eine geringe Anzahl von Patienten für die Analyse zur Verfügung stand, handelt es sich um ein homogenes Kollektiv mit sehr vergleichbaren klinischen Szenarien<sup>2</sup>. Für diese Kohorte werden insgesamt 50 Behandlungspläne verglichen, die in reproduzierbarer Weise erstellt und von einem behandelnden Radioonkologen und einem Senior-Medizinphysiker überprüft wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass eine kombinierte Schonung des nTMS-definierten motorischen Kortex und des Hippocampus bei der strahlentherapeutischen Behandlung von Patienten mit GBM möglich ist, ohne die Zielabdeckung, die Planqualität oder die Schonung der traditionellen Risikoorgane zu beeinträchtigen - und das selbst bei einem Patientenkollektiv, bei dem der motorische Kortex teilweise in dem PTV liegt.

Das Hauptziel, nämlich die Schonung des motorischen Kortex und des Hippocampus, kann erreicht werden. Die mittlere Dosis des motorischen Kortex wird im gesamten nTMS-definierten Kortex um mehr als 10 % ( $>6$  Gy) und für den Teil des motorischen Kortex, der sich außerhalb des PTV befindet, um bis zu 25 % ( $>12$  Gy) reduziert. Eine Reduzierung der maximalen Dosis kann gemäß

---

<sup>2</sup>Diese Studie, einschließlich der Abbildungen, basieren auf (Schuermann et al. 2022).

den Erwartungen nicht erreicht werden, da sich der Kortex in unterschiedlichem Maße, aber immer teilweise mit dem PTV überlappt. Die maximale Dosis des Motorkortex außerhalb des Zielvolumens wird jedoch bei allen Plänen signifikant um mehr als 3,5 Gy reduziert. Darüber hinaus kann die Überlappung des motorischen Kortex bei Hochdosen-Isodosen signifikant verringert werden. Die Überlappung des Motorkortex mit dem Zielvolumen ist bei jedem Patienten im Kollektiv gegeben, da durch die Neurochirurgie nur für solche Patienten ein motorisches Mapping durchgeführt wurde, deren Tumor sich in direkter Nähe zum motorischen Areal befand.

Für den ipsilateralen und kontralateralen Hippocampus kann eine Verringerung der mittleren Dosis um mehr als 20 % (>6 Gy) bzw. 40 % (>4,6 Gy) erreicht werden. Die Maximaldosen werden für den ipsilateralen und kontralateralen Hippocampus mit über 10 % (>5 Gy) bzw. 20 % (>5 Gy) deutlich verringert.

### 6.1.3 Vorteile der automatisierten Planung

Der außerhalb des PTV gelegene Motorkortex wird mit dem Auto-Planning-Algorithmus besser geschützt als durch manuelle Planung. Alle anderen Ziele (kompletter motorischer Kortex, ipsilateraler und kontralateraler Hippocampus) werden von den manuellen und den Auto-Planning-Szenarien ohne signifikante Unterschiede gleichermaßen erfüllt.

Obwohl mehrere Studien für verschiedene Tumorentitäten gezeigt haben, dass das Auto-Planning zu einer besseren Planqualität führt als manuelle Pläne (Hansen et al. 2016; Hansen et al. 2017), wird dies in diesem Studienkollektiv nicht bestätigt. Die PTV-Abdeckung und die durch die Planqualitätsparameter definierte Planqualität sind für den „Original“-Plan und beide Planungsarten gleich. Die ähnliche Planqualität deutet darauf hin, dass die Planqualität der manuellen Pläne gut war. Allerdings ist die Streuung der mittleren und maximalen Dosen und der Qualitätsfaktoren bei der automatischen Planung geringer. Darüber hinaus fällt die Abweichung der Dosis für das gesunde Gehirn ohne PTV bei der automatischen Planung geringer aus als bei der manuellen Planung. Obwohl die Verringerung der statistischen Streuung (z.B. der Interquartilsbereich, siehe obiger Boxplots) nicht zu statistisch signifikante Unterschiede zwischen den manuellen und automatischen Planungen führt, kann dies auf eine verbesserte Reproduzierbarkeit und Stabilität der Auto-Planning-Ergebnisse hindeuten.

Demgegenüber weist die Streuung für die Dosis des motorischen Kortex bei den Auto-Planning eine höhere Variabilität auf als bei den manuellen Plänen. Dieser Effekt lässt sich durch die Überlappung des Motorkortex und des PTV erklären. Dieser Konflikt der verschiedenen Planungsziele ist nicht immer vermeidbar. Dies stellt für den Auto-Planning-Algorithmus eine Herausforderung dar, wohingegen es bei den manuellen Planungen durch die informierte Entscheidung des Planers konsequenter gelöst werden kann.

Nichtsdestotrotz erzielte der Auto-Planning-Algorithmus im Mittel ein etwas besseres Ergebnis.

Aufgrund der unterschiedlichen Optimierungsparameter reduziert das Auto-Planning die Dosis für fast alle anderen OARs erheblich, selbst wenn sie bereits unter den Grenzwerten liegen. Diese Vorgehensweise ist darauf ausgerichtet, die Ziele des Algorithmus, die Ziele zu erfüllen und wenn möglich zu „unterschreiten“, d.h. die OARs so weit wie möglich zu schonen (Kusters et al. 2017). Die manuellen Pläne zielen demgegenüber lediglich darauf ab, die Dosis in den OARs zu reduzieren, sofern diese aus klinische Sicht zu hoch war, und stellen meist die Bemühungen ein, sobald die klinischen Ziele erreicht sind. Ein zweiter Vorteil der automatischen Planung besteht darin, dass eine einzige Optimierung ausreicht, um einen klinisch akzeptablen Plan zu erstellen, während für die manuellen Pläne normalerweise viele Optimierungsläufe erforderlich sind. Dies führt zu einer signifikanten Entlastung des klinischen Arbeitsaufwandes, da die Gewissheit besteht, dass ein adäquater Plan mit den bekannten Zielvorgaben zuverlässig erstellt werden kann. In der klinischen Realität würde dies auch einem weniger erfahrenen Planer erlauben, qualitativ hochwertige Pläne auf der Grundlage der Auto-Planning-Vorlage zu erstellen, während ein erfahrener Planer viel Zeit und Mühe in die manuelle Optimierung investiert.

Die guten Leistungen und die teilweise noch bessere Schonung der Risikostrukturen der Auto-Planning-Szenarien gehen jedoch zu Lasten einer höheren Modulation, die sich in der Anzahl der MUs der Pläne ausdrückt. Der manuelle Plan mit Hippocampus-Schonung weist im Vergleich zum Originalplan eine signifikante Steigerung um etwa 60 MU (-2 MU bis +277 MU) auf. Die Erhöhung beträgt etwa 19 %. Bei den Auto-Planning-Plänen ist eine signifikante Steigerung mit über 185 MU zu verzeichnen (fast 60 % höher als bei den Originalplänen, „AP Motor“: +75 MU bis +277 MU, „AP M+H“: +84 MU bis +367 MU). Eine derartige Steigerung der Bestrahlungsdosis wird voraussichtlich zu einer erhöhten Kopfstreuung und Leckstrahlung führen. Diese Faktoren, die in den Bestrahlungsplänen bislang unzureichend berücksichtigt wird, können jedoch aus der Perspektive des Strahlenschutzes von Relevanz sein.

### **6.1.4 Vergleich mit früheren Studien zur nTMS-basierten Optimierung des motorischen Kortex**

Der motorische Kortex wurde in nur wenigen Studien als Optimierungsziel bei der Planung in der Strahlentherapie untersucht. Bereits im Jahr 2013 nutzte Conti et al. (Conti et al. 2013) nTMS- und funktionelle MRT-Daten sowie Traktographie des motorischen und sprachlichen Systems, um die Dosisverteilung bei der CyberKnife-Radiochirurgie von 25 Patienten zu optimieren. Die Ergebnisse zeigen eine Reduzierung der Dosis in funktionellen Bereichen um 17 %. Durch die Konzentration auf den nTMS-definierten Motorkortex konnte Tokarev et al. (Tokarev et al. 2020) bei acht Patienten, die ein GammaKnife-Behandlung erhalten haben, die maximale Dosis um bis zu 17 % (im Mittel um 6 %) und das 12 Gy-Volumen um 2-78 % (im Mittel 35,2 %) reduzieren. Ebenso hat Islam et al. (Islam

et al. 2020) mit seinen zwei Patienten beobachtet, dass das Volumen, welches 4 Gy, 6 Gy und 12 Gy Dosen absorbiert haben, kleiner waren. Für die Behandlung von Hirnmetastasen mit Linearbeschleunigern berichteten Schwender et al. (Schwendner et al. 2018) über eine mittlere Dosisreduktion für den nTMS-basierten Motorkortex von 18 % für ein Kollektiv von 30 Patienten, die mit VMAT geplant wurden. Dies entspricht unseren eigenen Ergebnissen für Patienten mit Metastasen, die mit IMRT, non-coplanaren Bögen oder statischen Feldern behandelt wurden (Einsparung von etwa 30 % bei der mittleren Dosis, jedoch abhängig von der Planungstechnik und dem Abstand zwischen Läsion und motorischem Kortex).

Nur eine Studie (Diehl et al. 2019) befasste sich bisher mit Patienten mit malignen Gliomen, die ein ganz anderes Patientenkollektiv mit anderen Anforderungen an die Planung und Optimierung vorstellen. Im Allgemeinen werden viel größere Zielvolumina mit modulierten Techniken in Standardfraktionierungen bis 60 Gy oder mehr behandelt, woraus sich andere Notwendigkeiten und Möglichkeiten zur Planoptimierung ergeben. Diehl et al. (ebd.) reoptimierte Pläne für 30 Patienten mit hochgradigen Gliomen mit dem Ziel einer maximalen Dosis von 45 Gy für den nTMS-definierten Motorkortex außerhalb des PTV (Vorschrift 59,4 Gy/70 Gy im PTV/SiB). In der Folge wurde die mittlere Dosis für den motorischen Kortex um 12,8 % reduziert, während die Volumina des motorischen Kortex, der eine Dosis von über 45 Gy erhielten, um 11,3 % verringert wurden. Dabei ist die Qualität des Gesamtplans nicht wesentlich verschlechtert worden. In der Studie am UKS wird ein leicht modifizierter Ansatz verfolgt. Ziel ist für jeden Patienten die Dosis des motorischen Kortex so niedrig wie möglich zu halten, ohne dabei die PTV-Abdeckung zu beeinträchtigen. Trotz dieses Vorgehens kann eine vergleichbare Reduktion der mittleren motorischen Kortexdosis (10 %, 6 Gy) und eine signifikante Verringerung der Überlappung mit den Hochdosis-Isodosen beobachtet werden. Zudem kann eine weitere, wenn auch geringfügige, statistisch signifikante Verbesserung der Überlappungsvolumina mit der Auto-Planning-Modalität erreicht werden. Darüber hinaus kann bei allen Patienten der Schutz des Motorkortex nicht nur ohne Beeinträchtigung der PTV-Abdeckung und der Schonung anderer OAR erreicht werden, sondern auch unter Einbeziehung zusätzlicher Verbesserungen der Dosis für die bilateralen Hippocampi.

Über die dosimetrische Optimierung hinaus können die nTMS-Informationen in der Strahlentherapieplanung weitere Vorteile bieten. Picht et al. (Picht et al. 2014), der ein gemischtes Kollektiv von 11 Patienten mit Metastasen, Meningeomen und AVMs vorstellte, bewertete, ob die nTMS-Informationen über den motorischen Kortex die Patientenberatung, die Konturierung und die anderen Behandlungsentscheidungen von der Indikation bis zur Dosisvorgabe und -optimierung beeinflussen. Die Ergebnisse zeigen, dass alle diese Faktoren, mit Ausnahme der Konturierung, bei einem signifikanten Anteil der Patienten durch die zusätzlichen Informationen zumindest in gewissem Maße beeinflusst wurden. Es kann daher die Hypothese aufgestellt werden, dass die Einbeziehung von nTMS-Informationen zu einem früheren Zeitpunkt als nur bei der Dosisoptimierung weitere Vorteile

für fundierte Entscheidungen bieten kann.

### **6.1.5 Klinischer Nutzen des Schutzes der motorischen Kortex und des Hippocampus**

Die klinische Relevanz dieser dosisoptimierten Pläne für die Motorik, die kognitiven Funktionen und die Lebensqualität, bedarf weiterer Untersuchungen. Die klinischen Auswirkungen der Strahlentherapie manifestieren sich potenziell erst nach einer gewissen Latenzzeit, weshalb sie möglicherweise nicht innerhalb der verbleibenden Lebenszeit von Patienten mit hochmalignen Gliomen und vielen Metastasen auftreten. In diesem Fall wäre eine Verbesserung der Lebensqualität nicht zu erwarten. Es konnte jedoch beobachtet werden, dass mehrere Auswirkungen ionisierender Strahlung auf das Gehirn innerhalb einer Zeitspanne von Wochen bis Monate auftreten, wie z. B. Aufmerksamkeitsdefizite und Verlust des Kurzzeitgedächtnisses (Gondi et al. 2010; Greene-Schloesser et al. 2012) oder bis zu >6 Monate nach der Strahlentherapie (allgemeine kognitive Beeinträchtigung und Demenz bei Überlebenden von Hirntumoren (Greene-Schloesser et al. 2012) ). Bei diesen Patienten ist die Erhaltung der Lebensqualität von entscheidender Bedeutung, sofern dies realisierbar ist.

Zu den beobachteten Komplikationen gehören motorische Defizite (Minniti et al. 2011). Allerdings wurde bisher keine endgültige Dosischwelle für eine funktionelle Beeinträchtigung des motorischen Kortex festgelegt worden (Salans et al. 2021; Minniti et al. 2011; Ris et al. 2019). Für die SRS des kortikospinalen Trakts wurde von Maruyama et al. (Maruyama et al. 2008) ein Risiko von 5 % für motorische Komplikationen vorgeschlagen, wenn das Volumen, das 20 Gy und 25 Gy erhält, 58 mm<sup>3</sup> bzw. 21 mm<sup>3</sup> überschreitet. Auf der Grundlage einer neuroanatomischen Zieltheorie für ein Patientenkollektiv, das durch Ganzhirnbestrahlung mit Boost in konventioneller Fraktionierung (1,8-2 Gy/Fraktion) behandelt wurde, schlug Pfeiffer et al. (Pfeiffer et al. 2013) vor, dass die kognitiven Ergebnisse durch das Volumen des linken Hippocampus, welches 10 Gy erhält, durch ein Volumen des linken präzentralen Gyrius, das 40 Gy erhält, sowie durch eine Reihe anderer Regionen beeinflusst werden. In der hier präsentierten Studie mit den Glioblastomen kann eine signifikante Verringerung des Volumens des motorischen Kortex erreicht werden, welches eine Überschneidung mit den hohen Isodosen (48 Gy und höher) hat, und es ist ebenfalls eine gewisse Schonung der unteren Isodosen möglich.

Die jüngsten Studien zur Optimierung der Hippocampus schonenden Ganzhirnbestrahlung fokussiert sich auf die Reduktion der maximalen Dosis auf 16-17 Gy und der minimalen Dosis auf 9 Gy in beiden Hippocampi (Chang et al. 2009; Kim et al. 2018). Obwohl eine signifikante Korrelation zwischen der mittleren Dosis für den linken Hippocampus und der kognitiven Verschlechterung (Kim et al. 2018) sowie der Verringerung des Hippocampus Volumens (Takeshita et al. 2020) festgestellt wurde, wurde in diesen Studien kein Dosisgrenzwert definiert. Ein Jahr nach einer Hochdosis-Strahlentherapie (>40 Gy) wurde ein signifikanter Volumenverlust des Hippocampus beobachtet, nicht jedoch nach einer Niedrigdosis-Strahlentherapie (<10 Gy) nach Seibert et al. (Seibert et al. 2017b).

Das von Gondi et al. (Gondi et al. 2012) für den Hippocampus vorgeschlagene Modell für die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen bei normalem Gewebe deutet darauf hin, dass eine  $EQD_2$ -Dosis (Dosis äquivalent zu 2 Gy Fraktionen) von mehr als 7,3 Gy bis 40 % des bilateralen Hippocampus mit Gedächtnisstörungen verbunden sein kann, die durch verzögertes verbales Erinnern beim Listenlernen beurteilt werden; dieses Modell konnte jedoch für Patienten mit niedriggradigem Gliom in der klinischen EORTC 22033-Studie nicht bestätigt werden. Im Hopkins Verbal Learning Test-Revised Delayed Recall berichtete Ma et al. (Ma et al. 2017) eine Wahrscheinlichkeit von 20 % für  $D_{100\%}$ -Hippocampus-Dosen über 10,9 Gy und eine Wahrscheinlichkeit von 50 % für 59,3 %. Insgesamt scheint es in diesem Dosisbereich einen relativ steilen Gradienten zu geben, so dass alle Versuche, den Hippocampus zu schonen, für die kognitive Leistung potenziell relevant sind.

Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv der motor-eloquenten Metastasen waren die Dosen für den Hippocampus aufgrund der Lage der Hirnmetastasen in der Nähe motorisch-eloquenter kortikaler Bereiche bereits in den ursprünglichen Plänen niedrig. Nichtsdestotrotz können selbst niedrige Dosen für den Hippocampus die Neurogenese und die Differenzierung des dendritischen Arbors beeinflussen, wie in Tierstudien für Einzelfraktionen von 1 Gy (Parihar et al. 2013) und fraktionierte Niedrigdosis-Bestrahlung (5-20 Fraktionen von 0,1 Gy) (Schmal et al. 2019) gezeigt wurde. Obwohl eine Reduktion der Hippocampus-Dosis, wie sie in dieser Studie erreicht wurde, bislang nicht nachweislich zu einer beobachtbaren Veränderung des klinischen Ergebnisses führt, erfordern diese optimierten Pläne ohne offensichtliche Nachteile eine weitere und breitere Erforschung. Prospektive Studien sind erforderlich, um zu evaluieren, ob die Schonung des motorischen Kortex und des Hippocampus zu besseren motorischen und/oder kognitiven Ergebnissen und einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität beitragen kann.

Obwohl die mittlere Hippocampus-Dosis in der Studie der Glioblastome in dem hier betrachteten Patientenkollektiv beträchtlich variiert, können, die für den Hippocampus optimierten Pläne, die Dosis für den kontralateralen Hippocampus bei allen Patienten auf unter 14 Gy in den manuellen und auf höchstens 12 Gy in den Auto-Planning-Plänen reduziert werden. Gemäß den ursprünglichen Plänen liegt die mittlere Dosis für den ipsilateralen Hippocampus zwischen 8 und 60 Gy (im Mittel 30 Gy) und kann in den manuellen und Auto-Planning-Optimierungen um 6,5 und 8,5 Gy reduziert werden. Es ist anzunehmen, dass einige Patienten von einer Dosisreduzierung profitieren würden. Ebenso wird eine Variation der maximalen Hippocampusdosis in Abhängigkeit mit der Entfernung vom PTV beobachtet; sie kann jedoch immer noch um etwa 5 Gy reduziert werden, was für die Patienten in der Nähe einer Schwellendosis von ca. 12 Gy relevant sein könnte, die nach Beobachtungen von Tsai et al. (Tsai et al. 2015) mit einer Beeinträchtigung des verbalen Gedächtnisses korreliert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die bisher, wenn auch unzureichenden Beweise für die Auswirkungen der Dosis auf eine Untergruppe der Strahlentherapie-Patienten zumindest einige greif-

bare klinische und kognitive Verbesserungen bewirken können. Von entscheidender Relevanz ist es, dass diese Dosisersparung nicht zu Lasten der Qualität des Plans geht, weder in Bezug auf die PTV-Abdeckung und die daraus resultierende Prognose noch in Bezug auf die Schonung der „traditionellen“ OAR. Selbst eine hypothetische und plausible - wenngleich noch nicht bewiesene - Verbesserung der motorischen und kognitiven Ergebnisse würde unserer Meinung nach die zusätzliche Sorgfalt bei der Dosisoptimierung rechtfertigen.

Im Gegensatz zur Strahlentherapie werden bei der chirurgischen Behandlung von motorischen Läsionen keine Hirnareale berücksichtigt, die für das Verfahren als unkritisch gelten. Für die Strahlentherapie ist diese Information jedoch aufgrund der größeren Ausdehnung der Intermediären- und Niedrig-Dosis-Bereiche unerlässlich. Aus neurochirurgischer Perspektive werden unkritische Areale nicht kartiert oder eine Traktographie nicht durchgeführt, sofern dies nicht ausdrücklich gewünscht wird. In der Strahlentherapie ist die Bestimmung des gesamten motorischen Kortex von Interesse unabhängig von der Lage der Läsion zum Kortex oder auch dessen Entfernung. Mit der Kartierung des beidseitigen Motorkortex kann dieser bei jeder Planung berücksichtigt werden, sodass die Dosis als auch die Niedrigdosis in diesem Areal entsprechend der Umstände optimiert werden kann. Aus diesem Grund ist die korrekte Lage des Motorkortex nach der Operation von Bedeutung. Eine Verbesserung der Lokalisierung könnte erreicht werden, wenn neben der präoperativen Kartierung eine postoperative Kartierung durchgeführt werden würde, die gleichzeitig mit der MRT-Planung erfolgt. Eine präzisere Fusion der Bilder wäre dann möglich, da diese die Veränderung des Motorkortex durch Änderungen der Tumor- oder Ödemverteilung nach der Operation zeigt. Die derzeitigen präoperative Kartierung und das postoperative MRT erlauben keine verlässliche Bestimmung der veränderten Lage des Motorkortex. Die Auswertung der postoperativen Bildgebungen könnte eine klinische Bewertung der motorischen und kognitiven Leistung mit der Dosis für den motorischen Kortex und den kortikospinalen Trakt ermöglichen. Dies ist eine Voraussetzung für die Untersuchung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Darüber hinaus könnte die Entfernung dieser Strukturen vom Hochdosis-Volumen zur Risikostratifizierung von strahleninduzierten Effekten dienen. Rosenstock et al. (Rosenstock et al. 2017) und Sollmann et al. (Sollmann et al. 2018) haben nTMS-basierte Risikostratifizierungsmodelle für die Neurochirurgie vorgeschlagen. Die Autoren korrelierten die Nähe von motorisch-eloquenten Hirnläsionen zum motorischen Kortex und zum kortikospinalen Trakt mit dem Risiko einer behandlungsbedingten motorischen Verschlechterung. Darüber hinaus wurde die RMT als Marker für ein erhöhtes Risiko für postoperative Defizite angegeben. Es besteht die Möglichkeit, dass eine ähnliche Beobachtung auch für die Strahlentherapie gemacht werden kann.

Bei der Erkundung dieser Möglichkeiten soll betont werden, wie bedeutsam es ist, eine kritische Struktur wie den Hippocampus in die Überlegungen einzubeziehen, da dieser sogar weniger gut geschont sein könnte, wenn ein neues Optimierungsziel wie die Schonung des motorischen Kortex in den Planungsprozess aufgenommen wird, ohne dass der Hippocampus entsprechend eingeschränkt

wird. Die andauernde Neurogenese in dieser Struktur bedingt eine besondere Empfindlichkeit für strahleninduzierte Schäden, sodass eine Reduktion der Hippocampus-Dosis zu erwägen ist, sofern dies realisierbar ist. Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studien zeigen, dass eine Schonung des motorischen Kortex und des Hippocampus sich nicht gegenseitig ausschließen. Es kann festgestellt werden, dass eine angemessene Abdeckung des PTV mit einer kombinierten Dosisreduzierung für den nTMS-definierten Handbereich und den Hippocampus in Einklang gebracht werden, ohne dass die Planqualität beeinträchtigt wird.

## 6.2 Planung multipler Metastasen

In den letzten Jahren hat sich die medizinische Behandlung in Richtung einer stereotaktischen Bestrahlung anstelle einer Ganzhirnradatio auch bei mehr als 1-3 Hirnmetastasen gewandelt. Dies war bislang nur mit speziellen Geräten, wie z.B. dem CyberKnife möglich. Bis vor einigen Jahren war es an einem normalen Linearbeschleuniger nicht möglich, mehrere (>3) Metastasen auf einmal und in einem Isozentrum zu berechnen. Die Berechnung von zwei Metastasen, die nahe beieinanderliegen, in einem Isozentrum war möglich, führte jedoch zu unkonformalen Abdeckungen und einer geringeren Schonung der Risikoorgane. Bei der Berechnung einzelner Pläne führte die Summe aller Pläne zu einer hohen Dosisbelastung des gesamten Gehirns sowie zu einer hohen Dosis in den Tumoren. Es werden neue Berechnungssysteme entwickelt, die es ermöglichen sollen in einem Isozentrum mehrere Metastasen zu berechnen. Die vorliegende Evaluation zielt darauf ab, die jeweiligen Vor- und Nachteile von zwei bekannten Berechnungssystemen zu ermitteln und zu bestimmen, mit welchem System mit einem gut reproduzierbaren Schema bessere Pläne erstellt werden können. Neben der Abdeckung der Zielvolumina ist die Schonung des Normalgewebes ein wichtiges Kriterium, um ein Risiko von neurologischen Defiziten durch Radionekrose abzuschätzen. Die Betrachtung einzelner Risikoorgane wurde aufgrund der fehlenden Berücksichtigung dieser in den Optimierungsparametern sowie der unterschiedlichen Überlappung der Metastasen der verschiedenen Patienten mit den Risikoorganen vernachlässigt. Einzig der Hippocampus wird als repräsentatives OAR betrachtet. Bei keinem der 20 Patienten liegt eine Metastase im Hippocampus, weshalb dieser somit ein Beispiel für die Schonung OARs, die nicht von Metastasen berührt werden oder weiter entfernt von Metastasen liegt, ist.

In der jüngsten Studie sind 20 Patienten mit insgesamt 80 Plänen untersucht worden. Es gab zwischen 3 und 28 Metastasen in den verschiedenen Patienten, was einen fundierten Überblick über die Behandlung von Patienten, mit multiplen Hirnmetastasen mittels stereotaktischer Radiochirurgie ermöglicht. In unserer Klinik werden bislang maximal 18 Metastasen simultan behandelt. Die neu erschienene Literatur zeigt aber gute Ergebnisse mit mehr Metastasen, weshalb auch Patienten mit mehr als 18 Metastasen mit Ausblick für die Zukunft in dieser Studie miteinbezogen werden.

Die beiden Planungssysteme mit den hier verwendeten Settings haben vergleichbare Pläne in der jeweiligen Gruppe von Metastasen errechnet. Die Erzeugung der Pläne erfolgte nach den jeweiligen Optimierungs- und Parametern Schemata, ohne dass eine weitere Optimierung zum Erreichen des bestmöglichen Ergebnisses durchgeführt wurde. Die Kriterien für klinische Akzeptanz sind in den Parametern teilweise berücksichtigt, ohne dass dies die Hauptpriorität der Optimierung darstellt. In beiden Planungssystemen wurden jeweils zwei verschiedene Optimierungskonzepte verwendet, die mit den Grundeinstellungen der Optimierungsmöglichkeiten erstellt werden konnten. Beide Planungssysteme verfügen über eine Reihe von weiteren Optimierungseinstellungen, die hier nicht verwendet wurden bzw. nicht über ihre gesamten Einstellungsmöglichkeiten ausgenutzt wurden, da ein einfach zu reproduzierbares Optimierungsschema verwendet werden sollte.

### 6.2.1 Planqualität

Der Planqualitätsindex RTOG CI, der in beiden Bestrahlungsplanungssystemen gleich definiert ist, zeigt bei der Betrachtung aller Patienten nur signifikante Unterschiede zwischen den Planungsszenarien des jeweiligen System, jedoch keine Unterschiede zwischen den beiden Programmen. Dabei weisen die MBM SRS-Pläne mit einer hohen Modulation (DCA1-Arcs) einen niedrigeren RTOG CI auf als die mit den zusätzlichen Arcs, ebenso wie die Pläne einer verstärkten Gewichtung für den Dosisabfall (NTO 100) in den HyperArc-Plänen im Vergleich zu den Plänen mit einer geringeren Priorität. Diese beiden Planungsszenarien weisen demnach eine bessere Konformalität auf.

In sämtlichen Subgruppen mit Ausnahme von Gruppe 1 sowie in der Gesamtheit aller Patienten ist die Konformität der MBM SRS-Pläne höher als die der HyperArc-Pläne. Es kann zudem festgestellt werden, dass sich die Anzahl der Metastasen negativ auf die Qualität der Planung auswirkt. Es bestehen kaum statistisch signifikante Unterschiede mit einer Ausnahme: Zwischen den beiden HyperArc-Szenarien treten signifikante Unterschiede häufiger auf. Bis auf Gruppe 1 ist die Konformität in den „NTO 100“-Plänen geringer als in den „NTO 50“-Plänen. Die statistischen Signifikanzen sowie die Mittelwerte bedürfen in diesem Kontext einer kritischen Betrachtung, da in den Planungsszenarien der drei Subgruppen RTOG CI Elements weniger oft berechnet werden konnten. In Eclipse wird dieser Wert stets dokumentiert, unabhängig davon, ob eine Dosisbrücke mit einer anderen Metastase existiert oder nicht. Deshalb ist in diesem Planungssystem die Auswertung der RTOG CI Werte nur passiert, wenn optisch keine Dosisbrücke von der zu betrachteten Metastase festgestellt werden konnte. Im Szenario „DCA0+Arcs“ gibt es in allen Subgruppen die meisten nicht bestimmbar RTOG CI, im Szenario „DCA1-Arcs“ können mehr RTOG CI bestimmt werden. Für die HyperArc-Pläne sind alle Konformitätsindizes für die Subgruppen 1 und 2 bestimmbar, während in der Subgruppe 3 einige RTOG CI nicht bestimmt werden konnten. Es ist festgestellt worden, dass im Planungsszenario „NTO 50“ weniger Indizes bestimmt werden konnten als bei dem Szenario „NTO 100“. Wenn der Konformitätsindex nicht bestimmbar war, dann umschloss die umschließende Isodose nicht nur eine Metastase, sondern mindestens zwei Läsionen. Infolgedessen wird gesundes

Gehirngewebe in diesem Bereich mit mindestens 20 Gy bestrahlt. Durch das Modellieren der MLC-Bewegungen können Dosisbrücken von hohen Isodosenlinien verhindert werden, wobei die berechenbare Konformität erhöht wird.

Aufgrund der divergierenden Definitionen der Gradientenindizes in den beiden Planungssystemen ist ein direkter Vergleich dieser Werte nicht möglich. Dennoch kann in beiden Systemen der Gradientenindex nur berechnet werden, sofern es keine Dosisbrücken von 10 Gy zwischen verschiedenen Metastasen existieren. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Planungssystemen, den Planungsszenarien oder auch der Subgruppen. In der Subgruppe mit der höchsten Anzahl an Metastasen zeigen die Planungsszenarien „DCA1-Arcs“ und „NTO 100“ eine höhere Spannbreite für die fehlenden *GI* als das jeweilige andere Planungsszenario im selben Planungssystem. Im Mittel fehlen in diesen Planungsszenarien weniger viele *GI* in der Subgruppe 3, was ein Indikator für eine geringere Dosisbelastung des gesunden Gewebes darstellt.

### 6.2.2 Plankomplexität

Die Plankomplexität kann anhand des MCS-Wertes sowie der Anzahl der verwendeten Monitoreinheiten evaluiert werden. Der MCS gibt, wie bereits in Kapitel 4.4.3 beschrieben an, Aufschluss über den Umfang der Modellierung in einem Plan. Ein Wert von 1 bedeutet demnach, dass ohne Modellierung der MLCs, also mit offenen Feldern, bestrahlt wurde. In den einzelnen Subgruppen sind keine Unterschiede zwischen den einzelnen Planungsszenarien erkennbar. Es zeigt sich lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den *HyperArc*-Planungsszenarien in der Subgruppe 2. Die *HyperArc*-Pläne sind mit vier Feldern mit VMAT, also einer hohen Modellierung der MLC, berechnet, während die *MBM SRS*-Pläne mit mindestens 7 bis zu 14 Arcs mit dynamischen conformalen Arcs berechnet wurden. In den *MBM SRS*-Plänen sind die fünf verwendeten Tischwinkel und die Kollimatorwinkel so optimiert, dass jeweils nur ein paar Metastasen in einem Arc bestrahlt werden und es keine offenen MLC-Brücken zwischen den zu bestrahlenden Metastasen gibt. Bei den DCA sind die MLC entweder offen über der zu bestrahlenden Metastase oder geschlossen, um das Normalgewebe zu schonen oder falls eine andere Metastase, die nicht mit diesem Arc bestrahlt werden soll, nur in einigen Segmenten des Arcs (nur während ein paar Grad von einem 180° Arc) bestrahlt werden würde. Bei der VMAT werden die verschiedenen Positionen der MLCs berechnet und die so erzeugten Öffnungen durch die MLCs können auch nur Teile der Metastase bestrahlt werden. Aufgrund der Beschränkung der Anzahl der Felder sowie der verwendbaren Tischwinkel werden in den *HyperArc* viele Metastasen bis alle Metastasen in jedem Feld bestrahlt, auch wenn ein MLC-Paar für die Bestrahlung mehrere Metastasen benötigt wird. In der Konsequenz müssen die MLCs sich in den *HyperArc*-Plänen signifikant mehr bewegen als in den *MBM SRS*-Plänen. Obwohl das einzelne Felder der *HyperArc*-Pläne komplexer ist als die einzelner Felder der *MBM SRS*-Pläne, sind die Pläne in der Summe gleich komplex.

Aufgrund der Feldgröße sowie der Absorption von Strahlung in den MLC während der Modellierung des Strahls muss eine höhere Dosis abgestrahlt werden, als die Dosis die im Gewebe appliziert werden soll. Es gilt, dass 100 MU eines  $10\text{ cm}^2 \times 10\text{ cm}^2$  Feldes einer Dosis von 1 Gy in 100 cm SSD und 10 cm Wassertiefe entsprechen.

Mit zunehmender Anzahl an Metastasen steigt die Anzahl an MU, die im gesamten Plan benötigt wird, an, während die Anzahl an MU, die pro Metastase benötigt wird, abnimmt. Die Effizienz der Bestrahlung in Bezug auf die benötigte Strahlzeit nimmt mit zunehmender Anzahl der zu bestrahlenden Metastasen zu. Die erhöhte Strahlzeit resultiert in einer gesteigerten Durchlassstrahlung durch den Leaf Gap der MLC. Es findet zwischen den einzelnen Lamellen der MLC immer Strahlung statt, wobei diese bei Stereotaxien nicht vernachlässigbar ist. Die Modellierung dieser Durchlassstrahlung in den Bestrahlungssystemen wird zunehmend präziser, jedoch ist eine vollständige Bestimmung der Durchlassstrahlung noch nicht möglich. Die hohen Strahlzeiten, die bei Stereotaxien auftreten, können diese Durchlassstrahlung zu einer Niedrigdosis im Gehirn werden lassen. Die Abschirmung dieser Durchlassstrahlung kann zum Großteil durch die Blenden realisiert werden. In der Kommissionierung von Elements ist eine Einstellung durch die die Blendenöffnung auf maximal  $15\text{ cm}^2 \times 15\text{ cm}^2$  beschränkt, während in Eclipse die gesamte Blendenöffnung von  $40\text{ cm}^2 \times 40\text{ cm}^2$  ausgenutzt wird. Das Risiko einer nicht berücksichtigten Durchlassstrahlung ist demnach in den HyperArc-Plänen höher als in den MBM SRS Plänen. Demgegenüber wird in den MBM SRS-Plänen mehr Dosis abgestrahlt, um die verordnete Dosis zu applizieren. Zudem bestehen signifikante Unterschiede zwischen den HyperArc-Plänen. Die HyperArc-Pläne des Szenarios „NTO 100“ erfordern die geringste Dosis.

Ein Punkt, der in der Zukunft untersucht werden muss, ist, ob die alle anderen maschinenspezifischen Beschränkungen in den Optimierungen der beiden Planungssysteme berücksichtigt werden und ob die Pläne, so wie sie berechnet wurden, auch von dem Linearbeschleuniger abgestrahlt werden können. Dies ist insbesondere bei den HyperArc-Plänen mit vielen Metastasen von Relevanz, da die Bewegungen der MLCs hier sehr schnell sind. Es muss daher überprüft werden, ob diese berechnete Bewegung von den Maschinen stets auch durchgeführt werden kann.

### 6.2.3 Klinische Akzeptanz

Für die klinische Akzeptanz von multiplen Hirnmetastasen gibt es drei Hauptfaktoren in unserer Klinik.

1. die maximale Dosis der PTV darf maximal 5 % von der Zielpunktdosis, also 25 Gy, abweichen
2. 99 % des PTV soll von der umschließenden Isodose umschlossen sein, also  $D_{99\%} = 20\text{ Gy}$
3. die  $V_{12\text{ Gy}}$  pro Metastase darf maximal 7,5 Gy sein

Gemäß der Optimierungsphilosophie von Elements wird angestrebt, dass sämtliche Metastasen exakt von der umschließenden Isodose umschlossen werden und dass die  $D_{0\%}$  die Zielpunktdosis

erhält, jedoch ohne dabei eine Überschreitung der Toleranz von 2 % zu erfahren. Die  $V_{12\text{Gy}}$  wurde im Algorithmus berücksichtigt, die Einstellung hierzu wird zwischen den zwei Planungsszenarien aus Elements nicht verändert. In den Plänen aus Eclipse wird eine Normierung vorgenommen, die sicherstellt, dass die  $D_{99\%}$  mindestens bei 20Gy liegt, während die maximale Dosis vor der manuellen Normierung in der Optimierung unter der verordneten Zielpunktdosis gehalten werden soll. Allerdings wurde kein Constraint verwendet, um die Zielpunktdosis zu erreichen. Stattdessen wurde der Dosisabfall und damit die Größe des  $V_{12\text{Gy}}$  mittels des NTO beeinflusst, welches in den beiden Planungsszenarien der HyperArc-Pläne unterschiedlich ist.

In den MBM SRS-Plänen liegt die maximale Dosis in den drei Subgruppen sowie für alle Patienten insgesamt höher als die verordnete Zielpunktdosis. Die maximale Dosis der PTVs in den HyperArc-Pläne liegt im Mittel für Gruppe 1 und 2 innerhalb der klinisch akzeptablen Dosisgrenzen. In Gruppe 3 ist der Mittelwert der maximalen Dosis der HyperArc-Pläne gleich bzw. sogar höher als der der MBM SRS-Pläne. Die Schwankungen der maximalen Dosis sind in den HyperArc-Plänen signifikant größer als in den MBM SRS-Plänen, was zu Folge hat, dass es in den HyperArc-Plänen Metastasen gibt, die sowohl über- als auch unterdosiert sind und dabei außerhalb der klinischen Akzeptanz liegen. Demgegenüber liegen die Metastasen in den MBM SRS-Plänen mindestens innerhalb der klinisch akzeptablen Dosis toleranz im Zielpunkt.

Die geforderte Dosis der umschließenden Isodose wird in den MBM SRS-Plänen für alle Metastasen in den Gruppen 1 und 2 erfüllt. Lediglich in Gruppe 3 gibt es einzelne Metastasen, die nicht innerhalb der geforderten 5 % Toleranz liegen. Der Mittelwert in Gruppe 3 beträgt demnach 20,5 Gy bzw. 20,3 Gy. Das Planungsszenario „NTO 50“ und „NTO 100“ erfüllen in Gruppe 1 und 2 die geforderte umschließende Isodose, in Gruppe 3 ist die umschließende Isodose hingegen zu hoch. Für „NTO 100“-Pläne treten ab Gruppe 1 einzelne Metastasen auf, deren umschließende Isodose zu hoch ist. Ab Gruppe 2 gibt es einzelne Metastasen, deren  $D_{99\%}$  der Zielpunktdosis entspricht.

Eine zu hohe  $D_{99\%}$  bedeutet, dass das Zielvolumen mehr Dosis erhält als gefordert. In unserer Klinik wird dem Wert  $D_{0\%}$  große Aufmerksamkeit gewidmet, jedoch weisen einige Studien darauf hin, dass dies nicht zwingend erforderlich ist (Ohtakara et al. 2012). Eine höhere maximale sowie mittlere Dosis resultiert in einer verstärkten Zerstörung des Gewebes innerhalb des PTVs. Wenn jedoch, wie in der vorliegenden Studie, das Tumorgewebe mit einem Sicherheitssaum als PTV definiert wird, wird sowohl das Tumorgewebe als auch das Normalgewebe im Sicherheitssaum einer höheren Strahlung ausgesetzt, während das gesunde Gewebe außerhalb des Sicherheitssaumes unbeeinträchtigt bleibt. Demgegenüber steht die höhere Belastung des gesunden Gewebes durch eine höhere umschließende Isodose. In der Abwägung zwischen einer zu hohen Zielpunktdosis und einer zu hohen umschließenden Isodose wird daher eher die zu hohe Zielpunktdosis bevorzugt. Die Anzahl an Metastasen eines Patienten hat einen signifikanten Einfluss auf die Schwierigkeit, mittels einer einzigen Optimierung

alle Metastasen nach den Kriterien der Klinik perfekt abzudecken. Nach den allgemein akzeptierten Standards sind alle Pläne mit der jeweiligen Optimierungsmethode akzeptabel. Bei allen Plänen werden die Metastasen nach den allgemeinen Kriterien abgedeckt, dass die Läsionen zerstört werden sollten, dabei schonen die Pläne, die mit Elements gerechnet wurden, stärker das Normalgewebe.

### **Nebenwirkungen**

Für das Risiko von Nebenwirkungen kann zum einen die Dosis in den verschiedenen Risikoorganen betrachtet werden und zum anderen die Niedrigdosis im gesunden Normalgewebe des Gehirns.

Die Belastung des Normalgewebes nimmt von Gruppe 1 zur Gruppe 3 für alle Planungsszenarien zu. Für  $V_{12\text{Gy}}$  und für  $V_{10\text{Gy}}$  liegen die MBM SRS-Pläne zwischen den HyperArc-Plänen. Im Szenario „NTO 50“ ist das Gehirn stärker belastet, im Szenario „NTO 100“ ist es besser geschont. Die Streuung der Volumen-Werte ist sehr unterschiedlich und hängt wahrscheinlich von der Lage der Zielvolumina als auch deren Volumen ab. Die  $V_{2,5\text{Gy}}$  sind in den Plänen, die in Elements gerechnet wurden geringer als in den Plänen aus Eclipse. Es zeigt, dass der Dosisabfall in den MBM SRS besser optimiert wird als in HyperArc .

Durch die unterschiedliche Anzahl und Lage der Metastasen ist eine Schonung der Risikoorgane für MBM Patienten als für Patienten mit nur einer Läsion. Dennoch wird auch in diesen Plänen dieselben OARs, wie in der Planung einzelner Metastasen verwendet. Die Hippocampi werden in der Stereotaxie bisher nicht explizit geschont. Bei der Betrachtung der Hippocampi-Dosen bei der Berechnung der MBM Pläne, ist gezeigt, dass der Hippocampus in den MBM SRS-Plänen besser geschont wird als in den HyperArc-Plänen.

## Ausblick

Die technischen Verbesserungen, die während der drei Studien implementiert, entwickelt und optimiert wurden, demonstrieren eine signifikante Weiterentwicklung der Strahlentherapie bei verschiedenen Hirntumoren. Die Bestrahlungstechniken werden immer präziser, sodass nur durch Planungsstudien wie diese die neuen Grenzen und Möglichkeiten der neuen Techniken definiert werden können.

Die Bestrahlungstechniken werden präziser, sodass nur die zu behandelnden Volumina konturiert werden müssen und somit der Sicherheitssaum verringert werden kann. Die neuen Bildgebungsmodalitäten ermöglichen die Integration weiterer Risikostrukturen, die bislang unberücksichtigt blieben, sei es aufgrund von Auflösungseinschränkungen oder die Unkenntnis ihrer Relevanz in der Strahlentherapie. Die Bestrahlungen werden immer schneller und genauer, zudem werden sie durch externe Bildgebungen sicherer. Dies hat zur Folge, dass die mechanischen Fixierungen (offene Masken) immer geringer und somit für eine größere Anzahl von Patienten eine akzeptable Behandlung werden.

Es ist davon auszugehen, dass sich dieser Trend des Fortschritts fortsetzt. Die neuen Techniken müssen immer wieder überprüft und in ihrer klinischen Anwendbarkeit, ihren Vor- und Nachteilen untersucht werden, denn nur so lässt sich eine immer bessere Bestrahlung der Patienten ermöglichen, mit dem Ziel einer besseren Lebenserwartung und Lebensqualität.



# Kapitel 8

## Anhang

Tabelle 8.1: Bewertung der Pläne anhand von Metriken für die Planqualität, die Abdeckung des Planungszielvolumens und die Dosis für Risikoorgane der motor-eloquenten Metastasen

	<b>Original (1)</b>	<b>Motor (2)</b>	<b>Motor &amp; Hipp (3)</b>
	<b>p (1)-(2)</b>	<b>p (1)-(3)</b>	<b>p (2)-(3)</b>
CI	0,767±0,106 (0,524-0,907)	0,789±0,087 (0,609-0,932)	0,784±0,089 (0,586-0,908)
	0,287	0,523	0,503
OR	0,801±0,115 (0,524-0,932)	0,797±0,095 (0,610-0,946)	0,792 ± 0,095 (0,587-0,938)
	0,761	0,484	0,523
UR	0,959 ± 0,047 (0,843-1,000)	0,991 ± 0,021 (0,901-1,000)	0,991 ± 0,020 (0,903-1,000)
	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,689
HI	1,276 ± 1,894 (0,198-8,381)	1,512 ± 1,517 (0,171-4,306)	1,439 ± 1,450 (0,178-4,024)
	0,465	0,465	0,055
GI	3,775 ± 0,897 (2,555-6,700)	4,129 ± 1,046 (2,990-7,314)	4,357 ± 1,122 (3,044-7,252)
	0,024	<b>0,003</b>	<b>0,003</b>
PTV			
$D_{01\%,rel}[\%]$	102,43 ± 5,84 (99,81-128,64)	102,57 ± 1,65 (99,76-104,70)	102,59 ± 1,55 (99,76-104,80)
	<b>0,014</b>	0,030	0,858

Tabelle 8.1: Auswertung motor-eloquenter Metastasen (Fortsetzung)

$D_{99\%,rel}[\%]$	97,61 ± 5,92 (83,72-109,72) <b>0,001</b>	103,20 ± 4,57 (86,16-108,60) <b>0,001</b>	102,72 ± 4,53 (85,48-108,64) 0,273
nTMS Motorkortex			
$D_{01\%}[\text{Gy}]$	18,762 ± 9,734 (1,82-33,24) <b>0,002</b>	16,895 ± 10,198 (1,68-34,23) <b>0,002</b>	16,895 ± 10,148 (1,11-33,33) 0,661
$D_{mean}[\text{Gy}]$	9,659 ± 5,972 (0,906-19,559) <b>&lt;0,001</b>	6,319 ± 3,596 (0,348-15,008) <b>&lt;0,001</b>	6,493 ± 3,784 (0,294-15,800) 0,162
Hippocampus ipsilateral			
$D_{01\%}[\text{Gy}]$	2,493 ± 1,870 (0,08-7,36) <b>0,003</b>	3,426 ± 2,468 (0,09-9,67) <b>0,003</b>	1,775 ± 1,440 (0,09-4,99) <b>&lt;0,001</b>
$D_{mean}[\text{Gy}]$	1,320 ± 1,074 (0,039-3,458) <b>0,002</b>	1,818 ± 1,718 (0,051-6,595) <b>0,006</b>	1,005 ± 0,918 (0,051-2,747) <b>&lt;0,001</b>
Hippocampus contralateral			
$D_{01\%}[\text{Gy}]$	0,723 ± 1,106 (0,05-4,84) 0,402	0,736 ± 1,148 (0,04-4,63) 0,554	0,562 ± 0,801 (0,04-3,04) 0,302
$D_{mean}[\text{Gy}]$	0,323 ± 0,396 (0,021-1,439) 0,648	0,238 ± 0,314 (0,022-1,462) 0,648	0,204 ± 0,207 (0,023-0,744) 0,951
Hippocampus avoidance zone ipsilateral			
$D_{01\%}[\text{Gy}]$	3,027 ± 2,775 (0,10-13,15) <b>&lt;0,001</b>	4,316 ± 3,186 (0,11-14,21) 0,019	2,433 ± 2,191 (0,11-10,06) <b>&lt;0,001</b>
$D_{mean}[\text{Gy}]$	1,338 ± 1,078 (0,042-3,665) <b>0,002</b>	1,794 ± 1,597 (0,053-5,700) <b>0,006</b>	1,044 ± 0,944 (0,053-3,183) <b>&lt;0,001</b>
Hirnstamm			
$D_{01\%}[\text{Gy}]$	1.489 ± 1.300	2.088 ± 1.843	1.254 ± 1.120

Tabelle 8.1: Auswertung motor-eloquenter Metastasen (Fortsetzung)

	(0.06-5.20)	(0.08-5.99)	(0.06-4.67)
	0.029	0.191	<b>0.001</b>
$D_{mean}$ [Gy]	0.483 ± 0.480 (0.029-1.782)	0.543 ± 0.644 (0.035-2.604)	0.366 ± 0.350 (0.030-1.442)
	0.078	0.378	<b>&lt;0.001</b>
<b>Gehirn ohne PTV</b>			
$D_{12Gy}$ [cm <sup>3</sup> ]	41,37 ± 34,88 (3,72-110,91)	40,15 ± 29,21 (6,52-111,55)	44,28 ± 34,02 (7,05-120,41)
	0,378	<b>0,011</b>	<b>&lt;0,001</b>
$D_{10Gy}$ [cm <sup>3</sup> ]	57,04 ± 47,08 (6,06-157,31)	56,04 ± 39,32 (9,71-141,69)	61,95 ± 46,57 (10,76-177,80)
	0,394	<b>0,008</b>	<b>&lt;0,001</b>
$D_{01\%}$ [Gy]	15,920 ± 7,148 (1,11-25,31)	16,472 ± 5,867 (3,46-24,24)	16,806 ± 5,928 (3,60-24,35)
	0,191	0,026	<b>0,004</b>
$D_{mean}$ [Gy]	2,000 ± 1,176 (0,543-4,130)	2,140 ± 1,093 (0,749-4,395)	2,173 ± 1,112 (0,750-4,327)
	0,024	<b>0,004</b>	0,447
<b>Thalamus ipsilateral</b>			
$D_{01\%}$ [Gy]	3.482 ± 3.271 (0.14-14.07)	4.472 ± 3.565 (0.16-11.43)	3.234 ± 2.825 (0.12-10.02)
	<b>0.010</b>	0.280	<b>0.001</b>
$D_{mean}$ [Gy]	1.730 ± 1.628 (0.079-6.643)	2.185 ± 2.130 (0.086-7.771)	1.610 ± 1.593 (0.077-6.296)
	0.033	0.033	<b>0.001</b>
<b>Basalganglien ipsilateral</b>			
$D_{01\%}$ [Gy]	6.073 ± 7.368 (0.17-26.79)	6.813 ± 7.374 (0.17-27.00)	6.733 ± 7.481 (0.15-27.01)
	0.128	0.161	0.733
$D_{mean}$ [Gy]	1.963 ± 2.131 (0.064-8.024)	2.413 ± 2.795 (0.077-9.065)	2.315 ± 2.683 (0.066-8.587)

Tabelle 8.1: Auswertung motor-eloquenter Metastasen (Fortsetzung)

---

0.144	0.201	0.236
-------	-------	-------

---

*Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Minimumwert-Maximumwert). Nach der Bonferroni-Korrektur wurden  $p$ -Werte unter 0,017 als statistisch signifikant angesehen und sind fett gedruckt. Linsen, Cochleae, Bulbi, Sehnerven, Chiasma, kontralaterale Hippocampus-Vermeidungszone, kontralateraler Thalamus und Basalganglien sind nicht aufgeführt. Bei diesen Organen lag die Dosis weit unter den klinisch akzeptablen Grenzwerten, die meisten Vergleiche zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede, und es konnten keine eindeutigen Tendenzen für eine verbesserte Schonung festgestellt werden. Diese Auswertung basiert auf (Dzierma et al. 2021).*

Tabelle 8.2: Bewertung der Pläne anhand von Metriken für die Planqualität, die Abdeckung des Planungszielvolumens und die Dosis für Risikoorgane der Glioblastomen

	Original (1)	Manual Motor (2)	AP Motor (3)	Manual M+H (4)	AP M+H (5)					
	p (1)-(2)	p (1)-(3)	p (1)-(4)	p (1)-(5)	p (2)-(3)	p (2)-(4)	p (2)-(5)	p (3)-(4)	p (3)-(5)	p (4)-(5)
CI	0.805 ± 0.072 (0.713-0.939)	0.841 ± 0.051 (0.765-0.937)	0.835 ± 0.025 (0.783-0.870)	0.835 ± 0.043 (0.774-0.924)	0.834 ± 0.023 (0.785-0.866)					
	0.020	0.232	0.049	0.432	0.770	0.492	0.625	0.922	0.846	1.000
OR	0.812 ± 0.082 (0.717-0.983)	0.852 ± 0.058 (0.773-0.975)	0.846 ± 0.027 (0.791-0.880)	0.857 ± 0.052 (0.788-0.962)	0.851 ± 0.027 (0.797-0.899)					
	0.020	0.193	0.020	0.105	0.922	0.160	1.000	0.770	0.193	0.846
UR	0.993 ± 0.013 (0.955-1.000)	0.987 ± 0.011 (0.961-0.999)	0.986 ± 0.006 (0.972-0.992)	0.975 ± 0.024 (0.913-0.996)	0.980 ± 0.013 (0.951-0.991)					
	0.014	0.084	0.006	0.049	0.193	0.006	0.105	0.232	0.002	1.000
GI	1.447 ± 0.087 (1.315-1.624)	1.470 ± 0.072 (1.349-1.587)	1.449 ± 0.068 (1.357-1.573)	1.494 ± 0.093 (1.386-1.699)	1.491 ± 0.163 (1.329-1.884)					
	0.160	0.557	0.131	0.695	0.492	0.492	0.770	0.027	1.000	0.193
HI	0.065 ± 0.011 (0.050-0.086)	0.077 ± 0.013 (0.048-0.093)	0.085 ± 0.008 (0.074-0.106)	0.093 ± 0.023 (0.058-0.141)	0.093 ± 0.016 (0.078-0.122)					
	0.010	0.006	<b>0.002</b>	<b>0.004</b>	0.131	<b>0.002</b>	0.014	0.432	0.037	0.625

Tabelle 8.2: Auswertung Glioblastomen (Fortsetzung)

PTV										
$D_{1\%}$ [Gy]	61.755 ± 0.282 (61.37-62.22)	61.796 ± 0.563 (60.90-62.73)	62.046 ± 0.286 (61.47-62.47)	62.087 ± 0.590 (61.29-63.43)	62.225 ± 0.362 (61.58-62.86)					
	0.750	0.027	0.131	0.014	0.287	0.064	0.014	0.904	0.266	0.432
$D_{mean}$ [Gy]	60.187 ± 0.257 (59.560-60.403)	59.945 ± 0.226 (59.681-60.294)	59.968 ± 0.118 (59.754-60.122)	59.982 ± 0.122 (59.802-60.199)	59.999 ± 0.174 (59.686-60.251)					
	0.049	0.020	0.084	0.084	0.846	0.432	0.432	0.770	0.557	0.625
$D_{99\%}$ [Gy]	57.831 ± 0.684 (56.31-58.69)	57.168 ± 0.605 (55.98-58.03)	56.966 ± 0.424 (55.86-57.43)	56.490 ± 1.060 (54.11-57.82)	56.634 ± 0.687 (55.21-57.33)					
	<b>0.002</b>	0.014	<b>0.002</b>	0.010	0.232	0.020	0.084	0.275	0.039	1.000
Motorkortex										
$D_{1\%}$ [Gy]	61.097 ± 0.837 (59.82-62.40)	61.280 ± 1.079 (59.54-63.30)	61.645 ± 1.313 (58.92-63.17)	61.039 ± 1.421 (58.58-62.76)	61.574 ± 1.765 (57.26-63.10)					
	0.846	0.102	0.695	0.125	0.201	0.492	0.391	0.020	0.846	0.275
$D_{mean}$ [Gy]	54.302 ± 6.647 (42.671-60.817)	48.201 ± 10.193 (32.038-57.673)	46.789 ± 11.234 (30.704-57.652)	48.086 ± 10.184 (32.162-57.859)	47.080 ± 11.403 (30.901-58.056)					
	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.020	0.557	0.049	0.014	0.049	0.105

Tabelle 8.2: Auswertung Glioblastomen (Fortsetzung)

Motorkortex ohne PTV											
$D_{1\%}$ [Gy]	59.604 ± 1.750 (56.95-62.51)	55.981 ± 2.317 (52.13-59.12)	54.528 ± 2.351 (48.58-58.65)	55.082 ± 2.351 (51.15-58.64)	54.613 ± 2.294 (50.39-58.56)						
	<b>0.004</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.064	0.027	0.131	0.432	1.000	0.557	
$D_{mean}$ [Gy]	50.613 ± 7.339 (34.856-58.495)	38.429 ± 9.007 (19.967-49.969)	35.213 ± 8.700 (17.966-47.171)	38.602 ± 9.035 (20.071-50.393)	35.722 ± 8.574 (18.422-47.174)						
	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.105	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.020	<b>0.002</b>	
Ipsilateral Hippocampus											
$D_{1\%}$ [Gy]	46.583 ± 18.054 (8.40-62.40)	46.313 ± 17.969 (9.16-61.73)	45.356 ± 19.662 (6.66-61.20)	40.899 ± 19.621 (5.44-61.77)	40.944 ± 20.885 (3.83-62.32)						
	0.643	0.232	0.004	0.006	0.322	<b>0.004</b>	0.010	0.105	0.020	0.770	
$D_{mean}$ [Gy]	29.564 ± 18.300 (7.908-60.252)	28.965 ± 17.285 (7.991-58.766)	25.427 ± 20.190 (2.515-57.116)	22.985 ± 18.233 (3.540-56.916)	21.090 ± 18.203 (1.653-56.254)						
	0.322	0.010	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.027	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.084	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	
Contralateral Hippocampus											
$D_{1\%}$ [Gy]	19.773 ± 12.593 (2.22-42.63)	19.205 ± 11.437 (2.22-38.86)	21.468 ± 11.131 (2.18-39.74)	14.223 ± 10.350 (1.72-35.10)	13.984 ± 10.456 (2.08-33.08)						
	0.758	0.375	<b>0.002</b>	0.037	0.244	<b>0.002</b>	0.027	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.449	
$D_{mean}$ [Gy]	9.361 ± 7.907 (1.369-26.273)	9.190 ± 7.598 (1.322-25.269)	8.527 ± 6.033 (1.303-18.850)	5.879 ± 4.807 (1.176-13.867)	4.737 ± 3.655 (1.249-12.027)						
	0.432	0.557	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.695	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.010	

Tabelle 8.2: Auswertung Glioblastomen (Fortsetzung)

Gehirn										
$D_{1\%}$ [Gy]	57.926 ± 1.41 (55.14-59.96)	57.282 ± 1.164 (55.17-58.95)	57.286 ± 0.326 (56.53-57.69)	57.119 ± 1.229 (54.86-58.81)	57.153 ± 0.347 (56.59-57.74)					
	0.014	0.064	0.014	0.074	0.980	0.066	0.695	0.846	0.432	0.977
$D_{mean}$ [Gy]	17.333 ± 3.425 (12.396-23.041)	16.902 ± 3.169 (12.101-21.928)	16.650 ± 2.709 (12.284-20.023)	16.629 ± 2.892 (12.211-20.998)	16.212 ± 2.576 (12.230-19.431)					
	<b>0.004</b>	0.232	<b>0.002</b>	0.037	0.557	0.027	0.160	0.770	<b>0.002</b>	0.275
Hirnstamm										
$D_{1\%}$ [Gy]	29.012 ± 18.271 (8.56-55.61)	28.643 ± 17.502 (8.43-54.28)	22.980 ± 18.954 (3.12-49.62)	23.882 ± 18.770 (5.33-54.74)	18.823 ± 17.968 (2.70-48.072.70-48.07)					
	0.160	<b>0.004</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	<b>0.004</b>	<b>0.004</b>	<b>0.002</b>	0.322	0.014	<b>0.004</b>
$D_{mean}$ [Gy]	10.901 ± 7.059 (4.543-27.088)	10.933 ± 6.905 (4.696-27.222)	6.501 ± 6.959 (1.174-22.241)	8.402 ± 6.430 (2.822-22.066)	5.237 ± 6.085 (1.227-21.101)					
	0.770	0.006	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.006	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.049	0.006	<b>0.002</b>
Ipsilateral Thalamus										
$D_{1\%}$ [Gy]	57.542 ± 5.062 (46.67-62.45)	57.539 ± 4.865 (48.94-62.10)	57.551 ± 4.556 (49.44-63.19)	56.981 ± 5.481 (46.11-62.01)	56.759 ± 6.751 (42.83-62.11)					
	0.846	0.625	0.264	0.941	0.846	0.232	0.922	0.719	0.695	1.000
$D_{mean}$ [Gy]	43.771 ± 14.928 (17.573-60.793)	43.215 ± 15.227 (18.111-60.264)	42.678 ± 15.106 (17.049-59.470)	42.508 ± 15.574 (15.281-60.149)	40.327 ± 16.368 (16.451-59.646)					
	0.557	0.105	0.049	<b>0.002</b>	0.375	0.084	0.014	0.625	0.010	0.064
Contralateral Thalamus										
$D_{1\%}$ [Gy]	35.717 ± 15.886 (14.56-59.92)	36.111 ± 15.750 (11.31-60.03)	37.720 ± 12.976 (17.28-58.20)	34.398 ± 15.635 (12.40-59.64)	34.633 ± 13.146 (15.10-57.89)					

Tabelle 8.2: Auswertung Glioblastomen (Fortsetzung)

	0.695	0.131	0.055	0.492	0.275	0.014	0.375	0.027	<b>0.004</b>	1.000
<i>D<sub>mean</sub></i> [Gy]	24.505 ± 12.255 (8.805-45.872)	24.552 ± 11.843 (8.992-45.003)	26.293 ± 10.355 (9.393-38.941)	22.058 ± 12.006 (6.959-41.956)	22.353 ± 10.038 (8.618-38.501)					
	0.770	0.375	<b>0.002</b>	0.131	0.232	<b>0.004</b>	0.160	0.014	<b>0.004</b>	0.922
Medulla										
<i>D<sub>1%</sub></i> [Gy]	7.380 ± 1.271 (5.33-9.16)	7.509 ± 1.266 (5.26-9.55)	2.220 ± 2.042 (0.61-7.46)	6.131 ± 2.470 (2.38-9.67)	2.517 ± 2.838 (0.73-10.27)					
	0.574	<b>0.002</b>	0.064	<b>0.004</b>	<b>0.002</b>	0.027	<b>0.004</b>	<b>0.002</b>	0.652	<b>0.004</b>
<i>D<sub>mean</sub></i> [Gy]	5.109 ± 1.405 (2.265-6.985)	5.208 ± 1.319 (2.703-6.796)	1.325 ± 1.018 (0.317-3.773)	3.962 ± 1.542 (1.527-6.900)	1.545 ± 1.614 (0.498-5.931)					
	0.492	<b>0.002</b>	0.027	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.049	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.625	<b>0.004</b>
Ipsilateral Opticus Nerv										
<i>D<sub>1%</sub></i> [Gy]	12.919 ± 15.547 (1.38-51.70)	12.934 ± 15.517 (1.30-51.49)	7.216 ± 12.625 (1.34-42.62)	12.167 ± 16.103 (1.33-53.03)	7.261 ± 11.751 (1.28-39.35)					
	1.000	<b>0.002</b>	0.039	<b>0.002</b>	<b>0.004</b>	0.275	<b>0.002</b>	<b>0.004</b>	0.748	<b>0.002</b>
<i>D<sub>mean</sub></i> [Gy]	7.761 ± 10.622 (0.804-33.776)	7.563 ± 10.003 (0.744-31.679)	4.392 ± 6.802 (0.754-23.199)	7.338 ± 10.542 (0.774-33.610)	4.559 ± 6.556 (0.728-22.180)					
	0.375	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	<b>0.004</b>	0.232	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.846	<b>0.002</b>
Contralateral Opticus Nerv										
<i>D<sub>1%</sub></i> [Gy]	8.229 ± 9.499 (1.28-33.41)	7.547 ± 8.326 (1.25-29.03)	2.899 ± 2.357 (1.26-9.26)	7.724 ± 9.928 (1.21-34.34)	3.008 ± 2.645 (1.23-10.07)					
	0.020	<b>0.002</b>	0.100	<b>0.002</b>	<b>0.004</b>	0.695	<b>0.002</b>	<b>0.004</b>	0.898	<b>0.004</b>
<i>D<sub>mean</sub></i> [Gy]	4.421 ± 4.704 (0.816-15.894)	4.044 ± 3.973 (0.808-13.100)	1.768 ± 1.168 (0.800-4.696)	4.605 ± 5.615 (0.784-19.184)	1.809 ± 1.265 (0.786-4.915)					
	0.014	<b>0.002</b>	0.557	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.846	<b>0.004</b>	<b>0.004</b>	0.557	<b>0.004</b>

Tabelle 8.2: Auswertung Glioblastomen (Fortsetzung)

Ipsilateral Linse										
$D_{1\%}$ [Gy]	2.299 ± 1.380 (0.29-4.30)	2.166 ± 1.270 (0.26-4.24)	1.709 ± 1.285 (0.27-4.54)	2.209 ± 1.238 (0.28-4.30)	1.758 ± 1.345 (0.24-4.62)					
	0.012	0.014	0.680	0.061	0.045	0.289	0.064	0.020	0.482	0.064
$D_{mean}$ [Gy]	1.926 ± 1.170 (0.237-3.950)	1.780 ± 1.074 (0.215-3.808)	1.454 ± 1.127 (0.215-4.034)	1.818 ± 1.086 (0.225-3.907)	1.519 ± 1.213 (0.187-4.117)					
	<b>0.002</b>	0.010	0.105	0.049	0.105	0.131	0.131	0.037	0.375	0.105
Contralateral Linse										
$D_{1\%}$ [Gy]	2.187 ± 1.349 (0.53-3.89)	2.073 ± 1.249 (0.41-3.33)	1.257 ± 0.752 (0.44-2.60)	2.178 ± 1.256 (0.41-3.87)	1.397 ± 0.833 (0.45-2.72)					
	0.336	<b>0.004</b>	0.938	<b>0.004</b>	0.008	0.313	0.008	0.008	0.027	0.008
$D_{mean}$ [Gy]	1.891 ± 1.188 (0.451-3.534)	1.739 ± 1.031 (0.374-2.855)	1.090 ± 0.662 (0.397-2.439)	1.814 ± 1.056 (0.372-3.309)	1.188 ± 0.706 (0.414-2.540)					
	0.055	<b>0.004</b>	0.164	<b>0.004</b>	0.008	0.203	0.008	0.008	0.027	0.008
Chiasma										
$D_{1\%}$ [Gy]	18.341 ± 15.014 (3.67-53.88)	18.447 ± 14.846 (3.78-53.70)	9.288 ± 13.819 (2.52-47.75)	16.477 ± 15.647 (3.52-54.00)	9.277 ± 13.716 (2.32-47.50)					
	0.922	<b>0.002</b>	0.006	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.049	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.980	<b>0.002</b>
$D_{mean}$ [Gy]	12.989 ± 13.674 (2.100-48.346)	12.808 ± 13.756 (2.063-48.459)	6.875 ± 11.557 (1.813-39.505)	11.816 ± 14.104 (1.952-48.610)	6.949 ± 11.362 (1.798-38.890)					
	0.375	<b>0.002</b>	0.006	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.160	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.846	<b>0.002</b>
Ipsilateral Cochlea										
$D_{1\%}$ [Gy]	10.179 ± 7.410 (5.86-30.58)	9.826 ± 7.641 (3.77-30.61)	5.168 ± 9.376 (0.76-31.66)	7.963 ± 8.477 (1.67-30.41)	5.083 ± 9.277 (0.87-31.28)					
	0.820	<b>0.004</b>	<b>0.002</b>	<b>0.004</b>	<b>0.004</b>	0.010	<b>0.004</b>	0.014	0.559	0.008

Tabelle 8.2: Auswertung Glioblastomen (Fortsetzung)

$D_{mean}$ [Gy]	8.275 ± 4.676 (4.187-20.147)	8.058 ± 4.921 (2.398-20.088)	3.669 ± 5.590 (0.667-19.325)	6.353 ± 5.513 (1.389-19.689)	3.659 ± 5.673 (0.683-19.537)						
	0.770	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.006	<b>0.002</b>	<b>0.004</b>	0.770	<b>0.002</b>	
Contralateral Cochlea											
$D_{1\%}$ [Gy]	2.546 ± 3.745 (0.80-13.12)	2.540 ± 3.819 (0.77-13.34)	1.435 ± 0.830 (0.63-3.52)	2.092 ± 2.957 (0.64-10.42)	1.277 ± 0.789 (0.59-3.28)						
	0.531	0.012	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.025	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.822	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	
$D_{mean}$ [Gy]	1.939 ± 2.236 (0.720-8.194)	1.891 ± 2.179 (0.682-8.000)	1.246 ± 0.636 (0.543-2.736)	1.584 ± 1.721 (0.566-6.361)	1.104 ± 0.591 (0.507-2.512)						
	0.105	0.014	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.846	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	

*Mittelwert ± Standardabweichung (Minimumswert-Maximumswert). Nach der Bonferroni-Korrektur wurden p-Werte unter 0,005 als statistisch signifikant angesehen und sind fett gedruckt. Diese Auswertung basiert auf (Schuermann et al. 2022).*

Tabelle 8.3: Bewertung der MBM Pläne anhand von Metriken für die Planqualität, die Abdeckung des PTV und Niedrigdosis im Normalgewebe

		DCA0+Arcs (1)	DCA1-Arcs (2)	NTO 50 (3)	NTO 100 (4)		
		p (1)-(2)	p (1)-(3)	p (1)-(4)	p (2)-(3)	p (2)-(4)	p (3)-(4)
<b>PTV</b>							
$D_{99\%}$	G. 1	20.02 ± 0.09 (19.73-20.34)	20.04 ± 0.05 (20.00-20.21)	20.43 ± 0.41 (20.00-21.61)	20.47 ± 0.76 (20.00-23.20)		
		0.136	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.5271
$D_{99\%}$	G. 2	20.13 ± 0.36 (19.12-21.17)	20.08 ± 0.18 (19.67-20.82)	20.68 ± 0.54 (20.00-22.30)	20.90 ± 1.34 (20.00-26.84)		
		0.303	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.940
$D_{99\%}$	G. 3	20.49 ± 0.50 (20.00-22.08)	20.30 ± 0.40 (19.27-21.63)	21.40 ± 0.71 (20.00-23.34)	21.96 ± 2.05 (20.00-27.32)		
		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.916
$D_{99\%}$	alle	20.31 ± 0.46 (19.12-22.08)	20.20 ± 0.34 (19.27-21.63)	21.04 ± 0.75 (20.00-23.34)	21.42 ± 1.82 (20.00-27.32)		
		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.783
$D_{min}$	G. 1	18.81 ± 0.40 (17.98-19.54)	18.85 ± 0.59 (17.36-19.84)	19.68 ± 0.46 (18.47-20.48)	19.72 ± 0.74 (18.58-2213)		
		0.414	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.517
$D_{min}$	G. 2	19.04 ± 0.60 (16.86-20.42)	18.93 ± 0.49 (17.72-19.71)	19.91 ± 0.53 (18.48-21.06)	20.13 ± 1.37 (18.26-26.11)		
		0.164	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.716
$D_{min}$	G. 3	19.52 ± 0.58 (17.60-21.31)	19.35 ± 0.58 (16.81-20.61)	20.53 ± 0.73 (19.12-22.31)	20.98 ± 1.96 (18.28-26.57)		

Tabelle 8.3: Auswertung MBM (Fortsetzung)

		<i>0.009</i>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.783
<i>D<sub>min</sub></i>	alle	19.27 ± 0.63 (16.86-21.31)	19.15 ± 0.60 (16.81-20.61)	20.22 ± 0.73 (18.47-22.31)	20.54 ± 1.73 (18.26-26.57)		
		<i>0.013</i>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.472
<i>D<sub>max</sub></i>	G. 1	26.58 ± 0.56 (25.68-27.84)	26.59 ± 0.45 (25.79-27.93)	24.47 ± 1.16 (22.54-27.54)	25.14 ± 1.53 (23.13-29.06)		
		0.866	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.005</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.003</b>	<b>&lt;0.001</b>
<i>D<sub>max</sub></i>	G. 2	26.84 ± 0.63 (25.42-28.28)	26.86 ± 0.66 (25.39-28.63)	25.38 ± 1.40 (23.07-28.87)	26.00 ± 2.09 (23.41-32.47)		
		0.887	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
<i>D<sub>max</sub></i>	G. 3	27.29 ± 1.31 (24.34-31.58)	27.21 ± 1.48 (24.82-33.45)	27.09 ± 1.39 (23.44-29.78)	28.18 ± 2.90 (23.40-35.93)		
		0.279	0.307	0.142	0.872	<b>&lt;0.001</b>	<i>0.032</i>
<i>D<sub>max</sub></i>	alle	27.05 ± 1.09 (24.34-31.58)	27.02 ± 1.19 (24.82-33.45)	26.19 ± 1.71 (22.54-29.78)	27.08 ± 2.80 (23.13-35.93)		
		0.418	<b>&lt;0.001</b>	<i>0.025</i>	<b>&lt;0.001</b>	0.138	<b>&lt;0.001</b>
<i>D<sub>mittel</sub></i>	G. 1	23.70 ± 0.28 (22.86-24.18)	23.65 ± 0.27 (23.19-24.35)	22.52 ± 0.82 (21.28-24.2)	22.86 ± 1.12 (21.43-26.12)		
		0.501	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.006</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.004</b>	<b>&lt;0.001</b>
<i>D<sub>mittel</sub></i>	G. 2	23.97 ± 0.59 (22.14-25.18)	23.92 ± 0.44 (22.92-24.79)	23.06 ± 0.88 (21.46-25.16)	23.44 ± 1.61 (21.67-29.46)		
		0.609	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<i>0.039</i>
<i>D<sub>mittel</sub></i>	G. 3	24.26 ± 0.93	24.10 ± 0.98	24.10 ± 0.91	24.85 ± 2.34		

Tabelle 8.3: Auswertung MBM (Fortsetzung)

		(22.24-26.88)	(21.97-27.01)	(21.70-26.24)	(21.57-31.14)		
		0.023	0.253	0.896	0.788	0.032	0.395
<i>D<sub>mittel</sub></i>	alle	24.09 ± 0.79 (22.14-26.86)	23.98 ± 0.79 (21.97-27.01)	23.56 ± 1.08 (21.28-26.24)	24.13 ± 2.15 (21.43-31.14)		
		0.019	<0.001	<0.001	<0.001	0.036	0.018
MU	G. 1	8360.9 ± 1286.4 (6633-10118)	7712.3 ± 1551.8 (5940-10220)	7574.4 ± 1078.3 (5987.2-9365.6)	7117.9 ± 602.1 (6110.6-7881.1)		
		0.156	0.109	0.016	0.813	0.375	0.297
MU	G.2	12865.3 ± 5620.5 (7858-26249)	11552.8 ± 3093.3 (7581-15869)	10273.5 ± 2422.6 (8139.1-14996)	8142.8 ± 1328.3 (6102.6-10150.8)		
		0.844	0.383	0.016	0.547	0.016	0.008
MU	G. 3	23515 ± 6580.1 (19570-35064)	26184.2 ± 8083.6 (18836-38263)	20244.5 ± 1915.9 (17804.5-22049.2)	13910.3 ± 2422.2 (11434.4-17511.6)		
		0.125	0.188	0.063	0.063	0.063	0.063
MU	alle	13951.2 ± 7573.4 (6633-35064)	13866.5 ± 8612.7 (5940-38263)	11821.6 ± 5443.1 (5987.2-22049.2)	9225.9 ± 3147.3 (6102.6-17511.6)		
		0.852	0.023	<0.001	0.108	<0.001	<0.001
MU/Met	G. 1	2169.18 ± 259.77 (1788.75-2529.50)	1998.79 ± 335.26 (1652.25-2555.00)	1964.88 ± 205.52 (1693.13-2341.40)	1852.21 ± 130.21 (1707.08-2036.87)		
		0.156	0.109	0.016	0.813	0.375	0.297
MU/Met	G. 2	1962.83 ± 1030.34 (1122.57-4374.83)	1717.78 ± 481.55 (1119.14-2527.33)	1504.42 ± 208.06 (1281.88-1874.50)	1207.82 ± 191.82 (972.36-1531.90)		
		0.742	0.3125	0.016	0.461	0.016	0.008

Tabelle 8.3: Auswertung MBM (Fortsetzung)

MU/Met	G. 3	1157.20 ± 89.15 (1013.10-1252.29)	1286.23 ± 208.78 (1108.00-1608.47)	1024.56 ± 134.39 (787.47-1106.39)	703.99 ± 141.59 (525.83-921.66)		
		0.125	0.188	0.063	0.063	0.063	0.063
MU/Met	alle	1833.64 ± 763.56 (1013.1-4374.83)	1708.24 ± 456.19 (1108.00-2555.00)	1545.61 ± 412.32 (787.47-2341.40)	1307.40 ± 482.16 (525.83-2036.87)		
		0.576	0.021	<0.001	0.156	<0.001	<0.001
MCS	G. 1	0.0505 ± 0.0228 (0.0293-0.0938)	0.0506 ± 0.0191 (0.0287-0.0778)	0.0457 ± 0.0142 (0.0321-0.0722)	0.0460 ± 0.0225 (0.0290-0.0933)		
		0.688	0.578	0.078	0.375	0.297	0.688
MCS	G. 2	0.0393 ± 0.0105 (0.0299-0.0599)	0.0387 ± 0.0093 (0.0266-0.0570)	0.0319 ± 0.0117 (0.0201-0.0549)	0.0405 ± 0.0240 (0.0249-0.0967)		
		0.547	0.148	0.742	0.109	0.461	0.008
MCS	G. 3	0.0267 ± 0.0021 (0.0230-0.0282)	0.0248 ± 0.0023 (0.0216-0.0274)	0.0184 ± 0.0022 (0.0149-0.0207)	0.0276 ± 0.0023 (0.0247-0.0311)		
		0.063	0.063	0.813	0.063	0.188	0.063
MCS	alle	0.0401 ± 0.0171 (0.0230-0.0938)	0.0394 ± 0.0158 (0.0216-0.0778)	0.0334 ± 0.0152 (0.0149-0.0722)	0.0392 ± 0.0207 (0.0247-0.0967)		
		0.502	0.014	0.108	0.010	0.478	0.012
MCS/Met	G. 1	0.0131 ± 0.0056 (0.0073-0.0235)	0.0131 ± 0.0046 (0.0072-0.0195)	0.0121 ± 0.0043 (0.0080-0.0180)	0.0120 ± 0.0056 (0.0073-0.0233)		
		0.813	0.688	0.078	0.375	0.297	0.688

Tabelle 8.3: Auswertung MBM (Fortsetzung)

MCS/Met	G. 2	0.0060 ± 0.0021 (0.0040-0.0100)	0.0059 ± 0.0021 (0.0033-0.0095)	0.0050 ± 0.0023 (0.0021-0.0092)	0.0063 ± 0.0043 (0.0028-0.0161)		
		0.844	0.195	0.742	0.109	0.461	<b>0.008</b>
MCS/Met	G. 3	0.0014 ± 0.0002 (0.0010-0.0016)	0.0013 ± 0.0003 (0.0008-0.0015)	0.0009 ± 0.0002 (0.0007-0.0012)	0.0014 ± 0.0003 (0.0010-0.0018)		
		0.063	0.063	0.813	0.063	0.188	0.063
MCS/Met	alle	0.0073 ± 0.0059 (0.0010-0.0235)	0.0073 ± 0.0056 (0.0008-0.0195)	0.0064 ± 0.0053 (0.0007-0.0180)	0.0071 ± 0.0059 (0.0010-0.0233)		
		0.794	0.093	0.093	0.023	0.314	0.048
Niedrigdosis							
V <sub>12Gy</sub>	G. 1	6.819 ± 5.226 (2.377-17.767)	7.039 ± 5.878 (2.414-19.491)	9.401 ± 5.699 (3.755-21.247)	8.362 ± 7.485 (3.097-24.892)		
		0.813	0.016	0.047	0.016	0.047	0.297
V <sub>12Gy</sub>	G. 2	12.596 ± 5.377 (4.737-22.048)	14.764 ± 6.531 (4.791-26.547)	13.791 ± 4.051 (7.816-20.647)	11.920 ± 4.393 (5.846-18.148)		
		0.078	0.195	0.641	0.844	0.109	0.078
V <sub>12Gy</sub>	G. 3	30.086 ± 14.066 (18.737-53.874)	33.939 ± 19.229 (15.624-63.137)	33.151 ± 9.479 (24.025-47.734)	28.846 ± 12.644 (19.219-47.857)		
		0.438	0.625	0.625	1.000	0.813	0.438
V <sub>12Gy</sub>	alle	14.947 ± 12.162 (2.377-53.874)	16.854 ± 14.785 (2.414-63.137)	17.094 ± 11.378 (3.755-47.734)	14.906 ± 11.364 (3.097-47.857)		
		0.057	<b>0.005</b>	0.970	0.279	0.601	0.025

Tabelle 8.3: Auswertung MBM (Fortsetzung)

$V_{12\text{Gy}}$ [%]	G. 1	$0.49 \pm 0.39$ (0.19-1.33)	$0.51 \pm 0.44$ (0.20-1.46)	$0.68 \pm 0.43$ (0.30-1.60)	$0.61 \pm 0.57$ (0.25-1.87)		
		0.813	0.016	0.047	0.016	0.031	0.297
$V_{12\text{Gy}}$ [%]	G. 2	$0.89 \pm 0.39$ (0.31-1.61)	$1.04 \pm 0.44$ (0.32-1.70)	$0.98 \pm 0.30$ (0.52-1.51)	$0.85 \pm 0.35$ (0.39-1.44)		
		0.078	0.195	0.641	0.844	0.109	0.148
$V_{12\text{Gy}}$ [%]	G. 3	$2.17 \pm 1.17$ (1.40-4.15)	$2.46 \pm 1.57$ (1.16-4.86)	$2.38 \pm 0.85$ (1.79-3.69)	$2.09 \pm 1.05$ (1.29-3.62)		
		0.438	0.625	0.625	1.000	1.000	0.438
$V_{12\text{Gy}}$ [%]	alle	$1.07 \pm 0.92$ (0.19-4.15)	$1.21 \pm 1.12$ (0.20-4.86)	$1.22 \pm 0.86$ (0.30-3.69)	$1.07 \pm 0.87$ (0.25-3.62)		
		0.057	<b>0.004</b>	0.970	0.279	0.654	0.030
$V_{12\text{Gy}}/\text{Met}$	G. 1	$1.73 \pm 1.28$ (0.79-4.44)	$1.79 \pm 1.44$ (0.75-4.87)	$2.39 \pm 1.38$ (1.25-5.31)	$1.13 \pm 1.84$ (1.03-6.22)		
		0.813	0.016	0.047	0.016	0.047	0.297
$V_{12\text{Gy}}/\text{Met}$	G. 2	$1.88 \pm 0.94$ (0.95-3.67)	$2.22 \pm 1.16$ (0.96-4.42)	$2.09 \pm 0.79$ (1.33-3.44)	$1.81 \pm 0.83$ (1.15-3.02)		
		0.078	0.148	0.641	0.945	0.109	0.109
$V_{12\text{Gy}}/\text{Met}$	G. 3	$1.44 \pm 0.34$ (1.10-1.92)	$1.61 \pm 0.62$ (0.92-2.27)	$1.63 \pm 0.21$ (1.41-1.96)	$1.43 \pm 0.61$ (1.09-2.52)		
		0.438	0.125	0.813	1.000	1.000	0.625
$V_{12\text{Gy}}/\text{Met}$	alle	$1.72 \pm 0.95$	$1.91 \pm 1.14$	$2.08 \pm 0.96$	$1.83 \pm 1.22$		

Tabelle 8.3: Auswertung MBM (Fortsetzung)

		(0.79-4.44)	(0.75-4.87)	(1.25-5.31)	(1.03-6.22)		
		<i>0.044</i>	<b>&lt;0.001</b>	0.601	0.079	0.794	<i>0.048</i>
$V_{10\text{Gy}}$	G. 1	10.04 ± 7.64 (3.46-26.04)	10.65 ± 9.13 (3.55-30.14)	14.34 ± 8.70 (5.61-32.46)	12.54 ± 11.22 (4.56-37.34)		
		0.578	<i>0.016</i>	<i>0.031</i>	<i>0.016</i>	<i>0.047</i>	0.297
$V_{10\text{Gy}}$	G. 2	18.61 ± 8.02 (6.98-32.78)	20.38 ± 6.90 (7.15-28.82)	21.48 ± 5.86 (12.21-30.60)	18.03 ± 6.22 (8.98-26.12)		
		0.148	0.055	0.641	0.461	0.109	<i>0.016</i>
$V_{10\text{Gy}}$	G. 3	49.47 ± 23.76 (31.97-89.76)	58.79 ± 36.38 (26.17-113.13)	58.93 ± 18.99 (40.74-88.52)	47.72 ± 21.15 (30.95-78.46)		
		0.044	0.125	0.438	1.000	0.438	0.188
$V_{10\text{Gy}}$	alle	23.33 ± 20.38 (3.46-89.76)	26.58 ± 26.57 (3.55-113.13)	28.34 ± 21.23 (5.61-88.52)	23.53 ± 18.96 (4.56-78.46)		
		0.057	<b>&lt;0.001</b>	1.000	<i>0.048</i>	0.455	<b>0.008</b>
$V_{10\text{Gy}}$ [%]	G. 1	0.72 ± 0.58 (0.28-1.95)	0.77 ± 0.69 (0.29-2.26)	1.04 ± 0.66 (0.45-2.44)	0.91 ± 0.85 (0.37-2.81)		
		0.578	<i>0.016</i>	<i>0.031</i>	<i>0.016</i>	<i>0.047</i>	0.297
$V_{10\text{Gy}}$ [%]	G. 2	1.31 ± 0.57 (0.46-2.40)	1.45 ± 0.52 (0.48-2.11)	1.52 ± 0.43 (0.81-2.24)	1.28 ± 0.49 (0.60-2.07)		
		0.148	0.055	0.641	0.461	0.109	<i>0.039</i>
$V_{10\text{Gy}}$ [%]	G. 3	3.58 ± 1.98 (2.34-6.91)	4.29 ± 2.95 (1.95-8.71)	4.24 ± 1.66 (3.03-6.83)	3.46 ± 1.76 (2.08-5.93)		

Tabelle 8.3: Auswertung MBM (Fortsetzung)

		0.438	0.125	0.438	1.000	0.438	0.188
$V_{10\text{Gy}}$ [%]	alle	$1.67 \pm 1.55$ (0.28-6.91)	$1.92 \pm 2.03$ (0.29-8.71)	$2.03 \pm 1.59$ (0.45-6.83)	$1.70 \pm 1.44$ (0.37-5.93)		
		0.062	<b>&lt;0.001</b>	1.000	<i>0.048</i>	0.455	<i>0.012</i>
$V_{10\text{Gy}}/\text{Met}$	G. 1	$2.55 \pm 1.87$ (1.15-6.51)	$2.71 \pm 2.25$ (1.15-7.53)	$3.65 \pm 2.10$ (1.87-8.11)	$3.19 \pm 2.76$ (1.52-9.34)		
		0.578	<i>0.016</i>	<i>0.031</i>	<i>0.016</i>	<i>0.047</i>	0.297
$V_{10\text{Gy}}/\text{Met}$	G. 2	$2.78 \pm 1.39$ (1.39-5.46)	$3.02 \pm 1.18$ (1.43-4.80)	$3.24 \pm 1.15$ (2.14-5.10)	$2.73 \pm 1.18$ (1.78-4.35)		
		0.148	0.055	0.844	0.383	0.109	<i>0.039</i>
$V_{10\text{Gy}}/\text{Met}$	G. 3	$2.36 \pm 0.58$ (1.88-3.21)	$2.77 \pm 1.23$ (1.54-4.14)	$2.88 \pm 0.42$ (2.40-3.45)	$2.36 \pm 1.00$ (1.82-4.13)		
		0.438	0.125	0.625	1.000	0.438	0.188
$V_{10\text{Gy}}/\text{Met}$	alle	$2.60 \pm 1.39$ (1.15-6.51)	$2.85 \pm 1.56$ (1.15-7.53)	$3.30 \pm 1.42$ (1.87-8.12)	$2.80 \pm 1.8$ (1.52-9.34)		
		<i>0.040</i>	<b>&lt;0.001</b>	0.412	<i>0.011</i>	0.737	<b>0.007</b>
$V_{2,5\text{Gy}}$	G. 1	$151.7 \pm 144.6$ (32.8-461.5)	$154.4 \pm 145.3$ (34.7-465.8)	$256.9 \pm 168.7$ (69.1-588.8)	$255.1 \pm 193.9$ (56.6-640.1)		
		0.375	<i>0.016</i>	<i>0.016</i>	<i>0.016</i>	<i>0.016</i>	0.109
$V_{2,5\text{Gy}}$	G. 2	$336.2 \pm 164.7$ (91.8-537.6)	$362.2 \pm 128.4$ (238.7-621.9)	$576.9 \pm 228.0$ (283.4-937.9)	$436.7 \pm 158.3$ (203.8-7.06.1)		

Tabelle 8.3: Auswertung MBM (Fortsetzung)

		0.313	0.016	0.055	<b>0.008</b>	0.039	0.016
$V_{2,5\text{Gy}}$	G. 3	1122.2 ± 115.2 (1009.7-1274.6)	1153.4 ± 107.2 (1044.1-1305.6)	1360.2 ± 145.6 (1249.9-1586.8)	1263.9 ± 147.8 (1080.2-1491.2)		
		0.063	0.063	0.125	0.063	0.188	0.125
$V_{2,5\text{Gy}}$	alle	468.1 ± 419.8 (32.8-1274.6)	487.3 ± 423.5 (34.7-1305.6)	660.7 ± 473.7 (69.1-1586.8)	569.4 ± 451.4 (56.6-1491.1)		
		0.019	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>
$V_{2,5\text{Gy}}$ [%]	G. 1	10.9 ± 10.9 (2.7-34.6)	11.1 ± 10.9 (2.8-34.9)	18.5 ± 12.7 (5.6-44.3)	16.3 ± 14.7 (4.6-48.2)		
		0.375	0.016	0.016	0.016	0.016	0.156
$V_{2,5\text{Gy}}$ [%]	G. 2	23.4 ± 10.6 (6.1-37.1)	25.2 ± 7.5 (16.3-40.3)	40.0 ± 13.6 (18.8-60.7)	30.4 ± 9.2 (13.5-45.7)		
		0.313	0.016	0.055	<b>0.008</b>	0.039	0.016
$V_{2,5\text{Gy}}$ [%]	G. 3	79.4 ± 8.9 (67.9-91.6)	81.6 ± 8.0 (71.3-92.4)	95.9 ± 2.2 (93.5-99.1)	89.2 ± 7.5 (80.5-96.4)		
		0.063	0.063	0.125	0.063	0.188	0.125
$V_{2,5\text{Gy}}$ [%]	alle	33.0 ± 29.7 (2.7-91.6)	34.4 ± 29.9 (2.8-92.4)	46.4 ± 32.7 (5.6-99.1)	40.2 ± 31.6 (4.6-96.4)		
		0.017	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>
$V_{2,5\text{Gy}}/\text{Met}$	G. 1	38.3 ± 35.8 (10.9-115.4)	39.0 ± 35.9 (11.6-116.5)	65.0 ± 41.2 (23.0-147.2)	56.9 ± 47.8 (18.9-160.0)		

Tabelle 8.3: Auswertung MBM (Fortsetzung)

		0.375	0.016	0.016	0.016	0.016	0.109
$V_{2,5\text{Gy}}/\text{Met}$	G. 2	48.9 ± 24.4 (18.4-84.7)	53.0 ± 14.5 (34.1-78.1)	82.2 ± 22.2 (55.8-112.0)	62.9 ± 17.1 (40.8-94.7)		
		0.313	0.016	0.078	<b>0.008</b>	0.039	0.016
$V_{2,5\text{Gy}}/\text{Met}$	G. 3	57.0 ± 9.5 (42.5-66.3)	58.7 ± 10.1 (42.9-68.1)	69.7 ± 15.0 (45.9-83.9)	64.4 ± 11.9 (44.6-74.6)		
		0.063	0.063	0.188	0.063	0.188	0.188
$V_{2,5\text{Gy}}/\text{Met}$	alle	47.2 ± 26.4 (10.9-115.4)	49.5 ± 24.0 (11.6-116.5)	73.1 ± 28.7 (23.0-147.2)	61.2 ± 29.5 (18.9-160.0)		
		0.025	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>
Planqualität							
RTOG CI	G. 1	1.39 ± 0.14 (1.18-1.69)	1.35 ± 0.14 (1.18-1.86)	1.32 ± 0.12 (1.14-1.1.63)	1.29 ± 0.13 (1.12-1.64)		
		0.065	0.042	<b>0.003</b>	0.619	0.037	0.079
RTOG CI	G. 2	1.57 ± 0.25 (1.14-2.25)	1.55 ± 0.22 (1.19-2.05)	1.58 ± 0.31 (1.08-2.27)	1.60 ± 0.64 (1.05-4.64)		
		0.667	0.918	0.169	0.777	0.259	0.022
RTOG CI	G. 3	1.94 ± 0.39 (1.33-3.00)	1.88 ± 0.45 (1.29-3.61)	1.99 ± 0.62 (1.26-5.39)	2.05 ± 0.85 (1.10-5.65)		
		0.087	0.945	0.726	0.249	0.112	0.024
RTOG CI	alle	1.74 ± 0.39 (1.14-3.00)	1.69 ± 0.41 (1.18-3.61)	1.75 ± 0.55 (1.08-5.39)	1.79 ± 0.77 (1.05-5.65)		
		0.032	0.432	0.272	0.430	0.796	<b>&lt;0.001</b>

Tabelle 8.3: Auswertung MBM (Fortsetzung)

Anz. CI	G. 1	0.29 ± 0.76 (0-2) 1.000	0.29 ± 0.76 (0-2) 1.000	0 ± 0 (0) 1.000	0 ± 0 (0) 1.000	1.000	1.000
Anz. CI	G. 2	0.88 ± 1.13 (0-3) 1.000	0.75 ± 1.16 (0-3) 0.125	0 ± 0 (0) 0.125	0 ± 0 (0) 0.250	0.250	1.000
Anz. CI	G. 3	3.80 ± 3.19 (0-8) 0.500	2.80 ± 3.03 (0-8) 0.375	2.20 ± 2.49 (0-6) 0.125	1.00 ± 1.41 (0-3) 0.813	0.250	0.500
Anz. CI	alle	1.40 ± 2.21 (0-8) 0.250	1.10 ± 1.92 (0-8) <i>0.031</i>	0.55 ± 1.50 (0-6) <b>0.004</b>	0.25 ± 0.79 (0-3) 0.246	<i>0.016</i>	0.500
Anteil CI	G. 1	7.14 ± 18.90 (0-50) 1.000	7.14 ± 18.90 (0-50) 1.000	0 ± 0 (0) 1.000	0 ± 0 (0) 1.000	1.000	1.000
Anteil CI	G. 2	13.47 ± 18.12 (0-50) 1.000	11.38 ± 18.65 (0-50) 0.125	0 ± 0 (0) 0.125	0 ± 0 (0) 0.250	0.250	1.000
Anteil CI	G. 3	17.38 ± 12.90 (0-31.58) 0.500	12.17 ± 10.30 (0-28.57) 0.375	10.81 ± 12.90 (0-31.58) 0.125	4.25 ± 5.82 (0-10.71) 0.813	0.250	0.500
Anteil CI	alle	12.23 ± 16.91 (0-50)	10.10 ± 16.38 (0-50)	2.70 ± 7.62 (0-31.58)	1.06 ± 3.27 (0-10.71)		

Tabelle 8.3: Auswertung MBM (Fortsetzung)

		0.250	0.012	<b>0.004</b>	0.109	0.016	0.500
Anz. GI	G. 1	0.29 ± 0.76 (0-2) 1.000	0.43 ± 1.13 (0-3) 1.000	0.29 ± 0.76 (0-2) 1.000	0.29 ± 0.76 (0-2) 1.000	1.000	1.000
Anz. GI	G. 2	2.75 ± 1.83 (0-5) 1.000	2.63 ± 1.69 (0-5) 1.000	2.75 ± 1.58 (0-5) 0.250	2.38 ± 1.85 (0-5) 1.000	0.500	0.500
Anz. GI	G. 3	11.60 ± 8.35 (5-26) 0.500	13.00 ± 9.27 (6-27) 0.125	14.40 ± 6.50 (9-25) 1.000	11.80 ± 6.83 (5-21) 0.625	0.625	1.25
Anz. GI	alle	4.10 ± 6.09 (0-26) 0.516	4.45 ± 6.79 (0-27) 0.125	4.80 ± 6.60 (0-25) 0.602	4.00 ± 5.79 (0-21) 0.688	0.383	0.047
Anteil GI	G. 1	7.14 ± 18.90 (0-50) 1.000	10.71 ± 28.35 (0-75) 1.000	7.14 ± 18.90 (0-50) 1.000	7.14 ± 18.90 (0-50) 1.000	1.000	1.000
Anteil GI	G. 2	41.19 ± 31.02 (0-83.33) 1.000	39.11 ± 28.22 (0-83.33) 1.000	40.89 ± 26.84 (0-83.33) 0.250	35.24 ± 29.96 (0-83.33) 1.000	0.500	0.500
Anteil GI	G. 3	53.97 ± 25.16 (25.00-92.86)	60.70 ± 32.43 (30.00-96.43)	69.41 ± 17.78 (50.00-89.29)	56.19 ± 25.12 (29.41-89.47)		

Tabelle 8.3: Auswertung MBM (Fortsetzung)

		0.438	0.125	1.000	0.625	0.625	0.125
Anteil GI	alle	32.47 ± 31.47 (0-92.86)	34.57 ± 34.16 (0-96.43)	36.21 ± 32.48 (0-89.29)	30.64 ± 30.99 (0-89.47)		
		0.469	0.156	0.438	0.688	0.078	0.031
Hippocampus li							
$D_{max}$	G. 1	3.266 ± 2.965 (0.486 -9.049)	3.904 ± 3.062 (0.723-9.687)	4.428 ± 2.927 (0.697-0.995)	4.160 ± 3.026 (0.534-9.555)		
		0.016	0.016	0.016	0.219	0.469	0.219
$D_{max}$	G. 2	3.531 ± 2.913 (1.142-9.207)	3.905 ± 3.038 (1.480-9.568)	3.821 ± 1.898 (1.746-6.871)	3.572 ± 1.699 (1.829-6.434)		
		<b>0.008</b>	0.461	0.547	0.945	1.000	0.250
$D_{max}$	G. 3	6.650 ± 5.702 (2.871-16.734)	6.987 ± 5.285 (3.129-16.245)	8.270 ± 5.181 (5.316-17.380)	7.230 ± 4.481 (4.232-15.132)		
		0.313	0.063	0.438	0.125	1.000	0.250
$D_{max}$	alle	4.218 ± 3.852 (0.486-16.734)	4.675 ± 3.757 (0.723-16.245)	5.146 ± 3.630 (0.697-17.380)	4.692 ± 3.242 (0.534-15.162)		
		<b>0.001</b>	<b>0.003</b>	0.025	0.108	0.627	0.021
$D_{mittel}$	G. 1	1.338 ± 0.990 (0.347-2.947)	1.688 ± 0.994 (0.390-3.191)	1.992 ± 1.017 (0.346-3.270)	1.741 ± 1.074 (0.245-3.159)		
		0.078	0.031	0.031	0.156	0.938	0.031
$D_{mittel}$	G. 2	1.790 ± 1.074	1.882 ± 0.982	2.253 ± 0.908	2.038 ± 0.735		

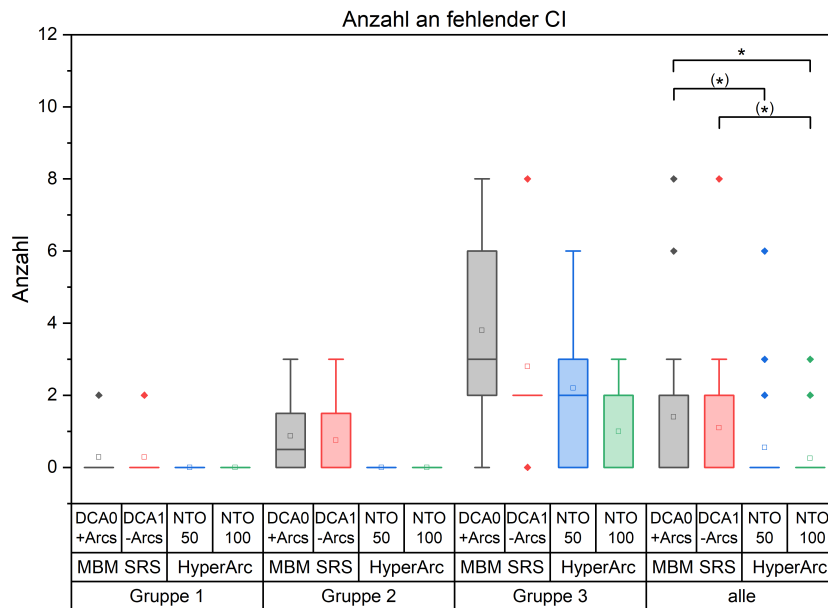
Tabelle 8.3: Auswertung MBM (Fortsetzung)

		(0.657-3.855)	(0.078-0.3441)	(0.863-3.451)	(0.833-2.832)		
		0.250	0.078	0.383	0.109	0.461	0.078
$D_{mittel}$	G. 3	3.838 ± 1.893 (2.181-7.081)	3.932 ± 1.684 (2.492-6.838)	4.757 ± 1.634 (3.596-7.575)	4.014 ± 1.340 (3.026-6.269)		
		0.625	0.625	0.625	0.063	1.000	0.125
$D_{mittel}$	alle	2.144 ± 1.593 (0.347-7.081)	2.327 ± 1.475 (0.390-6.838)	2.788 ± 1.602 (0.346-7.575)	2.428 ± 1.357 (0.245-6.269)		
		0.025	<b>0.001</b>	0.033	<b>0.002</b>	0.351	<b>0.001</b>
Hippocampus re							
$D_{max}$	G. 1	2.204 ± 1.235 (0.660-3.937)	2.420 ± 1.482 (0.835-4.936)	2.953 ± 1.605 (0.858-4.698)	2.644 ± 1.445 (0.712-4.508)		
		0.469	0.047	0.078	0.219	0.375	0.109
$D_{max}$	G. 2	3.329 ± 2.800 (1.413-9.507)	3.266 ± 1.837 (1.671-6.773)	4.128 ± 1.960 (2.303-8.448)	4.016 ± 1.835 (2.156-7.600)		
		0.742	0.0781	0.195	<b>0.008</b>	<b>0.008</b>	0.742
$D_{max}$	G. 3	6.093 ± 2.033 (3.683-9.010)	5.849 ± 2.124 (4.085-8.970)	6.251 ± 1.285 (4.882-8.143)	5.399 ± 1.141 (4.411-6.856)		
		1.000	1.000	0.438	0.813	0.625	0.063
$D_{max}$	alle	3.627 ± 2.574 (0.660-9.507)	3.616 ± 2.186 (0.835-8.970)	4.247 ± 2.063 (0.858-8.448)	3.882 ± 1.831 (0.712-7.600)		
		0.478	0.021	0.135	0.010	0.079	0.014
$D_{mittel}$	G. 1	1.179 ± 0.468	1.218 ± 0.600	1.577 ± 0.835	1.277 ± 0.663		

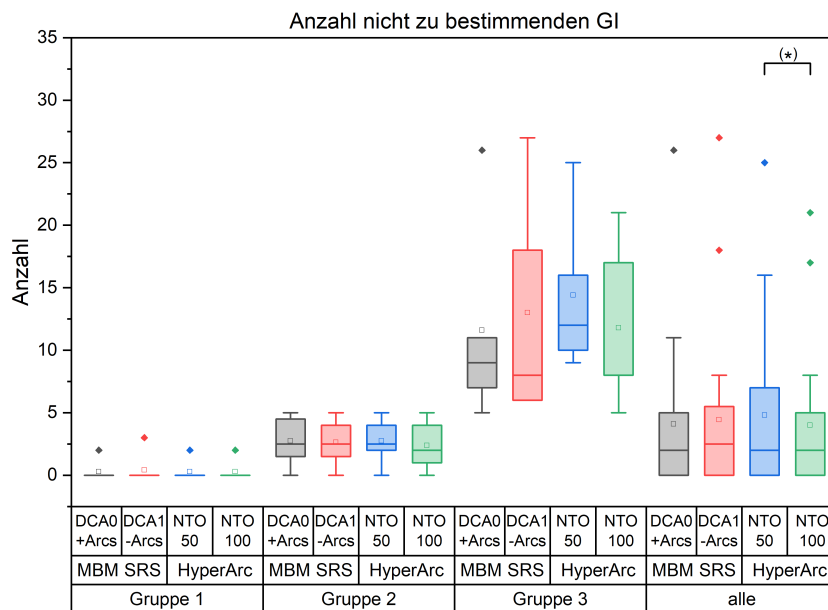
Tabelle 8.3: Auswertung MBM (Fortsetzung)

		(0.354-1.705)	(0.354-1.883)	(0.407-2.689)	(0.316-2.064)		
		0.297	0.078	0.578	<i>0.016</i>	0.375	<i>0.016</i>
<i>D<sub>mittel</sub></i>	G. 2	1.819 ± 1.145 (0.854-3.976)	1.718 ± 0.756 (1.104-3.201)	2.370 ± 0.728 (1.536-3.385)	2.219 ± 0.689 (1.478-3.270)		
		0.844	<i>0.039</i>	0.109	<i>0.016</i>	<i>0.023</i>	0.055
<i>D<sub>mittel</sub></i>	G. 3	4.232 ± 1.448 (2.635-6.440)	4.144 ± 1.448 (2.791-6.580)	4.251 ± 0.610 (3.649-5.282)	3.691 ± 0.537 (3.206-4.335)		
		0.813	1.000	0.813	0.625	0.813	0.125
<i>D<sub>mittel</sub></i>	alle	2.198 ± 1.589 (0.354-6.440)	2.150 ± 1.487 (0.354-6.580)	2.563 ± 1.272 (0.407-5.282)	2.257 ± 1.127 (0.316-4.335)		
		0.911	<i>0.023</i>	0.263	<b>0.002</b>	0.117	<b>0.001</b>

*Mittelwert ± Standardabweichung (Minimumswert-Maximumswert). Nach der Bonferroni-Korrektur wurden p-Werte unter 0,008 als statistisch signifikant angesehen und sind fett gedruckt. Kursiv geschriebene Werte sind ohne Bonferroni-Korrektur statistisch signifikant. Anzahl bzw. Anteil der CI bzw. GI die nicht bestimmt werden konnten aufgrund von Dosisbrücken. Niedrigdosis als Absolutdosis oder als Relativedosis relativ zum Volumen des Gehirns ohne Tumervolumen (G. = Gruppe)*

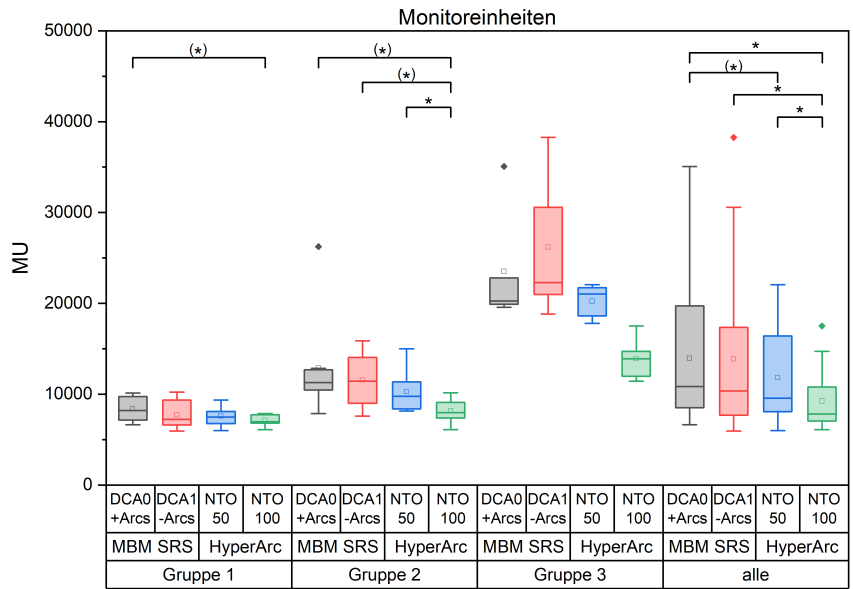


(a) Fehlende RTOG CI.

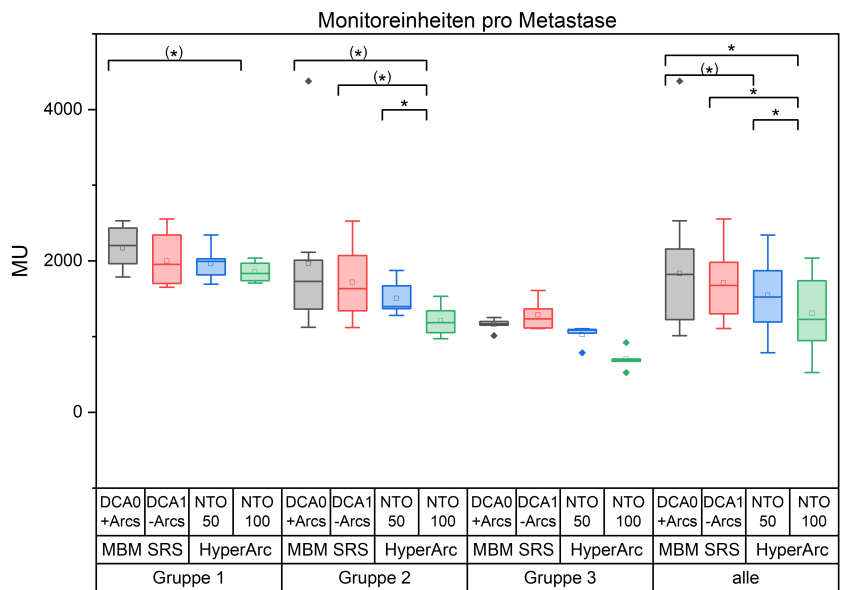


(b) Fehlende GI.

Abbildung 8.1: Fehlende CI und GI Werte bei multiplen Metastasen  
 Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,0167$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer



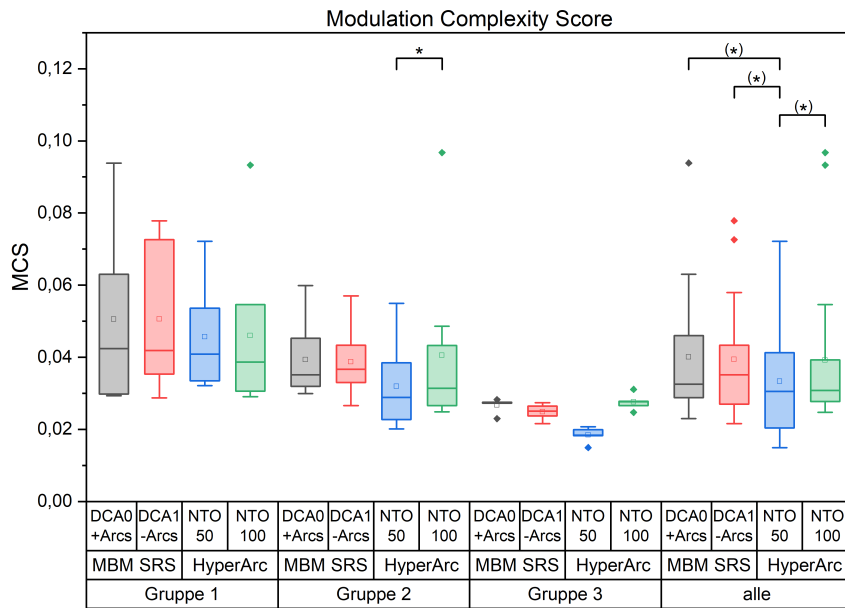
(a) Monitoreinheiten für den gesamten Plan.



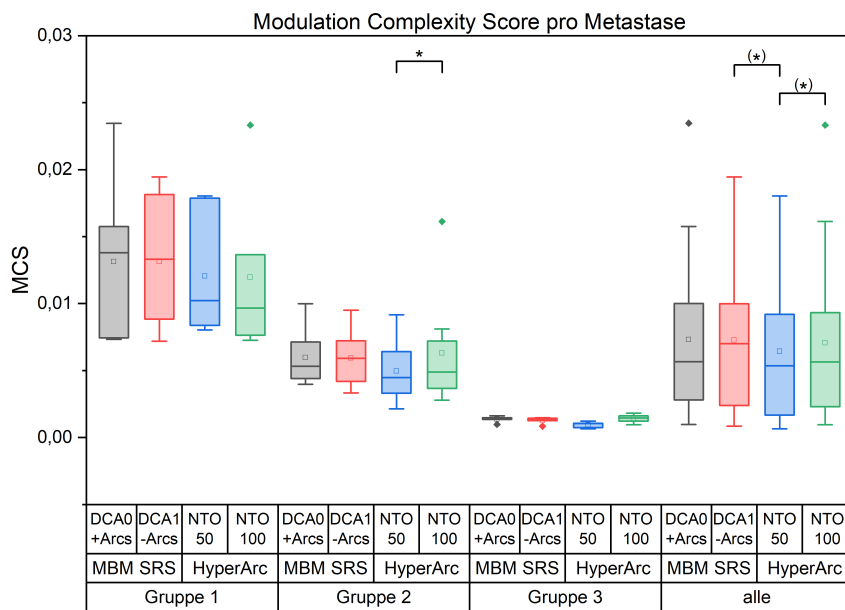
(b) Monitoreinheiten pro PTV.

Abbildung 8.2: Monitoreinheiten bei multiplen Metastasen

Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,0167$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer



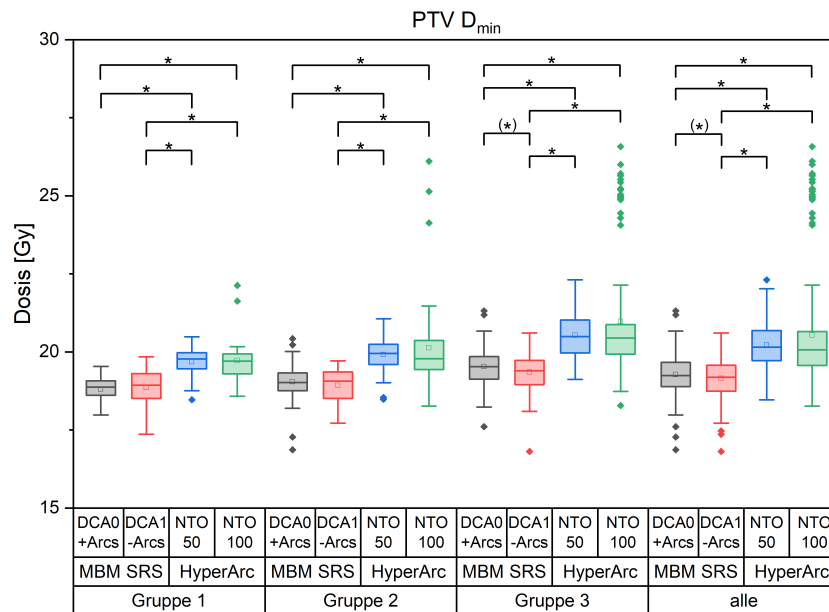
(a) MCS für den gesamten Plan.



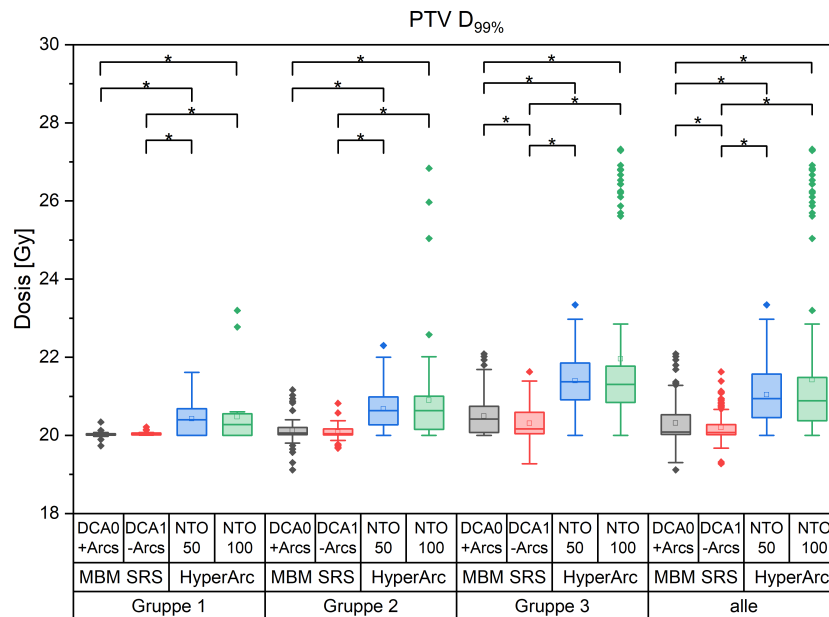
(b) MCS pro PTV.

**Abbildung 8.3: MCS-Werte bei multiplen Metastasen**

Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,0167$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer



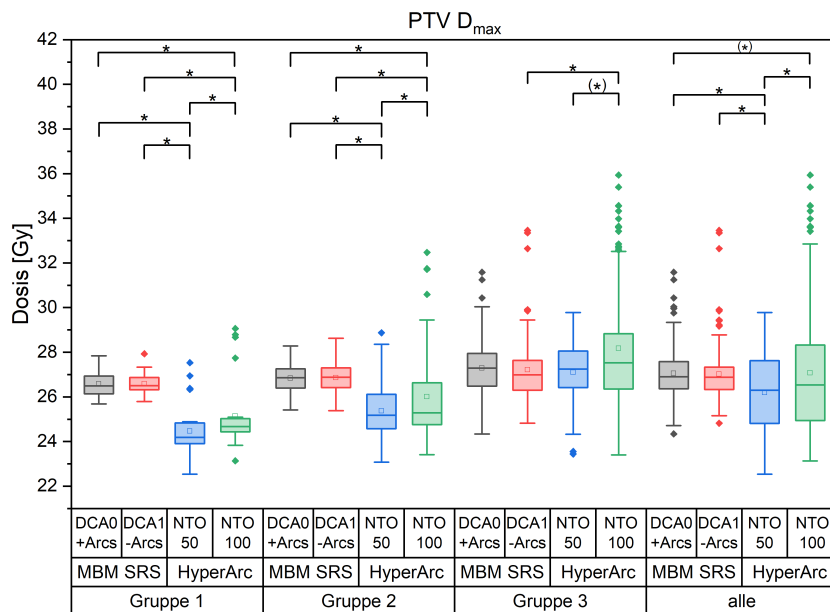
(a)  $D_{min}$  des PTV.



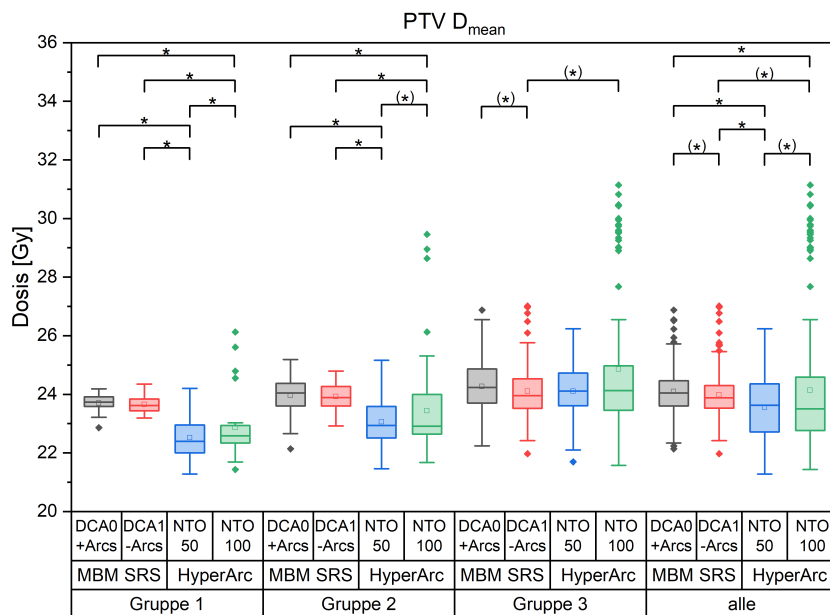
(b)  $D_{99\%}$  des PTV.

Abbildung 8.4: Dosiswerte der PTVs bei multiplen Metastasen

Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,0167$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer



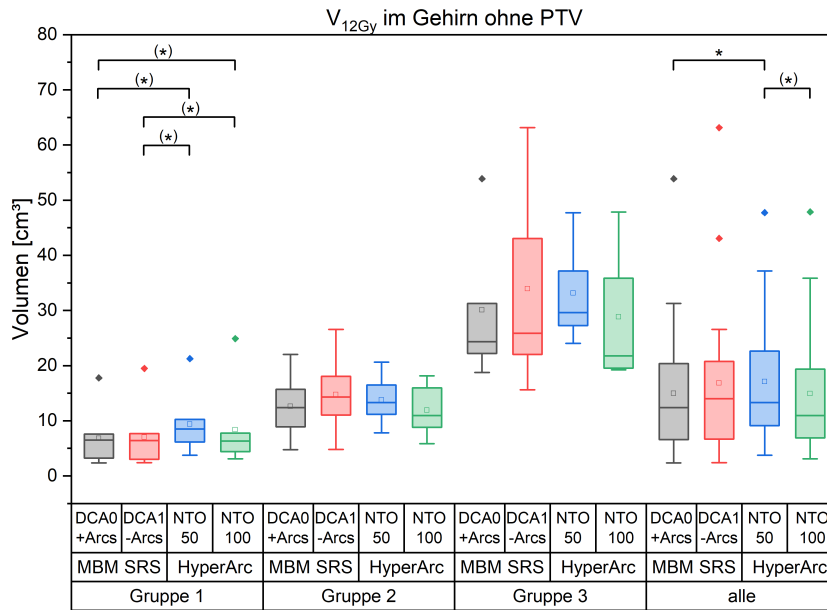
(c)  $D_{max}$  des PTV.



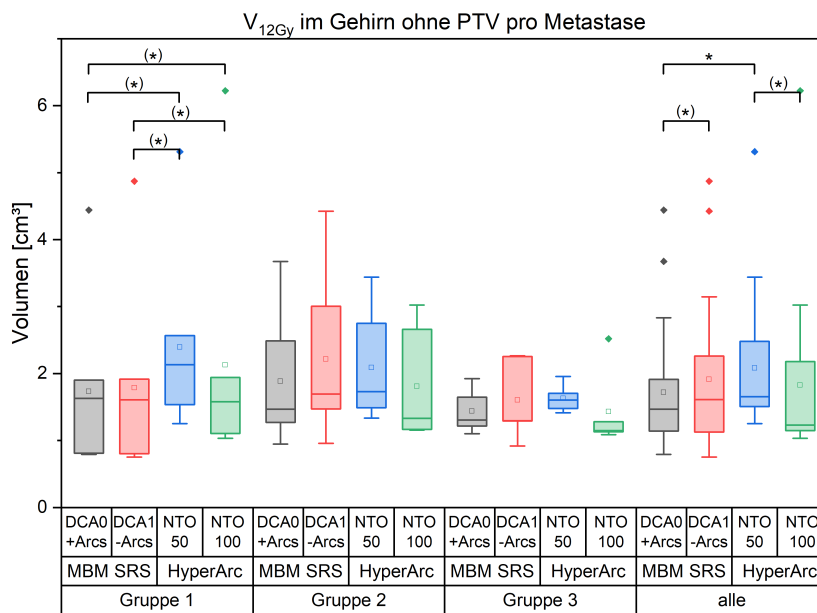
(d)  $D_{mean}$  des PTV.

Abbildung 8.4: Dosiswerte der PTVs bei multiplen Metastasen

Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,0167$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer

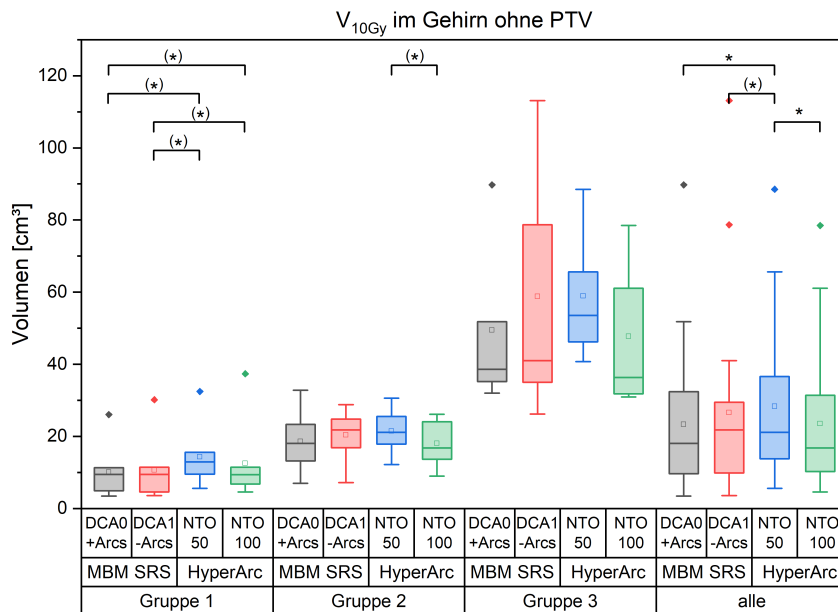


(a) Absolutes Volumen von  $V_{12Gy}$  im Gehirn-PTV [ $cm^3$ ].

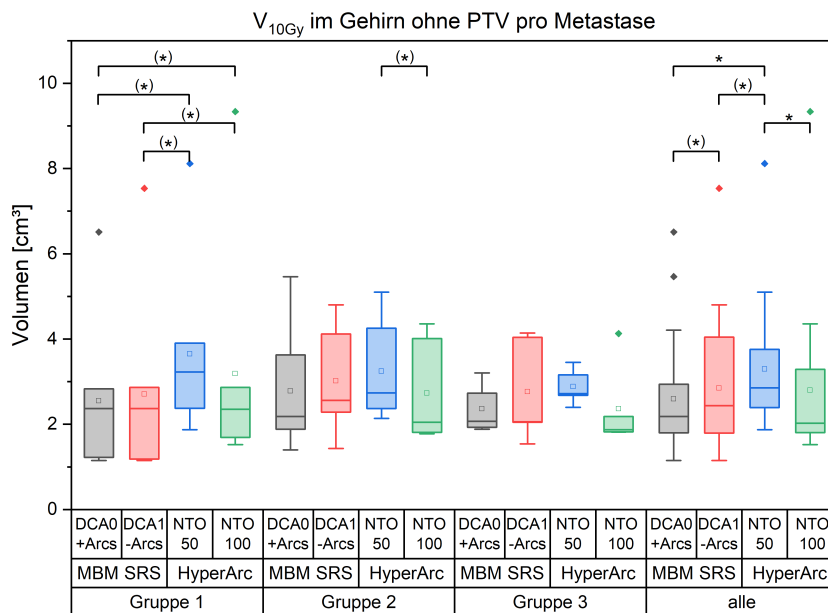


(b) Absolutes Volumen von  $V_{12Gy}$  im Gehirn-PTV pro Metastase [ $cm^3$ ].

Abbildung 8.5: Absolutes Volumen von  $V_{12Gy}$  im Gehirn-PTV bei multiplen Metastasen  
 Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,0167$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer

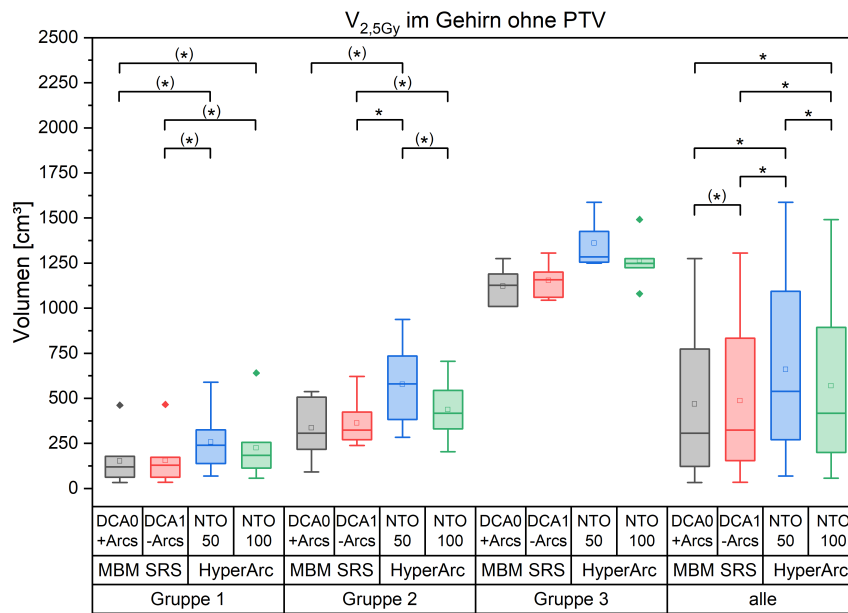


(a) Absolutes Volumen von  $V_{10Gy}$  im Gehirn-PTV [ $cm^3$ ].

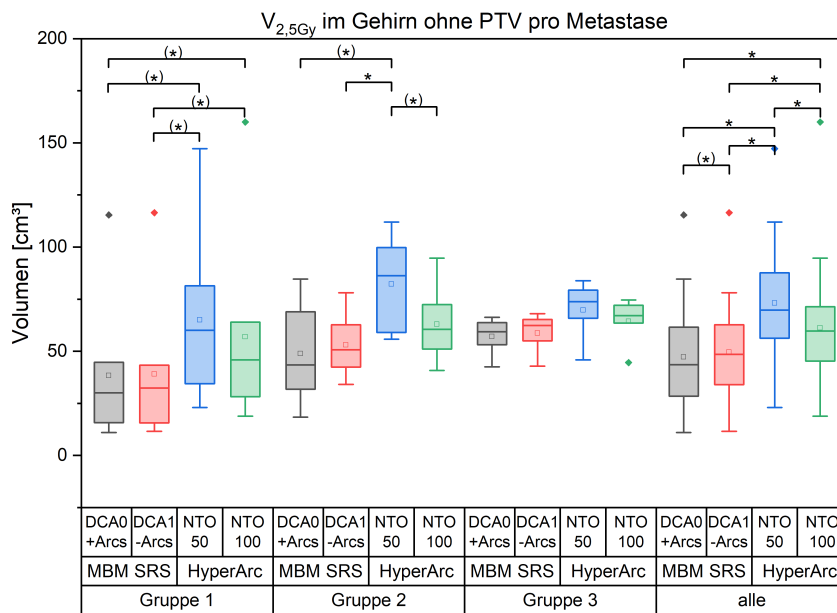


(b) Absolutes Volumen von  $V_{10Gy}$  im Gehirn-PTV pro Metastase [ $cm^3$ ].

Abbildung 8.6: Absolutes Volumen von  $V_{10Gy}$  im Gehirn-PTV bei multiplen Metastasen  
 Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,0167$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer

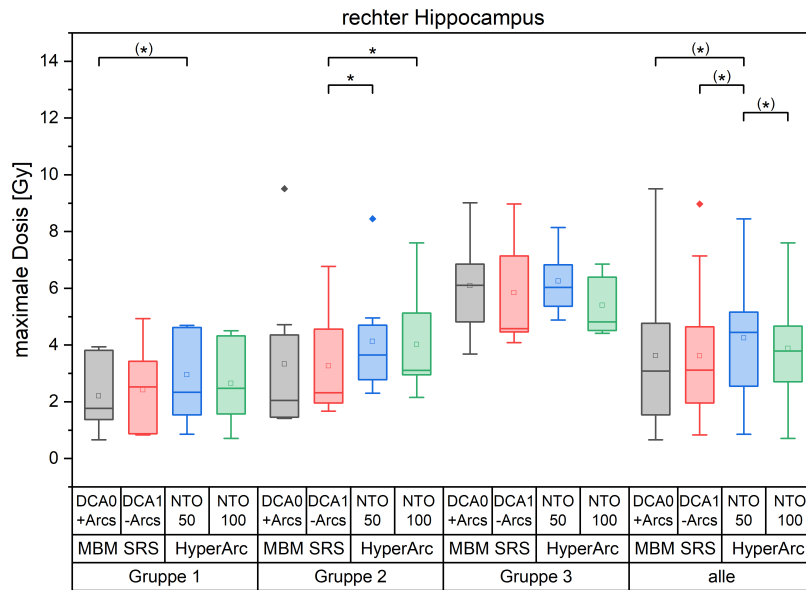


(a) Absolutes Volumen von V<sub>2,5Gy</sub> im Gehirn-PTV [cm<sup>3</sup>].

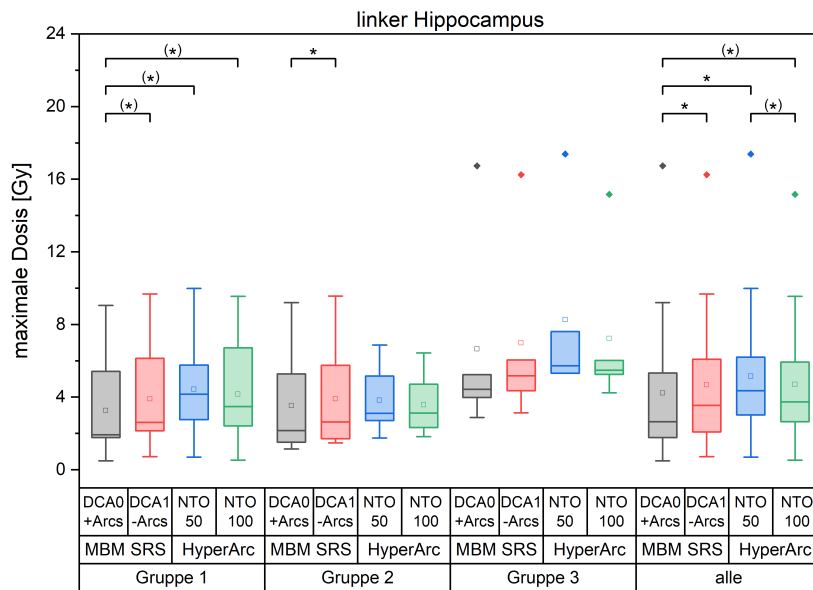


(b) Absolutes Volumen von V<sub>2,5Gy</sub> im Gehirn-PTV pro Metastase [cm<sup>3</sup>].

Abbildung 8.7: Absolutes Volumen von V<sub>2,5Gy</sub> im Gehirn-PTV bei multiplen Metastasen  
 Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,0167$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer

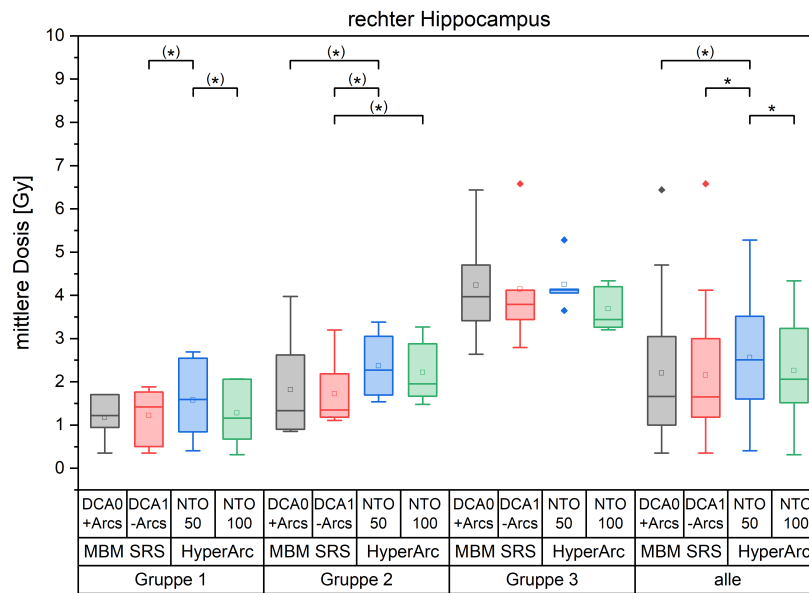


(a) Maximale Dosis des rechten Hippocampus

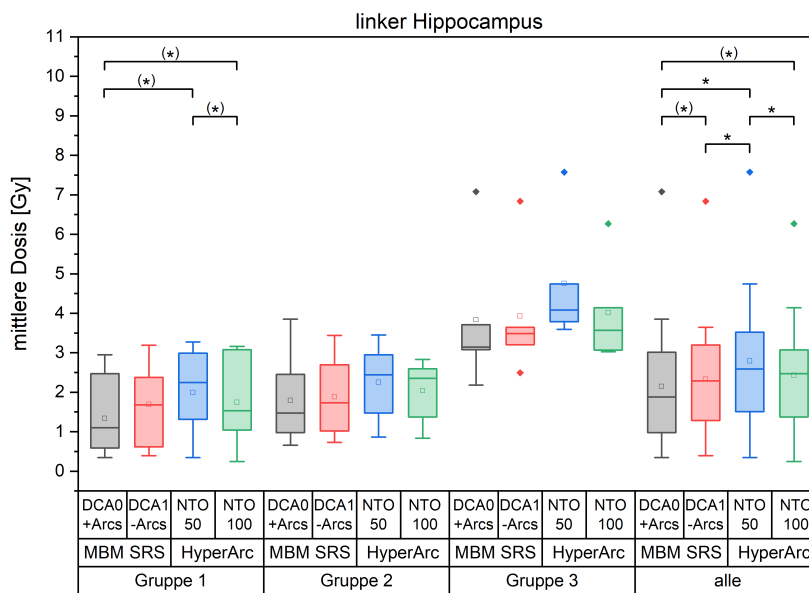


(b) Maximale Dosis des linken Hippocampus

Abbildung 8.8: Maximale Hippocampusdosis bei multiplen Metastasen  
 Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,0167$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer



(a) Mittlere Dosis des rechten Hippocampus.



(b) Mittlere Dosis des linken Hippocampus.

**Abbildung 8.9: Mittlere Hippocampusdosis bei multiplen Metastasen**  
 Statistisch signifikante Unterschiede  $p < 0,0167$  sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Linie = Median Wert, Quadrat = Mittelwert, Diamant = Ausreißer

## Abkürzungsverzeichnis

<b>3D-CRT</b>	3D konformaler Strahlentherapie
<b>CAT</b>	Conformal Arc Therapy
<b>CI</b>	Paddick Konformitätsindex
<b>DCA</b>	Dynamic Conformal Arc
<b>DCAT</b>	Dynamic Conformal Arc Therapy
<b>GBM</b>	Glioblastom
<b>GI</b>	Gradientenindex
<b>HI</b>	Homogenitätsindex
<b>IMRT</b>	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
<b>MBM</b>	Mutiple Brain Metastases
<b>MCS</b>	Modulation Complexity Score
<b>MLC</b>	Multilamellen-Kollimator
<b>nTMS</b>	navigierte transkranielle Magnetstimulation
<b>OAR</b>	Risikoorgan
<b>PTV</b>	Planungs-Zielvolumen
<b>RTOG CI</b>	RTOG Konformitätsindex
<b>SRS</b>	stereotaktische Radiochirurgie
<b>SRT</b>	stereotaktische Strahlentherapie

**TMS**      transkranielle Magnetstimulation

**TPS**      Bestrahlungsplanungssystem (Treatment Planning System)

**VMAT**    Volumetric Modulated Arc Therapy

# Literatur

- [1] Angelika Altergot et al. “Effect of different optimization parameters in single isocenter multiple brain metastases radiosurgery”. In: *Strahlentherapie und Onkologie* (2024). ISSN: 1439099X. DOI: 10.1007/s00066-024-02249-z.
- [2] Anthony T. Barker, Reza Jalinous und Ian L. Freeston. “Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex”. In: *The Lancet* 325 (8437 1985), S. 1106–1107.
- [3] Denise Bernhardt et al. *DEGRO practical guideline for central nervous system radiation necrosis part 1: classification and a multistep approach for diagnosis*. Okt. 2022. DOI: 10.1007/s00066-022-01994-3.
- [4] Samuel R. Birer et al. “Hippocampal dose from stereotactic radiosurgery for 4 to 10 brain metastases: Risk factors, feasibility of dose reduction via re-optimization, and patient outcomes”. In: *Medical Dosimetry* 42.4 (Dez. 2017), S. 310–316. ISSN: 0958-3947. DOI: 10.1016/J.MEDDOS.2017.06.007.
- [5] Paul D. Brown et al. “Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases a randomized clinical trial”. In: *JAMA - Journal of the American Medical Association* 316.4 (2016), S. 401–409. ISSN: 15383598. DOI: 10.1001/jama.2016.9839.
- [6] Paul D. Brown et al. “Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: Phase III trial NRG oncology CC001”. In: *Journal of Clinical Oncology* 38.10 (2020), S. 1019–1029. ISSN: 15277755. DOI: 10.1200/JCO.19.02767.
- [7] Paul D Brown et al. “Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial”. In: *The Lancet Oncology* 18.8 (Aug. 2017), S. 1049–1060. ISSN: 14702045. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30441-2.
- [8] Eric L. Chang et al. “Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial”. In: *The*

- Lancet Oncology* 10.11 (Nov. 2009), S. 1037–1044. ISSN: 14702045. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70263-3.
- [9] Leonardo G. Cohen et al. “Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations”. In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 75 (4 Apr. 1990), S. 350–357. ISSN: 00134694. DOI: 10.1016/0013-4694(90)90113-X.
- [10] Alfredo Conti et al. “Integration of functional neuroimaging in CyberKnife radiosurgery: Feasibility and dosimetric results”. In: *Neurosurgical Focus* 34.4 (2013), S. 1–8. ISSN: 10920684. DOI: 10.3171/2013.2.FOCUS12414.
- [11] Guoqiang Cui et al. “Evaluation of two automated treatment planning techniques for multiple brain metastases using a single isocenter.” In: *Journal of radiosurgery and SBRT* 8.1 (2022), S. 47–54. ISSN: 2156-4647.
- [12] Hrsg. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.v. “Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen”. In: (2021).
- [13] Christian D. Diehl et al. “Application of presurgical navigated transcranial magnetic stimulation motor mapping for adjuvant radiotherapy planning in patients with high-grade gliomas”. In: *Radiotherapy and Oncology* 138 (Sep. 2019), S. 30–37.
- [14] Yvonne Dzierma et al. “Beam properties and stability of a flattening-filter free 7 MV beam—An overview”. In: *Medical Physics* 39.5 (Mai 2012), S. 2595–2602. ISSN: 0094-2405. DOI: 10.1118/1.3703835. URL: <http://dx.doi.org/10.1118/1.3703835> %20https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1118/1.3703835.
- [15] Yvonne Dzierma et al. “Optimizing Adjuvant Stereotactic Radiotherapy of Motor-Eloquent Brain Metastases: Sparing the nTMS-Defined Motor Cortex and the Hippocampus”. In: *Frontiers in Oncology* 11 (2021), S. 1–12. ISSN: 2234943X. DOI: 10.3389/fonc.2021.628007.
- [16] Daniëlle BP Eekers et al. “The EPTN consensus-based atlas for CT- and MR-based contouring in neuro-oncology”. In: *Radiotherapy and Oncology* 128.1 (Juli 2018), S. 37–43. ISSN: 0167-8140. DOI: 10.1016/J.RADONC.2017.12.013.
- [17] Dietmar Frey et al. “Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations”. In: *Neuro-Oncology* 16.10 (Okt. 2014), S. 1365–1372. ISSN: 15235866. DOI: 10.1093/NEUONC/NOU110.
- [18] Thierry Gevaert et al. “Evaluation of a dedicated brain metastases treatment planning optimization for radiosurgery: A new treatment paradigm?” In: *Radiation Oncology* 11.1 (2016). ISSN: 1748717X. DOI: 10.1186/s13014-016-0593-y.
- [19] Minniti Giuseppe et al. “Neurological outcome and memory performance in patients with 10 or more brain metastases treated with frameless linear accelerator (LINAC)-based stereotactic radiosurgery”. In: *Journal of Neuro-Oncology* 148 (2020), S. 47–55. DOI: 10.1007/s11060-020-03442-7. URL: <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03442-7>.

- 
- [20] Vinai Gondi, Wolfgang A. Tomé und Minesh P. Mehta. “Why avoid the hippocampus? A comprehensive review”. In: *Radiotherapy and Oncology* 97.3 (2010), S. 370–376. ISSN: 01678140. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.09.013.
- [21] Vinai Gondi et al. “Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors”. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 83.4 (Juli 2012). ISSN: 03603016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.021.
- [22] Vinai Gondi et al. “Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): A phase II multi-institutional trial”. In: *Journal of Clinical Oncology* 32.34 (2014), S. 3810–3816. ISSN: 15277755. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.2909.
- [23] Dana M. Greene-Schloesser, Elizabeth Moore und Mike E. Robbins. “Molecular pathways: Radiation-induced cognitive impairment”. In: *Clinical Cancer Research* 19.9 (2013), S. 2294–2300. ISSN: 10780432. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2903.
- [24] Dana Greene-Schloesser und Mike E Robbins. “Radiation-induced cognitive impairment-from bench to bedside”. In: *Neuro-Oncology* 14.SUPPL.4 (2012). ISSN: 15228517. DOI: 10.1093/neuonc/nos196.
- [25] Chengcheng Gui et al. “A prospective evaluation of whole brain volume loss and neurocognitive decline following hippocampal-sparing prophylactic cranial irradiation for limited-stage small-cell lung cancer”. In: *Journal of Neuro-Oncology* 144 (2019), S. 351–358. DOI: 10.1007/s11060-019-03235-7.
- [26] Christian Rønn Hansen et al. “Automatic treatment planning improves the clinical quality of head and neck cancer treatment plans”. In: *Clinical and Translational Radiation Oncology* 1 (Dez. 2016), S. 2–8. ISSN: 2405-6308. DOI: 10.1016/J.CTRO.2016.08.001.
- [27] Christian Rønn Hansen et al. “Automatic treatment planning facilitates fast generation of high-quality treatment plans for esophageal cancer”. In: *Acta Oncologica* 56.11 (2017), S. 1495–1500. ISSN: 1651226X. DOI: 10.1080/0284186X.2017.1349928.
- [28] Leon Heller und David B. van Hulsteyn. “Brain stimulation using electromagnetic sources: theoretical aspects”. In: *Biophysical Journal* 63 (1 Juli 1992), S. 129–138. ISSN: 00063495. DOI: 10.1016/S0006-3495(92)81587-4.
- [29] Philipp Hendrix et al. “Preoperative navigated transcranial magnetic stimulation in patients with motor eloquent lesions with emphasis on metastasis”. In: *Clinical Anatomy* 29.7 (2016), S. 925–931. ISSN: 10982353. DOI: 10.1002/ca.22765.
- [30] Philipp Hendrix et al. “Preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and tractography in transparietal approach to the trigone of the lateral ventricle”. In: *Journal of Clinical Neuroscience* 41 (2017), S. 154–161. ISSN: 15322653. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.02.029.
-

- [31] Philipp Hendrix et al. “Preoperative Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Improves Gross Total Resection Rates in Patients with Motor-Eloquent High-Grade Gliomas: A Matched Cohort Study”. In: *Neurosurgery* 88.3 (2021), S. 627–636. ISSN: 15244040. DOI: 10.1093/neuros/nyaa486.
- [32] Daniela Hladik und Soile Tapio. “Effects of ionizing radiation on the mammalian brain”. In: *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 770 (Okt. 2016), S. 219–230. ISSN: 1383-5742. DOI: 10.1016/J.MRREV.2016.08.003.
- [33] Jan Hofmaier et al. “Single isocenter stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: Dosimetric comparison of VMAT and a dedicated DCAT planning tool”. In: *Radiation Oncology* 14.1 (2019). ISSN: 1748717X. DOI: 10.1186/s13014-019-1315-z.
- [34] M. Hügel et al. “Long-term survival in patients with brain metastases—clinical characterization of a rare scenario”. In: *Strahlentherapie und Onkologie* 200.4 (2024), S. 335–345. ISSN: 1439099X. DOI: 10.1007/s00066-023-02123-4.
- [35] Mohammad Hussein et al. “Automation in intensity modulated radiotherapy treatment planning—a review of recent innovations”. In: *British Journal of Radiology* 91.1092 (2018). ISSN: 1748880X. DOI: 10.1259/bjr.20180270.
- [36] Risto J. Ilmoniemi, Jarmo Ruohonen und Jari Karhu. *Transcranial magnetic stimulation - A new tool for functional imaging of the brain*. 1999.
- [37] Mominul Islam et al. “Integrating navigated transcranial magnetic stimulation motor mapping in hypofractionated and single-dose gamma knife radiosurgery: A two-patient case series and a review of literature”. In: *Surgical Neurology International* 11.29 (2020), S. 1–11. ISSN: 21527806. DOI: 10.25259/SNI\_406\_2019.
- [38] Jaap Jaspers et al. “Evaluation of the Hippocampal Normal Tissue Complication Model in a Prospective Cohort of Low Grade Glioma Patients—An Analysis Within the EORTC 22033 Clinical Trial”. In: *Frontiers in Oncology* 9.October (2019), S. 1–9. ISSN: 2234943X. DOI: 10.3389/fonc.2019.00991.
- [39] Joong Sun Kim et al. “Transient impairment of hippocampus-dependent learning and memory in relatively low-dose of acute radiation syndrome is associated with inhibition of hippocampal neurogenesis”. In: *Journal of Radiation Research* 49.5 (2008), S. 517–526. ISSN: 13499157. DOI: 10.1269/jrr.08020.
- [40] Kyung Su Kim et al. “Hippocampus-sparing radiotherapy using volumetric modulated arc therapy (VMAT) to the primary brain tumor: The result of dosimetric study and neurocognitive function assessment”. In: *Radiation Oncology* 13.29 (2018), S. 1–8. ISSN: 1748717X. DOI: 10.1186/s13014-018-0975-4.

- 
- [41] Martin Kocher et al. “Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases: A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy”. In: *Strahlentherapie und Onkologie* 190.6 (Juni 2014), S. 521–532. ISSN: 1439099X. DOI: 10.1007/s00066-014-0648-7.
- [42] Rupesh Kotecha et al. “Recent advances in managing brain metastasis”. In: *F1000Research* 7 (Nov. 2018), S. 1772. ISSN: 2046-1402. DOI: 10.12688/f1000research.15903.1.
- [43] Sandro M Krieg et al. “Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions”. In: *Neuro-Oncology* 16.9 (2014), S. 1274–1282. ISSN: 15235866. DOI: 10.1093/neuonc/nou007.
- [44] Sandro M Krieg et al. “Changing the clinical course of glioma patients by preoperative motor mapping with navigated transcranial magnetic brain stimulation”. In: *BMC Cancer* 15.1 (2015). DOI: 10.1186/s12885-015-1258-1.
- [45] Sandro M Krieg et al. “Resection of motor eloquent metastases aided by preoperative nTMS-based motor maps-Comparison of two observational cohorts”. In: *Frontiers in Oncology* 6.DEC (2016), S. 261. ISSN: 2234943X. DOI: 10.3389/fonc.2016.00261.
- [46] J. M.A.M. Kusters et al. “Correction to: Automated IMRT planning in Pinnacle—A study in head-and-neck cancer (*Strahlenther Onkol*, (2017), 10.1007/s00066-017-1187-9)”. In: *Strahlentherapie und Onkologie* 193.12 (2017), S. 1077–1078. ISSN: 1439099X. DOI: 10.1007/s00066-017-1230-x.
- [47] Yaacov Richard Lawrence et al. “Radiation Dose–Volume Effects in the Brain”. In: *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 76.3 (März 2010), S20–S27. ISSN: 0360-3016. DOI: 10.1016/J.IJROBP.2009.02.091.
- [48] Ting Martin Ma et al. “A prospective evaluation of hippocampal radiation dose volume effects and memory deficits following cranial irradiation”. In: *Radiotherapy and Oncology* 125.2 (2017), S. 234–240. ISSN: 18790887. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.09.035.
- [49] Lawrence B. Marks et al. “Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic”. In: *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 76.3 (März 2010), S10–S19. ISSN: 0360-3016. DOI: 10.1016/J.IJROBP.2009.07.1754.
- [50] Keisuke Maruyama et al. “Tolerance of Pyramidal Tract to Gamma Knife Radiosurgery Based on Diffusion-Tensor Tractography”. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 70.5 (2008), S. 1330–1335. ISSN: 03603016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.08.010.
- [51] Andrea L. McNiven, Michael B Sharpe und Thomas G Purdie. “A new metric for assessing IMRT modulation complexity and plan deliverability”. In: *Medical Physics* 37.2 (2010), S. 505–515. ISSN: 00942405. DOI: 10.1118/1.3276775.
-

- [52] Giuseppe Minniti et al. “Stereotactic radiosurgery for brain metastases: Analysis of outcome and risk of brain radionecrosis”. In: *Radiation Oncology* 6.1 (Mai 2011), S. 1–9. ISSN: 1748717X. DOI: 10.1186/1748-717X-6-48.
- [53] Steven H.J. Nagtegaal et al. “Effect of radiation therapy on cerebral cortical thickness in glioma patients: Treatment-induced thinning of the healthy cortex”. In: *Neuro-Oncology Advances* 2.1 (Jan. 2020). ISSN: 2632-2498. DOI: 10.1093/nojnl/vdaa060.
- [54] Steven H.J. Nagtegaal et al. “Dose-dependent volume loss in subcortical deep grey matter structures after cranial radiotherapy”. In: *Clinical and Translational Radiation Oncology* 26 (Jan. 2021), S. 35–41. ISSN: 2405-6308. DOI: 10.1016/J.CTRO.2020.11.005.
- [55] Shingo Ohira et al. “HyperArc VMAT planning for single and multiple brain metastases stereotactic radiosurgery: a new treatment planning approach”. In: *Radiation Oncology* 13.1 (Dez. 2018), S. 13. ISSN: 1748-717X. DOI: 10.1186/s13014-017-0948-z.
- [56] K Ohtakara et al. “Consideration of optimal isodose surface selection for target coverage in micro-multileaf collimator-based stereotactic radiotherapy for large cystic brain metastases: Comparison of 90%, 80% and 70% isodose surface-based planning”. In: *British Journal of Radiology* 85.1017 (2012). ISSN: 00071285. DOI: 10.1259/bjr/21015703.
- [57] Catherine Okoukoni et al. “Hippocampal dose volume histogram predicts Hopkins Verbal Learning Test scores after brain irradiation”. In: *Advances in Radiation Oncology* 2.4 (2017), S. 624–629. ISSN: 24521094. DOI: 10.1016/j.adro.2017.08.013.
- [58] Ian Paddick. “A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans”. English. In: *Journal of Neurosurgery* 93.Supplement 3 (Dez. 2000), S. 219–222. ISSN: 0022-3085. DOI: 10.3171/jns.2000.93.supplement\_3.0219.
- [59] Ian Paddick und Bodo Lippitz. “A simple dose gradient measurement tool to complement the conformity index.” In: *Journal of neurosurgery* 105 Suppl.Supplement (Dez. 2006), S. 194–201. ISSN: 00223085. DOI: 10.3171/sup.2006.105.7.194.
- [60] Vipin Kumar Parihar und Charles L. Limoli. “Cranial irradiation compromises neuronal architecture in the hippocampus”. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110.31 (Juli 2013), S. 12822–12827. ISSN: 00278424. DOI: 10.1073/pnas.1307301110.
- [61] Chang-Yong Park et al. “Neurological Change after Gamma Knife Radiosurgery for Brain Metastases Involving the Motor Cortex”. In: *Brain Tumor Research and Treatment* 4.2 (2016), S. 111. ISSN: 2288-2405. DOI: 10.14791/btrt.2016.4.2.111.
- [62] Ann M. Peiffer et al. “Neuroanatomical target theory as a predictive model for radiation-induced cognitive decline”. In: *Neurology* 80.8 (2013), S. 747–753. ISSN: 00283878. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318283bb0a.

- 
- [63] J Cara Pendergrass, Steven D Targum und John E Harrison. “Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review.” In: *Innovations in clinical neuroscience* 15.1-2 (Feb. 2018), S. 36–44. ISSN: 2158-8333.
- [64] Phillips. *Pinnacle Evolution: Improving Consistency With Automated Planning Algorithms Statements*. URL: [www.philips.com/pinnacle](http://www.philips.com/pinnacle) (besucht am 08. 11. 2021).
- [65] Thomas Picht et al. “NAVIGATED TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION FOR PREOPERATIVE FUNCTIONAL DIAGNOSTICS IN BRAIN TUMOR SURGERY”. In: *Operative Neurosurgery* 65.6 (Dez. 2009), ons93–ons99. ISSN: 2332-4252. DOI: 10.1227/01.NEU.0000348009.22750.59. arXiv: arXiv:1011.1669v3.
- [66] Thomas Picht et al. “Preoperative Functional Mapping for Rolandic Brain Tumor Surgery: Comparison of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation to Direct Cortical Stimulation”. In: *Neurosurgery* 69.3 (Sep. 2011), S. 581–589. ISSN: 0148-396X. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3182181b89.
- [67] Thomas Picht et al. “Integration of navigated brain stimulation data into radiosurgical planning: Potential benefits and dangers”. In: *Acta Neurochirurgica* 156.6 (2014), S. 1125–1133. ISSN: 09420940. DOI: 10.1007/s00701-014-2079-8.
- [68] Thomas Picht et al. “Presurgical navigated TMS motor cortex mapping improves outcome in glioblastoma surgery: a controlled observational study”. In: *Journal of Neuro-Oncology* 126.3 (Feb. 2016), S. 535–543. ISSN: 0167-594X. DOI: 10.1007/s11060-015-1993-9.
- [69] Giovanni Raffa, Maria Catena Quattropani und Antonino Germanò. “When imaging meets neurophysiology: The value of navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative neurophysiological mapping prior to brain tumor surgery”. In: *Neurosurgical Focus* 47.6 (2019). ISSN: 10920684. DOI: 10.3171/2019.9.FOCUS19640.
- [70] Giovanni Raffa et al. *The role of navigated transcranial magnetic stimulation for surgery of motor-eloquent brain tumors: a systematic review and meta-analysis*. Mai 2019. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.03.003.
- [71] Giorgio Hamid Raza et al. “Single-isocenter multiple-target stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases: dosimetric evaluation of two automated treatment planning systems”. In: *Radiation Oncology* 17.1 (2022). ISSN: 1748717X. DOI: 10.1186/s13014-022-02086-3.
- [72] Kristin J. Redmond et al. “Stereotactic Radiosurgery for Postoperative Metastatic Surgical Cavities: A Critical Review and International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) Practice Guidelines”. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 111.1 (2021), S. 68–80. ISSN: 1879355X. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.04.016.
-

- [73] Kristin J Redmond et al. “Association between radiation dose to neuronal progenitor cell niches and temporal lobes and performance on neuropsychological testing in children: A prospective study”. In: *Neuro-Oncology* 15.3 (2013), S. 360–369. ISSN: 15235866. DOI: 10.1093/neuonc/nos303.
- [74] M Douglas Ris et al. “Neuropsychological and socioeconomic outcomes in adult survivors of pediatric low-grade glioma”. In: *Cancer* 125.17 (2019), S. 3050–3058. ISSN: 10970142. DOI: 10.1002/cncr.32186.
- [75] José Alejandro Rojas-López, Rogelio Manuel Díaz Moreno und Carlos Daniel Venencia. “Use of genetic algorithm for PTV optimization in single isocenter multiple metastases radiosurgery treatments with Brainlab Elements™”. In: *Physica Medica* 86 (2021), S. 82–90. ISSN: 1724191X. DOI: 10.1016/j.ejmp.2021.05.031.
- [76] Tizian Rosenstock et al. “Risk stratification in motor area-related glioma surgery based on navigated transcranial magnetic stimulation data”. In: *Journal of Neurosurgery* 126.4 (2017), S. 1227–1237. ISSN: 19330693. DOI: 10.3171/2016.4.JNS152896.
- [77] Ruggero Ruggieri et al. “Linac-based VMAT radiosurgery for multiple brain lesions: Comparison between a conventional multi-isocenter approach and a new dedicated mono-isocenter technique”. In: *Radiation Oncology* 13.1 (2018). ISSN: 1748717X. DOI: 10.1186/s13014-018-0985-2.
- [78] J. Ruohonen und J. Karhu. “Navigated transcranial magnetic stimulation”. In: *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 40 (1 März 2010), S. 7–17. ISSN: 09877053. DOI: 10.1016/j.neucli.2010.01.006.
- [79] Shumaila Saad und Tony J.C. Wang. “Neurocognitive Deficits After Radiation Therapy for Brain Malignancies”. In: *American Journal of Clinical Oncology* 38.6 (Dez. 2015), S. 634–640. ISSN: 0277-3732. DOI: 10.1097/COC.000000000000158.
- [80] Mia Salans et al. “Longitudinal change in fine motor skills after brain radiotherapy and in vivo imaging biomarkers associated with decline”. In: *Neuro-Oncology* 23.8 (Aug. 2021), S. 1393–1403. ISSN: 15235866. DOI: 10.1093/neuonc/noab017.
- [81] Stefanie Schanz et al. “Accumulation of DNA damage in complex normal tissues after protracted low-dose radiation”. In: *DNA Repair* 11.10 (2012), S. 823–832. ISSN: 15687864. DOI: 10.1016/j.dnarep.2012.07.005.
- [82] Zoé Schmal et al. “DNA damage accumulation during fractionated low-dose radiation compromises hippocampal neurogenesis”. In: *Radiotherapy and Oncology* 137 (Aug. 2019), S. 45–54. ISSN: 0167-8140. DOI: 10.1016/J.RADONC.2019.04.021.
- [83] Michaela Schuermann et al. “Automatic Radiotherapy Planning for Glioblastoma Radiotherapy With Sparing of the Hippocampus and nTMS-Defined Motor Cortex”. In: *Frontiers in Neurology* 12 (Jan. 2022). ISSN: 16642295. DOI: 10.3389/FNEUR.2021.787140.

- 
- [84] Maximilian J Schwendner et al. “The role of navigated transcranial magnetic stimulation motor mapping in adjuvant radiotherapy planning in patients with supratentorial brain metastases”. In: *Frontiers in Oncology* 8.OCT (2018), S. 424. ISSN: 2234943X. DOI: 10.3389/fonc.2018.00424.
- [85] Silvia Scoccianti et al. “Organs at risk in the brain and their dose-constraints in adults and in children: A radiation oncologist’s guide for delineation in everyday practice”. In: *Radiotherapy and Oncology* 114.2 (Feb. 2015), S. 230–238. ISSN: 18790887. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.01.016.
- [86] Tyler M. Seibert et al. “Cerebral Cortex Regions Selectively Vulnerable to Radiation Dose-Dependent Atrophy”. In: *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* 97.5 (Apr. 2017), S. 910–918. ISSN: 03603016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.005.
- [87] Tyler M. Seibert et al. “Radiation Dose-Dependent Hippocampal Atrophy Detected With Longitudinal Volumetric Magnetic Resonance Imaging”. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 97.2 (2017), S. 263–269. ISSN: 1879355X. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.035.
- [88] Edward Shaw et al. “Radiation therapy oncology group: Radiosurgery quality assurance guidelines”. In: *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* 27.5 (Dez. 1993), S. 1231–1239. ISSN: 03603016. DOI: 10.1016/0360-3016(93)90548-A.
- [89] Nico Sollmann et al. “Associations between clinical outcome and navigated transcranial magnetic stimulation characteristics in patients with motor-eloquent brain lesions: A combined navigated transcranial magnetic stimulation-diffusion tensor imaging fiber tracking approach”. In: *Journal of Neurosurgery* 128.3 (März 2018), S. 800–810. ISSN: 19330693. DOI: 10.3171/2016.11.JNS162322.
- [90] Matthew S. Susko et al. “Stereotactic Radiosurgery to More Than 10 Brain Metastases: Evidence to Support the Role of Radiosurgery for Ideal Hippocampal Sparing in the Treatment of Multiple Brain Metastases”. In: *World Neurosurgery* 135 (März 2020), e174–e180. ISSN: 18788750. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.11.089.
- [91] Yohei Takeshita et al. “Early volume reduction of the hippocampus after whole-brain radiation therapy: an automated brain structure segmentation study”. In: *Japanese Journal of Radiology* 38.2 (2020), S. 118–125. ISSN: 1867108X. DOI: 10.1007/s11604-019-00895-3.
- [92] Alexey S. Tokarev et al. “Appliance of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation in Radiosurgery for Brain Metastases”. In: *Journal of Clinical Neurophysiology* 37.1 (2020), S. 50–55. ISSN: 15371603. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000621.
- [93] Ping Fang Tsai et al. “Hippocampal dosimetry correlates with the change in neurocognitive function after hippocampal sparing during whole brain radiotherapy: A prospective study”. In: *Radiation Oncology* 10.1 (2015), S. 1–15. DOI: 10.1186/s13014-015-0562-x.
-

- [94] Manuel Valiente et al. “The Evolving Landscape of Brain Metastasis”. In: *TRENDS in CANCER* 4 (2018), S. 176–196. DOI: 10.1016/j.trecan.2018.01.003.
- [95] Daniëlle C Voshart et al. *Regional responses in radiation-induced normal tissue damage*. 2021. DOI: 10.3390/cancers13030367.
- [96] Masaaki Yamamoto et al. “Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study”. In: *The Lancet Oncology* 15.4 (Apr. 2014), S. 387–395. ISSN: 14702045. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0.
- [97] Svenja Zepp. “Vergleichende dosimetrische Untersuchungen an zwei Planungssystemen zur stereotaktischen Behandlung von mutiplen Hirnmetastasen”. Masterarbeit. Technische Hochschule Mittelhessen, 2023.

# Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

- Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Yvonne Dzierma  
Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Südring 75, Rostock  
ehemalig Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Gebäude 6.5, Kirrberger Straße, Homburg/Saar

Frau Prof. Dr. Dr. Yvonne Dzierma hatte die Ideen für meine Studien. Sie hat die ersten Pilotversuche zur Fusionierung des Planungs-CTs mit den nTMS-MRTs durchgeführt und die Patientenkollektive in Abstimmung mit der Klinik für Neurochirurgie erhoben. Des Weiteren konturierte sie den Motorkortex und die Hippocampi sowie alle fehlenden Risikoorgane für die nTMS-Planungsstudien. Sie überprüfte dabei die Fusionierungen und die entstandenen Pläne auf klinische Akzeptabilität. Sie hat mich als Doktormutter bei der Durchführung der Studien sowie der Analyse und Interpretation der Ergebnisse angeleitet und unterstützt.

- Dr. med. Patrick Melchior  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Gebäude 6.5, Kirrberger Straße, Homburg/Saar

Herr Oberarzt Dr. Patrick Melchior hat als Strahlentherapeut die Fusionen und Konturen der nTMS-Planungsstudien überprüft. Des Weiteren stellte er sicher, dass alle Pläne in den nTMS-Studien klinisch akzeptabel waren.

- Angelika Loose-Altergot  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Gebäude

de 6.5, Kirrberger Straße, Homburg/Saar

Frau Angelika Loose-Altergot erarbeitete in ihrer Funktion als medizinische Physikexpertin verschiedenen Planungsschemata innerhalb des Planungssystems von Elements. Sie erzeugte alle fehlenden Strukturen für die Patienten mit multiplen Hirnmetastasen. Frau Loose-Altergot stellte die MBM SRS-Pläne und eine Tabelle mit den meisten Werten zu diesen Plänen zur Verfügung.

- Svenja Zepp

Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Gebäude 6.5, Kirrberger Straße, Homburg/Saar

Frau Svenja Zepp unterstützte im Rahmen ihrer Masterarbeit die Berechnung der HyperArc-Pläne und deren Auswertung. Sie erstellte dabei das von mir verwendete Matlab-Skript zur Berechnung des MCS-Wertes.

- Dr. med. Jan Palm

Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Gebäude 6.5, Kirrberger Straße, Homburg/Saar

Herr Oberarzt Dr. Jan Palm überprüfte die fehlenden Strukturen der Patienten mit multiplen Hirnmetastasen und erstellte mit Unterstützung des Supports von BrainLab den Export aller Planparameter.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberaterinnen/Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder in ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe. Die Bedeutung der eidesstattlichen Erklärung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Erklärung sind mir bekannt.

Homburg, 01.08.2025

# Publikation

Die Teile dieser Arbeit wurden bereits wie folgt veröffentlicht:

- 51. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik e.V. 2020 als digitaler Kongress:  
Titel: „Die Integration der navigierten transkraniellen Magnetstimulation in die Bestrahlungsplanung bei Hirnmetastasen – eine Planungsstudie zur Schonung des Motorkortex“
- Journal: Frontiers in Oncology 11 (2021):  
Autoren: Dzierma, Yvonne, et al.  
Titel: „Optimizing adjuvant stereotactic radiotherapy of motor-eloquent brain metastases: sparing the nTMS-defined motor cortex and the hippocampus.“
- Journal: Frontiers in Neurology 12 (2022)  
Autoren: Schuermann, Michaela, et al.  
Titel: „Automatic radiotherapy planning for glioblastoma radiotherapy with sparing of the hippocampus and nTMS-Defined motor cortex.“
- Kongress der Deutschen Gesellschaft der Radioonkologen e.V. 2022 in Stuttgart:  
Titel: „Schonung des nTMS-definierten Motorkortex und Hippocampus bei der Bestrahlung von Hirntumoren“



# Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

In erster Linie möchte ich herzlich meiner Doktormutter und Betreuerin Frau Prof. Dr. Dr. Yvonne Dzierma für die interessanten Themen und für die stets konstruktive und umfangreiche Unterstützung während der gesamten Arbeit danken.

Als nächstes danke ich Herrn Dr. Frank Nüsken für seine Unterstützung und Ratschläge.

Herrn Prof. Dr. Christian Rübe und Herrn Prof. Dr. Markus Hecht danke ich für die Möglichkeit, in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie meine Doktorarbeit zu schreiben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Joachim Oertel und Herrn Dr. Phillipp Hendrix aus der Neurochirurgie für die zur Verfügung gestellten Daten zu den Patienten mit nTMS-Kartierung.

Ich danke den Oberärzten Herrn Dr. Patrick Melchior und Herrn Dr. Jan Palm für die konstruktive Unterstützung und ihre fachliche Expertise.

Ebenfalls gilt mein besonderer Dank den Medizinphysikerinnen Frau Angelika Loose-Altergot und Frau Svenja Zepp für die zur Verfügung gestellten Daten und Unterstützung.

Genauso möchte ich mich bei allen meinen Kolleginnen und Kollegen aus der Strahlentherapie Homburg, insbesondere den Medizinphysikern, für Ihre Unterstützung in Rat und Tat bedanken.

Abschließend möchte ich auch allen Freunden und meiner Familie für deren Unterstützung danken.

## **LEBENS LAUF**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

10. Mai 2026