

Diese moderne, kompakte Protonen-Bestrahlungsanlage, bei der das supraleitende 250-MeV-Zyklotron in die Gantry integriert ist, lässt sich um den Patienten schwenken.

## MEDIZINISCHE PHYSIK

# Hadronen gegen Krebs

**Das Potenzial der Strahlentherapie mit Hadronen ist längst noch nicht ausgeschöpft.**

Katia Parodi und Walter Assmann

2018 wurden weltweit etwa 18 Millionen neue Krebspatienten und über 9 Millionen krebserkrankte Todesfälle registriert. Diese Zahlen dürften aufgrund der alternden Bevölkerung weiter steigen. Mittels onkologischer Behandlungsmöglichkeiten lässt sich derzeit etwa die Hälfte der Patienten heilen. In rund 50 Prozent aller Krebsfälle kommt die Strahlentherapie, meist mit hochenergetischen Photonen, zum Einsatz. Doch Protonen und Kohlenstoffionen bieten physikalische und biologische Vorteile bei der Bestrahlung.

**Z**iel der Strahlentherapie ist es, die Tumorzellen abzutöten – bei möglichst geringer Strahlenbelastung des gesunden Gewebes. Schwierig ist dies bei inoperablen, tiefsitzenden Tumoren, die in unmittelbarer Nähe strahlenempfindlicher Organe wachsen. In einem solchen Fall gilt es, die abgegebene Dosis sehr genau räumlich anzupassen, um den Primärtumor erfolgreich abzutöten, ohne die Funktion des Umgebungsgewebes und insbeson-

dere benachbarter Risikoorgane zu beeinträchtigen. Dies verringert auch das Risiko, Sekundärtumore zu induzieren, was vor allem bei jungen Patienten wichtig ist.

In den vergangenen Jahrzehnten gelang es, die Genauigkeit der Strahlentherapie durch technologische Entwicklungen deutlich zu verbessern. Computergestützte Diagnoseverfahren trugen dazu bei, den Tumor besser zu lokalisieren. Zudem hat die so genannte inverse Bestrahlungsplanung mit intensitätsmodulierter und bildgeführter Dosisapplikation die tägliche Praxis der Strahlentherapie erheblich verbessert [1].

Die Bestrahlung mit konventioneller Röntgenstrahlung ist bedingt durch die Art, wie Photonen mit Materie wechselwirken, intrinsisch begrenzt. Die Photonen übertragen im typischen Energiebereich von einigen MeV die Energie überwiegend durch Compton-Streuung auf das Medium. Die dabei erzeugten Sekundärelektronen führen kurz nach dem Eintritt ins Gewebe zu einem Dosismaximum, gefolgt von einer exponentiellen Dosisabschwächung. Elektronen

lassen sich wegen ihrer starken lateralen Streuung und begrenzten Eindringtiefe meist nur bei oberflächennahen Tumoren einsetzen.

Im Gegensatz dazu deponieren Ionen, d. h. geladene Hadronen wie Protonen, den größten Teil ihrer Energie fast am Ende ihrer energieabhängigen Reichweite in einem nur wenige Millimeter breiten Maximum – dem Bragg-Peak (Abb. 1). Der amerikanische Beschleunigerphysiker Robert Wilson hat bereits 1946 erkannt, dass ein solch ausgeprägtes Dosismaximum es erlaubt, das Tumorgebiet präzise zu bestrahlen und die umliegenden Organe zu schonen (hochkonformale Bestrahlung) [2]. Der Bragg-Peak ist hauptsächlich auf den schnell zunehmenden Energieverlust von schweren geladenen Teilchen zurückzuführen, wenn diese durch inelastische Coulomb-Kollisionen mit Atom-  
elektronen des Gewebes abgebremst werden. Auch die seitlichen Ablenkungen aufgrund der Coulomb-Streuung an den Atomkernen und die Abschwächung aufgrund nuklearer Wechselwirkungen mit entsprechender Produktion von Sekundärteilchen beeinflussen die Dosisverteilung.

In der Hadronen- bzw. Ionentherapie kommen auch Kohlenstoffionen zum Einsatz. Schwerere Ionen erzeugen einen noch schärferen Bragg-Peak als Protonen, und zwar umgekehrt proportional zur Quadratwurzel der Masse. Zudem ist bei ihnen die laterale Aufstreuung geringer. Allerdings verursachen sie einen Dosisbeitrag von Kernreaktionsprodukten hinter dem Bragg-Peak. Mit den verschiedenen klinisch relevanten Ionen sind steile Dosisgradienten von 80 auf 20 Prozent der Maximaldosis auf Distanzen von 1 bis 5 mm distal und 5 bis 15 mm lateral möglich [3].

Ein weiterer Vorteil schwererer Ionen mit Kernladung  $3 \leq Z \leq 10$  ist ihre erhöhte strahlenbiologische Wirksamkeit. Die Ionisationsdichte ist noch stärker im Bragg-Peak lokalisiert und verursacht komplexe, schwer reparierbare Schäden in der DNA der Tumorzelle, vor allem Doppelstrangbrüche (Infokasten). Aufgrund der erhöhten Ionisationsdichte, die mit dem hohen linearen Energietransfer (LET,  $dE/dx > 30 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ) verbunden ist, erfordert eine Schwerionen-

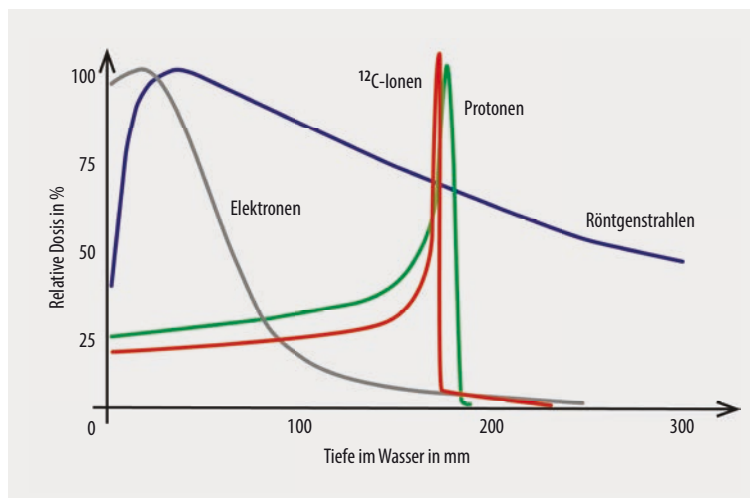
bestrahlung meist keine Sauerstoffanreicherung im Tumor. Die DNA-Schädigung der Tumorzellen ist hauptsächlich auf direkte Ionisierungsprozesse zurückzuführen und nicht auf die im Zellkern erzeugten freien Radikale, wie es bei Bestrahlung mit locker ionisierender Strahlung (niedriger LET) der Fall ist. Dadurch lassen sich strahlenresistente Tumore, die aufgrund verminderter Durchblutung mit Sauerstoff unterversorgt sind, lokal kontrollieren.

Allerdings nehmen Kernwechselwirkungen bei einer weiteren Erhöhung der Kernladung ( $Z > 10$ ) und Energie zu. Dies vermindert die Tiefen-Dosis-Selektivität, also das günstige Verhältnis zwischen deponierter Dosis innerhalb und außerhalb des Bragg-Peaks. Zum einen stoppen dort weniger Projektil-Ionen ab, zum anderen entstehen mehr Kernfragmente, welche die Dosis im gesunden Gewebe vor dem Tumor erhöhen, bzw. leichte Projektilfragmente, die wegen ihrer geringeren Kernladung unerwünschte Dosisanteile hinter dem Peak verursachen [3]. Zudem erzeugen Ionen mit  $Z > 10$  durch ihre erhöhte Ionisationsdichte bereits im durchstrahlten Gewebe vor dem Tumor einen großen Anteil komplexer Strahlenschäden, ohne den Tumor signifikant besser abzutöten. Der Grund dafür ist die ebenfalls erhöhte Ionisationsdichte im Bragg-Peak, die wegen der Übersättigung von Strahlenschäden („Overkill-Effekt“) zu keiner merklichen Erhöhung der biologischen Dosis beiträgt.

Bei umfangreichen biologischen Experimenten und ersten klinischen Erfahrungen mit verschiedenen Ionensorten am Lawrence Berkeley Laboratory in den USA haben sich Kohlenstoffionen als optimaler Kompromiss erwiesen. Daher beschränken sich gegenwärtige „Schwerionen“-Therapieeinrichtungen auf  $^{12}\text{C}$ -Ionen. Viel häufiger kommen allerdings die einfacher verfügbaren Protonen zum Einsatz.

Dass die physikalischen und strahlenbiologischen Vorteile der Hadronentherapie gegenüber der konventionellen Photonentherapie zu klinisch besseren Ergebnissen führen, ließ sich bereits für einige Indikationen zeigen, z. B. für seltene Schädelbasistumore und neuroonkologische pädiatrische Tumore. Für andere Tumorarten ist dies noch Gegenstand aktueller klinischer Forschung. Denn zum einen ist die Anzahl der bisher mit Hadronen behandelten Patienten beschränkt und liegt weltweit bei etwa 200 000 (davon 75 % mit Protonen). Zum anderen sind klinische Ergebnisse an verschiedenen Therapieeinrichtungen wegen unterschiedlicher Bestrahlungstechniken und Therapieprotokolle nur schwer miteinander vergleichbar. Daher gibt es Bestrebungen für multizentrische klinische Studien, die bei unterschiedlichen Tumorarten den klinischen Erfolg einer Ionenbestrahlung mit den modernsten Photonenbestrahlungstechniken vergleichen können.

Einrichtungen wie das Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum bieten die Möglichkeit, systematisch und unter denselben klinischen Bedingungen die Wirksamkeit verschiedener Ionensorten wie Protonen und  $^{12}\text{C}$ -Ionen direkt zu vergleichen. Zudem können sie die Übertragung weiterer Ionensorten in den klinischen Einsatz fördern. Dazu gehören Helium oder Sauerstoff, die aufgrund ihrer geringeren lateralen Streuung (Helium im Vergleich zu Protonen) oder erhöhtem linearen Energietransfer (Sauerstoff im Vergleich zu Kohlenstoff) zunehmend als attraktiv gelten.



**Abb. 1** Die Tiefendosis-Profile in Wasser zeigen sehr deutlich, wie gezielt sich die Strahlendosis mit Hadronen, hier Protonen (160 MeV) und Kohlenstoffionen (3600 MeV), im Vergleich zu Photonen (6 MeV) und Elektronen (21 MeV) deponieren lässt.

## Techniken zur Beschleunigung und Bestrahlung

Anlagen für die Ionenstrahltherapie sind deutlich teurer und technologisch anspruchsvoller als die für eine konventionelle Strahlentherapie mit Photonen und Elektronen. Trotzdem haben klinische Protonentherapie-Einrichtungen im vergangenen Jahrzehnt stark zugenommen, da inzwischen Beschleuniger für Protonen im therapeutisch relevanten Bereich von 70 bis 230 MeV kommerziell verfügbar sind. Diese Zentren verfügen meist über ein kompaktes supraleitendes isochrones Zyklotron mit einem Durchmesser von weniger als fünf Meter, das mehrere Bestrahlungsplätze bedienen kann. Seit Kurzem gibt es noch kompaktere supraleitende Synchrozyklotrons, die nur ein bis zwei Meter groß sind und weniger als 50 Tonnen wiegen. Dadurch passt die gesamte Bestrahlungsanlage in einen Raum (**Abb.** auf Seite 35) [4].

Gegenwärtig sind weltweit über 70 Protonenzentren im klinischen Betrieb, etwa dieselbe Anzahl ist in Planung oder im Bau. Einrichtungen für schwerere Ionen sind wesentlich seltener, bedingt durch die höheren Kosten und technischen Anforderungen von einem nicht supraleitenden Synchrotron-Beschleuniger mit etwa 20 Meter Durchmesser und zugehörigem Strahltransport für  $^{12}\text{C}$ -Ionen mit Energien bis etwa 5,4 GeV. Hinzu kommen aufwändigere Dosimetrie und Strahlenbiologie, da durch verschiedene Kernreaktionen komplexe Strahlungsfelder mit zusätzlichen sekundären Ionensorten („gemischte Strahlungsfelder“) im Patienten zu berücksichtigen sind.

Weltweit existieren elf klinische Einrichtungen für  $^{12}\text{C}$ -Ionen Therapie (in Europa und Asien gelegen), weitere sieben sollen hinzukommen. Industrielle Anbieter wollen die Kosten etablierter Beschleunigertechnologien reduzieren,

um die Ionen Therapie weiter zu verbreiten. Alternativ werden neue Konzepte zur Ionenbeschleunigung untersucht, etwa auf Basis von kompakten supraleitenden Zyklotrons und Synchrotrons für schwerere Ionen sowie (in erster Linie für Protonen und ggf. Helium) linearen Beschleunigern mit extrem hohen Feldgradienten. Zudem gibt es Ansätze für Ringbeschleuniger mit „Fixed-Field Alternating Gradient“-Design oder für die Beschleunigung mit hochintensiven, ultrakurzen Laserpulsen [4]. Diese Technologien haben noch nicht den nötigen Reifegrad erreicht. Speziell die Laserbeschleunigung verspricht aber wegen ihrer besonderen Strahleigenschaften interessante Möglichkeiten.

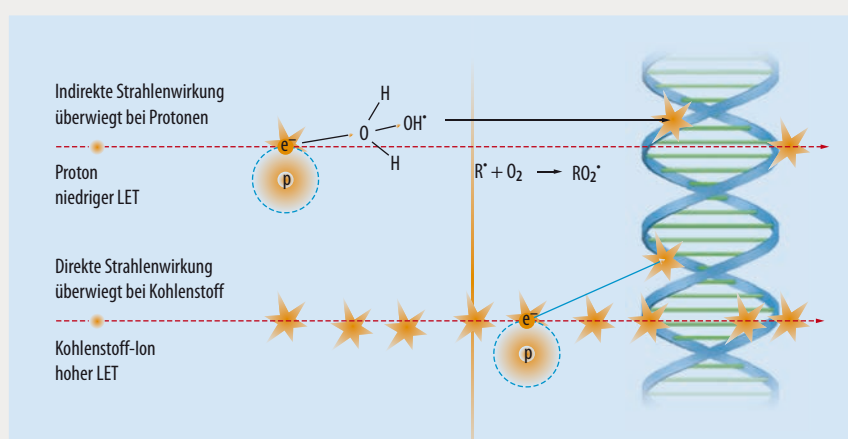
Bei der Ionen Therapie geschieht die Anpassung der gewünschten lateralen wie longitudinalen Dosis an das patientenspezifische Tumervolumen anders als bei der Photonen Therapie. Die ersten experimentellen und kommerziellen Installationen basierten auf „passiven“ Techniken mit einer Kombination aus Streufohlen und festen oder mobilen (z. B. Modulationsrad) Energieabsorbern sowie patientenspezifischen Strahlformungssystemen wie Kollimatoren und Kompensatoren (**Abb. 2a**). Diese bewährten Methoden sind allerdings limitiert in ihrer Dosisanpassung vor und hinter dem Tumor und erlauben es nicht, die Ionenfluenz lokal zu variieren. Zudem verschlechtern Absorber die ursprüngliche physikalische wie biologische Strahlqualität und verursachen Sekundärstrahlung wie Neutronen. Diese führen zu einer unerwünschten Dosisbelastung der Patienten und erfordern zusätzlichen Strahlenschutz für Personal und Elektronik.

Eine „aktive“ Strahlsteuerung über magnetische Dipolfelder kann diese Nachteile überwinden: So lässt sich die Dosis lateral homogenisieren, indem der Strahl in kreisförmigen Mustern mit unterschiedlichen Durchmessern

## Direkte und indirekte Strahlenwirkung

Ionisierende Strahlung kann die DNA in der Tumorzelle direkt schädigen, etwa indem die Ionisation eines Wasserstoffatoms aus einer Brückenbindung zum Bruch eines Strangs in der Doppelhelix der DNA (blau) führt. Das ist die überwiegende Wirkung bei dicht ionisierender Strahlung mit hohem linearem Energietransfer (LET) wie bei Kohlenstoffionen. Diese Doppelstrangbrüche sind für die Zelle schwer zu reparieren. Bei der indirekten Wirkung der ionisierenden Strahlung entstehen im Wasseranteil der Zelle zunächst freie Wasserradikale wie  $\text{OH}^\cdot$ . Diese diffundieren zu den DNA-Strukturen und können sie schädigen. Energieabsorption (Ionisation) und biologische Wirkung (Strangbruch) erfolgen in unterschiedlichen Strukturen. Bei Strahlung mit niedrigem LET (z. B. Protonen) überwiegt der indirekte Anteil.

Entstandene freie Radikale ( $\text{R}^\cdot$ ) und Sekundärprodukte der Wasser-Radiolyse wie Peroxidradikale können in Gegenwart von  $\text{O}_2$  schwer reparabile DNA-Schäden verursachen. Diese Mechanismen sind daher in Zellen, die schlecht mit Sauerstoff versorgt sind, unterdrückt. Das



ist in schnell wachsenden Tumoren oft der Fall. Die indirekte Strahlenwirkung und die damit assoziierte DNA-Schädigung vermindern sich dadurch. Folglich ist die Dosis, die notwendig ist, um schlecht mit Sauerstoff versorgte Zellen zu töten, zwei- bis dreimal so hoch wie die tödliche Dosis bei gut mit Sauerstoff versorgten Zellen. In diesem Zusammenhang spricht man von einem Sauerstoffeffekt.

abgelenkt wird. Alternativ werden die passiven Strahlformungselemente vollständig durch einen auf 4 bis 10 Millimeter Halbwertsbreite fokussierten Strahl ersetzt, der über das jeweilige Tumorprofil geführt wird (**Abb. 2b**). Dieses „Pencil-Beam-Scanning“ (PBS) verbindet das laterale 2D-Abtasten mit der Variation der Strahlenergie (d. h. der Ionenreichweite), entweder aktiv auf Beschleuniger-Ebene oder passiv über Absorber unmittelbar nach dem Beschleuniger. Heutzutage ist diese Methode kombiniert mit Intensitätsmodulation, d. h. Variation der Ionenfluenz für jede Strahlposition im Tumervolumen, aktueller Stand der Technik. Sie erlaubt es, die Dosis nahezu perfekt dreidimensional an das Tumervolumen anzupassen.

### Planung der Dosis

Für eine bestmögliche Bestrahlungsplanung kommen heutzutage fortgeschrittene Algorithmen und leistungsfähige Rechner zum Einsatz. Dabei werden genau vermessene und berechnete dosimetrische Strahleigenschaften wie seitlich integrierte Tiefendosis-Profile in Wasser und Querprofile in Luft und Wasser an die patientenspezifische Anatomie angepasst. Deren radiologische Eigenschaften werden zuvor mittels Röntgen-Computertomographie (CT) ermittelt.

Die CT-Werte beschreiben die Abschwächung von Photonen im menschlichen Gewebe – zu etwa 60 Prozent aus Wasser bestehend – relativ zu Wasser. Diese Werte werden mit 1 bis 3 Prozent Unsicherheit mit „stöchiometrischer Kalibrierung“ in ein nahezu energieunabhängiges Abbremsvermögen der Ionen im Gewebe relativ zu Wasser umgerechnet. So lässt sich die Tiefe des Bragg-Peaks im Patienten-CT aus der bekannten Lage im Wasser bestimmen. Bei schweren Ionen sind zusätzliche Informationen nötig, etwa über die Spektren der Ionenfragmente in Wasser und

die biologischen Eigenschaften von Tumor- und Normalgewebe. Damit lassen sich die unterschiedlichen biologischen Wirksamkeiten der durch Kernreaktionen verursachten gemischten Strahlungsfeldkomponenten berücksichtigen. Im Fall der PBS-Bestrahlung kann der zusätzliche Freiheitsgrad der Intensitätsmodulation (und eventuell sogar einer variablen Fokusbreite) dazu dienen, die Dosis in der Therapieplanung noch besser an den Tumor anzupassen, um das gesunde Gewebe noch mehr zu schonen.

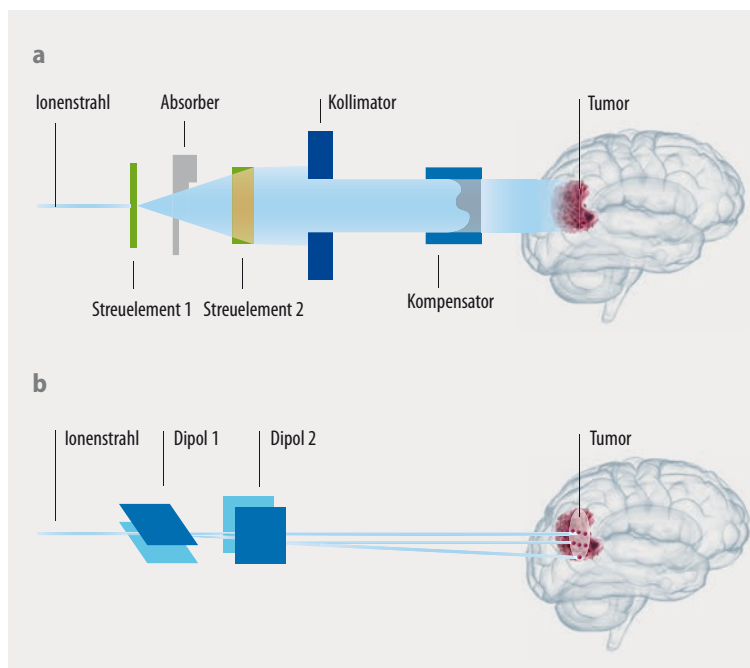
Derzeit sind mehrere kommerzielle Therapieplanungssysteme auf dem Markt, welche die bekannten Ionenwechselwirkungen mit Wasser unterschiedlich genau in diejenigen mit menschlichem Gewebe übertragen. Analytische Dosisberechnungen unterliegen Beschränkungen bei komplexen, heterogenen Geometrien. Daher kommen zunehmend Monte-Carlo-Simulationen des Transports von Strahlung in Materie zum Einsatz. Parallelrechner mit modernen Grafikprozessoren machen diese Berechnungen schnell genug für den klinischen Alltag. Ein Beispiel für die Berechnung der physikalischen und biologischen Dosisverteilungen mit diesen neuen Hard- und Software-Techniken zeigt **Abb. 3** [5]. Mit den laufenden Experimenten lässt sich die physikalische und biologische Datenlage der Rechenmodelle, insbesondere bei schweren Ionen, verbessern.

### Unsicherheit der Reichweite

Die Ionentherapie besitzt eine bessere physikalische Selektivität als die konventionelle Strahlentherapie, ist allerdings auch empfindlicher, wenn sich die aktuelle Behandlungssituation gegenüber der ursprünglichen Bestrahlungsplanung verändert. Insbesondere legt die wohldefinierte Reichweite der Ionen im Gewebe sehr genau die Position des Bragg-Peaks im Tumervolumen fest und damit den Ort der Dosisabgabe. Eine der größten Herausforderungen in der Ionentherapie ist daher die Unsicherheit in der tatsächlichen Reichweite während der Bestrahlung. Sie verhindert es derzeit noch, die dosimetrischen Vorteile im klinischen Alltag voll auszunutzen.

Abweichungen in der Reichweite und damit der Dosis haben systematische und zufällige Ursachen. Zufällige Abweichungen rühren hauptsächlich von Ungenauigkeiten bei der Positionierung des Patienten, anatomischen oder physiologischen Veränderungen und lageabhängigen Bewegungen des Tumors während der über mehrere Tage bzw. Wochen fraktionierten Behandlung her. Hauptgrund für systematische Abweichungen in der Dosisplanung ist die Umrechnung der CT-Werte in eine wasseräquivalente Ionenreichweite und eine mit Unsicherheiten behaftete Beschreibung der Ionenwechselwirkungen mit dem Gewebe, insbesondere wegen der Coulomb-Streuung in komplexer, heterogener Anatomie. Hinzu kommen Unsicherheiten durch eventuelle Metallimplantate oder CT-Artefakte.

Damit der Tumor trotz dieser Unsicherheiten sicher die verschriebene Dosis erhält, wird vorsorglich ein zusätzlicher Bereich um den Tumor von 2 bis 3 Prozent der Ionenreichweite plus weitere 1 bis 2 Millimeter mitbestrahlt. Momentan tendieren die Bestrahlungsstrategien eher dazu, die besser berechenbare, aber weniger tumorkonforme



**Abb. 2** Bei der Ionenstrahl-Applikation lässt sich die Dosis an die Tumorphorm passiv (a) mittels Streuelementen, Absorber, Kollimator und Kompensator oder aktiv (b) über Energievariation und magnetische Strahlablenker (Dipole) anpassen.

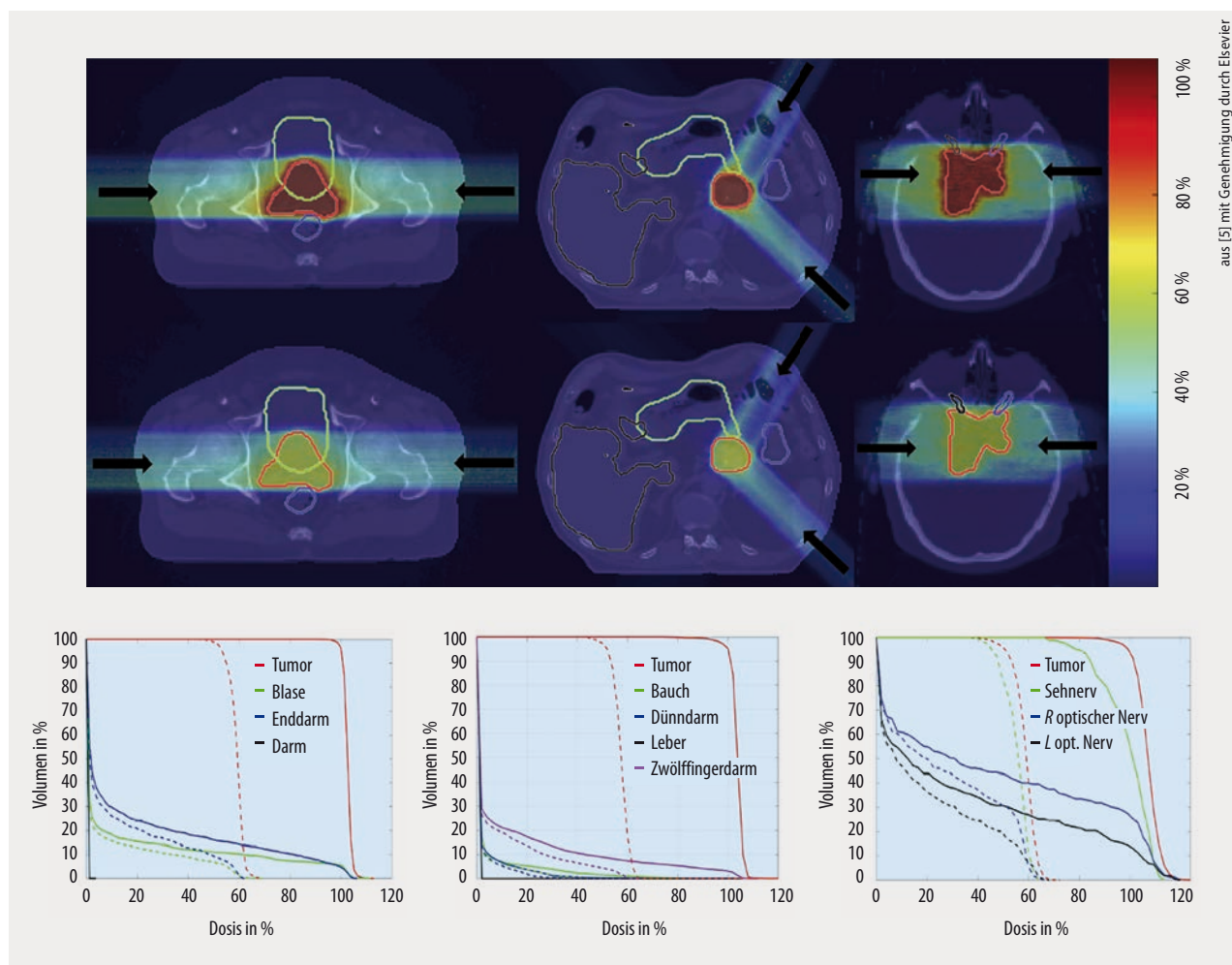
laterale Strahlaufstreuung zu nutzen, als den scharfen Dosisabfall am Ende der Reichweite vor kritische Organe zu platzieren. Ziel ist es, alle Unsicherheiten zu verringern und die Dosisabgabe noch enger an das klinisch definierte Tumorumfassen anzupassen. Voraussetzung dafür sind bildgebende Verfahren, mit denen sich unmittelbar vor der Bestrahlung die Patientenanatomie überprüfen und während der Bestrahlung die Reichweite bestimmen lassen.

Derzeit werden verschiedene volumetrische Röntgenbildgebungslösungen in die Behandlungsräume integriert, um die Patientengeometrie und die Tumorposition direkt am Behandlungsort zu bewerten [6]. Solche Ansätze sind jedoch nach wie vor von der Unsicherheit der Umwandlung der CT-Werte in das Abbremsvermögen (SPR) betroffen. Daher untersuchen mehrere Gruppen die Rolle der Dual-Energie-Computertomographie und der ionenbasierten Transmissionsbildgebung, um das Gewebe direkt vor der Bestrahlung zu charakterisieren. Der erste Ansatz verwendet kommerziell erhältliche Scanner, um den Patienten bei verschiedenen Röntgenspektren zu untersuchen. Dies verhindert Mehrdeutigkeiten von CT-Zahlen mit Dichte und Ordnungszahl und verbessert die Umwandlung in das Ab-

bremsvermögen [6]. Für den zweiten Ansatz, der auf der direkten Messung des Ionen-Abbremsvermögens beruht, gibt es noch kein kommerzielles Gerät. Mehrere Protonen-CT-Prototypen zeigten vielversprechende Ergebnisse mit einer Genauigkeit von einem Prozent für die SPR-Bestimmung bei niedrigerer Dosisbelastung als mit Röntgenstrahlen [7].

### Reichweite *in vivo* bestimmen

Die Bildgebung vor der Bestrahlung kann letztlich nicht sicherstellen, wo im Patienten die Dosis später tatsächlich appliziert wird, da sie keine Information über die Wechselwirkung der Ionen mit dem durchstrahlten Gewebe während der Bestrahlung liefert. Eine direkte Messung des Abbremsens der Ionen im Bragg-Peak im Patienten ist nicht möglich. Daher wurden verschiedene ioneninduzierte Sekundärstrahlungen untersucht, die außerhalb des Patienten eine zumindest indirekte Information über die Reichweite *in vivo* liefern könnten [7]. Am weitesten entwickelt sind Methoden, die mit Positronen-Emissionstomographie (PET) und dem Nachweis der innerhalb von Nanosekunden emittierten (prompten) Gammastrahlung



**Abb. 3** Dosisplanung für die  $^{12}\text{C}$ -Ionen-Bestrahlung eines Prostata- (links), Bauchspeicheldrüsen- (Mitte) und Hirn-Tumors (rechts) in CT-Aufnahmen mittels Monte-Carlo-Rechnung auf GPU. Dargestellt sind die biologische Dosis (oben), die physikalische (Energie-)Dosis (Mitte) und Dosis-Volumen-Histogramme (unten), die beschreiben,

welcher Anteil des Volumens für den Tumor und verschiedene Organe im Bestrahlungsfeld mit welcher Mindestdosis belastet wird (durchgezogen: biologische Dosis, gestrichelt: physikalische Dosis). Die Einstrahlrichtungen sind durch Pfeile markiert.

arbeiten. Diese nutzen die durch Kernreaktionen der Ionen mit dem durchquerten Gewebe verursachte Strahlenemission. Hier entstehen kurzlebige Positronen- ( $\beta^+$ )-Emitter wie  $^{15}\text{O}$  oder  $^{11}\text{C}$  mit Halbwertszeiten von etwa 2 bzw. 20 Minuten sowie angeregte Atomkerne, die sich überwiegend unter Aussendung von prompter Gammastrahlung abregen.

PET ist in der Nuklearmedizin etabliert und beruht darauf, eine  $\beta^+$ -Aktivität im Patienten über die Messung der beiden 511-keV-Photonen zu lokalisieren, die bei der Vernichtung von Positronen mit Elektronen gleichzeitig und in entgegengesetzte Richtungen ausgesandt werden. In der Ionentherapie entstehen die Positronenemitter im Gewebe selbst oder als Projektilfragmente bei Ionen mit einer Ladungszahl  $Z \geq 5$ . Die Aktivierungsspur korreliert somit für verschiedene Ionensorten unterschiedlich mit dem Bragg-Peak. Leichtere,  $\beta^+$ -aktive Projektilfragment-Isotope wie  $^{11}\text{C}$  von  $^{12}\text{C}$  haben eine kürzere Reichweite als die Projektile und akkumulieren daher kurz vor dem Bragg-Peak, erzeugen also ein Aktivitätssignal, das der Dosisverteilung stark ähnelt. Hingegen endet die  $\beta^+$ -Aktivierung des Gewebes wegen der hohen Kernreaktionsschwellen im MeV-Bereich bereits einige Millimeter vor dem Bragg-Peak. Die erzeugte Aktivität bei Protonen ist stärker als bei schwereren Ionen, da für dieselbe Dosis wegen des geringeren LET-Werts mehr Partikel einzustrahlen sind.

Insgesamt liegen die bestrahlungsinduzierten  $\beta^+$ -Aktivitäten um Größenordnungen unter denen, die in der Nuklearmedizin für PET üblich sind. Daher stellen sie besondere Anforderungen an die Detektionseffizienz, vor allem, wenn die üblichen PET-Geräte außerhalb des Bestrahlungsraums stehen. Mit zunehmender Zeitdauer zwischen Bestrahlung und Bildgebung nimmt nämlich nicht nur die Signalstärke wegen der kurzen physikalischen Halbwertszeiten ab. Auch die Dosis-Orts-Korrelation „verwäscht“ aufgrund der Durchblutung und anderer physiologischer Prozesse. Die wenigen veröffentlichten PET-Studien zeigen bei geeigneter Tumorage (z. B. an der Schädelbasis oder im Gehirn) eine Reproduzierbarkeit im Submillimeter-Bereich. Messung und Vorhersage stimmen dann bis

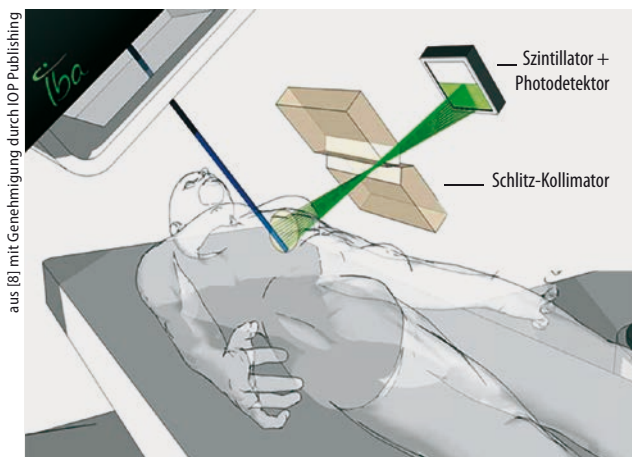
auf wenige Millimeter überein. Bei Abweichungen ist damit eine Nachjustierung der Bestrahlung bei der nächsten Fraktionsdosisapplikation prinzipiell möglich. Meist reicht die Genauigkeit dafür aber noch nicht aus. Daher bemüht man sich derzeit um noch schnellere und effizientere Detektoren für PET-Geräte, die zudem in den Bestrahlungsplatz integriert sind und welche die Abbildung der Dosisabgabe quasi in Echtzeit erlauben würden [7].

Die prompte Gammastrahlung nach der Kernreaktion ist unbeeinflusst von physiologischen Prozessen und eignet sich dazu, die Strahlapplikation in Echtzeit zu messen. Die Gammaenergien liegen allerdings im MeV-Bereich, wofür sich die etablierten Nachweismethoden der Nuklearmedizin nicht eignen. Daher gilt es, neue, spezielle Detektorkonzepte zu entwickeln, die unterschiedliche Informationen wie Ort der Emission, Energie oder Flugzeit der detektierten Photonen oder deren Umwandlung in Sekundärelektronen nutzen. Die Tiefenverteilung der Emissionsorte ist wegen der unmittelbaren Abstrahlung beim Abbremsen für alle Ionensorten ähnlich, sie endet aber kurz vor dem Bragg-Peak aufgrund der Schwellenenergien für Kernreaktionen, die meist niedriger als bei PET liegen. Zudem gibt es einen Strahlungsuntergrund von Sekundärteilchen mit längerer Reichweite, insbesondere von Neutronen.

Bislang kamen erst zwei Prototypen einer Gamma-kamera mit mechanischen Schlitzkollimatoren zur Ortsmessung bei Protonenbestrahlung mit passiver und auch aktiver (PBS)-Strahlapplikation zum Einsatz (Abb. 4). Erste Studien bestätigen, dass sich die Reichweite mit 1D-Ortsmessung zusammen mit der lateralen Strahlage der PBS innerhalb von 2 Millimetern *in vivo* bei Hirntumoren bestimmen lässt. Verbesserte Prototypen sollen diese Zahl weiter reduzieren. Die nächste Systemgeneration soll ortsempfindliche Detektoren mit mehrfachen Schlitzkollimatoren nutzen, zudem sind Systeme mit 3D-Fähigkeit über elektronische Kollimation in Entwicklung. Diese nutzen die Kinematik der Compton-Streuung mittels spezieller Streukörper bzw. Absorber [7].

Photonendetektoren erlauben es, spektroskopische Informationen der charakteristischen prompten Gammastrahlung zu nutzen, um Informationen über die Gewebeszusammensetzung abzuleiten. Diese können die Entfaltungsalgorithmen für die Reichweitenbestimmung ergänzen, wenn vorherige Informationen über die einzelnen Reaktionsquerschnitte vorhanden sind. Weitere aktuelle Konzepte zielen darauf ab, die unterschiedlichen Flugzeiten der prompten Gammastrahlung (ohne Kollimation) mit ultraschnellen Szintillationsdetektoren auszunutzen, um Informationen über die Eindringtiefe der langsameren Ionen im Gewebe abzuleiten. Zudem sind Hybridsysteme denkbar, bei denen sich PET und PG ergänzen und welche die biologische Bildgebung zusätzlich zur Reichweitenüberwachung ermöglichen könnten [7].

Neben diesen kernphysikalischen Techniken ist in den letzten Jahren auch eine schon länger bekannte, alternative Methode aufgegriffen worden: Diese misst die schwache thermoakustische Welle, die durch die Energiedeposition insbesondere im Bragg-Peak entsteht. Unter bestimmten Bedingungen lässt sich aus diesem „ionoakustischen“ Signal



**Abb. 4** Protonenbestrahlung (blau) löst prompte Gammastrahlung (grün) aus. Die räumliche Verteilung und Intensität der kollimierten und mit einem ortsaufauflösenden Szintillator gemessenen Gammastrahlung wird mit Simulationsrechnungen verglichen und daraus die Reichweite der Protonen im Körper ermittelt.

über die Schallgeschwindigkeit und aus der Ionenankunft im Gewebe die Ionenreichweite errechnen [7]. Für diese Methode muss die Dosisdeposition zeitlich und räumlich beschränkt sein, was durch moderne PBS-Strahlapplikation und den Synchrozyklotron-Beschleuniger gegeben ist. Experimente im „Wasserphantom“ und begleitende Simulationen zu den Effekten von Inhomogenitäten lassen eine Genauigkeit von einem Millimeter bei einer Dosis von einigen Gray (J/kg) erwarten, die innerhalb weniger Behandlungstage mit relativ hoher Einzeldosis („Hypofraktionierung“) zu verabreichen ist.

Die geringe Signalstärke bei kleineren Dosen erfordert jedoch eine intensive Weiterentwicklung der Technik zur Signalaufnahme bei Frequenzen von 10 bis 100 kHz. Die Methode erlaubt prinzipiell ein kompaktes, kostengünstiges System, das die in Echtzeit verifizierte Bragg-Peak-Position mit dem Ultraschallbild der Patientenanatomie über ein integriertes MHz-Detektorarray korrelieren könnte – zumindest bei geeigneten Tumorentitäten wie Prostata oder Brust, wo die Unsicherheiten bei der Reichweite wegen der Organbewegung besonders problematisch sind.

## Ausblick

Die Hadronentherapie ermöglicht die hochkonforme Behandlung in der modernen Strahlentherapie. Ihre klinischen Vorteile und ihr optimaler Einsatz, womöglich kombiniert mit anderen Verfahren, gilt es für diverse Indikationen weiter zu untersuchen. Für die Zukunft sind erhebliche technologische Fortschritte zu erwarten, die ein weites Spektrum physikalischer Methoden von der Kernphysik über die Hochenergiephysik bis zur Akustik betreffen. Dazu kommen Monte-Carlo-Simulationen des Ionen transports in Gewebe zusammen mit verbesserter In-Raum-Bildgebung der Patientenanatomie und Detektion sekundärer Produkte der Bestrahlung. All das wird helfen, das Potenzial der Hadronentherapie zum Nutzen des Patienten voll auszuschöpfen.

\*

Wir bedanken uns für die Unterstützung des DFG-geförderten Exzellenzclusters Munich Center for Advanced Photonics (MAP).

## Literatur

- [1] D. E. Citrin, *N. Engl. J. Med.* **377**, 1065 (2017)
- [2] R. R. Wilson, *Radiology* **47**, 487 (1946)
- [3] T. Tessonnier et al., *Phys. Med. Biol.* **62**, 6579 (2017)
- [4] J. M. Schippers et al., *Semin. Radiat. Oncol.* **28**, 150 (2018)
- [5] N. Qin et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **95**, 1535 (2016)
- [6] G. Landry und C. Hua, *Med. Phys.* **45**, e1086 (2018)
- [7] K. Parodi und J. Polf, *Med. Phys.* **45**, e1036 (2018)
- [8] J. Smeets et al., *Phys. Med. Biol.* **57**, 3371 (2012)

## Die Autoren



**Katia Parodi** (FV Strahlen- und Medizinphysik) promovierte 2004 in Dresden und wurde 2009 in Heidelberg habilitiert. Seit 2012 hat sie an der LMU München den Lehrstuhl für Medizinische Physik inne. Für dieses Fachgebiet hat sie im Masterstudiengang Physik ein eigenes Curriculum

eingerrichtet. Ihr Hauptinteresse gilt der Weiterentwicklung der Strahlentherapie, insbesondere der Hadronentherapie.

**Walter Assmann** (FV Strahlen- und Medizinphysik, FV Dünne Schichten) studierte Physik an der LMU München, wo er auch promoviert und habilitiert wurde. Nach Kernphysik, Beschleunigerentwicklung und Materialforschung mit schweren Ionen bearbeitet er seit 2002 Projekte im Bereich der Medizinischen Physik mit dem Fokus auf Strahlentherapie.



**Prof. Dr. Katia Parodi** und **Priv.-Doz. Dr. Walter Assmann**, Fakultät für Physik, LMU München, Am Coulombwall 1, 85748 Garching