

Aus dem Strahlenbiologischen Institut der
Ludwig-Maximilians-Universität München
komm. Vorstand: Dr. H. Roos

Mikrodosimetrisches Modell der Relativen Biologischen Wirksamkeit in der Schwerionentherapie

DISSERTATION
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Roman Gerlach

aus
Bratislava

Jahr
2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A.M. Kellerer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Dühmke
Priv. Doz. Dr. M. Weiss

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. H. Roos

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 30. November 2005

Inhaltsverzeichnis

VERWENDETE SYMBOLE UND GRÖSSEN	III
1 EINLEITUNG	1
2 GRUNDLAGEN	8
2.1 Ionen in Materie	8
2.2 Strahlenbiologie schwerer Ionen	12
3 MODELL DER RELATIVEN BIOLOGISCHEN WIRKSAMKEIT	14
3.1 Modelle der relativen biologischen Wirksamkeit in der Schwerionentherapie	14
3.2 Grundprinzip des mikrodosimetrischen Modells	16
4 MIKRODOSIMETRISCHER DETEKTOR	21
4.1 Aufbau des Detektors	21
4.2 Signalverarbeitung	23
4.3 Weglängenverteilung	24
4.4 Auflösungsvermögen des Detektors	26
4.5 Kalibrierung des Detektors	27
4.6 Störungen der mikrodosimetrischen Messungen	29
5 MIKRODOSIMETRISCHE MESSUNGEN UND RBW BESTIMMUNG	32
5.1 Neutronen	32

5.2 Monoenergetische Kohlenstoffionen	33
5.3 SOBP Kohlenstoffionen	37
6 BIOLOGISCHE WICHTUNGSFUNKTION DER KOHLENSTOFFIONEN	40
6.1 Anpassung der Wichtungsfunktion	40
6.2 Überprüfung und Anwendung der neuen Wichtungsfunktion	43
6.3 Diskussion des Modells	44
6.4 Vergleich des mikrodosimetrischen Modells mit dem Modell (LEM) der GSI .	45
7 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	46
ANHANG	48
A. Detektor	
1. Gewebeäquivalenz des Detektors	48
2. Simulation mikroskopischer Volumina	48
3. W-Werte und Gasverstärkung	49
4. Untersuchung des Auflösungsvermögens mit ³⁷ Ar	49
5. Technische Zeichnungen des Detektors	51
6. Darstellung mikrodosimetrischer Spektren	53
B. Katalog mikrodosimetrischer Spektren	
1. Röntgen- und γ -Strahlung	54
2. Neutronen	56
3. Protonen	59
4. Kohlenstoffionen	63
C. Ableitung neuer Wichtungsfunktionen	74
LITERATURVERZEICHNIS	76

VERWENDETE GRÖSSEN UND ABKÜRZUNGEN

z_{eff}	-	effektive Ladung des Ions
E	-	Kinetische Energie
LET oder L	-	linearer Energie-Transfer
LET $_{\Delta}$ oder L_{Δ}	-	beschränktes LET
LET $_{\infty}$ oder L_{∞}	-	unbeschränktes LET
V	-	Volumen
v	-	Geschwindigkeit
ρ	-	Dichte
d	-	Durchmesser
m	-	Masse
p	-	Druck
G	-	Gasverstärkung
β^2	-	v^2/c^2 (c - Lichtgeschwindigkeit)
m_e	-	Elektronenmasse
e	-	Elementarladung
D	-	Energiedosis
H	-	Äquivalentdosis
r	-	radialer Abstand
RBW	-	relative biologische Wirksamkeit
α, β	-	Konstanten des linear quadratischen Modells
S	-	Bruchteil der klonogenen Zellen einer Zellpopulation
z	-	spezifische Energie
y	-	lineale Energie
\bar{l}	-	mittlere Weglänge der Trajektorien eines Körpers
\bar{y}_D	-	dosisgemittelte lineale Energie
\bar{y}_F	-	frequenzgemittelte lineale Energie
$c(l)$	-	Dichte der Weglänge in l
$r(y)$	-	Wichtungsfunktion
ν	-	Ereignisdichte
$N(D)$	-	Anzahl letaler Ereignisse
W	-	W-Wert
SOBP	-	Spread Out Bragg Peak
TEPC	-	Tissue Equivalent Proportional Counter

Einleitung

Seit über hundert Jahren wird ionisierende Strahlung in der Medizin vor allem für diagnostische Zwecke eingesetzt. Neben ihrer diagnostischen Anwendung ist ionisierende Strahlung ein wertvolles Instrument bei der Behandlung von Tumorerkrankungen geworden.

Nach wie vor besitzt die Strahlentherapie ein großes Entwicklungspotential. Dazu zählen unter anderem die Verbesserung der Dosisverteilung und damit die Konzentration der Energiedeposition auf das Tumolvolumen oder die Untersuchung der Vorzüge des erhöhten biologischen Effekts bestimmter Strahlenqualitäten im Tumorgewebe.

Die klassische Strahlentherapie mit Photonen hat den großen Vorteil einer stabilen Wissensgrundlage als Folge allmählicher Verbesserungen in ihrer Anwendung. Sie ist historisch gewachsen, und die notwendigen Modifikationen sind gestützt auf strahlenbiologische Untersuchungen und jahrzehntelange klinische Erfahrungen. Einer neu eingeführten Strahlenmodalität, wie der Hadronentherapie, fehlt hingegen bisher die breite klinische Erfahrungsbasis. Ihre Vorzüge müssen sich im Vergleich zu etablierten Modalitäten erst erweisen. Besonders Hadronen¹ bieten jedoch eine genauere Konzentration der Energiedeposition auf das Tumolvolumen sowie eine erhöhte biologische Wirksamkeit im Tumorgewebe und gelten damit als eine vielversprechende Bestrahlungsmodalität der Tumorbehandlung.

Geschichte und Gegenwart der Neutronentherapie

Die Anfänge der Hadronentherapie liegen in den 40er Jahren des vergangenen Jahrhunderts. Unter dem Einfluss der Brüder Lawrence begann am Zyklotron der *University of California* in Berkeley 1938 der Einsatz schneller Neutronen zur Behandlung von Tumorpatienten. Diese erste Studie war nicht aus strahlenbiologischen Erwägungen, sondern einfach aus der Verfügbarkeit einer neuartigen Strahlenqualität entstanden. Die ersten Bestrahlungen fanden unter der Leitung von Dr. Robert Stone statt. Die dabei angewandten Neutronen wurden durch den Beschuss eines Berylliumtargets mit 16 MeV Deuteronen erzeugt [127]. Die von Stone verwendete Dosierung basierte auf Studien von Dr. John H. Lawrence zum Überleben von Nagetieren nach Neutronenbestrahlung. In der Zeit von 1938 bis 1943 wurden 226 Patienten behandelt. Die Studien wurden durch den Zweiten Weltkrieg unterbrochen. Angesichts der heftigen Späteffekte² befand Dr. Stone jedoch Neutronen für die Strahlentherapie als ungeeignet [128].

¹ Die Bezeichnung Hadron leitet sich aus dem Griechischen ab und bedeutet ‚stark‘. Hadronen sind subatomare Teilchen, die unter der starken Wechselwirkung im Atomkern gebunden sind. Hadronen ihrerseits bestehen aus Quarks. Typische Hadronen sind Neutronen und Protonen. Neben ihnen werden in der Hadronentherapie auch Atom-Kerne wie Helium, Kohlenstoff oder Neon eingesetzt.

² Janeway Lecture, 1948, R. Stone: ‚neutron therapy as administered by us has resulted in such bad late sequelae in proportion to few good results that it should not be continued‘ [128].

Das noch geringe strahlenbiologische Wissen, insbesondere hinsichtlich der hohen biologischen Wirksamkeit, führte damals zur Fehleinschätzung der Wirkung der Neutronen und schließlich zum Ende ihrer klinischen Anwendung. Nachdem der geringe Sauerstoffeffekt der Neutronen erkannt war, setzte sich L. H. Gray (in den 1950er Jahren) für die erneute Untersuchung des Potentials der Neutronen in der Strahlentherapie ein. E. J. Hall untersuchte in Experimenten zur Zellenaktivierung die biologische Wirksamkeit monoenergetischer Neutronen in Abhängigkeit der Energie. Er konnte ihre hohe biologische Wirksamkeit nachweisen [44, 43] und kam zu dem Schluss, dass die von Dr. Stone applizierten Dosen viel zu hoch waren und so den verheerenden Misserfolg der ersten Neutronentherapieversuche bedingten.

In den 50er Jahren erwachte neues Interesse an der Neutronentherapie. Im Jahre 1965 wurde am Hammersmith Krankenhaus in London die Neutronentherapie aufgenommen. Neutronen der mittleren Energie 6 MeV wurden mit Hilfe eines Zyklotrons erzeugt, wobei 16 MeV Deuteronen auf ein Berylliumtarget geschossen wurden. Bereits 1969 ergaben sich erste Hinweise, dass gewisse Tumoren mit Neutronen effektiver als mit Photonen kontrolliert werden können [12]. In den 70er Jahren nahm in England eine verstärkte Entwicklung der Tumorthherapie mit Neutronen ihren Lauf. Angesichts der Limitationen der Neutronenstrahlen mit niedrigen Energien - kleiner als 20 MeV - wurden in den USA zur Neutronenerzeugung Beschleuniger für Deuteronen oder Protonen mit Energien bis zu 67 MeV eingerichtet. Bald zeichneten sich die ersten Erfolge ab, und der große Optimismus angesichts der viel versprechenden Vorzüge dieser Technik führte zum Bau von Neutronentherapiezentren vielerorts in Europa und weltweit. In Europa gab es 14 Neutronentherapiezentren und bis 1997 wurden weltweit ungefähr 20.000 Patienten behandelt [136].

Auf der anderen Seite hatte die gleichzeitige rasche Weiterentwicklung der Elektronenbeschleuniger einen breiten therapeutischen Einsatz hochenergetischer Photonenstrahlung zur Folge. Linearbeschleuniger zur Erzeugung ultraharter Röntgenstrahlung konnten sich im klinischen Betrieb schnell etablieren. Die modernen Entwicklungen der Photonentherapie, etwa die IMRT (*intensity modulated radiation therapy*), zeigen in günstigen Bestrahlungssituationen bereits eine ähnlich gute Tumorkonformation der Dosis wie die Protonentherapie. Mit der Erhöhung der Photonenenergie kann eine Steigerung der Dosis im tiefer liegenden Gewebe erzielt werden. Die Verstärkung des Aufbaueffektes trägt zur Schonung oberflächennahen Gewebes bei.

Die Neutronentherapie hat hingegen auch weiterhin mit prinzipiellen Nachteilen zu kämpfen. Die wesentlichen Nachteile sind das ungünstige Tiefendosisprofil – es entspricht in etwa der Tiefendosisverteilung der ^{60}Co γ -Strahlung - sowie die limitierte Strahlkollimation. Leider zeigt sich selbst nach 30 Jahren intensiver klinischer Studien, dass die Neutronenstrahlung für nur wenige Tumorarten von Vorteil ist. Diese Tatsache sowie die inhärenten Nachteile der Neutronenstrahlen führten zu einem langsamen, aber kontinuierlichen Nachlassen des Interesses an dieser Strahlenart. Heute sind weltweit nur noch wenige, gering ausgelastete Neutronentherapiezentren in Betrieb. In Deutschland ist das Universitätsklinikum Essen derzeit die einzige Einrichtung, in der Neutronentherapie angeboten wird. Vor diesem Hintergrund ist die Neutronentherapie am neuen Reaktor der Technischen Universität München kritisch zu sehen.

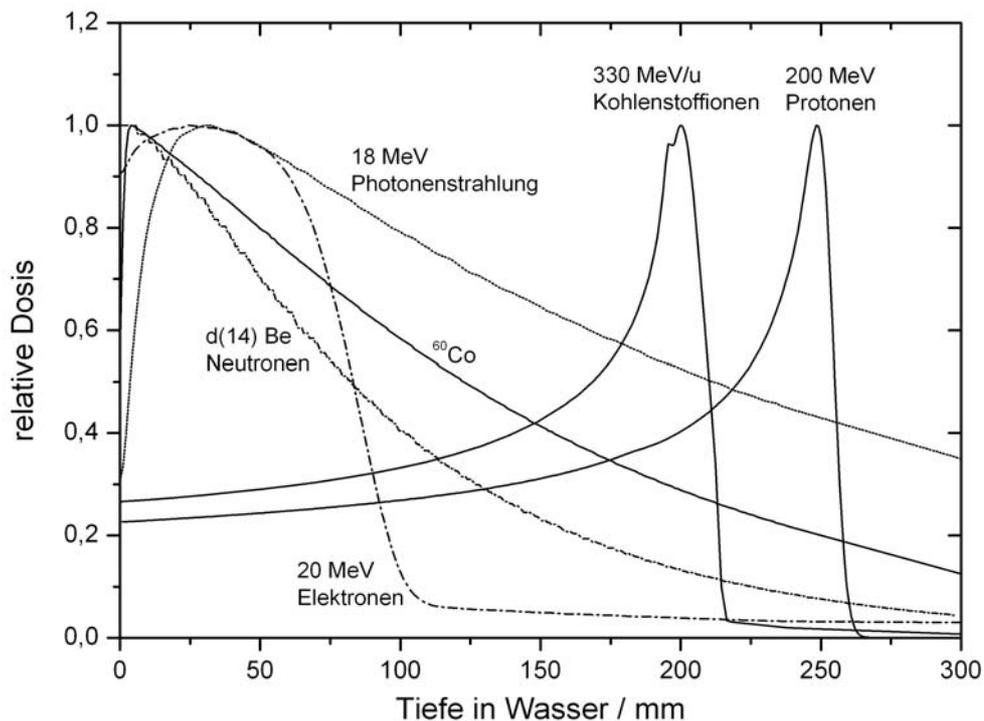


Abbildung 1.1: Vergleich der Tiefendosisprofile verschiedener Strahlenarten (Photonen, Elektronen, Neutronen, Protonen und Kohlenstoffionen). Die Dosis ist dargestellt als Funktion der Tiefe in Wasser.

Neue Bestrahlungsformen

Die Therapie von Tumorerkrankungen verzeichnet eine stetige Verbesserung. Bei etwa 30% aller Krebspatienten ist jedoch die konventionelle Strahlentherapie ausgeschlossen [122]. Die steigenden Zahlen an Tumorerkrankungen – bedingt durch die alternde Gesellschaft – verlangen nach wie vor nach neuen, effizienten Bestrahlungsmodalitäten. Eine weitere Verbesserung stellt die Entwicklung tumorkonformer Bestrahlungstechniken dar, bei denen sich die Energiedeposition auf das Tumorgewebe konzentriert und das gesunde Gewebe bestmöglich schont. Dadurch ist es möglich, einerseits den Tumor effektiv zu kontrollieren und andererseits die Spätschäden im gesunden Gewebe zu reduzieren. Hierzu bieten sich in speziellen Fällen die Brachytherapie, die intensitätsmodulierte Photonenbestrahlung oder die Ionentherapie als die Methoden der konformen³ Strahlentherapie an. Insbesondere die Hadronentherapie ist dafür geeignet.

Die aktuelle Diskussion der Hadronentherapie konzentriert sich daher auf die Frage, welche Vorzüge die Ionentherapie gegenüber der Photonentherapie bieten kann [23]. Hadronen (außer Neutronen) haben, insbesondere gegenüber der Bestrahlung von tief im Gewebe oder nahe an Risiko-Organen gelegenen Tumoren, den Vorzug einer besonderen räumlichen Energiedeposition, die mit wachsender Eindringtiefe ansteigt und am Ende der Reichweite ein scharfes Maximum aufweist (siehe Abbildung 1.1). Hinzu kommt der Vorteil ihrer im Zielvolumen hohen biologischen Wirksamkeit.

³ Unter der tumorkonformen oder volumenkonformen Bestrahlung versteht man die optimale Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen unter gleichzeitiger Reduktion der Energiedeposition und damit Belastung des umgebenden gesunden Gewebes.

Entwicklung der Ionentherapie

Robert Wilson [141] erkannte 1946 als einer der Ersten die klinischen Vorteile schwerer Teilchen in der Tumorbehandlung. Das Tiefendosisprofil der Ionen, bekannt auch als die Bragg-Kurve (Abbildung 1.1), zeigt im Unterschied zum exponentiellen Tiefendosisabfall der Photonen und Neutronen einen leichten Anstieg im sogenannten Plateaubereich, der kurz vor dem Erreichen der maximalen Reichweite des Ions stark zunimmt und von einem anschließenden abrupten Abfall gefolgt ist. Im so genannten Bragg-Peak kann die Dosis im Vergleich zur Dosis an der Körperoberfläche bis zu einem Faktor 5 erhöht sein. Diese hohe räumliche Dosiskonzentration erlaubt die gezielte Bestrahlung von tiefliegenden Tumoren auch in der Umgebung von Risiko-Organen.

Anfang der 50er Jahre begann die Pionierarbeit der klinischen Anwendung von Protonen und Heliumatomen am Synchrozyklotron in Berkeley unter der Leitung von Dr. C. A. Tobias. 1972 entstand nach Umbauarbeiten in Berkeley das Bevalac mit der Möglichkeit der Produktion energiereicher schwerer Ionen zur Bestrahlung ausgedehnter Volumina. In den folgenden Jahren wurden über 400 Patienten mit Helium-, Kohlenstoff-, Neon-, Silizium- und Argonionen bestrahlt. Begleitend wurden umfangreiche strahlenbiologische Experimente zur Erforschung der Wirkung dicht ionisierender Strahlung durchgeführt. Die Arbeiten am Bevalac schufen so die Grundlage der klinischen Anwendung schwerer Ionen. Der Betrieb des Beschleunigers wurde aus finanziellen Gründen 1992 eingestellt. Nachfolgend gründete man in den USA, in Japan und in Europa Einrichtungen zur Protonentherapie. Zudem entstanden zwei Zentren zur Therapie mit Kohlenstoffionen, in Chiba, Japan, und bei der Gesellschaft für Schwerionenforschung, GSI, in Darmstadt [1, 77, 78]. Auf die Erfahrung in Berkeley, Japan und der GSI wird in Kapitel 3 genauer eingegangen.

Tabelle 1.1: Übersicht über die wichtigsten in der Tumorthherapie genutzten Arten ionisierender Strahlung.

Strahlenart	Photonen		Leptonen	Hadronen		
	Röntgenstrahlung	Gammastrahlung	Elektronen	Neutronen	Ionen	π -Mesonen (oder Pion)
					Proton / Schweres Ion (z.B. Kohlenstoff)	
Vorteil	- Günstige und einfache Erzeugung - große klinische Erfahrung hinsichtlich der Wirkung	- geeignet für Therapie oberflächennaher Krankheitsherde - Schonung tiefliegender Organe	- Hohe biologische Wirksamkeit - große Eindringtiefe	- sehr günstiges Tiefendosisprofil - geringe Streuung	Kernreaktion am Ende der Bahn mit Freisetzung dicht ionisierender Produkte	
Nachteil	- ungünstiges Tiefendosisprofil - geringe biologische Wirksamkeit (RBW \approx 1)	- starke Streuung, wenig definierte Reichweite - Strahlführung und Kollimation komplex	- mangelnde Kollimation - ungünstiges Tiefendosisprofil	- komplexe Erzeugung - hohe Kosten - geringe klinische Erfahrung	- sehr komplexe Erzeugung - hohe Kosten - fast keine klinische Erfahrung	
klinische Anwendung	Bereits wenige Jahre nach der Entdeckung 1895 durch Wilhelm C. Röntgen	50er Jahre des 20sten Jahrhunderts	Berkeley, 1938. Wiederaufnahme 1965 Hammersmith Hospital (London)	Berkeley, 1954 mit Protonen, 1957 mit He-Atomen-Kernen, 1975 mit schweren Ionen	Los Alamos, 1974. Villingen (Schweiz)	

Nach Angaben der *Particle Therapy Cooperative Group* [23] sind bis heute ca. 41.500 Patienten mit geladenen Hadronen behandelt worden, davon 1.100 mit Pionen, 36.100 mit Protonen und 4.300 mit schweren Ionen. In Tabelle 1.1 sind Vorzüge und Nachteile der verschiedenen Strahlenarten zusammengefasst.

Neben den Vorzügen der Ionen hinsichtlich Dosisverteilung sind ihre strahlenbiologischen Eigenschaften von besonderer Bedeutung [74]. Dazu zählt die erhöhte biologische Wirksamkeit der Ionen im Vergleich zur biologischen Wirksamkeit der Photonen [23]. Nicht zuletzt ist der reduzierte Sauerstoffeffekt der dicht ionisierenden Strahlung bedeutsam, der den Einsatz von Ionen bei hypoxischen Tumoren vorteilhaft macht [99].

Die relative biologische Wirksamkeit (RBW) leichter Ionen, wie Protonen, wird mit ca. 1.1 bewertet und ist damit nur wenig höher als die biologische Wirksamkeit der Photonen. Die biologische Effektivität eines Teilchenstrahls steigt jedoch mit steigendem linearem Energietransfer (LET) bzw. steigender Ordnungszahl des Ions an.

Die Wahl von Kohlenstoff als der optimalen Teilchenart der Hadronentherapie hängt von mehreren Faktoren ab. Dazu zählt nicht nur das günstige Verhältnis zwischen der Dosis im Eingangskanal und der Dosis im Bragg-Maximum. Der wesentliche Vorteil des Kohlenstoffs ist das günstige Verhältnis der biologischen Wirksamkeit im Eingangskanal des Strahls zur biologischen Wirksamkeit im Bragg-Peak [76]. Ferner zeichnen sich Kohlenstoffionen durch eine geringe Lateral- und Tiefenstreuung aus, die im Gewebe gegenüber Protonen um den Faktor 3 reduziert ist [81]. Kohlenstoffionen haben zudem den messtechnischen Vorteil, dass die Dosisverteilung mit Hilfe der Positronentomographie im bestrahlten Volumen verifiziert werden kann [76].

Die physikalischen und biologischen Vorzüge von Ionen für die Strahlentherapie sind jedoch mit einem relevanten Problem verbunden. Um ausgedehnte Volumina bestrahlen zu können, müssen mehrere Strahlenfelder unterschiedlicher Primärenergien überlagert werden, zudem nimmt die Energie der Ionen mit wachsender Tiefe ab. Dies führt zu einem sich räumlich in seiner Zusammensetzung stark ändernden Strahlenfeld. In einem solchen komplexen Strahlenfeld ist die relative biologische Wirksamkeit starker räumlicher Variation unterworfen. Eine experimentelle RBW Bestimmung für alle relevanten Bestrahlungsbedingungen in den komplexen Strahlenfeldern der schweren Ionen ist praktisch nicht möglich. Stattdessen werden Modelle zur Berechnung der RBW entwickelt, mit dem Ziel, das Strahlenfeld zu optimieren und seine Wirkung voranzuplanen.

Therapie mit Kohlenstoffionen an der GSI

Im Juni 1994 nahm in Chiba, Japan, das HIMAC als das weltweit Erste, rein auf Therapie mit schweren Ionen spezialisierte Zentrum, die Arbeit auf. Daneben stellt das 1993 ins Leben gerufene Schwerionen-Therapieprojekt der Gesellschaft für Schwerionenforschung⁴ in Darmstadt das bisher technisch anspruchsvollste Vorhaben der Ionentherapie dar. 1997 wurde in Darmstadt die Patientenbestrahlung mit Kohlenstoffionen aufgenommen.

⁴ Kooperation der GSI Darmstadt, DKFZ Heidelberg und Forschungszentrum Rossendorf

Ein wesentlicher Bestandteil des Projektes der GSI und Voraussetzung für die korrekte Bestrahlungsplanung ist die Bestimmung der relativen biologischen Wirksamkeit des Strahlenfeldes der Kohlenstoffionen [80, 121]. Zur Bestimmung der RBW wurde von Scholz *et al.* [119, 120, 121] das *local effect model*, *LEM*, entwickelt. Das LEM modelliert die biologische Wirkung auf der Grundlage der Bahnstruktur der Teilchen. Details dieses Modells werden in Kapitel 3 diskutiert.

Erfahrungen der Neutronentherapie

In der vorliegenden Arbeit wird ein alternativer Weg der RBW Bestimmung besprochen, es wird der Versuch unternommen, das in der Neutronentherapie erfolgreiche mikrodosimetrische Modell zur Bestimmung der biologischen Wirksamkeit für die Schwerionentherapie nutzbar zu machen.

Erfahrungen an Therapieeinrichtungen mit Neutronen haben gezeigt, dass auch geringe Unterschiede in den mikrodosimetrischen Spektren einen erheblichen Einfluss auf die biologische Wirksamkeit haben. Um diesen Einfluss zu quantifizieren, wurde in den 80er Jahren in einer breit angelegten Studie die RBW der Neutronenfelder verschiedener Therapieeinrichtungen untersucht [8, 37, 38]. Es wurden die Verteilungen der linealen Energie - das mikrodosimetrische Analogon des LET [61] - für die verschiedenen Neutronenfelder gemessen; sie sind eine physikalische Charakterisierung des Strahlenfeldes.

In denselben Strahlenfeldern wurden biologische Experimente zur Bestimmung der RBW durchgeführt. Mit Hilfe der mikrodosimetrischen Spektren und den Messungen der RBW wurde die RBW als Funktion der linealen Energie, die sogenannte biologische Wichtungsfunktion, abgeleitet. Mit der Wichtungsfunktion ist es möglich, die RBW unbekannter Neutronenfelder zu bestimmen, wenn diese Felder durch mikrodosimetrische Messungen charakterisiert sind. Dieser mikrodosimetrische Weg zur Bestimmung der RBW wurde insbesondere von Menzel, Pihet, Wambersie und Mitarbeitern [87, 134, 135] besprochen.

Ziele der vorliegenden Arbeit

Die Erfahrungen bei der Bestimmung der RBW in der Tumorthherapie mit Neutronen sollen in der vorliegenden Arbeit für die Schwerionentherapie nutzbar gemacht werden. Dabei werden die Methoden des mikrodosimetrischen Ansatzes der RBW Bestimmung aus der Neutronentherapie auf die Tumorthherapie mit Kohlenstoffionen übertragen.

In Kapitel 2 werden die physikalischen und biologischen Grundlagen der Schwerionentherapie sowie die Grundlagen der Mikrodosimetrie vorgestellt. In Kapitel 3 wird der im Mittelpunkt dieser Arbeit stehende mikrodosimetrische Ansatz der RBW Bestimmung erläutert.

Zur mikrodosimetrischen Charakterisierung von Strahlenfeldern schwerer Ionen wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Detektorsystem auf der Basis eines gewebeäquivalenten mikrodosimetrischen Proportionalzählers entwickelt. Das Messsystem wird in Kapitel 4 beschrieben.

Um eine Brücke zwischen der Neutronen- und Schwerionentherapie zu schlagen, wurde das Meßsystem zunächst in einem Neutronenfeld erprobt. Darauf aufbauend werden die

Strahlenfelder von Kohlenstoffionen untersucht. Die Ergebnisse sind in Kapitel 5 ausgewertet und diskutiert. Die daraus resultierende Weiterentwicklung des mikrodosimetrischen Ansatzes wird in Kapitel 6 behandelt. Anschließend erfolgt eine Überprüfung und Anwendung des modifizierten Verfahrens.

Die Ziele dieser Arbeit im Überblick:

- Anwendung der Methoden der Neutronentherapie zur Bestimmung der RBW auf die Schwerionentherapie
- Entwicklung eines für die Schwerionenfelder geeigneten mikrodosimetrischen Detektors
- Mikrodosimetrische Charakterisierung von therapeutischen Strahlenfeldern schwerer Ionen
- Weiterentwicklung des mikrodosimetrischen Modells und Ableitung von neuen Wichtungsfunktionen, die für schwere Ionen geeignet sind
- Überprüfung und Anwendung des weiterentwickelten Modells

GRUNDLAGEN

In diesem Kapitel werden die besonderen physikalischen und biologischen Eigenschaften der Ionenstrahlung sowie ihre Vorzüge für die Tumorthherapie erläutert. Zunächst werden die Wechselwirkungen von Ionen mit Materie und deren biologische Wirkung diskutiert, die sich in wesentlichen Punkten von der Wirkung locker ionisierender Strahlung unterscheidet.

2.1 IONEN IN MATERIE

Die wesentlichen physikalischen Vorzüge der Ionenstrahlung in der Tumorthherapie sind das 'inverse Tiefendosisprofil' und die räumlich enge Verteilung der Energiedeposition entlang der Teilchenspur. Hinzu kommt bei schweren Ionen der Vorteil der geringen Reichweitenstreuung und der geringen lateralen Aufstreuung.

Wechselwirkung schwerer Ionen mit Materie

Schwere Ionen wechselwirken primär durch die Coulombkraft (*electronic stopping*) mit den Elektronen des Materials und erzeugen die sogenannten δ -Elektronen entlang ihrer Bahn [32, 52]. Die δ -Elektronen transportieren die vom Primärion abgegebene Energie von seiner Trajektorie weg. Sie breiten sich von der Ionisationsspur des Primärions aus; die räumliche Energiedeposition um die Spur bildet eine bürstenähnliche Struktur aus.

Die Wechselwirkung von Ionen mit dem Kernpotential (Rutherford Streuung) des Targetkerns ist nur bei Energien kleiner 10 keV per Nukleon von Bedeutung (*nuclear stopping*). Hierbei kann durch Energieübertragung ein gebundenes Atom herausgeschlagen werden, das bei ausreichender Energie selbst biologische Wirkung auslösen kann. Da dies ein sehr seltener Prozess ist, ist *nuclear stopping* für die biologische Strahlenwirkung der Ionen nicht von Bedeutung. Die Erzeugung von Bremsstrahlung kann für die therapeutisch relevanten Energien der Ionen ebenso vernachlässigt werden, da die Wahrscheinlichkeit dieses Prozesses umgekehrt proportional zum Quadrat der Masse des Ions ist [95].

Da im Therapieprojekt der GSI ausschließlich Kohlenstoffionen eingesetzt werden, sind die Wechselwirkungsprozesse der Ionen im Weiteren am Beispiel des Kohlenstoffs diskutiert. Als durchstrahltes Material wird stets Wasser angenommen, da Wasser ein gutes Modell für Weichteilgewebe darstellt.

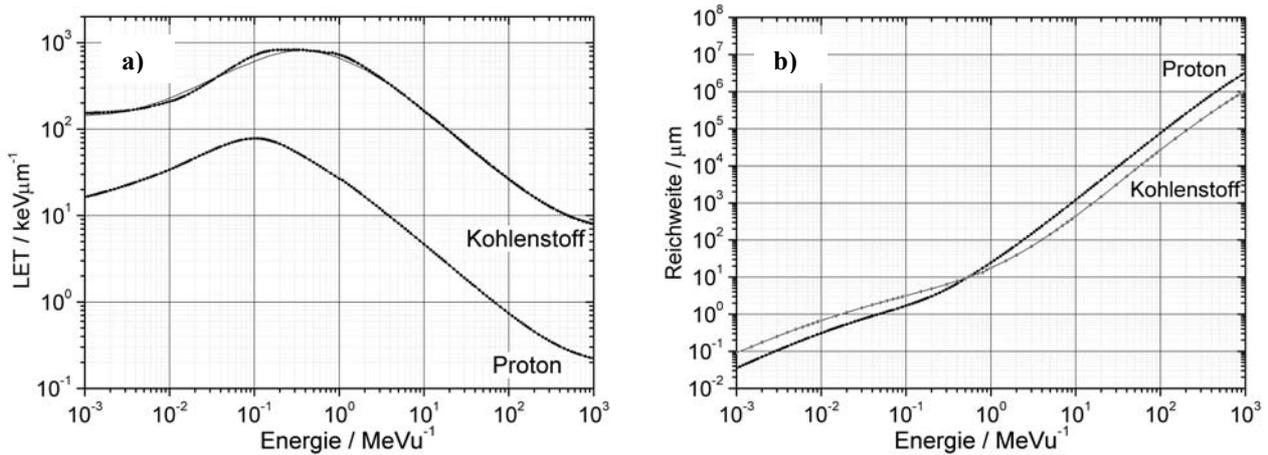


Abbildung 2.1: a) LET in Wasser für Proton und Kohlenstoffion als Funktion der Energie [50, ICRU 49]. b) Reichweite der Ionen in Wasser für Proton und Kohlenstoffion als Funktion der Energie [126, 137].

Tiefendosiskurve schneller Ionen

Mit Hilfe der Bethe-Bloch Formel versteht man den in Abbildung 1 dargestellten Tiefendosisverlauf energiereicher Ionen in Materie. Der Energieverlust dE/dx ist umgekehrt proportional zum Quadrat der Teilchengeschwindigkeit v . Dies bewirkt den Anstieg der Tiefendosiskurve mit zunehmender Eindringtiefe. Für das Kohlenstoffion findet sich das Maximum des LET von $827 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$ bei der Energie $400 \text{ keV}\text{u}^{-1}$ (siehe Abbildung 2.1 a). Für höhere Energien nimmt der Lineare Energie Transfer, (*linear energy transfer*) LET, wieder ab. Die Reduzierung der effektiven Ladung bei sehr niedrigen Geschwindigkeiten wirkt dem Anstieg des LET entgegen. Die ursprünglich vollständig gestrippten Ionen fangen Elektronen ein und die effektive Ladung reduziert sich gemäß der Barkas Formel [7]. Dies bewirkt das Absinken der Tiefendosiskurve nach dem Durchlaufen des Tiefendosismaximums (Bragg-Peak).

Die Reichweitenstreuung nimmt mit wachsender Ionenmasse ab. In Abbildung 1 manifestiert sich dies in einer im Vergleich zu Protonen deutlich 'schärferen' Braggkurve der Kohlenstoffionen. Die Fragmentierung von Projektil oder Target führt zu einem auslaufenden Dosisbeitrag jenseits der maximalen Reichweite der Primärionen. Die Fragmente haben eine kleinere Ladung als die Primärionen und haben deshalb bei gleicher Geschwindigkeit die größere Reichweite. Der Dosisbeitrag der Fragmente ist von der Ionenart und der Primärenergie des Ions abhängig und wird in Kapitel 4.6 weiter diskutiert.

Die Schärfe des Bragg-Peaks erlaubt einerseits eine räumlich sehr präzise Bestrahlung des Zielvolumens. Andererseits bedarf es bei in der Tiefe ausgedehnten Zielvolumina einer 'Aufweitung' des Bragg-Peaks. Dies geschieht durch die Überlagerung mehrerer Bragg-Peaks unterschiedlicher Energien. Man erzeugt damit eine ausgedehnte Dosisverteilung, genannt *Spread Out Bragg Peak*, SOBP (vergleiche auch Abbildung 5.8 a).

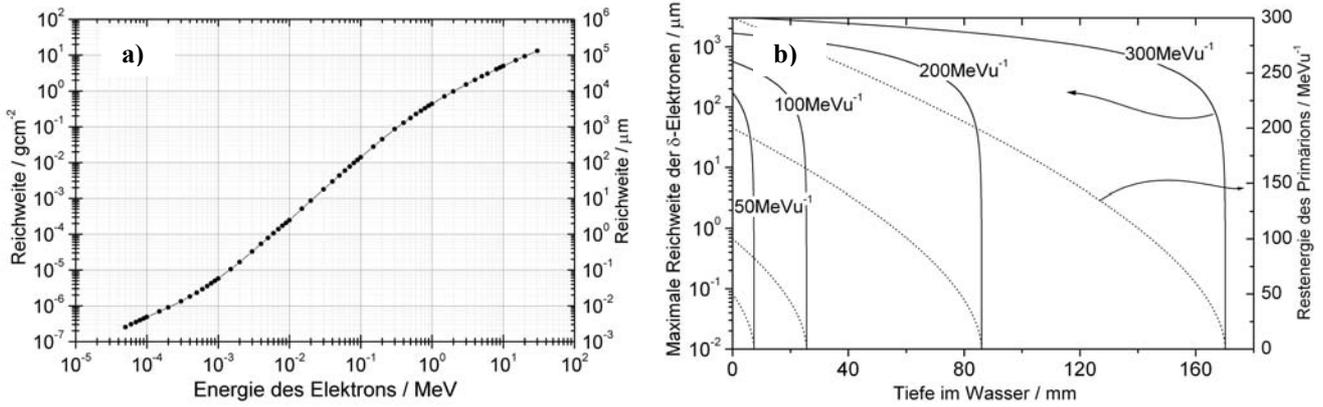


Abbildung 2.2: a) Maximale Reichweite⁵ von monoenergetischen Elektronen in Wasser. b) Ausgehend von der Energie-Reichweitenbeziehung [137] berechnete maximale Reichweite von δ -Elektronen (volle Linien) für verschiedene Energien der Kohlenstoffionen. Restenergie der Kohlenstoffionen (gestrichelte Linien) aufgetragen gegen die Tiefe in Wasser.

Struktur der Teilchenbahn

Schnelle Ionen passieren die Materie weitgehend auf geradlinigen Bahnen und verlieren ihre kinetische Energie durch eine Vielzahl von Coulomb-Wechselwirkungen mit den Elektronen des Mediums [9,10]. Der Energieverlust bei jeder Coulomb-Wechselwirkung ist so gering und die Ereignisse sind so häufig, dass für viele Fragestellungen die Annahme eines kontinuierlichen Energieverlustes (*continuous slowing down approximation, CSDA*) gerechtfertigt ist [50].

Im Wesentlichen wird die Energie des Ions auf die Elektronen des Targets übertragen. Abhängig von der Primärenergie des Ions werden 65% bis 75% der abgegebenen Energie in kinetische Energie der Sekundärelektronen überführt. 15% bis 25% werden zur Überwindung der Bindungsenergie benötigt. 5% bis 15% der abgegebenen Energie gehen in die Elektronenanregung über [116]. Die Reichweite monoenergetischer Elektronen ist in Abbildung 2.2 a) wiedergegeben [126, 137]. Daraus abgeleitet sind in Abbildung 2.2 b) die Maximalreichweiten der δ -Strahlung dargestellt. Diese sind aufgetragen in Abhängigkeit der Eindringtiefe in Wasser für einige Primärenergien der Ionen.

Die freigesetzten Elektronen deponieren ihrerseits Energie um die Ionenbahn. Sie bewegen sich vorwiegend in Richtung des Ions, etwa $2/3$ von ihnen werden in einem Winkel kleiner als 30° zur Ionenbahn emittiert [75]. In vielen Bahnstrukturmodellen [20, 56] wird angenommen, dass die Elektronen senkrecht zur Ionenbahn emittiert werden. Dies scheint im Widerspruch zur Realität zu stehen. Die Elektronen verlieren jedoch durch Streuprozesse sehr rasch ihre Anfangsrichtung, und es entsteht eine näherungsweise isotrope Richtungsverteilung der δ -Strahlung.

⁵ $r_{e^-} = \int_0^{E_0} 1/\frac{dE}{dx} dE$ mit Energie des Elektrons, E_{e^-}

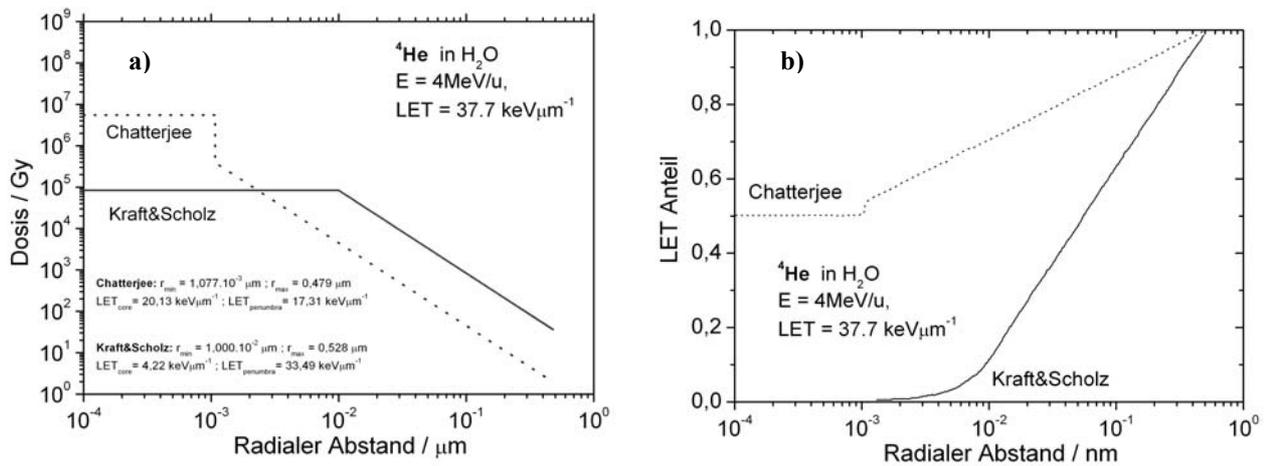


Abbildung 2.3: a) Radiale Dosisverteilung nach Chatterjee sowie Kraft und Scholz [14, 15]. b) Bruchteil des LET, der innerhalb des spezifizierten Abstandes von der Teilchenbahn deponiert wird (Chatterjee sowie Kraft und Scholz).

Radiale Dosisverteilung

Im Zentrum der Primärteilchenspur (*core*) kann eine Dosis von mehreren Tausend Gy erreicht werden [14]. Mit zunehmendem radialen Abstand r von der Teilchentrajektorie (das Äußere der Spur wird als *penumbra* bezeichnet) nimmt die Dosis ab [79]. Alle Modelle der radialen Dosisverteilung sagen näherungsweise eine $1/r^2$ Abhängigkeit voraus [14, 18, 20, 89, 130, 131]. Die maximale Ausdehnung der radialen Dosisverteilung ist durch die Reichweite der energiereichsten δ -Elektronen festgelegt.

In manche Modelle der RBW Bestimmung geht die radiale Dosisverteilung als Eingangsinformation ein. Das klassische Modell der radialen Dosisverteilung nach Chatterjee [16] geht davon aus, dass 50% des LET im *core* deponiert wird, d.h. durch Elektronen sehr kleiner Energie, und 50% durch Elektronen höherer Energie in der *penumbra* deponiert wird [20, 89, 130]. Im LEM-Modell der GSI wird von einer 'ungewöhnlichen' radialen Dosisverteilung ausgegangen. Diese Dosisverteilung wählt unabhängig von der Strahlenart oder Ionenergie ein *core* mit Radius 10 nm in dem die Dosis konstant ist. Daran schließt ein $1/r^2$ Abfall an, der sich bis zur maximalen Reichweite – die durch die Kinematik der Stoßprozesse bestimmt wird – erstreckt (siehe Abbildung 2.3 a). Der Betrag der Dosis im *core* wird dabei durch das LET des Ions bestimmt.

Da die Annahmen der GSI für die radiale Dosisverteilung weder durch Messungen noch durch Monte Carlo Simulationen bestätigt sind, müssen sie kritisch betrachtet werden. Während im Kraft und Scholz Modell innerhalb des *core* von 10 nm nur ein geringer Anteil der Energie deponiert wird, sagt das Modell bis zu 3-mal mehr Energie in der *penumbra* voraus (siehe Abbildung 2.3 b). Monte Carlo Simulationen und Messungen [14, 18, 89] bestätigen weit besser die Aussagen des Chatterjee Modells. In wie weit die Wahl der radialen Dosisverteilung die aus dem LEM abgeleiteten RBW beeinflusst, ist unklar. Der Widerspruch der radialen Dosisverteilung des LEM Modells zu etablierten Modellen, insbesondere dem Chatterjee Modell, kann an dieser Stelle nur festgestellt werden.

2.2 STRAHLENBIOLOGIE SCHWERER IONEN

Ionisierende Strahlung deponiert Energie in Materie durch Ionisation und Anregung. Das Charakteristische für die ionisierende Strahlung ist, dass die Energie nicht homogen in durchstrahlter Materie deponiert wird, sondern hohe lokale Konzentrationen aufweisen kann. Unterschiede in der biologischen Wirkung unterschiedlicher Strahlenarten können auf die Unterschiede der mikroskopischen Energiedepositionsmuster in den Zellen oder deren Substrukturen zurückgeführt werden [34]. Im Vergleich zu locker ionisierenden Strahlen liegen die strahlenbiologischen Vorteile der Therapie mit dicht ionisierenden Strahlen im reduzierten Einfluss von Reparaturprozessen, Zellzyklus und Sauerstoffgehalt im Gewebe begründet [45].

Strahlenarten unterschiedlicher Energiedepositionsmuster weisen somit Unterschiede in der biologischen Wirkung selbst bei gleicher Energiedosis auf. Dieser Effekt wird mit der relativen biologischen Wirksamkeit, RBW, beschrieben.

Schon früh im 20. Jahrhundert wurde gezeigt, dass dicht ionisierende Strahlen wie Neutronen oder α -Teilchen einen höheren biologischen Effekt, als locker ionisierenden Strahlen, hervorrufen. Der zur Berücksichtigung unterschiedlicher Wirksamkeiten eingeführte Begriff der relativen biologischen Wirksamkeit (RBW, *relative biological effectiveness*, RBE) ist definiert⁶ als das Verhältnis der Energiedosis der Referenzstrahlung⁷ zu der Energiedosis der untersuchten Strahlenart, bei gleichem biologischen Effekt:

$$RBW = \frac{D_{\text{referenz}}}{D_{\text{ion}}} \quad (2.1)$$

Genau genommen ist die saloppe Ausdrucksweise, eine Strahlenart besitze einen RBW Wert, irreführend. Die RBW hängt von verschiedenen modifizierenden Faktoren ab, insbesondere der Dosis, und bedarf deshalb einer klaren Spezifikation der Bedingungen.

Das am meisten angewandte Modell zur Beschreibung der Beziehung zwischen Zellüberleben und Dosis ist das Linear-Quadratische-Modell [59]. Röntgen-, Gamma- und Elektronenstrahlung, die man als locker ionisierend ($LET < 20 \text{ keV}/\mu\text{m}$) bezeichnet, weisen in ihren Dosis-Wirkungsbeziehungen meist eine ausgeprägte Schulter auf (Abbildung 2.4 a). Die Dosis-Wirkungsbeziehung für das Zellüberleben bei dicht ionisierender Strahlung (hohes LET) weist keine Schulter auf. Die Schulter bei locker ionisierender Strahlung ist im Wesentlichen auf Reparaturprozesse zurückzuführen, die bei dicht ionisierender Strahlung eine geringere Rolle spielen. Bei hohem LET erhält somit die Dosis-Wirkungsbeziehung näherungsweise einen exponentiellen Verlauf. Auch wenn für die dicht ionisierende Strahlung die Dosis-Wirkungsbeziehung exponentiell ist, erhält man wegen des linear-quadratischen Verlaufs der Dosis-Wirkungsbeziehung der Referenzstrahlung eine dosisabhängige RBW [46, 129]. Die maximale RBW findet sich in Folge dessen bei kleinen Dosen (vergleiche beide RBW Angaben in Abbildung 2.4 a).

⁶ nach ICRU40

⁷ Die in dieser Arbeit diskutierten RBW Werte beziehen sich auf ^{60}Co , es sei denn anders bezeichnet.

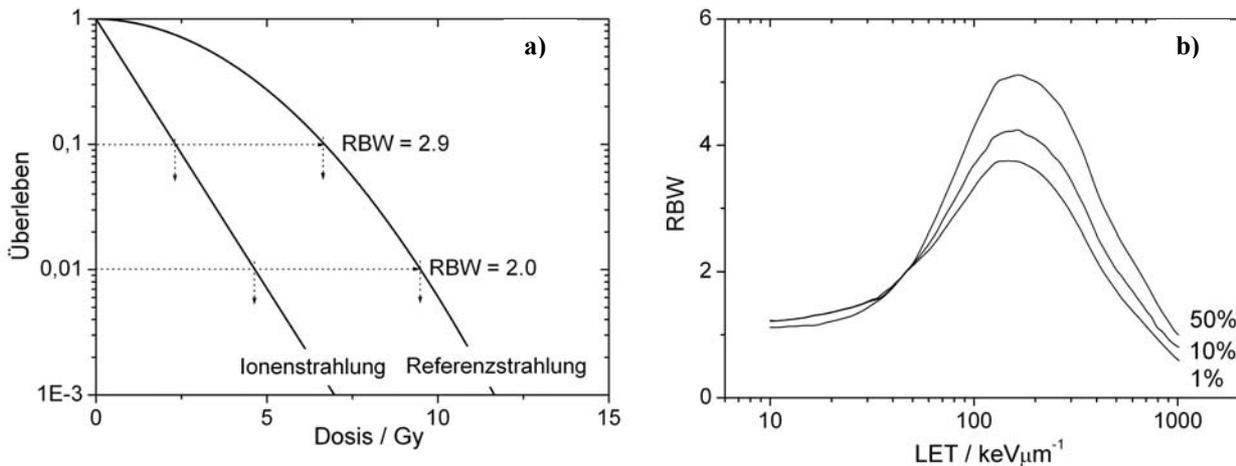


Abbildung 2.4: a) Dosis-Wirkungsbeziehung für Zellen bei Bestrahlung mit Photonen und langsamen Kohlenstoffionen. b) Typische LET Abhängigkeit der RBW für V79 Zellen bei Bestrahlung mit Kohlenstoffionen für 1, 10 und 50 % Überlebenswahrscheinlichkeit [55].

Der Verlauf der RBW-LET Abhängigkeit ist schematisch in Abbildung 2.4 b) dargestellt. Bei kleinen LET werden in den bestrahlten biologischen Objekten vorwiegend reparabile Schäden erzeugt. Mit zunehmendem LET steigt die RBW an, da mit wachsendem LET räumlich korrelierte Strahlenschäden entstehen. Die Schäden können untereinander wechselwirken, wodurch die Reparaturfähigkeit reduziert wird [6]. Im Bereich von 100 keV/μm erreicht die RBW ein Maximum um anschließend abzunehmen. Die Abnahme der RBW ist darauf zurückzuführen, dass lokal mehr Energie deponiert wird als zur Erzeugung letaler Schäden notwendig ist, d.h. ein Sättigungseffekt eintritt.

Die RBW hängt sowohl vom biologischen System als auch vom gewählten Endpunkt ab. Die RBW-LET Abhängigkeit biologischer Systeme hängt auch von ihren unterschiedlichen Reparaturfähigkeiten ab. Falls hohe Reparaturkapazität vorhanden ist, bildet sich ein ausgeprägtes RBW Maximum aus, wohingegen Zellen mit vermindertem Reparaturvermögen kaum Anstieg der RBW mit wachsendem LET aufweisen.

Wie bereits erwähnt hängt die RBW von der Art des biologischen Systems (z.B. pflanzliche, tierische oder menschliche Zellen), dem gewählten biologischen Endpunkt (z.B. Apoptosis, Wachstumsverzögerung, Doppelstrangbrüche usw.), modifizierenden Faktoren des Systems (z.B. Sauerstoffversorgung) und den Bestrahlungsmodalitäten (z.B. Fraktionierung der Dosis, Dosisleistung usw.) ab. Bei der Untersuchung der RBW-LET Abhängigkeit ist die Angabe der beschriebenen Einflussfaktoren notwendig. Trotz zahlreicher Ausnahmen gelten für dicht ionisierende Strahlen im Allgemeinen die folgenden Verallgemeinerungen:

- RBW-Werte für Mutationen sind tendenziell größer als für Inaktivierung
- RBW ist größer für kleine Dosen und Dosisraten
- für strahlensensitive Zellen erhält man geringere RBW als für strahlenresistente Zellen

MODELLE DER RELATIVEN BIOLOGISCHEN WIRKSAMKEIT

Eine experimentelle RBW Bestimmung für alle relevanten Bestrahlungsbedingungen in den komplexen Strahlenfeldern der schweren Ionen ist im klinischen Betrieb nicht möglich. Es werden deshalb Modelle der RBW benutzt, die dazu dienen, sich aus einem limitierten Satz experimenteller Daten die RBW für andere Bestrahlungssituationen zu erschließen [75].

Nachfolgend werden die wichtigsten Ansätze zur Bestimmung der relativen biologischen Wirksamkeit beschrieben. Ein besonderes Augenmerk richtet sich dabei auf das mikrodosimetrische Modell, das im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht.

3.1 MODELLE DER RELATIVEN BIOLOGISCHEN WIRKSAMKEIT IN DER SCHWERIONENTHERAPIE

Das Modell des Lawrence Berkeley Laboratory, (LBL)

Die Pionierarbeit bei der Einführung der schweren Ionen in der Strahlentherapie wurde im Lawrence Berkeley National Laboratory geleistet. Zu Beginn beschäftigte man sich mit grundlegenden Fragen der Physik hochenergetischer schwerer Ionen und technischen Fragen ihrer Anwendung in der Strahlenbiologie mit dem Ziel, die Grundlagen für ihre therapeutische Nutzung zu erarbeiten [78].

Das LBL benutzte zur Bestrahlungsplanung empirische RBW-LET-Beziehungen, die aus *track segment* Experimenten für verschiedene Zelllinien und Gewebe abgeleitet waren. Für die verschiedenen Orte des Zielvolumens wurde dann rechnerisch das dosisgemittelte LET und damit die RBW bestimmt.

Das Modell des HIMAC Projektes

Hinsichtlich der Bestimmung der RBW wurde bei HIMAC auf eigene Erfahrungen aus der vorangegangenen Neutronentherapie (NIRS, 30MeV Deuteron auf Beryllium Target) zurückgegriffen [53, 54]. Da man sehr viel Expertise in der Neutronentherapie gesammelt hatte, jedoch noch keine in der Therapie mit Kohlenstoffionen, wurde nach einer Brücke zwischen beiden Therapieformen gesucht.

Aus *track segment* Experimenten an Zellkulturen mit Kohlenstoffionen wurde die Form der RBW-LET-Abhängigkeit, $R(L)$, bestimmt. Für die Ionentherapie wird bis auf einen Faktor die gleiche RBW-LET Abhängigkeit angenommen. D.h. für die klinische RBW, R_k , gilt:

$$R_k(L) = a \cdot R(L) \quad (3.1)$$

Es muss also nur noch die Konstante a bestimmt werden. In strahlenbiologischen Experimenten mit Zellen war gezeigt worden, dass der biologische Effekt von Kohlenstoffionen bei einem dosismitteltem LET von $80 \text{ keV}/\mu\text{m}$ dem des verwendeten Neutronenstrahls entspricht [55]. Da man in der Therapie mit Neutronen von einer RBW von 3 ausging, wurde Kohlenstoffionen mit dem LET von $80 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ebenfalls eine RBW von 3 zugeordnet. Damit ergibt sich für die Konstante a :

$$a = \frac{3}{R(L)} \quad \text{mit} \quad L = 80 \text{ keV}/\mu\text{m} \quad (3.2)$$

Dieses Modell, das nach wie vor eingesetzt wird, unterschätzt jedoch die RBW bei niedrigen Überlebensraten und überschätzt die biologische Wirkung bei hohen Überlebensraten [29].

Im Gegensatz zu diesem Modell, das von biologischen Experimenten mit Kohlenstoffionen ausgeht und daraus die klinische RBW ableitet, gehen das Modell von Katz und das LEM, von der Dosis-Wirkungsbeziehung für Photonen aus, und leiten daraus die Dosis-Wirkungsbeziehung für schwere Ionen ab.

Das Katz Modell

Katz [22, 56, 124] benutzt die radiale Dosisverteilung um die Spur schwerer Ionen, um die Dosis-Wirkungsbeziehung für Photonen in eine Dosis-Wirkungsbeziehung für schwere Ionen zu konvertieren. Die hier gewählte Darstellung des Katz Modells folgt im Wesentlichen der Darstellung von Kellerer [70]. Für das Zellüberleben nach Photonenbestrahlung mit der Dosis D wird angenommen:

$$S_\gamma(D) = \left(1 - e^{-\frac{D}{D_0}}\right)^m \quad (3.3)$$

mit $D_0 = 1.95 \text{ Gy}$, $m = 2.5$. Für das Zellüberleben nach Ionenbestrahlung der Dosis D gilt im Katz Modell:

$$S_i(D) = e^{-P\sigma_0\phi} S_\gamma((1-P)D) \quad (3.4)$$

mit $P = \left(1 - e^{-\frac{z^2}{\beta^2\kappa}}\right)^m$, Z der effektiven Ladung des Ions, β der Iongeschwindigkeit dividiert durch die Lichtgeschwindigkeit, $\phi = 6.25 \cdot 10^8 \text{ D}/\text{LET}$ dem Teilchenfluss, D der Dosis. Die freien Parameter, die in Anlehnung an biologische Experimente angepasst werden müssen, sind $\sigma_0 = 5 \cdot 10^{-2} \text{ cm}^2$ und $\kappa = 500$.

Das Modell bestimmt also das Zellüberleben für schwere Ionen aus dem Produkt des Zellüberlebens für Photonenbestrahlung und einem exponentiellen Term. P beschreibt den Anteil der Dosis im exponentiellen Term (*ion-kill*), $1-P$ beschreibt den Anteil der Dosis der Photonenüberlebenskurve (*gamma-kill*). Der Faktor P hängt im Wesentlichen von dem Parameter $\frac{z^2}{\beta^2}$ ab, der die Energiedichte der Teilchenspur bestimmt. Das Katz-Modell hat sich

bei der Beschreibung strahlenbiologischer Experimente bewährt, findet aber in der Therapie bisher keine Anwendung.

Das *Local Effect Model* der GSI

Das bei der GSI [81, 82, 121] entwickelte und in der Tumorthherapie mit Kohlenstoffionen eingesetzte *local effect model* gleicht in der Grundidee dem Katz Modell. Auch hier wird die Dosis-Wirkungsbeziehung für Inaktivierung durch Photonen auf Ionen übertragen. Jedoch benutzt LEM einen anderen Algorithmus zur Transformation der Dosis-Wirkungsbeziehung für Photonen. Die grundlegende Annahme des LEM besagt, dass der lokale biologische Effekt durch die lokale Dosis bestimmt wird und unabhängig von der Natur der Strahlung ist [118, 120].

Für das Zellüberleben nach Photonenbestrahlung mit der Dosis D wird angenommen:

$$S_\gamma(D) = e^{\alpha D + \beta D^2} \quad \text{für} \quad D \leq D_t \quad (3.5)$$

mit den typischen Werten $\alpha = 0.18 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta = 0.028 \text{ Gy}^{-2}$ und $D_t = 30 \text{ Gy}$.

Für das Zellüberleben nach Ionenbestrahlung mit der Dosis D wird dann angenommen:

$$S_I(D) = \text{Mittelwert}(e^{\langle \ln S \rangle}) \quad \text{mit} \quad \langle \ln S \rangle = \int \ln(S_\gamma(\delta)) \frac{dV}{V} \quad (3.6)$$

mit der lokalen Dosis δ und Volumen des Zellkerns V (zylindrischer Zellkern mit Achse parallel zur Teilchenbahn). D.h. das Überleben eines Zellkerns für schwere Ionen ergibt sich durch die Mittelung über den Logarithmus des 'lokalen Überlebens des Zellkerns', wobei die Dosis-Wirkungsbeziehung aus dem Beitrag für Photonen zugrunde gelegt wird.

In die Modellrechnung geht also die Dosis-Wirkungsbeziehung für Inaktivierung durch Photonen, die radiale Dosisverteilung der Ionen sowie Volumen und Form des Zellkerns ein. Die Modellanpassung des LEM wurde an einigen etablierten Säugetierzellenlinien durchgeführt. Typische Werte sind: $D_t = 30 \text{ Gy}$, Durchmesser des Zellkerns $5 \mu\text{m}$.

Die benutzte radiale Dosisverteilung (siehe Kapitel 2.1) unterscheidet sich erheblich von anderen Modellen der radialen Dosisverteilung und den Ergebnissen von Monte Carlo Simulationen.

3.2 GRUNDPRINZIP DES MIKRODOSIMETRISCHEN MODELLS

Das mikrodosimetrische Modell [44, 69] zur Bestimmung der RBW schwerer Ionen verwendet mikrodosimetrische Parameter, um die biologische Wirkung eines Strahlenfeldes vorherzusagen [86, 87, 92]. Dieser Ansatz wurde von Kellerer und Rossi entwickelt [59]. In der Neutronentherapie wird dieses Modell seit den 70er Jahren eingesetzt [21, 87, 91] und es wurde später auch in der Protonentherapie erfolgreich angewendet [19, 87, 100]. Zur Verbesserung der Abschätzung der klinischen RBW für Neutronen wurde das mikrodosimetrische Modell weiterentwickelt [93, 104, 105].

Man geht davon aus, dass die RBW Werte durch die unterschiedlichen Energiedepositionsmuster der verschiedenen Strahlenarten bestimmt werden. Es werden deshalb funktionale Zusammenhänge zwischen mikrodosimetrischen Parametern und strahlenbiologischen Effekten gesucht [11, 59, 66, 145]. In mikrodosimetrischen Messungen wird die Verteilung der Energiedepositionen in einem bestimmten Volumen bestimmt. Mikrodosimetrische Spektren zusammen mit mikrodosimetrischen Formalismen bieten ein mächtiges Werkzeug, um Vergleiche der biologischen Wirksamkeit von unterschiedlichen Strahlenarten durchzuführen.

Vor der Diskussion des mikrodosimetrischen Modells sollen zunächst die benötigten Grundlagen der Mikrodosimetrie dargestellt werden.

Mikrodosimetrische Grundlagen

Das Konzept der Mikrodosimetrie geht auf H. H. Rossi zurück [65, 111, 110]. Unter Mikrodosimetrie versteht man die systematische Untersuchung und Quantifizierung der räumlichen und zeitlichen Verteilung absorbierter Energie in bestrahlter Materie (*'It extracts the signature of radiation'*⁸).

Die in einem mikroskopischen Volumen deponierte Energie kann deutlich von dem Mittelwert der deponierten Energie pro Masseneinheit abweichen. Die Schwankungen sind umso größer, je geringer die Gesamtenergie, je kleiner das Zielvolumen, V , und je höher die Ionisationsdichte der Strahlung ist. Bei der Beschreibung der Energiedeposition in mikroskopischen Volumina bedient sich die Mikrodosimetrie daher stochastischer Größen. Ein zentraler Begriff ist die lineale Energie, y . Sie ist definiert als der Quotient aus der im betrachteten Volumen deponierter Energie, ε , und der mittleren Bahnlänge, \bar{l} :

$$y = \frac{\varepsilon}{\bar{l}} \quad (3.7)$$

Dabei ist \bar{l} der Mittelwert der Bahnen eines homogenen isotropen Feldes im betrachteten Volumen (siehe Kapitel 4.3).

Die Verteilungsfunktion $F(y)$ bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Ereignis der Energiedeposition die lineale Energie $y' \leq y$ auftritt. Die Ableitung dieser Verteilung nach y ergibt die Wahrscheinlichkeitsdichte, $f(y)$:

$$f(y) = \frac{dF(y)}{dy} \quad (3.8)$$

Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Ereignis die lineale Energie y' im Intervall $[y, y+dy]$ liegt, ist $f(y)dy$. Die normierte Dosisverteilung, $d(y)$, ist definiert als das Produkt der Wahrscheinlichkeitsdichte $f(y)$ und der linealen Energie y nach:

$$d(y) = \frac{yf(y)}{\int_0^{\infty} yf(y)dy} \quad (3.9)$$

⁸ M. Zaider, *Micro- and Mini-Dosimetry Workshop*, Sydney, Australien, 2001.

Dabei ist $d(y)dy$ der Dosisanteil der Ereignisse im Intervall $[y, y+dy]$ an der Gesamtdosis. Die wichtigsten Momente der Wahrscheinlichkeitsdichte $f(y)$ sind die frequenzgemittelte und die dosisgemittelte lineale Energie [60] nach:

$$\overline{y_F} = \int_0^{\infty} yf(y)dy \quad \text{und} \quad \overline{y_D} = \int_0^{\infty} yd(y)dy = \frac{\int_0^{\infty} y^2 f(y)dy}{\int_0^{\infty} yf(y)dy} \quad (3.10)$$

Modell zur RBW Bestimmung

Das mikrodosimetrische Modell basiert auf der Annahme, dass die Wirksamkeit durch die Verteilung der linealen Energie beschrieben wird. Die Verteilung der linealen Energie eines Strahlenfeldes kann direkt mit einem mikrodosimetrischen Detektor gemessen werden. Ferner wird, wie aus Gleichung 3.11 ersichtlich, davon ausgegangen, dass die bewichteten Dosisbeiträge zu allen linealen Energien additiv zur Wirkung beitragen. Zusätzlich wird angenommen, dass jede Zelle nur von einem Ereignis der Energiedeposition betroffen ist. Eine Annahme die streng genommen nur bei kleiner Energiedosis erfüllt ist.

Ist die relative biologische Wirksamkeit, $r(y)$, als Funktion von y bekannt, so kann aus der gemessenen mikrodosimetrischen Verteilung, $d(y)$, die mittlere RBW des Strahlenfeldes berechnet werden (vergleiche Abbildung 3.1):

$$RBW = \int r(y)d(y)dy \quad (3.11)$$

Die relative biologische Wirksamkeit ergibt sich also als der dosisgemittelte Mittelwert der Funktion $r(y)$.

Abbildung 3.2 verdeutlicht das Verfahren am Beispiel von zwei Neutronenfeldern. Eingezeichnet sind die mikrodosimetrischen Spektren der Felder sowie die in der Neutronentherapie genutzte Wichtungsfunktion. Abbildung 3.2 b) zeigt die mit den Wichtungsfaktoren belegten mikrodosimetrischen Spektren, d.h. die Verteilung der Größe $r(y).d(y)$ in y . In den Beispielen ergeben sich nach 3.11 Werte der RBW von 2.20 und 2.24.

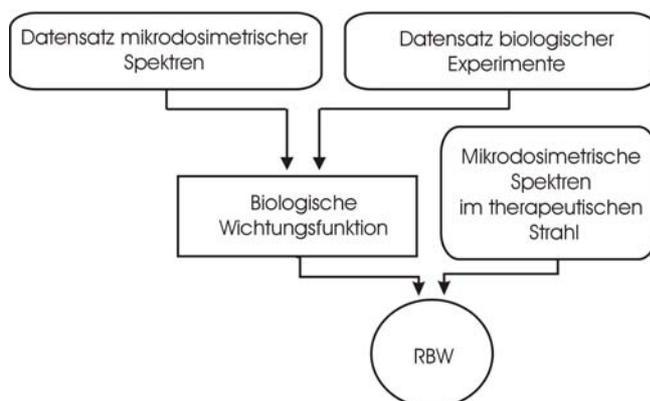


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung des mikrodosimetrischen Ansatzes zur RBW Bestimmung. Aus dem mikrodosimetrischen Spektrum und der biologischen Wichtungsfunktion wird die RBW entsprechend Gleichung 3.11 bestimmt.

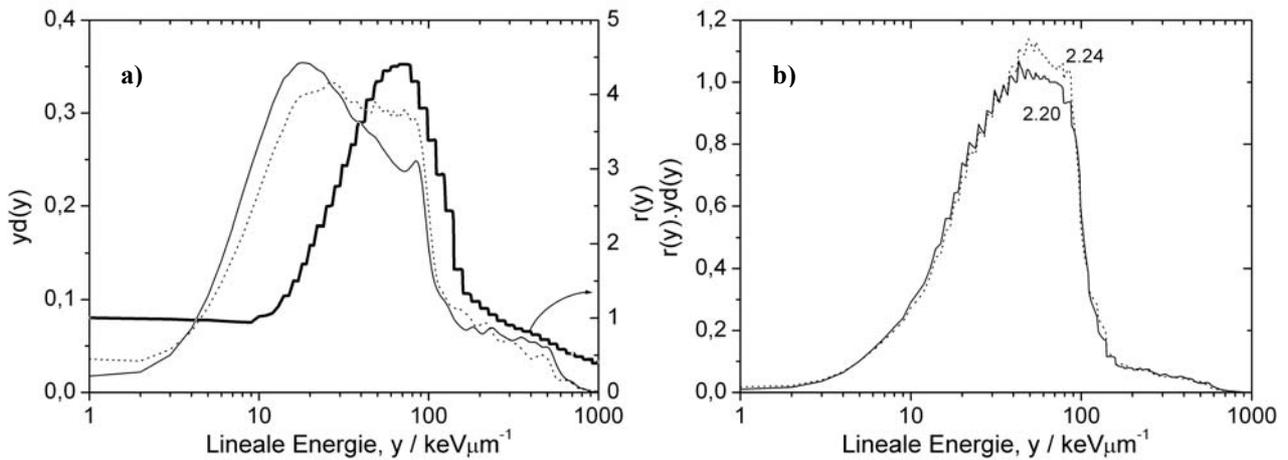


Abbildung 3.2: a) Mikrodosimetrische Spektren für ein Neutronenfeld in zwei Tiefen im Phantom und biologische Wichtungsfunktion (dicke Linie) [92, 93, 106]. b) Die nach Gleichung 3.11 bewichteten Spektren der Abbildung a). Die Zahlenwerte entsprechen der RBW, d.h. dem Integral der jeweiligen Verteilung.

Die biologische Wichtungsfunktion

Im Folgenden wird auf Verfahren zur Bestimmung der Wichtungsfunktion eingegangen. Wie bereits erwähnt ist die Wichtungsfunktion abhängig vom verwendeten biologischen System und dem betrachteten biologischen Endpunkt. Zudem hängt die Funktion von Faktoren, wie z.B. der Zellzyklusphase oder Umgebungsfaktoren wie z.B. dem Sauerstoffgehalt ab. Folglich bedarf es im Prinzip einer Vielzahl von Wichtungsfunktionen um in der Strahlentherapie der Vielzahl betroffener Gewebearten und modifizierenden Faktoren Rechnung zu tragen [44, 94]. Insbesondere ist auch die Dosisabhängigkeit der RBW zu berücksichtigen. Die klinische Erfahrung hat jedoch gezeigt, dass die Verwendung einer oder weniger Wichtungsfunktionen, die für typische Bestrahlungsbedingungen abgeleitet wurden, ausreicht.

Die Bestimmung der Wichtungsfunktion kann z.B. 'direkt' erfolgen, indem biologische Experimente in Strahlenfeldern mit engen Verteilungen der linealen Energie (sogenannte *track segment* Experimente) durchgeführt werden. Dabei wird für möglichst viele Werte der linealen Energie die RBW bestimmt.

In der Neutronentherapie wurde jedoch ein etwas anderes Verfahren zur Bestimmung der Wichtungsfunktion gewählt. Das Verfahren stützt sich auf wenige Experimente in Strahlenfeldern mit breiter Verteilung der linealen Energie.

In N verschiedenen Neutronenfeldern wurde mit Hilfe von Tierexperimenten jeweils die RBW_j bestimmt. Außerdem wurden die einzelnen Strahlenfelder durch Messung der mikrodosimetrischen Verteilung $d_j(y)$ charakterisiert. Die biologische Wichtungsfunktion wird dann aus einem Satz von N Experimenten abgeleitet [106]:

$$RBW_j = \int r(y) d_j(y) dy \quad j = 0, \dots, N \quad (3.12)$$

Durch numerische Lösung dieses Gleichungssystems lässt sich $r(y)$ bestimmen. Die Algorithmen zur Ableitung einer Wichtungsfunktion nach Gleichung 3.12 wurden in der Vergangenheit bereits vielfach angewendet [98, 115, 145] und werden auch im Rahmen dieser Arbeit zur Bestimmung einer Wichtungsfunktion vorgestellt (siehe Anhang C). Ist die

biologische Wichtungsfunktion aufgestellt, kann im unbekanntem Strahlenfeld die RBW durch Messung der mikrodosimetrischen Spektren $d(y)$ und Gleichung 3.11 bestimmt werden.

In den 80er Jahren wurde von EORTC (*European Organisation on Research and Treatment of Cancer*) eine Vergleichstudie der biologischen Wirksamkeit an 14 verschiedenen europäischen Zentren für Neutronentherapie durchgeführt [38, 105, 106, 115, 135]. Die Neutronen wurden durch Beschuss von Beryllium-Targets mit Deuteronen oder Protonen verschiedener kinetischer Energien erzeugt. Die Energie der Primärteilchen erstreckte sich dabei zwischen 7 MeV und 65 MeV pro Nukleon [8, 132, 147]. Es ist nicht verwunderlich, dass bei so unterschiedlichen Neutronenspektren die biologische Wirksamkeit erhebliche Unterschiede aufweist. Obwohl manche Neutronenspektren sich nur wenig unterscheiden haben – eine genaue Neutronenspektrometrie war damals nicht möglich – zeigten sich auch bei diesen Einrichtungen deutliche Unterschiede in der biologischen Wirkung. Um die biologische Wirkung von Neutronenfeldern und die unterschiedliche Wirkung sich gering unterscheidenden Strahlenfelder erklären und quantifizieren zu können, wurden die Strahlenfelder durch mikrodosimetrische Messungen charakterisiert. Zudem wurden biologische Experimente durchgeführt und die Wichtungsfunktion entsprechend Gleichung 3.12 abgeleitet.

Als biologisches System wurde die Regeneration von jejunalen Kryptenzellen in Mäusen gewählt. Es wurde eine einmalige Bestrahlung mit der Energiedosis 8 Gy durchgeführt. Das biologische System der Kryptenzellen wurde gewählt, da es einerseits therapierelevante Aussagen erlaubt und zudem relativ einfach zu handhaben ist [29, 87, 143]. Mit dem System wurde die in Abbildung 3.2 a) zitierte Wichtungsfunktion abgeleitet.

Die mikrodosimetrische Verteilung reagiert sehr empfindlich auf die 'Zusammensetzung' des Strahlenfeldes. Selbst kleine Änderungen der RBW werden so erkannt. Die RBW kann insbesondere auch in gemischten Strahlenfeldern (z.B. Strahlenfelder mit Beiträgen von Photonen, Neutronen oder schweren Teilchen) bestimmt werden. Zwischen den Strahlenfeldern der Zentren für Neutronentherapie ergab sich so ein Unterschied der mittleren RBW von bis zu 20%. Mit den Ergebnissen konnten die unterschiedlichen klinischen Erfahrungen erklärt werden [28].

Die Wichtungsfunktion der Neutronentherapie wird im Rahmen dieser Arbeit auf die Schwerionentherapie angewendet und dient als Ausgangspunkt für die Bestimmung neuer Wichtungsfunktionen. Zunächst sollen jedoch im nächsten Kapitel die technischen Grundlagen der mikrodosimetrischen Messungen vorgestellt werden.

MIKRODOSIMETRISCHER DETEKTOR

4.1 AUFBAU DES DETEKTORS

Prinzipien des TEPC

Bisher gibt es keine gewebeäquivalenten Detektoren, die Messungen in Mikrometer großen Volumina der Dichte 1 erlauben. Stattdessen werden gasgefüllte Detektoren verwendet. Durch die Reduktion der Dichte um den Faktor 1000 kann der Durchmesser des sensitiven Detektorvolumens auf die Größenordnung Millimeter expandiert werden. Die Energieverluste geladener Teilchen in einem kleinen Gewebevolumen werden so durch einen größeren gasgefüllten Detektor simuliert. Die geringe Dichte der Gasfüllung wird durch einen entsprechend größeren Weg des Teilchens im sensitiven Volumen kompensiert (siehe Anhang A.2).

Ionisierende Strahlung erzeugt in der Gasfüllung des Detektors Elektron-Ion-Paare, die durch das angelegte elektrische Feld getrennt werden und zur Anode bzw. Kathode driften. Ab einer bestimmten elektrischen Feldstärke erhalten die zur Anode driftenden Elektronen ausreichend kinetische Energie, um ihrerseits durch Ionisationsstöße im Gasvolumen freie Ladungsträger zu erzeugen. Die Größe der Ladungslawine ist proportional zur Anzahl der primären Elektronen und damit der durch die Strahlung im sensitiven Volumen deponierten Energie. Der W -Wert gibt die Energie an, die zur Bildung eines Elektron-Ion-Paares nötig ist. Näheres zu W -Werten wird in Anhang A.3 diskutiert. Der TEPC misst somit die Energiedeposition, die proportional der Anzahl der im sensitiven Volumen erzeugten Ionenpaare ist [73].

Durch die Geometrie des Detektors wird der Bereich der Gasverstärkung räumlich auf die Nähe des Anodendrahtes begrenzt, so dass alle primären Ionisationsereignisse außerhalb dieses Bereichs um den gleichen Faktor verstärkt werden. Auch die Gasverstärkung wird in Anhang A.3 weiter behandelt.

Technischer Aufbau

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung eines möglichst kleinen Detektors, der das Strahlenfeld wenig stört, und in einem Phantom in verschiedenen Tiefen positioniert werden kann. Ein kleines sensitives Volumen erhöht einerseits das räumliche Auflösungsvermögen des Detektors und reduziert andererseits Probleme durch Pile-Up⁹, der

⁹ Pile-Up: Bei zeitgleicher Registrierung mehrerer Ereignisse kommt es zu einer Verfälschung der Spektren.

bei therapeutischen Bestrahlungseinrichtungen mit ihren hohen Teilchenflüssen ein ernstes Problem darstellt. Hinzu kommt der Vorteil, dass kleine Detektoren bei gleichem simuliertem Volumen bei höherem Druck betrieben werden können. Dadurch wird die elektrische Stabilität erhöht und der Detektor wird unempfindlicher gegenüber Verunreinigungen des Zählgas.

Die wesentlichen technischen Eigenschaften eines zylindrischen Detektors sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst. Die *'chord length'* Verteilung des Detektors wird im Abschnitt 4.3 behandelt. Der zylindrische Detektor zeichnet sich gegenüber einem sphärischen sensitiven Volumen durch seine leichtere technische Realisierbarkeit aus. Nach Kellerer [63] können die zylindrischen Detektoren so gestaltet werden, dass zylindrische und sphärische Geometrien mikrodosimetrisch äquivalent sind (siehe Abschnitt 4.3 Weglängenverteilung). Diese Voraussetzung ist für reguläre zylindrische Detektoren erfüllt. Reguläre zylindrische Detektoren benötigen jedoch *'field tubes'*, die dazu dienen, die Störungen des elektrischen Feldes in der Nähe des den Zähldraht tragenden Isolators zu kompensieren. Im vorliegenden Design wurde für das Gasvolumen des Detektors ein Durchmesser von 3 mm und eine Länge von 30 mm gewählt. Diese Detektorgeometrie hat den Vorzug, dass das Volumen, in dem die Gasverstärkung durch die Isolatoren gestört ist, verglichen mit dem Gesamtvolumen vernachlässigbar klein ist. Es kann deshalb auf *'field tubes'* verzichtet werden [4]. Der Detektor ist jedoch mit *'guard tubes'* versehen, die etwaige Kriechströme zwischen der Kathode und Anode zur Masse ableiten. Die technischen Zeichnungen und die Einzelheiten des Detektoraufbaus finden sich in Anhang A.5.

In Anbetracht der kleinen Detektorabmessungen könnte vermutet werden, dass die Positionierung des Zähldrahtes gegenüber der Kathode sehr kritisch ist. Die Zentrierung der Anode beeinflusst das elektrische Feld und damit die Gasverstärkung. Untersuchungen [3] haben jedoch gezeigt, dass bei einem Kathodendurchmesser von 3 mm die Exzentrizitäten der Anode kleiner als 0.3 mm unkritisch sind.

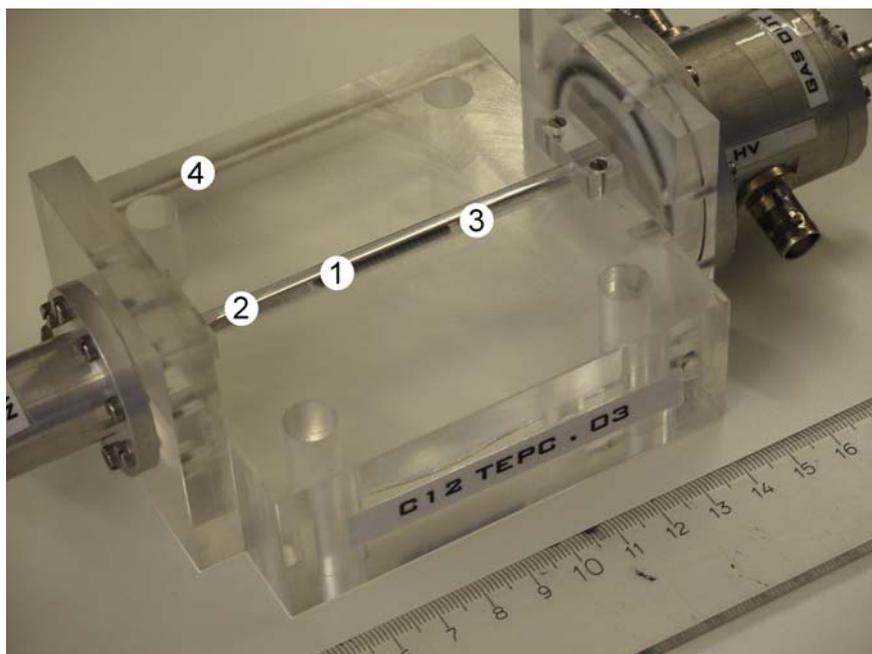


Abbildung 4.1: Gewebeäquivalenter Proportionalzähler. (1) A-150 Wand des sensitiven Volumens, (2) *'guard tubes'* aus Aluminium, (3) Anodendraht, (4) Plexiglaskörper.

Der Detektor besteht im Wesentlichen aus einer Plexiglasplatte (100 mm x 100 mm x 50 mm) mit einer zylindrischen Bohrung (siehe Anhang A.5). Die Bohrung verläuft parallel zu einer Oberfläche und ihre Achse befindet sich in der Tiefe 5.05 mm. In die Bohrung ist ein Zylinder aus leitfähigem A-150 Material eingesetzt, der die Kathode des Detektors bildet. Der Zähl draht, ein vergoldeter Wolframdraht mit Durchmesser 20 μm , wird von zwei Rubinkristallen (Uhrsteine) getragen, die ihrerseits in Aluminiumträger eingesetzt sind. Die Aluminiumträger sind mit Masse verbunden und erfüllen so die Funktion von 'guard' Elektroden (siehe Anhang A.5).

Tabelle 4.1: Konstruktionsmerkmale des entwickelten TEPC.

Durchmesser der Anode / μm	20
Anode	Vergoldeter Wolfram-Draht
Durchmesser des sensitiven Volumens / mm	3
Länge des sensitiven Volumens / mm	30
Größe des sensitiven Volumens / mm^3	212.0
Kathodenmaterial	A-150 (leitfähig)

4.2 SIGNALVERARBEITUNG

Am Zylindermantel des sensitiven Volumens (Kathode) liegt die über einen hochohmigen Widerstand (Schutzwiderstand) und durch ein Tiefpass RC-Glied gefilterte negative Hochspannung an. Die kleinsten auswertbaren Impulse sind durch die erreichbare Gasverstärkung und das Rauschen des Vorverstärkers limitiert. Die Amplitude des Rauschens wächst mit der Kapazität des Detektors und der Kapazität des Kabels, das ihn mit dem Vorverstärker verbindet. Zur Reduktion der Kabelkapazität wird eine besonders kurze, starre Verbindung zwischen dem Signalausgang des Detektors und dem Vorverstärker gewählt.

Die Detektorsignale laufen über einen ladungsempfindlichen Vorverstärker an drei parallele Hauptverstärker mit verschiedenen Verstärkungsfaktoren. Die verstärkten Signale werden durch drei parallele ADCs digitalisiert (siehe Abbildung 4.2) (Hauptverstärker 1: 2000 Kanäle, Verstärkungsfaktor 800, Hauptverstärker 2: 8000 Kanäle, Verstärkungsfaktor 40, Hauptverstärker 3: 2000 Kanäle, Verstärkungsfaktor 2). Die Verwendung von drei Hauptverstärkern ist aufgrund der Signalhöhe, die bis zu 5 Größenordnungen variieren kann, notwendig. Die drei Spektren werden im Computer zu einem Spektrum zusammengesetzt.

Bei Messungen an gepulsten Beschleunigern mussten die Zählraten stark reduziert werden, um eine Überlagerung von Impulsen durch Pile-Up zu verhindern. Durch Variation der Teilchenflussdichte wurde sichergestellt, dass die Spektren durch Pile-Up praktisch nicht beeinflusst werden. Dies war bei Zählraten kleiner als 10^3 Ereignisse pro Sekunde der Fall.

In der Nähe von Beschleunigern sind stets starke elektromagnetische Störungen vorhanden. Detektor und Vorverstärker wurden daher mit Aluminiumfolien abgeschirmt. Der Eingangsdiskriminator am ADC wurde so eingestellt, dass nur Impulse, die einer linealen Energie größer als $0.1 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$ entsprachen, registriert wurden.

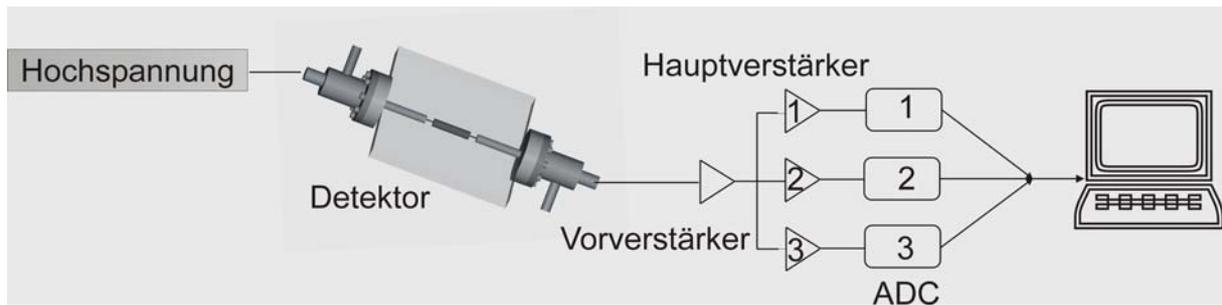


Abbildung 4.2: Schematische Darstellung der Messanordnung.

4.3 WEGLÄNGENVERTEILUNG

Die Energie, die das geladene Teilchen beim Durchgang durch das sensitive Volumen deponiert, hängt unter anderem von der Weglänge ab. Geladene Teilchen können das sensitive Volumen des Detektors auf unterschiedliche Weise durchqueren. Sie können z.B. einen kurzen Abschnitt des sensitiven Volumens durchqueren, sie können jedoch auch lange Wege im sensitiven Volumen zurücklegen, etwa wenn sie das Volumen zentral durchqueren. Die Verteilung dieser Weglängen, die so genannte 'chord-length-distribution' hängt von der Form des Volumens und von der Art der Isotropie ab. Die Weglängenverteilungen für sogenannte konvexe Volumina wurden von Kellerer [62, 64, 67] und Mäder [90] untersucht.

Man unterscheidet im Wesentlichen drei Arten der Isotropie (im Folgenden *randomness* genannt), die so genannte μ -, *I*- und *S*-*randomness*. Die Weglänge in einem konvexen Körper ist durch einen Punkt im Raum und eine Richtung festgelegt. Die Richtung wird aus einer isotropen Verteilung nach dem Zufallsprinzip ausgewählt. Die drei Arten der *randomness* unterscheiden sich hinsichtlich der Auswahl des Punktes in Bezug auf den konvexen Körper. Der Punkt wird aus einer Menge von homogen verteilten Punkten ausgewählt, die bei μ -*randomness* im Raum, bei *I*-*randomness* im Volumen des Körpers und bei *S*-*randomness* auf seiner Oberfläche lokalisiert sind.

Im Allgemeinen wird in praktisch vorkommenden Strahlenfeldern von μ -*randomness* ausgegangen. Der Fall der *I*-*randomness* liegt vor, wenn die Strahlen von Punkten im Inneren des sensitiven Volumens ausgehen. Dies ist z.B. der Fall, wenn dem Zählgas ein radioaktives Isotop zugesetzt wird (siehe Detektorkalibrierung mit Hilfe von ^{37}Ar).

In der Mikrodosimetrie werden Detektoren mit sphärischen oder zylindrischen sensitiven Volumina benutzt. Zylindrische Detektoren lassen sich leichter bauen und bieten auch andere technische Vorteile. Kellerer hat gezeigt, dass sich sphärische Detektoren durch reguläre Zylinder (d.h. Zylinder, deren Durchmesser gleich der Höhe ist) bezüglich der 'chord-length-distribution' annähern lassen [63].

Nach Kellerer [58, 64] und Mäder [90] gilt für die Weglängenverteilung bei μ -*randomness* für eine Kugel bzw. einen Zylinder:

$$f_{\mu, \text{Kugel}}(l) = \frac{2l}{d^2} \qquad f_{\mu, \text{Zylinder}}(l) = \frac{l}{d(d^2 - l^2)^{1/2}} \qquad (4.1)$$

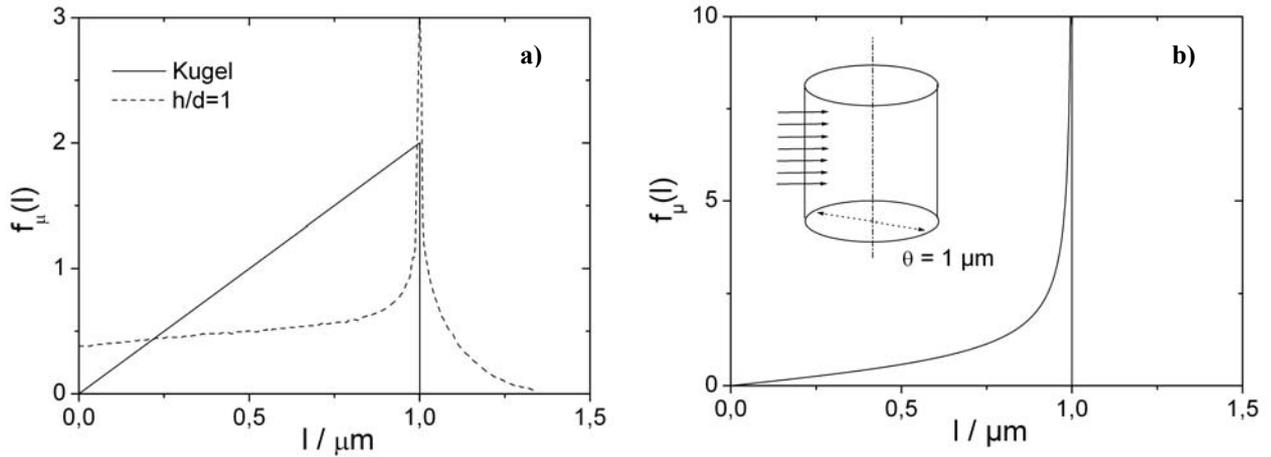


Abbildung 4.3: a) Weglängenverteilungen für die Kugel (Durchmesser $1 \mu\text{m}$) und einen regulären Zylinder (Länge = Durchmesser). b) Weglängenverteilung für einen Zylinder mit Durchmesser $1 \mu\text{m}$ für einen Parallelstrahl senkrecht zur Achse des Zylinders.

mit d als Durchmesser. In Abbildung 4.3 a) sind beide Verteilungen dargestellt.

Bei den diskutierten Arten der *randomness* geht man von einem isotropen Strahlenfeld aus. Bei Messungen an Beschleunigern und vor allem bei Experimenten mit schweren Ionen liegen näherungsweise parallele Strahlenfelder vor. Kenngrößen, die sich auf diese Geometrie beziehen, sind mit Index p gekennzeichnet. In diesem Fall und insbesondere bei zylindrischen Detektoren erhält man eine andere 'chord-length-distribution'. Für den parallelen Einfall von Teilchen senkrecht zur Zylinderachse gilt für die Weglänge:

$$l = 2\sqrt{R^2 - x^2} \quad (4.2)$$

Dabei ist x der Abstand von der Zylinderachse und R der Zylinderradius. Damit ergibt sich für die Wahrscheinlichkeitsdichte in l

$$f_{p,Zylinder}(l) = \frac{l}{2\sqrt{4R^2 - l^2}} \quad (4.3)$$

Die Verteilung nach Gleichung 4.3 ist in Abbildung 4.3 b) am Beispiel eines Zylinders mit Durchmesser $1 \mu\text{m}$ dargestellt.

Im Folgenden sollen die mittleren Weglängen für die μ - und i -*randomness* bestimmt werden. Sie berechnen sich nach Mäder [90]:

$$\bar{l}_{\mu} = 4 \frac{V}{S} = 2 \frac{Rh}{R+h} \quad (4.4)$$

$$\bar{l}_i = \left(\frac{1}{4} \ln\left(\frac{2R}{h}\right) - 0.4233\right) \bar{l}_{\mu} \quad (4.5)$$

Mit Hilfe des Cauchy Theorems [58] ergibt sich für den zwei-dimensionalen Fall einer konvexen Figur mit Fläche A und Umfang C für die mittlere Weglänge des parallelen Strahlenfeldes bei einem zylindrischen Detektor:

$$\bar{l}_p = \pi \frac{A}{C} = \frac{\pi}{2} R \quad (4.6)$$

Bei einem Zylinder mit Durchmesser 1 μm ergibt sich damit für die mittlere Weglänge $\bar{l}_p = 0.7854$. Die größte mögliche Weglänge l_{max} für ein zylindrisches Volumen ist gleich dem Zylinderdurchmesser. Die in dieser Arbeit relevanten mittleren Weglängen sind in Tabelle 4.2 zusammengefasst.

Tabelle 4.2: Mittlere Weglänge für einen Detektor mit zylindrischem Volumen nach Gleichung 4.4, 4.5 und 4.6.

Strahlenart	Mittlere Weglänge / μm
Isotropes Photonenfeld	0.953
Isotropes Neutronenfeld	0.953
dem Zählgas zugesetztes ^{37}Ar	0.476
Paralleles Protonenstrahlenfeld senkrecht zur Detektorachse	0.785
Paralleles Kohlenstoffionenstrahlenfeld senkrecht zur Detektorachse	0.785

4.4 AUFLÖSUNGSVERMÖGEN DES DETEKTORS

Bei der Entwicklung neuer TEPCs ist die Überprüfung ihrer Funktion wesentlich. Wegen der geringen Größe des Detektors ist der übliche Einsatz einer internen α -Quelle [25, 30, 123] kaum möglich. Auch der Einsatz externer α -Quellen, γ -Quellen oder Quellen weicher Röntgenstrahlung bereitet Schwierigkeiten. Zudem sind im Allgemeinen die Strahlenquellen kollimiert und es wird deshalb nur ein Teil des sensitiven Volumens bestrahlt. Diese Testverfahren geben deshalb keinen umfassenden Aufschluss über die Detektorperformance. Eine Methode, die auch bei sehr kleinen Detektoren anwendbar ist und zudem das ganze sensitive Volumen des Detektors überprüft, ist der Zusatz von ^{37}Ar zur Gasfüllung des Detektors [2].

^{37}Ar Test

Die Beimischung von ^{37}Ar zum Zählgas ist eine elegante Methode, das Auflösungsvermögen des Detektors zu überprüfen und den Detektor zu kalibrieren. ^{37}Ar ist ein Auger-Emitter, der Elektronen der mittleren Energie 2.56 keV emittiert. Elektronen der Energie 2.56 keV haben in gewebeäquivalentem Material eine Reichweite von etwa 0.2 μm . Die überwiegende Anzahl der emittierten Elektronen gibt also ihre gesamte Energie im Zählgas ab. Auch die Halbwertszeit von 35 Tagen macht ^{37}Ar für Testzwecke besonders geeignet. Einerseits sind 35 Tage ausreichend, Messungen in Ruhe durchzuführen. Andererseits verschwindet das ^{37}Ar in endlicher Zeit aus dem Detektor. Einzelheiten zum ^{37}Ar Test sind in Anhang A.4 dargestellt.

Messungen wurden bei der Detektorhochspannung von 800 V und einem simulierten Durchmesser von 1 μm durchgeführt. Bei der gegebenen Detektorgeometrie wurde der Gasdruck des gewebeäquivalenten Gases auf Methan Basis auf 317 mbar eingestellt. Die Position des K-Peaks des ^{37}Ar Emitters findet sich bei $2.56 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$. Das gemessene mikrodosimetrische Spektrum von ^{37}Ar ist in Abbildung 4.4 a) wiedergegeben.

Im Prinzip können viele Faktoren zur Fluktuation der gemessenen Energiedeposition beitragen. Die meisten sind in der Regel vernachlässigbar. Wesentlich und prinzipbedingt sind die Schwankungen der Gasverstärkung, d.h. die statistischen Fluktuationen in der Ausbildung der Elektronenlawinen. Wie die Überprüfung mit ^{37}Ar zeigt (Abbildung 4.4 a), ist das Auflösungsvermögen des Detektors nahe dem optimal mit Proportionalzählern – aus theoretischen Erwägungen - erzielbaren Wert. Die statistischen Fluktuationen der Gasverstärkung verursachen eine minimale theoretische Linienbreite von 17% [3, 30]. Die experimentell gefundene Halbwertsbreite ist mit 22.7% nur wenig größer.

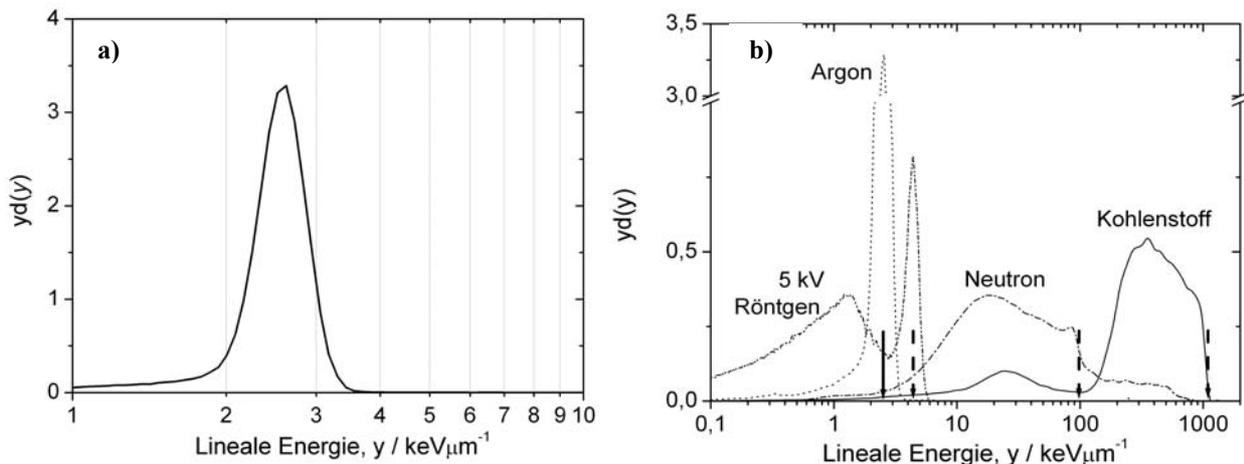


Abbildung 4.4: a) ^{37}Ar Spektrum (simulierter Durchmesser 1 μm , Hochspannung 800 V). Halbwertsbreite des Spektrums 0.7 keV (FWHM=22.7%). b) Spektren verschiedener zur Kalibrierung benutzter Strahlenarten. Die Pfeile kennzeichnen jeweils den für die Kalibrierung verwendeten Wert.

4.5 KALIBRIERUNG DES DETEKTORS

Die Messungen mit ^{37}Ar liefern neben Aufschlüssen zur Auflösung des Detektors auch einen Kalibrierungspunkt für die lineale Energie $2.5 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$. Für Messungen, die sich bis zu linealen Energien der Größenordnung $1000 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$ erstrecken, werden jedoch weitere Kalibrierpunkte bei höheren linealen Energien benötigt.

Mit Hilfe weicher Röntgenstrahlung kann ein weiterer Kalibrierpunkt bestimmt werden. Eine Röntgenröhre mit Chromanode, die bei 5 kV betrieben wird, liefert mit einem Chrom Filter der Dicke $20 \mu\text{m}$ Photonen mit einer wahrscheinlichsten Energie von 4.4 keV [103]. Die fast ausschließlich über Photoeffekt ausgelösten Elektronen haben im gewebeäquivalenten Material eine Reichweite von etwa $0.4 \mu\text{m}$. Werden sie im sensitiven Volumen vollständig gestoppt, geben sie ihre gesamte kinetische Energie im Gas ab und liefern den in Abbildung 4.4 b) sichtbaren Peak bei $4.4 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$.

Eine weitere Kalibriermethode, die sich für Ionen eignet, ist die Kalibrierung über eine Ionenkante. Eine Ionenkante kann im Spektrum sichtbar werden, wenn Teilchen des maximalen LET (L_{max}) den längsten Weg (l_{max}) im Detektor zurücklegen [111]. Für die höchste im Detektor deponierte Energie, ΔE_{max} , gilt dann:

$$\Delta E_{\max} = l_{\max} L_{\max} \quad (4.10)$$

Für die Position dieser Energiedeposition im mikrodosimetrischen Spektrum ergibt sich dann:

$$y_{Kante} = \frac{\Delta E_{\max}}{\bar{l}} \quad (4.11)$$

Die sicherste Detektorkalibrierung erhält man, wenn im gemessenen Spektrum eine Kante sichtbar wird. Eine derartige interne Kalibrierung hat den Vorteil, dass Fehler aus einer Änderung der Gasverstärkung oder aus geometrischen Korrekturen minimiert werden. Die Beobachtung der Protonenkante in Neutronenspektren ist eine etablierte Methode der Kalibrierung.

Neutronen erzeugen Rückstoßprotonen, die ihrerseits Energie deponieren. Der maximale LET Wert der Protonen in Wasser ist $L_{\max,Proton} = 78 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$ bei der Energie 100 keV. Entsprechend 4.11 ist in Abbildung 4.4 b) die Protonenkante der Neutronenspektren bei der linealen Energie $100 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$ zu finden. Der Fehler einer solchen Kalibrierung kann auf 2 bis 3% abgeschätzt werden [72].

Die Kalibrierung mikrodosimetrischer Spektren über die Protonenkante von Neutronen hat sich sehr bewährt. Spektren geladener Ionen können ebenfalls mittels der Ionenkante und Gleichung 4.11 zur Bestimmung weiterer Kalibrationspunkte dienen. Für die maximalen LET Werte geladener Ionen in Wasser übernehmen wir die am weitesten etablierten Werte von Ziegler, Biersack und Watt [137, 146]. In Wasser gilt für das maximale LET der Kohlenstoffionen $L_{\max,Kohlenstoff} = 827 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$ bei der Energie 0.4 MeV. Die Position der Kante des Kohlenstoffionspektrums findet sich demnach bei der linealen Energie $1050 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$. Der Vergleich der Kalibrierungspunkte untereinander zeigt eine maximale Abweichung von 6% auf. Dies zeugt von einer hohen Konsistenz der Kalibrierung des Detektorsystems.

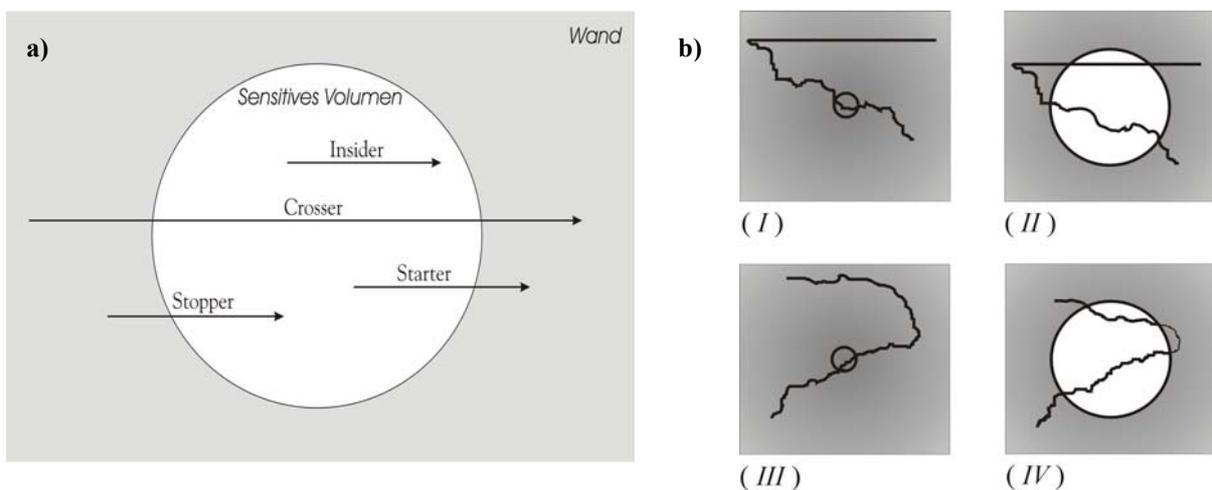


Abbildung 4.5: a) Klassifikation der Teilchenbahnen. b) Wandeffekte in gasgefüllten Proportionalzählern [111]. (I, II) δ -Effekt, (III, IV) Wiedereintritteffekt. Das erste Bild steht für ein Material der Dichte 1, das zweite für ein Gasvolumen umgeben von Material der Dichte 1.

4.6 STÖRUNGEN DER MIKRODOSIMETRISCHEN MESSUNGEN

Teilchenbahnen im sensitiven Volumen

Die Energiedeposition erfolgt, wie in Abbildung 4.5 a) angedeutet, auf unterschiedliche Arten. Die Pfeile symbolisieren die Spur geladener Teilchen. Teilchen, die das sensitive Volumen durchqueren, werden als *Crossers* bezeichnet. Teilchen, deren Spur im sensitiven Volumen beginnt oder endet sind *Starters*, *Stoppers* oder falls beides erfüllt ist, *Insiders*.

Welche Art der Spur dominiert, hängt von der Reichweite der geladenen Teilchen und vom Durchmesser des simulierten Volumens ab. Wird z.B. bei weicher Röntgenstrahlung (< 20 keV) ein Durchmesser von $1\mu\text{m}$ simuliert, werden im Detektor primär *Stoppers*, *Starters* oder *Insiders* registriert werden. Bei härterer Röntgenstrahlung oder kleinerem simuliertem Durchmesser überwiegen *Crossers*.

Die Energiedeposition wird im mikrodosimetrischen Detektor für alle Bahnen richtig bestimmt. Problematisch kann es jedoch bei hohem Anteil an *Starters* und *Stoppers* bezüglich des Spektrums der linealen Energie werden, da die Berechnung der mittleren Weglänge im sensitiven Volumen nur *Crossers* berücksichtigt.

Wandeffekt

Auch wenn die Wand des sensitiven Volumens und das Zählgas die gleiche atomare Zusammensetzung aufweisen, können mikrodosimetrische Messungen eine Verzerrung des Spektrums erfahren [72, 86]. Ursache des sogenannten Wandeffekts ist der Dichteunterschied zwischen der Detektorwand und der Gasfüllung [97, 108]. Grundlegende Aspekte des Wandeffekts wurden von Kellerer [57] diskutiert.

Man unterscheidet im Wesentlichen zwei Typen des Wandeffektes, die in Abbildung 4.5 b) verdeutlicht sind. Das erste Bild (*I* und *III*) zeigt die Spur eines Teilchens bei gleicher Dichte des Detektors und des umgebenden Materials. Das zweite Bild (*II* und *IV*) beschreibt die Störung der Spur bei reduzierter Dichte des Detektormaterials.

Im Fall *I* trifft nur das δ -Elektron jedoch nicht das Primärteilchen das sensitive Volumen. Durch die Volumenvergrößerung (Abbildung *II*) wird der Detektor durch einen entsprechend größeren Detektor reduzierter Dichte ersetzt. Diesen durchqueren beide Teilchen. Dieser Effekt wird δ -Effekt genannt.

Abbildung *III* verdeutlicht den so genannten Wiedereintritteffekt. Während bei Dichte eins der Detektor nur einmal von der Teilchenspur getroffen wird, wird der gasgefüllte Detektor (Abbildung *IV*) zweimal von der Spur desselben Teilchens durchquert.

In beiden Fällen führt der Wandeffekt zu einer Zunahme der Energiedeposition im Detektor. Um den Wandeffekt zu vermeiden wurden so genannte wandlose Detektoren entwickelt [111]. Der wandlose Detektor vermeidet den Dichteunterschied zwischen Detektor und dem, das sensitive Volumen umgebenden Material. Das umgebende Material wird durch ein Gas ersetzt. Wandlose Detektoren sind technisch schwer realisierbar und eignen sich daher nicht für den praktischen Einsatz.

Um den Einfluss des Wandeffekts abzuschätzen, wurden von Kliauga zwei baugleiche Detektoren mit unterschiedlichen Baugrößen, jedoch demselben simulierten Durchmesser, eingesetzt [71]. Unter der Voraussetzung, dass kein Wandeffekt auftritt, müssen beide Detektoren dasselbe mikrodosimetrische Spektrum registrieren. Werden jedoch Unterschiede beobachtet, sind sie auf die Wandeffekte zurückzuführen. Kliauga findet, dass die Wandeffekte besonders für hochenergetische schwerer Ionen relevant sind.

Der Wandeffekt beeinflusst nicht die im Detektor deponierte Energie. Er führt jedoch dazu, dass δ -Elektronen, die ohne Wandeffekt getrennt registriert würden, gleichzeitig eintreffen. Die *'event frequency'* der Energiedepositionen wird also durch den Wandeffekt reduziert. Die *'event size'* wird entsprechend erhöht [57].

Aus Messungen von Rodgers et al. [109] geht hervor, dass y_D im wandlosen Detektor im Vergleich zum Detektor mit Wand bis zu 25% geringere Werte annehmen kann. Dieser Maximalfehler von 25% wurde auch in anderen Arbeiten bestätigt [57, 96]. Bei höheren LET ($> 20 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$) nimmt der Wandeffekt wieder ab und ist im Bragg-Peak vernachlässigbar.

F r a g m e n t p r o b l e m

Beim Durchgang schwerer Ionen durch Materie finden gelegentlich Reaktionen statt [41, 112], bei denen es zu einem 'Zerbrechen' des Projektil- (für $Z>1$) oder Targetatoms kommt [142, 144]. Fragmentierte Projektile haben eine kleinere Masse sowie Ladungszahl und eine höhere Reichweite als ihre Primärteilchenprojektile. Fragmente haben jedoch annähernd die gleiche Geschwindigkeit und annähernd gleiche Richtung wie ihre Primärionen und tragen zur Energiedosis im Bragg Peak und dahinter bei (vergleiche Abbildung 4.6 a). An der GSI [33, 113] und auch am HIMAC [125] wurde der Dosisbeitrag der Fragmente und auch ihre Winkelverteilungen für Kohlenstoffionen untersucht.

Die Problematik der Störung mikrodosimetrischer Messungen durch Fragmente soll am Beispiel eines fragmentierten Projektils erläutert werden. Ist ein Projektil fragmentiert, schließen die Bahnen der beiden Teilchen im Allgemeinen einen kleinen Winkel ein. Der Abstand zwischen beiden Teilen wächst mit der Entfernung vom Ort der Fragmentierung. Ein Detektor der Dichte Eins und Durchmesser $1 \mu\text{m}$ registriert in einem Strahlenfeld schwerer Ionen aufgrund seiner geringen Ausdehnung, im Allgemeinen nur einen Partner eines Fragmentpaares. Ein gasgefüllter mikrodosimetrischer Detektor jedoch, der ein Volumen des Durchmessers $1 \mu\text{m}$ simuliert, hat dagegen einen Durchmesser von der Größenordnung 1mm und registriert daher mit höherer Wahrscheinlichkeit gleichzeitig beide Fragmente. Da beide Fragmente als ein Ereignis registriert werden, wird so das mikrodosimetrische Spektrum verfälscht.

Die Bildung von Fragmenten ist bei Kohlenstoffionen mit Energien kleiner als $100 \text{ MeV} \text{u}^{-1}$ vernachlässigbar [33], siehe auch Abbildung 4.6 b). Die Störung des Strahlenfeldes durch Fragmente ist erst bei größeren Energien und bei größeren Tiefen im Phantom von Bedeutung. Aus Abbildung 4.6 b) ist ersichtlich, dass selbst für Kohlenstoffionen der Energie 330 MeV pro Nukleon und der ungünstigsten Annahme (Tiefe 17 cm) der Dosisbeitrag der Fragmente maximal 20% der Gesamtdosis betragen kann.

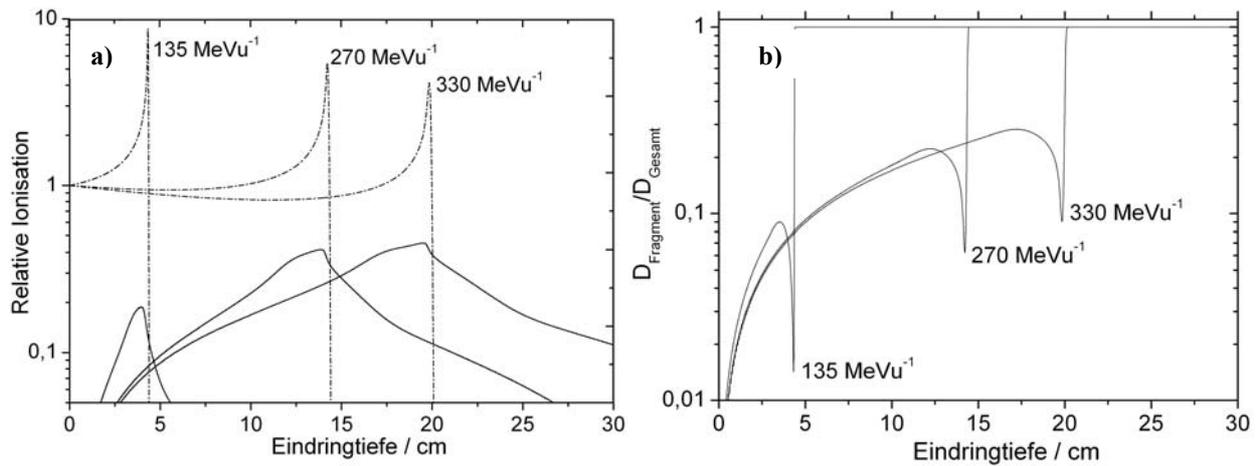


Abbildung 4.6: a) Tiefendosisverteilung von ^{12}C Ionen der Primärenergie 135, 270 und 330 MeVu^{-1} . Die unterbrochenen Linien symbolisieren die Dosisbeiträge der primären Kohlenstoffionen. Die durchgezogenen Linien stehen für die Dosisbeiträge der Fragmente [33, 41]. b) Relativer Dosisbeitrag der Fragmente zur Gesamtdosis in Abhängigkeit von der Tiefe im Phantom.

Der Dosisbeitrag der Fragmente ist also im Allgemeinen gering. Zudem können Argumente angeführt werden, die belegen, dass das mikrodosimetrische Spektrum nur bei kleinen linealen Energien durch Fragmente verfälscht wird. Der Beitrag der Fragmente zur Dosis ist im Wesentlichen auf freigesetzte Borionen zurückzuführen [33]. D.h. das Kohlenstoffion hat durch die Fragmentierung ein Proton verloren. Werden nun Borion und Proton gleichzeitig im Detektor registriert, so hat dies nur einen geringen Einfluss auf das mikrodosimetrische Spektrum. Unter der Voraussetzung, dass beide Teilchen die gleiche Geschwindigkeit haben, wird die Energiedeposition des Borions durch das gleichzeitig registrierte Proton nur um etwa 4% erhöht. Das bedeutet, der Beitrag der Borionen zum mikrodosimetrischen Spektrum wird weitgehend richtig bewertet.

Die Fragmente niedriger Ladungszahl, z.B. Protonen, erfahren zwar eine Verfälschung ihrer Beiträge zu den mikrodosimetrischen Spektren. Ihr Beitrag zur Gesamtdosis ist jedoch im Allgemeinen vernachlässigbar. Zudem haben die Fragmente kleiner Ladungszahl ein geringeres LET verglichen mit den schweren Primärteilchen und damit eine geringere biologische Wirksamkeit. Aus den mikrodosimetrischen Spektren abgeleitete Werte der relativen biologischen Wirksamkeit werden deshalb durch die Fragmentbildung nur unwesentlich verfälscht.

MIKRODOSIMETRISCHE MESSUNGEN UND RBW BESTIMMUNG

Mikrodosimetrische Untersuchungen wurden in Strahlenfeldern von Photonen, Protonen, Neutronen und Kohlenstoffionen durchgeführt. Im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen die Messungen für Kohlenstoffionen. Die Neutronenmessungen dienen dazu, die Verbindung zu früheren Untersuchungen herzustellen. Die Messungen für Photonen und Protonen haben zwar interessante Ergebnisse gezeigt, sie stehen jedoch nicht im Zentrum des Interesses und sind deshalb lediglich im Anhang dargestellt.

5.1 NEUTRONEN

Die mikrodosimetrischen Messungen mit Neutronen wurden am Zyklotron des Institutes für Medizinische Strahlenphysik des Universitätsklinikums Essen durchgeführt. In dieser Einrichtung wurden im Rahmen der bereits erwähnten EORTC Studie [38, 51, 135] mikrodosimetrische Messungen durchgeführt und publiziert.

Ein Zyklotron beschleunigt Deuteronen auf die Energie 14 MeV. Die Deuteronen treffen auf ein Berylliumtarget, in dem durch die Reaktion $d(14)+Be$ Neutronen freigesetzt werden. Man erhält so Neutronen mit einer mittleren Energie von 5.8 MeV.

Die mikrodosimetrischen Messungen wurden in einem Phantom der Größe 30 cm x 30 cm x 30 cm durchgeführt. Die Achse des Detektors war dabei senkrecht zur Strahlachse orientiert. Der Abstand zwischen Berylliumtarget und Detektorachse (Fokus-Hautabstand) betrug 125 cm. Um Pile-Up zu vermeiden wurde der Teilchenfluss auf 10^7 - 10^8 Neutronen \cdot sec $^{-1}$ ·cm $^{-2}$ reduziert.

Die Messungen wurden bei einer Feldgröße von 10 cm x 10 cm und 5 cm Tiefe im Phantom durchgeführt. Der Vergleich der eigenen Messungen mit den Messungen der EORTC Studie ist in Abbildung 5.1 wiedergegeben. Die Spektren stimmen im Wesentlichen überein. Gewisse Unterschiede sind auf die unterschiedliche Detektorgeometrie zurückzuführen, da Menzel *et.al.* einen sphärischen Detektor einsetzen. Die Spektren dieser Arbeit können damit mit den in der Neutronentherapie entwickelten Wichtungsfunktionen zur Bestimmung der biologischen Wirksamkeit genutzt werden.

Im Rahmen der Messungen im Neutronenfeld wurden zudem die Änderungen der mikrodosimetrischen Spektren mit der Tiefe im Phantom und mit dem lateralen Abstand von der Strahlmitte untersucht. Die mikrodosimetrische Charakterisierung mit hoher räumlicher Auflösung erlaubt so die Untersuchung von Variationen der RBW innerhalb des Strahlenfeldes. Die Ergebnisse werden in Anhang B.2 diskutiert.

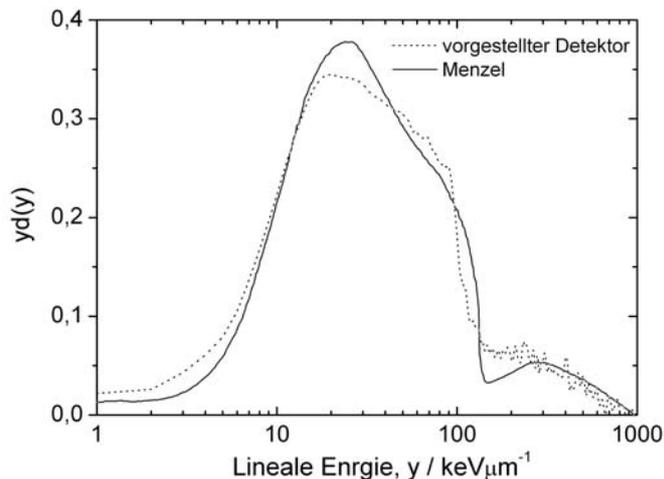


Abbildung 5.1: Mikrodosimetrische Messungen, an der Neutronentherapieeinrichtung in Essen. Eigenes Spektrum: unterbrochene Linie, Messung von Menzel *et.al.*: durchgezogene Linie [51].

5.2 MONOENERGETISCHE KOHLENSTOFFIONEN

In der Literatur liegen nur wenige experimentelle mikrodosimetrische Daten schwerer Ionen vor [71, 88]. Eine mikrodosimetrische Charakterisierung eines therapeutischen Strahlenfeldes schwerer Ionen wurde erstmalig in der vorliegenden Arbeit durchgeführt. Die nachfolgend beschriebenen Experimente fanden während mehrerer Strahlzeiten am Ionenstrahl der Gesellschaft für Schwerionenforschung, Darmstadt, statt. Die technischen Einzelheiten der Therapieeinrichtung der GSI sind im Anhang B.4 beschrieben.

Zur Durchführung der Messungen wurde der Strahl aufgeweitet, um das Phantom, in dem der Detektor in variablen Tiefen positioniert werden kann, homogen zu bestrahlen. Dabei wurde die Achse des Detektors senkrecht zur Achse des Teilchenstrahls ausgerichtet. Die in diesem Kapitel wiedergegebenen mikrodosimetrischen Spektren sind ausgewählte Beispiele. Eine vollständige Zusammenstellung der Messergebnisse findet sich in Anhang B.4.

Monoenergetische ^{12}C Ionen verschiedener Energie bei fester Tiefe im Phantom

Der Detektor wurde in zwei Tiefen (5 mm und 29 mm) des Phantoms positioniert. Die Primärenergie des Ionenstrahls wurde dabei zwischen $89 \text{ MeV}\cdot\text{u}^{-1}$ und $430 \text{ MeV}\cdot\text{u}^{-1}$ variiert. Dieser Energiebereich wird bei der Tumortherapie der GSI benutzt und entspricht einer Reichweite im Gewebe von ca. 2 cm bis 28 cm.

Bei kleinerer Tiefe im Phantom ist der Ionenstrahl weitgehend monoenergetisch und führt deshalb zu den 'schmalen' mikrodosimetrischen Spektren in Abbildung 5.2 a). Mit steigender Energie der Ionen verschiebt sich erwartungsgemäß das Maximum der Spektren zu kleineren linealen Energien.

Anhand dieser Spektren wurde mit Hilfe der Wichtungsfunktion der Neutronentherapie die RBW bestimmt. Diese erste Näherung der RBW wird als die nicht-angepasste (*unadapted*) RBW bezeichnet. Die in Abbildung 5.2 b) dargestellten Ergebnisse zeigen eine Abnahme der biologischen Wirksamkeit des Ionenstrahls mit steigender Ionenergie. Dies gibt die bekannte RBE-LET Abhängigkeit wieder. Für die höchsten Energien nähert sich die RBW dem Wert 1, d.h. der RBW locker ionisierender Strahlung, an.

Vergleicht man die RBW-Abhängigkeit für die beiden gewählten Tiefen, so nimmt die RBW bei gleicher Ionenergie mit der Tiefe zu. So hat z.B. die RBW bei der Ionenergie 150 MeV \cdot u $^{-1}$ und der Tiefe 5 mm den Wert 1.75, während sie bei der Tiefe 29 mm den Wert 2.55 annimmt. Ursache ist die Abnahme der Ionenenergie mit zunehmender Eindringtiefe. Der RBW Unterschied in den beiden Tiefen verschwindet bei hoher Energie der Ionen.

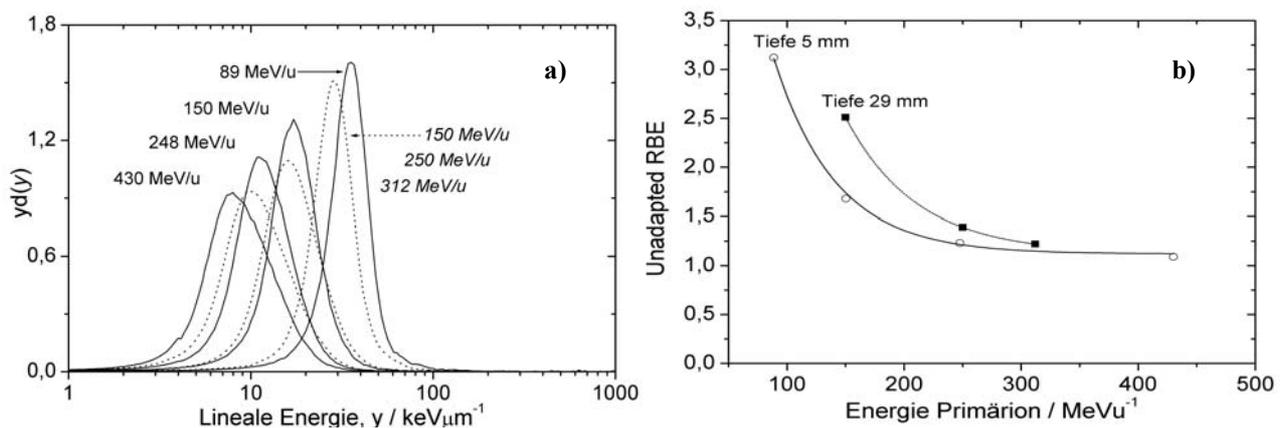


Abbildung 5.2: a) Verteilung der linealen Energie für monoenergetische Kohlenstoffionen (Tiefe im Phantom 5 mm durchgezogene Linien, Tiefe im Phantom 29 mm unterbrochene Linien). Kurvenparameter ist die Energie der Ionen. b) Aus den mikrodosimetrischen Spektren abgeleitete Werte der *unadapted* RBW. Die durch die Messpunkte gelegten Linien haben keine mathematische Bedeutung. Sie dienen lediglich der besseren Lesbarkeit der Graphen.

Monoenergetische ^{12}C Ionen in verschiedenen Tiefen des Phantoms

Die Entwicklung der mikrodosimetrischen Spektren mit der Tiefe im Phantom wurde für mehrere Energien der Ionen untersucht. In Abbildung 5.3 a) sind Spektren für den Plateau-Bereich (0 mm bis 63 mm) und in 3.5 b) für den Bereich des Bragg-Peak dargestellt (ca. 65 mm bis 67 mm). Abbildung 5.3 c) fasst die Spektren der Messungen hinter dem Bragg-Peak (tiefer als 67 mm) zusammen.

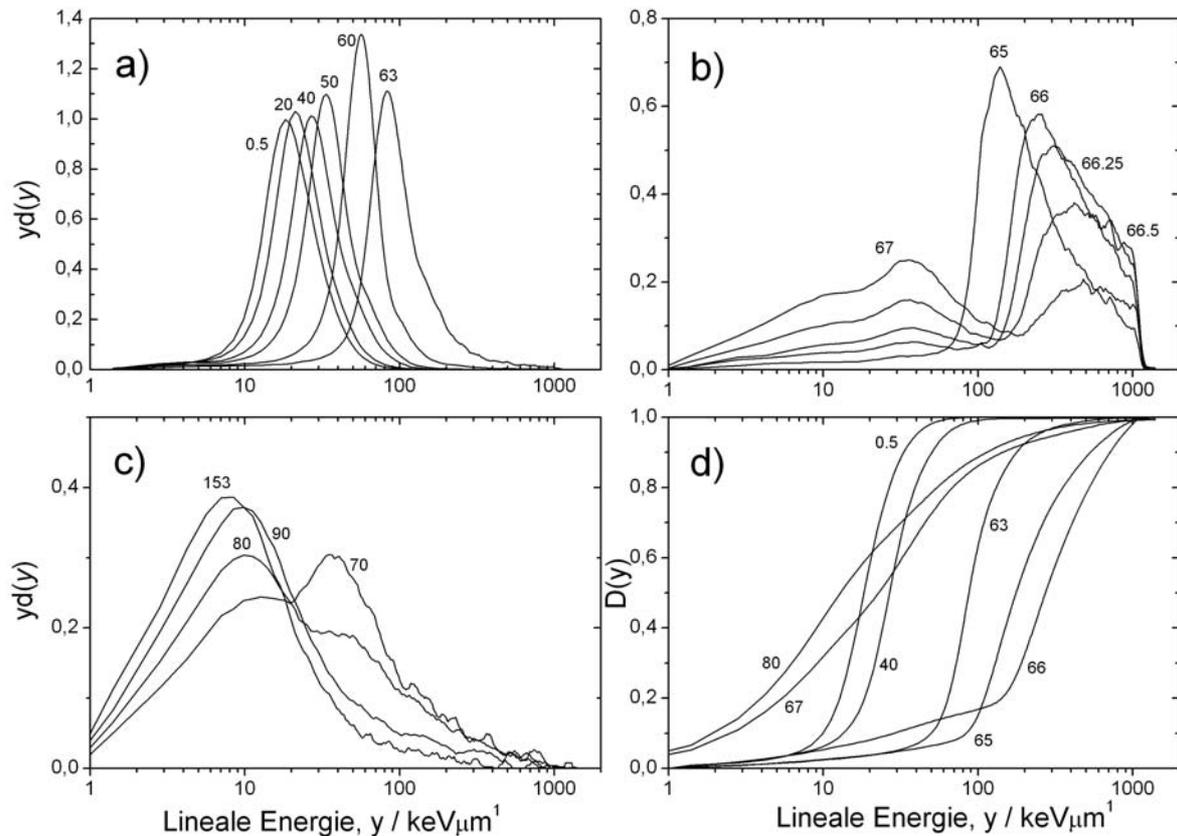


Abbildung 5.3: Verteilungen der linealen Energie für mono-energetische Kohlenstoffionen der Energie 194 MeV u^{-1} . Kurvenparameter ist die Tiefe im Phantom in mm. **a)** Bereich des Plateaus, **b)** Bereich des Bragg-Peaks, **c)** Bereich hinter dem Bragg-Peak. **d)** Summenverteilung der linealen Energie für ausgewählte Tiefen.

Im Plateau beobachtet man die erwartete Verschiebung der Verteilungen zu höheren Werten der linealen Energie mit zunehmender Tiefe. Ursache ist die Zunahme des LET mit abnehmender Energie der Ionen. Im Bragg-Peak (Abbildung 5.3 b) erreichen die Ionen die maximale lineale Energie, die sich als relativ scharfe 'Kante' (Schwerionenkante in Analogie zu der so genannten Protonenkante, siehe Kapitel 4.5) bei der linealen Energie von $1050 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$ zeigt.

Die abrupte Änderung zwischen den Spektren mit den Tiefenparametern 66 mm und 67 mm ist auf die rasche Abnahme der Zahl der Primärionen zu Gunsten von Fragmenten mit reduzierter linealer Energie zurückzuführen. Der Beitrag von Fragmenten ist in Abbildung 5.3 c) durch die Zunahme von Ereignissen bei linealen Energien, kleiner als $100 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$, erkennbar.

In der Summenverteilung (Abbildung 5.3 d) zeigt sich der erhöhte Beitrag von Fragmenten in einer drastischen Verschiebung zu kleineren Werten der linealen Energie.

Hinter dem Bragg-Peak, wo keine Primärteilchen mehr vorhanden sind, wird die Dosis durch Neutronen, Protonen und leichte Kerne deponiert [33, 113].

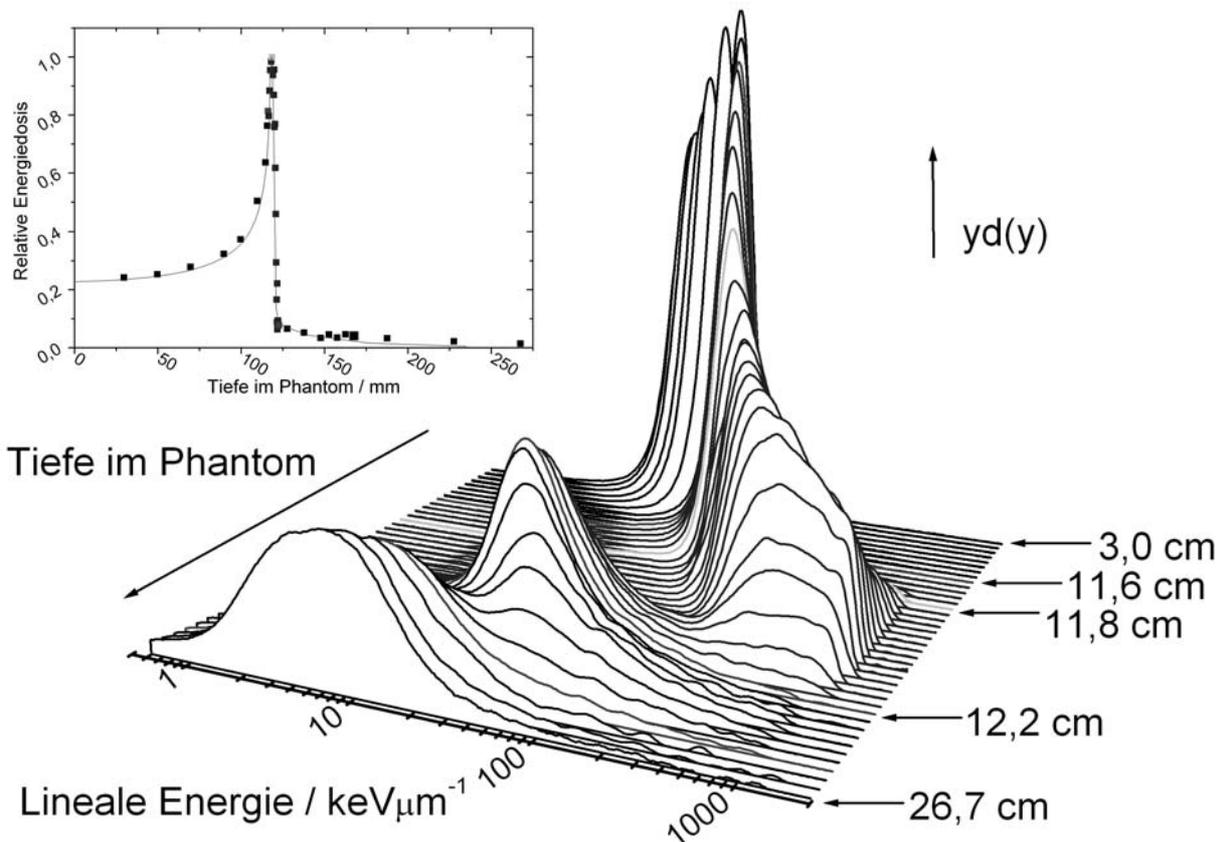


Abbildung 5.4: Verteilungen der linealen Energie für verschiedene Tiefen im Phantom (monoenergetischer Kohlenstoffstrahl, Energie der Ionen $250 \text{ MeV} \cdot \text{u}^{-1}$). Es ist zu beachten, dass die Tiefenskala - erkennbar an den Zahlenwerten rechts - nicht linear ist, und große Tiefen im Bildvordergrund dargestellt sind. Die eingeschobene Grafik zeigt zum Vergleich die zugehörige Tiefendosiskurve. Die Rechtecke symbolisieren die Positionen, an denen die Spektren gemessen wurden. Man beachte die hohe räumliche Auflösung im Bereich des Bragg-Peaks.

Bei den Messungen mit Kohlenstoffionen der Energie $150 \text{ MeV} \cdot \text{u}^{-1}$, $250 \text{ MeV} \cdot \text{u}^{-1}$ bzw. $312 \text{ MeV} \cdot \text{u}^{-1}$ stand genügend Strahlzeit zur Verfügung, um die Spektren in besonders kleinen Tiefschritten, d.h. einer hohen räumlichen Auflösung, zu messen. In Abbildung 5.4 sind sie für die Ionenenergie $250 \text{ MeV} \cdot \text{u}^{-1}$ in Abhängigkeit von der Tiefe im Phantom räumlich dargestellt. Diese Präsentationsform erlaubt eine qualitative Übersicht über die Entwicklung der Spektren. Der Bereich der Tiefen 3 bis 11 cm ist gestaucht dargestellt, da in diesem Abschnitt lediglich eine allmähliche Verschiebung der 'schmalen' Spektren zu höherer linearer Energie stattfindet.

Die 'Schwerionenkante' der Spektren ab der Tiefe 11.8 cm bis 12.1 cm ist klar erkennbar. Die Verteilungen der linealen Energie im Bereich des Bragg-Peaks erstrecken sich von ca. $100 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ bis $1000 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$. Hinter dem Bragg-Peak, ab der Tiefe 12.2 cm, sind die primären Kohlenstoffionen 'ausgestorben'. Die beiden markanten Erhebungen im Bereich um 12 cm bzw. 26 cm Tiefe resultieren aus den Beiträgen der Fragmente.

Im nächsten Schritt wurde die RBW für ausgewählte Spektren bestimmt. Benutzt wurden die Spektren, die in Abbildung 5.3, 5.4 sowie im Anhang Abbildung B.4.1 bis B.4.8 gezeigt sind. Es ergeben sich die in Abbildung 5.5 dargestellten Abhängigkeiten der 'unadapted' RBW von der Tiefe im Phantom. Zum Vergleich ist in der Abbildung 5.5 der Relativverlauf der Energiedosis in Abhängigkeit der Tiefe aufgetragen.

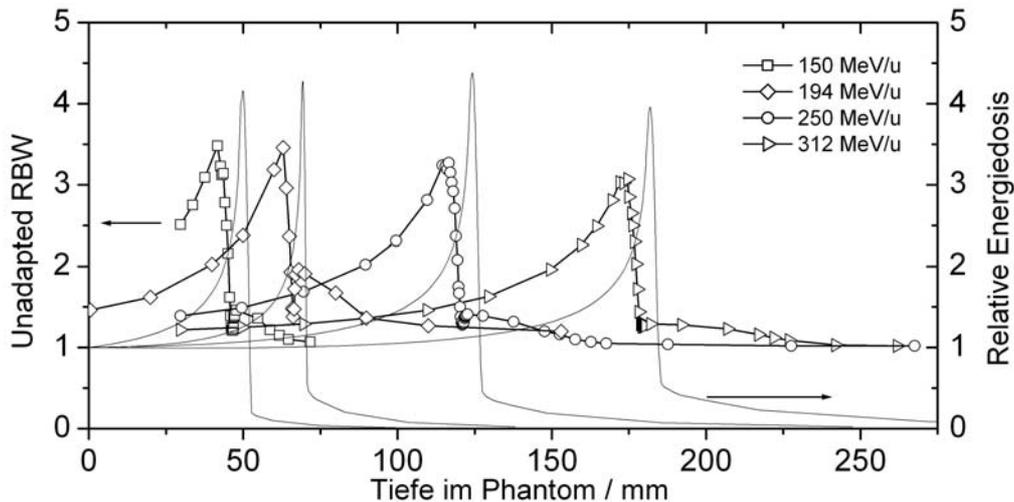


Abbildung 5.5: Tiefendosiskurve und 'unadapted' RBW für Kohlenstoffionen der Energie $194 \text{ MeV} \cdot \text{u}^{-1}$, $150 \text{ MeV} \cdot \text{u}^{-1}$, $250 \text{ MeV} \cdot \text{u}^{-1}$, $312 \text{ MeV} \cdot \text{u}^{-1}$.

An der Oberfläche des Phantoms ergibt sich für die Ionenenergie $194 \text{ MeV} \cdot \text{u}^{-1}$ eine RBW von 1.5. Sie steigt mit zunehmender Tiefe an und erreicht den maximalen Wert von 3.6 in der Tiefe 62 mm. Anschließend fällt die RBW auf Werte nahe 1 ab. Für Kohlenstoffionen der anderen Energien verhält sich der RBW-Verlauf analog. Der vorübergehende Wiederanstieg der RBW hinter dem Bragg-Peak ist auf den zunehmenden Dosisbeitrag der Fragmente zurückzuführen. Bei größerer Energie und damit größerer Reichweite der Ionen nimmt die maximale RBW durch den zunehmenden Einfluss des Energie- und Reichweitenstraggling ab. Auffällig ist, dass das RBW Maximum vor dem Bragg-Peak liegt. Die reduzierte RBW im Bereich des Bragg-Peaks ist darauf zurückzuführen, dass die Wichtungsfunktion bei diesen Werten der linealen Energie bereits abnimmt.

In biologischen Experimenten liegen die maximalen RBW Werte stets im Braggpeak. Die obigen Ergebnisse stehen deshalb im Widerspruch zu den biologischen Experimenten. Auch nach den Vorhersagen des *local effect models* der GSI sollte die maximale RBW im Bragg-Peak auftreten. Die direkte ('unadapted') Anwendung der biologischen Wichtungsfunktion der Neutronen auf die Schwerionenspektren erweist sich damit als problematisch. Im Kapitel 6 wird deshalb eine für die Verhältnisse der schweren Ionen adaptierte Wichtungsfunktion abgeleitet.

5.3 SOBP KOHLENSTOFFIONEN

Mit monoenergetischen Ionen können ausgedehnte Tumoren nicht mit einer homogenen Dosis belegt werden. Es wird deshalb die sogenannte *Spread Out Bragg Peak*, SOBP, Technik angewandt bei der die Primärenergie der Ionen variiert wird. Diese Variation führt, verglichen mit den monoenergetischen Spektren, zu leichten, jedoch messbaren Veränderungen des Strahlenfeldes. Um die Veränderungen zu untersuchen, wurde in drei unterschiedlich ausgedehnten SOBP gemessen.

Die Tiefendosiskurve des SOBP ist eine Addition der Tiefendosiskurven monoenergetischer Ionen unterschiedlicher Energie. Die Beiträge der einzelnen Energien sind dabei so bemessen, dass innerhalb des SOBP eine möglichst homogene Dosisverteilung entsteht. In Abbildungen 5.6 a), 5.7 a), 5.8 a) sind die Dosisbeiträge der verschiedenen Ionen der jeweiligen Energie sowie die Summe dieser Beiträge in Abhängigkeit von der Tiefe aufgetragen. Die Abbildungen zeigen, dass der größte Einzelbeitrag zur Dosis an jeder Stelle des Strahlenfeldes durch die Ionen mit der höchsten Energie bestimmt wird.

Entsprechend ist auch das mikrodosimetrische Spektrum an jeder Stelle des Strahlenfeldes weitgehend durch die Ionen der höchsten Energie bestimmt. Die Beiträge der Ionen anderer Energie beeinflussen das Spektrum nur wenig (Abbildung 5.6 b), 5.7 b), 5.8 b). Sie bewirken im Vergleich zu Abbildung 5.3 und 5.4 lediglich eine geringfügige Verbreiterung.

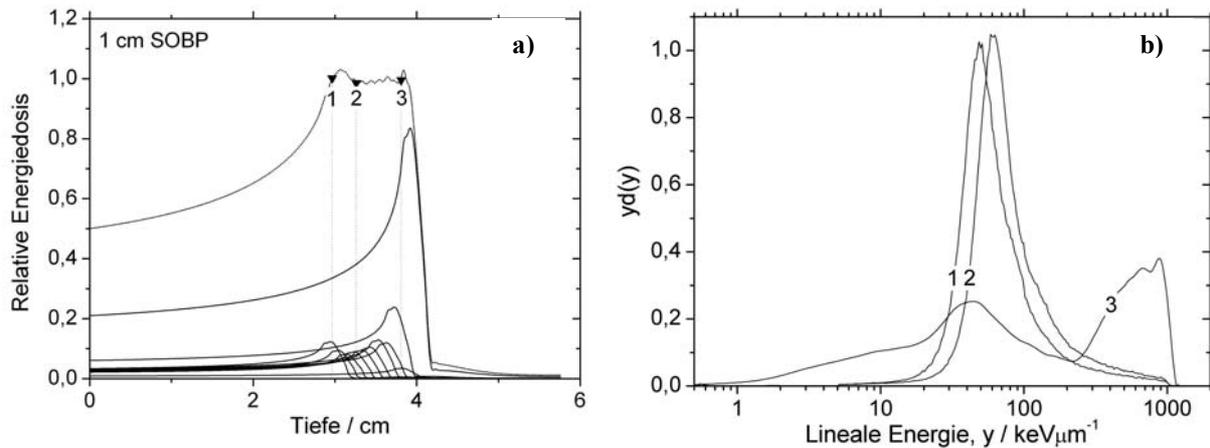


Abbildung 5.6: a) Tiefendosiskurve für den 1 cm SOBP. Unterbrochene Linie ist die Summe der Beiträge der Bragg-Kurven von 10 Ionenenergien im Bereich von $116.57 \text{ MeV}\cdot\text{u}^{-1}$ bis $135.16 \text{ MeV}\cdot\text{u}^{-1}$ (Der Energiebereich entspricht einer Reichweite der Ionen von 3.07 cm bis 4.08 cm in Wasser). Die Positionen des Detektors, an denen gemessen wurde, sind durch Dreiecke gekennzeichnet. b) Zu den Messpositionen gehörige Spektren.

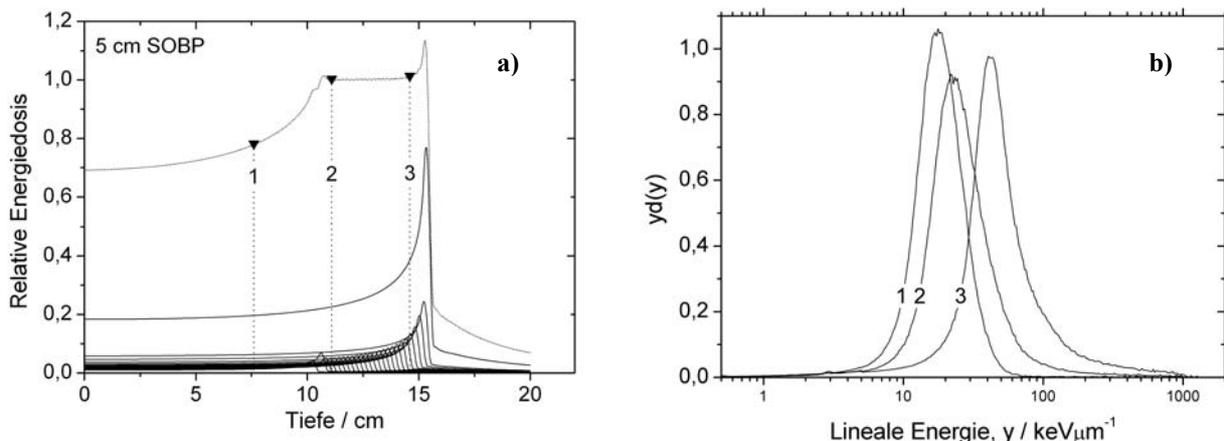


Abbildung 5.7: a) Tiefendosiskurve für den 5 cm SOBP. Unterbrochene Linie ist die Summe der Beiträge der Bragg-Kurven mit 26 Energieschritten im Bereich von $223.56 \text{ MeV}\cdot\text{u}^{-1}$ bis $282.67 \text{ MeV}\cdot\text{u}^{-1}$ (Der Energiebereich entspricht einer Reichweite der Ionen von 10.22 cm bis 15.33 cm in Wasser). Die Positionen des Detektors, an denen gemessen wurde, sind durch Dreiecke gekennzeichnet. b) Zu den Messpositionen gehörige Spektren.

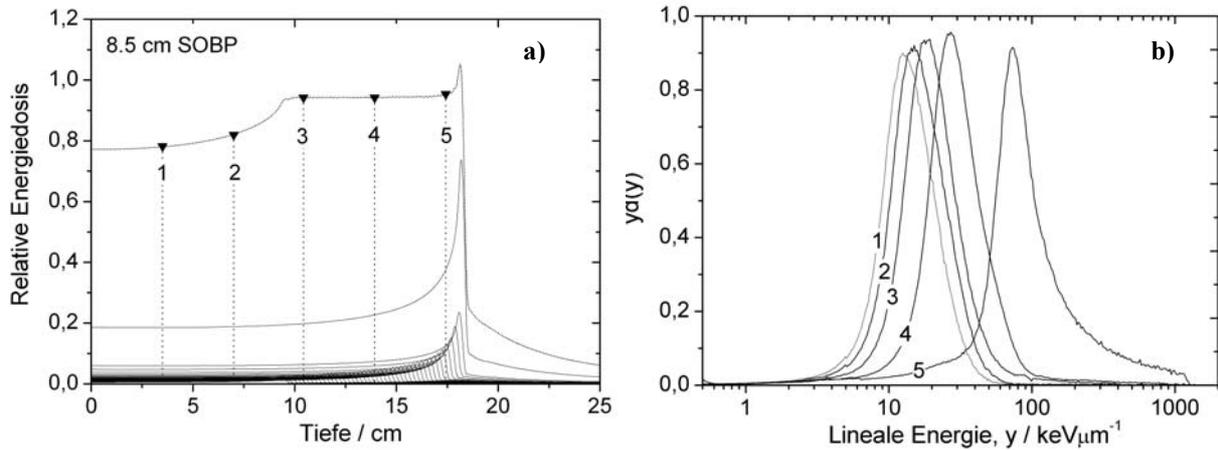


Abbildung 5.8: a) Tiefendosiskurve für den 8.5 cm SOBP. Unterbrochene Linie ist die Summe von 45 Bragg-Kurven im Bereich von $213.41 \text{ MeV}\cdot\text{u}^{-1}$ bis $312.70 \text{ MeV}\cdot\text{u}^{-1}$ (Der Energiebereich entspricht einer Reichweite der Ionen im Wasservon 9.42 cm bis 18.18 cm). Die Positionen des Detektors, an denen gemessen wurde, sind durch Dreiecke gekennzeichnet. b) Zu den Messpositionen gehörige mikrodosimetrische Spektren.

Die sehr hohen Werte der linealen Energie dominieren die Spektren nur am distalen Ende des SOBP. D.h., die biologisch besonders wirksame dicht ionisierende Komponente der Kohlenstoffionen kommt erst im distalen Bereich des SOBP zum Tragen. Die so genannte Bragg-Peak-Therapie findet damit nur am distalen Ende des SOBP statt.

Diese aus mikrodosimetrischen Messungen abgeleiteten Feststellungen werden durch Überlegungen zum Verlauf des LET innerhalb des SOBP bestätigt. Abbildung 5.9 zeigt anhand des 8.5 cm SOBP die Summenverteilung des dosisgemittelten LET in Abhängigkeit von der Tiefe. Die Berechnung wurde mit Hilfe der Tiefendosisdaten der Abbildung 5.8 a) und des Programms SRIM2000 (ein Programm zur Berechnung des Ionentransports durch Materie) [126] durchgeführt. Das dosisgemittelte LET steigt innerhalb des SOBP an und erreicht die hohen, für den Bragg-Peak charakteristischen Werte erst unmittelbar vor dem distalen Ende des SOBP. D.h., die hohe biologische Wirksamkeit der Kohlenstoffionen kommt nur in einem verschwindend kleinen Bereich des SOBP zum Tragen.

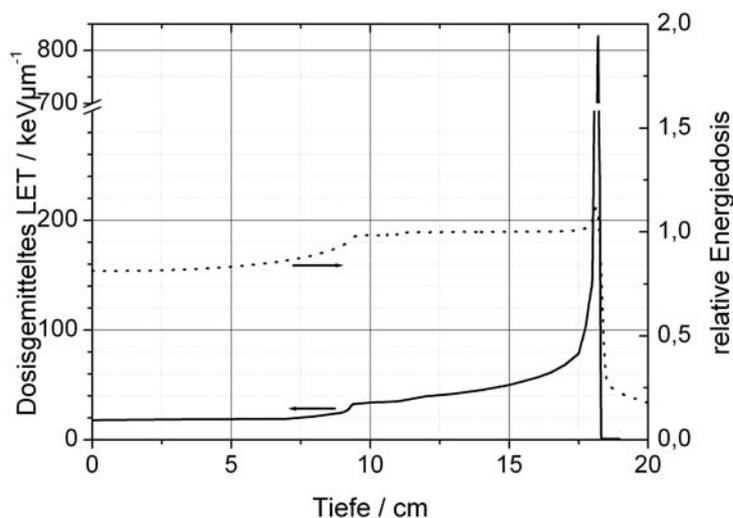


Abbildung 5.9: Dosis-gemitteltes LET (durchgezogene Linie) in Abhängigkeit von der Tiefe für den 8.5 cm SOBP. Miteingezeichnet ist der Tiefendosisverlauf des SOBP (unterbrochene Linie).

BIOLOGISCHE WICHTUNGSFUNKTION DER KOHLENSTOFFIONEN

Geht man von der Annahme aus, dass das LET oder dessen mikrodosimetrisches Analogon y als einziger Parameter die RBW eines Strahlenfeldes bestimmt, so müsste eine für alle Strahlenarten gültige universale Wichtungsfunktion $r(y)$ existieren. Die Ergebnisse in Kapitel 5 zeigen jedoch, dass die für Neutronen abgeleitete Wichtungsfunktion nicht unmittelbar auf schwere Ionen anwendbar ist. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Teilchen mit gleichem LET aber unterschiedlicher Geschwindigkeit unterschiedliche biologische Wirksamkeit haben können.

Im Folgenden soll die Wichtungsfunktion $r(y)$ für Neutronen so modifiziert werden, dass sie auf Strahlenfelder schwerer Ionen anwendbar ist. Die Modifikation von $r(y)$ erfolgt unter Verwendung des 'restricted' LET. Das Ergebnis wird zunächst an biologischen Experimenten überprüft und schließlich auf hochenergetische Kohlenstoffionen angewendet.

Eine weitere Methode zur Ableitung einer Wichtungsfunktion aus strahlenbiologischen Experimenten mit schweren Ionen wird in Anhang C vorgestellt.

6.1 ANPASSUNG DER WICHTUNGSFUNKTION

Die Wichtungsfunktion, $r(y)$, beschreibt die RBW als Funktion von y . Die direkte Anwendung der unadaptierten Neutronenwichtungsfunktion auf Kohlenstoffionen bedeutet:

$$r_C(y) = r_P(y) \quad (6.1)$$

mit den Indizes C für Kohlenstoff und P für Proton. Die Anwendung dieser unadaptierten Wichtungsfunktion führt nach den Ergebnissen von Kapitel 5 zu einer Diskrepanz zwischen der Modellaussage und biologischen Experimenten. Die Experimente mit Kohlenstoffionen zeigen, dass das Maximum der RBW mit dem Maximum des Bragg-Peaks zusammenfällt. Abbildung 5.5 demonstriert jedoch, dass unter der Voraussetzung von Gleichung 6.1 das Maximum der RBW vor dem Bragg-Peak liegt.

Es ist bekannt, dass mit wachsender Ordnungszahl des Ions das Maximum der biologischen Wirksamkeit zu höheren Werten des LET verschoben wird [45]. Bei gleichem LET hat das

schwerere Teilchen die höhere Geschwindigkeit und damit eine breitere radiale Dosisverteilung die offensichtlich biologisch weniger wirksam ist. Um dieselbe biologische Wirksamkeit zu erzielen, benötigt das schwere Teilchen ein höheres LET als das leichtere Teilchen. Demnach ist die Energiekonzentration in der Nähe der Trajektorie entscheidend für die biologische Wirkung. Es kann geschlossen werden, dass das 'restricted' LET besser zur Beschreibung der biologischen Wirksamkeit geeignet ist, als das 'unrestricted' LET.

Von diesen Überlegungen ausgehend wird im Folgenden ein Weg beschrieben, wie die für Neutronen abgeleitete Wichtungsfunktion so modifiziert werden kann, dass sie auf Kohlenstoffionen anwendbar ist.

Protonen sind die wesentlichen Rückstoßteilchen von Neutronen. Die Spur eines Protons ist verglichen mit der eines schweren Ions radial nur wenig ausgedehnt. Die lineale Energie y_P ist daher eine gute Näherung für das 'unrestricted' LET des Protons, $L_{P,\infty}$. Damit gilt:

$$r_P(L_{P,\infty}) = r_P(y_P) \quad \text{mit } L_{P,\infty} = y_P \quad (6.2)$$

Es wird nun angenommen, dass ein Cut-Off¹⁰, Δ , existiert, so dass für $L_{C,\Delta} = L_{P,\infty}$ gilt:

$$r_C(L_{C,\Delta}) = r_P(L_{P,\infty}) \quad (6.3)$$

D.h., es wird angenommen, dass unter der Voraussetzung $L_{C,\Delta} = L_{P,\infty}$, die biologische Wirksamkeit von Proton und Kohlenstoffion gleich ist. Die Aufgabe besteht also darin, für vorgegebenes $L_{P,\infty}$, die Energie des Kohlenstoffions zu bestimmen, so dass $L_{C,\Delta} = L_{P,\infty}$ erfüllt ist. Anhand von Abbildung 6.1 a) soll das Verfahren erläutert werden.

In Abbildung 6.1 a) ist für Proton und Kohlenstoff der Verlauf von L_∞ und L_Δ in Abhängigkeit der Ionenenergie dargestellt. Die Daten wurden mit Hilfe des SRIM2000 Programms berechnet [126]. Es wird von einem Wert $L_{P,\infty}$ ausgegangen. Im nächsten Schritt wird die Energie des Kohlenstoffions gesucht, so dass $L_{C,\Delta}(E_C) = L_{P,\infty}(E_P)$ gilt (horizontaler Pfeil). Anschließend wird $L_{C,\infty}$ für diese Energie des Kohlenstoffions bestimmt (senkrechter Pfeil). Damit gilt:

$$r_C(L_{C,\infty}(E_C)) = r_P(L_{P,\infty}(E_P)) \quad \text{mit } L_{C,\Delta}(E_C) = L_{P,\infty}(E_P) \quad (6.4)$$

Die Cut-Off-Energie Δ kann dabei frei gewählt werden. Sie wird so bemessen, dass in Abbildung 5.5 das Maximum der RBW des schweren Ions in den Bragg-Peak verschoben wird. D.h., dass in einem ausgedehnten Absorber das Maximum des Bragg-Peaks und die maximale RBW in der gleichen Tiefe liegen.

Da die maximale Reichweite der δ -Strahlung der Kohlenstoffionen kleiner ist, verglichen mit den Detektorabmessungen, kann $y_C = L_{C,\infty}$ angenommen werden. Damit gilt für die neue Wichtungsfunktion:

$$r_C(y_C) = r_C(L_{C,\infty}) \quad (6.5)$$

Festlegung der Cut-Off-Energie

Die Pfeile in Abbildung 6.1 a) symbolisieren die Bestimmung von $r_C(y)$ die für unterschiedliche Werte der Cut-Off-Energie Δ durchgeführt wird. Man erhält damit die in Abbildung 6.1 b) dargestellte Schar von Wichtungsfunktionen.

¹⁰ Cut-Off-Energie Δ bezeichnet die höchste Energie der δ -Elektronen einer Teilchenspur, bis zu der δ -Elektronen bei der LET Bestimmung berücksichtigt werden.

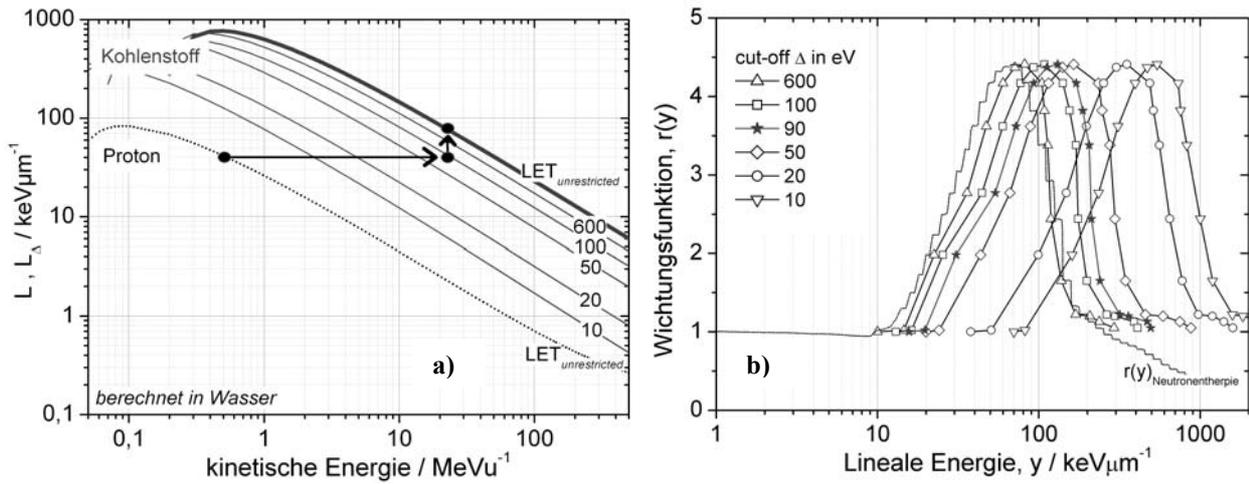


Abbildung 6.1: a) L_{∞} des Protons als Funktion der Energie (punktierte Linie). L_{∞} des Kohlenstoffs als Funktion der Energie (dicke durchgezogene Linie). L_{Δ} des Kohlenstoffs für verschiedene Werte der Cut-Off-Energie als Funktion der Energie (dünne durchgezogene Linien) [48, 126]. b) Wichtungsfunktion der Neutronentherapie (Stufenfunktion) und für verschiedene Werte der Cut-Off-Energie abgeleitete Wichtungsfunktionen für Kohlenstoffionen. Kurvenparameter ist die Cut-Off-Energie.

Biologische Experimente mit Kohlenstoffionen haben gezeigt, dass das Maximum der RBW zwischen 100 und 200 $\text{keV}\mu\text{m}^{-1}$ zu erwarten ist. Dadurch wird der Bereich des Cut-Offs auf 50 eV bis 100 eV eingeschränkt (siehe Abbildung 6.1 b). Eine präzisere Festlegung des Cut-Offs ergibt sich wie bereits erwähnt durch die Forderung, dass das Maximum der RBW mit dem Bragg-Peak zusammenfällt (Abbildung 5.5). Diese Bedingung ist für $\Delta = 90$ eV erfüllt. Es ergibt sich damit die adaptierte Wichtungsfunktion, die in Abbildung 6.2 der unadaptierten Wichtungsfunktion gegenübergestellt ist.

Ein Vorzug dieser Methode, die eine aus der Neutronentherapie stammende Wichtungsfunktion an die Gegebenheiten der Kohlenstoffionen anpasst, liegt darin, dass das Verfahren im Prinzip auf alle Ionen anwendbar ist. Die Methode erlaubt den Transfer der Wichtungsfunktion von einer Ionenart auf eine andere Ionenart. Mit Hilfe der neuen Wichtungsfunktion kann die RBW anschließend für beliebige Strahlenfelder schwerer Ionen aus mikrodosimetrischen Messungen abgeleitet werden.

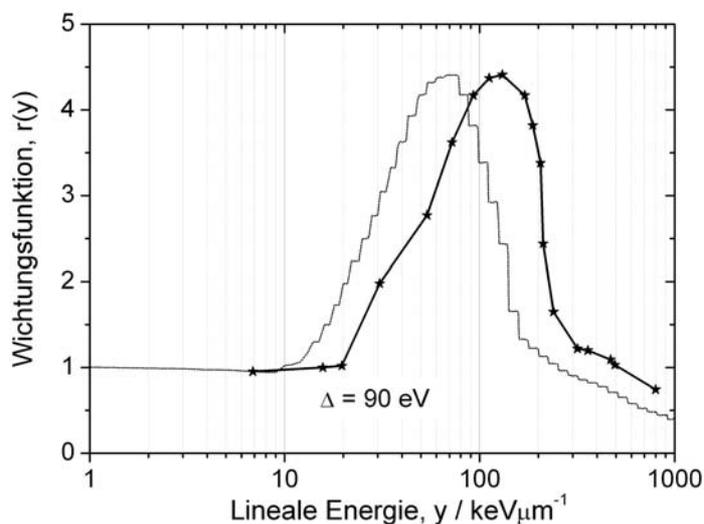


Abbildung 6.2: Unadaptierte Wichtungsfunktion (Treppenfunktion) und die adaptierte Wichtungsfunktion (durchgezogene Linie).

6.2 ÜBERPRÜFUNG UND ANWENDUNG DER NEUEN WICHTUNGSFUNKTION

Die hier abgeleitete Wichtungsfunktion soll an einem biologischen Experiment getestet werden. In Analogie zu den Experimenten mit Neutronen führte Gueulette Experimente zur Inaktivierung von Kryptenzellen von Mäusen mit Kohlenstoffionen durch [40]. Da bei diesem Experiment das gleiche biologische System wie bei der Ableitung der Wichtungsfunktion der Neutronentherapie benutzt wurde, ist es zur Überprüfung der neuen Wichtungsfunktion ideal geeignet.

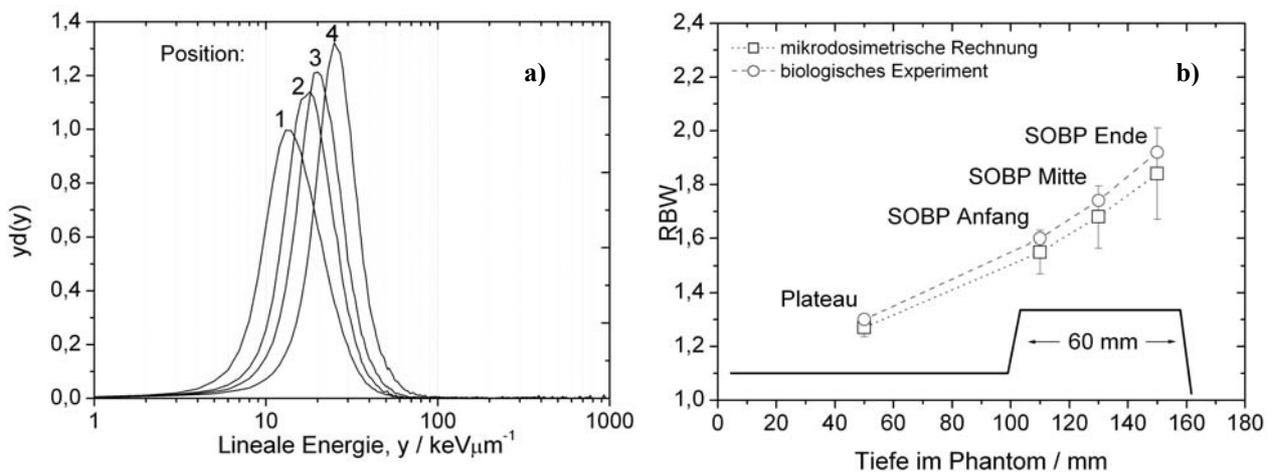


Abbildung 6.3: a) Mikrodosimetrische Spektren an den Positionen Plateau (1), Anfang (2), Mitte (3), Ende (4) des SOBP. b) RBW in Abhängigkeit von der Tiefe im Absorber. Ergebnisse des biologischen Experiments (Kreise), mit der neuen Wichtungsfunktion berechneten Werte der RBW (Rechtecke).

Das Experiment fand am HIMAC in Chiba statt. Gueulette verwendet einen SOBP von 6 cm Länge (siehe Abb. 6.3 b) und die Ionenenergie von $290 \text{ MeV}\mu^{-1}$. Er findet Werte der RBW von 1,3, 1,6, 1,8 und 2,0 an den Positionen Plateau, Anfang, Mitte und distales Ende des SOBP. Da das Strahlenfeld am HIMAC nicht mikrodosimetrisch charakterisiert worden ist, wurden Messungen an einem entsprechenden Strahlenfeld der GSI zur Berechnung der RBW benutzt (siehe Abbildung 6.3 a). Das Ergebnis in Abbildung 6.3 b) zeigt eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den Vorhersagen des mikrodosimetrischen Modells und den Ergebnissen des Tierexperiments. Die Fehlerbalken ergeben sich dabei aus der Unsicherheit der Tiefenpositionierung bei der Übertragung der mikrodosimetrischen Messungen auf das Tierexperiment.

Die nach dem LET-Ansatz abgeleitete Wichtungsfunktion wird im Folgenden auf die mikrodosimetrischen Spektren der Abbildungen 5.3, 5.4, B.4.1 bis B.4.8 angewendet (B.4.1 bis B.4.8 siehe Anhang B). Die RBW Werte in Abhängigkeit von der Tiefe im Phantom sind in Abbildung 6.4 dargestellt. Der Vergleich zwischen Abbildung 5.5 und Abbildung 6.4 zeigt, dass der LET Ansatz das Maximum der RBW – wie von zahlreichen biologischen Experimenten gefordert - im Bragg-Peak liefert.

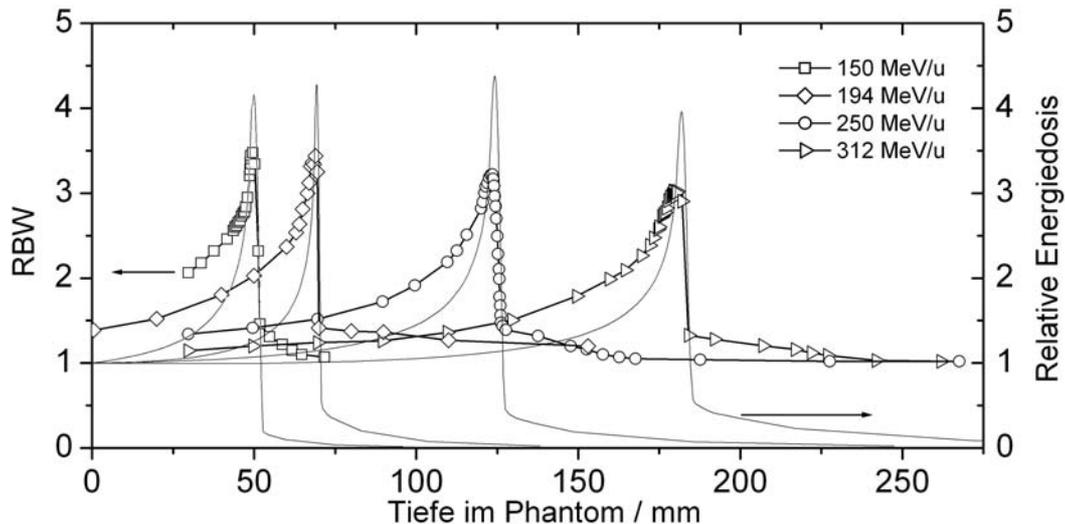


Abbildung 6.4: RBW von Kohlenstoffionen in Abhängigkeit von der Tiefe im Absorber für die Energie 150 MeV \cdot u $^{-1}$, 194 MeV \cdot u $^{-1}$, 250 MeV \cdot u $^{-1}$, 312 MeV \cdot u $^{-1}$. Die RBW ist mit Hilfe der adaptierten Wichtungsfunktion berechnet (die dünnen Linien sind die zugehörige Tiefendosiskurven).

6.3 DISKUSSION DES MODELLS

Wie im Kapitel 5 gezeigt wurde, legt die lineale Energie bzw. das LET die RBW nicht vollständig fest. Die RBW wird zusätzlich durch die Masse des Teilchens beeinflusst. Ein Ansatz, der den Einfluss der Teilchenmasse auf die RBW berücksichtigt, wurde im Kapitel 6.1 entwickelt.

Im Abschnitt 6.2 wurde gezeigt, dass das mikrodosimetrische Modell geeignet ist, die RBW von Schwerionenfeldern vorherzusagen. Der Vergleich mit Tierexperimenten zur Inaktivierung von Kryptenzellen war überzeugend.

Allerdings macht der mikrodosimetrische Ansatz wie jedes Modell vereinfachende Annahmen, deren Berechtigung nun diskutiert werden soll. Das mikrodosimetrische Modell setzt die Additivität der Dosisbeiträge voraus. Angesichts einer linear-quadratischen Dosis-Wirkungsbeziehung ist diese Annahme nicht streng gerechtfertigt. Die Krümmung der Dosis-Wirkungsbeziehungen schwerer Ionen bei kleinem LET fällt jedoch gering aus. Aufgrund der nur schwachen Krümmung erscheint die Annahme der Additivität der Dosisbeiträge zur Gesamtwirkung gerechtfertigt.

In der hier beschriebenen Form benutzt das mikrodosimetrische Modell das Einzelereignisspektrum der linealen Energie, $f(y)$, der Energiedeposition. Zaider und Brenner [11] wenden ein, dass bei den klinisch relevanten hohen Dosen Mehrfachereignisse im Zellkern zu berücksichtigen sind. D.h. an Stelle von $f(y)$ sollte die dosisabhängige Verteilung $f(z,D)$ benutzt werden.

Der Einwand von Zaider und Brenner ist für locker ionisierende Strahlung zweifellos von Gewicht, da bei den hohen, in der Therapie benutzten, Dosen jeder Zellkern eine Vielzahl von Treffern erfährt. Für Kohlenstoffionen ist der Einwand jedoch wenig gravierend. Bei einer Energiedosis von 20 Gy ($L = 100 \text{ keV}\cdot\mu\text{m}^{-1}$, $T = 20 \text{ MeV}\cdot\text{u}^{-1}$, Zelldurchmesser = 5 μm , Durchmesser der Ionenspur = 4 μm) gibt es eine Trefferwahrscheinlichkeit von eins für den

Zellkern. Hinzu kommt, dass eine relativ geringe Anzahl von Vielfachereignissen angesichts der breiten γ -Spektren, die sich über mehrere Größenordnungen erstrecken, nur wenig ins Gewicht fällt [107].

6.4 VERGLEICH DES MIKRODOSIMETRISCHEN MODELLS MIT DEM MODELL (LEM) DER GSI

Ein systematischer Vergleich der Vorhersagen beider Modelle wurde dadurch erschwert, daß von der GSI keine RBW-LET-Abhängigkeit zur Verfügung gestellt wurde. Jedoch wurde ersatzweise der Verlauf der RBW in Abhängigkeit von der Tiefe im Absorber für die Primärenergie $270 \text{ MeV} \cdot \text{u}^{-1}$ bereitgestellt. Aus der Tiefenabhängigkeit des LET kann die RBW-LET-Abhängigkeit berechnet werden. Das Ergebnis ist in Abbildung 6.5 dargestellt.

Beim Vergleich der Wichtungsfunktionen für Kohlenstoffionen fällt auf, dass in beiden Modellen das Maximum der RBW bei etwa $150 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ auftritt. Die Höhe des Maximums ist dabei ohne Aussagekraft, da die Wichtungsfunktionen für unterschiedliche biologische Systeme bzw. Endpunkte abgeleitet wurden. Die Wichtungsfunktionen des LEM beziehen sich auf CHO Zellen, bestrahlt mit der Dosis 2 Gy bzw. 8 Gy, oder Megakoloniezellen bestrahlt mit der Dosis 8 Gy. Die Wichtungsfunktion für schwere Ionen wurde dagegen für Kryptenzellen in Mäusen bei einer Einzeldosis von 8 Gy berechnet.

Obwohl erkennbar ist, dass die Wichtungsfunktion des mikrodosimetrischen Ansatzes bei hohen Werten der linealen Energie steiler abfällt und bei kleinen linealen Energien früher ansteigt als die Wichtungsfunktion des LEM, erscheinen die Abweichungen - in Anbetracht der unterschiedlichen biologischen Systeme - nicht gravierend.

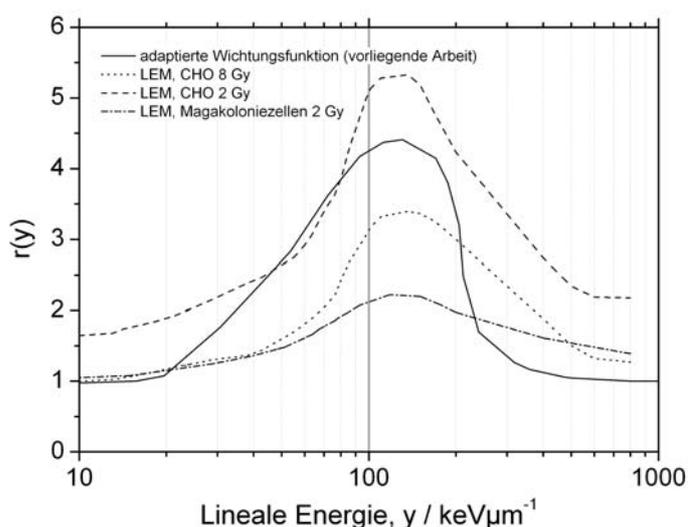


Abbildung 6.5: Vergleich der Wichtungsfunktionen nach LEM (unterbrochene Linien) und dem angepassten mikrodosimetrischen Ansatz (durchgezogene Linie).

ZUSAMMENFASSUNG

In der Strahlentherapie mit schweren Ionen ist die Bestimmung der relativen biologischen Wirksamkeit angesichts des komplexen Strahlenfeldes von zentraler Bedeutung. Bisher findet Strahlentherapie mit Kohlenstoffionen nur bei NIRS, Chiba, Japan, und bei der GSI in Darmstadt statt. Es liegt deshalb, insbesondere bei der Bewertung der biologischen Wirksamkeit, nur eine limitierte klinische Erfahrung vor. Ziel dieser Arbeit ist es daher, die Erfahrung aus der Tumortherapie mit Neutronen und Protonen für die Schwerionentherapie nutzbar zu machen. Es wurde deshalb in Analogie zur Neutronentherapie das Strahlenfeld der GSI mikrodosimetrisch untersucht.

Um das Modell der Neutronentherapie zur Bestimmung der RBW auf die Schwerionentherapie anzuwenden, war es erforderlich, einen geeigneten mikrodosimetrischen Detektor zu entwickeln, der speziell an die Bestrahlungssituation in der Ionentherapie angepasst ist. Der Detektor ist ein mikrodosimetrischer Proportionalzähler mit zylindrischem Volumen. Wände und Gasfüllung sind gewebeäquivalent. Der Gasdruck ist so eingestellt, dass ein Volumen vom Durchmesser 1 μm im Gewebe simuliert wird. Der Detektor kann in verschiedenen Tiefen eines Plexiglasphantoms positioniert werden, ohne das Strahlenfeld wesentlich zu beeinflussen.

Das Auflösungsvermögen des Detektors wurde durch Messung des mikrodosimetrischen Spektrums des dem Zählgas zugesetzten Auger-Emitters ^{37}Ar bestimmt. Der Wert des Auflösungsvermögens weicht nur wenig von dem optimalen Wert ab, der aus theoretischen Erwägungen mit einem Proportionalzähler erzielt werden kann [2]. Zusätzlich wurden Messungen im Strahlenfeld von Photonen, Neutronen und Protonen durchgeführt, um sowohl die Messtechnik zu erproben als auch die Methode zur Bestimmung der RBW zu verifizieren.

Das Verfahren der RBW Bestimmung wurde zuerst in einer detaillierten Untersuchung eines therapeutischen Neutronenfeldes erprobt. Es wurde die Therapieeinrichtung in Essen gewählt, die auch Pihet *et al.* [106] mikrodosimetrisch untersucht haben. Die eigenen Spektren stimmen sehr gut mit den Spektren der genannten Autoren überein. Darüber hinaus liefern die eigenen Untersuchungen Werte der RBW, die mit denen von Pihet *et al.* sehr gut übereinstimmen.

Zur Bestimmung der RBW wurden weiterhin Messungen im Protonenstrahl der Therapieeinrichtung des Hahn Meitner Instituts in Berlin durchgeführt. Die Messungen im *Spread Out Bragg Peak* bestätigen die in der Protonentherapie übliche Verwendung einer RBW von 1.1. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass am distalen Ende des SOBP eine RBW von 2 auftritt, die bisher in der Bestrahlungsplanung nicht berücksichtigt wurde. Es liegen allerdings klinische Erfahrungen vor, die auf diese erhöhte RBW am Ende des SOBP hinweisen [31, 102].

Schließlich wurde der Therapiestahl der GSI mikrodosimetrisch charakterisiert. Die Messungen wurden für monoenergetische Kohlenstoffionen unterschiedlicher Primärenergie und auch für energiemodulierte SOBP Strahlenfelder durchgeführt. Es sind mehr als 150 mikrodosimetrische Spektren für Kohlenstoffionen aufgenommen worden. Dies ist die umfangreichste systematische Sammlung mikrodosimetrischer Spektren für schwere Ionen. Die Daten sind im Anhang dokumentiert und stehen für weitere Anwendungen bereit. Die mikrodosimetrischen Spektren zeigen, dass ein SOBP größtenteils durch locker ionisierende Strahlung bestimmt wird. Die dicht ionisierende Komponente des Strahlenfeldes mit ihrer hohen biologischen Wirksamkeit dominiert erst am distalen Ende des SOBP. Die Ionentherapie ist also nur bedingt eine sogenannte 'Bragg-Peak Therapie'.

In einem ersten Ansatz zur Bestimmung der RBW wurde die biologische Wichtungsfunktion der Neutronentherapie benutzt, um aus den mikrodosimetrischen Spektren Werte der RBW abzuleiten. Dabei hat sich bei Untersuchungen mit monoenergetischen Ionen gezeigt, dass das Maximum der RBW in kleinerer Tiefe als der Bragg-Peak auftritt. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen biologischer Experimente, in denen das Maximum der RBW und der Bragg-Peak zusammenfallen. Der Befund zeigt, dass die Wichtungsfunktion der Neutronentherapie nicht unmittelbar auf schwere Ionen übertragbar ist. Die Wichtungsfunktion muss für Anwendungen in der Schwerionentherapie angepasst werden.

Es wurde deshalb ein Verfahren entwickelt, das die Anpassung der Wichtungsfunktion an beliebige Ionen erlaubt. Das Verfahren geht davon aus, dass alle Ionen die gleiche biologische Wirksamkeit haben, wenn der beschränkte LET – mit passend gewählter Cut-Off-Energie – gleich ist.

Die unter dieser Annahme abgeleitete, sogenannte adaptierte Wichtungsfunktion wurde experimentell überprüft. Dazu wurden Ergebnisse aus Tierexperimenten zur Inaktivierung von Kryptenzellen in Mäusen herangezogen. Die Tierexperimente wurde in Chiba, Japan, durchgeführt [40]. Mit Hilfe eigener mikrodosimetrischer Messungen in einem analogen Strahlenfeld und unter Verwendung der adaptierten Wichtungsfunktion wurde die RBW bestimmt. Die abgeleiteten Werte stimmen im Rahmen der Messunsicherheit mit den Ergebnissen der biologischen Experimente überein.

Das *local effect model*, LEM, ist durch Scholz *et al.* für die tumorkonforme Strahlentherapie der GSI entwickelt worden. Die implizit dem LEM zugrunde liegende RBW-LET-Abhängigkeit wurde im Rahmen der vorliegenden Studie bestimmt und der Wichtungsfunktion des mikrodosimetrischen Ansatzes gegenübergestellt. Der Vergleich zeigt hinsichtlich der LET Abhängigkeit der RBW beider Modelle eine gute Übereinstimmung.

Das in der vorliegenden Arbeit neu entwickelte Detektorsystem hat sich bewährt. Die gemessenen mikrodosimetrischen Verteilungen sind geeignet, mit Hilfe einer adaptierten Wichtungsfunktion, Aussagen über die RBW, auch komplex zusammengesetzter therapeutischer Strahlenfelder schwerer Ionen, zu treffen. Insbesondere ist es möglich auch sehr kleine Variationen der RBW in ausgedehnten Strahlenfeldern zu erkennen und zu quantifizieren.

A. DETEKTOR

Im folgenden Abschnitt sind die wichtigsten Daten des Detektorsystems zusammengetragen.

A.1 GEWEBEÄQUIVALENZ DES DETEKTORS

Etwa 70% des menschlichen Körpers besteht aus Muskel, Fettgewebe und Skelett. Am häufigsten bezieht man sich in der Mikrodosimetrie auf das Muskelgewebe gemäß ICRU 23 und 44 [17, 47, 49].

Die für den Detektor und das Phantom verwendeten Materialien sind in der Mikrodosimetrie übliche gewebeäquivalente (*tissue equivalent*, TE) Stoffe. Die Gewebeäquivalenz üblicher Materialien wurde bisher für schwere Ionen kaum überprüft. Deshalb wurde für Muskelgewebe, A-150 und Plexiglas die Reichweite-Energie-Beziehung für Kohlenstoffionen mit Hilfe einer Monte Carlo Simulation [126] überprüft. Die Ergebnisse bestätigen die Äquivalenz der drei Materialien hinsichtlich der Energie-Reichweite-Beziehung.

Die Kathode des Detektors besteht aus A-150 (Massenanteile: H 10.1%, C 77.6%, N 3.5%, O 5.2%, F 1.7%, Ca 1.8%). A-150 besteht im Wesentlichen aus Polyethylen, das durch Zusatz von Kohlenstoff elektrische Leitfähigkeit erhält. Weitere Zusatzstoffe, die in geringen Anteilen enthalten sind, verbessern die Gewebeäquivalenz. Als Anode dient ein vergoldeter hochpräzise gefertigter Wolframdraht mit Durchmesser 20 μm . Als Zählgas wird ein gewebeäquivalentes Gas auf Methan Basis (Molare Masse $M = 25.5 \text{ g mol}^{-1}$) mit der Zusammensetzung Stickstoff 3,2%, Kohlenstoff 32,4%, Rest Methan verwendet [51].

A.2 SIMULATION MIKROSKOPISCHER VOLUMINA

Unter der Annahme identischer atomarer Zusammensetzung von Gewebe und Gas erhält man den gleichen mittleren Energieverlust, wenn gilt:

$$\frac{\rho_G}{\rho_T} = \frac{d_T}{d_G} \quad (\text{A.1})$$

Für den Druck, p , der eingestellt werden muss, um den Durchmesser d_G zu simulieren gilt somit:

$$p = p_0 \frac{\rho_T}{\rho_G} \frac{d_T}{d_G} \quad (\text{A.2})$$

mit p_0 dem Normaldruck. Damit ergeben sich bei der vorgegebenen Detektorgeometrie die in Tabelle A.1 dargestellten Werte des Gasdrucks.

Tabelle A.1: Einstellungen des Gasdrucks für den Detektorbetrieb.

Simulierter Durchmesser / μm	0.2	0.5	1	2
Gasdruck Methan-TE / mbar	63.5	159	317	634
Detektormasse / g	0.012	0.029	0.058	0.116

A.3 W - WERTE UND GASVERSTÄRKUNG

Ein Proportionalzähler registriert eine Ladung, die proportional der Anzahl der Ionisationsereignisse im Zählgas ist. Unter W-Werten geladener Teilchen, versteht man den Quotienten aus der Energie eines Teilchens, das im Gas komplett gestoppt wird, und der Anzahl der dabei entstehenden Ionisationen [35, 133].

W-Werte hängen nur wenig von der Art des geladenen Teilchens und seiner kinetischen Energie ab (vergleiche Tabelle A.2). Es wird daher ein konstanter W-Wert von 30 eV unabhängig von Teilchenart und Energie angenommen.

Tabelle A.2: W-Werte ausgewählter Strahlenfelder.

^{37}Ar Zerfall im Methan TE-Gas [2]	W = 29.8 eV
Protonen der Energie 100 keV im Methan TE-Gas [35]	W = 30 eV
Kohlenstoffionen der Energie 150 MeV/u in den meisten gewebeäquivalenten Gasen [72]	W = 33 eV

Die Gasverstärkung ist empfindlich abhängig von Gaszusammensetzung und Gasdruck [3, 117]. Eine Näherung zur Berechnung der Gasverstärkung ist die Townsend Theorie [17]. Mit Hilfe der Townsend Theorie kann die Gasverstärkung bestimmt werden. In der vorliegenden Arbeit musste die Gasverstärkung jedoch nicht explizit bestimmt werden, da der Detektor in verschiedenen Strahlenfeldern 'kalibriert' wurde.

Bei genügend hohen Werten der elektrischen Feldstärke finden in der Nähe der Anode Sekundärionisationen statt. Bei sehr kleinem Gasdruck reicht die Gasverstärkung weit in das Detektorvolumen hinein, und ist dann abhängig vom Ort der Primärionisation. Bei genügend hohem Druck ist die Gasverstärkung jedoch auf den Bereich um den Zählendraht konzentriert. Bei der gewählten Detektorgeometrie, der Hochspannung 800 V und einem simulierten Durchmesser von 1 μm findet die Gasverstärkung fast vollständig innerhalb eines Zylinders mit dem Radius 20 μm statt. Damit ist sichergestellt, dass die Gasverstärkung praktisch unabhängig vom Ort der Primärionisation ist [4].

A.4 UNTERSUCHUNG DES AUFLÖSUNGS- VERMÖGENS MIT ^{37}Ar

Die Methode mikrodosimetrische Detektoren durch das Hinzufügen von ^{37}Ar zum Zählgas zu testen geht auf H.H. Rossi zurück. Am Strahlenbiologischen Institut wurde diese Methode wieder aufgenommen und weiterentwickelt [2]. Das Prinzip dieses Verfahrens wurde bereits im Kapitel 4.6 beschrieben. Nachfolgend werden die technischen Einzelheiten der ^{37}Ar Herstellung und Anwendung beschrieben. Die Darstellung folgt weitgehend der Publikation von Anachkova [2].

Messprinzip: Dem Zählgas des Detektors wird ^{37}Ar in geringer Menge zugesetzt. ^{37}Ar zerfällt mit einer Halbwertszeit von 35 Tagen über den K-Schalen-Einfang zu ^{37}Cl . Bei diesem Zerfall werden Auger-Elektronen der mittleren Energie 2.56 keV emittiert. Aufgrund ihrer geringen Energie werden die Auger-Elektronen mit hoher Wahrscheinlichkeit im Zählgas gestoppt und deponieren so eine definierte Energie. Anhand der gemessenen Pulshöhenverteilung kann das Auflösungsvermögen des Detektors beurteilt werden.

Herstellung des ^{37}Ar : Argongas (hohe Reinheit $\geq 99.999\%$) in seiner natürlichen Zusammensetzung (0.337% ^{36}Ar , 0.063% ^{38}Ar , 99.6% ^{40}Ar) wird in einer Quarzampulle eingeschmolzen (z.B. ca. 5 cm^3 bei einem Druck von ca. 800 mbar). Die Ampulle wurde mit thermischen Neutronen im Kern des Forschungsreaktors FRM (Technische Universität München, Garching) bestrahlt, Fluenz ca. 10^{19} Neutronen pro cm^2 (Bestrahlungsdauer ca. eine Woche).

Die thermischen Neutronen induzieren die Kernreaktion $^{36}\text{Ar}(n,\gamma)^{37}\text{Ar}$. Sie wird begleitet von den Reaktionen $^{38}\text{Ar}(n,\gamma)^{39}\text{Ar}$, $^{40}\text{Ar}(n,\gamma)^{41}\text{Ar}$. Die Anreicherung mit ^{41}Ar ist trotz des hohen Vorkommens von ^{40}Ar wegen der kurzen Halbwertszeit von 1.8 Stunden vernachlässigbar. Die spezifische Aktivität von ^{39}Ar ist wegen des geringen Vorkommens an ^{38}Ar und der langen Halbwertszeit von ^{39}Ar (269 Jahre) gering.

Durch Verunreinigungen im Glas wird eine Reihe kurzlebiger Isotope erzeugt. Diese zerfallen innerhalb weniger Tage, so dass nur noch die ^{37}Ar Aktivität messbar ist. Die erzielte Aktivität des ^{37}Ar beträgt ca. $7 \cdot 10^6$ Bq.

Durchführung der Messung: Zur Durchführung der Messung wird die ^{37}Ar Ampulle in einem Vakuumbehälter angebracht, der zwischen Gasflasche und Gaskontrollsystem positioniert ist (siehe Abbildung A.1). Der gesamte Aufbau wird mehrere Stunden lang evakuiert und im Wechsel mit dem TE-Gas geflutet um Verunreinigungen (Moleküle an den Wänden des Detektors und des Gasführungssystems) aus dem System zu entfernen.

Anschließend wird vor dem Aufbrechen der Argonampulle der Behälter B, in dem sich die Ampulle befindet, evakuiert. Die Verbindung zum Gaskontrollsystem wird geschlossen. Im nächsten Schritt wird die Ampulle gebrochen, und in den Vorratsbehälter fließt das gewebeäquivalente Gas, bis der Druck von 1 bar erreicht ist. Die Verbindung zur Gasflasche A wird dann geschlossen. Der Detektor wird im Durchfluss mit dem Gas des Vorratsbehälters B betrieben. Der Argonzusatz zum TE-Gas beträgt weniger als 1% und hat praktisch keinen Einfluss auf die Gasverstärkung [2].

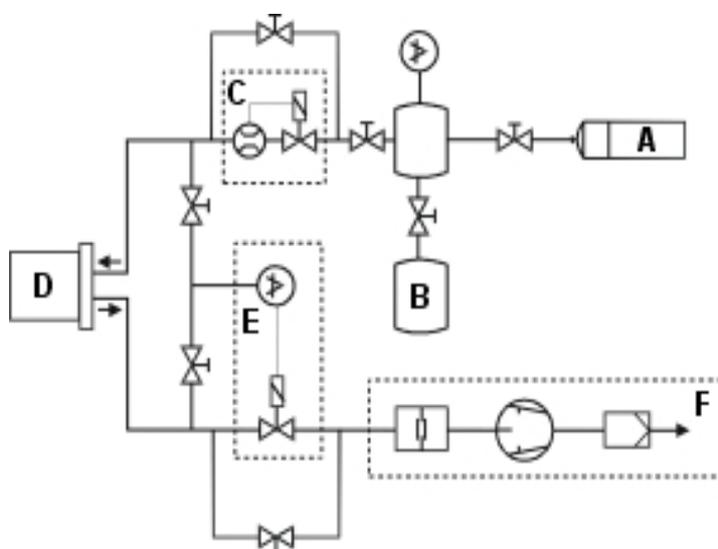


Abbildung A.1: A Flasche mit TE-Gas, B Kammer mit ^{37}Ar Ampulle, C Gasflusskontrolle, D Detektor, E Gasdruckkontrolle, F Pumpe mit Filtern.

A.5 TECHNISCHE ZEICHNUNGEN DES DETEKTORS

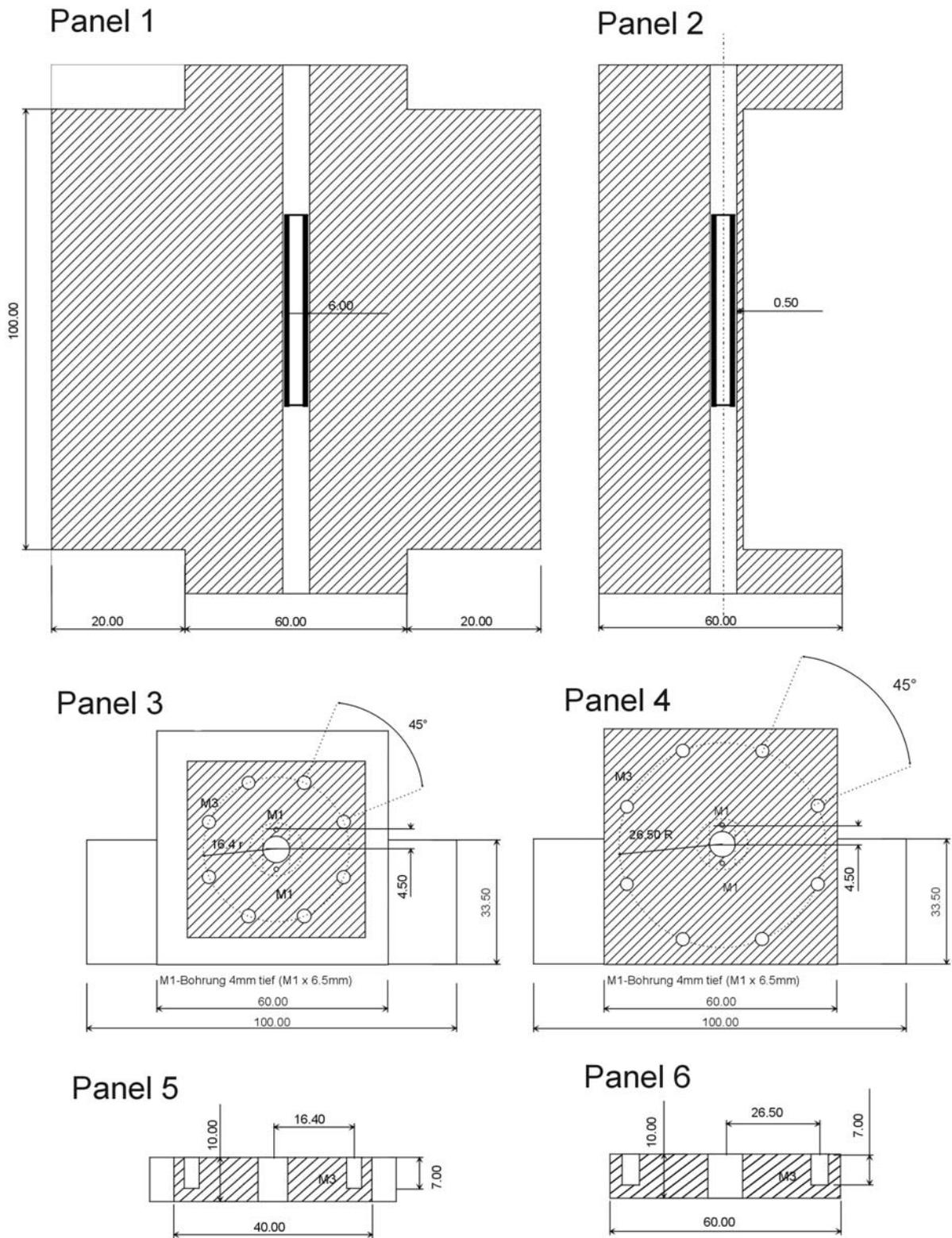
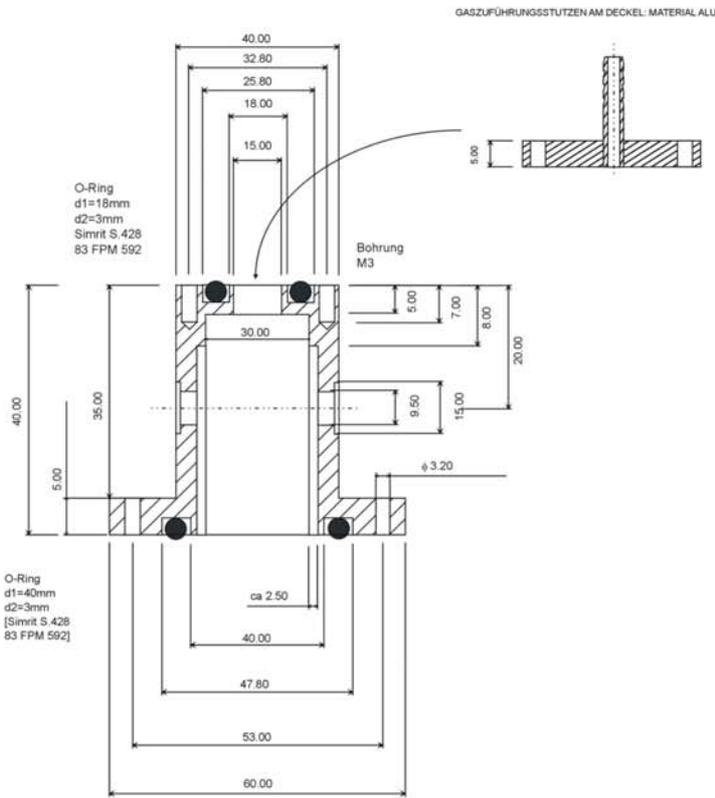
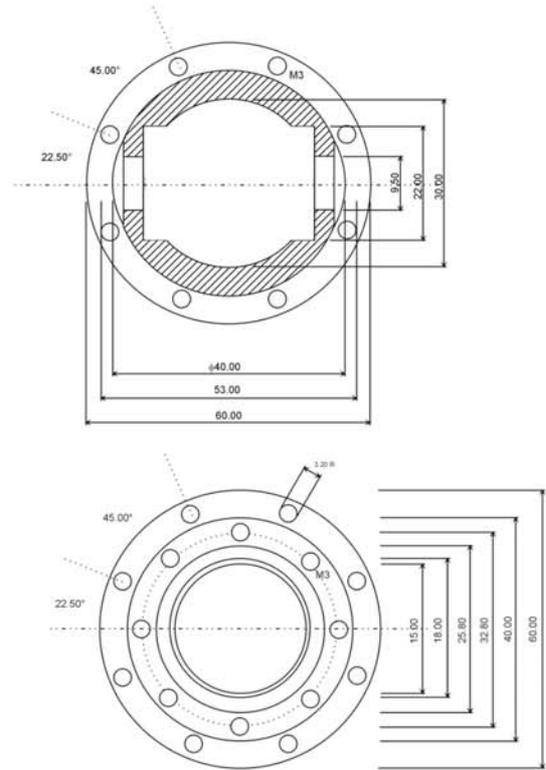


Abbildung A.2: Technische Zeichnung des Detektors. Material Plexiglas bzw. A-150 (schwarz eingezeichnet).

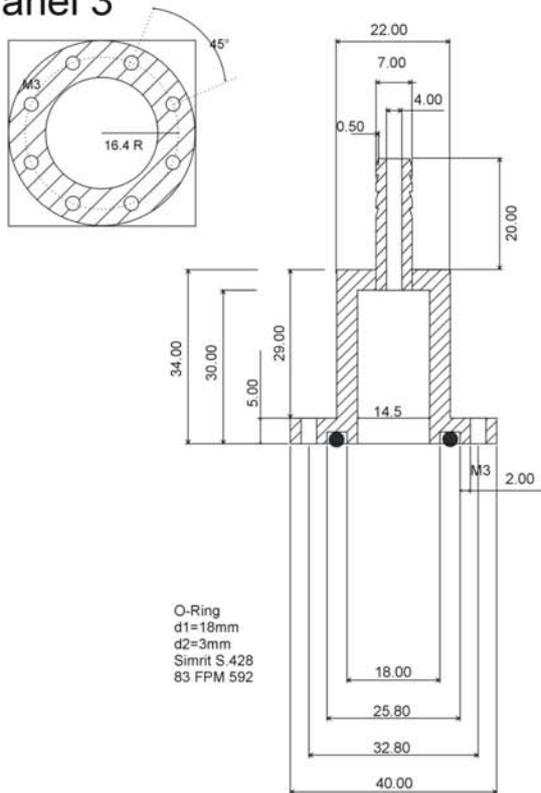
Panel 1



Panel 2



Panel 3



Panel 4

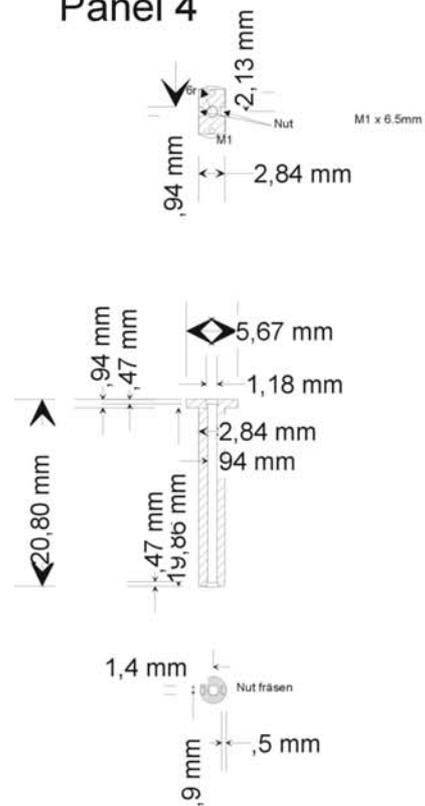


Abbildung A.3: Technische Zeichnung der Detektoranschlüsse und der Anodedrahtträger. Material Aluminium. In Panel 1 und 3 sind die Dichtungsringe schwarz eingezeichnet.

A.6 DARSTELLUNG MIKRODOSIMETRISCHER SPEKTREN

Die Energiedeposition im mikrodosimetrischen Detektor kann bis zu 5 Größenordnungen variieren. Wird die Größe $yf(y)$ gegen den Logarithmus von y aufgetragen, so entsprechen gleiche Flächen gleichen Ereigniswahrscheinlichkeiten. Analog gilt für $yd(y)$, dass gleiche Flächen gleicher Dosis entsprechen. Bei hoher linearer Energie können auch seltene Ereignisse große Dosisbeiträge liefern (Abbildung A.4). Bei kleinen linealen Energien beobachtet man in Abbildung A.4 a) sehr viele Ereignisse, die aber wenig zur Gesamtdosis beitragen (Abbildung A.4 b).

Die mikrodosimetrischen Spektren sind auf 1 normiert:

$$\int_0^{\infty} d(y)dy = 1 \quad (\text{A.3})$$

Für die logarithmische Auftragung eines diskreten Spektrums gilt:

$$\int yd(y)dy = \frac{B}{\ln 10} \quad (\text{A.4})$$

mit B der Anzahl der Stellen pro Dekade ($y_i = y_0 10^{i/B}$, in den dargestellten Spektren ist $B = 60$ verwendet worden) [49].

An verschiedenen Stellen der Diskussion wird auch die Summenverteilung der Dosis, $D(y)$, benutzt:

$$D(y) = \int_0^y d(y')dy' \quad (\text{A.5})$$

mit $y' \in \{0 \dots \infty\}$ und der Normierung $D(\infty) = 1$.

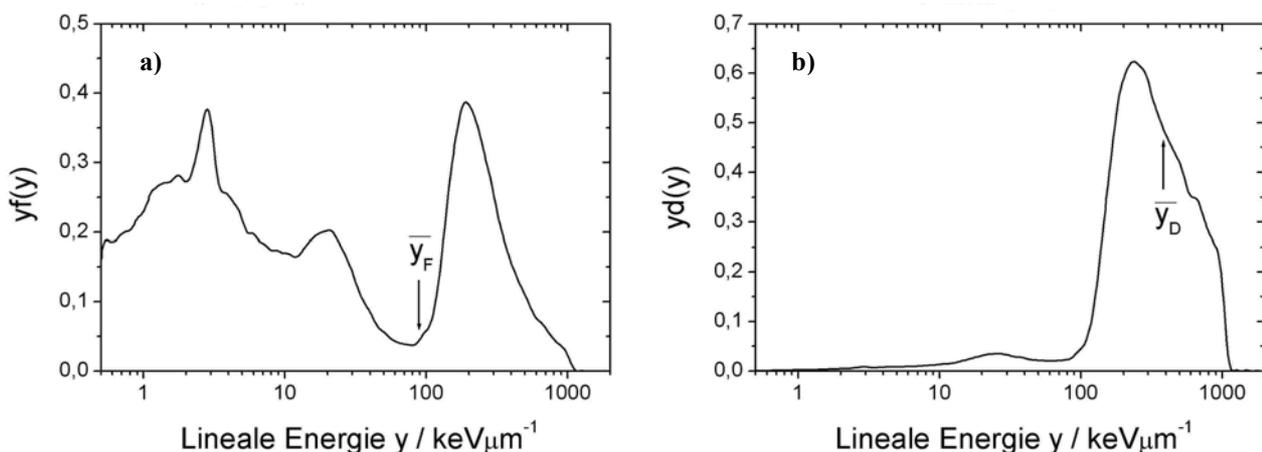


Abbildung A.4: Verteilung der linealen Energie eines gemessenen Spektrums (Kohlenstoffionen, Energie 250 MeV/u, Tiefe 12 cm im Phantom): **a)** Dichte der Ereignisse in y . **b)** Dichte der Dosis in y .

B. Katalog mikrodosimetrischer Spektren

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zahlreiche mikrodosimetrische Messungen in unterschiedlichen Strahlenfeldern durchgeführt, die für weitere Anwendungen bereitgestellt werden.

B. 1 Röntgen- und γ -Strahlung

Tabelle B.1: Kenngrößen \bar{y}_D und \bar{y}_F der mikrodosimetrischen Spektren für verschiedene Erzeugungsspannungen und Filter. Ergänzend sind die entsprechenden Kenngrößen auch für ^{60}Co und ^{137}Cs γ -Strahlung angegeben.

Strahlen- quelle ¹¹ / kV	Mittlere Energie ¹² \bar{E}^* / keV	Zusätzliche Filter / mm				simulierter Durchmesser 1 μm	
		Al	Cu	Sn	Pb	\bar{y}_D / keV μm^{-1}	\bar{y}_F / keV μm^{-1}
15	12	0.5				4.2	2.3
20	16	1.0				4.1	2.2
25	20	2.0				4.1	2.1
30	24	4.0				4.0	1.9
40	33		0.2			3.7	1.6
60	48		0.6			3.4	1.3
80	65		2.0			3.4	1.2
100	83		5.0			3.5	1.3
120	100		5.0	1.0		3.5	1.3
150	118			2.5		3.5	1.2
200	164		2.0	3.0	1.0	3.2	1.1
250	208			2.0	3.0	3.0	0.9
300	250			3.0	5.0	2.9	0.8
^{137}Cs	662					1.9	0.4
^{60}Co	1250					1.7	0.3

Die Abbildung B.1 zeigt für einen simulierten Durchmesser von 1 μm mikrodosimetrische Spektren für Photonenfelder der mittleren Energie 12 keV bis 1.250 MeV.

¹¹ Filterung der Röntgenstrahlung entsprechen dem *narrow beam* Standard *ISO 4037*. Verwendet wurde die Gleichspannungs-Röntgenanlage Philips MCN 323X-ray.

¹² Für die mittlere Energie gilt, $\bar{E}^* = \int \phi(E)E dE / \int \phi(E) dE$, wobei $\phi(E)$ die Photonenfluenz und E die Energie des Photons kennzeichnet.

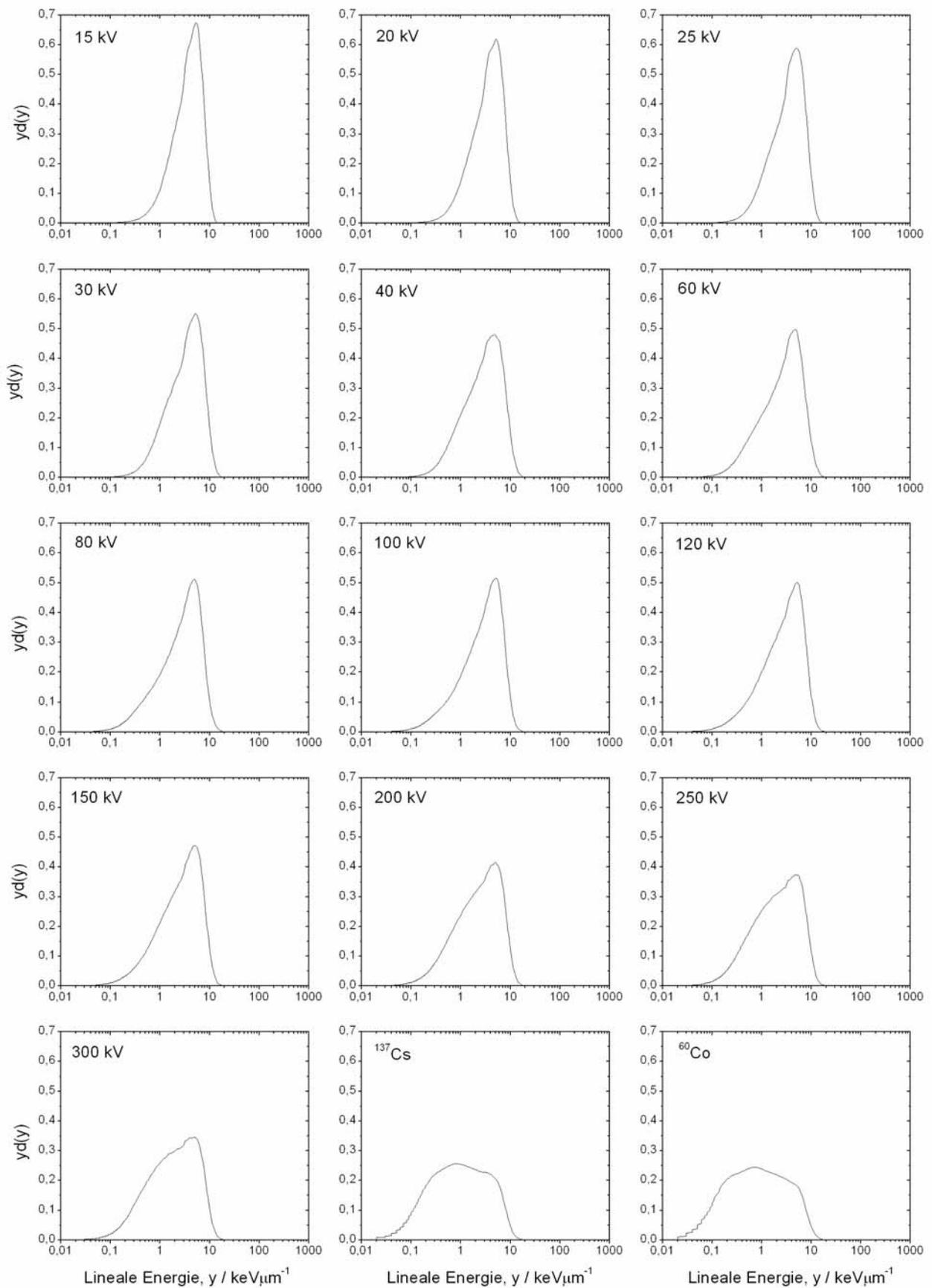


Abbildung B.1: Mikrodosimetrische Einzelereignisspektren (simulierter Durchmesser $1\mu\text{m}$), siehe Tabelle B.1.

B.2 NEUTRONEN

Messungen mit Neutronen wurden am Zyklotron des Institutes für Medizinische Strahlenphysik des Universitätsklinikums Essen durchgeführt. Der Neutronenstrahl dieser Einrichtung wird durch den Beschuss eines Berylliumtargets mit 14 MeV Deuteronen erzeugt (Reaktion: $d(14)+Be$). Die frequenzgemittelte Energie der Neutronen beträgt 5.8 MeV.

Es wurde untersucht, in wie weit sich die RBW eines Neutronenfeldes innerhalb eines Phantoms ändert. Zu diesem Zweck wurden mikrodosimetrische Spektren an verschiedenen Stellen innerhalb eines Standardphantoms aufgenommen. Es wurden Messungen in verschiedenen Tiefen auf der Achse des Strahls und bei fester Tiefe in verschiedenen lateralen Abständen zur Achse vorgenommen. Die Ergebnisse finden sich in der Abbildung B.2.2.

Die mikrodosimetrischen Spektren variieren auf der Strahlachse im Falle des kleinen Feldes (10 cm x 10 cm) und auch für das große Feld (20 cm x 20 cm) nur wenig mit der Tiefe im Phantom (Abbildung B.2.2 a), e). Das Maximum der Verteilung in Abbildung B.2.2 a) und e), das von schnellen Rückstoßprotonen erzeugt wird, liegt bei $18 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$. Zu höheren Werten der linealen Energie nimmt die Energie der Rückstoßprotonen ab und erreicht mit dem Wert $100 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$ die Protonenkante. Oberhalb der Protonenkante sind die Beiträge auf schwerere Rückstoßionen zurückzuführen.

Die Abbildungen b), c), d), f), g) und h) zeigen, dass sich die Spektren mit dem lateralen Abstand von der Achse nur wenig ändern, sofern die Messposition innerhalb des Strahlenfeldes liegt. Außerhalb des Feldes wird der Detektor nur von gestreuten Neutronen getroffen, was eine deutliche Verschiebung der Spektren zu höheren linealen Energien bewirkt.

Abhängigkeit der RBW von der Tiefe im Phantom

Anhand der mikrodosimetrischen Verteilungen und unter Zuhilfenahme der biologischen Wichtungsfunktion der Neutronentherapie wurde die RBW für verschiedene Orte im Phantom bestimmt. In Abbildung B.2.1 a) ist die RBW auf der Zentralachse als Funktion der Tiefe im Phantom für die Feldgrößen 10 cm x 10 cm und 20 cm x 20 cm dargestellt.

Es zeigt sich, dass die RBW nur wenig von der Tiefe im Phantom und der Feldgröße abhängt. Ein schwach ausgeprägtes Maximum findet sich in der Tiefe 5 cm bis 6 cm. Im Vergleich zu ihrem Wert an der Oberfläche des Phantoms ist die RBW im Maximum um etwa 6% erhöht.

RBW in Abhängigkeit des lateralen Abstands

Die Analyse der RBW als Funktion des lateralen Abstandes von der Zentralachse (Abbildung B.2.1 b) zeigt, dass sich die RBW innerhalb des Strahlenfeldes wenig ändert. Außerhalb des Feldes steigt die RBW mit wachsendem Abstand an, um anschließend wieder abzufallen. Die RBW nimmt dabei im Extremfall um ca. 11% gegenüber der RBW auf der Strahlachse zu.

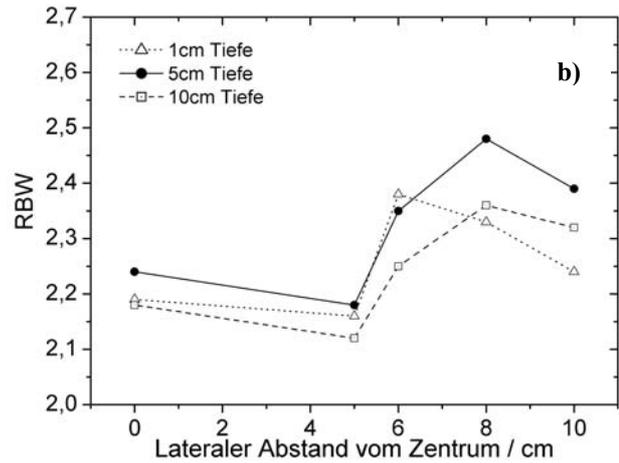
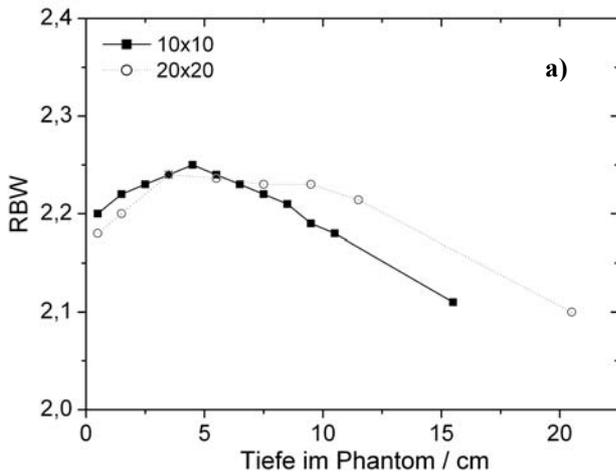


Abbildung B.2.1: a) RBW in Abhängigkeit von der Tiefe im Phantom für die Feldgrößen 10 cm x 10 cm bzw. 20 cm x 20 cm. b) RBW als Funktion des lateralen Abstands für die Feldgrößen 10 cm x 10 cm und den Tiefenpositionen 1 cm, 5 cm und 10 cm.

NEUTRONENSPEKTREN

Tabelle B.2: Kenngrößen \bar{y}_D und \bar{y}_F der mikrodosimetrischer Spektren für Neutronen zu verschiedenen Positionen im Phantom und Bestrahlungsfeld in $\text{keV}\mu\text{m}^{-1}$. Simulierter Durchmesser 1 μm . Der Abstand Fokus-Haut-Ebene betrug 125cm.

Tiefe im Phantom / cm		0	1	2	3	4	5	6							
Bestrahlungsfeld / cm	Lateraler Abstand / cm	\bar{y}_F	\bar{y}_D	\bar{y}_F	\bar{y}_D	\bar{y}_F	\bar{y}_D	\bar{y}_F	\bar{y}_D						
		\bar{y}_F	\bar{y}_D	\bar{y}_F	\bar{y}_D	\bar{y}_F	\bar{y}_D	\bar{y}_F	\bar{y}_D						
5x5	0	-	-	-	-	-	-	10.8	56.8	-	-				
	2.5	-	-	-	-	-	-	10.5	57.4	-	-				
	3	-	-	-	-	-	-	9.9	56.5	-	-				
	4	-	-	-	-	-	-	7.4	53.0	-	-				
	5	-	-	-	-	-	-	6.0	54.7	-	-				
	10	-	-	-	-	-	-	2.6	39.7	-	-				
10x10	0	12.3	57.5	11.9	57.8	11.5	57.4	11.1	57.4	10.3	57.9	10.2	58.0	10.0	59.0
	5	-	-	11.8	56.7	-	-	-	-	-	-	8.6	56.7	-	-
	6	-	-	7.4	45.3	-	-	-	-	-	-	6.4	54.4	-	-
	8	-	-	4.8	51.6	-	-	-	-	-	-	4.2	50.4	-	-
20x20	10	-	-	4.1	51.1	-	-	-	-	-	-	2.8	44.9	-	-
	0	10.6	57.3	10.0	57.1	-	-	10.0	56.9	-	-	8.7	56.6	-	-
	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9.2	58.0	-	-
	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8.1	55.8	-	-
	11.25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7.5	56.8	-	-
	11.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.8	55.4	-	-
	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.2	54.4	-	-
	13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.5	53.5	-	-
	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4.2	49.1	-	-
	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3.0	43.0	-	-
Tiefe im Phantom / cm		7	8	9	10	11	15	20							
Bestrahlungsfeld / cm	Lateraler Abstand / cm	\bar{y}_F	\bar{y}_D	\bar{y}_F	\bar{y}_D	\bar{y}_F	\bar{y}_D	\bar{y}_F	\bar{y}_D						
		\bar{y}_F	\bar{y}_D	\bar{y}_F	\bar{y}_D	\bar{y}_F	\bar{y}_D	\bar{y}_F	\bar{y}_D						
5x5	0	-	-	-	-	-	-	-	-						
	2.5	-	-	-	-	-	-	-	-						
	3	-	-	-	-	-	-	-	-						
	4	-	-	-	-	-	-	-	-						
	5	-	-	-	-	-	-	-	-						
	10	-	-	-	-	-	-	-	-						
10x10	0	9.4	57.4	8.7	56.3	7.5	56.7	7.1	56.1	5.2	55.1	-	-		
	5	-	-	-	-	-	-	6.6	55.8	-	-	-	-		
	6	-	-	-	-	-	-	5.3	53.8	-	-	-	-		
	8	-	-	-	-	-	-	5.0	51.1	-	-	-	-		
	10	-	-	-	-	-	-	4.0	48.7	-	-	-	-		
20x20	0	7.8	57.1	-	-	6.8	55.2	-	-	6.1	56.5	-	4.5	51.9	

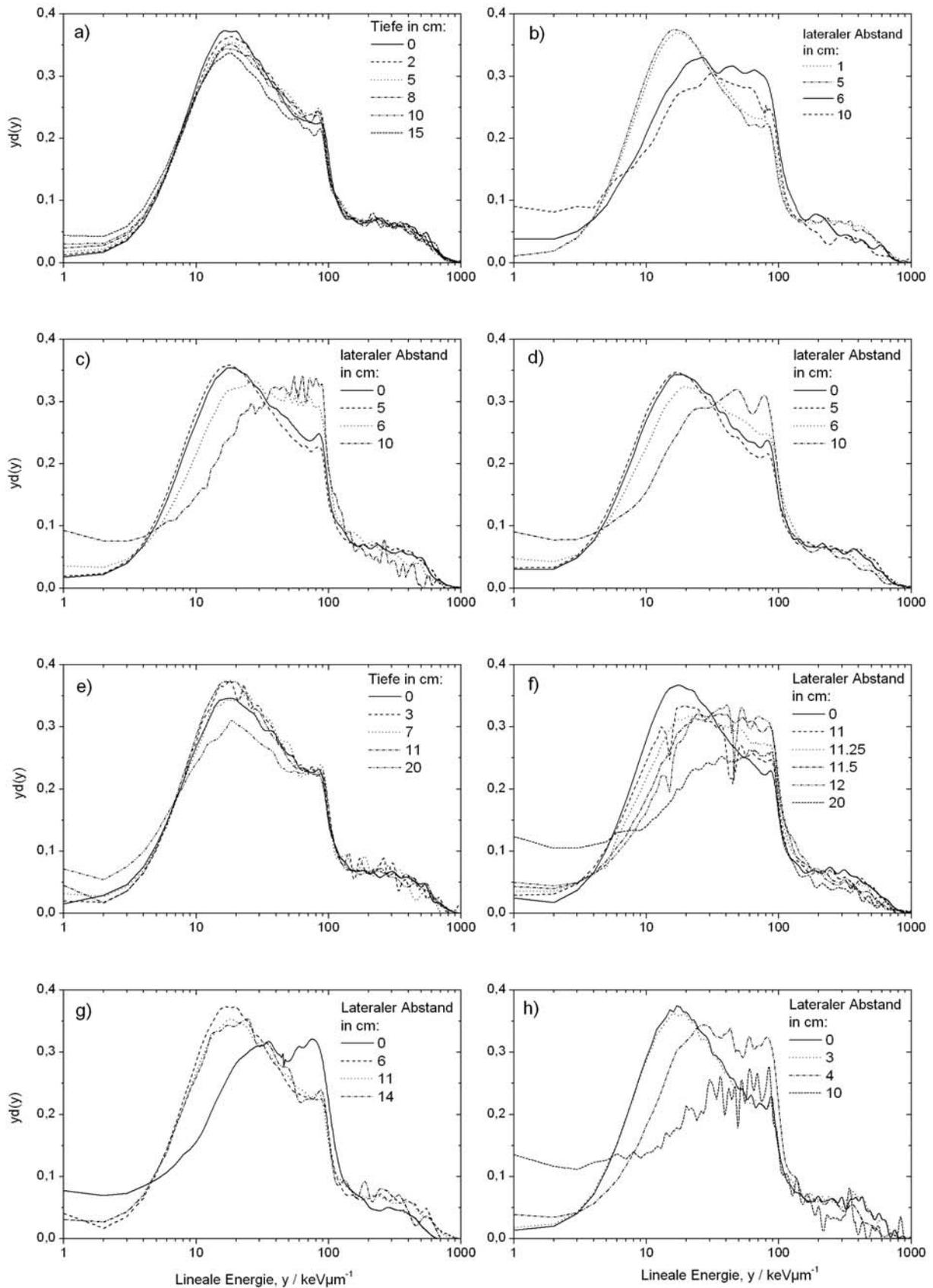


Abbildung B.2.2: Mikrodosimetrische Einzelereignisspektren für Neutronen (simulierter Durchmesser $1\mu\text{m}$), siehe Tabelle B.2. **a)** Feld $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$ auf Zentralachse, **b)** Feld $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$ lateral in Tiefe 1 cm , **c)** Feld $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$ lateral auf Tiefe 5 cm , **d)** Feld $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$ lateral auf Tiefe 10 cm , **e)** Feld $20\text{ cm} \times 20\text{ cm}$ auf Zentralachse, **f)** Feld $20\text{ cm} \times 20\text{ cm}$ lateral auf Tiefe 5 cm , **g)** Feld $20\text{ cm} \times 20\text{ cm}$ lateral auf Tiefe 7 cm , **h)** Feld $5\text{ cm} \times 5\text{ cm}$ lateral auf Tiefe 5 cm .

B.3 PROTONEN

Die Protonenstrahlen schlagen in dieser Arbeit eine Brücke zwischen Neutronen und schweren Ionen.

Die Messungen hatten zwei Ziele. Einerseits sollte in einem therapeutischen Strahlenfeld das Detektorsystem erprobt werden. Andererseits sollte die RBW der Protonen und die Variation der RBW innerhalb des Strahlenfelds untersucht werden. Trotz zahlreicher Veröffentlichungen zur RBW von Protonen [39, 101, 19, 31, 102] sind noch Fragestellungen bezüglich der Protonen-RBW in der Tumorthherapie unbeantwortet.

Die im Folgenden dargestellten Messungen wurden am Zentrum für Augentumorthherapie des Hahn Meitner Instituts in Berlin durchgeführt. Das Zyklotron des HMI wird von einem Van de Graaff Vorbeschleuniger gespeist. Die höchste verfügbare Protonenenergie beträgt 72 MeV. Die Anpassung der Reichweite der Ionen an die Lokalisation und Ausdehnung des Tumors erfolgt passiv mit geeignetem Vorabsorber. Zur Erzeugung eines an das Tumolvolumen angepassten SOBPs wird ein auswechselbares sogenanntes Modulatorrad eingesetzt. Das Modulatorrad ist ein im Protonenstrahl rotierendes Stufenfilter.

In Abbildung B.3.1 a) ist die Tiefendosiskurve für Protonen der Energie 58.5 MeV und für einen SOBP dargestellt. Der gewählte SOBP stellt ein typisches Beispiel für die Bestrahlung eines Tumors am Auge dar. Der Durchmesser des Strahlenfeldes wurde für die mikrodosimetrischen Messungen mit 5 cm so gewählt, dass das ganze empfindliche Volumen des Detektors homogen exponiert wurde. Der Detektor war auf der Strahlachse positioniert. Es wurden 30 Spektren gemessen, die in den Abbildungen B.3.2 und B.3.3 dargestellt sind.

Im Plateau des SOBPs tragen die Peaks der Tiefendosiskurven jeweils nur etwa 10% zur Dosis bei. 90% der Dosis wird durch schnelle Ionen mit entsprechend geringem LET (ca. $10 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$) deponiert. Mit zunehmender Tiefe wird das Strahlenfeld von der Tiefendosiskurve mit der höchsten Protonenenergie dominiert. Demgemäß erhält man am Ende des SOBPs näherungsweise das Spektrum monoenergetischer Protonen der Energie 56.9 MeV.

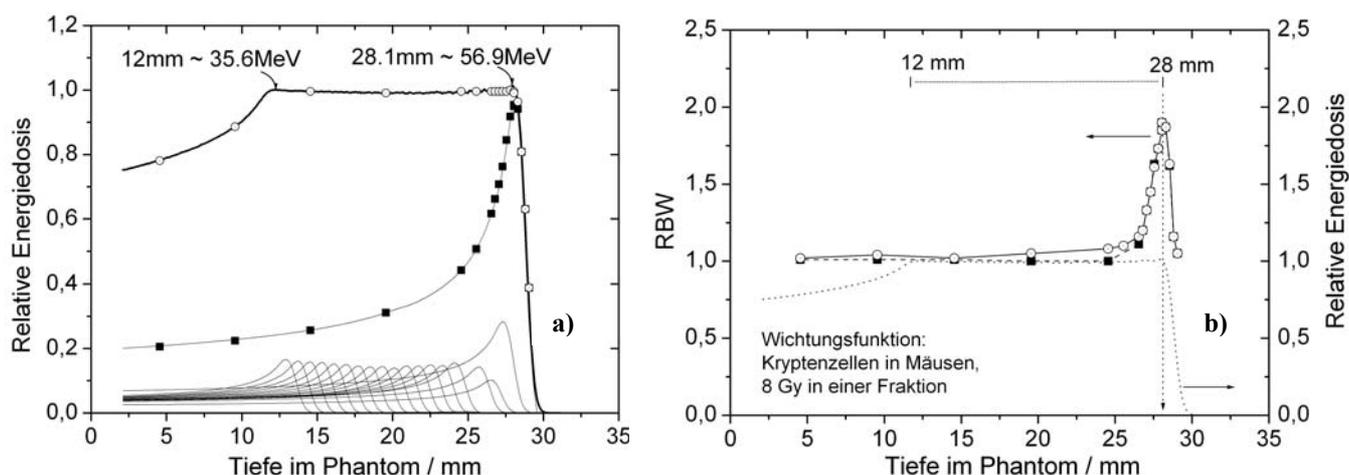


Abbildung B.3.1: a) Tiefendosiskurve für monoenergetische Protonen der Primärenergie 58.5 MeV (Vorabsorber 6.5 mm) sowie SOBP-Tiefendosiskurve (Vorabsorber 6.5 mm, SOBP 12 mm bis 28 mm). Der SOBP resultiert aus den Beiträgen der Tiefendosiskurven von 19 Protonenenergien. Volle Rechtecke bzw. offene Kreise symbolisieren die Detektorpositionen. b) Verlauf der RBW mit der Tiefe im Phantom für monoenergetische Protonen (volle Rechtecke) und für den SOBP (offene Kreise).

In Abbildung B.3.1 b) ist die aus den mikrodosimetrischen Spektren abgeleitete RBW als Funktion der Tiefe für monoenergetische Protonen und für den SOBP dargestellt. Den geringen Unterschieden der mikrodosimetrischen Spektren entsprechend sind die Verläufe der RBW für das monoenergetische als auch das SOBP Strahlenfeld weitgehend gleich. Die RBW wurde für die Inaktivierung von Kryptenzellen in Mäusen bei einmaliger Exposition mit der Energiedosis 8 Gy abgeleitet.

Der Verlauf der RBW mit der Tiefe im SOBP stimmt mit den Befunden anderer Autoren [100, 101, 102] überein. Der SOBP wurde hier allerdings erstmals mit einer hohen räumlichen Auflösung (0.25 mm Schritte) analysiert.

In erster Näherung sind energiereiche Protonen locker ionisierend. Im Bereich vor dem SOBP ist die RBW der Protonen daher nahe 1. Erst im Bereich des SOBP und insbesondere an dessen Ende (ca. 20% der SOBP Länge) nimmt das LET der Protonen kontinuierlich zu. Die RBW durchläuft in den letzten ca. 3 mm des SOBP ein Maximum, wobei das Maximum bei einem Wert von ca. 2 liegt.

Die mikrodosimetrischen Messungen zeigen sich hier als geeignet, Variationen der biologischen Wirksamkeit in Protonenfeldern zu untersuchen.

PROTONENSPEKTREN

Im folgenden Abschnitt werden die Protonen-Spektren zusammengefasst dargestellt.

Tabelle B.3: Mikrodosimetrische Parameter für verschiedene Positionen im Phantom. Werte für den monoenergetischen Protonenstrahl und für den SOBP. Durchmesser des simulierten Gewebevolumens 1 μ m.

Protonenenergie = 57.85 MeV				
Tiefe im Phantom / mm	Monoenergetisch		SOBP	
	\overline{y}_F / keV μ m ⁻¹	\overline{y}_D / keV μ m ⁻¹	\overline{y}_F / keV μ m ⁻¹	\overline{y}_D / keV μ m ⁻¹
4.55	1.0	2.8	1.3	4.9
9.55	1.2	2.9	1.5	4.9
14.55	1.3	3.1	1.9	6.3
19.55	1.6	3.4	2.2	6.6
24.55	2.6	4.3	3.5	8.0
25.55	-	-	3.7	8.9
26.55	5.7	10.0	4.9	11.0
26.8	6.8	12.1	6.8	12.1
27.05	8.3	15.4	8.3	15.4
27.3	9.4	18.1	9.4	18.1
27.55	11.4	21.7	10.8	20.0
27.8	9.3	23.9	9.3	23.9
28.05	10.0	27.3	10.0	27.3
28.3	4.9	26.3	4.9	26.3
28.55	2.2	20.2	1.5	21.5
28.8	0.9	8.0	0.9	8.0
29.05	0.8	5.4	0.8	5.4

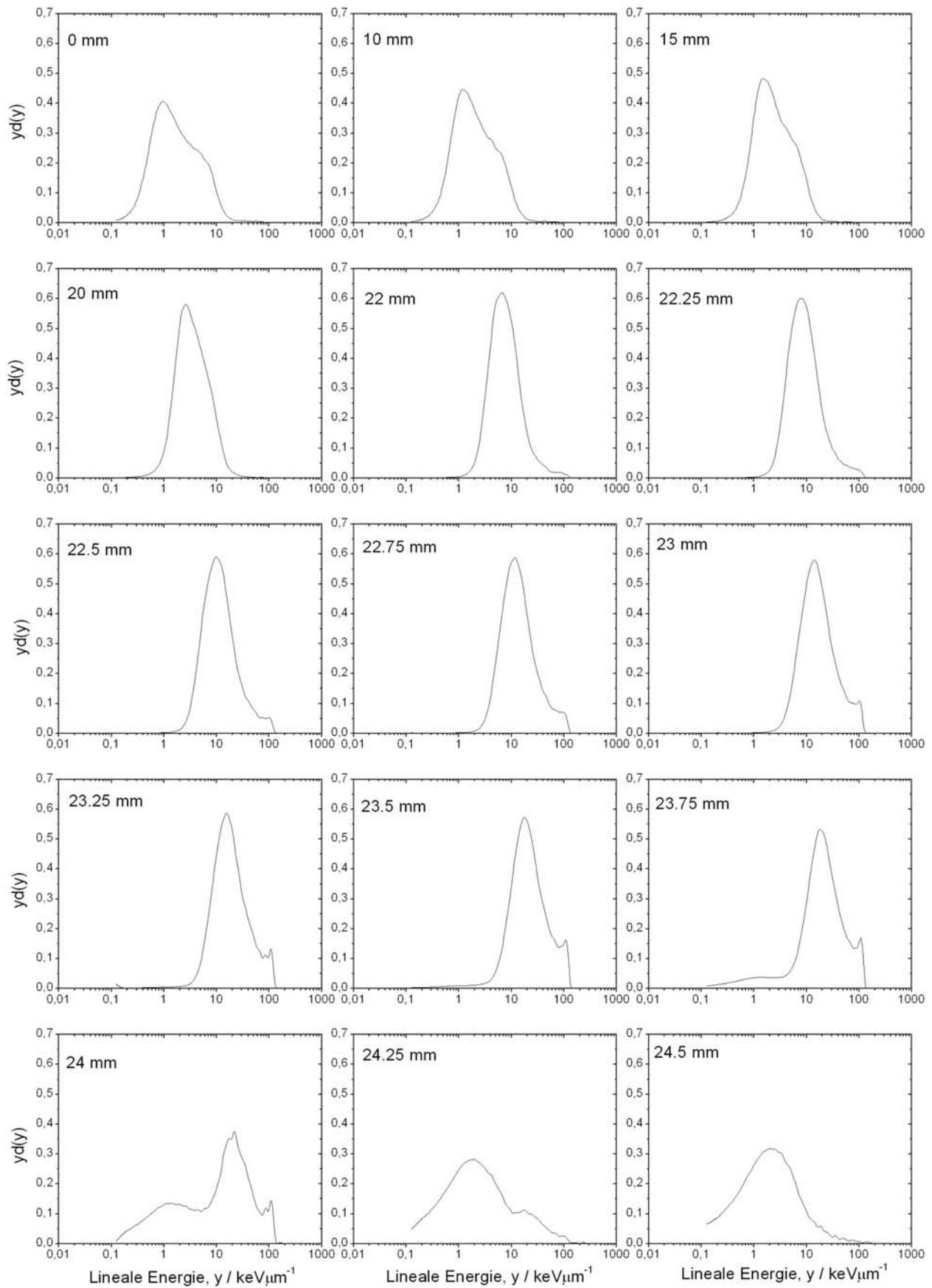


Abbildung B.3.2: Mikrodosimetrische Einzelereignisspektren für einen monoenergetischen Protonenstrahl der Energie 58.8 MeV (siehe Tabelle B.3). Simulierter Durchmesser 1 μm .

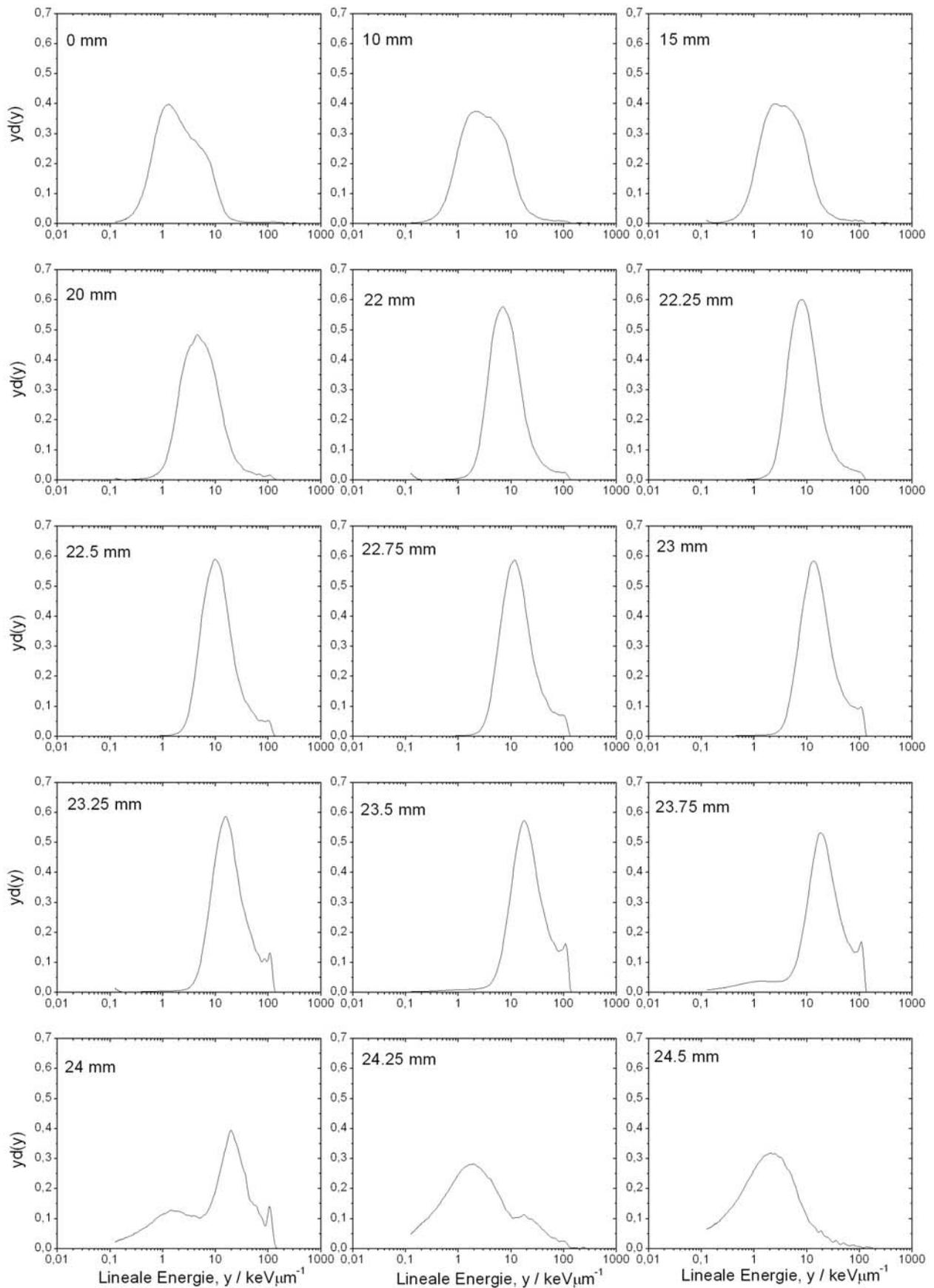


Abbildung B.3.5: Mikrodosimetrische Einzelereignisspektren für einen SOBP Protonenstrahl der Energie 58.8 MeV (siehe Tabelle B.3). Simulierter Durchmesser 1 μm .

B.4 Kohlenstoffionen

Schwerionentherapieeinrichtung der GSI

Die Bestrahlung von Patienten begann im Rahmen des GSI Therapieprojektes Ende 1997. Bis 2002 wurden über 160 Patienten behandelt. Etwa 66% der Patienten erhielten reine Bestrahlung mit Kohlenstoffionen, die Restlichen erhielten zusätzlich eine *boost* Bestrahlung mit Photonen [5]. Behandelt werden in erster Linie [24] Chondrome und niedriggradige Chondrosarkome der Schädelbasis, Kopf-Hals-Tumore, Lokalrezidive des Rektumkarzinoms, hepatozelluläre Karzinome, Tumore des Gehirns und des Nervensystems, Hypophysentumore, arteriovenöse Fehlbildungen.

Die Therapieeinrichtung der GSI hebt sich von anderen Einrichtungen der Ionentherapie durch ihre einmalige Bestrahlungsmethode ab [27, 36, 82]. Das an der GSI entwickelte magnetische Strahlführungssystem in Kombination mit einer aktiven Energievariation des Beschleunigers erlaubt eine tumorkonforme kollimatorfreie Ein-Feld-Bestrahlung. Als Beschleuniger wird ein Synchrotron verwendet, das eine rasche Variation der Ionenenergie erlaubt [26].

Das sogenannte Raster-scansystem [42, 138, 140] nutzt einen rotationssymmetrischen gaußförmigen *pencil beam* (FWHM ca. 5 bis 6 mm [139]). Durch schnelle magnetische Ablenkung des Teilchenstrahls wird der Tumor punktwise bestrahlt, wobei durch Variation der Ionenenergie die Reichweite des Strahls an die Tiefenausdehnung des Tumors angepasst wird [80] (siehe Abbildung B.4). Der Strahl wandert von einem *Voxel* zum nächsten, sobald in einem *Voxel* die gewünschte Energiedosis deponiert worden ist. Das Scansystem benutzt 255 Energieschritte im Bereich von 85 MeVu^{-1} bis 430 MeVu^{-1} , die Reichweiten in Wasser zwischen 2 cm und 30 cm entsprechen [13]. Die Teilchenzahl bewegt sich typischerweise zwischen 10^6 bis 10^8 Teilchen pro Spill¹³, kann jedoch bei Bedarf auf 10^4 Teilchen pro Spill reduziert werden.

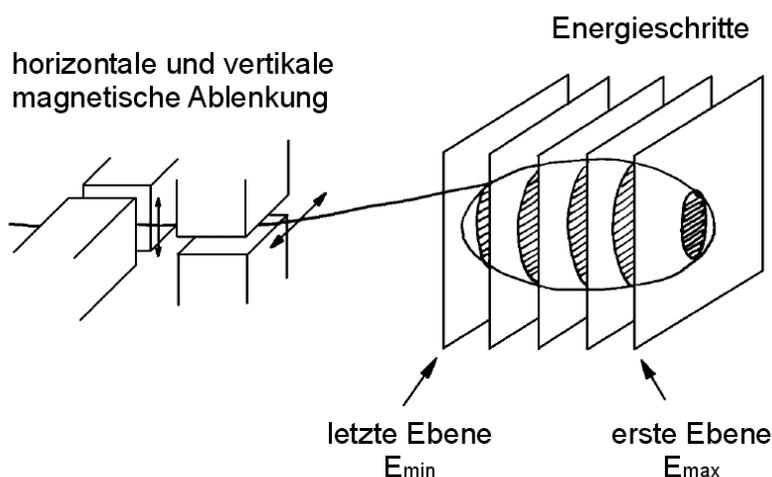


Abbildung B.4: Schematische Darstellung des Raster-Scansystems. Der kollimierte Teilchenstrahl wird durch Magnete horizontal und vertikal abgelenkt, um eine Ebene abzuscannen. Das Ansteuern der verschiedenen Ebenen erfolgt durch die Anpassung der Reichweite durch geeignete Wahl der Ionenenergie [114].

¹³ Ein Spill ist ein Extraktionszyklus des Synchrotrons. Er dauert 3.5 sec mit 2 sec Teilchenstrahl und 1.5 sec Pause.

MIKRODOSIMETRISCHE SPEKTREN FÜR KOHLENSTOFFIONEN

Tabelle B.4: Mikrodosimetrische Parameter für verschiedene Positionen im Phantom und monoenergetische Kohlenstoffionen der Energie 140.4 MeV u^{-1} , 243.0 MeV u^{-1} und 307.5 MeV u^{-1} . Durchmesser des simulierten Gewebevolumens 1 μ m.

140.4 MeV u^{-1}			243.0 MeV u^{-1}			307.5 MeV u^{-1}		
Tiefe im Phantom	\overline{y}_F	\overline{y}_D	Tiefe im Phantom	\overline{y}_F	\overline{y}_D	Tiefe im Phantom	\overline{y}_F	\overline{y}_D
/ mm	/ keV μ m $^{-1}$	/ keV μ m $^{-1}$	/ mm	/ keV μ m $^{-1}$	/ keV μ m $^{-1}$	/ mm	/ keV μ m $^{-1}$	/ keV μ m $^{-1}$
29.7	26.3	33.8	29.7	13.4	18.1	29.7	10.9	15.9
33.6	29.5	38.7	49.6	14.5	19.4	49.6	11.4	16.2
37.6	35	44.7	69.6	16.7	21.9	69.6	12.1	16.8
41.6	48.1	63.5	89.6	20.3	27.3	89.6	12.8	17.6
42.6	52.9	78.4	99.6	23.7	31.3	109.6	13.9	19.4
43.1	59.3	92.8	109.6	30.6	42	129.6	15.9	22
43.6	73.7	118.3	114.6	40.9	56.9	149.5	19.4	26.6
44.1	75.2	151.4	115.6	44	64	159.5	23	33.8
44.6	89.8	177.6	116.1	45.7	68.5	164.5	26	37.9
45.1	105.1	215.8	116.6	50.4	73.6	169.5	31.1	46.2
45.6	111.9	269.3	117.1	54	83.7	172.0	36.9	55.3
45.9	108.5	300.4	117.5	58.3	97.4	173.3	40	63.1
46.2	108.4	336	118.0	68.1	125.3	174.5	48.6	78.5
46.4	129.3	387.9	118.5	77.1	154.1	174.9	49.8	92.7
46.7	103.5	461.4	119.0	89.6	188.4	175.8	59.1	128.3
46.7	50.5	475.6	119.5	99	219.8	176.2	63.5	148.7
46.9	34.6	429.1	119.8	91.6	248.6	176.7	71.4	175.3
46.9	24.6	352.1	120.0	107.4	270.4	177.2	79.6	209.1
47.0	20.8	301.6	120.3	103.6	296.5	177.7	84	250.7
47.0	17.9	247	120.5	101.7	324.6	178.2	75.3	289.7
47.1	15.8	195.6	120.8	90.6	352.3	178.7	55.1	322.3
47.2	13.2	127.9	121.0	69.6	373	179.0	35	317
47.3	12.4	70.8	121.3	43.7	373.3	179.2	27.5	304.8
47.8	13.2	58.2	121.5	24.1	316	179.7	12.4	171.9
54.7	12.4	79.7	121.7	18	236.5	179.3	23.4	281.7
58.7	9.4	74.4	121.8	15.3	194.3	179.4	19.7	256.8
61.7	7.7	61.9	121.9	13.4	136.8	179.6	14.6	194.2
64.7	6.4	44.8	122.0	12.1	87.2	179.9	11.1	118.3
71.7	5.5	23.4	122.2	11.6	62.8	180.0	9.6	80.4
			122.7	11.3	46.8	180.2	9	60.1
			127.7	10.9	50.2	182.0	9	38.5
			137.7	9.7	57.1	192.0	8.7	43.7
			147.7	7.5	58.2	206.9	7.7	47.3
			152.7	7.2	57.8	216.9	6.3	48.7
			157.6	5.6	46.5	222.0	5.5	45.7
			162.6	4.9	33.9	227.0	4.9	41.2
			167.6	4.5	25.2	241.9	3.5	23.1
			187.6	4.1	16.6	261.9	3.2	11.4
			227.6	3.8	16.8			
			267.5	3.7	15.6			

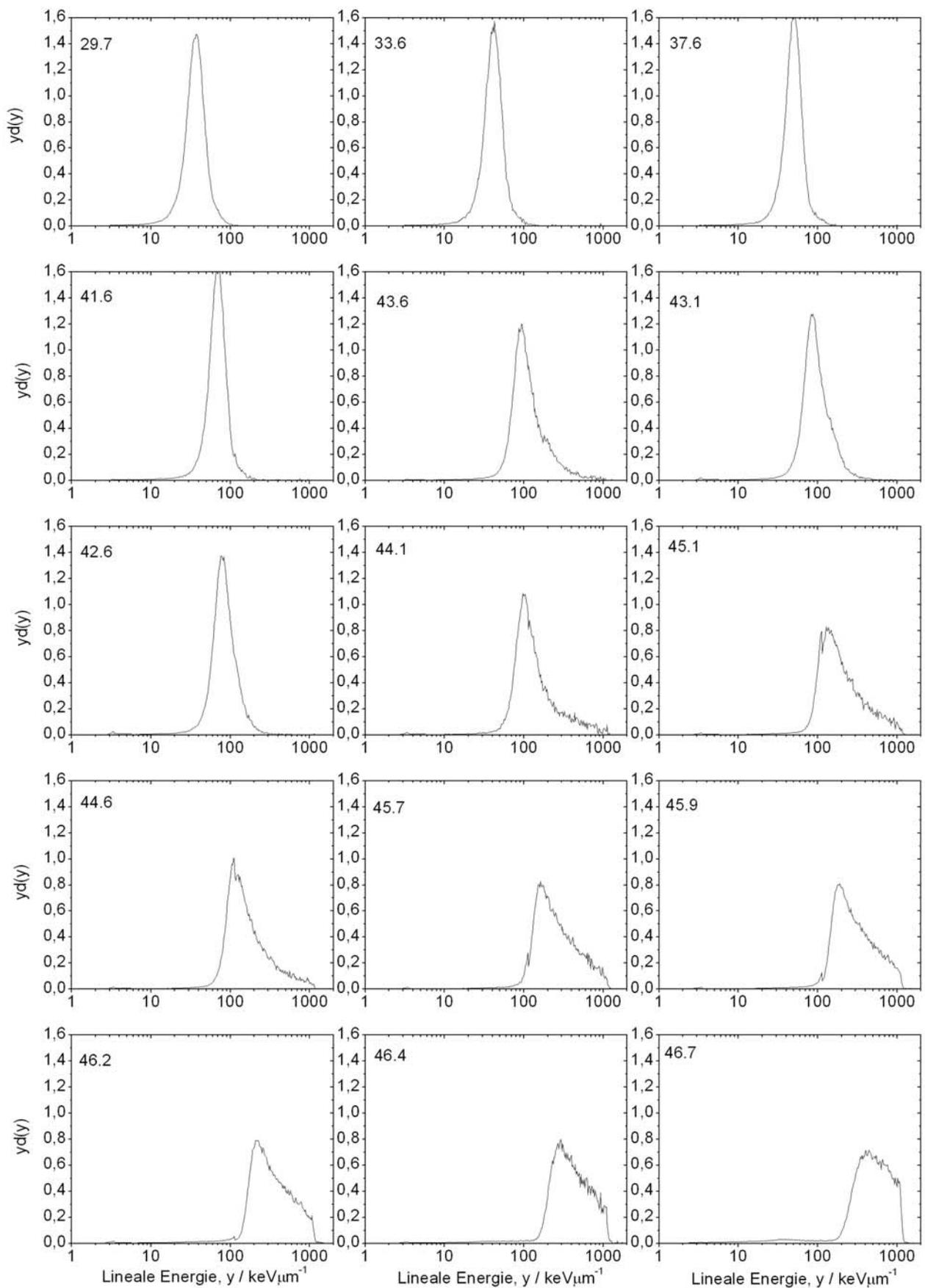


Abbildung B.4.1: Mikrodosimetrische Einzelereignisspektren für Kohlenstoffionen der Primärenergie $140.4 \text{ MeV}\mu^{-1}$ (siehe Tabelle B.4). Simulierter Durchmesser $1 \mu\text{m}$. Parameter links oben geben die Tiefe im Phantom in mm an.

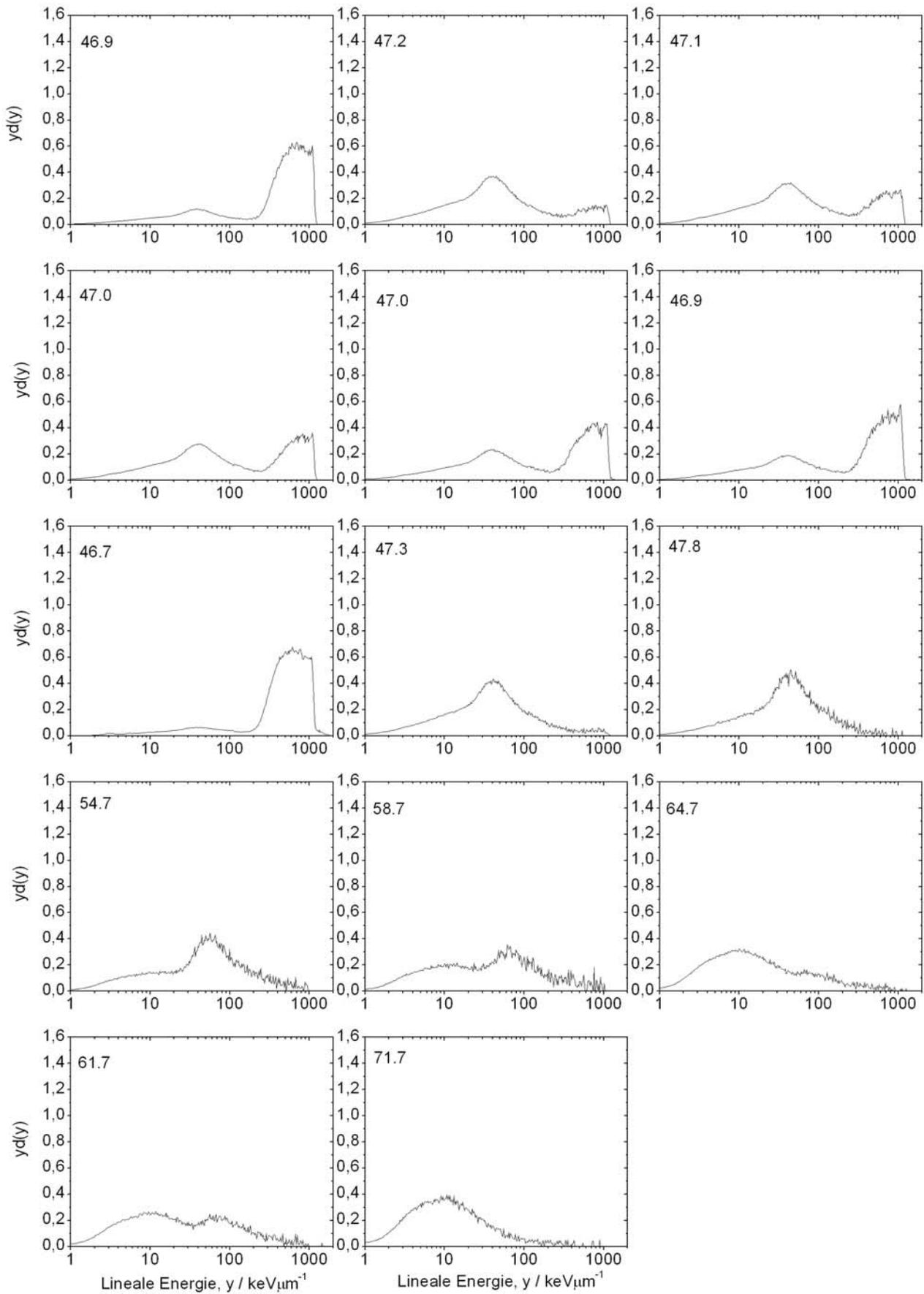


Abbildung B.4.2: Mikrodosimetrische Einzelergebnisspektren für Kohlenstoffionen der Primärenergie $140.4 \text{ MeV}\mu^{-1}$ (siehe Tabelle B.4). Simulierter Durchmesser $1 \mu\text{m}$. Parameter links oben geben die Tiefe im Phantom in mm an.

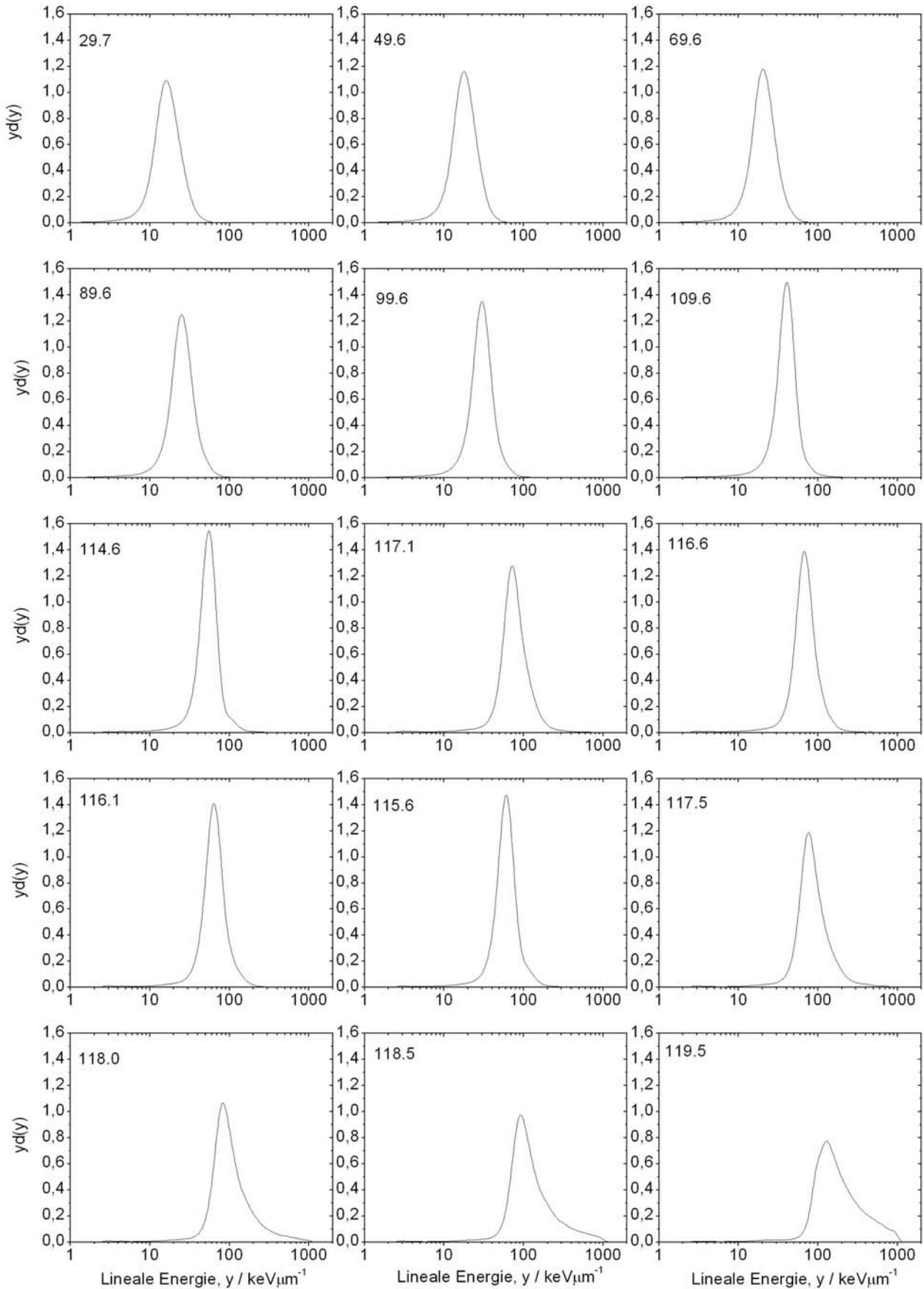


Abbildung B.4.3: Mikrodosimetrische Einzelereignisspektren für Kohlenstoffionen der Primärenergie $243.0 \text{ MeV}\mu^{-1}$ (siehe Tabelle B.4). Simulierter Durchmesser $1 \mu\text{m}$. Parameter links oben geben die Tiefe im Phantom in mm an.

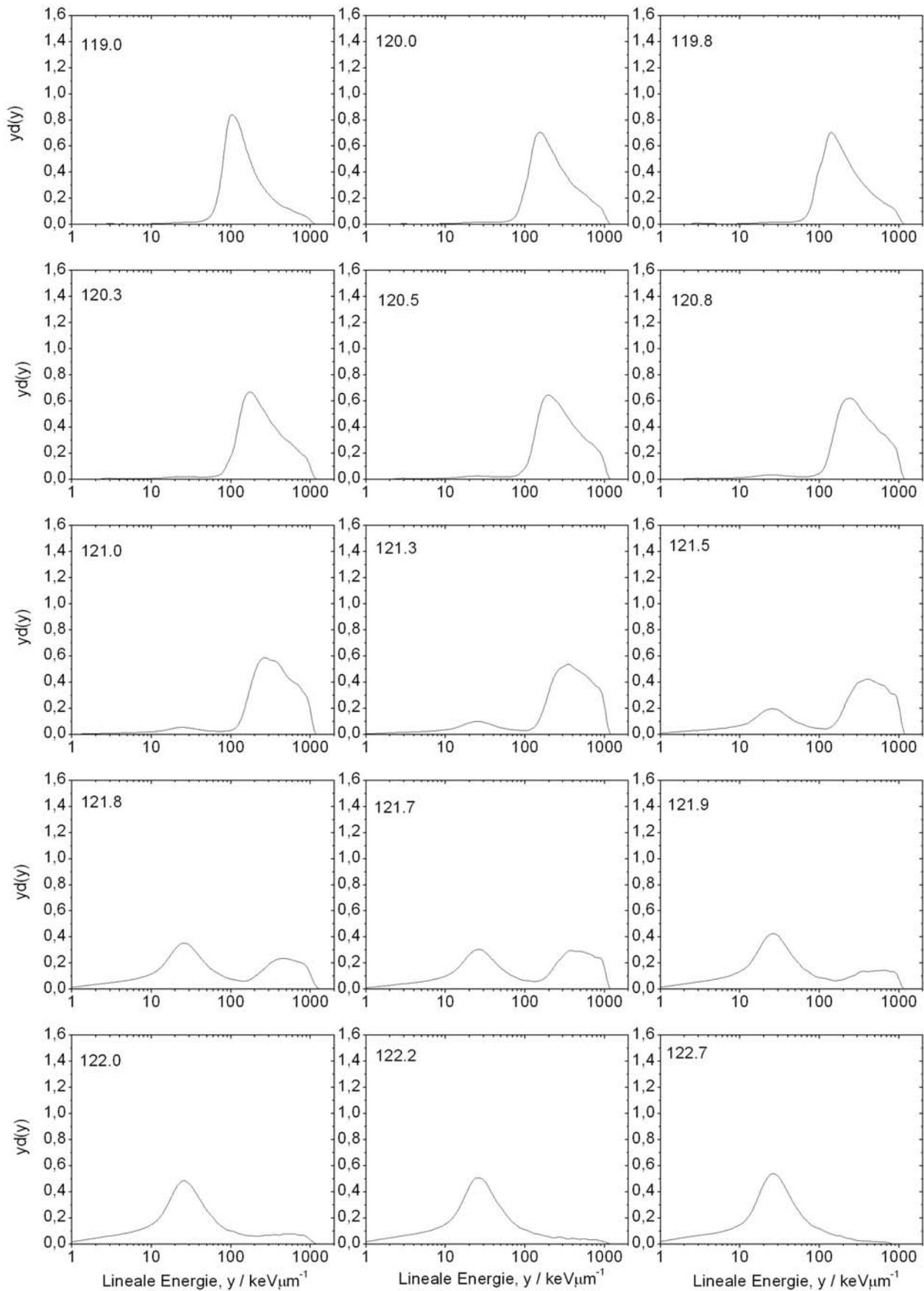


Abbildung B.4.4: Mikrodosimetrische Einzelereignisspektren für Kohlenstoffionen der Primärenergie $243.0 \text{ MeV}\mu^{-1}$ (siehe Tabelle B.4). Simulierter Durchmesser $1 \mu\text{m}$. Parameter links oben geben die Tiefe im Phantom in mm an.

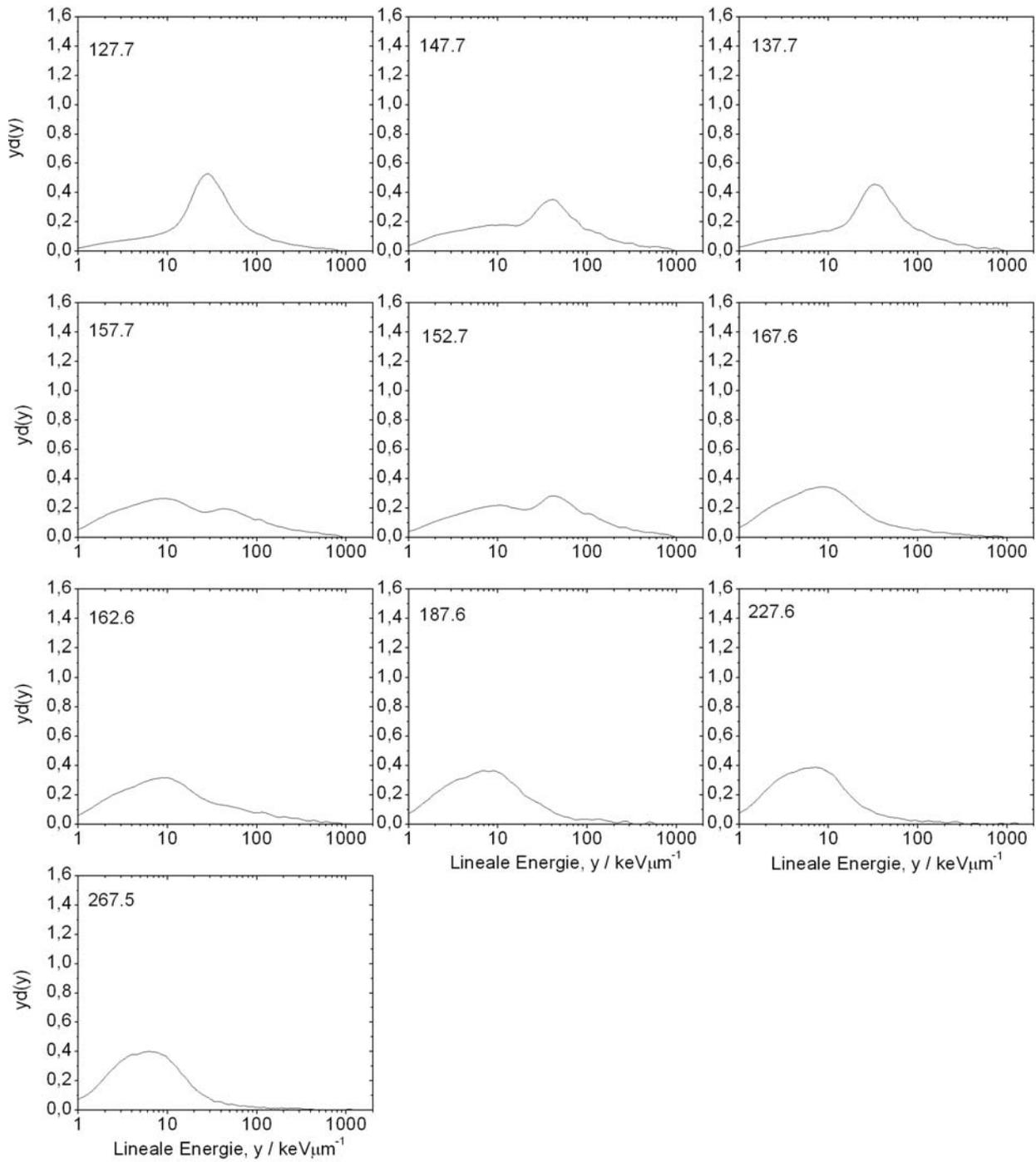


Abbildung B.4.5: Mikrodosimetrische Einzelereignisspektren für Kohlenstoffionen der Primärenergie $243.0 \text{ MeV}\mu^{-1}$ (siehe Tabelle B.4). Simulierter Durchmesser $1 \mu\text{m}$. Parameter links oben geben die Tiefe im Phantom in mm an.

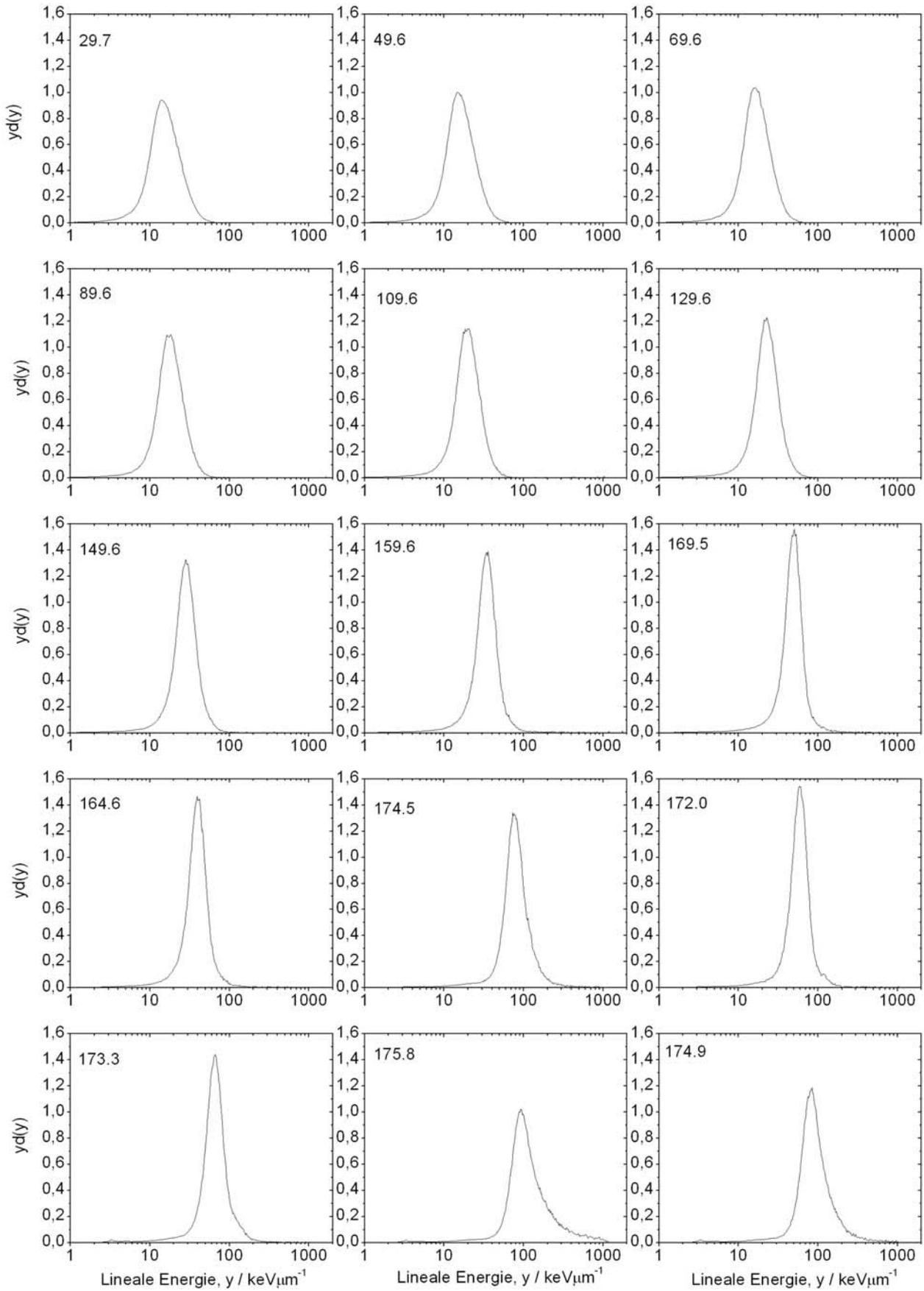


Abbildung B.4.6: Mikrodosimetrische Einzelereignisspektren für Kohlenstoffionen der Primärenergie $307.5 \text{ MeV}\mu^{-1}$ (siehe Tabelle B.4). Simulierter Durchmesser $1 \mu\text{m}$. Parameter links oben geben die Tiefe im Phantom in mm an.

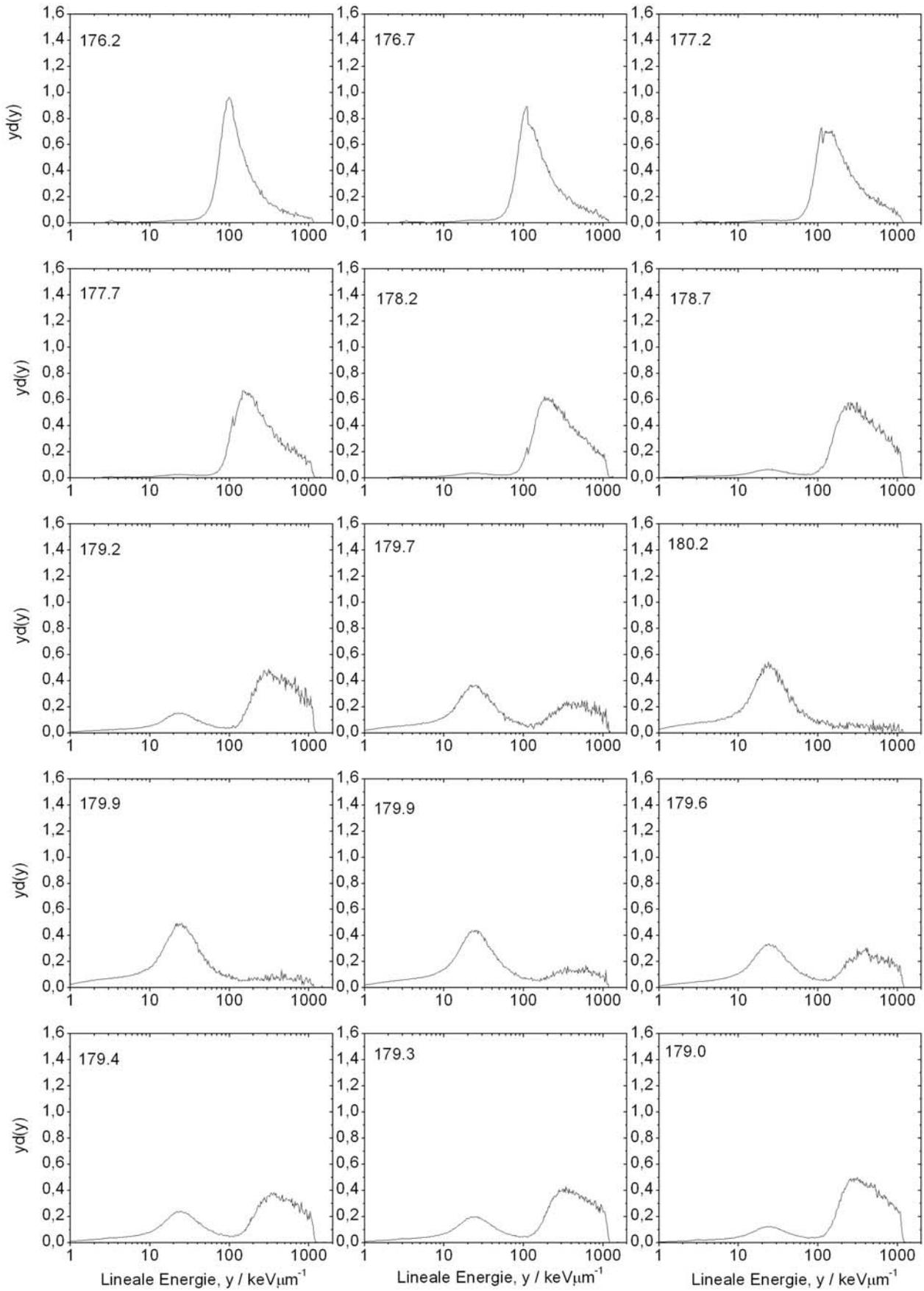


Abbildung B.4.7: Mikrodosimetrische Einzelereignisspektren für Kohlenstoffionen der Primärenergie $307.5 \text{ MeV}\mu^{-1}$ (siehe Tabelle B.4). Simulierter Durchmesser $1 \mu\text{m}$. Parameter links oben geben die Tiefe im Phantom in mm an.

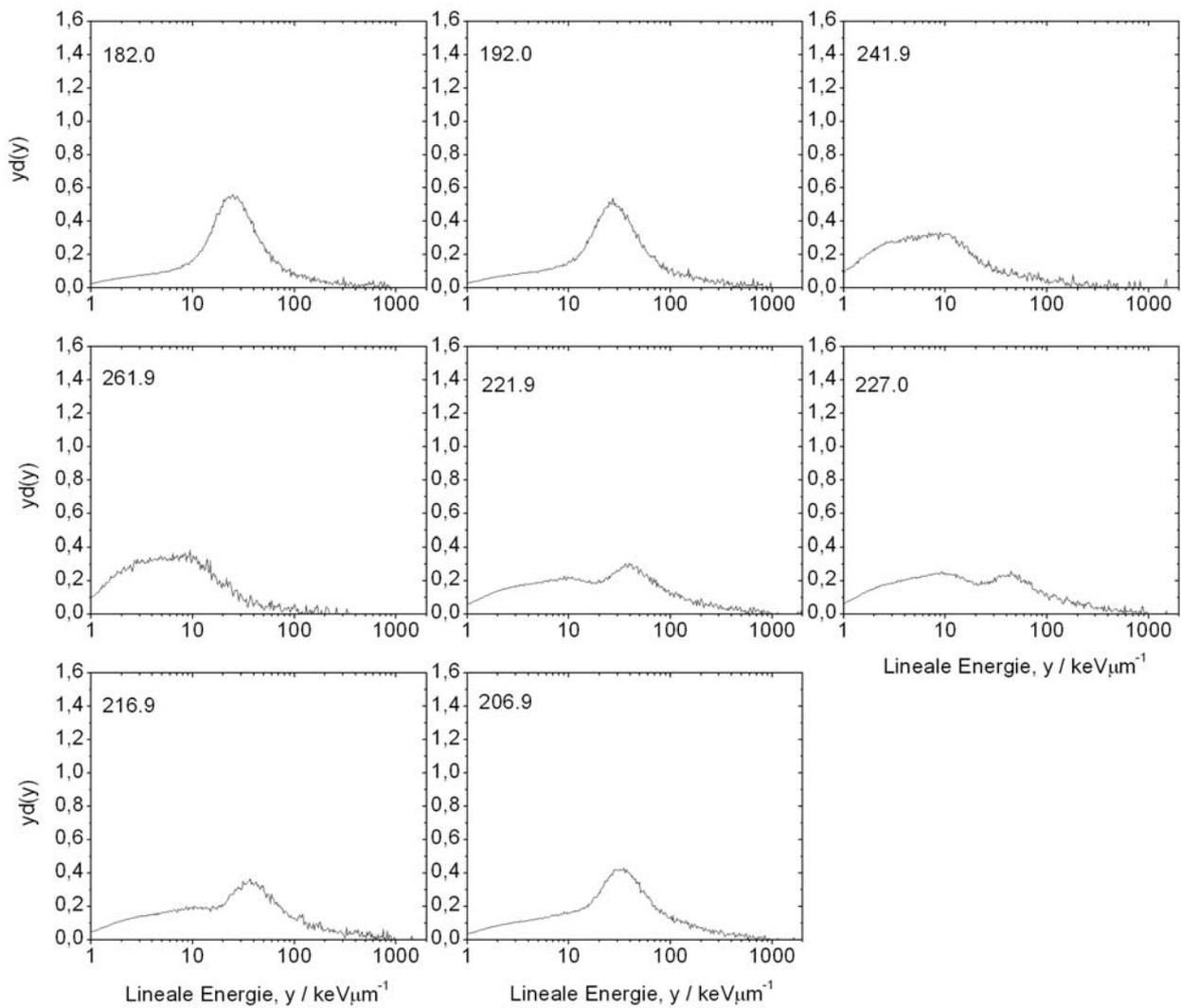


Abbildung B.4.8: Mikrodosimetrische Einzelereignisspektren für Kohlenstoffionen der Primärenergie $307.5 \text{ MeV}\mu^{-1}$ (siehe Tabelle B.4). Simulierter Durchmesser $1 \mu\text{m}$. Parameter links oben geben die Tiefe im Phantom in mm an.

Anwendung der neuen Wichtungsfunktion für schwere Ionen auf die SOBP Spektren der GSI

Die neue Wichtungsfunktion, abgeleitet in Kapitel 6.1, wird zur Berechnung der RBW im SOBP benutzt. Dabei werden die Spektren verwendet, die in Abbildungen 5.7 und 5.8 angegeben sind. Das Ergebnis ist in Abbildung B.4.9 dargestellt. Im Bereich des Plateaus ist die RBW relativ konstant. Sie steigt im Bereich des SOBP an und erreicht die höchsten Werte an dessen Ende. Am Ende des SOBP wird die RBW durch das hohe LET des Bragg-Peaks dominiert. Der generelle Verlauf der RBW wird durch die bei der GSI durchgeführten biologischen Experimente mit verschiedenen Systemen bestätigt.

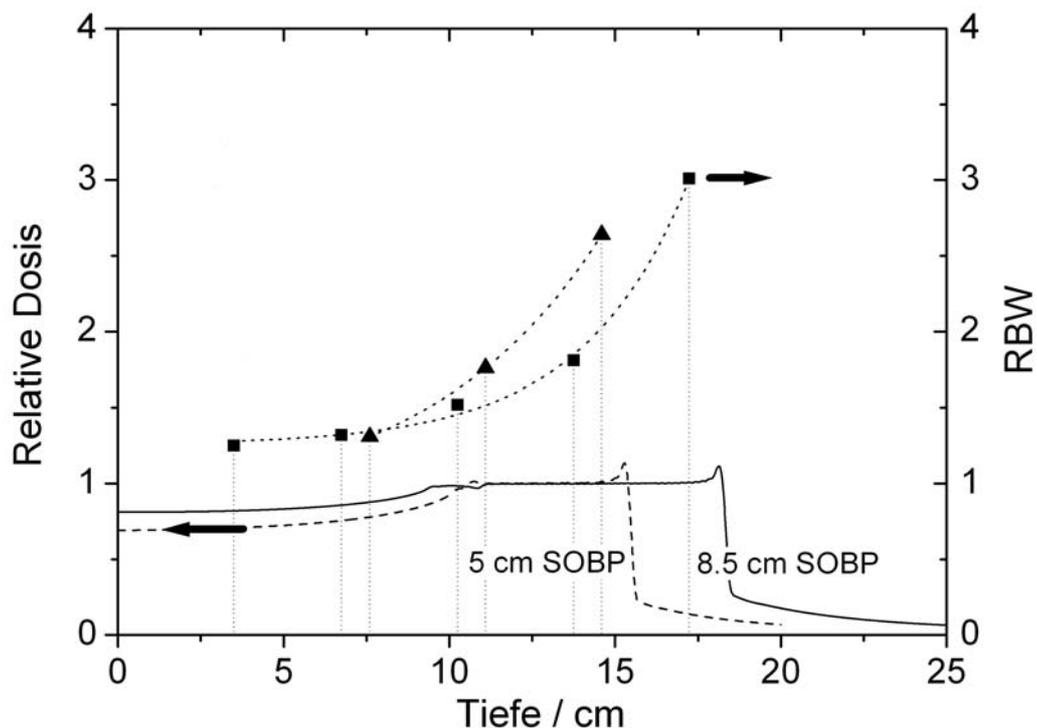


Abbildung B.4.9: Verlauf der RBW in Abhängigkeit von der Tiefe im Phantom für 5 cm und 8.5 cm SOBP. Zum Vergleich ist der Verlauf der Tiefendosiskurve dargestellt. Die punktierten Linien dienen lediglich der besseren Lesbarkeit der Grafik und haben keine mathematische Bedeutung.

C. Wichtungsfunktion für Megakolonien

In Kapitel 3 wurde bereits beschrieben, wie aus mikrodosimetrischen Spektren und zugehörigen biologischen Experimenten Wichtungsfunktionen abgeleitet werden können. Im Folgenden soll anhand von Experimenten mit Megakolonien im therapeutischen Strahlenfeld der GSI und begleitenden mikrodosimetrischen Messungen eine Wichtungsfunktion für die Wachstumsverzögerung der Megakolonien abgeleitet werden. Wie bereits im Abschnitt 3.2 beschrieben, wird aus einem Satz von N Gleichungen der Form:

$$RBW_j = \int r(y)d_j(y)dy \quad \text{mit} \quad j = 0, \dots, N \quad (\text{C.1})$$

die Funktion $r(y)$ bestimmt. Ein solcher Satz von Gleichungen (C.1) gehört in die Klasse der Fredholm Integral-Gleichungen ersten Grades. In der Praxis ist dieses Problem unterbestimmt und es existiert daher keine eindeutige Lösung. Das Gleichungssystem wird deshalb unter der Annahme von Zusatzbedingungen numerisch gelöst. Es wird angenommen, dass die Wichtungsfunktion, $r(y)$, positiv, stetig und glatt ist. Die Eigenschaften stetig und glatt werden durch eine Darstellung der Wichtungsfunktion durch kubische Splines erzwungen.

Die numerische Lösung erfolgt durch Optimierung, wobei F minimiert wird:

$$F = \sum_i^N \left\{ RBW_i - \sum (r(y)d_i(y)) \right\}^2 \quad (\text{C.2})$$

Experiment mit Megakolonien

Um die Wichtungsfunktion aus dem Gleichungssystem C.1 bestimmen zu können, muss die RBW für N Bestrahlungsbedingungen bestimmt werden, und das zugehörige mikrodosimetrische Spektrum gemessen werden. Als biologisches System wurden Megakolonien von murinen Plattenepithel-Karzinomzellen benutzt. Dieses *in vitro* System wurde für verschiedene Endpunkte der Strahlenwirkung von Kummermehr [83, 84] charakterisiert.

Zum Zeitpunkt der Bestrahlung hat die planare Megakoloniestruktur einen Durchmesser von 5-7 mm und besteht aus ca. $5 \cdot 10^5$ Zellen, die gut mit Sauerstoff versorgt sind. Beobachtet wird die durch Bestrahlung induzierte Wachstumsverzögerung der Megakolonie. Hierzu wird intravital die Gesamtfläche des von überlebenden Zellen auswachsenden regenerierenden Epithels erfasst. Bestimmt wird die Zeit nach der Bestrahlung als Funktion der Dosis, in der die Regenerate eine Gesamtfläche von 20 mm^2 erreichen.

Die Bestrahlung der Megakolonien fand in einem *Stack* Experiment statt. Abbildung C.1 a) zeigt die Positionen der bestrahlten Megakolonien im Plateau und innerhalb des SOBP.

Im therapeutischen SOBP wird normalerweise die mit der Tiefe ansteigende RBW durch eine entsprechende Reduktion der Dosis kompensiert. Damit erhält man eine konstante biologische Wirkung im SOBP. Im Gegensatz dazu wurde im vorliegenden Experiment der SOBP so gestaltet, dass innerhalb des SOBP eine konstante Energiedosis von 10 bzw. 16 Gy erzielt wurde. Durch dieses Vorgehen kann die Entwicklung der RBW in Abhängigkeit von der Position im Strahlenfeld bestimmt werden. Als Referenzbestrahlung zur RBW Bestimmung wurde die γ -Strahlung von ^{137}Cs gewählt. Für die verschiedenen Positionen ergaben sich folgende Werte der RBW: A = 1.08, B = 1.13, C = 1.23, D = 1.28, E = 1.64.

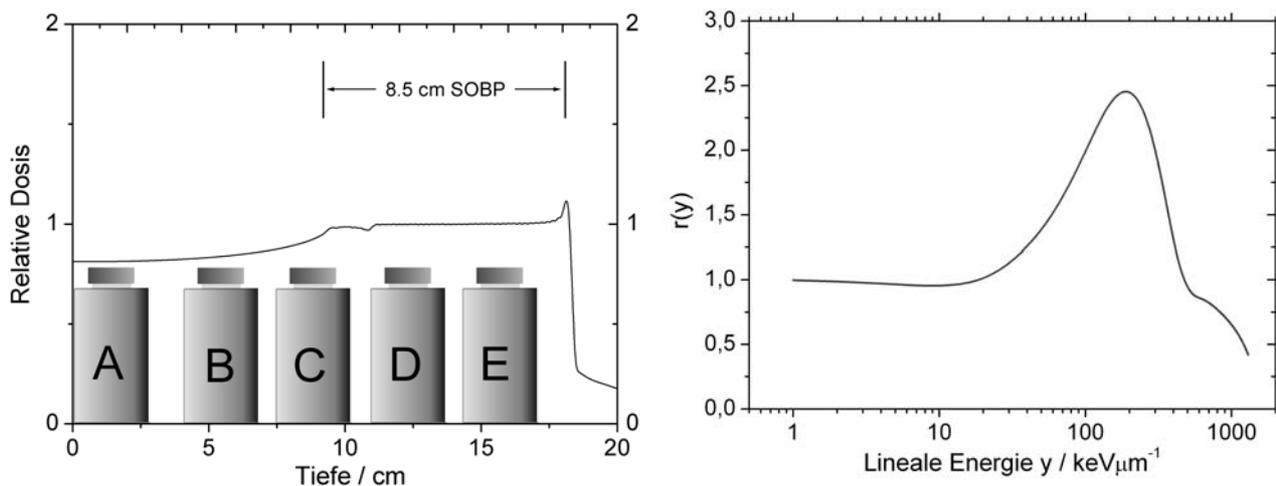


Abbildung C.1: a) Versuchsaufbau (*stack experiment*) bei Bestrahlung von Megakolonien im therapeutischen Strahlenfeld der GSI. An den Flaschenwänden jeweils rechts (schwarz angefärbt) befinden sich die Zellen (Positionen: 3.5, 7.0, 10.5, 14.0, 17.5 cm). Vergleiche auch Abbildung 5.9 a). b) Biologische Wichtungsfunktion für Kohlenstoffionen für das System Megakolonie und dem Endpunkt Wachstumsverzögerung.

Aus den Werten der RBW und den an der jeweiligen Position gemessenen mikrodosimetrischen Spektren erhält man durch Lösung des Gleichungssystems C.1 die in Abbildung C.1 b) dargestellte Wichtungsfunktion. Bis zur linealen Energie $10 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$ hat die Wichtungsfunktion etwa den Wert 1. Das Maximum der Wichtungsfunktion mit dem Wert 2.5 liegt bei $180 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$. Für höhere Werte der linealen Energie fällt die Funktion auf Werte kleiner 1 ab.

Zur Überprüfung der Konsistenz des Systems wurde die Wichtungsfunktion auf die Ausgangsspektren angewandt. Die damit abgeleiteten Werte der RBW stimmen mit den experimentellen RBW Werten auf etwa 6% überein.

Literaturverzeichnis

- 1 Amaldi U (1998) **Hadrontherapy in the world**. Tumori 84(2):188-99
- 2 Anachkova E, Kellerer AM, Roos H (1994) **Calibrating and testing tissue equivalent proportional counters with ³⁷Ar**. Radiat Environ Biophys 33(4):353-64
- 3 Anachkova E, Kellerer AM, Roos H, Nekolla E (1995) **Effect of wire Eccentricity on the Performance of cylindrical Proportional Counters**. Radiat Environ Biophys 34:245-49
- 4 Anachkova E, Kellerer AM, Roos H (1997) **Neutron Energy Deposition Spectra at Simulated Diameters Down to 50 nm**. Radiat Prot Dosimetry 70:Nos.1-4,207-210
- 5 Badura E et. al. (1997) **First Patients Treated with Carbon Beams: Status Report of the Heavy-Ion Therapy at GSI**. GSI Scientific Report, ISSN 0174-0814, 140-145
- 6 Barendsen GW (1993) **Sublethal damage and DNA double strand breaks have similar RBE-LET relationships: evidence and implications**. Int J Radiat Biol 63(3):325-30
- 7 Barkas HW (1963) **Nuclear Research Emulsions Vol. I**. Academic Press, New York London
- 8 Beauquin M, Gueulette J, de Coster BM, Gregoire V, Octave-Prignot M, Vynckier S, Wambersie A (1989) **A radiobiological Intercomparison of fast neutron beams used in therapy**. In: Pro. EORTC-Heavy Particles Therapy Group Meeting, Munich, Oktober 1987. Strahlenther Onkol 165:263-267
- 9 Bechthold U, Hagemann S, Ullrich J, Bathelt B, Kraft G, Schmidt-Böcking H (1998) **Angular and impact parameter dependent electron emission in collisions of swift bare and screened heavy ions with gaseous targets**. Nucl Instrum Methods Phys Res B 143:441-454
- 10 Bechthold U, Ullrich J, Ramm U, Kraft G, Hagemann S, Reinhold CO, Schultz DR, Schmidt-Böcking H (1998) **Intra-atomic double scattering of Binarys Encounter electrons in heavy ion collisions with gas targets**. Nucl Instrum Methods Phys Res B 146:46-51
- 11 Brenner DJ, Zaider M (1998) **Estimating RBEs at clinical doses from microdosimetric spectra**. Med Phys 25(6):1055-7
- 12 Britten RA, Peters LJ, Murray D (2001) **Biological Factors Influencing the RBE of Neutrons: Implications for Their Past, Present and Future Use in Radiotherapy**. Radiat Res 156(2):125-35
- 13 Brusasco C, Schardt D, Voss B (1997) **A Detection System for the Verification of 3D Dose Distribution**. GSI-Preprint-97-08
- 14 Chatterjee A, Maccabee HD, Tobias CA (1973) **Radial Cutoff LET and Radial Cutoff Dose Calculations for Heavy Charged Particles in Water**. Radiat Res 54(3):479-94
- 15 Chatterjee A, Schaefer HJ (1976) **Microdosimetric Structure of Heavy Ion Tracks in Tissue**. Radiat Environ Biophys 13(3):215-27
- 16 Chatterjee A, Magee JL (1990) **Energy transfer from heavy particles**. Radiat Res 121(2):161-8
- 17 Chen J (1991) **Mikrodosimetrie in variierenden Strahlenfeldern-Entwicklung der Varianz-Kovarianz Methode**. Dissertation an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

- 18 Chen J, Kellerer AM (1997) **Calculation of Radial Dose Distributions for Heavy Ions by a new analytical Approach**. Radiat Prot Dosimetry 70,Nos.1-4:55-58
- 19 Coutrakon G, Cortese J, Ghebremedhin A, Hubbard J, Johanning J, Koss P, Maudsley G, Slater CR, Zuccarelli C, Robertson J (1997) **Microdosimetric spectra of the Loma Linda proton beam and relative biological effectiveness comparisons**. Med Phys 24(9):1499-506
- 20 Cucinotta FA, Katz R, Wilson JW (1998) **Radial distribution of electron spectra from high energy ions**. Radiat Environ Biophys 37(4):259-65
- 21 Cucinotta FA, Nikjoo H, Goodhead DT (1999) **Application of amorphous track model in radiation biology**. Radiat Environ Biophys 38(2):81-92
- 22 Curtis SB (1989) **The Katz cell-survival model and beams of heavy charged particles**. Nucl Tracks Radiat Meas 16:97-103
- 23 Debus J, Jäckel O, Kraft G, Wannemacher M (1998) **Is There a Role for Heavy Ion Beam Therapy?** Recent Results Cancer Res 150:170-82
- 24 Debus J, Haberer T, Schulz-Ertner D, Jäkel O, Wenz F, Enghardt W, Schlegel W, Kraft G, Wannemacher M (2000) **Bestrahlung von Schädelbasistumoren mit Kohlenstoffionen bei der GSI**. Strahlenther Onkol 176(5):211-6
- 25 Dietze G, Menzel HG, Bühler G (1984) **Calibration of tissue equivalent proportional counters used as radiation protection dosimeters**. Radiat Prot Dosimetry 9:245-49
- 26 Eickhoff H, Franczak B, Krause U, Riedel C, Steiner R (1996) **Accelerator Aspects of the Cancer Therapy Project at the GSI Darmstadt**. GSI Darmstadt, Sitges, Barcelona
- 27 Eickhoff H, Haberer T, Kraft G, Krause U, Richter M, Steiner R, Debus J (1999) **The GSI cancer therapy project**. Strahlenther Onkol 175:Suppl 2:21-4
- 28 Engels H, Wambersie A (1998) **Relative biological effectiveness of neutrons for cancer induction and other late effects: a review of radiobiological data**. Recent Results Cancer Res 150:54-87
- 29 Fukutsu K, Kanai T, Furusawa Y, Ando K (1997) **Response of Mouse Intestine after Single Fractionated Irradiation with Accelerated Carbon Ions with a Spread-Out Bragg Peak**. Radiat Res 148(2):168-174
- 30 Gerdung S, Pihet P, Grindborg JE, Roos H, Schrewe UJ, Schuhmacher H (1995) **Operation and Application of Tissue-Equivalent Proportional Counters**. Radiat Prot Dosimetry 61(4):381-404
- 31 Gerweck LE, Kozin SV (1999) **Relative biological effectiveness of proton beams in clinical therapy**. Radiother Oncol 50(2):135-42
- 32 Goldhaber AS, Heckman HH (1978) **High Energy Interactions of Nuclei**. Ann Rev Nucl Part Sci 28:161-205
- 33 Golovkov M, Aleksandrov D, Chulkov L, Kraus G, Schardt D (1996) **Fragmentation of 270 A MeV carbon ions in water**. GSI, To sec. Int. Sym. On hadronth., Switzerland, 9-13
- 34 Goodhead DT (1999) **Mechanisms for the Biological Effectiveness of High-LET Radiations**. J Radiat Res 40 SUPPL:1-13
- 35 Grosswendt B, Baek WY (1995) **The Energy Dependence of W Values for Protons of Energies up to 10MeV**. Radiat Prot Dosimetry 61(1-3):267-274
- 36 GSI (1993) **Einrichtung einer experimentellen Strahlentherapie bei der Gesellschaft für Schwerionenforschung Darmstadt**. GSI-Report 93-23, ISSN 01714546
- 37 Gueulette J, Beauduin M, Strijckmans K, Vynckier S, Wambersie A (1987) **RBE of d(14.5)+Be and p(65)+Be neutrontherapy beams for intestinal tolerance (LD50) and**

- crypt regeneration in mice.** Proc 8th Int Congress of Radiation Research (ICRR), Edinburgh, U.K., Vol.1, E52-14P, Eds. Fielden EM, Fowler JF, Hendry JH, Scott D
- 38 Gueulette J, Beauduin M, Gregoire V, Vynckier S, de Coster BM, Octave-Prignot M, Wambersie A, Strijkmans K, de Schrijver A, El-Akkad S, Bohm L, Slabbert JP, Jones DT, Maughan R, Onoda J, Yudelev M, Porter AT, Powers WE, Sabattier R, Breteau N, Courdi A, Brassart N, Chauvel P (1996) **RBE variation between fast neutron beams as a function of energy. Intercomparison involving 7 neutrontherapy facilities.** Bull Cancer Radiother 83:55s-63s
- 39 Gueulette J, Böhm L, De Coster BM, Vynckier S, Octave-Prignot M, Schreuder AN, Symons JE, Jones DTL, Wambersie A, Scalliet P (1997) **RBE variations as a function of depth in the 200 MeV proton beam produced at the National Accelerator Centre.** Radiother Oncol 42:303-309
- 40 Gueulette J (2002) **Review of radiobiological measurements in ion therapy beams.** Proceedings PTCOG XXXVII, 28.-30. Oct. 2002, Cape Town, South Africa
- 41 Gunzert K (2000) **Produktion schneller Neutronen bei Fragmentierungsreaktionen von 12C-Projektilen.** Diplomarbeit, Technische Universität Darmstadt
- 42 Haberer T (1988) **Entwicklung eines magnetischen Strahlführungssystems zur tumorkonformen Strahlentherapie mit schweren geladenen Teilchen.** Doktorarbeit, Universität Heidelberg
- 43 Hall EJ, Novak JK, Kellerer AM, Rossi HH, Marino S, Goodman LJ (1975) **RBE as a function of energy.** Radiat Res 64:245-255
- 44 Hall EJ, Kellerer A (1978) **Review of RBE data for cells in culture.** Proc.3rd Meeting on Fundamental and Practical Aspects of the Application of Fast Neutrons and Other High LET Particles in Clinical Radiotherapy, The Hague
- 45 Hall EJ (1988) **Radiobiology for the Radiobiologist.** J.B. Lippincott Company, Philadelphia
- 46 Heilmann J, Taucher-Scholz G, Kraft G (1995) **Induction of DNA double-strand breaks in CHO-K1 cells by carbon ions.** Int J Radiat Biol 68,No.2:153-162
- 47 I. C. o. R. Protection (1975) **Report of the Task Group on Reference Man.** ICRP Publication #23. Oxford: International Commission on Radiological Protection
- 48 International Commission on Radiation Units and Measurements (1980) **ICRU Report 16: Linear Energy Transver.** ICRU Report 16, DC: ICRU Publications, Washington
- 49 International Commission on Radiation Units and Measurements (1983) **ICRU Report 36: Microdosimetry, Report No. 36.** ICRU No. 36, DC: ICRU Publications, Washington
- 50 International Commission on Radiation Units and Measurements (1984) **ICRU Report 2: Electronic (Collision) Stopping Powers from Bethe's Theory, Energy-loss Straggling.** ICRU Report 2, National Bureau of Standards Handbook, Washington
- 51 International Commission on Radiation Units and Measurements (1989) **ICRU Report 45: Clinical Neutron Dosimetry Part I: Determination of Absorbed Dose in a Patient Treated by External Beams of Fast Neutrons.** ICRU No. 45, DC: ICRU Publications, Washington
- 52 International Commission on Radiation Units and Measurements (1996) **ICRU Report 55: Secondary Electron Spectra from Charged Particle Interactions.** ICRU No. 55, DC: ICRU Publications, Washington
- 53 Kagawa K, Murakami M, Hishikawa Y, Abe M, Akagi T, Yanou T, Kagiya G, Furusawa Y, Ando K, Nojima K, Aoki M, Kanai T (2002) **Preclinical Biological assessment of Proton and Carbon Ion Beams at Hyogo Ion Beam Medical Centre.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 54(3):928-38

- 54 Kanai T, Furusawa Y, Fukutsu K, Itsukaichi H, Eguchi-Kasai K, Ohara H (1997) **Irradiation of Mixed Beam and Design of Spread-Out Bragg Peak for Heavy-Ion Radiotherapy.** Radiat Res 147(1):78-85
- 55 Kanai T, Endo M, Minohara S, Miyahara N, Koyama-ito H, Tomura H, Matsufuji N, Futami Y, Fulumura A, Hiraoka T, Furusawa Y, Ando K, Suzuki M, Soga F, Kawachi K (1999) **Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 44(1):201-10
- 56 Katz R, Cucinotta FA (1999) **Tracks to therapy.** Radiat Meas 31(1-6):379-88
- 57 Kellerer AM (1971) **An assessment of wall effects in microdosimetric measurements.** Radiat Res 47(2):377-86
- 58 Kellerer AM (1971) **Considerations on the Random Traversal of Convex Bodies and Solutions for General Cylinders.** Radiat Res 47(2):359-76
- 59 Kellerer AM, Rossi HH (1972) **The Theory of Dual Radiation Action.** Curr Topics Radiat Res Quartt.8:85-158
- 60 Kellerer AM, Chmlevsky D (1975) **Concepts of Microdosimetry I-III: I. Quantities II. Probability Distributions of the Microdosimetric Variables III. Mean Values of the Microdosimetric Distributions.** Radiat Environ Biophys 12(1):61-9, 12(3):205-16, 12(4):321-35
- 61 Kellerer AM, Chmelevsky D (1975) **Criteria for applicability of LET.** Radiat Res 63(2):226-34
- 62 Kellerer AM (1981) **Proximity Functions for General Right Cylinders.** Radiat Res 86:264-76
- 63 Kellerer AM (1981) **Criteria for the equivalence of spherical and cylindrical proportional counters in microdosimetry.** Radiat Res 86:277-86
- 64 Kellerer AM (1984) **Chord-Length Distributions and Related Quantities for Spheroids.** Radiat Res 98:425-37
- 65 Kellerer AM (1985) **Fundamentals of Microdosimetry.** Academic. San Diego, The Dosimetry of Ionizing Radiation, edited by K.R. Kase, B.E. Bjarngard, F.H. Attix, Vol. I. pp. 78-163
- 66 Kellerer AM (1986) **Mikrodosimetrie, Grundlagen einer Theorie der Strahlenqualität.** Habilitation, GSF-Report B-1
- 67 Kellerer AM (1986) **Concepts of geometric probability for application in radiobiology.** Rad Res Soc Meeting, Las Vegas
- 68 Kellerer AM, Hahn K (1988) **Considerations on a Revision of the Quality Factor.** Radiat Res 114:480-488
- 69 Kellerer AM (1996) **Radiobiological Challenges Posed by Microdosimetry.** Health Phys 70(6):832-6
- 70 Kellerer AM (1997) **Accounting for Radiation Quality in Heavy Ion Therapy.** 6th Workshop on Heavy-Charged Particles in Biology and Medicine, Baveno, Gsi Report 97-09
- 71 Kliauga PJ et al (1987) **Microdosimetry of 400 MeV/amu ¹²C and 450 MeV/amu ⁴⁰Ar beams.** Sixth Symposium on Microdosimetry – Bruxelles, London, Harwood Ac. Publ. 1173-1183
- 72 Kliauga P (1990) **Microdosimetry at Middle Age: Some Old Experimental Problems and New Aspirations.** Radiat Res 124:S5-S15
- 73 Knoll GF (1989) **Radiation Detection and Measurement.** John Wiley & Sons, USA

- 74 Kraft G (1988) **Effects of LET, fluence and particle energy on inactivation, chromosomal aberrations and DANN strand breaks.** Terrestrial space radiation and its biological effects, Plenum Publishing Corporation
- 75 Kraft G, Krämer M, Scholz M (1992) **LET, track structure and models.** Radiat Environ Biophys 31(3):161-82
- 76 Kraft G, Kraft-Weyrather W, Taucher-Scholz G, Scholz M (1997) **What kind of radiobiology should be done at a hardron therapy centre.** GSI-Preprint-97-05
- 77 Kraft G (1998) **Radiotherapy with Heavy Ions: Radiobiology, clinical Indications and Experience at GSI, Darmstadt.** Estratto da TUMORI Vol.84-N.2-March-April
- 78 Kraft G (2000) **Tumor Therapy with Heavy Charged Particles.** Prog Part Nucl Phys 45:S473-S544
- 79 Krämer M, Kraft G (1994) **Calculations of heavy-ion track structure.** Radiat Environ Biophys 33:91-109
- 80 Krämer M, Jäkel O (1997) **Therapy Planning for Heavy Ion Irradiation.** GSI-Preprint-97-08
- 81 Krämer M, Jäkel O, Haberer T, Kraft G, Schardt D, Weber U (2000) **Treatment planning for heavy ion radiotherapy: physical beam model and dose optimization.** Phys Med Biol 45:3299-3317
- 82 Krämer M, Scholz M (2000) **Treatment planning for heavy ion radiotherapy: calculation and optimization of biologically effective dose.** Phys Med Biol 45:3319-3330
- 83 Kummermehr J, Malinen E, Freykowski S, Sund M, Trott KR (2001) **The influence of autologous tumor fibroblasts on the radiosensitivity of squamous cell carcinoma megacolonies.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 50(1):229-37
- 84 Kummermehr J (2003) **Biological Effectiveness of Carbon Ions on Tumour Cells in vitro and Transplantable Tumours in vivo.** Interim Project Report
- 85 Kyllönen JE (1999) **A Theoretical Study of a Proportional Counter Suitable for Microdosimetry Work in Neutron Fields.** Documentation Contreact F13P-CT92-0039, Development of instruments and methods for radiation dosimetry with the variance-covariance methode, Coordinator: Prof.Dr.A.M. Kellerer, SBI München
- 86 Lindborg L, Brahme A (1990) **Influence of microdosimetric quantities on observed dose-response relationships in radiation therapy.** Radiat Res 124:23-28
- 87 Loncol T, Cosgrove V, Denis JM, Gueulette J, Mazal ., Menzel HG, Sabbattier R (1994) **Radiobiological effectiveness of radiation beams with broad LET spectra: microdosimetric analysis using biological weighting functions.** Radiat Prot Dosimetry 52(1-4):347-52
- 88 Luxton G, Fessenden P, Hoffmann W (1979) **Microdosimetric Measurements of Pretherapeutic Heavy Ion Beams.** Radiat Res 79:256-72
- 89 Matesh N, Varma (1989) **Review of radial dose measurment technique and data.** Nucl. Tracks Radiat Meas 16(2-3):135-139
- 90 Mäder U (1980) **Chord Length Distributions for Circular Cylinders.** Radiat Res 82:454-66
- 91 Menzel HG, Waker AJ, Hartmann G (1976) **Radiation Quality Studies of a Fast Neutron Therapy Beam.** UER 5452, Booz, J. Ebert, H.G., and Smith, B.G.R., Eds. (Commission of the European Communities, Luxembourg) Proceedings Fifth Symposium on Microdosimetry p. 591
- 92 Menzel HG, Pihet P, Wambersie A (1990) **Microdosimetric specification of radiation quality in neutron radiation therapy.** Int J Rad Biol 57(4):856-83

- 93 Menzel HG, Wambersie A, Pihet P (1994) **The clinical RBE and microdosimetric characterization of radiation quality in fast neutron therapy.** Acta Oncol 33(3):251
- 94 Mitaroff A, Kraft-Weyrather W, Geiß OB, Kraft G (1998) **Biological verification of heavy ion treatment planning.** Radiat Environ Biophys 37: 47-51
- 95 Morrissey DJ (1989) **Systematics of momentum distributions from reactions with relativistic ions.** Physical Review C 39(2):460-70
- 96 Nikjoo H, Khvostunov IK, Cucinotta FA (2002) **The Response of Tissue-Equivalent Proportional Counters to Heavy Ions.** Radiat Res 157:435-45
- 97 Oldenburg U, Booz J (1970) **Wall Effects of Spherical Proportional Counters.** In Proceedings of Second Symposium on Microdosimetry (H.G. Ebert, Ed.), pp. 269-281, Report No. EUR 4452, Commission of the European Communities, Brussels
- 98 Olko P (1989) **Fluctuations of Energy Deposited in Biological Targets by Ionizing Radiation.** PhD thesis, Institute of Medicine, KFA Jülich
- 99 Orecchia R, Zurlo A, Loasses A, Krenqli M, Tosi G, Zurrída S, Zucali P, Veronesi U (1998) **Particle Beam Therapy (Hadrontherapy): Basis for Interest and Clinical Experience.** Eur J Cancer 34(4):459-68
- 100 Paganetti H, Olko P, Kobus H, Becker R, Schmitz T, Waligorski MP, Filges D, Muller-Gartner HW (1997) **Calculation of relative biological effectiveness for proton beams using biological weighting functions.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 37(3):719-29
- 101 Paganetti H (1998) **Calculation of the spatial variation of relative biological effectiveness in a therapeutic proton field for eye treatment.** Phys Med Biol 43:2147-2157
- 102 Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, Gerweck LE, Goitein M, Loeffler JS, Suit HD (2002) **Relative Biological Effectiveness (RBE) Values for Proton Beam Therapy.** Int J Rad Oncol Biol Phys 53(2):407-21
- 103 Pfaffenberger K (1987) **Physikalische Eigenschaften einer Weichstrahlröntgenanlage für strahlenbiologische Experimente und erste biologische Untersuchungen.** Dissertation, Ludwig Maximilians Universität München
- 104 Pihet P, Menzel HG, Meulders JP, Wambersie A (1984) **Microdosimetric characteristics of high energy neutron beams and assessment of quantities relevant for radiation protection.** Radiat Prot Dosimetry 9:241
- 105 Pihet P, Gueulette J, Menzel HG, Grillmaier RE, Wambersie A (1988) **Use of Microdosimetric Data of Clinical Relevance in Neutron Therapy Planning.** Radiat Prot Dosimetry 23:471-74
- 106 Pihet P, Menzel HG, Schmidt R, Beauduin M, Wambersie A (1990) **Biological weighting function for RBE specification of neutron therapy beams. Intercomparison of 9 european centers.** Radiat Prot Dosimetry 31(1-9):437-42
- 107 Pihet P, Menzel HG (1999) **Response to Letter to the Editor: "Estimating RBEs at clinical doses from microdosimetric spectra by D.J. Brenner and M. Zaider".** Med Phys 26(5):848-52
- 108 Rademacher SE, Borak TB, Zeitlin C, Heilbronn L, Miller J (1998) **Wall effects observed in tissue equivalent proportional counters from 1.05 GeV/nucleon iron-56 particles.** Radiat Res 149:387-95
- 109 Rodgers WC, Dicello JF, Gross W (1973) **The biophysical properties of 3.9-GeV nitrogen ions. II. Microdosimetry.** Radiat Res 54:12-23
- 110 Rossi HH (1979) **The role of microdosimetry in radiobiology.** Radiat Environ Biophys 17(1):29-40

- 111 Rossi HH, Zaider M (1996) **Microdosimetry and its applications**. Springer, Berlin Heidelberg New York
- 112 Schall I (1994) **Untersuchungen der Kernfragmentation leichter Ionen im Hinblick auf die Strahlentherapie**. Doktorarbeit, TH Darmstadt
- 113 Schall I, Schardt D, Geissel H, Irnich H, Kankeleit E, Kraft G, Magel A, Mohar MF, Münzenberg G, Nickel F, Scheidenberger C, Schwab W (1996) **Charge-changing nuclear reactions of relativistic light-ion beams ($5 \leq Z \leq 10$) passing through thick absorbers**. Nucl Instrum Methods Phys Res B 117:221-234
- 114 Schardt D (1997) **Beam Delivery System and Dose Verification Techniques at Heavy-Ion Therapy Facilities**. Contribution to DIPAC97, LNF-INFN Frascati (Rome), 12-14 October
- 115 Schmidt R, Hess A (1988) **Microdosimetric investigations for neutron therapy**. Radiat Prot Dosimetry 23(1-4):393-96
- 116 Schmidt-Böcking H, Ramm U, Kraft G, Ullrich J, Berg H, Kelbch C, Olson RE, DuBois R, Hagmann S, Jiazhen F (1992) **Δ -electron emission in fast heavy ion atom collisions**. Adv Space Res 12(2-3):7-15
- 117 Schmitz Th, Waker AJ, Kliauga P, Zoetelief H (1995) **Radiation Protection Dosimetry: DESIGN, CONSTRUCTION AND USE OF TISSUE EQUIVALENT PROPORTIONAL COUNTERS**. EURADOS Report, Vol. 61 No. 4
- 118 Scholz M, Kraft G (1994) **Calculation of Heavy Ion Inactivation Probabilities based on Track Structure, X Ray Sensitivity and Target Size**. Radiat Prot Dosimetry 52(1-4):29-33
- 119 Scholz M, Kraft G (1995) **Calculation of RBE for Endpoints in vitro and in vivo based on Charged Particle Track Structure**. GSI-Preprint-95-76
- 120 Scholz M, Kraft G (1996) **Track structure and the calculation of biological effects of heavy charged particles**. Adv Space Res 18(1-2):5-14
- 121 Scholz M, Kellerer AM, Kraft-Weyrather W, Kraft G (1997) **Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy**. Rad Envi Biophy 36:59-66
- 122 Scholz M (2000) **Heavy ion tumour therapy**. Nucl Instrum Methods Phys Res B 161-163:76-82
- 123 Schrewe UJ, Brede HJ, Pihet P, Menzel HG (1994) **On the calibration of tissue-equivalent proportional counters with built-in α particle sources**. Radiat Prot Dosimetry 54(3-4):361-64
- 124 Shinn JL, Katz R, Cucinotta FA, Wilson JW, Ngo DM (1985) **Cellular Track Model for Study of Heavy Ion Beams**. NASA Technical Paper 3351
- 125 Sihver L, Tsao CH, Silberberg R, Kanai T, Barghouty AF (1993) **Total reaction and partial cross section calculations in proton-nucleus ($Z_t < 26$) and nucleus-nucleus reactions (Z_p and $Z_t < 26$)**. Phys Rev C 47(3):1225
- 126 SRIM 2000, <http://www.srim.org/>
- 127 Stone RS, Larkin JC (1942) **Treatment of cancer with fast neutrons**. Radiobiology 39:608-20
- 128 Stone RS (1948) **Neutron Therapy and Specific Ionization**. Am J Roentgen 59:771-85
- 129 Taucher-Scholz G, Kraft G (1996) **Induction and Rejoining of DNA Double-Strand Breaks in CHO Cells after Heavy Ion Irradiation**. Adv Space Res 18(1-2):83-92
- 130 Toburen LH, Braby LA, Metting NF, Kraft G, Scholz M, Kraske F, Schmidt-Böcking H, Dörner R, Seip R (1990) **Radial distribution of energy deposited along charged particle tracks**. Radiat Prot Dosimetry 31(1-4):199-203

- 131 Toburen LH (1998) **Ionization and charge-transfer: basic data for track structure calculations.** Radiat Environ Biophys 37(4):221-33
- 132 Walker AJ, Maughan RL (1986) **Microdosimetric investigation of a fast neutron radiobiology facility utilising the d(4)-9Be reaction.** Phys Med Biol 31(1):1281-1290
- 133 Waibel E, Großwendt B (1992) **W values and other transport data on low energy electrons in tissue equivalent gas.** Phys Med Biol 37(5):1127-1145
- 134 Wambersie A, Pihet P, Menzel HG (1990) **The Role of Microdosimetry in Radiotherapy.** Radiat Prot Dosimetry 31(1-4):421-32
- 135 Wambersie A (1994) **Contribution of microdosimetry to the specification of neutron beam quality for the choice of the 'clinical RBE' in fast neutron therapy.** Radiat Prot Dosimetry 52(1-4):453-60
- 136 Wambersie A, Menzel HG (1997) **Specification of Absorbed Dose and Radiation Quality in Heavy Particle Therapy (a review).** Radiat Prot Dosimetry 70(1-4):517-27
- 137 Watt DE (1996) **Quantities for Dosimetry of Ionizing Radiations in Liquid Water.** Taylor & Francis
- 138 Weber U (1996) **Volumenkonforme Bestrahlung mit Kohlenstoff-Ionen zur Vorbereitung einer Strahlentherapie.** Inaugural-Dissertation, Universität Kassel
- 139 Weber U, Kraft G (1999) **Design and construction of a ripple filter for a smoothed depth dose distribution in conformal particle therapy.** Phys Med Biol 44:2765-2775
- 140 Weber U, Becher W, Kraft G (2000) **Depth scanning for a conformal ion beam treatment of deep seated tumours.** Phys Med Biol 45:3627-3641
- 141 Wilson RR (1946) **Radiobiological Use of Fast Protons.** Radiology
- 142 Wilson JW, Cucinotta FA, Hajnal F (1991) **Analytical relationship of nuclear field and microdosimetric quantities for target fragmentation in tissue systems.** Health Phys 60(4):559-65
- 143 Withers HR et al (1993) **Dose-Survival Curves, Alpha/Beta Ratios, RBE Values, and Equal Effect per Fraction for Neutron Irradiation of Jejunal Crypt Cells.** Radiat Res 134:295-300
- 144 Zaider M, Dicello JF, Brenner DJ, Takai M, Raju MR (1981) **Microdosimetry of range-modulated beams of heavy ions. I. Determination of the Yield of Projectile Fragments from Microdosimetric Spectra for Neon-10 Beams.** Radiat Res 87:511-520
- 145 Zaider M, Brenner DJ (1985) **On the Microdosimetric Definition of Quality Factors.** Radiat Res 103:302-316
- 146 Ziegler JF, Biersack JP, Littmark U (1985) **The Stopping and Range of Ions in Solids, Volume 1.** Pergamon Press
- 147 Zywietz F, Menzel HG, van Beuningen D, Schmidt R (1982) **A biological and microdosimetric intercomparison of 14MeV d-T neutrons and 6MeV cyclotron neutrons.** Int J Radiat Biol 42(2):223-28

Lebenslauf

R o m a n G e r l a c h

Geboren: 04. Februar 1972 in Bratislava

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

STUDIUM

- 05/2000 – 10/2003 **Promotion** am Strahlenbiologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München.
- 01.04.2000 **Diplom** in allgemeiner **Physik** an der Technischen Universität München. Diplomarbeit: 'Neuer Ansatz von Halbleiterdetektoren zur Entwicklung eines hochauflösenden Photonendetektorsystems für die Positronenemissionstomographie'
- 11/1994 - 02/2000 **Studium** der **allgemeinen Physik** an der Technischen Universität München. Hauptfächer: Experimentalphysik, Theoretische Physik. Spezialfächer: Halbleiterphysik, Angewandte Kernphysik, Chemie der Materialien.
- 02/1999 - 12/1999 **Graduate Diploma in Science** (Medical Physics) an der University of Wollongong, Australien.

SCHULE

- 09/1990 - 07/1994 Rupprecht Gymnasium München, Leistungsfächer: Mathematik, Physik, **Abitur**
- 09/1987 - 07/1990 Elly-Heuss-Realschule München, Mittlere Reife

Danksagung

Allen, die mich während dieser Arbeit begleitet haben und mich dabei mit Rat und Tat unterstützten, danke ich an dieser Stelle ganz herzlich. Einige Personen, die besonders an dem Erfolg dieser Arbeit mitwirkten, möchte ich hervorheben.

Herrn Prof. Dr. A. M. Kellerer danke ich für die Bereitschaft, die Betreuung dieser Arbeit zu übernehmen und für seinen Einsatz und sein Interesse an diesem Projekt. Ich möchte ihm auch für die fachliche Unterstützung und für die gewährte Freiheit bei der Durchführung dieser Arbeit danken.

Für die unschätzbare Hilfe und den Beistand während des gesamten Projektes möchte ich ganz besonders Herrn Dr. H. Roos danken. Die unzähligen Diskussionen und der intensive Gedankenaustausch sind ein tragendes Element dieser Arbeit.

Prof. Dr. S. A. Zhao vom Laboratory of Industrial Hygiene (LIH), Ministry of Health, Beijing, China, danke ich für die intensiven und fruchtbaren Diskussionen zu mikrodosimetrischen Messungen sowie für die Unterstützung bei den Experimenten in Photonenstrahlenfeldern.

Darüber hinaus danke ich den Mitarbeitern des Strahlenbiologischen Instituts, ganz besonders der technischen Werkstatt, für die geleistete Unterstützung.

Prof. Dr. G. Kraft danke ich herzlich für die Aufnahme bei der Arbeitsgruppe Biophysik der GSI und für sein stetes Interesse an dem mikrodosimetrischen Projekt. Besonderer Dank gilt Herrn Dr. D. Schardt für die gute Zusammenarbeit und große Unterstützung bei den Experimenten am Kohlenstoffstrahl. Herrn Dr. M. Scholz und Dr. M. Krämer danke ich für die hilfreichen kritischen Diskussionen und für umfangreiches Datenmaterial zum Kohlenstoffstrahl der GSI.

Mein Dank gilt Herrn Dr. D. Berg sowie den Mitarbeitern des Isotopenhauses der GSF für die großzügige materielle und ideelle Unterstützung bei den Argon Experimenten.

Herren Dr. J. Kummermehr danke ich für die erfolgreiche Zusammenarbeit bei der Koordination und Auswertung des Megakolonieexperimentes, die wertvollen Ergebnisse und insbesondere für die anregenden Diskussionen und Erklärungen.

Die Experimente im Neutronenfeld wären ohne die großzügige Unterstützung von Herrn Dr. G. Hüdepohl und seinen Mitarbeitern des Instituts für medizinische Strahlenphysik des Universitätsklinikums Essen nicht möglich, wofür ich mich bedanken möchte.

Für die Möglichkeit während des Patientenbetriebes Experimente am Protonenstrahl des HMI durchzuführen und Einsicht in den Betrieb zu erhalten, danke ich Herrn Dr. Heese, Herrn Dr. M. Fitzek und dem ATT Team des HMI, Berlin.

Franziska Prömm gilt mein großer Dank für die unschätzbare persönliche Unterstützung und für die große Hilfe bei der Korrektur dieses Manuskripts.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich immer bestärkte, ermutigte und tatkräftig unterstützte, sowohl während meines Studiums, als auch während der Promotion und somit indirekt sehr viel zu meiner Arbeit beigetragen hat.