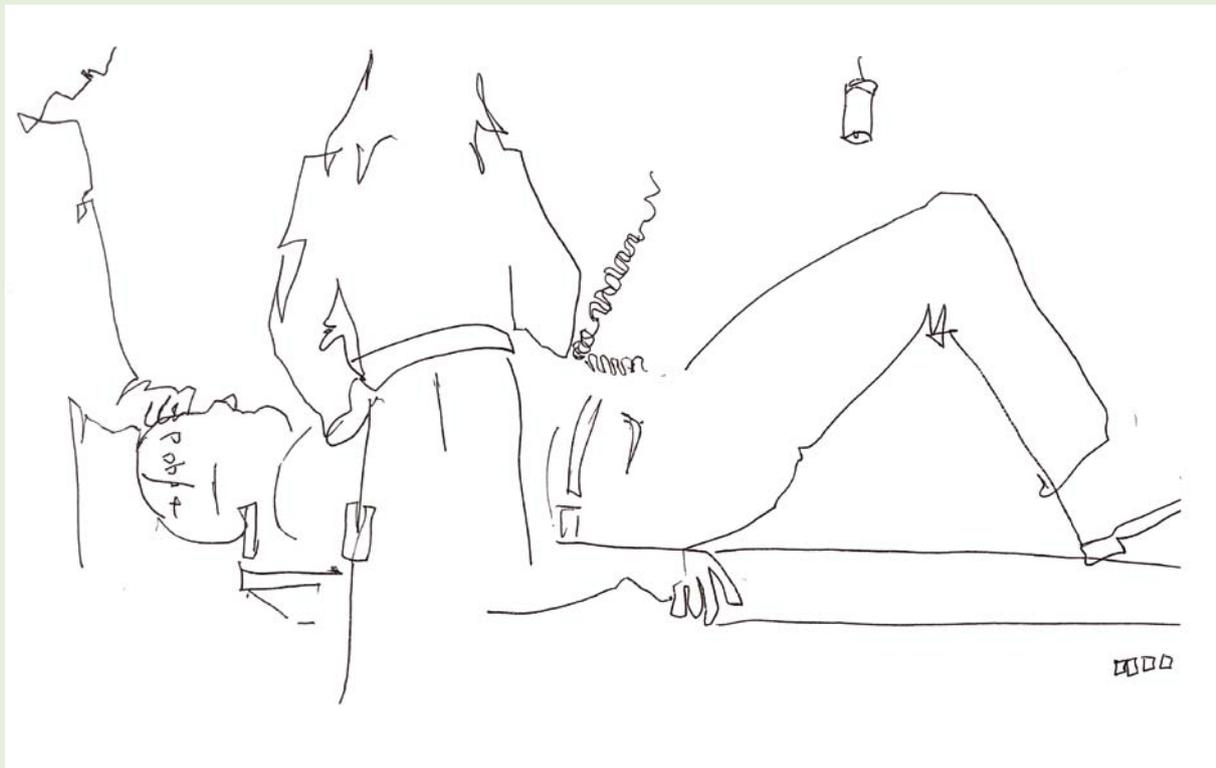


Tumorthherapie mit schweren Ionen

Physikalische und biologische Grundlagen

Technische Realisierung an der GSI

Klinische Ergebnisse



Informationen für Studenten, Ärzte und Patienten

Anmerkung des Autors

Das Thema "Tumorthherapie" mit schweren Ionen überdeckt ein breites wissenschaftliches und technisches Spektrum. Über dieses Thema eine Broschüre zu verfassen, die gleichermaßen für Ärzte, Patienten und interessierte Wissenschaftler eine hilfreiche Lektüre bietet, ist schwierig. Deshalb wurde der Text einmal in verschiedene Kapitel gegliedert, die die einzelnen Therapieschwerpunkte behandeln. Darüber hinaus wurde durch die verschiedenen Schriftarten die Wichtigkeit der einzelnen Textteile markiert. Das Durchblättern der Broschüre mit dem Lesen der Überschriften und der fettgedruckten Textteile sowie das Betrachten der Bilder sollte zunächst einen ersten Eindruck über die Schwerionentherapie vermitteln. Ein tieferes Verständnis sollte sich dann mit dem Lesen des normal gedruckten Textes und der Graphiken ergeben. Schließlich wurden einige Spezialfragen, die nach Vorträgen immer wieder auftraten, in klein gedruckten Texten abgehandelt. Sie sind nur für den Leser gedacht, der an dieser Frage spezielles Interesse hat.

Die vorliegende Broschüre erhebt nicht den Anspruch einer wissenschaftlichen Arbeit. Deshalb wurden keine Literaturreferenzen zu den einzelnen Punkten angegeben. Ausführliche Literaturangaben findet man unter den Quellen, die unter dem Stichwort "Weiterführende Literatur" angegeben sind. Diese Artikel werden vor allem den Lesern empfohlen, die besonderes Interesse an dem Thema haben wie z.B. Studenten und Ärzte.

Schließlich wurde die Broschüre durch Photographien und Photomontage bebildert. Sie zeigen Situationen aus der Therapie und Laborroutinen und sind nicht beschriftet. Desweiteren ist das Heft mit 15 Zeichnungen von Sofia Greff illustriert. Diese

Text (Copyright): Gerhard Kraft
Zeichnungen: Sofia Greff
Layout: Sabine Knorr / Svetlana Ktitareva
Photographien: Gabi Otto / A. Zschau
Grafiken: s. Quellenhinweise

Herausgeber: Gesellschaft für Schwerionenforschung mbH
Planckstraße 1
64291 Darmstadt

Verein zur Förderung der Tumorthherapie mit schweren Ionen e.V.
www.gsi.de/informationen/verein-tuthe/

Druck: Frotscher Druck GmbH
ISBN: 978-3-9811298-4-7
2008

entstanden direkt in der *GSI* und geben in ihrer Lebendigkeit einen guten Eindruck des Geschehens. Die hier vorgestellte Therapie beschreibt die Grundlagen und den Aufbau an der *GSI*, das sogenannte "Pilot-Projekt". Dieses wurde von 1993 - 1997 zusammen mit dem FZ Rossendorf/Dresden sowie der Radiologischen Klinik und dem Deutschem Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ) aufgebaut und in Betrieb genommen.

Allen damaligen und heutigen Mitarbeitern sei an dieser Stelle gedankt.

Zuletzt möchte ich mich bei allen Kritikern schon jetzt entschuldigen wegen der Druckfehler, der eigenartigen Interpunktion und Satzstellung und vieler Oberflächlichkeiten. Es gibt sicher viele und auch andere Wege, das Thema abzuhandeln, sowie es viele verschiedene Arten gibt, Oliven zu essen. Ich möchte sie ermutigen, es besser zu machen.

Gerhard Kraft
1. Dezember 2005

Anmerkungen des Autors zur 2. Auflage

Diese zweite Auflage ist ein fast unveränderter Nachdruck der ersten Auflage. Er konnte durch die Bilder der HIT Montage im Mittelteil ergänzt werden. Einige Druckfehler wurden korrigiert und als Abbildung eine neue Grafik eingefügt sowie der Text im letzten Kapitel aktualisiert. Diese Neuauflage besorgte Frau Dipl.-Math. Svetlana Ktitareva, der ich für ihre Mühe herzlich danke.

Gerhard Kraft
20. Februar 2008

Schwerionentherapie ist eine neue, hochpräzise Form externer Strahlentherapie. Sie ermöglicht für besonders strahlenresistente Tumorformen grössere Heilungschancen als andere Therapien. Schwerionentherapie ist jedoch keine allgemeine Lösung für die Behandlung von allen Tumorarten. Schwerionentherapie hat folgende Unterschiede zur konventionellen Strahlentherapie:

- eine höhere Dosis im Tumor bei einer geringen Belastung des Normalgewebes im Eingangskanal
- eine präzisere Konzentration der Dosis im Zielvolumen mit steileren Randabfällen zum Normalgewebe
- eine höhere biologische Wirksamkeit für Tumoren, die sonst sehr strahlenresistent sind

Diese Eigenschaften erlauben es, strahlenresistente Tumoren auch in der Nähe von empfindlichen Organen mit großem Erfolg zu behandeln.



Am 13. Dezember 1997 wurde an der *Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI)* der erste Tumorpatient mit schweren Ionen bestrahlt. Dies war die erste Tumorthherapie mit Kohlenstoffionen in Europa und die erste intensitätsmodulierte Schwerionentherapie weltweit. Vor dieser Bestrahlung lagen vier Jahre technischen Aufbaus der Therapie-Einheit an der *GSI* und 20 Jahre Grundlagenforschung in Strahlenbiologie und Physik. Außerdem war an dem Schwerionenbeschleuniger SIS in den Jahren 1986 bis 1991 ein Prototyp einer intensitätsmodulierten Rasterbestrahlung aufgebaut und getestet worden.

Die strahlenbiologische Forschung zeigte, dass Kohlenstoff der ideale Strahl zur Behandlung tiefliegender, strahlenresistenter Tumoren ist: Eine niedrige Dosis im Eingangskanal verursacht meist reparable biologische Schäden. Eine hohe Dosis am Strahlende kombiniert mit einer

hohen biologischen Wirksamkeit ermöglicht eine effiziente Inaktivierung strahlenresistenter Tumoren. Die minimale Seitenstreuung ergibt eine Millimeter-Präzision im Ziel. Außerdem konnte mit dem Kohlenstoffstrahl erstmals ein Verfahren zur Strahllokalisierung im Patienten verwirklicht werden: Ionenstrahlen produzieren im Gewebe des Patienten zu einem kleinen Prozentsatz instabile Isotope, die über die Emission von Positronen zerfallen. Mit einer Kamera zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) kann man den Zerfallsort von außen lokalisieren. Damit lässt sich zum ersten Mal bei einer Tumorthherapie der Strahl im Patienten während der Bestrahlung kontrollieren.

Die PET-Bildgebung des Strahls im betroffenen Gewebe war von Anfang an ein hervorragender Sicherheitstest, der es möglich machte, das neue, von der *GSI* entwickelte Verfahren bereits nach kurzer Testphase am Patienten einzusetzen.



Abb.1: Vorbereitung eines Patienten zur Präzisions-Schwerionen-Therapie.

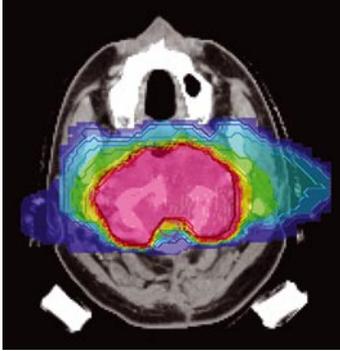


Abb.2: Bestrahlungsplan einer Kohlenstoff-Therapie eines großen Zielgebietes im Schädelbasisbereich. Die Farbskala reicht von rot, entsprechend 100% der Zieldosis, bis zu violett mit 10%.

Bis jetzt wurden an der *GSI* ca. 400 Patienten mit Kohlenstoffionen mit großem Erfolg behandelt. Zunächst wurden nur Patienten mit Tumoren im Kopf- und Halsbereich bestrahlt. Hier ist die Geometrie des Zielvolumens zwar kompliziert, aber der Kopf kann besonders einfach mit einer Maske fixiert werden. Später wurde das Verfahren auf Tumoren längs der Wirbelsäule ausgedehnt. Mit der Bestrahlung von Patienten mit Prostatakrebs wurde 2007 jetzt begonnen.

Derzeit ist es noch nicht möglich, Tumoren im Thorax- und Bauchbereich zu bestrahlen, weil sich die Organe aufgrund der Atmung und des Herzschlags bewegen. Die Bewegung des Zielvolumens zerstört die Homogenität und Genauigkeit der Bestrahlung.

In ersten Experimenten mit einem Lungenphantom wurde der Strahl der Atembewegung nachgeführt und damit eine perfekte Kompensation erreicht. Diese Technik in die klinische Routine zu übertragen wird noch einige Zeit in Anspruch nehmen. Die Bestrahlung bewegter Zielvolumina ist ein Hauptgebiet der klinischen Forschung und Entwicklung in der Biophysik-Abteilung an der *GSI*. Ein anderes, strahlenbiologisches Forschungsgebiet ist die mögliche Ausdehnung der Kohlenstoff-Therapie auf andere, häufigere Tumoren, wie z. B. Gliome oder Lungenkarzinome.

Parallel zu diesen Forschungsarbeiten und dem laufenden Pilotprojekt Therapie lieferte die *GSI* den Beschleuniger und die Strahlführung für eine dedizierte Kohlenstoff-Protonen-Therapie in Heidelberg. Für ein ähnliches Projekt in Pavia (Italien) baut die *GSI* die erste Beschleunigerstufe. Die *GSI* hat an die Firma Siemens Medical Solutions exklusive Patentlizenzen zur Therapie vergeben und einen Vertrag über Wissenstransfer abgeschlossen. Damit und mit dem eigenen Medizingerätepark bietet die Firma Siemens weltweit ein führendes Schwerionentherapie-System an. Interesse dafür gibt es von China bis USA und besonders in Europa, doch ist die nötige Investitionssumme von mehr als 100 Mio € bisher ein Hindernis zur schnellen Verwirklichung vieler Projekte.

Auf den folgenden Seiten werden die physikalischen und strahlenbiologischen Grundlagen, die technische Realisierung und die zukünftigen Entwicklungen abgehandelt. Diese Texte sind als Erstinformation für Ärzte, Patienten und Studenten gedacht. Weiterführende Literatur ist am Ende aufgelistet.



Physikalische Grundlagen

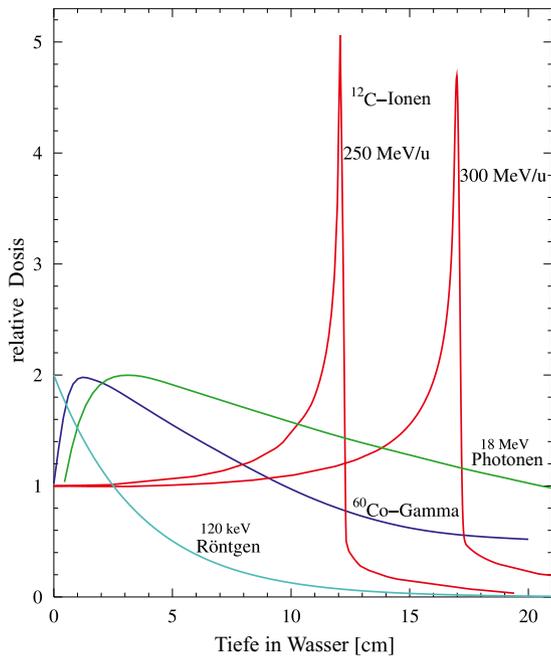


Abb. 3: Tiefendosis-Verteilungen von Photonen und Teilchenstrahlen. Für Photonen fällt die Dosis mit der Tiefe ab. Teilchenstrahlen haben dagegen am Ende der Reichweite ein Dosismaximum, das über den Tumor gelenkt werden kann.

Der größte Vorteil von Ionenstrahlen verglichen mit der konventionell genutzten elektromagnetischen Strahlung (Röntgenstrahlen, Gamma-Strahlung, hochenergetische Photonen) ist das günstigere Tiefendosis-Profil (Abb. 3). Für die dünn ionisierenden Photonen fällt die Dosis nach einem anfänglichen Maximum, das für die Hochenergie-Photonen einige Zentimeter unter der Haut liegt, exponentiell ab. Deshalb ist bei einem tiefliegenden Tumor die Dosis vor dem Tumor größer als im Zielvolumen. Um dennoch eine hohe Tumordosis zu erreichen, ohne das Normalgewebe nachhaltig zu schädigen, benutzt man viele Eingangskanäle, um aus verschiedenen Richtungen auf den Tumor zu „schießen“ (Kreuzfeuer-Technik). Damit wird die unerwünschte, integrale Dosis zwar nicht reduziert, aber über ein größeres Volumen verteilt. In der modernen intensitätsmodulierten Radiotherapie (Intensity Modulated Radio Therapy = IMRT) wird für jeden Kanal, bei 6 bis 10 Kanälen insgesamt, mit einem speziellen Kollimator die äußere Kontur des Strahls und seine Intensität so verändert, dass für das Zielvolumen nach dem Kreuzfeuer eine möglichst zielkonforme Bestrah-

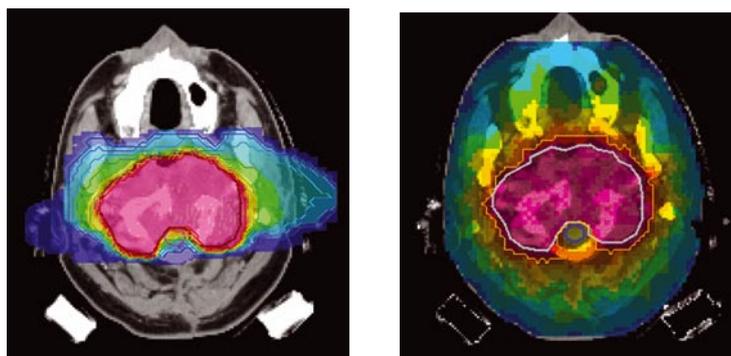


Abb. 4: Vergleich von Kohlenstoffbestrahlung (links) und Photonenbestrahlung (rechts). Bei den Photonen (Intensitätsmodulierte Bestrahlung IMRT) werden 9 Eingangskanäle benutzt, um die hohe Dosis gleichmässig zu verteilen. Für Kohlenstoff ist bei nur zwei Eingangskanälen die Belastung des gesunden Gewebes sehr viel kleiner.

lung mit homogener Dosis erreicht wird. Dieses Verfahren produziert sehr gute Dosis-Verteilungen im Tumor, allerdings auf Kosten einer relativ hohen Dosisbelastung über ein großes Volumen des gesunden Gewebes.

Nur mit Ionenstrahlen kann diese hohe Belastung des gesunden Gewebes dramatisch verringert werden. Ionen haben eine andere physikalische Wechselwirkung als Photonen und deshalb eine bessere Tiefendosis-Verteilung im Gewebe.

Derzeit werden in der Therapie die leichten Wasserstoffionen (Protonen) oder die schwereren Kohlenstoffionen eingesetzt. Sie werden in einer Ionenquelle erzeugt und im Beschleuniger auf hohe Geschwindigkeiten bis zu 50% der Lichtgeschwindigkeit gebracht, um die nötige Eindringtiefe im Patienten zu erreichen. Ein typischer Therapiestrahl besteht aus 1 Mio bis 10 Mio Kohlenstoffionen pro Sekunde oder 100mal so vielen Protonen.

Ionen

Ionen sind positiv geladene Atome, also Atome, denen man ein oder mehrere negative Elektronen entrissen hat. Im täglichen Leben finden wir Ionen z.B. in den Neonröhren, in denen einige Elektronen durch ein Feld beschleunigt werden und in Stößen weitere Elektronen-Ionen-Paare erzeugen. Bei diesem Prozess entsteht UV-Strahlung, die beim Auftreffen auf einen Leuchtstoff Licht produziert.

Aufgrund ihrer Ladung wechselwirken die Ionen mit den Elektronen des Gewebes, das sie durchfliegen. Bei hoher Anfangsgeschwindigkeit ist diese Wechselwirkung klein und die Ionen werden nur wenig gebremst. Damit ist die abgegebene Dosis klein. Mit wachsender Eindringtiefe werden die Ionen langsamer und die lokale Wechselwirkungszeit wird immer größer und damit auch die abgegebene Dosis. Deshalb steigt am Ende der Reichweite der Ionen die Dosis bis zu einem hohem Wert, dem so genannten Bragg-Maximum, steil an, um danach fast auf Null abzufallen, wenn das Ion zur Ruhe kommt. Dies ergibt insgesamt eine für die Therapie äußerst günstige Dosis-Verteilung mit niedriger Dosis am Anfang im gesunden Normalgewebe und großer Dosis am Ende der Teilchenreichweite im Tumervolumen (Abb. 3).



Die überragenden Vorteile dieser Dosis-Verteilung gegenüber konventioneller Bestrahlung wurden schon 1946 von R. Wilson erkannt, als er in Berkeley (USA) am damals neuen Zyklotron die Tiefendosis-Verteilung von Protonen- und Kohlenstoffionen gemessen hatte. Es dauerte 10 Jahre von seiner ersten Publikation über die Vorteile dieser Strahlen für die Tumorthherapie bis zur Anwendung am ersten Patienten. In diesen Jahren wurden am LBL in Berkeley und am MGH in Boston einfache technische Verfahren zur Patientenbestrahlung entwickelt, um den scharfen Primär-Strahl in der Breite und in der Tiefe dem Zielvolumen anzupassen. Mit Streufolien wird der Strahl seitlich aufgeweitet und mit variablen Kammfiltern in der Reichweite moduliert. Dadurch erzielt man eine höhere Dosis im Zielvolumen bei gleicher oder geringerer Belastung des Normalgewebes verglichen mit der konventionellen Therapie, ein damals entscheidender Schritt für eine bessere Therapie tiefliegender Tumoren.

Intensitätsmodulierte Teilchentherapie mit dem Rasterscan-Verfahren

Da Ionen geladene Teilchen sind, können Sie mit Magnetfeldern abgelenkt werden. Deshalb kann man die in der Anfangszeit verwendete, passive Strahlaufweitung durch ein aktives Verfahren mit seitlicher magnetischer Ablenkung und präziser Energievariation ersetzen. Dazu wird das Zielvolumen in Schichten gleicher Teilchenreichweite zerlegt und für jede Schicht die entsprechende Energie vom Synchrotronbeschleuniger eingestellt (Abb. 5). Für jede Schicht wird die zu bestrahlende Fläche mit einem Netz von Bildpunkten (Pixel) belegt. Diese Bildpunkte werden dann mit dem Strahl rasterförmig abgetastet und jeder Punkt mit einer individuellen vorausberechneten Teilchenzahl bestrahlt (Abb. 7).

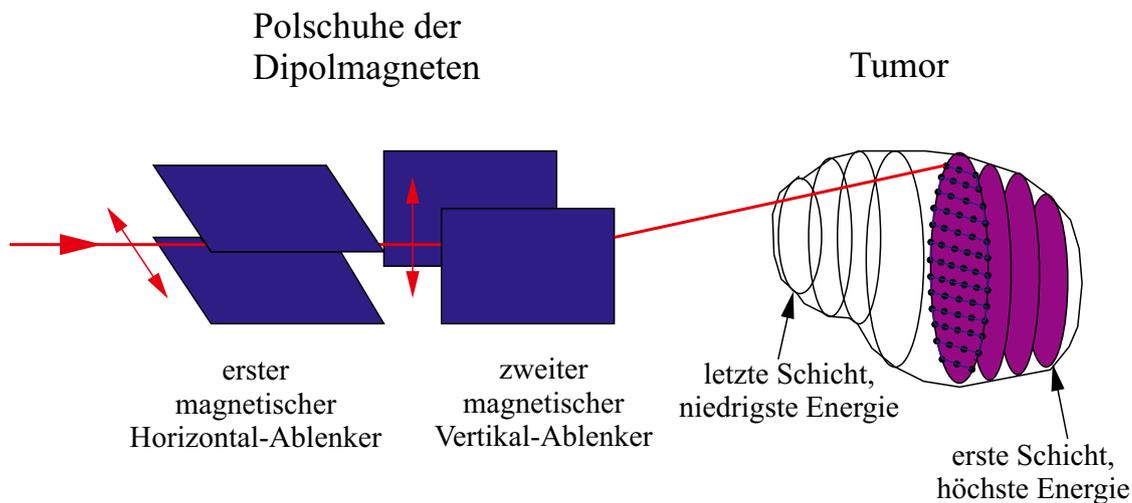


Abb. 5: Prinzip des Rasterscan-Verfahrens. Der feine "Nadelstrahl" von einigen Millimetern Durchmesser wird mit zwei schnellen Magneten senkrecht und waagrecht über jede Scheibe des Tumors geführt.



Abb. 6: Das Raster-Prinzip ist die selbe Technik, die mit Elektronen in Fernsehgeräten benutzt wird. Die Abbildung zeigt die Reproduktion des berühmten Photos von Albert Einstein in dem das Raster-System von der GSI wie ein "Ionen-Fernseher" benutzt wird. Das Bild wurde mit 430 MeV/u Kohlenstoff-Strahl mit 1,7 mm Breite (FWHM) produziert. Es besteht aus 105 x 120 Pixel, gefüllt mit $1.5 \cdot 10^{10}$ Partikel in 80 Spills vom Beschleuniger. Die Originalgröße des Bildes beträgt 15 cm x 18 cm.

Da bei der Bestrahlung der tieferen Schichten die davor liegenden Schichten teilweise bestrahlt werden, muss diese „Vorbestrahlung“ in den mittleren und vorderen Schichten berücksichtigt werden. Das neue Bestrahlungsfeld ist daher nicht homogen. Wenn man zusätzlich die Variation der biologischen Wirksamkeit berücksichtigt, wird eine extrem inhomogene Teilchenbelegung pro Schicht erforderlich, um insgesamt eine homogene Verteilung des biologischen Effektes über den gesamten Tumor zu erreichen.

Das ‚Raster-Verfahren‘ entspricht vom Prinzip her der bekannten Produktion eines Fernsehbildes mit einem Elektronenstrahl in einem Fernsehgerät. Auch dort wird das Bild in Zeilen und Spalten zerlegt und der Strahl über die Bildpunkte (Pixel) einer Zeile gefahren und je nach gewünschter Helligkeit in der Intensität moduliert (Abb. 7).

Durch die Variation der Strahl-Energie lässt sich die bestrahlte Fläche in der Tiefe verschieben und damit ein dreidimensionales Gebilde wie ein Tumolvolumen exakt „ausleuchten“. Selbst kritische Organe, die von einem Tumor ganz oder teilweise eingeschlossen sind, können durch die intensitätsmodulierte Ionentherapie ausgespart oder zumindest mit einer stark reduzierten Dosis belegt werden. Dies ist häufig bei Tumoren um den Hirnstamm im Schädelbasisbereich der Fall. Mit dem Raster-Verfahren lässt sich die Dosis im Hirnstamm weit unter der Toleranzdosis halten.

Wird eine kritische Struktur teilweise oder ganz von einem Tumor umschlossen, ist es sinnvoll, Teilchenbahnen durch die kritische Struktur zu vermeiden und die Dosis von der jeweils gegenüberliegenden Seite zu applizieren. Im Allgemeinen reichen 2 oder 3 Einstrahlrichtungen

aus, um einen optimalen Aussparungseffekt zu erreichen. Die Dosisanteile aus den verschiedenen Richtungen sind dann extrem inhomogen, ergeben aber insgesamt einen homogenen Effekt. Durch diese intensitätsmodulierte Ionentherapie (Intensity Modulated Particle Therapy = IMPT) erhält man eine optimale Übereinstimmung des bestrahlten Volumens mit dem Zielvolumen und eine maximale Schonung kritischer Strukturen auch innerhalb des Zielvolumens.

Ein weiterer wichtiger Parameter ist in vielen Fällen die Steilheit des Dosisabfalls zwischen dem Zielvolumen und einem kritischen Organ. In Abbildung 8 wird für denselben Patienten ein Kohlenstoff-Bestrahlungsplan mit einem Protonen-Bestrahlungsplan verglichen. Die Kohlenstoffionen haben einen 3mal steileren Randabfall. Das gilt für alle Eindringtiefen. Damit können Tumoren auch in kritischer Lage mit hoher Dosis bestrahlt werden und so das Wiederauftreten eines Tumor-Rezidivs am Feldrand verhindert werden.

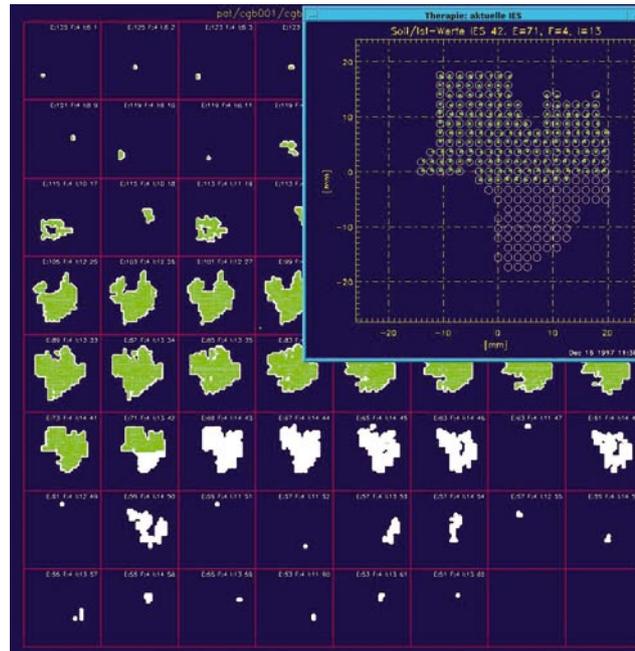


Abb. 7: Tiefenschichten eines Tumors. Das Zielvolumen wurde in ca. 60 Schichten aufgeteilt, die mit einem Netz von mehr als 10000 Bildpunkten (Pixel) überzogen wurden. Rechts oben ist eine Bestrahlungsschicht vergrößert gezeigt: Die Kreise entsprechen den Sollpositionen, die grünen Punkte den gemessenen Positionen des Strahlencentrums. Der Strahl selbst hat einen Durchmesser von ca. 6 mm und überdeckt mindestens 3 Strahlpositionen in jeder Richtung.

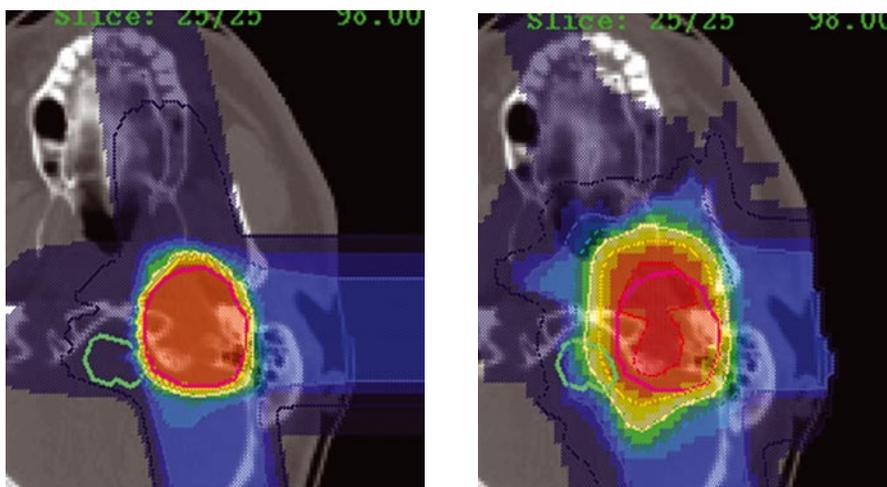


Abb. 8: Vergleich von einem Kohlenstoffplan (links) mit dem einer Protonen-Bestrahlung (rechts). Der Kohlenstoff-Bestrahlungsplan hat einen steileren Randabfall. Damit kann die Dosis näher an den Hirnstamm (grüne Struktur links vom Zielvolumen) gerückt werden. Außerdem wurde der Protonenplan mit passiven Strahlformungsmethoden erstellt, die eine geringere Anpassung an das Zielvolumen ergeben. (s. Abb. 24).

Dosis

In der Strahlentherapie wird die Energie, die in einem Körper deponiert wird, als Dosis bezeichnet. Die Dosis wird in Gray gemessen.

1 Gy = 1 Joule / kg

Die tägliche Dosis einer einzelnen Bestrahlung liegt bei 2-3 Gy, die Gesamtdosis einer Therapie bei 60-70 Gy. Absolut gesehen sind dies sehr kleine Energiemengen. Sie führen im Zielvolumen zu einer sehr kleinen Temperaturerhöhung von einigen tausendstel Grad, liegen also weit unterhalb der Temperaturschwankung im Tageszyklus. Die Wirkung ionisierender Strahlung ist deshalb kein Temperatureffekt. Ionisierende Strahlung greift direkt an den chemischen Bindungen an und führt deshalb zu gravierenden Schäden an biologische wichtigen Molekülen in der Zelle, vor allem an der DNA, die die gesamte genetische Information enthält.

Die hohe Präzision des Kohlenstoffstrahls und die geringe Dosis im Eingangskanal erlauben es, ohne gravierende Nebenwirkungen die effektive Tumordosis zu steigern und eine totale Inaktivierung des Tumorgewebes zu erreichen und so den Patienten zu heilen.

Qualitätssicherung der Strahlapplikation

Um den Strahl sicher im Patienten zu applizieren, ist es wichtig, die Bestrahlungsgeometrie im Patienten genau zu kennen und den Patienten präzise zu lagern (Abb. 9) und zu fixieren.

Bei der Diagnose des Tumors werden die üblichen bildgebenden Verfahren angewandt, wie Computertomographie (CT) oder Kernspin-Resonanztomographie (Magnetic Resonance Imaging = MRI), um die Größe und Lage des Tumors zu bestimmen und das Zielvolumen festzulegen. Aus dem CT kann auch die Dichte der unterschiedlichen Gewebe errechnet werden und bei geeigneter Kalibrierung für die Reichweitenbestimmung der Kohlenstoffionen im Patienten benutzt werden.



Abb. 9: Vorbereitung eines Patienten.

Bei der Bestrahlung selbst ist es wichtig, dass der Strahl exakt das Zielvolumen im Patienten trifft. Eine Bestrahlung mit einer räumlichen Verschiebung von auch nur 1-2 mm würde einen Teil des Normalgewebes zerstören, und – viel schlimmer – einen Teil der Tumorzellen überleben lassen. Dies würde schnell zum Wiederaufwachsen eines neuen Tumors führen (Rezidiv-Bildung).

Um diese Präzision der Bestrahlung zu gewährleisten, werden individuell für jeden Patienten thermoplastische Masken von der Radiologischen Klinik Heidelberg angefertigt (Abb. 10). Diese Masken werden fest mit der Patientenliege verbunden und gestatten eine Genauigkeit der Fixierung mittels Laser- und Röntgenkontrolle von einem Millimeter im Kopfbereich und 2-3 Millimeter im Körperbereich an der Wirbelsäule und im Beckenbereich. Eine äußere Fixierung im Thorax- und Abdomenbereich ist wegen der Atem- und Herzbewegung mit diesen Hilfen nicht sinnvoll. Eine mögliche Behandlung bewegter Tumoren wird später erläutert.

Für alle Patienten ist diese Fixierungs-Maske die **eigentliche körperliche und zum Teil seelische Belastung bei der Schwerionentherapie**. Die Maske umschließt den Kopf eng und gestattet keine Bewegungsfreiheit. Das ist der notwendige Sinn der Maske, das Zielvolumen exakt zu positionieren. Die Enge der Maske und die Unbeweglichkeit und Hilflosigkeit wird von allen Patienten, vor allem bei den ersten Bestrahlungen als **extreme psychische Belastung empfunden**.

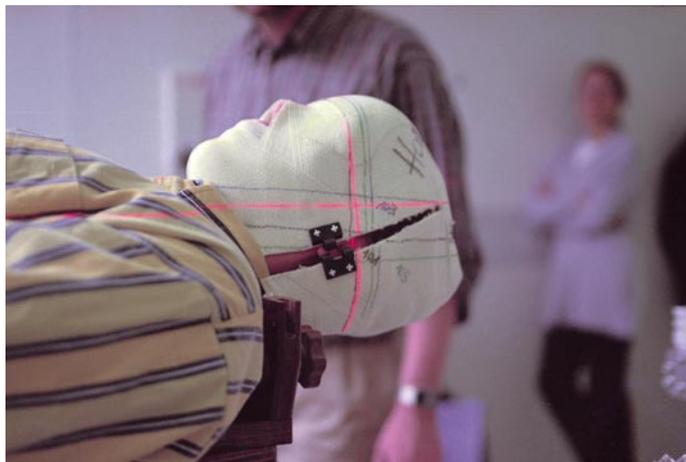


Abb. 10: Fixierung des Kopfes durch eine thermoplastische Maske.

Dieses Gefühl lässt im Laufe der Bestrahlungen nach, aber die Fixierungsprozedur mit einer starren Maske bleibt der unangenehmste Teil bei allen Bestrahlungs-Sitzungen. Die Wirkung des Ionenstrahles selbst spürt der Patient nicht. Bei einigen Patienten kam es zu visuellen Leucht Wahrnehmungen, wenn das Zielvolumen in der Nähe des optischen Apparates lag. Dieser „Phosphen-effekt“ ist auch aus der Weltraumfahrt bekannt, wenn kosmische Strahlung auf die Sehnerven oder die Retina auftrifft. Er ist sehr schwach und nur bei geschlossenen Augen zu sehen. Obwohl die äußere Fixierung eine ausreichende Präzision bieten sollte, wird die Lage des Patienten routine-

mäßig durch Röntgenaufnahmen kontrolliert. Dazu werden mindestens zwei zueinander senkrechte Röntgenaufnahmen des Zielvolumens gefertigt, und an Hand von signifikanten Strukturen wie Knochen und anderen Markern wird die Genauigkeit der Lagerung überprüft.

Bei Abweichungen von mehr als einem Millimeter wird der Patient neu positioniert und neu kontrolliert.

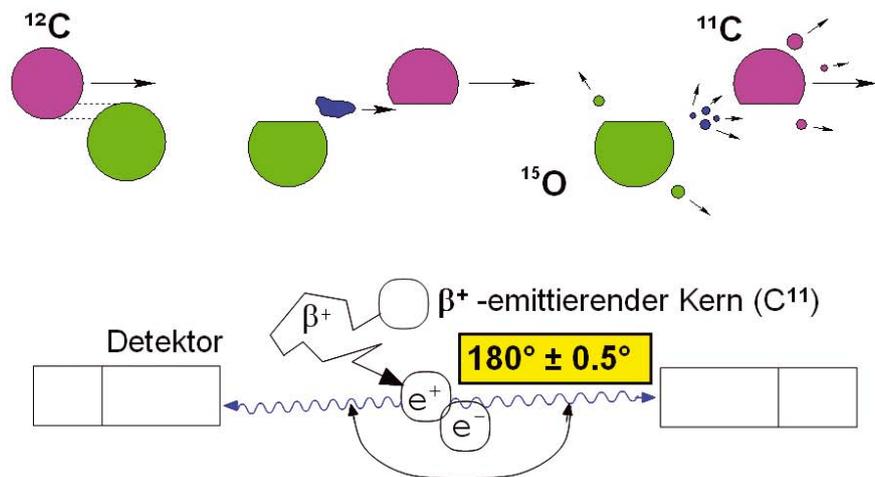


Abb.11: Der Stoss eines Kohlenstoffkerns mit einem Atomkern des Gewebes kann zu einem instabilen Kohlenstoffisotop führen, das ein Positron β^+ aussendet. Die Vernichtung dieses Positrons produziert 2 Gammastrahlen und kann mit zwei Detektoren von außen gemessen werden. Damit kann die Reichweite des ursprünglichen Kohlenstoffstrahls im Patienten sichtbar gemacht werden.

Die Positron-Emissions-Tomographie (PET) Analyse

Neben dieser indirekten Methode der Qualitätssicherung der Bestrahlung bieten Ionenstrahlen zum ersten Mal in der Geschichte der Strahlentherapie die Möglichkeit den Strahl im Patienten zu verfolgen.

Bei der Passage des Kohlenstoffstrahls durch das Gewebe des Patienten wird durch Kernreaktionen ein kleiner Prozentsatz des Primärstrahls in leichtere Fragmente umgewandelt (Abb. 11). Die Fragmente mit kleinerer Ordnungszahl, Elemente zwischen Wasserstoff und Kohlenstoff, haben eine größere Reichweite als der primäre Kohlenstoff-

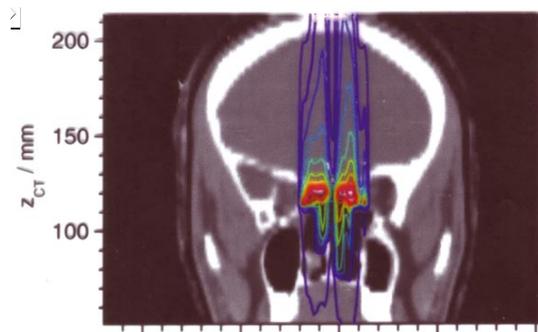


Abb.12: Patient in Bestrahlungsposition vor dem Strahlaustrittsfenster. Die Röntgenanlage ist zur Decke gefahren. Die Köpfe der PET-Kamera sind oberhalb und unterhalb des Patienten positioniert.

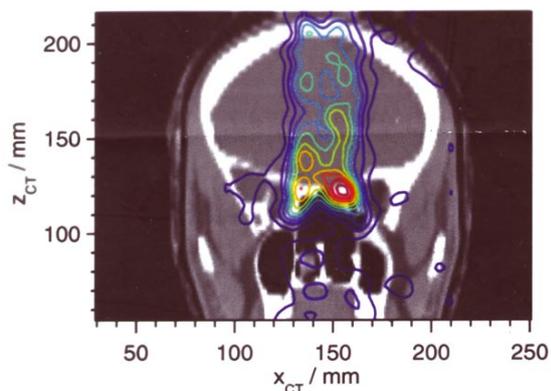
strahl und bilden einen Dosischwanz hinter dem eigentlichen Zielvolumen (s. Abb. 3). Einige der Kernreaktionen führen jedoch nur zu dem Verlust von ein oder zwei Neutronen, also zu den Kohlenstoffisotopen ^{10}C und ^{11}C . Diese Isotope sind instabil und zerfallen mit einer Halbwertszeit von 19 sec bzw. 20 min unter Aussendung eines Positrons und eines Neutrinos, das den Körper verlässt. Die instabilen Kohlenstoffisotope ^{10}C und ^{11}C werden fast an derselben Stelle im Patienten gestoppt wie der primäre stabile Kohlenstoffstrahl und zerfallen dort. Der Zerfall der Positronen kann über den Nachweis der dabei entstehenden Gammaquanten von außen mit einer PET-Kamera lokalisiert werden (Abb. 12). Damit lässt sich die Reichweite des Strahls im Patienten nachweisen und zwar ohne zusätzliche Dosisbelastung des Patienten und mit einer Genauigkeit, die derzeit bei ca. zwei Millimetern liegt.

Die PET-Reichweitenkontrolle, die vom Forschungszentrum Dresden entwickelt wurde, ist sehr wichtig bei Bestrahlungen, bei denen Überreichweiten kritische Organe treffen würden. Die PET-Kontrolle hilft aber auch während der Therapie, Veränderungen im Bestrahlungsfeld zu erkennen. Viele Patienten werden vor der Strahlentherapie operiert. Teile des Gewebes können nach der Operation langsam anschwellen. Operationsbedingte Gewebeshöhlen können sich mit Schleim oder Wasser füllen. Diese Prozesse verändern die Geometrie des Zielvolumens und verringern damit die Präzision der Bestrahlung. Mit der PET-Analyse lässt sich die Veränderung von Tag zu Tag messen. Bei größeren Abweichungen muss mit einem neuen CT die Bestrahlung neu geplant werden.

Geplante Dosis-Verteilung auf ein CT-Bild projiziert:



Aus der Planung berechnete Verteilung der Positronen-Aktivität:



Gemessene Positronen-Aktivität:

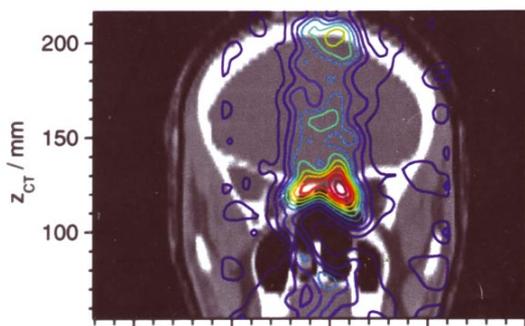


Abb.13: Der Vergleich zeigt, dass keine kritischen Regionen wie der Hirnstamm getroffen wurden.

Bei der GSI wird die PET-Analyse regelmäßig bei jeder Patienten-bestrahlung durchgeführt. Die PET-Analyse macht die Bestrahlung im Patienten sichtbar. Auf Grund der gemessenen PET-Daten können die Bestrahlungsdaten verbessert werden. Darüber hinaus wird durch die PET-Analyse die Frage nach dem Verbleib der Kohlenstoffionen des Primärstrahls beantwortet.

Mit der PET-Analyse wurde gezeigt, wie sich die implantierten Kohlenstoffatome mit dem überall anwesenden Sauerstoff zu CO_2 verbinden. Im üblichen Atmungszyklus wird das CO_2 über die Lunge ausgeschieden. Die biologische Halbwertszeit des Kohlenstoffs ist mit ca. 100 sec erheblich kürzer als die physikalische Halbwertszeit von ca. 20 min. Die Abnahme des gemessenen Signals spiegelt den biologischen Abbauprozess wieder.

Der Abtransport der CO_2 Moleküle hängt vom Durchblutungszustand des Gewebes ab. Stark durchblutetes Gewebe wird schnell von den ^{11}C Atomen geräumt. Schlecht durchblutetes Gewebe hält die implantierten ^{11}C Atome länger auf. Damit lässt sich aus dem zeitlichen Auswaschen der PET-Signale auf den Durchblutungsgrad des Gewebes schließen und Informationen über die Reaktionen des bestrahlten Gewebes gewinnen. Wie aufschlussreich diese Information ist und wie weit sie für die weitere Bestrahlung verwendet werden kann, wird die zukünftige Forschung zeigen.

Bewegte Tumoren: Einfluss der Atmung

Zur Präzisionsbestrahlung nach dem Raster-Verfahren müssen die Patienten Millimetergenau fixiert werden, damit der Strahl genau auf das vorgegebene Zielvolumen trifft. Tumoren im Bauch- und Brust-Raum werden aber auch bei einer äußeren Fixierung des Patienten durch die Atembewegung und den Herzschlag bewegt.

Um bewegte Ziel-Volumina im Thoraxbereich zu bestrahlen, werden in der konventionellen Therapie zwei Techniken benutzt: Die Synchronisation der Bestrahlung mit der Atmung (Gating) und die Mehrfachbestrahlung (Multipainting).

Beim Gating wird der Atemzyklus gemessen und nur wenn die Lungen entleert sind, während der kurzen Phase der Ausatmung bestrahlt. Dies ist etwa 15% - 20% der gesamten Zykluszeit, die dann für die Bestrahlung zur Verfügung stehen. Die restliche Zeit bleibt ungenutzt. Dies verlängert die Bestrahlungszeiten und macht das Gating-Verfahren sehr teuer. Außerdem ist auch die Ausatmungsphase nicht so genau definiert, dass die Präzision einer statischen Bestrahlung erreicht werden könnte.

Eine andere Technik, das mehrfache Bestrahlen des gleichen Volumens verbessert die Homogenität gegenüber einer Einfachbestrahlung. Allerdings hat das Raster-Verfahren eine gewisse unregelmäßige Periodizität aus dem gepulsten Strahl des Synchrotrons. Dies kann mit der Atmung interferieren. So kann selbst bei mehrfacher Wiederholung eine nicht tolerable Dosisinhomogenität bestehen bleiben. Außerdem verliert man bei der Mehrfachbestrahlung die steilen Dosisgradienten am Rand. Die Dosisgradienten sind dann von der Amplitude der Bewegung vorgegeben und können einige Zentimeter betragen. Deshalb muss das Planungsvolumen weit in das Normalgewebe hinein vergrößert werden.

Eine sehr effiziente Möglichkeit, die Präzision und Homogenität der Bestrahlung bei bewegten Zielvolumina zu erhalten, bietet eine schnelle Korrektur mit dem Rasterverfahren.

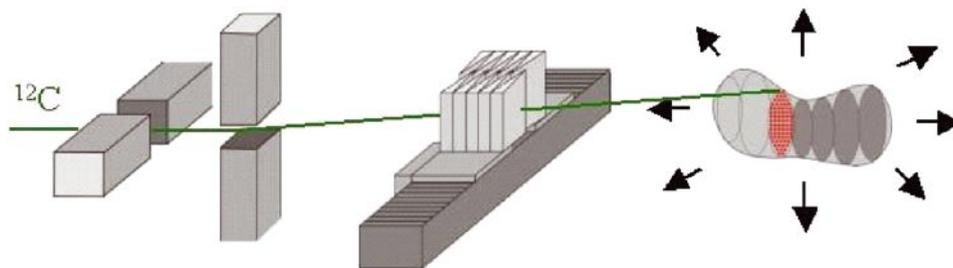


Abb.14: Durch die Atmung werden Tumoren bewegt. Um sie präzise zu bestrahlen, muss der Strahl mit dem Raster-System seitlich nachgefahren und in der Tiefe korrigiert werden. Für die seitliche Korrektur wird der Scanner selbst benutzt. Für die Tiefenkorrektur wird ein Doppelkeilsystem auf einem schnellen Linear-Motor benutzt.



Abb. 15: Links wurde die Dosis-Verteilung in einer nichtbewegten Kugel gemessen. Im mittleren Bild wurde eine Atembewegung simuliert; ohne Korrektur ist die Dosis-Verteilung extrem inhomogen. Mit der Korrektur kann die ursprüngliche Präzision wiederhergestellt werden.



Die Geschwindigkeiten der Organbewegung im Thoraxbereich liegen unter 3 cm/sec mit einer maximalen Amplitude von 2 - 3 cm. Das magnetische Rasterverfahren hat dagegen eine Ablenkungsgeschwindigkeit im Patienten von 10 m/sec, ist also 300mal schneller. Damit kann der Strahl seitlich der Organ-Bewegung in Echtzeit nachgefahren werden. Die Tiefenbewegung, die eine schnelle Korrektur der Energie der Ionen erfordert, kann nicht durch den Beschleuniger erreicht werden. Eine äquivalente Energiekorrektur durch den Beschleuniger ist in der erforderlichen Zeit von einer Millisekunde nicht möglich. Deshalb wurde ein schnelles passives Energie-Korrektur-System konstruiert. Durch einen Doppelkeil aus Plexiglas wird der Tiefenhub im Patienten ausgeglichen. Die Keile sind auf einen Linearmotor montiert und können mit hoher Geschwindigkeit gegeneinander verschoben werden.

Das Keilsystem – gekoppelt mit dem magnetischen Rastersystem – hat in Test-Experimenten gezeigt, dass es die Aufgaben der Bestrahlung bewegter Volumina bewältigen kann (Abb. 15). Bis zum Einsatz am Patienten muss das Bestrahlungssystem durch ein Kontrollsystem ergänzt werden, das die Daten über die Bewegung an das Korrektursystem liefert. Darüber hinaus muss die Bestrahlungs-Planung auf verschiedene Bewegungszustände erweitert werden, von denen dann die richtigen Unterzustände benutzt werden. Diese Ergänzungen bilden z.B. einen Schwerpunkt der technischen Entwicklung an der *GSI* und werden zusammen mit der Radiologie des Universitätsklinikums Heidelberg und der Firma Siemens Medical Solutions durchgeführt.

Biologische Grundlagen

Experimente zur biologischen Wirksamkeit

Schwere Ionen wie Kohlenstoff bieten ein besseres Tiefendosis-Profil als Protonen und auch eine einfachere *in situ* Kontrolle mittels PET. Ein weiterer Vorteil des Kohlenstoffstrahls liegt in seiner höheren biologischen Wirksamkeit am Ende der Teilchenreichweite im Tumor. Im Eingangsbereich dagegen ist die relative biologische Wirksamkeit nur leicht erhöht und führt zusammen mit der niedrigen Dosis zu weniger und besser reparablen Schäden. Ein Ziel der Entwicklung der Schwerionentherapie an der GSI war es, diesen Unterschied in der biologischen Wirksamkeit zwischen Eingangskanal und Tumor zu maximieren.

Zuvor hatte man in Berkeley versucht, die absolute Wirkung im Tumorbereich zu maximieren und größere Nebenwirkungen im Normalgewebe in Kauf genommen. Deshalb wurden zunächst Argonionen verwendet und später Neonstrahlen. Beide hatten eine gute Tumorkontrollrate, aber produzierten zu viele Spätschäden im Normalgewebe. Dieses klinische Verhalten lässt sich am Modellversuch mit Zellen erklären:

Bestrahlt man Zellproben in einem Wassertank als Gewebeäquivalent in verschiedenen Eindringtiefen mit einem Ionenstrahl, so entspricht das gemessene Zellüberleben nicht dem Wert, den man aus Zellexperimenten mit dünn ionisierender Strahlung, z.B. Photonen, kennt (Abb. 16 Mitte, grüne Kurven). Für Kohlenstoffionen findet man experimentell im Eingangsbereich fast die für Photonen berechneten Überlebensrate. Im Bereich

Strahlenqualität und relative biologische Wirksamkeit RBW

Strahlen verschiedener Qualität können bei gleicher Dosis unterschiedliche biologische Wirkung zeigen. Man unterscheidet zwischen dünn ionisierender Strahlung wie Elektronen, Gamma- und Röntgenstrahlen - oft Photonen genannt - und dicht ionisierender Strahlung wie Neutronen, Alphateilchen und schweren Ionen.

Die gleiche Dosis von verschiedenen dünn-ionisierenden Strahlen produziert den gleichen biologischen Effekt. Für schwere Ionen gilt diese Regel nicht. Hier können bei gleicher Dosis abhängig von der Energie und Ordnungszahl der Ionen unterschiedliche biologische Effekte auftreten. Ionen produzieren längs ihrer Bahn eine Spur von Elektronen und Ionisation von sehr hoher lokaler Dosis bis zu einigen Tausend Gray. Zwischen den einzelnen Spuren liegen oft große Bereiche, die nicht von der Strahlung getroffen sind (Abb. 20). Der Schaden in einer solchen Spur im Zellkern ist dann kaum noch reparabel und die biologische Wirkung korreliert nicht mehr mit der makroskopischen Dosis, sondern hängt auch von der 'Qualität' der Strahlung ab. Um diese Unterschiede zu berücksichtigen, wurde die relative biologische Wirksamkeit RBW eingeführt.

Die relative biologische Wirksamkeit ist zunächst ein empirischer Faktor und berechnet sich aus gemessenen Daten als das Verhältnis aus Röntgendosis und Ionendosis, die jeweils nötig sind, um denselben Effekt zu produzieren. Für die Therapie wurde bei der GSI eine Methode entwickelt, um die RBW zu berechnen: das *Local-Effect-Model LEM*.

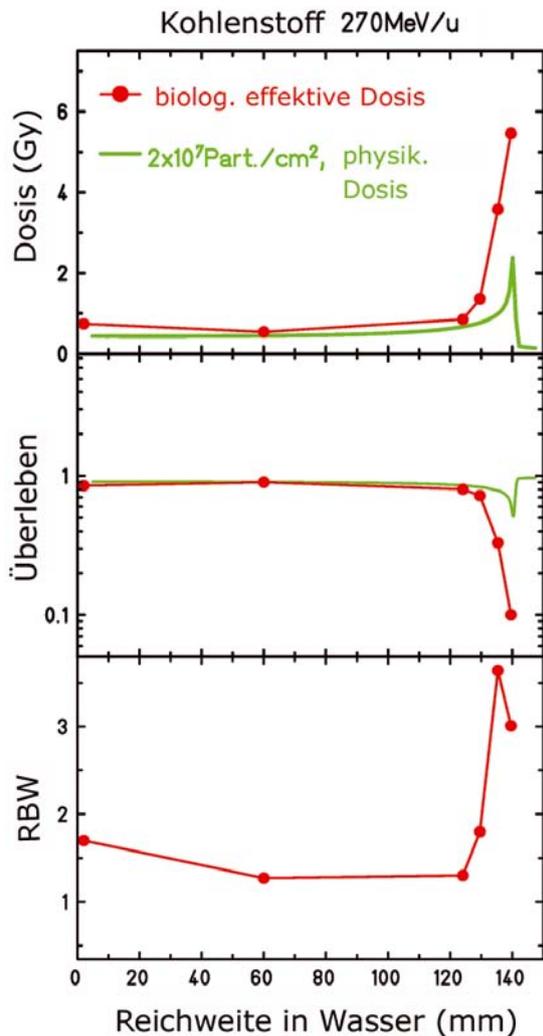


Abb.16: Im oberen Teil der Abbildung wird die physikalische Dosis eines Kohlenstoffstrahls (grüne Kurven) mit der biologisch-effektiven Dosis BED verglichen. Die BED ergibt sich aus der gemessenen Zelinaktivierung als Funktion der Eindringtiefe mit der erwarteten Kurve für dünn ionisierende Teilchen (mittlere Kurven.) Aus diesen Messkurven lässt sich die relative biologische Wirksamkeit RBW errechnen. Durch Multiplikation der physikalischen Dosis mit der RBW ergibt sich dann die biologisch-effektive Tiefendosis-Verteilung.

des Bragg-Maximums ist jedoch die Überlebensrate stark abgesenkt (rote Kurve) und entspricht dann einer etwa 3mal höheren Dosis. Damit ist die relative biologische Effizienz in diesem Fall $RBW = 3$.

In Abb. (16) liegen die RBW-Werte bei ca. 1,5 im Eingangsbereich und erreichen am Ende vor und im Bragg-Maximum Werte bis zu $RBW > 3$.

Ein prinzipiell ähnlicher Verlauf gilt allgemein für alle leichten Ionen. Für Protonen ist der Bereich der erhöhten Wirksamkeit auf die letzten Millimeterbruchteile der Reichweite beschränkt, d.h. den abfallenden Teil des Dosismaximums. In der klinischen Anwendung ist die schwach erhöhte biologische Wirksamkeit der Protonen kaum relevant und wird mit einem globalen Korrekturfaktor von 10% - 15%, also $RBW = 1,1$ bis $1,15$ berücksichtigt. Für die sehr schweren Ionen wie Argon beginnt der Anstieg der RBW sehr früh, noch im gesunden Gewebe des Eingangskanals und führt dort zu den unerwünschten Nebenwirkungen. Für die Kohlenstoffionen findet man einen Anstieg der RBW auf den letzten zwei Zentimetern. Dieser große Bereich lässt sich optimal klinisch ausnutzen, um die Tumorzellen im Zielvolumen sehr effektiv zu inaktivieren.

Der Grund für diese Unterschiede in der biologischen Wirksamkeit liegt in der mikroskopischen Struktur der Teilchenspuren und ihrer Wechselwirkung mit der DNA.

Mikroskopische Erklärung der RBW

Beim Abbremsen der Ionen werden auf die Elektronen des Gewebes Energien übertragen, die klein sind in Bezug auf die Gesamtenergie der Kohlenstoffionen von einigen Millionen Elektronenvolt (MeV), aber groß sind im Vergleich zu der Bindungsenergie der Elektronen von einigen Elektronenvolt. Deshalb verlassen die Elektronen den Atomverband mit erheblicher kinetischer Energie. Diese geben sie durch weitere Ionisationen und Anregungen ab. Die einzelnen Ionisationen können chemische Verbindungen aufbrechen und damit biologisch wichtige Moleküle zerstören. Der wichtigste Angriffspunkt ionisierender Strahlung in der Zelle ist die DNA, die die genetische Information der Zelle und des Organismus enthält. Da die Integrität der DNA entscheidend für das Fortbestehen der Zelle und des gesamten Organismus ist, wird sie durch ein sehr effizientes Reparatursystem geschützt.

DNA Verletzungen geschehen laufend im Gewebe. Basenschäden, Einzel- und die meisten Doppel-Strang-Brüche werden schnell und mit hoher Zuverlässigkeit repariert. Dies gilt auch für die meisten durch Strahlung produzierten Schäden. Erst wenn bei hoher Ionisationsdichte viele Schäden auf der DNA eng beisammen liegen, kann die Reparatur erfolglos werden und die Zelle verliert ihre Teilungsfähigkeit (Klonogener Tod) oder löst sich selbst auf (Apoptotischer Tod). Für dünn ionisierende Strahlung kann die hohe Ionisationsdichte durch die Steigerung der Gesamtdosis erreicht werden.

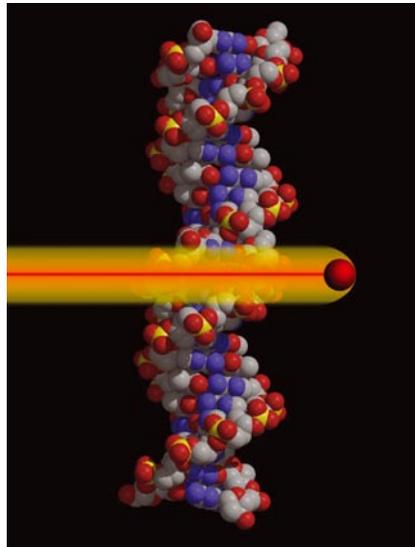


Abb.17: Schematische Darstellung eines DNA-Moleküls mit einem Teilchendurchgang.



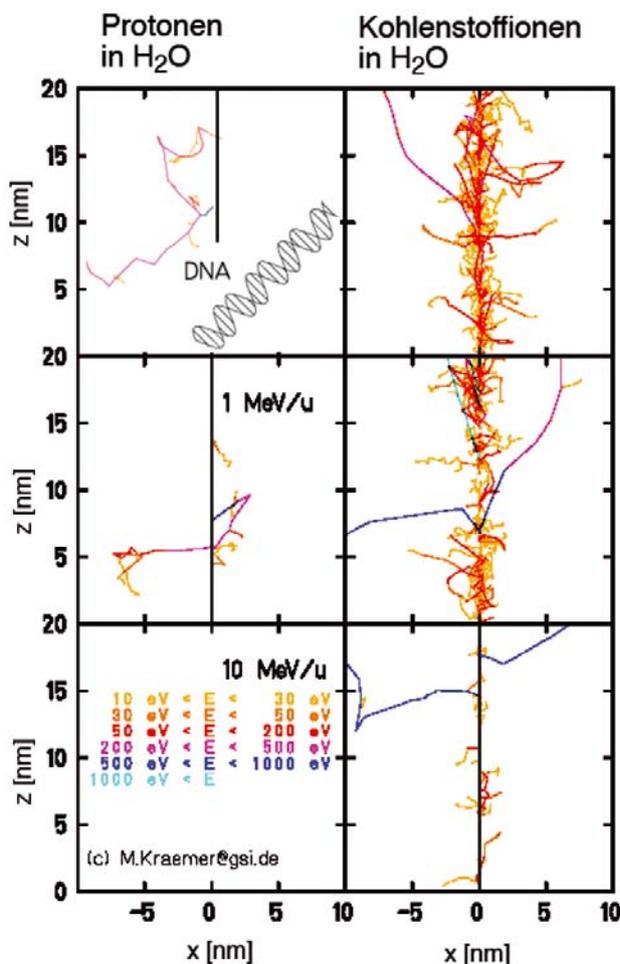


Abb.18: Vergleich von Teilchenspuren von Protonen und Kohlenstoff mit einem (schematischen) DNA-Molekül. Von den primären Teilchen werden Elektronen produziert, die den chemischen und damit biologischen Schaden bewirken. Bei Kohlenstoffspuren sind die Schäden so eng korreliert, dass sie von der Zelle kaum repariert werden können.

Für Kohlenstoffionen dagegen sind die hohen Ionisationsdichten lokal im Zentrum der Spur realisiert, wenn der Energieverlust den Wert von 100keV pro Mikrometer überschreitet. In Abb. 18 werden Protonen- und Kohlenstoffspuren mit einem schematisch dargestellten DNA Molekül verglichen. Für die Protonen ist der Energieverlust klein und die Ionisationsereignisse liegen weit auseinander. Sie führen meist zu reparablen DNA Schäden.

Bei den Kohlenstoffionen dagegen ist die Ionisationsdichte am Ende der Reichweite so hoch, dass eine lokale Vielfachschädigung der DNA wahrscheinlich wird.

Diese komplexen Ionen-Schäden überfordern das Reparatursystem und die Zelle stirbt nach vielen Reparaturversuchen ab. Dies gilt selbst für Zellen mit einer extrem großen Reparaturkapazität, die sonst sehr strahlenresistent sind. Durch die hohe Schadensdichte werden auch diese Reparaturkapazitäten ausgeschaltet und die Überlebenswahrscheinlichkeit wird nach der Bestrahlung stark reduziert. Deshalb zeigen Zellkulturen, die wegen ihrer hohen Reparaturkapazität gegenüber dünn ionisierender Strahlung besonders resistent sind, die höchste Steigerung in der Strahlenempfindlichkeit, d.h. die höchsten RBW-Werte bei Teilchenbestrahlung. Das Verhalten von Zellkulturen lässt sich direkt auf Gewebe und Tumoren übertragen.



In der klinischen Erprobung an der GSI wurden zuerst langsam wachsende und deshalb besonders strahlenresistente Tumoren mit Kohlenstoffionen bestrahlt. Sie zeigten wie erwartet eine schnelle Zurückbildung bei niedrigen physikalischen Dosen, entsprechend einer besonders gesteigerten biologischen Wirksamkeit.

Im Inaktivierungs-Experiment, bei dem mit Röntgenstrahlen die Inaktivierung als Funktion der Dosis D gemessen wird, zeigen strahlenresistente Zellen in der Regel eine schulterförmige Kurve des Zellüberlebens S :

$$S \sim \exp\{-\alpha \cdot D + \beta \cdot D^2\}$$

Bei niedrigen Dosen ist die Strahlenempfindlichkeit klein, da die meisten Schäden repariert werden können. Bei hohen Dosen nimmt die Strahlenempfindlichkeit zu und die Dosiseffekt-Kurve fällt steiler ab. Dieses nicht-lineare Verhalten in Form einer „Schulter“ der Kurve wird mathematisch mit einer linear/quadratischen Funktion in der Dosis $\alpha \cdot D + \beta \cdot D^2$ beschrieben, wobei der Koeffizient α den linearen Anteil beschreibt, also die Anfangssteigung bei kleinen Dosen; der Koeffizient β den quadratischen Anteil, der bei den hohen Dosen überwiegt. Das Verhältnis α/β ist damit ein Maß für die Reparaturfähigkeit.

Zellen oder Gewebe mit hohem Reparaturpotential haben eine große Schulter mit kleinem α/β Quotienten zwischen 1 Gy und 3 Gy. Zellen mit kleiner Reparaturkapazität haben einen hohen α/β Quotienten in der Nähe von 10 Gy.

Für die klinische Anwendung von Kohlenstoffionen sind strahlenresistente Tumoren mit kleinem α/β Verhältnis die besten Kandidaten.

Das sind zum Beispiel Chordome, Chondrosarcome, Meningiome und von den häufigeren Tumoren, das Prostatakarzinom und nichtkleinzellige Lungenkarzinome.

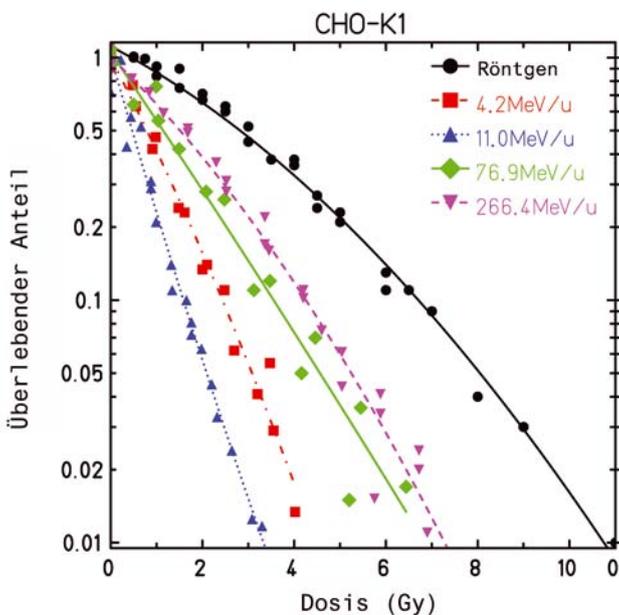


Abb.19: Zellüberleben als Funktion der Dosis von Röntgenstrahlen und Kohlenstoffionen. Für kleinere Strahlenenergien, also am Ende der Reichweite werden die Kurven steiler, und die Effektivität nimmt zu.

Berechnung der relativen biologischen Wirksamkeit RBW

Die RBW ist eine komplexe Funktion vieler Parameter wie Dosis, Teilchen-Energie und Ordnungszahl, sowie auf der biologischen Seite der Reparaturkapazität und der Zellkerngröße des betroffenen Gewebes.

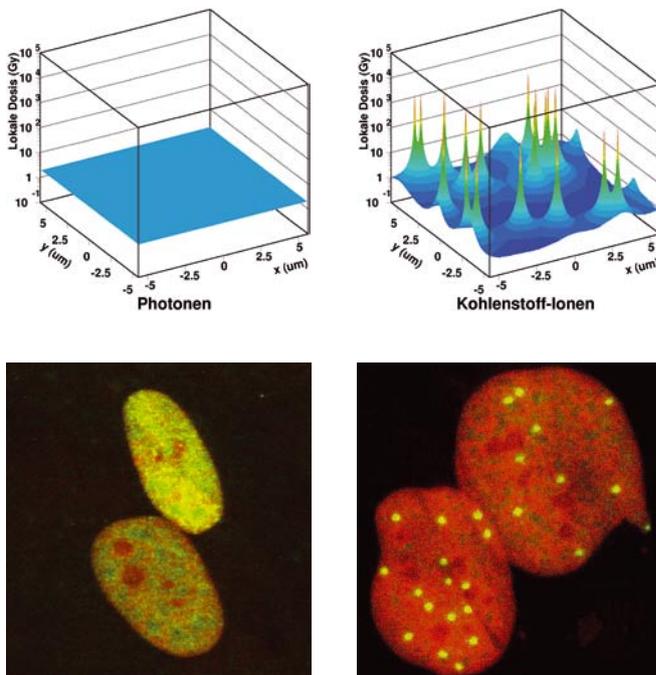


Abb.20: Vergleich der Energiedeposition von Teilchen und Röntgenstrahlen im Maßstab von Mikrometern, also in der Größe des Zellkern. Für Röntgenstrahlen ist die Dosis gleichmässig über den Zellkern verteilt. Bei Teilchen bleibt ein Großteil des Zellkern ungetroffen und die Dosis ist in wenigen, spitzen Nadeln konzentriert. Dies spiegelt sich auch in den DNA-Schäden wieder (untere Reihe): Bei Röntgenstrahlung ist der Schaden (gelb eingefärbt) über den Zellkern verteilt, für Ionen auf den Ort der Teilchendurchgänge konzentriert.

Für eine korrekte Bestrahlungs-Planung müssen diese Abhängigkeiten in die Berechnung der lokalen RBW-Werte berücksichtigt werden. Dies gilt besonders, wenn der Strahl gescannt wird, also sich die Zusammensetzung des Strahlenfeldes und damit auch die RBW von Punkt zu Punkt ändert. Für die Berechnung einer korrekten RBW über das Bestrahlungsfeld wurde an der GSI das *Local-Effect-Model LEM* entwickelt, mit dem die Teilchenwirkung aus messbaren Daten ermittelt werden kann.

Grundlage für die erhöhte RBW ist das unterschiedliche Muster der Energiedeposition der Ionen, verglichen mit dünn ionisierender Strahlung. Betrachtet man die Dosis-Verteilung in der Größenordnung eines Zellkerns, also im Mikrometerbereich, dann ist die von Photonen deponierte Dosis homogen über den Zellkern verteilt, während für die Ionen die Dosis auf die Teilchenspur eines jeden Treffers beschränkt bleibt. Bei niederenergetischen Ionen wird ein großer Teil des Zellkerns nicht mit Dosis belegt. Auch innerhalb einer Teilchenspur ist die Dosis nicht homogen verteilt und fällt von der hohen Dosis im Spurzentrums mit einem $\frac{1}{r^2}$ Gesetz zum Rand hin ab (r = Abstand vom Zentrum).

Dieser Verlauf geht über mehrere Größenordnungen mit einer zentralen Dosis von vielen kilo-Gray (kGy) bis zu Bruchteilen von Gray (Gy) am Rande der Spur.

Das ‚Local-Effect-Model‘

Das Grundprinzip des *Local-Effect-Models* ist es, die nicht homogene Dosis-Verteilung in der Teilchenspür mit der nichtlinearen Photonen-Dosiseffekt-Kurve zu falten und daraus die Teilchenwirkung zu berechnen.

Dazu wird der Zellkern mit einer Teilchendichte belegt, die der makroskopischen Dosis entspricht (Abb. 21). Die physikalischen Parameter, wie Teilchenenergie und Ordnungszahl stecken dann in der radialen Ausdehnung der jeweiligen Teilchenspuren und ihrer Absolutdosis. Für jede Teilchenbelegung ergibt sich entsprechend der radialen Dosis-Verteilung in der Spur eine inhomogene Dosis-Verteilung über dem Zellkern.

Diese inhomogene Dosis-Verteilung wird in kleine Unterbereiche zerlegt, die so klein sind, dass die Dosischwankung in den Untervolumen klein ist gegen den Absolutwert der Dosis. Für jeden dieser kleinen Bezirke wird aus der Photonen-Dosiseffekt-Kurve die Anzahl von letalen Läsionen berechnet und mit der Größe des Bezirks im Vergleich zur Zellkerngröße gewichtet.

Die Summe der Anzahl von Läsionen der Einzelbereiche ergibt eine Gesamtzahl N . Daraus lässt sich unter der Annahme einer Poissonstatistik das Überleben $S = \exp - N$ berechnen. Für viele verschiedene Teilchenbelegungen, d. h. verschiedene Dosen lässt sich dann eine Dosiseffekt-Kurve konstruieren. Aus dieser Dosiseffekt-Kurve wird dann im Vergleich zu der Röntgenkurve der RBW berechnet.

Der wichtigste biologische Parameter bei dieser Berechnung ist die Form der Photonen Dosiseffekt-Kurven (die Schulter), d. h. das α/β Verhältnis. Eine Rechnung nach dem LEM Model ergibt in Übereinstimmung mit den experimentellen Befunden, dass große RBW-Werte mit kleinen α/β Werten korrelieren und umgekehrt.

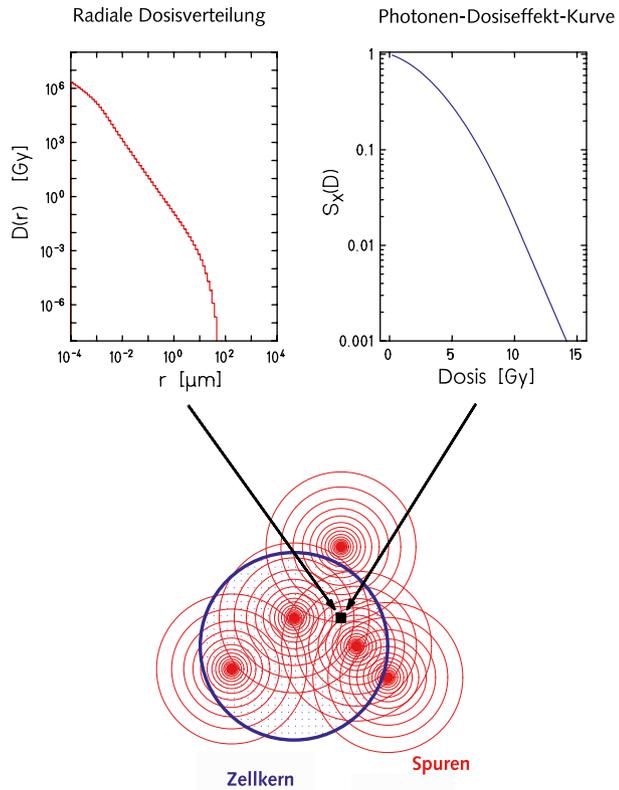


Abb.21: Prinzip des *Local-Effect-Model* (LEM) (s. Text).



Die Gültigkeit des LEM wurde in vielen Zellexperimenten und in Tierexperimenten ebenso bestätigt wie in nicht-biologischen Systemen, wie Thermoluminiszenzdetektoren (TLDs) oder photographischen Filmen, die eine nichtlineare Wirkungskurve gegenüber ionisierender Strahlung haben. LEM bietet generell die Möglichkeit, die Teilchenwirkung zu berechnen, wenn man die Photonenwirkung kennt. Dies lässt sich für eine biologisch optimierte Bestrahlungsplanung ausnutzen. Mit dem *Local-Effect-Model* lässt sich für jede Zusammensetzung eines Strahlungsfeldes punktweise die lokale RBW berechnen und für die Bestrahlungsplanung verwenden. Dabei ergibt sich über das gesamte Bestrahlungsfeld eine große Variation der RBW, je nach der Strahlenresistenz des Tumors oder Gewebes und je nach der lokalen Dosis. LEM enthält jedoch keine Zeitparameter. In einer protrahierten Bestrahlung, in der viele Schäden während der Bestrahlungszeit repariert werden können, wird LEM die biologische Wirkung überschätzen.

Vergleich zur Mikrodosimetrie:

Von älteren Therapeuten, die mit Neutronen arbeiteten, wird oft vorgeschlagen, die RBW für die physikalische Dosis mit einer mikrodosimetrischen Ansprechfunktion zu berechnen. Dieses Verfahren ist prinzipiell nicht unmöglich, aber sehr schwierig. Zunächst sind diese Ansprechfunktionen nicht bekannt. Sie könnten aber prinzipiell für jeden Tumor ermittelt werden. Diese Ansprechfunktionen hängen von der Teilchenenergie und der Ordnungszahl der Ionen ab. Das bedeutet, dass für ein komplexes Teilchenfeld viele Ansprechfunktionen ermittelt werden müssen. Außerdem hängt die Ansprechfunktion von der Dosis ab. Dies heißt, dass der Satz von Ansprechfunktionen um die Zahl der möglichen Dosen erweitert werden müsste. Ohne die prinzipielle Machbarkeit zu diskutieren, ergibt sich bei dem Verfahren der Mikrodosimetrie keine Reduktion der Daten auf eine einfache Abhängigkeit, wie dies bei LEM der Fall ist. Im Gegenteil: für jeden Punkt des Zielvolumens muss für die mikrodosimetrische Methode ein ganzer Satz unterschiedlicher funktionaler Abhängigkeit vorbestimmt werden. Deshalb ist die mikrodosimetrische Bestimmung der RBW für die Planung und Dokumentation der Bestrahlung mit schweren Ionen nicht praktikabel, da sie einen nicht bewältigbaren Aufwand erfordert. Dies wird auch durch die Tatsache unterstützt, dass es bis jetzt nicht gelungen ist, eine einfache Überlebenskurve für *in vitro* Experimente aus mikrodosimetrischen Daten vorher zu berechnen.



Bestrahlungsplanung und die Berücksichtigung der RBW

Die erhöhte relative biologische Wirksamkeit RBW ist der wichtigste Grund schwerere Ionen - wie Kohlenstoff - für die Tumorthherapie zu benutzen. Nur durch die schweren Ionen kann die hohe Reparaturfähigkeit von resistenten Tumorzellen ausgeschaltet werden. Allerdings muss die RBW in die Bestrahlungsplanung richtig integriert werden. Wie zuvor gezeigt hängt die RBW in komplizierter Weise von physikalischen und biologischen Parametern ab und kann nicht mit einem globalen Dosis-Faktor berücksichtigt werden.

Bedingt durch den biologischen Kenntniszuwachs der letzten Jahre und die Verfügbarkeit von größeren und schnelleren Rechnern kann der Mediziner jetzt die komplexen RBW-Werte berechnen und punktweise in der Bestrahlungsplanung berücksichtigen. Dies war bei Beginn der Teilchentherapie in Berkeley noch nicht möglich, deshalb wurden zunächst einfach Näherungen verwendet. Mit der Einführung neuer Therapien wurde die Bestrahlungsplanung bei der Schwerionentherapie schrittweise verbessert. Bei den Protonen-Therapien hat diese Entwicklung nicht stattgefunden.

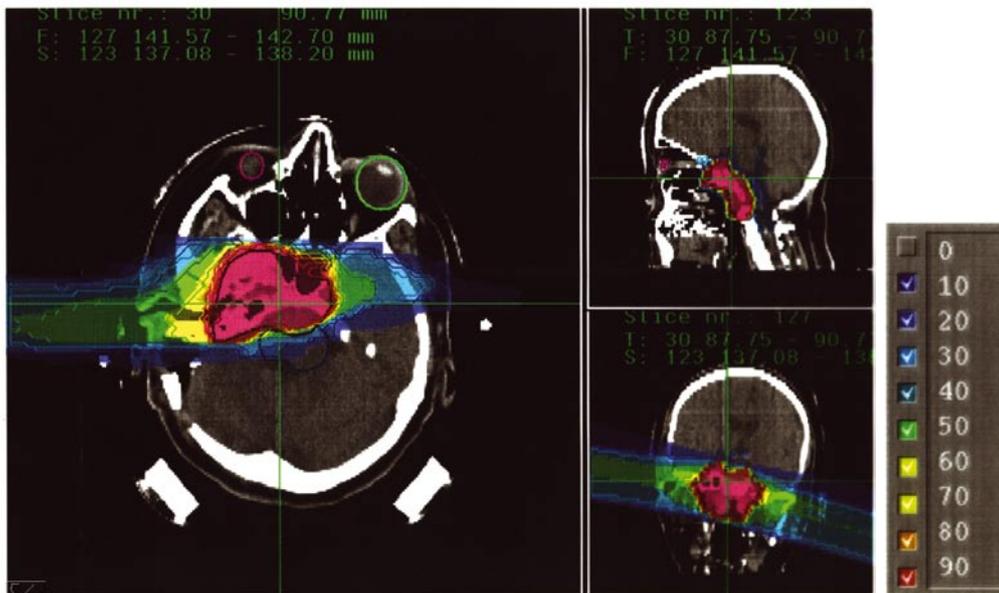


Abb.22: Dreidimensionale Bestrahlungsplanung. Mit Kohlenstoffstrahlen kann die Dosis exakt auf den Tumor konzentriert werden. Das Normalgewebe bleibt weitgehend ausgespart.

Protonen

Für Protonen steigt die RBW nur auf den letzten Millimeter-Bruchteilen der Reichweite an. Dies wurde in Zellexperimenten nach Beginn von klinischen Protonen-Bestrahlungen bestätigt. Für den klinischen Einsatz hatte man zuvor die RBW für ausgedehnte Volumina gemessen und einen Anstieg von 10% - 20% gefunden. Deshalb wird

bis heute in der Bestrahlungsplanung die absorbierte physikalische Dosis mit einer globalen RBW von 1,1 bis 1,2 multipliziert, und die so erhaltene biologisch-effektive Dosis in GyE (Gray equivalent) angegeben. Bei einer tumorkonformen Bestrahlung mit einem Raster-Scan-Verfahren mag diese Näherung zu ungenau sein. Dann wird man eine RBW-Variation zumindest näherungsweise in die Planung implementieren müssen.

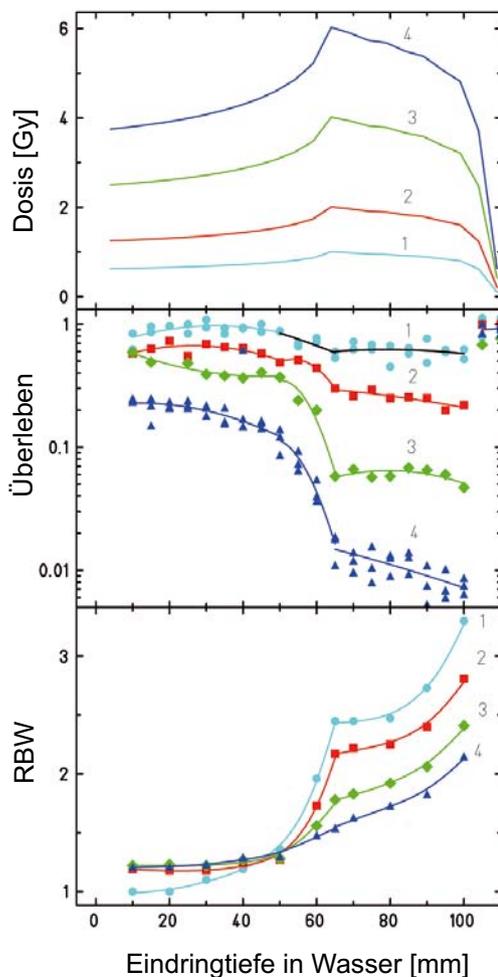
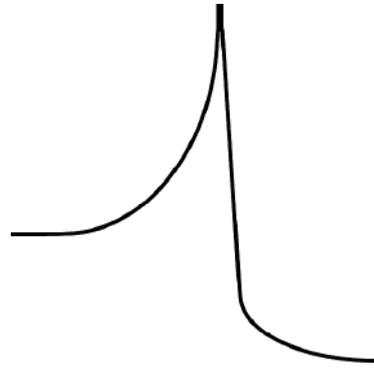


Abb.23: Vergleich der gemessenen RBW-Werte in einem ausgedehnten Volumen als Funktion der Dosis. Ein tumorähnliches Volumen wurde mit verschiedenen Dosen (oberes Bild) so bestrahlt, dass eine homogene Zellabtötung im Tumorbereich erzielt werden soll (mittlere Kurven). Aus dem gemessenen Zellüberleben wurde die relative biologische Wirksamkeit RBW bestimmt (untere Kurven). Die Ergebnisse zeigen, dass die RBW generell mit der Tiefe ansteigt und für kleine Kohlenstoffdosen die RBW am größten ist.

Schwere Ionen

Schwere Ionen wie Kohlenstoff haben eine wesentlich höhere RBW über einen größeren Reichweiten-Bereich. Dies muss in der Planung berücksichtigt werden. Die wichtigsten Abhängigkeiten der RBW von den physikalischen Parametern kann man aus den experimentellen Daten der Abbildung 23 herleiten. Für ein ausgedehntes Tumervolumen nimmt die RBW zum distalen Ende, d. h. zur maximalen Reichweite zu, da dort die Dosisanteile im Wesentlichen von Bragg-Maximum-Ionen geliefert werden. Im Bereich nahe der Oberfläche, dem proximalen Teil des Zielvolumens, ist der Anteil von Plateau-Ionen groß und entsprechend ist die RBW kleiner. Um einen gleichmäßigen biologischen Effekt in der Tiefe zu erreichen, muss man deshalb die physikalische Dosis zum distalen Ende hin absenken. Dies ist in Abb. 23 für alle Dosen gezeigt. Ebenso sieht man aber durch den Vergleich der RBW- und Überlebens-Kurven, dass die RBW in ihrem Absolutwert stark von der Dosis abhängt. Für eine hohe Dosis ist die RBW klein, für eine niedrige Dosis groß.

Verein zur Förderung der Tumorthherapie



Gründungserklärung vom 25. November 1997

Schwerionenstrahlen deponieren eine hohe, biologisch besonders wirksame Dosis mit größtmöglicher Präzision im Tumor. Sie sind das ideale Werkzeug einer Therapie für inoperable strahlenresistente Tumoren bei maximaler Schonung des gesunden Gewebes.

Der Verein wurde zur ideellen und finanziellen Förderung des Forschungsprojektes „Tumorthherapie mit schweren Ionen“ bei der Gesellschaft für Schwerionenforschung mbH Darmstadt (GSI) gegründet mit dem Ziel, eine komplette Strahlentherapie-Einheit zur Behandlung von Tumoren zu entwickeln und der allgemeinen Patientenversorgung zur Verfügung zu stellen.

- Erarbeitung von physikalischen und biologischen Erkenntnissen, die für die Strahlentherapie mit geladenen Teilchen notwendig sind.
- Bau und Betrieb eines Bestrahlungsplatzes mit zugehöriger Strahlführung vom Schwerionensynchrotron-Beschleuniger (SIS).
- Weiterentwicklung tumorkonformer Bestrahlungseinrichtungen.
- Entwicklung und Verbesserung des Raster-Verfahrens der GSI.
- Biophysikalische Messungen.
- Entwurf einer Schwerionen-Therapie-Einheit mit Beschleuniger, geeignet zur Installation an Kliniken.
- Wissenschaftliche Veranstaltungen, Publikationen und Informationen der Fachwelt und Öffentlichkeit zum Thema der Ionentherapie und ihrer Anwendung.
- Förderung von geeigneten wissenschaftlichen Nachwuchs zur Fortführung des Projekts durch Verleihung des Christoph-Schmelzer-Preises.

Der Verein verfolgt ausschließlich und unmittelbar gemeinnütziger Zwecke.

Für weitere Information kontaktieren Sie bitte
Dr Helmut Zeitträger, e-mail: H.Zeittraeger@gsi.de
www.gsi.de/informationen/verein-tuthe/

Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum HIT



Montage der Gantry-Stahlträger durch Mitarbeiter der MT Mechatronic.



Ansicht von Synchrotronraum. Dipolmagneten (rot) links und rechts halten den Strahl in seinem Arbeitszyklus, wenn die Quadrupole (gelb) den Strahl fokussieren.



Patientenraum des Horizontalstrahlplatzes mit dem "Patienten"-Roboter an der Decke.



Kontrollraum von HIT.

Fotos sind mit freundlicher Genehmigung von HIT, Universitätsklinikum Heidelberg zu Verfügung gestellt.
<http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Heidelberger-Ionenstrahlen-Therapie-HIT.1165.0.html>

Verleihung des

Christoph-Schmelzer-Preises

1999 - 2007



- 1999 Dr. Caterina Brusasco, Univ Gesamthochschule Kassel
- Dr. Kathrin Lauckner, TU Dresden
- 2000 Dr. Claudia Fournier, TU Darmstadt
- Dr. Marco Pullia, Université Claude Bernard, Lyon
- 2001 Dr. Akifumi Fukumura, Tohoku University Chiba, Japan
- Dr. Konstanze Gunzert, TU Darmstadt
- 2002 Yvonne Borgiel, TU Darmstadt
- 2003 Dr. Nina Tilly, Karolinska Institute und

- Stockholm University, Schweden
- 2004 Dr. Sven Oliver Grözinger, TU Darmstadt
- 2005 Dr. Katia Parodi, FZ Rossendorf / TU Dresden
- Dr. Sairos Safai, ETH Zürich
- 2006 Carola Gübitz, Technical University Darmstadt
- Cläre Hanna Freiin von Neubeck, University Darmstadt
- 2007 Dr. Katarzyna Psonka, Jagellonian University Krakau
- Dr. Florian Sommerer, Technical University Wien

Der Förderverein vergibt jährlich den Christoph-Schmelzer-Preis, benannt nach dem ersten wissenschaftlichen Direktor der GSI, an junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler für ausgezeichnete Diplom- oder Promotionsarbeiten auf dem Gebiet der Tumorthherapie mit schweren Ionen.

Schließlich ergibt sich aus dem vorigen Kapitel, dass die RBW eine starke Abhängigkeit vom Reparatur-vermögen der bestrahlten Zellen eines Gewebes hat. Allgemein gilt, dass strahlenresistente Zellen mit einem kleinen α/β Verhältnis eine besonders hohe RBW

haben. In einer Bestrahlungsplanung für schwere Ionen sollen diese Abhängigkeiten von der Dosis, der Energie der Teilchen und Ordnungszahl und der Reparatur-Kapazität möglichst genau berücksichtigt werden. Dazu haben die verschiedenen Therapie-Versuche verschiedene Ansätze benutzt.

Die Berkeley Strategie (1975 - 1993)

In der experimentellen Therapie in Berkeley wurde der Strahl mit passiven Elementen wie Blenden, Reichweitenmodulatoren und Kompensatoren dem Zielvolumen möglichst gut angepasst. (Abb. 24). Für die Reichweitenmodulation wurde ein Kammfilter benutzt, d. h. ein sägezahnförmiger Absorber, bei dem die Absorption in den dicksten Teilen einer Reichweite im proximalen Bereich, die Absorption in den dünnsten Teilen einer Reichweite im distalen Bereich des Zielvolumens entsprachen. Durch eine schnelle Bewegung des Kammfilters über die bestrahlte Fläche wird eine Tiefen-Modulation erreicht. Der Übergang von den dicken zu den dünnen Bereichen, d.h. die Form

des Sägezahns, bestimmt die Häufigkeit, mit der die verschiedenen Reichweiten realisiert werden und damit die Form des gewünschten Dosisabfalls zu größeren Eindringtiefen. Mit der Form des mechanischen Kammfilter ist deshalb die RBW-Wichtung in der Tiefe festgelegt. Sie kann weder patientenabhängig, noch fraktionierungsabhängig geändert werden.

Für die in Berkeley benutzten Kammfilter wurden zur Berechnung der RBW-Tiefen-Verteilung und zur Bestimmung der Absoluthöhe der RBW experimentelle Daten aus *in vitro* Experimenten mit menschlichen T1 Zellen benutzt, unabhängig

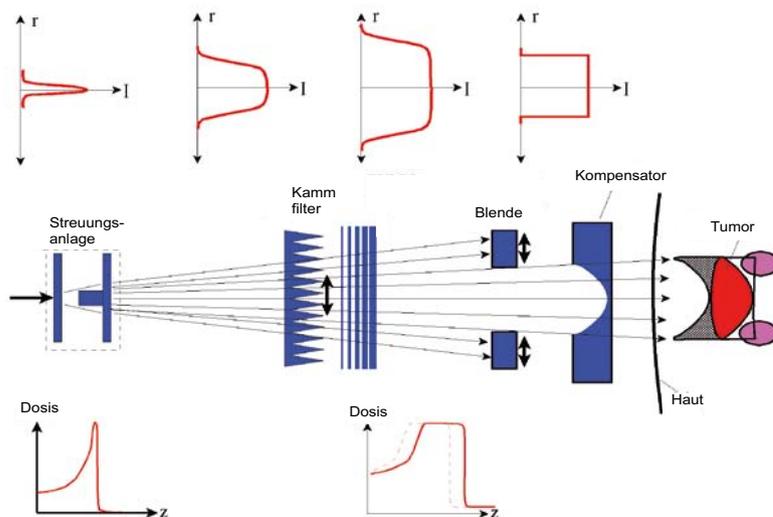


Abb.24: Die passive Strahlaufweitung erfüllt zwei Aufgaben: Seitliche Aufstreuung des Strahls über das Tumorzvolumen und die Modulation in der Tiefe. Die seitliche Aufstreuung (obere Reihe) geschieht mit Streufohlen mit anschließender Ausblendung und ist relativ einfach. Die Tiefenmodulation dagegen ist komplexer, da sie auch eine RBW Anpassung enthalten muss. Sie geschieht durch einen Kammfilter, dessen Form die Tiefendosis-Verteilung festlegt (untere Reihe). Schließlich können mit Kompensatoren kritische Strukturen hinter dem Zielvolumen ausgespart werden.

von der Tumorart und der Bestrahlungsfraktionierung. Die Analyse klinischer Daten ergab in einigen Fällen Abweichungen von den geplanten Werten der Tumorreaktion. Dann wurden die absoluten RBW-Werte korrigiert und die physikalische Dosis dementsprechend verändert. In dieser Anpassung wurde jedoch nicht die Form der Tiefendosis-Verteilung korrigiert. Diese Korrektur – genauso wie die Anpassung des Profils der Tiefendosis-Vertei-

lung an die Strahlenresistenz, d. h. an die Reparaturkapazität des bestrahlten Gewebes – konnte mit den in Berkeley vorhandenen mechanischen Filtersystemen nicht vorgenommen werden, da dies eine große Zahl Patientenspezifischer gefertigter Absorbersysteme bedurft hätte. In Zellexperimenten wurde diese Abweichung der biologisch effektiven Dosis bestimmt und diskutiert.

Die Chiba Strategie (seit 1993)

Der Heavy Ion Medical Accelerator at Chiba, HIMAC, wurde in der Blütezeit der Berkeley Therapie geplant und war auch als Technologie-Transfer von Kalifornien nach Japan konzipiert und deshalb in seinem Konzept und vielen technischen Einzelheiten zunächst mit der Berkeley Anlage identisch. Allerdings hatte man aus historischen Gründen als Beschleuniger ein Doppelring-Synchrotron gebaut – für alle Ionen von Kohlenstoff bis Argon – mit einer Endenergie von 800 MeV/u. Diese Teilchenauswahl

ergab sich aus den Berkeley Erfahrungen. Auch für die Strahlapplikation wurde zunächst ein passives System aufgebaut, das nach und nach durch ein semiaktives System ersetzt wurde, das die seitliche Aufstreuung durch ein magnetisches Wobbler System ersetzte, mit dem der Strahl über eine große Fläche verschmiert wurde. Um die Variation der RBW in die Bestrahlungsplanung zu integrieren, wurde zunächst ein ähnlicher Weg wie in Berkeley eingeschlagen.

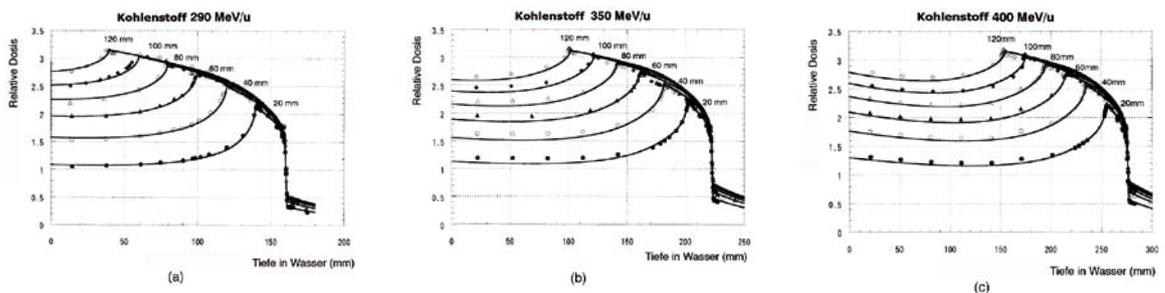


Abb.25: Tiefen-Profil der physikalischen Dosis für verschiedene Kohlenstoff-Energien. Mit menschlichen Zellen aus der Speicheldrüse wird in Chiba der Verlauf der RBW in der Tiefe bestimmt und in jeweils eine Absorberkurve für die verschiedenen Energien umgesetzt. Für jede dieser Energien wurden dann Filter unterschiedlicher Dicke hergestellt. Diese Filter werden für alle Bestrahlungen benutzt, unabhängig von Tumorhistologie und Fraktionierungen.

Mit HSG-Zellen (Human Salivary Gland) wurde die RBW im Zellexperiment vermessen, und für ein ausgedehntes Bragg-Maximum (SOBP = Spread Out Bragg-Maximum) die Dosis entsprechend diesem RBW-Verlauf korrigiert und experimentell verifiziert. Um die RBW-Daten auf die klinische Praxis zu übertragen, benutzte man jedoch nicht diese RBW-Werte aus der Zellbiologie, sondern einen Vergleich mit klinischen Neutronen Daten.

Das Zellexperiment zeigte: In der Mitte des ausgedehnten Bragg-Maximum ist der RBW-Wert von Kohlenstoffionen für HSG-Zellen gleich dem RBW-Wert von Neutronen. Deshalb wurden im Umkehrschluss die RBW-Werte der klinischen Neutronen aus der Erfahrung der Strahlentherapie auf die Kohlenstoff-Therapie übertragen.

So fand man im HSG Experiment mit Kohlenstoff in einem auf 3 cm ausgedehnten Bragg-Maximum in der Mitte einen Wert von $RBW = 1,6$. Derselbe Wert ergab sich auch für Neutronen in einem HSG Experiment bei einem $LET = 80 \text{ keV}/\mu\text{m}$. Für die klinische Anwendung des Kohlenstoffstrahls wurde deshalb im Umkehrschluss der klinische Neutronen $RBW = 3$ auch für die Kohlenstoffionen in der Mitte des Tumorfeldes benutzt.

In einem durch passive Absorber festgelegten Feld hängt die RBW nur von einer Dimension der Tiefe ab und es treten keine seitlichen RBW-Variationen auf. Deshalb ist der in Chiba gewählte Weg eine praktikable Näherung für passive Systeme. Die klinische Erfahrung zeigt eine gute Übereinstimmung mit der Planung und es konnten sehr gute klinische Ergebnisse in Chiba erzielt werden.



Darmstädter Strategie (seit 1997)

Im Gegensatz zu Berkeley und Chiba wurde an der *GSI* eine strikte tumorkonforme Bestrahlung entwickelt, die auf alle passive Strahlformungselemente verzichtet, um die Strahlintensität an jedem Punkt des Bestrahlungsvolumens individuell anpassen zu können. Mit dieser intensitätsmodulierten Partikel-Therapie IMPT ist es zum ersten Mal möglich, auf die komplexe Form eines Zielvolumens in der Dosis-Verteilung, auch individuell in jedem Patientenplan, einzugehen, ohne immer wieder neue patientenspezifische Hardware anfertigen zu müssen.

Auf der strahlenbiologischen Seite kann mit dem Local-Effect-Model (LEM) für jedes Strahlungsfeld die lokale RBW an jedem Punkt berechnet werden. Dazu ist es nötig, nicht nur die geforderte Dosis an diesem Volumenelement zu kennen, sondern auch die Zusammensetzung des Strahlungsfeldes, bezüglich der physikalischen Parameter, d. h. das Energie-Spektrum der primären Kohlenstoffionen und ihrer Fragmente.

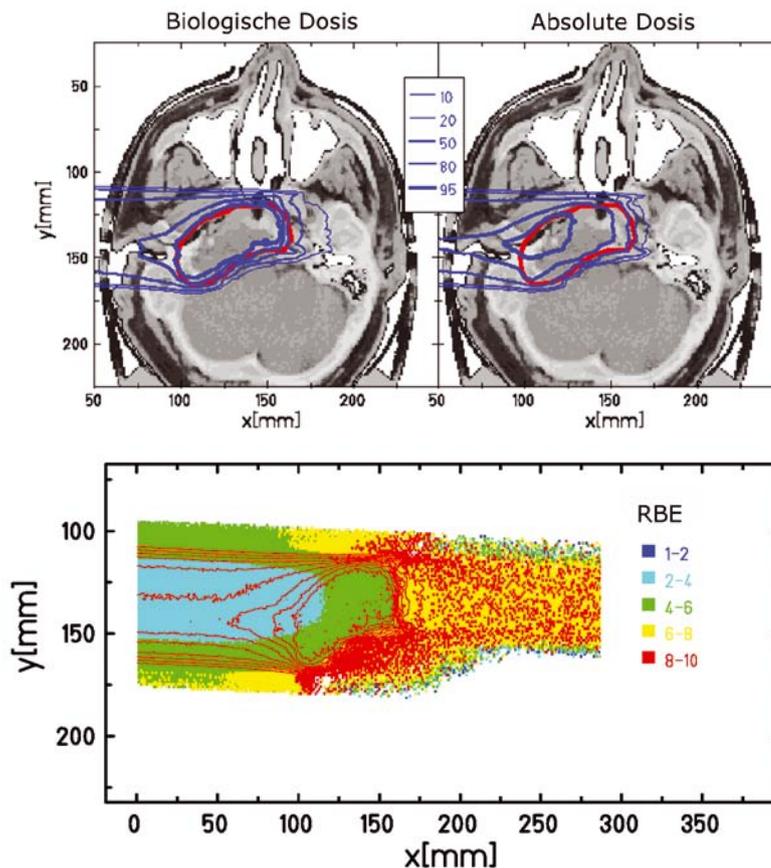


Abb.26: Die biologisch-wirksame Dosis (links oben) ergibt sich aus der physikalischen Dosis (rechts oben), die mit der Verteilung der relativen biologischen Wirksamkeit RBW gewichtet wird.

Physikalische Optimierung

In der Praxis der Bestrahlungsplanung wird zunächst in einer rein physikalischen Planung wie in der konventionellen Therapie im Computer-Tomogramm durch den Arzt das Zielvolumen für jede CT-Schicht festgelegt sowie die Eintrittskanäle, die möglichst wenig kritische Strukturen berühren. Das Zielvolumen wird in die Strahlrichtung gedreht (Beams Eye View) und mit der Planung für die hinterste Schicht begonnen.

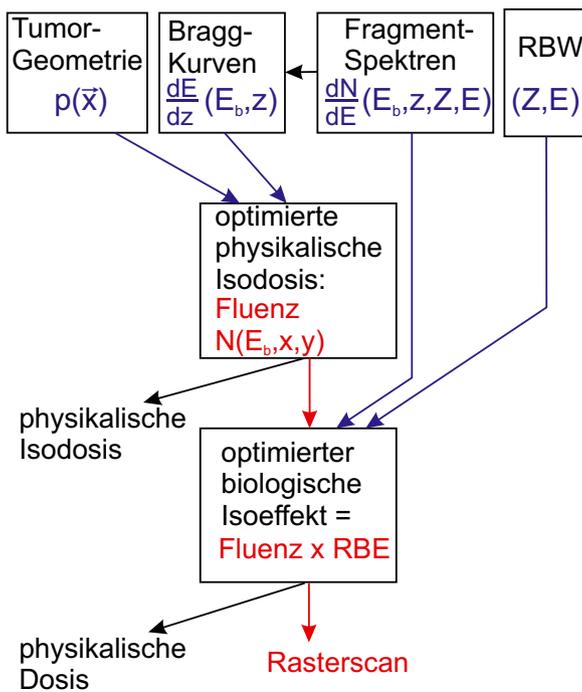


Abb.27: Ablaufschema der Bestrahlungsplanung. In einem ersten, rein physikalischen Schritt wird eine grobe Optimierung der physikalischen Dosis erzielt. Im zweiten Schritt wird die relative biologische Wirksamkeit für jeden Punkt des Zielvolumens berechnet und dann die biologisch-effektive Dosis optimiert. Daraus werden die Steuerdaten für das Rastersystem berechnet.

Diese wird mit Bragg-Maximum-Anteilen so belegt, dass die gewünschte Dosis entsteht. Dann werden die Plateauanteile dieser Ionen, die in der hinteren Schicht stoppen, für die vorderen Schichten berechnet und von der verbleibenden Soll dosis subtrahiert. Anschließend wird von der Restdosis wieder die hinterste Schicht mit Bragg-Maximum-Ionen einer entsprechenden niedrigeren Teilchenreichweite gefüllt und subtrahiert. Mit dem neuen verbleibenden Restvolumen wird nun wieder genauso verfahren, bis das ganze Zielvolumen mit Dosis ausgefüllt ist. Danach bedarf es noch einiger zusätzlicher Optimierungsschritte des Gesamtvolumens, weil auf Grund der Kernfragmentierung ein kleiner Dosisanteil nach vorne streut und die jeweils vorhergehende Schicht betrifft (Abb. 27). Wichtig bei diesem physikalischen Optimierungsverfahren ist aber, dass die Information über die Teilchenverteilung der primären Ionen verschiedener Energien und die zugehörigen Fragmente erhalten bleibt.

Biologische Optimierung

In einem zweiten, aufwendigeren Verfahren wird die biologische Optimierung durchgeführt: Für jeden Volumenanteil (Voxel) wird die aktuelle RBW berechnet. Dazu werden die RBW-Werte für die Kohlenstoffionen der verschiedenen Primärenergien im Feld und deren Fragmente berechnet. Deshalb ist es wichtig, dass in vorherigen Schritten der physikalischen Optimierung nicht nur die Dosisanteile optimiert werden, sondern die Herkunft dieser Anteile, d.h. das komplette Teilchenfeld in jedem Voxel bekannt bleibt.

Nach der Berechnung lokaler RBW-Werte wird die biologisch-effektive Dosis (Biological Effective Dose = BED) punktweise berechnet:

$$BED = RBW \cdot Dosis$$

Diese Verteilung der BED liegt über der ursprünglichen Solldosis-Verteilung. Zunächst ist es auffällig, dass die höchsten RBW-Werte hinter dem eigentlichen Zielvolumen liegen (Abb. 26). Dort werden RBW-Werte bis zu 10 erreicht. Der Grund für diese hohen RBW-Werte liegt darin, dass die RBW dosisabhängig ist und mit abnehmender Dosis zu einem gewebeabhängigem Grenzwert der RBW ansteigt. Auf der distalen Seite jenseits des Zielvolumens ist die Dosis sehr klein und deshalb die RBW besonders groß. Wie man aus der Darstellung der Verteilung der biologisch-effektiven Dosis BED sieht, ergibt die Multiplikation von aktueller Dosis mit den hohen RBW-Werten immer noch kleine BED-Werte und damit kleine Effekt-Wahrscheinlichkeiten und steile Gradienten. Außerdem werden in der Praxis in jeder Bestrahlungsfraktion zumindest zwei Felder zur Bestrahlung eingesetzt, die meist von gegenüberliegenden Pforten appliziert werden. Dann fällt der distale Dosisanteil der einen Einstrahlrichtung in den Eingangskanal der anderen und die hohen RBW-Werte des einen Feldes werden durch die niedrigen des Gegenfeldes teilweise kompensiert.

Wichtig für die Bestrahlungsplanung bleibt die RBW-Verteilung im Zielvolumen und die daraus resultierende Verteilung der biologisch-effektiven Dosis BED. Nach dem ersten Rechenschritt erge-

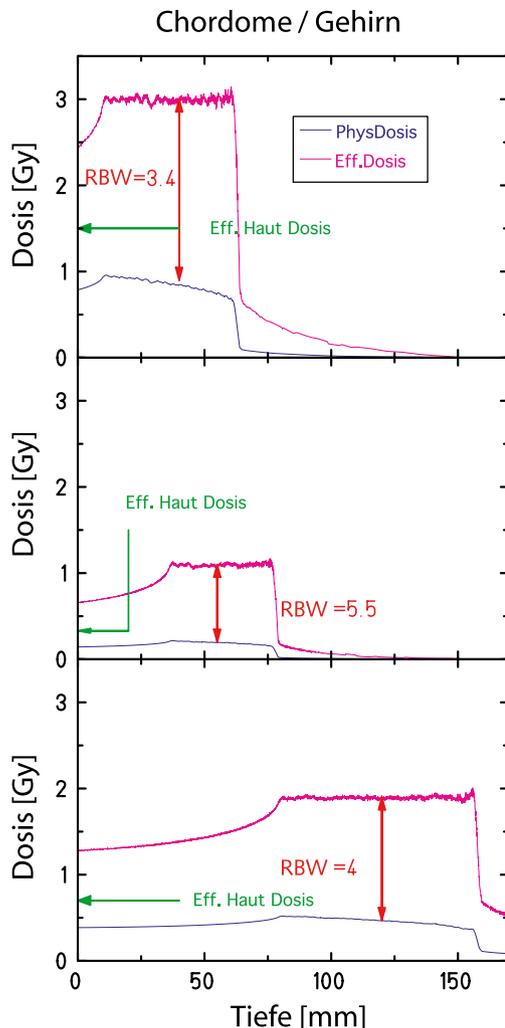


Abb.28: Vergleich der Bestrahlungspläne von drei Patienten mit dem gleichen Tumor, der in verschiedener Tiefe und verschiedener Dosis bestrahlt wurde (Einzelfeldoptimierung). Gezeigt ist die physikalische Dosis und die biologisch-effektive Dosis sowie die RBW in der Mitte des Zielvolumens. Je nach Tiefe und Dosiswert ergibt sich eine unterschiedliche RBW, obwohl es sich um dieselbe Tumorhistologie handelt. Dies zeigt, dass die RBW kein fester Parameter ist, sondern individuell für jeden Fall berechnet werden muss. Ebenso ist die biologisch-effektive Dosis für die Hautoberfläche eingezeichnet (Pfeil). Sie unterscheidet sich deutlich von den Tumorwerten.

ben sich durch die erhöhte RBW größere BED-Werte als die geplante Solldosis. Deshalb wird die Teilchenbelegung solange verringert, und die RBW wieder punktweise neu bestimmt, bis die neue Verteilung der biologisch-effektiven Dosis der vom Arzt gewünschten Solldosis entspricht. In jedem Optimierungsschritt muss die RBW punktweise neu berechnet werden und das Verfahren solange wiederholt werden, bis eine stabile Optimierung erreicht ist. Die Abbildungen 28 zeigen ein optimiertes Einzelfeld mit der Verteilung der absorbierten Dosis, der RBW-Werte und der biologisch-effektiven Dosis. Abb. 29 zeigt für die verschiedenen Bestrahlungspläne, dass die Kohlenstoffionen die beste Verteilung liefern.

In diesen Optimierungsverfahren wird zunächst die Tumordosis maximiert. Auf die gleiche Weise

ist es im Prinzip möglich, die Toleranzgrenze der Risikoorgane in den Optimierungsprozess mit einzubeziehen, indem die dort deponierte physikalische Dosis mit der meist sehr verschiedenen RBW für die Risikoorgane gewichtet und minimiert wird. Im allgemeinen reicht aber die Maximierung der effektiven Dosis im Zielvolumen aus.

Insgesamt kann mit dieser Prozedur eine optimale Verteilung der BED über das ganze von Strahlung betroffene Feld erreicht werden: Maximale Tumordosis und minimale Belastung von Risikostrukturen.

Alle Patienten der GSI wurden mit dieser Bestrahlungsplanung behandelt. Die gute Tumorkontrolle bei minimalen Nebenwirkungen rechtfertigt das aufwendige Verfahren.

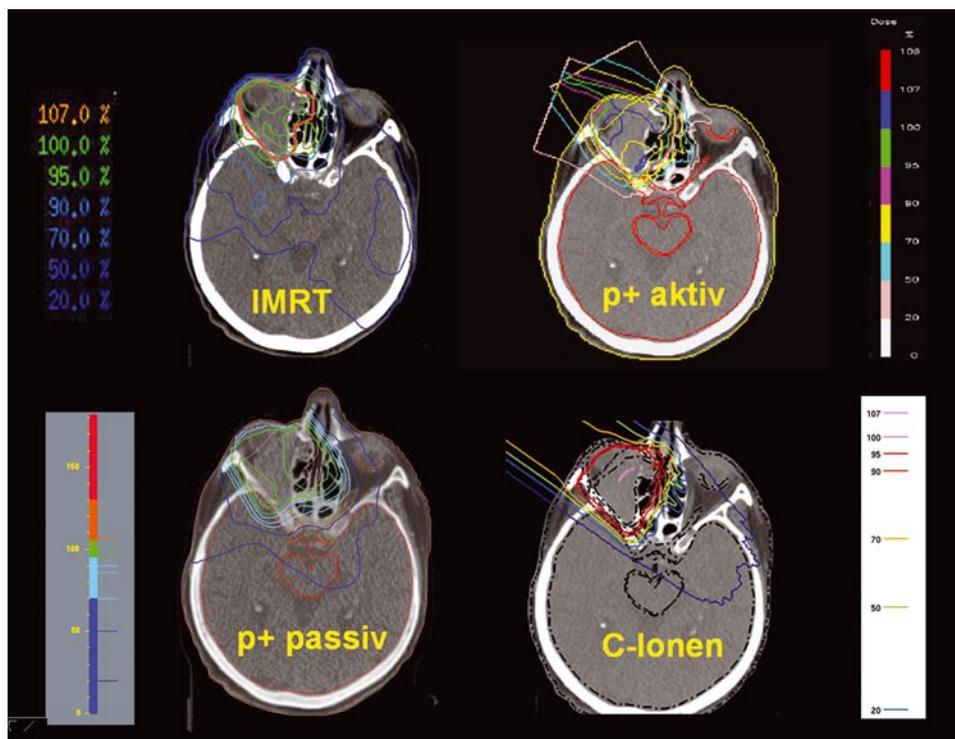


Abb.29: Vergleich der Dosis-Verteilung für die Bestrahlung eines Karzinoms im vorderen Kopfbereich. Links oben: IMRT-Planung mit hochenergetischen Photonen. Links unten: Passive Protonen-Applikation. Rechts oben: Aktive Applikation von Protonen. Rechts unten: Kohlenstoff mit aktiver Applikation gibt die beste Dosis-Verteilung. Diese Berechnung wurde von Dr. M. Kreggli (Pavia) zur Verfügung gestellt.

Bestrahlungsdokumentation

Eine Schwierigkeit aus der inhomogenen Verteilung der physikalischen Dosis ergibt sich in der ärztlichen Verschreibung der Dosis und in der Dokumentation der Bestrahlung.

In der konventionellen Therapie geht man davon aus, dass die Dosis eindeutig mit dem biologischen Effekt korreliert ist. Deshalb ist eine ärztliche Verschreibung einer bestimmten Dosis und die Dokumentation der in der Therapie verabreichten Dosis ausreichend und eindeutig. In der Protonen- und der früheren Neutronen-Therapie wurde der Zuwachs an biologischer Effektivität als konstant über das ganze bestrahlte Volumen angenommen und die absorbierte physikalische Dosis mit einem festen RBW-Wert multipliziert, für Protonen $RBW \approx 1,15$ bzw. für Neutronen $RBW \approx 3$. In der Schwerionentherapie ist es nicht möglich, diese einfache Näherung zu benutzen: Die RBW ist nicht konstant über das Zielvolumen, da sie von Teilchenverteilung und Dosis abhängt. Außerdem ergeben sich für den gleichen Tumor bei verschiedenen Patienten verschiedene RBW-Werte, wenn die Größe und Tiefenlage des Tumors verschieden ist oder wenn ein anderes Fraktionierungsschema angewandt wird.

Dies ist eine ganz wichtige Tatsache: Der Arzt kann aus der klinischen Erfahrung prinzipiell nicht über den absoluten Wert der RBW eines bestimmten Patienten entscheiden. Wenn er einen neuen Tumor derselben Histologie in einem anderen Patienten mit einer anderen Tumorgröße oder -lage vergleicht, kann er nicht die alten RBW-Werte übertragen. Dagegen kann der Arzt sehr wohl aus den Ansprechverhalten eines Tumors die Strahlenresistenz bestimmen, in Form von α/β Verhältnissen, die dann auf neue RBW-Werte für die nächste Bestrahlung übertragen werden können. Für die Dokumentation der Bestrahlung in der Praxis bedeutet dies, dass zuerst der Zielwert der biologisch effektiven Dosis dokumentiert wird. Zusätzlich sollte die Verteilung der physikalischen Dosis über das Zielvolumen zusammen mit der angenommenen Strahlenempfindlichkeit in Form des α/β Verhältnis für dünn-ionisierende Strahlung dokumentiert werden. Aus diesen Daten kann dann jederzeit die Bestrahlung rekonstruiert werden.



Technischer Aufbau der Therapie an der GSI

1993 wurde mit der Installation der Tumorthherapie an der GSI begonnen. Dies war zuerst der Aufbau eines abgeschirmten Patienten-Bestrahlungsraumes (Medical Cave) und der Aufbau der zugehörigen Strahlführung inklusive Raster-scan-System und der zugehörigen Monitorsysteme. Um die Qualität der Patientenbestrahlungen zu gewährleisten, musste ein neuartiges Qualitätssicherungs-System konzipiert, entwickelt und getestet werden. Außerdem musste das gesamte Beschleuniger Kontrollsystem der neuen Aufgabe angepasst werden. Während bei Physik-Experimenten der Strahl meist per Hand eingestellt wurde und dann der Beschleuniger über lange Zeit (Tage oder Wochen) unverändert mit dieser Einstellung den Strahl am Experiment ablieferte, verlangte die Therapie eine völlig andere Strategie: Energie-Umstellungen im Sekundentakt von

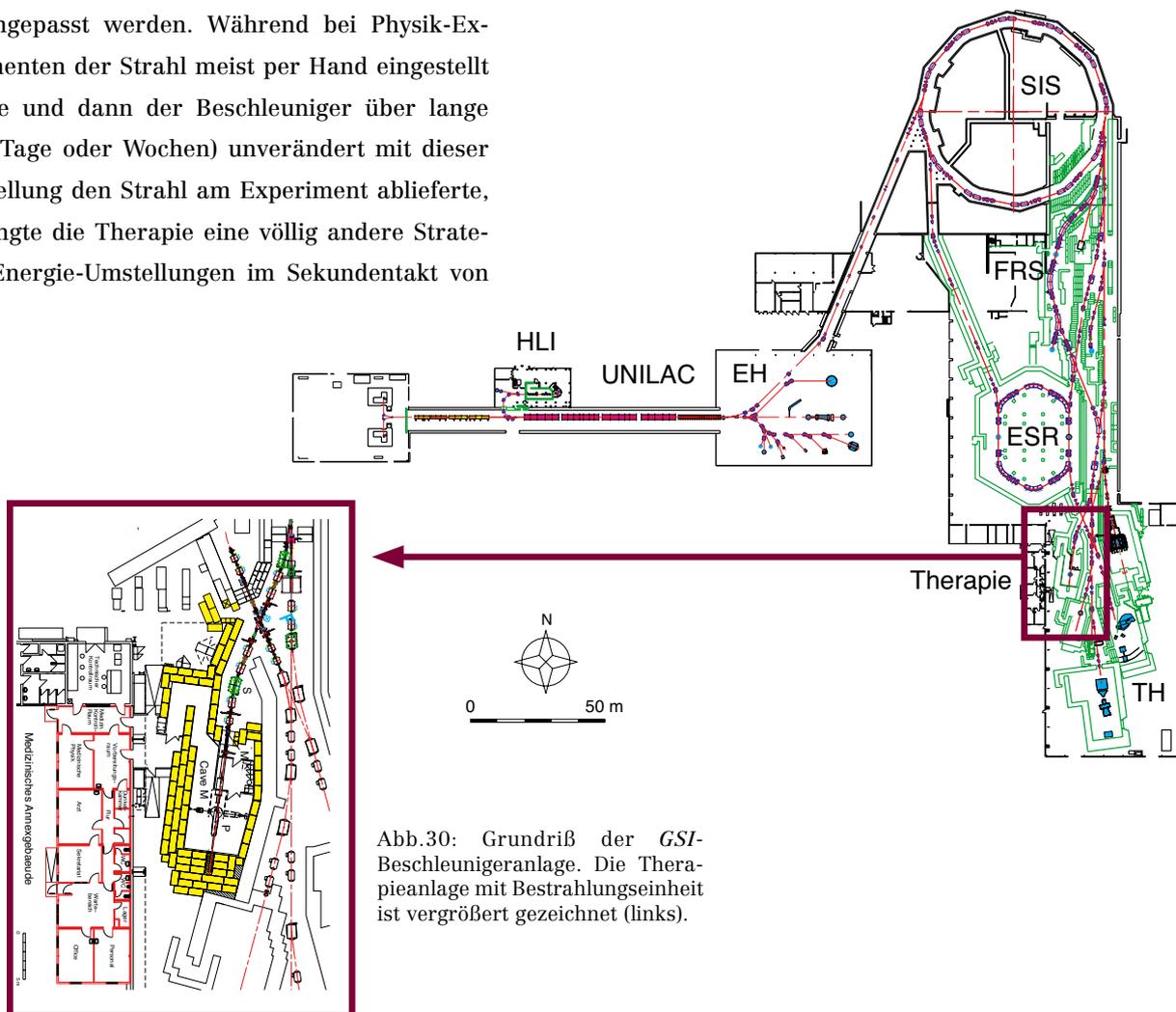


Abb.30: Grundriß der GSI-Beschleunigeranlage. Die Therapieanlage mit Bestrahlungseinheit ist vergrößert gezeichnet (links).

Puls zu Puls bei gleich bleibender Strahlqualität. Außerdem musste bei allen Patientenbestrahlungen sichergestellt werden, dass keine Strahlparameter von außen, also von anderen Nutzern außer der Therapie geändert werden konnten. Im Dezember 1997 konnten die ersten Patienten bestrahlt werden.

Im neuen Kontrollsystem wurde der therapierelevante Energiebereich zwischen 80 MeV/u und 430 MeV/u – dies entspricht einer Reichweite von 2 cm – 30 cm im Gewebe in 255 Energieintervalle unterteilt, die einzeln in beliebiger Reihenfolge vom Therapiekontrollsystem angefordert werden können. Auch die Strahlfleckdurchmesser sind zwischen 4 mm und 12 mm in 7 Schritten frei wählbar, ebenso kann die Strahlintensität im Bereich von $1 \cdot 10^6$ bis $2 \cdot 10^8$ Teilchen/sec frei gewählt werden. Nur mit dieser Flexibilität ist es möglich, die Patientenbestrahlungen sicher und schnell durchzuführen, so dass der Patient nur kurze Zeit in der unbequemen Therapie-Fixierung verbringen muss.

Für die Patienten wurde außerdem ein Warteraum an der Therapie eingerichtet, ebenso wie ein Arzttraum, Besprechungsräume und Rechnerarbeitsplätze für das PET-System und für die interaktiv durchgeführte Bestrahlungs-Planung (Abb. 30).



Abb.31: Blick auf das Kontrollpult im Therapieraum mit dem Kontrollmonitor in der Mitte.

Die gesamte Kontrolle der Bestrahlungseinheit und des Beschleunigers läuft im Technischen Kontrollraum (TKR) zusammen (Abb. 31). Dort werden die Patientendaten, d. h. die Steuerdaten für das Rasterscan-System geladen und der Ablauf der Bestrahlung überwacht. Dazu werden auf einem „Therapy Online Monitor“ TOM die einzelnen Tumorschichten angezeigt. Für die Schicht, die gerade behandelt wird, werden die einzelnen Bestrahlungspunkte (Pixel) angezeigt (s. auch Abb. 7).

Mit den Monitoren vor dem Patienten werden die Strahl-Positionen etwa alle 100 Mikro-Sekunden, also 10000 mal pro Sekunde, gemessen und mit den Sollwerten verglichen. Bei einer Abweichung von mehr als 5% der Dosis in einem Pixel wird die Bestrahlung gestoppt und der Fehler angezeigt. Auch bei anderen möglichen Fehlern wird die Bestrahlung innerhalb einer halben Millisekunde abgebrochen und der Fehler auf dem Kontroll-Monitor angezeigt. Handelt es sich um einen Fehler, der die Gesamtqualität der Bestrahlung nicht beeinträchtigt, kann die Bestrahlung an demselben Pixel, an dem sie gestoppt wurde, innerhalb einer Minute wieder aufgenommen werden.

Von der Konsole des TKR besteht Sprech- und Sichtkontrolle mit dem Patienten (Abb. 31). Er kann über den Fortgang der Bestrahlung informiert werden. Insgesamt dauert die reine Bestrahlung einige Minuten. Die Einrichtungszeit ist am Anfang erheblich länger, verkürzt sich dann, wenn die Patienten schon für die Bestrahlungen "trainiert" sind.

Bei den Bestrahlungen an der GSI wird der Patient - wie zuvor beschrieben - auf der Patientenliege mit einer Maske fixiert und diese Fixierung durch Röntgenaufnahmen kontrolliert. Dazu sind drei Röntgenröhren an der Decke des Bestrahlungsraumes installiert, die zum Patienten gefahren werden können (Abb. 12). Mit diesen Röntgen-

röhren und den zugehörigen Bildverstärkern wird mit mindestens 2 Röntgenaufnahmen die Lage des Patienten kontrolliert. Bei einer Abweichung über 1 mm wird der Patient neu positioniert. Dann wird die Patientenliege auf den geplanten Winkel eingestellt.

Nach der Röntgen-Positions-Kontrolle wird die PET-Kamera in die Therapie-Position gefahren. Die PET-Kamera besteht aus zwei Messköpfen mit je 32 Szintillations-Detektoren. Mit dieser Kamera wird der Zerfall der Positronen-Emitter, hauptsächlich ^{11}C Atome beobachtet und damit die Reichweite des Strahls im Patienten gemessen. Die Rekonstruktion dieser PET-Bilder wird nach jeder Bestrahlungsfraktion durchgeführt.

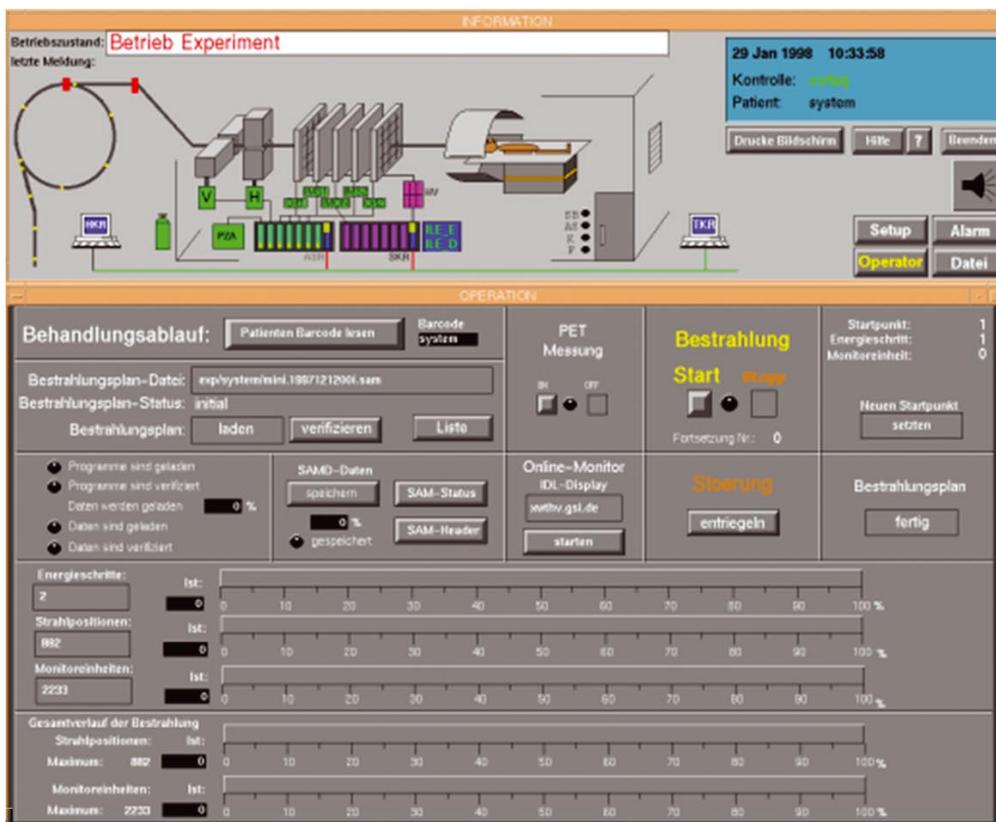
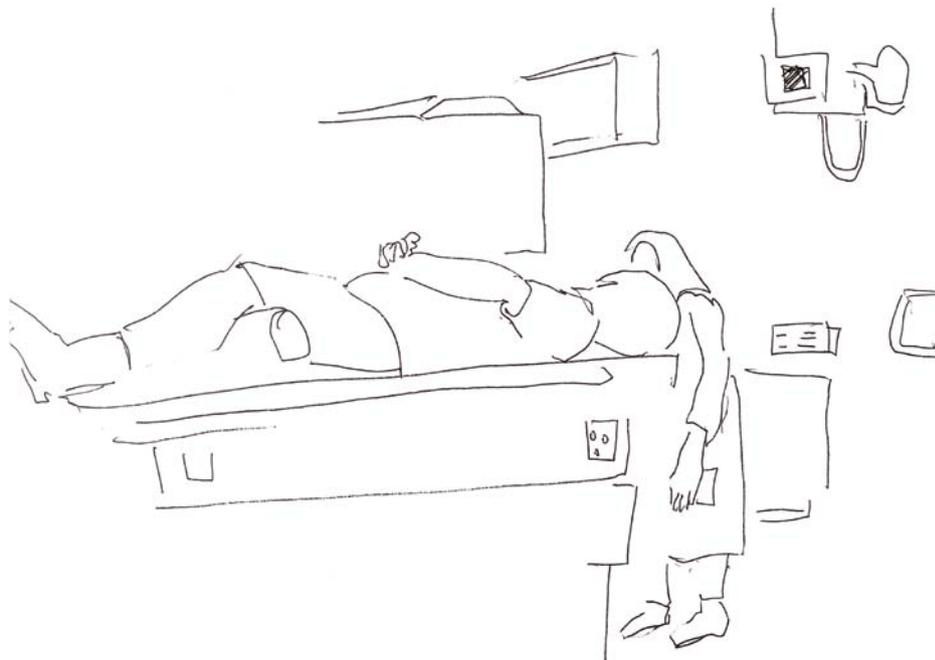


Abb.32: Der Kontrollmonitor zeigt in der oberen Hälfte ein schematisches Bild des Bestrahlungsaufbaus, den Beschleunigerring (links), das Raster-system, den Strahldetektor und den Patienten auf der Liege. Im unteren Teil wird der Ablauf der Bestrahlung dokumentiert.

Zur Online-Kontrolle der Position des Primärstrahls vor dem Patienten sind 3 Ionisations- und 2 ortsauflösende Drahtkammern am Strahlaustrittsfenster angebracht. Die Ionisationskammern werden alle 12 μsec , die Drahtkammern alle 120 μsec ausgelesen und liefern die Daten für das Kontrollsystem und produzieren die Anzeige. Schließlich enthält der Therapie-Bestrahlungsraum ein Lasersystem zur Positionierung des Patienten.

Im gesamten Aufbau der Therapie Einheit wurde darauf geachtet, dass die den Patienten zugänglichen Teile dem einer konventionellen Therapie entsprechen. Der Patient sieht kaum, welcher technischer Aufwand sich vor dem Bestrahlungsraum befindet.



Ablauf der Patientenbehandlung

Diagnose und Planung

Die medizinische Verantwortung für das Therapie-Pilot-Projekt an der GSI liegt bei der Radiologischen Universitätsklinik Heidelberg. Dort werden alle Patienten untersucht und die nötigen diagnostischen Aufnahmen erstellt. Das sind in der Regel Computertomogramme (CT) und Kernspintomogramme (Magnet Resonance Tomography MRT), um den Tumor in seiner Größe und Lage und Funktionalität einzugrenzen.

Viele Patienten wurden vor der Strahlenbehandlung operiert und ein Teil des primären Tumors entfernt. Für die verbleibenden Tumorreste wird vom Arzt das Bestrahlungsvolumen für jede Schicht des CT festgelegt. Ebenso definiert er risikoreiche Organe und legt mögliche Eingangsrichtungen des Strahls fest.

In der Bestrahlungsplanung müssen zur Berechnung der Teilchenreichweiten die unterschiedlichen Dichten der einzelnen Gewebe berücksichtigt werden. Dazu werden die Grauwerte (Hounsfield Zahlen) einer CT Aufnahme benutzt, die ohne Kontrastmittel hergestellt wurde und mittels einer Eich-Tabelle in ^{12}C -Energieverluste umgerechnet werden. (Für die Tumordiagnose ist ein zweites CT mit Kontrastmittel erforderlich.)

Auf Grund dieser Daten erstellt der Medizinphysiker im DKFZ in Heidelberg einen Bestrahlungsplan, der zunächst nur die physikalische Dosis optimiert, ohne die unterschiedliche biologische Wirksamkeit zu berücksichtigen. Dieser physikalische Dosisplan ermöglicht bereits eine gute Beurteilung der Bestrahlungsgeometrie und der Belastung der Risikoorgane.

Nach der physikalischen Optimierung wird nun an der GSI für jeden Bestrahlungspunkt des Zielvolumens die RBW ermittelt und damit die biologisch-effektive Dosis optimiert.

Das Optimierungs-Verfahren wird so lange iteriert, bis die gewünschte Solldosis erreicht ist. Für die so optimierte Teilchenverteilung werden dann die Steuerdaten für die Rasterscan-Bestrahlung berechnet.

Vor der Patientenbestrahlung müssen die Steuerdaten verifiziert werden. Zur Verifizierung wird mit den Steuerdaten das Bestrahlungsfeld in einem Wasserphantom erzeugt und die kritischen Stellen, wie z. B. die Gradienten am Hirnstamm mit dünnen Ionisationskammern gemessen. Diese Positionen und die Lage des Zielvolumens werden vorher von der inhomogenen Dichteverteilung des wirklichen Zielvolumens im Patienten auf Situationen in homogenen Wasserphantomen transformiert. In diesem transformierten, wasseräquivalenten Target ändert sich zwar die Form des Zielvolumens, aber scharfe Konturen oder die Bezirke, die von Überreichweiten gefährdet werden können, bleiben erhalten und können mit dieser Methode überprüft werden. Die erfolgreiche Überprüfung der Steuerdaten ist die Voraussetzung für ihre Anwendung am Patienten.

Während die Diagnose und physikalische Planung in Heidelberg erfolgt, sind die biologische Planung und Verifikation der Bestrahlung sowie die Bestrahlung selbst nur in Darmstadt an der *GSI* möglich. In einer nur für die Therapie gebauten Anlage wie die jetzt in Heidelberg im Bau befindliche Heidelberger Ionen Therapie (HIT) werden diese einzelnen Schritte an demselben Ort und zeitlich ineinander verzahnt stattfinden.

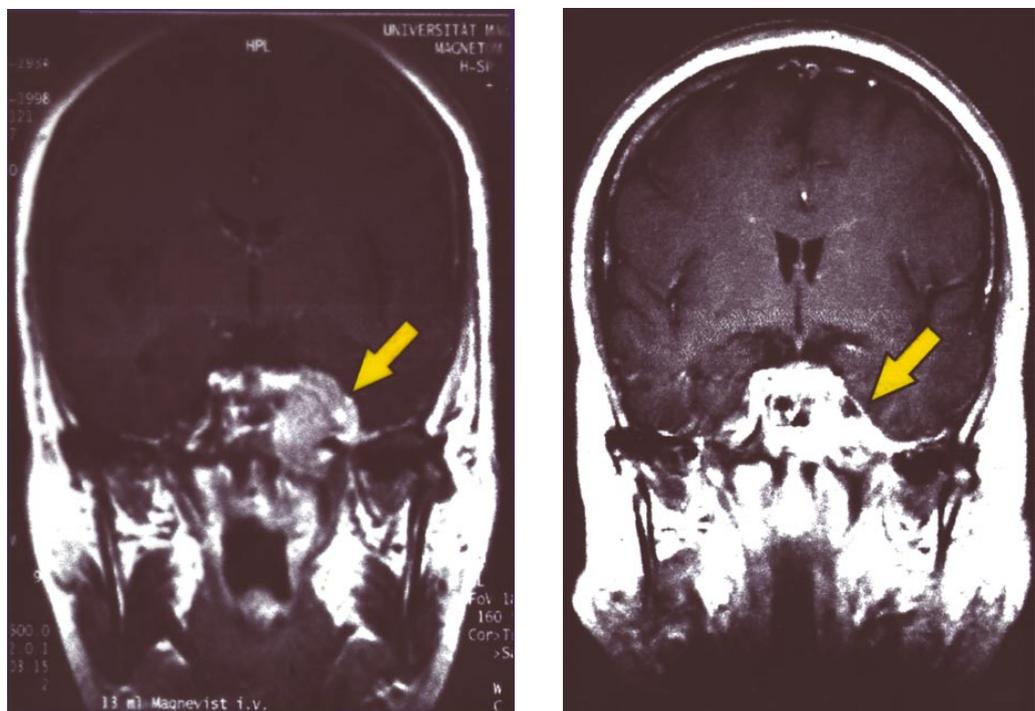


Abb.33: CT-Aufnahmen eines Patienten vor (links) und 6 Wochen nach (rechts) der Kohlenstoff-Therapie. In vielen Fällen wird der Tumor innerhalb weniger Wochen nach der Therapie abgebaut; damit verschwinden meist auch die sekundären Krankheitssymptome (siehe Abb. 34).

Bestrahlungslogistik und Qualitätssicherung

Die GSI ist in erster Linie ein Grundlagenforschungsinstitut und kann nur ein Kontingent von 20% ihrer Strahlzeit in 3 Blöcken zu je 4 Wochen pro Jahr für die Therapie zur Verfügung stellen. In jedem Block werden 12 – 16 Patienten behandelt. Die Bestrahlung eines Patienten ist auf 20 Einzel-Fractionen an 20 aufeinanderfolgenden Tagen – auch am Wochenende – aufgeteilt.

Am Anfang des Patientenbestrahlungs-Blocks liegt eine 4-5-tägige Überprüfung aller für die Therapie notwendigen Einstellungen des Beschleunigers und des Raster-Scan-Systems. Diese aufwendige Qualitätssicherungsphase ist deshalb notwendig, weil die Beschleuniger an der GSI in den Zeiten zwischen den Therapieblöcken für viele andere Experimente benutzt werden und das GSI-Beschleuniger-System ständig weiter entwickelt wird. Bei einem Therapiebeschleuniger wird sich diese Einstellungsphase verringern lassen.

Die wesentlichen Punkte der Qualitätsprüfung sind zunächst die Beschleuniger-Funktionen, d.h. die Reinheit des Strahls von potentiellen Beimischungen anderer Elemente, die Energieschritte, Intensitäts-Schritte und die Unabhängigkeit der Strahlfleckgröße von den anderen Strahlparametern.

Beim Strahlapplikations-System - dem Raster-scanner - betrifft die Qualitätssicherung vor allem die Lage und Parallaxen-Freiheit, die Grenzen und Konstanz der Strahlfleckgröße am Targetort, die Genauigkeit der Intensitäts- und Orts-Monitore für den ursprünglichen Strahl, sowie für Eich-Muster, die mit dem Scanner erzeugt werden.

Diese Parameter werden am Anfang eines jeden Bestrahlungs-Blocks neu eingestellt und zum Teil an jedem Morgen eines Bestrahlungstages überprüft. Auf der Patientenseite muss die genaue Lagerung des Patienten relativ zum Isozentrum in den Raumkoordinaten festgelegt werden.



Dazu wird der Patient in seiner Maske fixiert und mit dem Laser System in Bezug auf das raumfeste Koordinatensystem eingerichtet. Diese Ausrichtung, vor allem die genaue Lage des Patienten in der Maske, wird durch zwei zueinander senkrechte Röntgenaufnahmen kontrolliert. Bei Abweichungen von mehr als einem Millimeter im Kopfbereich und 2 mm im Körperbereich wird der Patient nachjustiert. Dies ist meist jedoch nur am Anfang einer Bestrahlungs-Serie eines Patienten nötig. Nach ein bis zwei Tagen hat der Patient die nötige Routine, Verspannungen und dadurch bedingte Fehlstellungen zu vermeiden.

Nach der Justierung der Patienten wird die Patienten-Couch auf den geplanten Einstrahlwinkel gedreht und die PET-Kamera über den Patienten gefahren. Danach kann die Bestrahlung beginnen. Sie dauert für ein Feld, d.h. die Bestrahlung des Zielvolumens von einer Seite ca. 3 – 5 Minuten. Anschließend wird der Patient auf den zweiten Einstrahlwinkel gedreht und erneut bestrahlt. Nur in sehr wenigen Fällen ist die Bestrahlung über 3 Felder nötig.



Im technischen Kontrollraum werden bei der Bestrahlung die einzelnen Schichten des Zielvolumens angezeigt, sowie die einzelnen Bildpunkte der Schicht, die gerade behandelt wird (Abb. 7). Der Ablauf der Bestrahlung erfolgt ohne manuelles Eingreifen und ohne manuelle Steuerung vom Kontrollpult aus. Dieses verbietet die hohe Geschwindigkeit des Scansystems von maximal 10 m/sec. Bei einer menschlichen Reaktionszeit von bestenfalls einer Zehntel Sekunde würde dies einer Fehlsteuerung von einem Meter entsprechen, also weit außerhalb der erlaubten Toleranzgrenzen.

Die Monitore des Kontrollsystems fragen alle 100 μ sec, also 10 000 mal pro Sekunde, die Strahlposition ab und sind deshalb tausendmal schneller als jede manuelle Intervention. Bestrahlungen außerhalb der vorgegebenen Intensitätstoleranzgrenze von maximal 5% pro Pixel führen innerhalb von wenigen Millisekunden zum Strahlstopp in der Extraktion des Synchrotrons. Der Status des Fehlers wird an der Bestrahlungskonsole angezeigt, so dass der Arzt und die technische Assistentin entscheiden können, ob der Fehler in einem von zehntausenden Bildpunkten einen Abbruch der gesamten Bestrahlung rechtfertigt oder ob die Bestrahlung evtl. nach einer Korrektur fortgeführt werden kann. Dies ist meist der Fall und die Bestrahlung wird an dem Pixel weitergeführt, an dem sie unterbrochen wurde. Fehlfunktionen des Beschleunigers können ebenfalls zum Bestrahlungsabbruch führen. Ebenso kann der Strahl jederzeit manuell unterbrochen werden. Nur bei größeren Schwierigkeiten am Beschleuniger, die eine längere Reparatur erfordern, muss die Bestrahlung ausgesetzt werden. Im Normalfall können jedoch die Bestrahlungen störungsfrei durchgeführt werden.

Insgesamt zeigt die bisherige Erfahrung an der GSI, dass mit dem Schwerionenbeschleuniger eine ähnlich hohe Zuverlässigkeit (höher als 95%) erreicht werden konnte, wie dies bei den klinischen Elektronen-Linacs der Fall ist. Weitaus die meisten Bestrahlungen bei der GSI erfolgen ohne Unterbrechung. An einem klinikbasierten System, das nur auf Teilchentherapie ausgelegt ist und nicht die Komplexität des GSI-Beschleunigers besitzt, sollte die Ausfallrate weiter sinken.

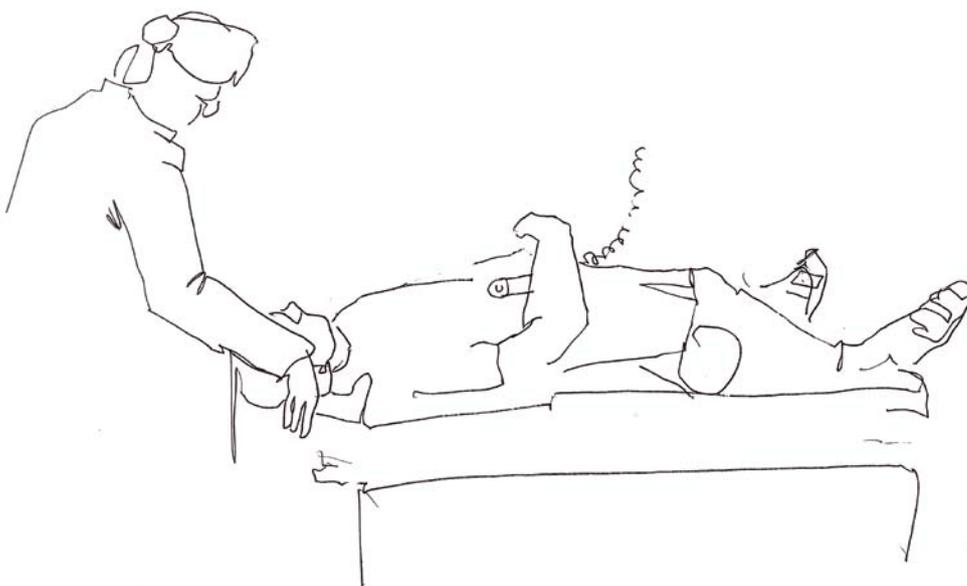


Nach der Bestrahlung wird der Patient aus der Halterung gelöst und verlässt den Bestrahlungsraum. Insgesamt können an der GSI an einem Tag bis zu 15 Patienten mit wenigstens 2 Feldern bestrahlt werden. Ein großer Zeitanteil liegt jedoch nicht in der eigentlichen Bestrahlungszeit, sondern in der Zeit, die nötig ist, den Patient am Bestrahlungsplatz einzurichten und zu kontrollieren.

In einer zukünftigen klinischen Anlage wird man deshalb mehrere Bestrahlungsräume parallel betreiben und wenigstens einen Teil der Patientenfixierung außerhalb des Bestrahlungsraumes durchführen und den Patienten in einer Halterung fixiert in den Bestrahlungsraum bringen. Dort kann man – falls nötig – die Genauigkeit der Fixierung durch eine Röntgen- oder Ultraschallaufnahme überprüfen.

Insgesamt wird der Patientenfluss mehr durch eine optimale Patientenvorbereitung bedingt sein, als durch die Bestrahlung selbst. Die Optimierung des Patientenflusses ist nicht nur eine wirtschaftliche Frage, es ist vor allem sinnvoll, den Patienten die kürzest mögliche Zeit in der unbequemen Fixierung verbringen zu lassen.

Mit einer verbesserten Methode der Patientenvorbereitung sowie 3 – 4 Bestrahlungsräumen wird es möglich sein, an einer klinischen Schwerionentherapie 1.500 – 2.000 Patienten pro Jahr mit 20 Fraktionen zu behandeln.



Klinische Ergebnisse

Seit Dezember 1997 wurden bis 2008 an der *GSI* mehr als 400 Patienten mit Kohlenstoffionen behandelt. Die Ergebnisse dieser Behandlungen lassen sich auf verschiedene Weise bewerten:

Neben den Akuteffekten der Bestrahlung sind die Tumorkontrollrate und drittens die Patienten Überlebensrate wichtige Kriterien.

In dem folgenden Vergleich werden nur die ersten beiden Punkte bewertet, da der Zeitraum für eine aussagekräftige Beurteilung der Überlebensrate noch zu kurz ist. Außerdem ist die Tumorkontrollrate der eigentlich entscheidende Faktor bei dem Vergleich mit anderen Methoden.

Die Schwerionentherapie ist eine extreme lokale Therapie und nur der Erfolg der lokalen Anwendung kann als Erfolgs-Kriterium herangezogen werden: Die Therapie, die die bessere lokale Kontrolle hat, ist einer Vergleichstherapie mit schlech-

ter lokaler Kontrolle überlegen. Zusätzlich spielen das Auftreten und die Stärke von Nebeneffekten eine erhebliche Rolle, denn eine Dosis kann nur soweit gesteigert werden, wie diese Nebeneffekte es zulassen.

Nebeneffekte hängen stark von der maximalen und integralen Dosis im gesunden Normalgewebe ab. Wie aus den zuvor gezeigten Dosis-Verteilungen hervorgeht, ist für Ionenbestrahlungen die Dosis und auch die biologisch-effektive Dosis präziser verteilt als bei der herkömmlichen Therapie und auch präziser als bei der IMRT.

Entsprechend kleiner sind auch die beobachteten Nebenwirkungen. Es wurde auch spekuliert, dass bei Ionenbestrahlungen die Späteffekte, wie die Entstehung von sekundären Tumoren erhöht seien. Um diese Frage klinisch zu beantworten, ist es noch zu früh. Die sekundären Tumoren haben eine Latenzzeit von vielen Jahren. Strahlenbio-



Abb.34: Tumorpatientin mit einer rechtsseitigen Lähmung vor der Bestrahlung (links) und 6 Wochen nach der Bestrahlung (rechts).

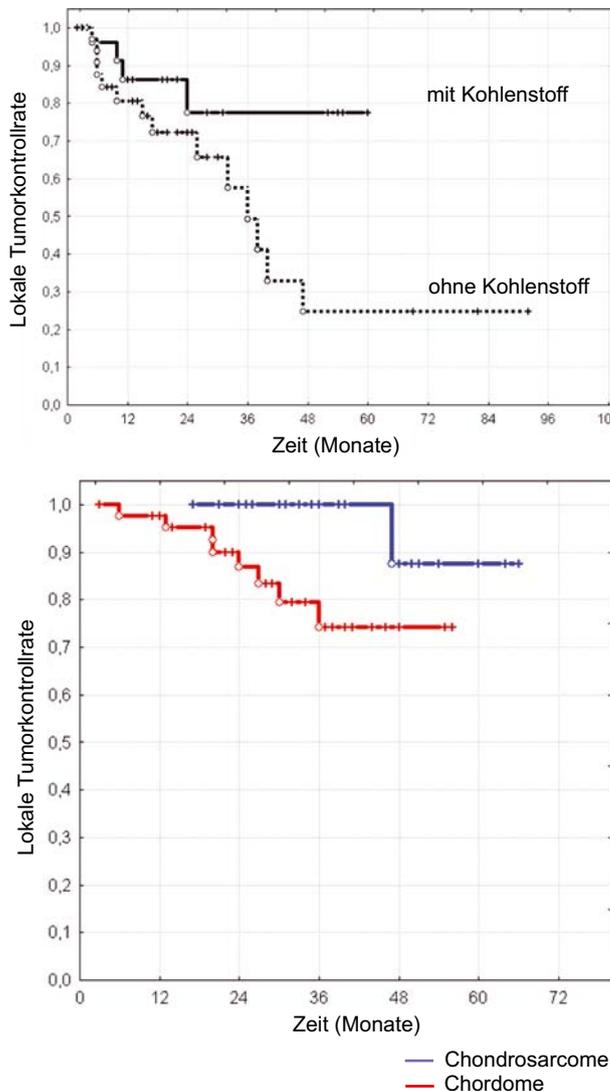


Abb.35: Oben: Lokale Tumorkontrollrate von Patienten mit einem fortgeschrittenen adenoidzystischen Karzinom. 29 Patienten wurden mit einer Photonen-Bestrahlung kombiniert mit einem Kohlenstoffboost bestrahlt (obere Kurve). Die untere Kurve zeigt die Resultate von 34 Patienten nach einer IMRT-Photonen-Bestrahlung.
 Unten: Lokale Tumorkontrollrate für 44 Chordomentumoren (untere Kurve) und für 23 niedrig gradige Chondrosarkom-Patienten (obere Kurve), die ausschließlich mit Kohlenstoff bestrahlt wurden.

logische Zell-Experimente zur Messung der Zell Transformation, d. h. der Krebsentstehung durch Kohlenstoffstrahlen zeigen jedoch keine erhöhte RBW. Auch wurde spekuliert, dass bei der Bestrahlung mit Kohlenstoff in erhöhtem Masse Neutronen freigesetzt werden, die dann ebenfalls zu späteren Nebenwirkungen führen könnten. Messungen bei der Kohlenstoff-Therapie haben gezeigt, dass die durch schnelle Neutronen erzeugte Dosis im Normalgewebe weniger als 1% der Dosis im Zielvolumen beträgt. Dies ist vergleichbar mit der Neutronendosis bei einer Protonen-Therapie mit Strahl-Scanning. Teilchen-Therapien mit passiver Strahlformierung sowie IMRT haben deutlich höhere Neutronen-Belastungen. Die niedrige Neutronenproduktion gilt besonders für das Raster-scan-System, bei dem es keine Materialien, wie Kollimatoren und Kompensatoren im Strahl gibt, die erhebliche Mengen von Neutronen auf den Patienten lenken könnten.

Deshalb sind für die Schwerionentherapie eher geringere Späteffekte im Normalgewebe zu erwarten als bei der herkömmlichen Therapie.

Das zweite Kriterium ist die Tumorkontrollrate: Für diese wird das Nicht-wieder-auf-wachsen des Tumors nach 5 Jahren gewertet. Für einen 5 Jahreszeitraum gibt es noch wenige Patienten an der GSI, um statistisch gesicherte Aussagen für alle Tumoren zu machen. Fasst man jedoch die 152 Patienten zusammen, die in den ersten 5 Jahren bestrahlt wurden, dann ergibt sich bereits hier ein überzeugendes Bild (Abb. 35/36).

Bei diesen Patienten wurden langsam wachsende und deshalb strahlenresistente Tumoren bestrahlt, wie Chordome, Chondrosarkome und bösartige Tumore der Speicheldrüse. Da man den Kopf relativ einfach durch eine Maske fixieren kann, wurden zuerst Tumoren im Schädelbasisbereich bestrahlt, obwohl dort die Geometrie sehr komplex ist. Im Kopf liegen verschiedene Gewebe sowie Knochen und Lufträume (Vakuolen) oft eng nebeneinander. Mit der Fixierung durch die Präzisions-Kopf-Masken konnte immer eine ausreichende Genauigkeit von 1 mm oder besser erreicht werden. Bei den Patienten an der GSI wurden im Rahmen einer Studie für die ersten Chordompatienten eine 74% Tumorkontrollrate, für 23 Chondrosarcompati-

enten eine Tumorkontrollrate von 87% nach 4 Jahren erreicht (Abb. 35). Aufgrund der geringen Nebenwirkungen war es möglich die Tumordosis bei Chordom-Patienten zu steigern und damit Kontrollraten über 95% zu erreichen (Abb. 36).

Generell lässt sich aus diesen Daten eine bessere Tumorkontrolle für alle Patienten zeigen, die mit Kohlenstoff bestrahlt wurden. Bei der GSI werden auf Grund der sehr speziellen Bestrahlung mit dem Raster-Scan-System diese guten Tumorkontrollraten außerdem bei sehr viel kleineren Nebenwirkungen erreicht, als dies mit konventioneller Bestrahlung möglich ist.

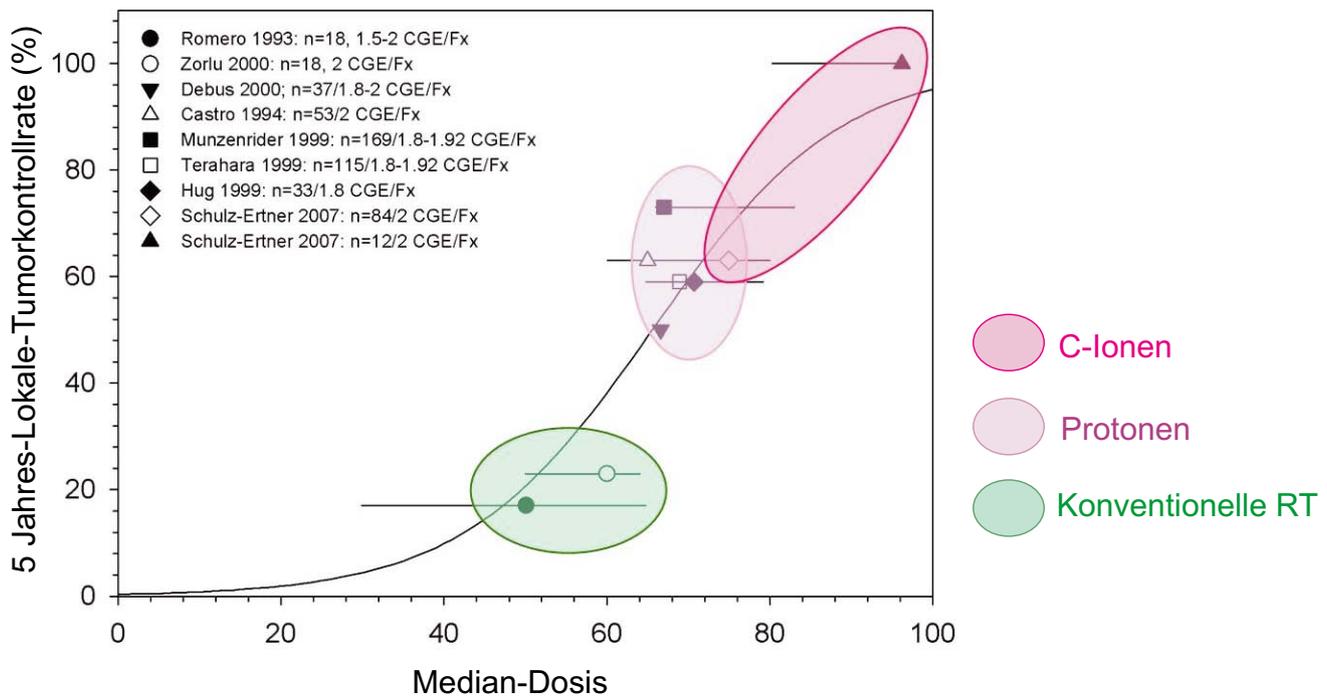


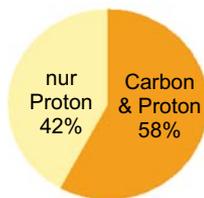
Abb.36: 5 Jahres-Tumorkontrollraten bei verschiedenen Bestrahlungsmethoden. Die Kohlenstofftherapie der GSI zeigt die besten Werte.

Internationale Situation

Die Therapie mit Ionenstrahlen begann 1954 in Berkeley mit Protonen und seit 1958 mit Heliumionen. Seit 1975 wurden auch schwere Ionen verwendet. Zunächst wurden Argonstrahlen benutzt, weil strahlenbiologische Experimente gezeigt hatten, dass besonders strahlenresistente, hypoxische Tumoren mit Argon wirksam bekämpft werden konnten. Wegen der hohen Nebenwirkungen im gesunden Gewebe wurden nach wenigen Argon-Bestrahlungen einige Patienten mit Siliziumionen behandelt. Auch hier waren die Nebenwirkungen zu groß. Schließlich zeigte das noch leichtere Neon erträgliche Nebenwirkungen, mit diesem wurden ca. 420 Patienten in Berkeley behandelt bis die Berkeley Beschleuniger 1993 abgeschaltet wurden.

1994 begann *NIRS* in Chiba, Japan, mit der Therapie mit Kohlenstoffionen. Dort wurden bis jetzt ca. 3.000 Patienten sehr erfolgreich behandelt. 1997 begann die Kohlenstoff-Therapie an der *GSI*, in Zusammenarbeit mit der *Radiologie* und dem *DKFZ Heidelberg*, sowie dem *FZ Dresden*. Die Darmstädter Therapie unterscheidet sich von den älteren Therapiesystemen durch die aktive Strahlapplikation, eine biologische Bestrahlungsplanung und die Reichweitenkontrolle mit PET.

Die gute Tumor-Kontrollrate der Kohlenstoff-Therapie in Chiba und Darmstadt, zusammen mit der geringen Nebenwirkungs-Rate bei Strahl-Scannen waren der Anlass für weitere Kohlenstoff-Projekte.



Projektstatus	nur Proton	Carbon & Proton
△ in Entwicklung	1	7
◇ in Bau	4	3
○ im Betrieb	3	1
Gesamt	8	11

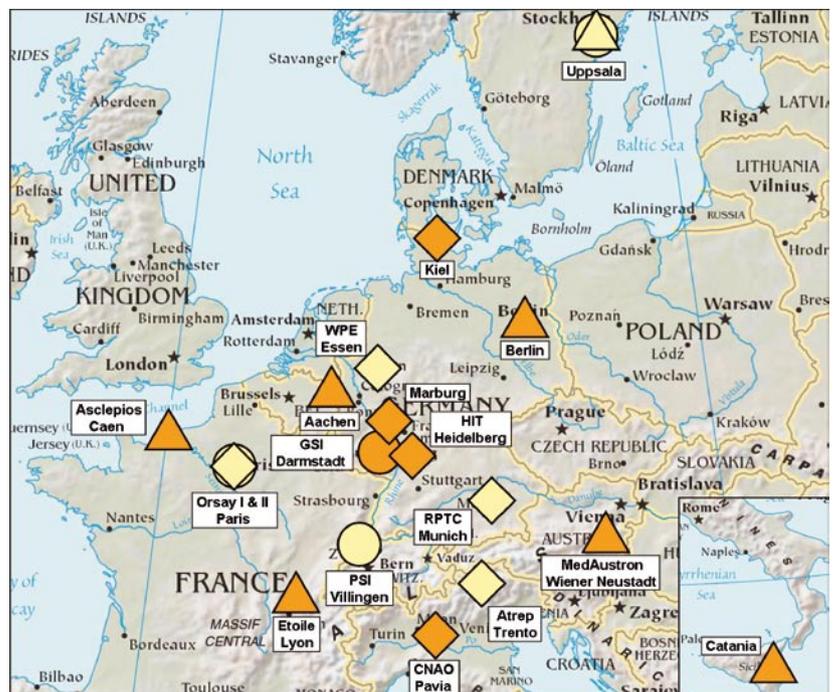


Abb.37: Projektstatus in Westeuropa. Projekte mit $E \geq 200$ MeV - im Betrieb, in Bau und in Entwicklung. Karte: CIA World Factbook (Public Domain).

In Japan wurde in Hyogo eine Anlage für Kohlenstoff und Protonen 2002 Betrieb genommen. Eine weitere Anlage wird in Gunma gebaut.

1992 gründete sich in Italien eine Initiative für Hadronen-Therapie (*TERA*), die zunächst ein Zentrum für alle Hadronen (also Protonen, Neutronen, Pionen und schwere Kerne) plante. Dieser Vorschlag reduzierte sich jedoch bald auf Protonen- und Kohlenstoff-Therapie. 2004 wurde der Bau der Therapieanlage finanziert und eine Gesellschaft *CNAO (Centro Nazionale Adroterapia Oncologica)* gegründet, um das Projekt zu verwirklichen. Die *TERA-Stiftung* begleitet dieses Projekt mit Forschung. In Österreich entstand 1994 das *Med-AUSTRON*, ein Projekt zum Bau einer Anlage für Kohlenstoff-Protonen-Therapie. Ursprünglich sollten diese Projekte mit einer Spallations-Neutronenquelle gekoppelt werden und das gleiche Synchrotron benutzen. Es zeigte sich bald, dass eine Trennung der Beschleunigung in zwei unabhängigen Synchrotrons, einmal für Therapiezwecke und einmal für Neutronenproduktion, effektiver ist und deshalb plante *Med-AUSTRON* ein eigenes Beschleuniger-System für die Therapie. Nach dem Ende des Neutronen-*AUSTRON*-Projektes wurde im Januar 2005 der Bau einer Therapieanlage in der Wiener Neustadt beschlossen.

Unter der Schirmherrschaft von *CERN* - dem europäischen Hochenergie-Forschungs-Zentrum in Genf - wurde 1995 in Zusammenarbeit mit anderen Europäischen Instituten eine Beschleuni-

ger Studie zur Therapie, die *Proton Ion Medical Machine Study PIMMS* gegründet mit dem Ziel, ein europäisches Konzept vorzulegen, das für nationale Projekte als Baukasten zur Verfügung stehen sollte. Parallel dazu entstand an der *GSI* das Design der Heidelberger Ionen Therapie *HIT*.

Die Zusammenarbeit am *CERN* und das wachsende Interesse der einzelnen Projekte führten zu einem gemeinsamen Antrag - *European Network for Light Ion Therapy ENLIGHT* - unter dem Dach der *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology ESTRO* bei der Europäischen Union Brüssel.

Die Workshops *Heavy Charged Particles in Biology and Medicine HCPBM*, die seit 1982 regelmäßig stattfinden, waren die Diskussionsplattform für die weitere Entwicklung der Schwerionentherapie. Seit 2007 werden die Workshops unter dem Titel: *Ion Beams in Biology and Medicine IBIBAM* durchgeführt.

2003 konnte mit dem Bau einer Schwerionenanlage im Heidelberger Klinikum begonnen werden; 2005 wurde in Pavia (in der Nähe von Mailand) der Grundstein für die italienische Anlage gelegt. Beide Anlagen sollen 2008 mit der Patientenbestrahlung beginnen. Im Mai 2005 wurde für das *ETOILE*-Projekt in Lyon eine Finanzierung durch die französische Regierung zugesagt.

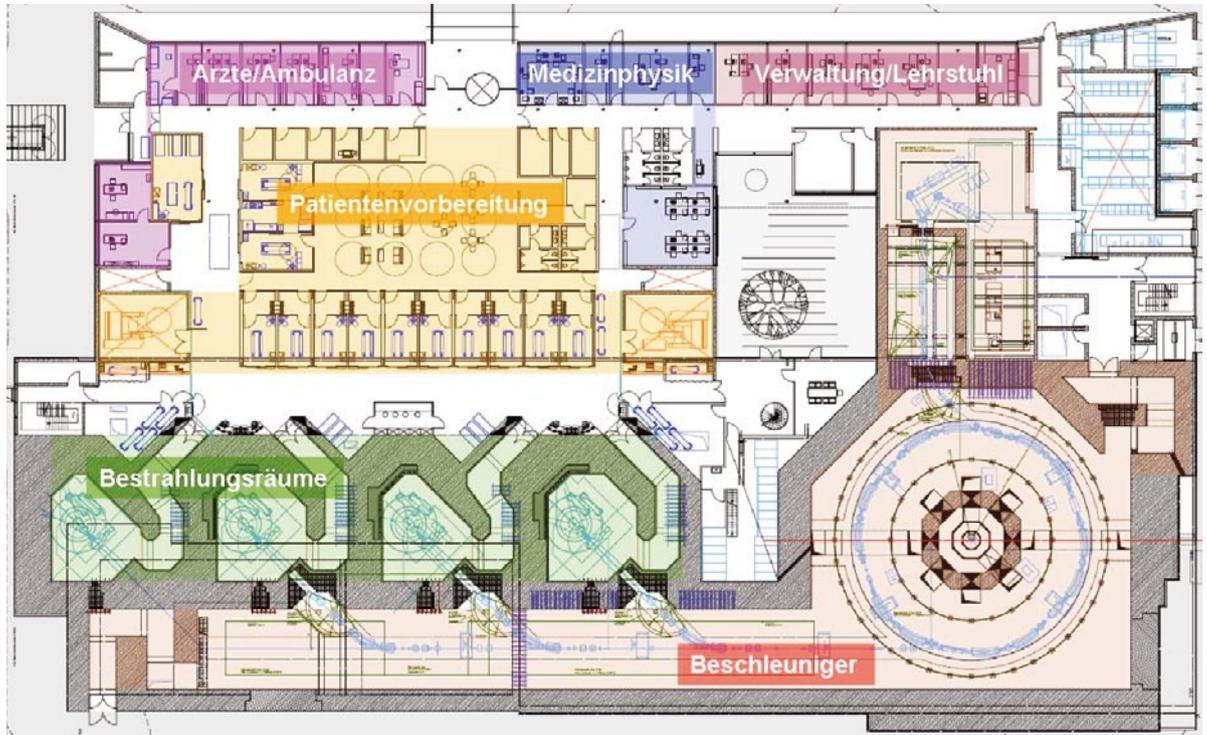


Abb.38: Grundriss des Kooperativen Ionentherapie Zentrums KITZ Marburg. Der Eingangsbereich ist umgeben von Ambulanzräumen, Erstimmobilisierungsräumen. Außer den Räumen für die Medizinphysik sind auch Labore und Sitzräume für einen Lehrstuhl: Klinische Strahlenbiologie vorgesehen. Für die technische Ausrüstung und den Betrieb ist Siemens AG, Medical Solutions verantwortlich.

Ende 2007 wurde die Ausschreibung für ein Comprehensive Cancer Center in Kiel abgeschlossen, das ebenfalls ein Ionentherapie Zentrum enthält.

So werden in den nächsten Jahren mindestens 5 Anlagen in Europa gebaut werden. Das Interesse für weitere Projekte in Europa ist groß. Der geschätzte Bedarf von einer Anlage pro 10 Mio. Einwohner ist mit den begonnenen 5 Anlagen nicht gedeckt. Wie viele Schwerionentherapie-Anlagen schließlich gebaut werden, hängt von den weiteren klinischen Erfolgen ab, auch im Vergleich zu reinen Protonen-Einheiten, die in der Investition 25% billiger sind. Letztendlich wird - wie bei

allen medizinischen Großgeräten - der Erfolg die Zahl der Geräte festlegen. Auf dem europäischen Markt konkurrieren neben *Siemens Medical Solutions*, die das *GSI-Know-How* übernommen hat, die belgische Firma *Ion Beam Applications (IBA)* und der japanische *Mitsubishi*-Konzern, sowie die deutsche Firma *ACCEL*, die 2007 von der amerikanischen Firma *Varian* übernommen wurde.

Das große Interesse dieser Firmen zeigt, dass ein erheblicher Markt für Schwerionenanlagen erwartet wird, zum Wohle vieler Patienten, die damit eine gute Chance einer Krebsheilung erhalten.

Inhalt

Einführung.....	3
Physikalische Grundlagen.....	7
Biologische Grundlagen.....	19
Physikalische Optimierung.....	33
Biologische Optimierung.....	34
Technischer Aufbau der Therapie an der GSI.....	37
Klinische Ergebnisse.....	47
Weiterführende Literatur.....	53
Quellenhinweise + Danksagung.....	54
Impressum.....	2

Weiterführende Literatur:

Amaldi U., Kraft G.: Recent applications of Synchrotrons in cancer therapy with Carbon Ions.
europhysics news,. Vol. 36, No. 4, pp.114-118, 2005

Schulz-Ertner D. et al.: Results of Carbon Ion Radiotherapy in 152 Patients.
Int. J. Radiation Onc. Biol. Phys., Vol. 58, No. 2, pp. 631-640, 2004

Nikoghosyan A., Schulz-Ertner D., et al.: Evaluation of Therapeutic Potential of Heavy Ion
Therapy for Patients with locally advanced Prostate Cancer.
Int. J. Radiation Onc. Biol. Phys., Vol. 58, No. 1, pp. 89-97, 2004

Kraft G.: Tumor Therapy with Heavy Charged Particles.
Progress in Part. and Nucl. Phys., Vol. 45, Suppl. 2, pp. S473-S544, 2000

Quellenhinweise + Danksagung:

Die Tumorthherapie mit schweren Ionen ist eine gemeinschaftliche Leistung vieler Wissenschaftler und Techniker aus der GSI, dem Forschungszentrum Dresden, der Radiologischen Klinik Heidelberg und dem DKFZ Heidelberg. Ihnen allen möchte ich danken, besonders aber Frau PD. Dr. D. Schulz-Ertner, Strahlentherapie Heidelberg, und den Herren Dr. D. Schardt, PD. Dr. M. Scholz und Dr. H. Zeitträger, die Korrekturen lasen und viele

Fehler beseitigen halfen. Mein Dank geht auch an Frau stud. biol. S. Knorr für das Layout und Frau A. Phalen-Weiss, die das Manuskript erstellte. Von Frau G. Otto und Herrn A. Zschau stammen die Photos und Frau S. Greff fertigte die wundervollen Zeichnungen. Dank auch dem Förderverein und den beteiligten Firmen, die die Drucklegung ermöglichten. Die zweite Auflage wurde von Frau Dipl. Math. S. Kitareva herausgegeben.

Schließlich möchte ich allen danken, die Bilder und Graphiken zu dieser Arbeit beigesteuert haben. Im Einzelnen sind das:

H.Brand	Abb. 7, 32
J. Debus	Abb. 33, 34
W. Enghardt	Abb. 13
S. Grözinger	Abb. 14, 15
K. Gunzert-Marx	Abb. 11
O. Jäkel	Abb. 2, 4, 8, 22
M. Krämer	Abb. 18, 26, 27
M. Krengli	Abb. 29
D. Schulz-Ertner	Abb. 35, 36
M. Scholz	Abb. 20a, 21
G. Taucher-Scholz	Abb. 20b
U. Weber	Abb. 3, 5, 6, 24
W. K.-Weyrather	Abb. 16, 19, 23, 28
<i>NIRS, Chiba</i>	Abb. 25
<i>Rhön Klinikum AG, Marburg</i>	Abb. 38
<i>Siemens AG</i>	Abb. 37
<i>Universitätsklinikum Heidelberg</i>	Abb. 39, 40 und die HIT Bilder

Der Förderverein dankt folgenden Firmen,
die mit ihrer Spende zu den Druckkosten
diese Themenhefts beigetragen haben:

Canberra Eurisys GmbH
Rüsselsheim

Eckelmann AG
Wiesbaden

Jäger Elektrotechnik
Eppstein

Metronom Automation GmbH
Mainz

PINK GmbH
Vakuumtechnik
Wertheim

SIEMENS AG
Medical Solutions
Erlangen

Thales Suisse SA
Turgi, Schweiz

HSE HEAG
Südhessische Energie AG/
ENTEKA, Darmstadt



Abb. 39: Modell der Heidelberger Therapieanlage mit dem Eingang vorne und dem Gantry-Gebäudeteil in der Mitte, der die Höhe des Gebäudes bestimmt.

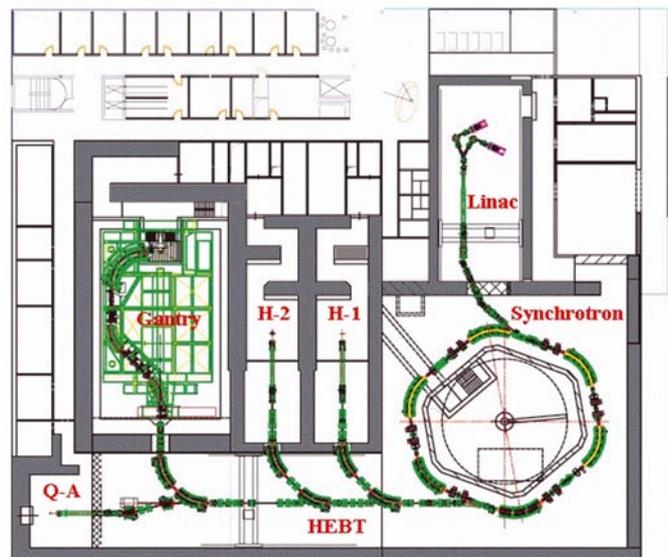


Figure 40: Grundriss der *Heidelberger Ionentherapie HIT*. Ionenquelle und Synchrotron (rechts) liefern den Strahl für zwei Bestrahlungsplätze mit festem Horizontal-Strahl (ähnlich wie an der *GSJ*) und einem um den Patienten drehbaren Strahl (Gantry) auf der linken Seite.

[www.klinikum.uni-heidelberg.de/
Heidelberger-Ionenstrahlen-Therapie-HIT.
1165.0.html](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Heidelberger-Ionenstrahlen-Therapie-HIT.1165.0.html)

