

Tumore unter schwerem Beschuss

GERHARD KRAFT

Dieses Dokument ist eine Ergänzung zum gleichnamigen Artikel in *Physik in unserer Zeit*, 40. Jahrgang 2009, Nr. 4, S. 196.

Strahlenqualität und Relative Biologische Wirksamkeit (RBW)

Strahlen von verschiedener Qualität können bei gleicher Dosis unterschiedliche biologische Wirkungen zeigen. Dünn ionisierende Strahlung wie Elektronen, Röntgenstrahlen und Gammaquanten bewirken bei gleicher Dosis den gleichen biologischen Effekt. Dies gilt nicht für dicht ionisierender Strahlen wie Neutronen, Alphateilchen und Ionen. Hier können bei gleicher Dosis abhängig von der Energie und Ordnungszahl der Ionen der biologische Effekt in unterschiedlicher Stärke auftreten, wodurch sich beispielsweise mehr oder weniger Zellen inaktivieren lassen (Abbildung 1).

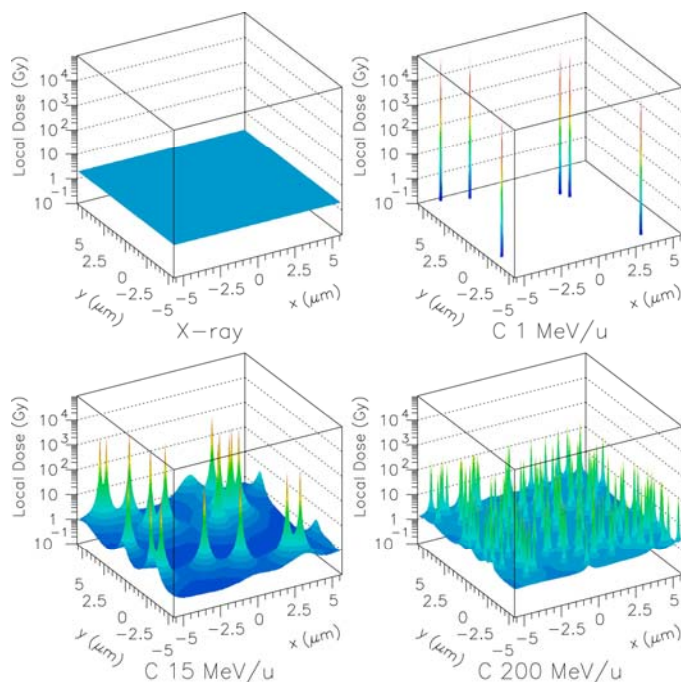


Abb. 1 Schematische Verteilung der Dosisverteilung in einer $5 \times 5 \mu\text{m}^2$ großen Fläche nach der Bestrahlung mit Photonen und Kohlenstoffionen verschiedener Energie: Für die Photonen ist die Dosis gleichmäßig über das Volumen verteilt. Bei niedrigen Teilchenenergien wird die Dosis konzentriert in scharfen Nadeln in hoher Dichte deponiert. Dies führt zu einer hohen Schadensdichte. Bei höheren Teilchenenergien ist die Dosisverteilung eine Kombination aus beidem.

Ionen produzieren längs ihrer Bahn eine ausgedehnte Spur von Elektronen und Ionisation von sehr hoher lokaler Dosis bis zu einigen tausend Gray im Zentrum der Spur. Zwischen den einzelnen Spuren liegen dagegen oft große Bereiche, die nicht von Strahlung getroffen werden. Der Schaden einer solchen Spur bei einem Zellkerntreffer, hängt dann von den lokalen Dosiswerten am Ort der DNA ab und nicht von einer mittleren Dosis in einem makroskopischen Volumen. Hohe lokale Dosen sind wirksamer.

Um diese Unterschiede zu berücksichtigen wurde die relative biologische Wirksamkeit (RBW) als Qualitätsfaktor eingeführt. Die RBW ist definiert als das Verhältnis von der Dosis der Standard-Röntgenstrahlung zur Dosis der Ionenstrahlen, die den gleichen Effekt auslöst. Die lokalen RBW-Werte in einem bestrahlten Feld hängen von Teilchenenergie und Ordnungszahl sowie von der biologischen Reparaturfähigkeit des Gewebes ab. Für die Anwendung in der Bestrahlungsplanung wurde in der GSI ein Modell zur Berechnung von einigen tausend Lokalen RBW-Werten im Bestrahlungsfeld entwickelt und bei der Therapie der bisher rund 400 bestrahlten Patienten erfolgreich eingesetzt.

PET-Analyse zur Strahlkontrolle im Patienten

Kohlenstoffionen können im Körper eines Patienten mit den Atomkernen des Gewebes wechselwirken und in Kernreaktionen leichtere Fragmente erzeugen. So können aus dem stabilen ^{12}C die beiden nichtstabilen Isotope ^{11}C und ^{10}C entstehen (Abbildung 2). Beide zerfallen mit einer Halbwertszeit von 19 Sekunden beziehungsweise 20 Minuten unter Aussendung eines Positrons. Diese Halbwertszeiten sind lang, verglichen mit der Abbremszeit der Kohlenstoffisotope. Die Positronen entstehen deshalb im Wesentlichen am Ende der Teilchenbahn im Zielvolumen.

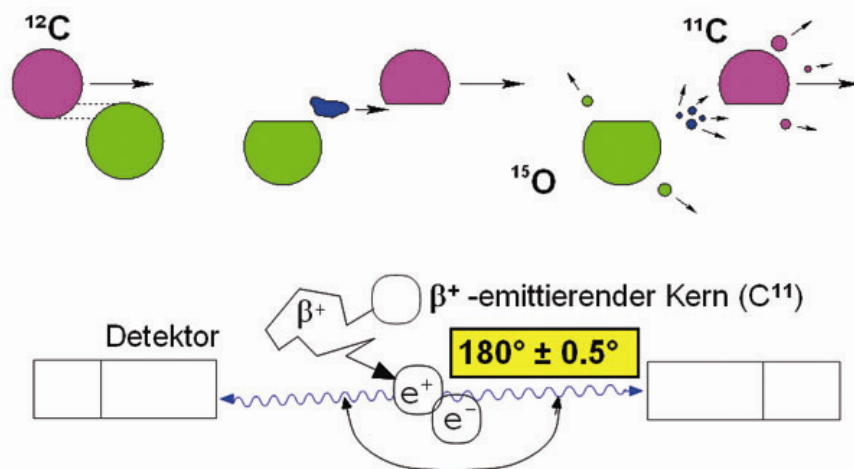


Abb. 2 Der Stoß eines Kohlenstoffkerns mit einem Atomkern des Gewebes kann zu einem instabilen Kohlenstoffisotop führen, das ein Positron β^+ aussendet. Die Vernichtung dieses Positrons produziert zwei Gammastrahlen, die zwei Detektoren von außen messen. Damit kann die Reichweite des ursprünglichen Kohlenstoffstrahls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

Der Zerfall der Positronen kann mit einer Positronen-Emissions-Tomographie-Kamera ortsauflösend gemessen werden und damit der Ursprungsort also die Teilchenreichweite nachgewiesen werden. Die Abbildung (Abbildung 3) zeigt die Verteilung der Positronenemitter. Sie kann nicht direkt mit dem Bestrahlungsplan verglichen werden, sondern aus der Dosisplanung wird die erwartete Verteilung der Positronenemitter berechnet und diese Rechnung mit der Messung am Patienten verglichen. Aus der Übereinstimmung von Rechnung und Messung ergibt sich dann die Güte der Bestrahlung.

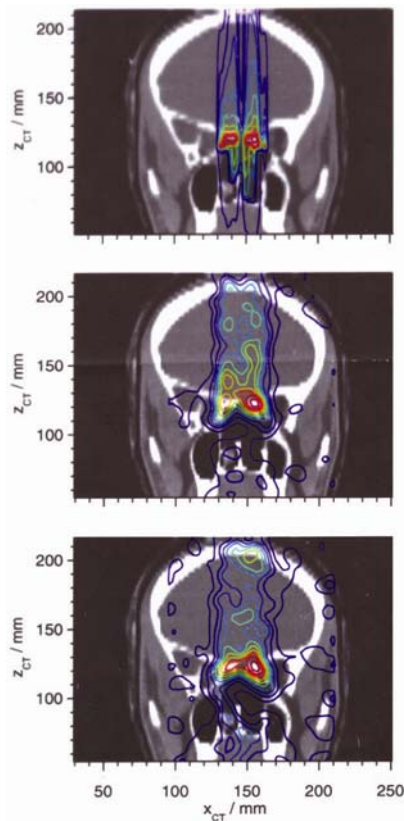


Abb. 3 Anwendung der In-Beam-PET-Methode in der Therapie: Aus der geplanten Dosisverteilung wird eine erwartete Betaverteilung berechnet und mit der gemessenen verglichen. Aus Abweichungen kann man dann die Qualität der Bestrahlung beurteilen.

Bei den Behandlungen in der GSI wurde die Positronenverteilung bei allen Fraktionen gemessen. Die Auflösung dieser Methode lag etwa bei 2,5 mm und konnte Gewebeeränderungen durch Ab- oder Anschwellen nachweisen. Dann konnte in einer neuen Bestrahlungsplanung die unterschiedliche Geometrie berücksichtigt werden.

Anforderungen an den Beschleuniger

Die Wahl des geeigneten Beschleunigers hängt wesentlich von der Art des Dosisapplikationssystems ab: Wird der Strahl mit passiven Methoden – also mit Streumaterialien und Blenden – präpariert, dann muss der Beschleuniger die Ionenenergien liefern, die der maximal benötigten Eindringtiefe in den Patienten entsprechen plus dem Energieverlust im Applikationssystem vor dem Patienten. Das sind für Protonen 230 MeV oder 430 MeV/u für Kohlenstoffionen. Bei einer aktiven Strahlformung (mit dem Rasterverfahren) benötigt man etwa 10 % kleinere Maximalenergien.

Bei der Behandlung von Patienten mit Tumoren in unterschiedlichen Tiefen wird bei der passiven Adaption der Strahl mit einem Abbremsystem aus Absorberfolien verschiedener Dicke, sogenannten digitalen Filtern, auf die gewünschte Energie gebracht. Allerdings verschlechtern sich in diesen Absorbern auch Energieschärfe und Strahlemittanz erheblich. Dies muss für die nachfolgende Strahlformung mit einem magnetischen Filtersystem (Dipolmagneten und Blenden) wieder hergestellt werden. Dies bedeutet in der Praxis, dass die primäre Intensität um zwei Größenordnungen erhöht werden muss, um die Verluste im Filter auszugleichen. Diese überschüssige Intensität wird komplett in Neutronen umgesetzt und damit in Aktivierung der Filtersysteme und der umgebenden Abschirmung.

Bei dieser Strategie muss für jeden Patienten immer nur eine Energie zur Verfügung gestellt werden, die der maximalen Eindringtiefe entspricht. Durch weitere Streusysteme und Blenden wird der Strahl dann aufbereitet und dem Zielvolumen angepasst. Diese Anpassung ist nicht so konform wie die aktive Scannmethode, aber sehr robust: Intensitätsschwankungen des Beschleunigers spielen ebenso wenig eine Rolle wie die Bewegung des Zielvolumens im Bestrahlungsfeld. Außerdem sind die Anforderungen an den Beschleuniger minimal, da er nur eine feste Primärenergie liefern muss. Für diese Technik wurden meist Zyklotrone eingesetzt, die mit fester Energie laufen.

Aktive Strahlformung (Rasterscan-Verfahren)

Mit der aktiven Strahlformung (Rasterscan-Verfahren) wird eine erheblich bessere Anpassung des bestrahlten Volumens an das Zielvolumen und damit an den Tumor erreicht. Sie setzt aber eine interaktive Steuerung des Beschleunigers mit dem Applikationssystem voraus: Für jede Tiefenschicht des Zielvolumens wird eine neue Energie vom Beschleuniger angefordert und diese soll im Sekundentakt bereitstehen. Für ein Synchrotron heißt dies: von Puls zu Puls.

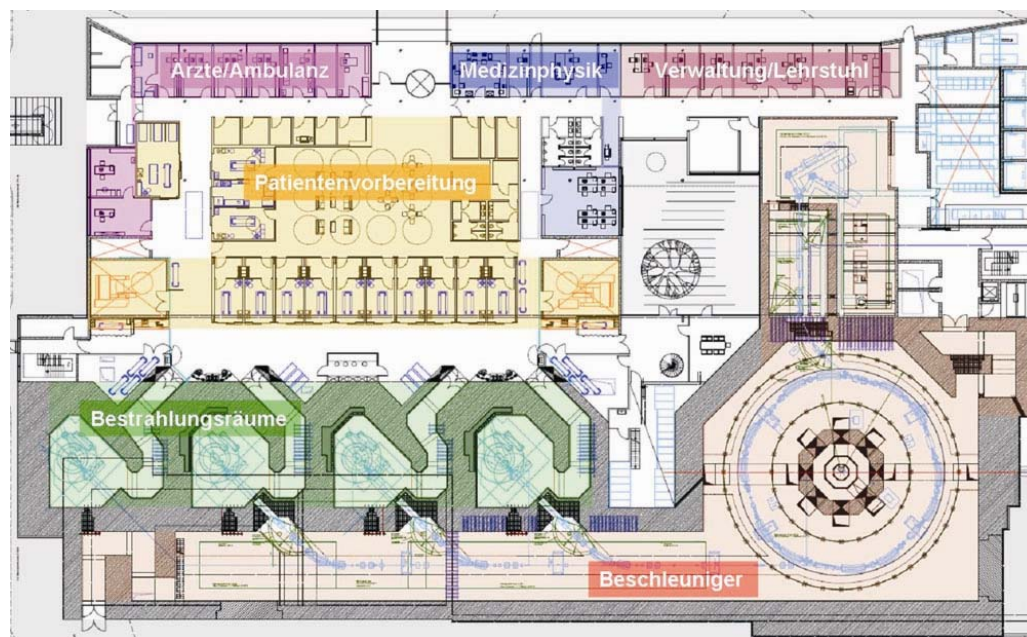


Abb. 4 Grundriss des Partikeltherapiezentrum Marburg. Der Eingangsbereich ist umgeben von Ambulant- und Erstimmobilisierungsräumen. Außer den Räumen für die Medizinphysik sind auch Labore und Sitzräume für einen Lehrstuhl Klinische Strahlenbiologie vorgesehen. Für die technische Ausrüstung und den Betrieb ist Siemens AG, Medical Solutions verantwortlich.

Außerdem ist es sehr hilfreich, wenn sich ebenfalls von Puls zu Puls die Strahlintensität variieren lässt, um die Voxel mit hoher Teilchenbelegung schnell abzuarbeiten und bei niedriger Teilchenbelegung dagegen noch eine vernünftige Verweildauer pro Voxel zu haben. Schließlich sollte der Strahldurchmesser variabel sein, um innere Felder mit einem breiten Strahl schnell abzuarbeiten. Um aber an Rändern zu kritischen Organen steile Gradienten zu produzieren, bedarf es eines feinen Strahls.

Für das Rasterscan-System ist eine multiple Anpassung in Energie, Fokus und Intensität essentiell für einen schnellen und sicheren Betrieb. Dies hat die zehnjährige Erfahrung am GSI-Pilotprojekt gezeigt. Da ein Teil dieser Optionen wie Intensitäts- und Energievariation am besten im Beschleuniger verwirklicht werden, wird der Beschleuniger ein integrierter Teil der Strahlapplikation.

Diese Anforderung können mit einem Synchrotron erfüllt werden, da die Energievariation von Puls zu Puls erfolgen kann. Intensitätsvariation werden dagegen in der Quelle realisiert.

Die Fokusanpassung ist weniger kritisch und geschieht im letzten Quadrupolmagneten vor dem Patienten. Diese Strategie wurde in dem Pilotprojekt an der GSI von Anfang an verfolgt. Benutzt man dagegen ein Zyklotron, dann ist die Energievariation durch den Beschleuniger nicht möglich, und es ist eine Absorberbank zur Energieabschwächung nötig, die auch die feinen Energieabstufungen für den Rasterprozess liefert. Es ist technisch möglich, entsprechende digitale Filter einzusetzen, die eine ausreichende Geschwindigkeit haben. Aber die Kombination von mechanischen Komponenten mit schnellen Magneten beschränkt die Geschwindigkeit des Systems und bleibt eine Fehler- und Gefahrenquelle.

Der Synchrotronbeschleuniger ist der ideale Strahllieferant für die aktive Strahlapplikation mit dem Rastersystem. Die neuen Projekte in Heidelberg, Marburg und Kiel sind deshalb mit solchen Beschleunigern ausgestattet, bei denen der erzeugte Strahl fast ausschließlich im Tumor des Patienten zur Zellinaktivierung landet. Passive Energiefilter in Kombination mit Zyklotronbeschleunigern werden in München und Essen installiert.

Anwendung eines Gantries

Eine andere häufig diskutierte Frage ist die nach der Notwendigkeit einer Gantry. Das ist eine bewegliche Strahlführung, mit der der Ionenstrahl von allen Seiten auf den Patienten gelenkt werden kann. Aus der konventionellen Therapie sind die Therapeuten an Gantries gewöhnt. Sie haben dort zwei Aufgaben: Durch die Möglichkeit vieler Einstrahlrichtungen soll der hohe Dosis Anteil im Normalgewebe auf ein größeres Volumen verteilt werden, um eine starke oder letale Schädigung des Normalgewebes zu reduzieren. Zweitens soll durch das Vermeiden bestimmter Einstrahlrichtungen kritisches Gewebe ausgespart werden.



Abb. 5 Montage der Gantry im Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum HIT.

Bei der Teilchentherapie hat man eine andere Ausgangslage. Bereits bei einer einzigen Einstrahlrichtung kann man eine größere Tumordosis als im Normalgewebe erreichen. In der klinischen Praxis werden meist nur zwei Einstrahlrichtungen benutzt, um das Normalgewebe noch weniger zu belasten. Aber es scheint nicht unbedingt erforderlich zu sein, diese Einstrahlrichtungen auf alle Winkel zu verteilen.

Studien haben gezeigt, dass es ausreicht, den Strahl unter zwei festen Winkeln anzuwenden und die Patientenliege um die Vertikalachse drehen zu können. Außerdem lässt sich der Patiententisch um maximal 15 Grad neigen. Diese Freiheitsgrade scheinen ausreichend, um alle Kriterien der Patientenbestrahlung zu erfüllen.

Trotzdem wurde in der Heidelberger Anlage ein Gantry zu Testzwecken gebaut. Es wiegt ca. 600 Tonnen und kann sich mit einer Genauigkeit von 0,5 mm um das Isozentrum des Patienten drehen. Eine Analyse der dort bestrahlten Patienten soll im Vergleich zu den Anlagen mit zwei (Marburg) oder drei Einstrahlwinkeln zeigen, ob Schwerionen-Gantries klinisch unabdingbar sind.