

**Michael Baumann, Wolfgang Enghardt, Thomas Herrmann,
Dietmar Lehmann, Jörg Pawelke, Falk Pönisch und
Roland Sauerbrey**

Neue Verfahren der Präzisions- Strahlentherapie

1 Einleitung

Krebserkrankungen sind die zweithäufigste Todesursache in allen Industrienationen. Allein in Deutschland erkranken derzeit jährlich mehr als 420 000 Personen neu an Krebs, mehr als 200 000 Patienten sterben daran. Die Strahlentherapie ist neben der Operation und der medikamentösen Therapie eine der drei Säulen der Behandlung von Krebserkrankungen. Heute werden mehr als 50 % aller Krebspatienten durch eine Strahlentherapie behandelt. Die Strahlentherapie ist ein hocheffektives Verfahren zur Vernichtung des Primärtumors und kann dadurch auch die Gefahr der Streuung von Metastasen, die gewöhnlich das Endstadium einer Krebserkrankung darstellen, verringern. Ein Ersatz der Strahlentherapie durch andere Verfahren ist nicht in Sicht. Im Gegenteil, in den nächsten Jahrzehnten wird die Bedeutung der Strahlentherapie durch physikalisch-technologische Weiterentwicklung von Hochpräzisions-Bestrahlungsverfahren und durch die Integration neuer biologischer Forschungsergebnisse, die einen individualisierten Zuschnitt der Behandlung auf den einzelnen Patienten erlauben, weiter erheblich zunehmen [1].

Das Ziel einer kurativen Strahlentherapie ist die komplette Vernichtung des Tumors, ohne gleichzeitig gravierende Nebenwirkungen im gesunden Gewebe zu erzeugen. Bereits 1936 wurde von dem Hamburger Radiologen HERRMANN HOLTHUSEN [2] erkannt, dass sowohl die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit als auch die Wahrschein-

lichkeit schwerer Nebenwirkungen mit steigender Strahlendosis zunehmen (Bild 1). Die Wahrscheinlichkeit einer komplikationslosen Heilung hängt somit vom Abstand der jeweiligen Dosis-Effekt-Kurven für den Tumor und die umgebenden Normalgewebe ab. Bei zum Beispiel großen und strahlenresistenten Tumoren in unmittelbarer Nähe zu strahlensensiblen gesunden Geweben kann der Abstand zwischen den Dosis-Effekt-Kurven sehr gering (sogar negativ) werden, sodass eine Strahlentherapie nicht indiziert ist. Auf der anderen Seite können bei kleinen und strahlensensiblen Tumoren oder bei Geschwülsten, die von relativ resistentem Gewebe umgeben sind, hohe Heilungsraten erreicht werden. Das Ziel einer Optimierung der Strahlentherapie durch Forschung und neue Technologien ist es, die Rate komplikationsloser Tumorkontrollen durch Vergrößerung des Abstandes der Dosis-Effekt-Kurven zu erhöhen. Dabei wurden in den letzten Jahrzehnten durch eine bessere bildgebende Darstellung der Tumorkonformation und -ausdehnung, durch den Einsatz computergestützter Bestrahlungsplanungssysteme, durch Optimierung der Fraktionierung und durch die Kombination der Strahlentherapie mit anderen Verfahren, insbesondere der Chirurgie und der Chemotherapie, große Fortschritte erreicht. Der bislang größte Fortschritt wurde jedoch erzielt durch eine Steigerung der Präzision der Bestrahlung, d. h. eine verbesserte Tumorkonformität der Dosisverteilung und damit eine geringere Belastung gesunder Gewebe. Dies wird sich

Das Ziel strahlentherapeutischer Behandlung ist es, Tumoren zu vernichten und dabei das gesunde Gewebe weitgehend zu schonen. Eine Präzisions-Radiotherapie erfordert eine möglichst konforme Bestrahlung des Tumors mit der für die Heilung notwendigen Dosis. Für die heute gebräuchlichsten therapeutischen Strahlenquellen – Elektronen-Linearbeschleuniger, welche Elektronen- und harte Röntgenstrahlen bereitstellen – wurden dafür die Methoden der intensitätsmodulierten und bildgeführten Radiotherapie entwickelt. Der nächste Schritt zur Verbesserung der Tumorkonformität ist die klinische Anwendung von Partikelstrahlen (Protonen, leichte Ionen). Entsprechende Anlagen erfordern einen hohen Investitionsaufwand. Eine Reduktion dieses Aufwandes könnte der Einsatz außerordentlich kompakter Beschleunigungsstrukturen eröffnen, welche auf der Wechselwirkung hochintensiver Laserstrahlen mit Materie beruhen.

The goal of radiotherapeutic treatment is complete tumour destruction, while sparing the healthy tissue as far as possible. Precision radiotherapy requires tumour-conform irradiation with a curative dose. For electron linear accelerators, the most common therapeutic radiation source at present, delivering beams of electrons and hard X-rays, the methods of intensity-modulated and image-guided radiotherapy have been developed. The next level in improving tumour conformity is the clinical application of particle beams (protons and light ions). Such facilities require substantial investments. The outlay could be reduced, however, by using very compact accelerating structures based upon the interaction of highly intensive laser beams with matter.

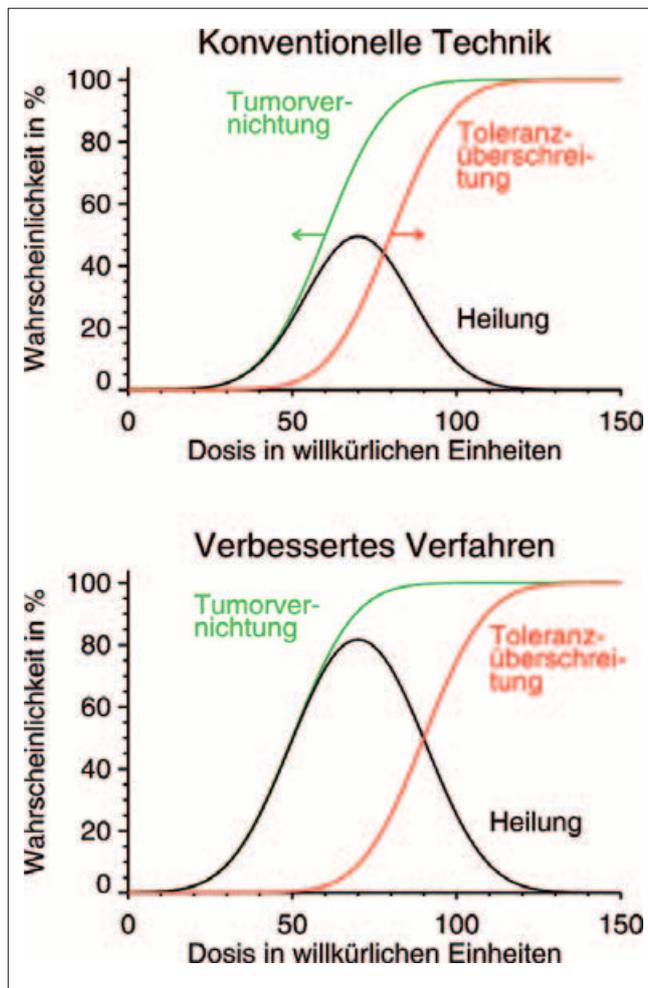


Bild 1. Erstmals von HOLTHUSEN [2] aufgezeigter Zusammenhang zwischen der Dosisabhängigkeit der Wahrscheinlichkeiten für die Tumorvernichtung (grün) und die Toleranzüberschreitung im gesunden Gewebe (rot) sowie für die komplikationsfreie Heilung (schwarz). Letztere ergibt sich als Produkt der Wahrscheinlichkeit der Tumorvernichtung und der komplementären Wahrscheinlichkeit für die Toleranzüberschreitung. Sie ist hoch, wenn der Abstand zwischen der grünen und roten Kurve groß ist. Forschungsarbeiten zur Verbesserung der Strahlentherapie zielen auf eine Verschiebung der grünen Kurve zu kleineren Dosiswerten (z. B. durch Gabe molekularer Substanzen, welche die Strahlenempfindlichkeit des Tumorgewebes erhöhen) oder durch Verschieben der roten Kurve zu größeren Dosiswerten (z. B. durch Reduktion der Dosis im gesunden Gewebe durch neue Bestrahlungstechnologien).

durch die Entwicklung innovativer Bestrahlungstechnologien und deren klinische Einführung in den nächsten Jahren weiter fortsetzen.

Dieser Beitrag stellt Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet vor, die derzeit in den vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Projekten „OncoRay“ und „onCOOPtics“ als Kooperation der TU Dresden, des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus und des Forschungszentrums Dresden-Rossendorf (FZD) durchgeführt werden.

2 Präzisions-Strahlentherapie an Elektronen-Linearbeschleunigern

Die Strahlentherapie von Tumoren unterscheidet zwei prinzipiell verschiedene Methoden: Bei der *Teletherapie* (von griech.: tele – fern) befindet sich die Quelle der ionisieren-



Bild 2. Hochmoderner strahlentherapeutischer Behandlungsplatz für die bildgeführte Strahlentherapie in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden. Der Elektronen-Linearbeschleuniger (links) ist um die Längsachse des Patienten drehbar, sodass ein Tumor aus allen Richtungen bestrahlt werden kann. Der im Hintergrund befindliche Röntgen-Computertomograf dient der genauen Bestimmung der Lage des Tumors unmittelbar vor der Bestrahlung. Dazu wird der in Bestrahlungsposition liegende Patient um 180° geschwenkt und der auf Schienen bewegliche Tomograf fährt zur Bildgebung über den Patienten. Im Vordergrund (unten) ist der Strahlaustritt einer von zwei im Fußboden eingelassenen Röntgenröhren sichtbar. Diese dienen zusammen mit den oberhalb des Patienten angebrachten Flachdetektoren der Positionskontrolle.

den Strahlung üblicherweise ca. 1 m vom Patienten entfernt und die Strahlung dringt von außen bis zum Tumor vor. Hingegen wird bei der *Brachytherapie* (von griech.: brachys – nah/kurz) die Strahlenquelle – ein kleines Stäbchen, eine Nadel o. ä., welche ein Radionuklid wie zum Beispiel ^{192}Ir oder ^{125}I enthält – direkt im Tumor platziert, was gewöhnlich mit einem chirurgischen Eingriff verbunden ist. In diesem Artikel ist ausschließlich von der Teletherapie die Rede, weil hier das größte technologische Potenzial für eine Verbesserung der Strahlentherapie liegt.

Das „Arbeitspferd“ der modernen Teletherapie ist der kompakte Hochfrequenz-Linearbeschleuniger (Bild 2). Er hat, seit seiner Erfindung in den 1960-er Jahren, in den Industrieländern die früher angewandten Bestrahlungsgeräte auf der Basis des Radionuklids ^{60}Co („Kobaltkannone“) fast vollständig abgelöst. Es wird davon ausgegangen, dass zur Sicherstellung einer qualitativ und quantitativ ausreichenden radioonkologischen Versorgung 5 bis 6 Elektronenlinearbeschleuniger für 1 Million Einwohner zu installieren sind [3, 4]. Diese Beschleuniger liefern Elektronenstrahlen mit einer Energie von etwa 4 bis 20 MeV. Die Elektronenstrahlen werden jedoch nur in etwa

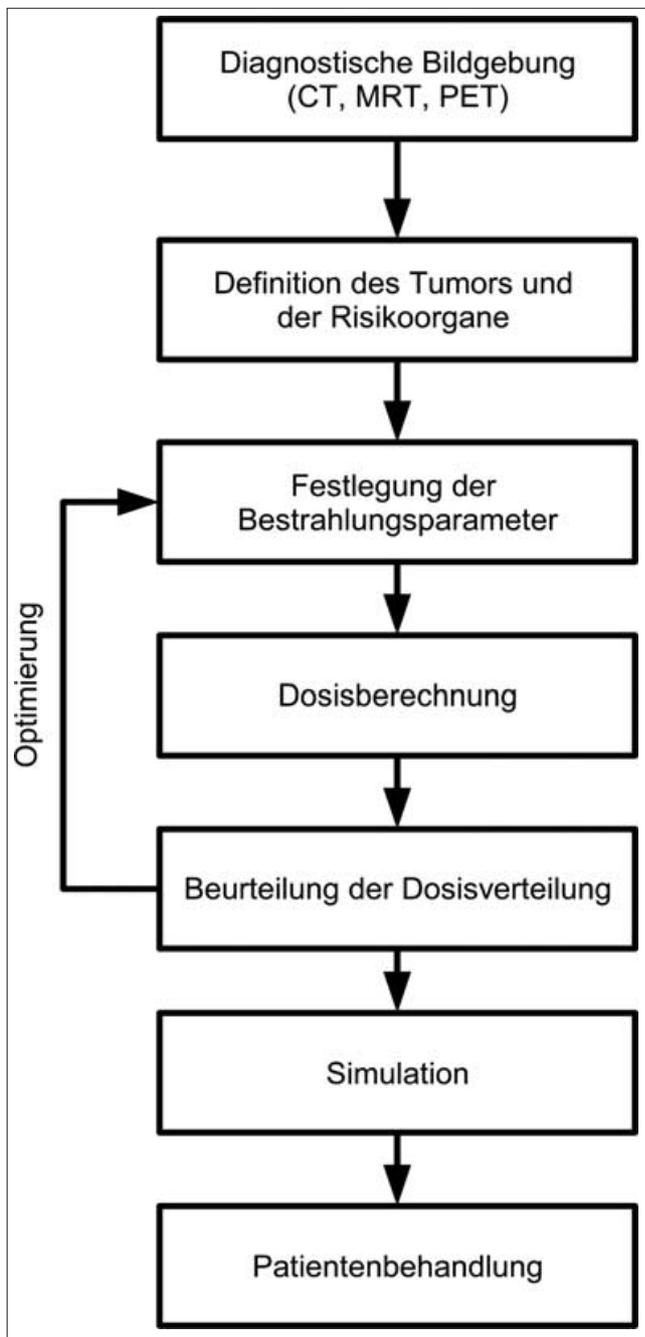


Bild 3. Abfolge der Planung einer Strahlentherapie mit Gewinnung der Bilddaten, Festlegung der Zielvolumina und der Risikoorgane, Dosisoptimierung und Simulation des vom Arzt akzeptierten Bestrahlungsplans

20 % der Bestrahlungen direkt genutzt – in den meisten Fällen kommen ultraharte Photonenstrahlen zum Einsatz, welche entstehen, wenn der Elektronenstrahl auf ein Radiatortarget hoher Kernladungszahl (Tantal oder Wolfram) trifft.

Die Vorbereitung einer Bestrahlung erfolgt gemäß den in Bild 3 dargestellten einzelnen Schritten. In die Röntgen-Computertomogramme (CT) des Patienten werden vom Strahlentherapeuten die zu bestrahlenden Tumorbereiche und die zu schonenden Risikoorgane am Bildschirm eingezeichnet. Ergänzende bildgebende Verfahren, wie Magnetresonanztomografie (MRT) und Positronen-Emissions-Tomografie (PET), die aufgrund ihrer Funktionsweise spe-

zielle Parameter des menschlichen Gewebes darstellen, wie zum Beispiel Wasserstoffgehalt bzw. Stoffwechselaktivität, bilden eine wirksame Hilfe bei der Konturierung. Danach optimiert der Medizinphysiker durch Variation der Bestrahlungsparameter, wie Anzahl der Strahlenfelder, Fluenz, Einstrahlwinkel, Photonenenergie und Feldform, die Dosisverteilung im 3-dimensionalen CT-Datensatz des Patienten. Die Dosisberechnung erfolgt mit speziellen Algorithmen (z. B. Faltungsverfahren oder Monte-Carlo-Technik), wobei die Elektronendichte des Gewebes aus den Grauwerten der CT-Bilder gewonnen wird [5]. Die Dosisverteilung wird mit den Vorgaben für das Tumolvolumen und mit den Toleranzdosen für die Risikoorgane verglichen. Gegebenenfalls müssen die Planungsparameter solange verändert werden, bis ein akzeptables Ergebnis erreicht ist.

Um die verschriebene hohe Dosis im Tumor bei minimaler Dosisbelastung des Normalgewebes zu applizieren, wurde in den letzten Jahren die etablierte 3-D-konformale durch die intensitätsmodulierte (IMRT) und die bildgeführte (IGRT) Radiotherapie ergänzt.

3-D-konformale Strahlentherapie

Die 3-D-konformale Strahlentherapie ist zurzeit das am häufigsten eingesetzte Verfahren. Dabei wird der Tumor mit mehreren Bestrahlungsfeldern aus unterschiedlichen Richtungen bestrahlt. Die Feldformen sind dabei der Projektion des zu bestrahlenden Tumors angepasst – gesehen aus der jeweiligen Einstrahlrichtung. Dies geschieht mithilfe eines im Beschleuniger angebrachten Lamellenkollimators oder mit individuell geformten Absorbern.

Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)

Eine weitere Erhöhung der Konformität der Dosisverteilung, insbesondere bei konkaven Formen, ermöglicht die Methode der intensitätsmodulierten Radiotherapie [6]. Eine typische Dosisverteilung zeigt Bild 4. Bei der IMRT wird

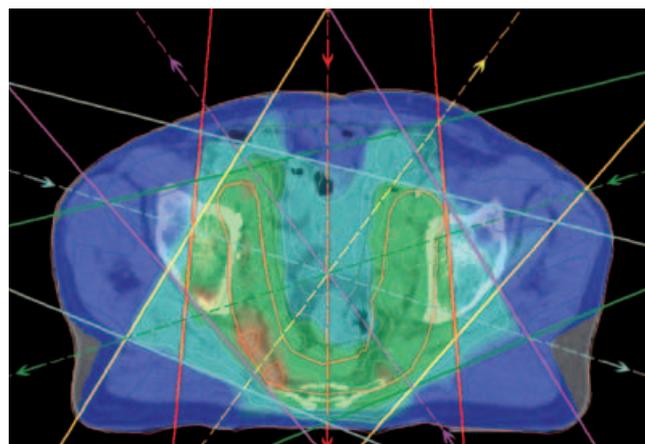


Bild 4. Dosisverteilung für einen IMRT-Plan im Beckenbereich. Dargestellt sind in einem ausgewählten CT-Schnitt das Zielvolumen (rote Kontur), die Dosisverteilung und die fünf verwendeten Bestrahlungsfelder (gekennzeichnet durch verschiedenfarbige Begrenzungslinien und ihren Zentralstrahl mit Angabe der Einfallrichtung). Die konkave Form des rot dargestellten Zielvolumens dient der Schonung des im CT-Schnitt zentral gelegenen Dünndarms. Die grün unterlegten Bereiche repräsentieren die Dosen zwischen 95 % und 107 % der verschriebenen Dosis. Mittels IMRT gelingt es, konkave Zielvolumina zu bestrahlen. Es wird aber auch deutlich, dass bei IMRT-Techniken das bestrahlte Volumen nahezu den gesamten Patientenquerschnitt umfassen kann (alle farbigen Regionen).

nicht nur die Feldform durch Kollimatoren festgelegt, sondern zusätzlich die Fluenz der Strahlung innerhalb der Feldflächen variiert (Fluenzprofile). Die Fluenzprofile werden mithilfe inverser Planungsalgorithmen berechnet [7]. Als Zielfunktion in diesem Optimierungsprozess dienen Vorgaben zur Dosis, zur Dosisinhomogenität im Zielvolumen und zu Toleranzdosen im Normalgewebe. Bei der Anwendung der IMRT muss jedoch beachtet werden, dass das bestrahlte Volumen gesunden Gewebes größer als bei der 3-D-konformalen Strahlentherapie ist.

Bildgeführte Strahlentherapie (IGRT)

Unsicherheiten in der täglichen Patientenpositionierung und die Beweglichkeit der Organe im Bereich des Brustkorbes und des Abdomens können zu einer Unterdosierung im Tumor oder zu einer Überdosierung in den Risikoorganen führen. Die Organbewegungen können periodisch sein (z. B. bei der Atmung) oder aus physischen Veränderungen herrühren (z. B. Blasenfüllung). Die bildgeführte Strahlentherapie dient sowohl der Verbesserung der Lagerungsgenauigkeit des Patienten als auch der Korrektur der Organbewegung während und zwischen den Strahlenbehandlungen: Unmittelbar vor, zum Teil auch während der Bestrahlung, wird die Lage des zu bestrahlenden Organs oder benachbarter knöcherner Strukturen mit bildgebenden Verfahren wie Durchleuchtung und Schnittbildgewinnung kontrolliert. Dabei werden die aktuellen Aufnahmen mit den Sollwerten aus der Bestrahlungsplanung verglichen und Abweichungen in der Lage korrigiert. Neben zusätzlichen im Bestrahlungsraum vorhandenen diagnostischen Geräten (Röntgen-Durchleuchtungseinrichtung, CT) kann auch der Therapiestahl direkt für die Bildgewinnung eingesetzt werden (sog. Electronic Portal Imaging oder Megavolt Cone Beam CT). Periodische Organbewegungen können bei Kenntnis der Organlage zur Phase des die Bewegung auslösenden Vorgangs (für die Strahlentherapie ist dies hauptsächlich die Atmung) kompensiert werden, wenn der Beschleuniger nur in der vorher gewählten Atemphase strahlt oder indem der Strahl der Bewegung nachgeführt wird [8]. Den Zusammenhang zwischen Tumorposition und Atemphase erhält man durch Computertomografen, welche die Bilder nach der Zeit sortieren können (4-D-CT). Dosis-Sicherheitssäume um den Tumor, die aus Gründen der Lagerungsgenauigkeit und der Organbeweglichkeit erforderlich sind, das gesunde Gewebe jedoch zusätzlich belasten, können somit verringert werden. Bild 2 zeigt diese am Universitätsklinikum Dresden vorhandene moderne Technik.

3 Tumorthherapie mit Protonen und schweren Ionen

Ungeachtet der enormen technologischen Fortschritte bei der Strahlentherapie mit harter Photonenstrahlung ist die therapeutische Effektivität von elektromagnetischer Strahlung aus physikalischen und radiobiologischen Gründen limitiert. Die ungünstige, einer Exponentialfunktion folgende Dosis-Tiefenverteilung von Photonen (Bild 5) und die erhebliche Seitenstreuung, welche im besonderen Maße für Elektronen ausgeprägt ist, beschränken die physikalische Selektivität. Ferner ist die relative biologische Wirksamkeit elektromagnetischer Strahlung oft nicht ausreichend, um strahlenresistente Tumoren wirksam zu behandeln.

Mit dem Einsatz schwerer geladener Teilchen, wie Protonen und schwerere Ionen der Elemente mit den Kernla-

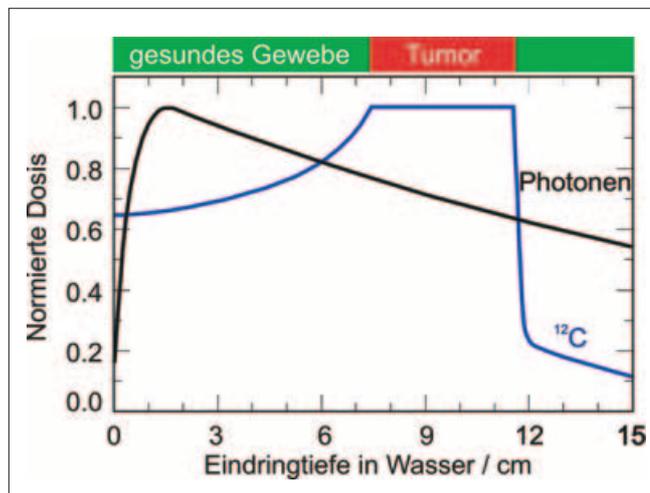


Bild 5. Vergleich der Dosis-Tiefenverteilungen, welche durch 6-MV-Photonen- und durch ^{12}C -Ionenstrahlen mit Energiewerten zwischen 2,24 und 2,89 GeV in Wasser deponiert werden. Im Falle der Photonenstrahlung liegt das Dosismaximum in geringer Tiefe, während es für Ionenstrahlen durch richtige Auswahl der kinetischen Energie im Tumor liegt.

dungszahlen $Z = 2$ bis 8 (Helium bis Sauerstoff), können diese durch elektromagnetische Strahlung gegebenen Einschränkungen für die Präzisionstherapie tief liegender, kompakter, strahlenresistenter Tumoren in der unmittelbaren Nähe von Risikoorganen überwunden werden. Dies bewirkt in erster Linie die hoch selektive Energiedeposition durch schwere geladene Teilchen in der Tiefe (Bild 5). Darüber hinaus zeigen Ionen, mit Ausnahme der Protonen, eine sehr geringe Seitenstreuung und eine erhöhte relative biologische Wirksamkeit im Bereich des Dosismaximums [9]. Der erste Vorschlag, beschleunigte Protonen und leichte Ionen für die Tumorthherapie einzusetzen, geht zurück auf eine Arbeit des amerikanischen Physikers ROBERT WILSON aus dem Jahre 1946 [10]. Es sollten jedoch fast fünf Jahrzehnte vergehen, bis diese Ideen in dedizierte, technisch zuverlässige Therapieanlagen, welche in die Infrastruktur großer Kliniken integriert werden können, umgesetzt wurden. Vielmehr entstanden die ersten experimentellen Teilchentherapie-Anlagen an ursprünglich für die kernphysikalische Grundlagenforschung errichteten Beschleunigern. Herausragende Beispiele dafür sind das Lawrence Berkeley Laboratory in San Francisco/USA, wo ab 1954 (Protonen), 1957 (Helium-Ionen) bzw. 1975 (Argon-, Silizium- und Neon-Ionen) Pionierarbeit zu physikalisch-technischen, radiobiologischen und klinischen Aspekten der Strahlentherapie mit Ionen geleistet wurde [11 bis 13], sowie das Harvard Cyclotron Laboratory in Boston/USA, wo in der Zeit zwischen 1961 und 2002 fast 10 000 Patienten mit Protonen bestrahlt wurden [14]. Die ersten klinischen Teilchentherapie-Anlagen wurden für Protonen im Jahre 1990 am kalifornischen Loma Linda University Medical Center [15] und für Kohlenstoff-Ionen am japanischen Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC) [16] in Betrieb genommen. Die Entscheidung, Kohlenstoff-Ionen für die Therapie zu verwenden, ist auf der Basis strahlenbiologischer Experimente mit verschiedenen Ionenstrahlen wie ^{20}Ne , ^{16}O , ^{12}C gefallen [17]. Kohlenstoff-Ionen scheinen einen optimalen Kompromiss zwischen der Präzision der Dosisdeposition und der gesteigerten biologischen Wirksamkeit zu gewährleisten.

Seit der erfolgreichen Aufnahme des Betriebes an jenen klinischen Protonen/Ionen-Anlagen wächst die Zahl der pro-



Bild 6. Der Bestrahlungsplatz für die ^{12}C -Ionentherapie an der GSI Darmstadt. Der horizontale Kohlenstoff-Ionenstrahl verlässt die Strahlführung durch das im Bildzentrum sichtbare goldfarbene Fenster von $20 \times 20 \text{ cm}^2$. Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren werden während der Bestrahlung durch eine individuell angefertigte Maske zur Gewährleistung der Präzision fixiert. Oberhalb und unterhalb des Patienten befinden sich die Detektoren des auf Schienen verfahrbaren in-beam PET-Scanners. Die Positions-Verifikation erfolgt vor jeder Bestrahlung durch Röntgen-Durchleuchtung. Die Röntgenquellen und Bildaufnehmer werden dazu an Hubsäulen von der Decke herabgelassen.

jektierten und realisierten Einrichtungen weltweit beträchtlich [14]. Alle diese Anlagen sind mit sogenannten passiven therapeutischen Strahlführungen ausgerüstet. Diese Technologie wurde bereits vor mehr als 30 Jahren am Lawrence Berkeley Laboratory entwickelt [12] und führt die Tumorkonformität durch

- Streufohlen zur Aufweitung des in Bleistift-Form den Beschleuniger verlassenden Teilchenstrahles
- Absorber zur Anpassung der Strahlenergie an die Tiefe des Tumors im Körper und
- Kollimatoren zur Anpassung der Strahlform an die laterale Ausdehnung des Tumors

herbei. Diese Komponenten werden für jeden Patienten und für jedes einzelne Bestrahlungsfeld individuell angefertigt.

Trotz dieses Aufwandes gelingt es mit dieser Technologie nicht, eine intensitätsmodulierte Teilchentherapie zu realisieren und im Falle der Ionentherapie die biologisch hochwirksamen Komponenten der Strahlung allein auf das Tumolvolumen zu beschränken und somit das therapeutische Potenzial der Protonen- und Ionenstrahltherapie umfassend zu erschließen. Dieses Ziel wurde mit der experimentellen Kohlenstoffionen-Therapie verfolgt, welche seit 1993 im Rahmen eines Gemeinschaftsprojektes zwischen der Gesellschaft für Schwerionenforschung Darmstadt (GSI),

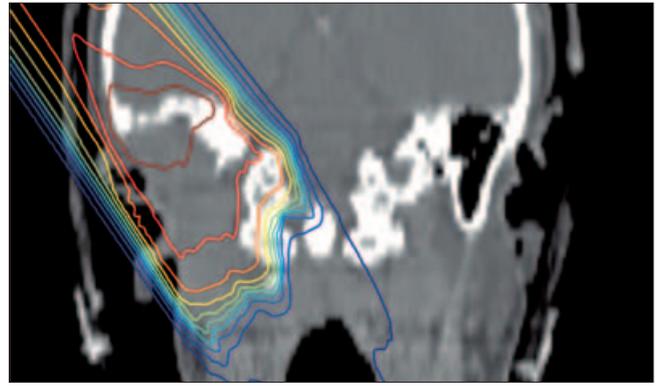


Bild 7. Dosisverteilung für die Bestrahlung eines Schädelbasistumors mit Kohlenstoffionen. Die Ionen laufen im Bild von links oben in den Kopf des Patienten ein und sollen den Hirnstamm als strahlenempfindliches Risikoorgan (Bildmitte) nicht treffen. Die Isodosislinien sind in den Farben des Regenbogens codiert und bezeichnen 5, 15, ... 95 % des Dosis-Maximums.

der Radiologischen Universitätsklinik und dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg sowie dem Forschungszentrum Dresden-Rossendorf (FZD) am Schwerionensynchrotron der GSI errichtet wurde und 1997 in Betrieb ging (Bild 6). Seitdem wurden dort fast 400 Patienten vornehmlich mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich (Bild 7) mit außerordentlich großem klinischem Erfolg bestrahlt. So konnte zum Beispiel die lokale Tumorkontrolle nach 5 Jahren bei den besonders strahlenresistenten Chordomen der Schädelbasis von 50 % bei Bestrahlung mit Photonen [18] auf 70 % gesteigert werden [19]. Die Anlage ist eine weltweit einzigartige Initiative mit dem Ziel, die potenziellen Vorteile der Ionentherapie umfassend zu erschließen und zu demonstrieren, dass die dafür entwickelten Verfahren und Apparaturen einen zuverlässigen klinischen Betrieb gewährleisten können. Die wichtigsten Innovationen an der GSI-Anlage sind die Folgenden:

- Die *drei-dimensionale tumorkonformale Dosisapplikation* wird mit dem intensitätsgesteuerten Raster-scann-Verfahren [20] realisiert. Dabei wird einerseits der bleistiftförmige Teilchenstrahl (Dicke: 3 bis 10 mm) durch gekreuzte Dipol-Magnetfelder lateral durch den Tumor bewegt. Durch Änderung der Teilchenenergie am Beschleuniger wird andererseits die Eindringtiefe des Strahls verändert, sodass sukzessive jeder Punkt des Tumors mit der von der Bestrahlungsplanung vorgegebenen Teilchenzahl belegt wird.
- Die *radiobiologisch orientierte, inverse Bestrahlungsplanung* [21, 22] berücksichtigt die komplizierten Zusammenhänge zwischen der Energie der Teilchen, ihrer Eindringtiefe, der lokalen Dosis, dem Gewebetyp und der relativen biologischen Wirksamkeit und optimiert die dreidimensionale Verteilung der Teilchenfluenz im Zielvolumen.
- Die *Qualitätssicherung der Therapiebestrahlungen durch die in-beam Positronen-Emissions-Tomografie*, ein am FZD entwickeltes Verfahren [23], nutzt den Effekt aus, dass bei der nuklearen Wechselwirkung zwischen den Ionen des Therapiestrahles und den Atomkernen des Gewebes Positronen emittierende Radionuklide (vor allem ^{11}C und ^{15}O) entstehen. Ihre Annihilationsstrahlung wird mit einem in den Therapieplatz integrierten PET-Scanner registriert. Die daraus errechneten Positronen-Emissions-Tomogramme (Bild 8) dienen der

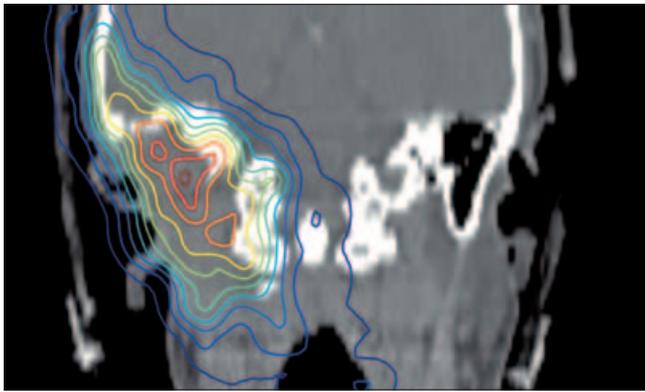


Bild 8. Während der Bestrahlung des Patienten aus Bild 7 aufgezeichnetes in-beam Positronen-Emissions-Tomogramm. Im Bereich des Hirnstammes ist nur eine geringe Aktivitätskonzentration ersichtlich – die Vorgaben der Bestrahlungsplanung zur Schonung des Hirnstammes wurden also erfüllt. Die Isoaktivitätslinien sind in den Farben des Regenbogens codiert und bezeichnen 5, 15, ... 95 % des Aktivitäts-Maximums.

Beurteilung des korrekten Ablaufes der Bestrahlungen, indem zum Beispiel die Reichweite der Teilchen in vivo daraus bestimmt wird [24].

Die medizinischen und wissenschaftlich-technischen Ergebnisse an der Therapie-Anlage bei der GSI haben den Erwartungen in hervorragender Weise entsprochen [25], sodass auf deren Basis eine klinische Schwerionentherapie-Anlage am Universitätsklinikum Heidelberg errichtet wurde, welche das gesamte Ionenspektrum von den Protonen bis zu Sauerstoff-Ionen abdeckt und voraussichtlich im Jahre 2008 in Betrieb geht.

4 Ausblick: laserbasierte Beschleuniger für die Partikeltherapie

Auf der Basis gegenwärtig gesicherter Indikationen können ca. 15 % aller Strahlentherapie-Patienten von einer Behandlung mit Protonen- bzw. Ionenstrahlen profitieren [26, 27]. Unter der Annahme, dass an einem Partikeltherapieplatz 1 000 Patienten im Jahr behandelt werden, sind allein im EU-Raum mit seinen 457 Millionen Einwohnern langfristig ca. 170 solcher Bestrahlungsplätze zu installieren. Der wahre Bedarf wird wahrscheinlich höher sein, weil sich im Ergebnis der klinischen Forschung an existierenden Partikeltherapie-Zentren neue Indikationen ergeben werden. Die Kosten für einen Bestrahlungsplatz, d. h. für den Beschleuniger (ein Zyklotron oder ein Synchrotron), die Therapiestrahlführung und die erforderlichen, dem Strahlenschutz entsprechenden Gebäude, belaufen sich auf 30 bis 50 Millionen Euro. Dies ist etwa das Zehnfache der Kosten eines konventionellen, mit einem Elektronen-Linearbeschleuniger ausgerüsteten Therapieplatzes. Es besteht also ein erheblicher Bedarf an einer Technologie, welche die Kosten von Beschleunigern und therapeutischen Strahlführungen deutlich senken kann. Ein vielversprechender Weg ist die Nutzung von Hochintensitätslasern für die Teilchenbeschleunigung. Solche Hochintensitätslaser sind in der Lage, elektrische Felder mit einer effektiven Feldstärke von 10^{13} V/m zu erzeugen [28]; bei hoch entwickelten konventionellen Beschleunigern beträgt dieser Wert einige 10^7 V/m. Im Jahre 2006 konnte in Jena [29] und Los Alamos [28] erst-

mals gezeigt werden, dass es möglich ist, mit Hochintensitätslasern quasi-monochromatische Protonen- bzw. Kohlenstoffionen-Strahlen zu erzeugen. Die Energie dieser Strahlen lag mit wenigen MeV noch um ca. zwei Größenordnungen unter der für einen therapeutischen Einsatz erforderlichen. Simulationsrechnungen [29] fordern dafür Laser mit einer Pulsleistung von 1 PW ($= 10^{15}$ W). Solche Laser befinden sich derzeit im Aufbau, unter anderem in Jena, wo der Hochleistungslaser „Polaris“ [30] in diesem Jahr in Betrieb geht. Unter diesen Rahmenbedingungen haben die Zentren für Innovationskompetenz (ZIK) „ultra optics“, Jena, und „OncoRay“, Dresden, im April 2007 das BMBF-geförderte Verbundprojekt „onCOOPTics – Hochintensitätslaser für die Radioonkologie“ gestartet, welches Grundlagen- und angewandte Forschung zu lasergetriebenen Partikelbeschleunigern für die Strahlentherapie betreibt. In den nächsten vier Jahren werden in Jena (ZIK „ultra optics“, Fraunhofer Institut für Angewandte Optik und Feinmechanik, Friedrich-Schiller-Universität) dazu Forschungsarbeiten zu Hochleistungslasern und -optiken, zur Wechselwirkung ultra-intensiver Laserstrahlung mit Materie und zu Laser-Radiatortargets für medizinisch nutzbare Strahlung durchgeführt. Komplementär dazu konzentriert sich die Arbeit in Dresden (ZIK „OncoRay“, TU Dresden, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, FZD) auf Detektoren und Dosimeter für laserbeschleunigte und damit ultrakurz gepulste Teilchenstrahlung höchster Dosisleistung, auf die Messung der biologischen Wirkung solcher Strahlen und auf den Entwurf therapeutischer Strahlführungen für Laser-Partikelbeschleuniger. Bis zu einem klinisch einsetzbaren Laser-Partikelbeschleuniger ist es noch ein weiter Weg – wenigstens 10 Jahre intensiver Forschungsarbeit sind dafür zu veranschlagen.

Literatur

- [1] Baumann, M.: Keynote comment: Radiotherapy in the age of molecular oncology. In: *Lancet Oncology* **7** (2006), S. 786 – 787
- [2] Holthausen, H.: Erfahrungen über die Verträglichkeitsgrenze von Röntgenstrahlen und deren Nutzenanwendung. In: *Strahlentherapie* **57** (1936), S. 254
- [3] Bentzen, S. M.; Heeren, G.; Cottier, B.; Slotman, B.; Glimelins, B.; Lievens, Y.; Van den Bogaert, W.: Towards evidence-based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: the ESTRO QUARTS project. In: *Radiother. Oncol.* **75** (2005), S. 355
- [4] Ringborg, U.; Bergqvist, D.; Brorson, B.; Cavallin-Stahl, E.; Ceberg, J.; Einhorn, N.; Frödin, J. E.; Järhult, J.; Lamnevik, G.; Lindholm, C.; Littbrand, B.; Norlund, A.; Nylén, U.; Rosén, M.; Svensson, H.; Möller, T. R.: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) systematic overview of radiotherapy for cancer including a prospective survey of radiotherapy practice in Sweden 2001 – Summary and conclusions. In: *Acta Oncol.* **42** (2003), S. 357
- [5] Ahnesjö, A.; Aspradakis, M. M.: Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. In: *Phys. Med. Biol.* **44** (1999), S. R99 – R155
- [6] Mackie, T. R.: Radiation therapy treatment optimization. In: *Seminars in Radiation Oncology* **9** (1), S. 1 – 3
- [7] Bortfeld, T.; Schlegel, W.; Bendl, R.; Oelfke, U.; Küster, G.; Schneider, W.: Bestrahlungsplanung. In: *Schlegel, W.; Bille, J. (Hrsg.): Medizinische Physik*. Berlin/Heidelberg/New York: Springer, 2002. S. 333 – 368
- [8] Schweikard, A.; Glosser, G.; Bodduluri, M.; Murphy, M. J.; Adler, J. R.: Robotic motion compensation for respiratory movement during radiosurgery. In: *Computer Aided Surgery* **5** (4), S. 263 – 277
- [9] Kraft, G.: Tumour therapy with heavy charged particles. In: *Prog. Part. Nucl. Phys.* **45** (2000), S. 473
- [10] Wilson, R. R.: Radiological use of fast protons. In: *Radiol.* **47** (1946), S. 487 – 491
- [11] Tobias, C. A.; Lawrence, J. H.; Born, J. L.; McCombs, R. K.; Roberts, J. E.; Anger, H. O.; Low-Beer, B. V. A.; Huggins, C. B.: Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report. In: *Cancer Res.* **18** (1958), S. 158
- [12] Chu, W. T.; Ludewigt, B. A.; Renner, T. R.: Instrumentation for Treatment of Cancer Using Proton and Light-Ion Beams. In: *Rev. Sci. Instrum.* **64** (1993), S. 2055
- [13] Castro, J. R.: Heavy ion therapy: BEVALAC epoch. In: *Amaldi, U.; Larsson, B. (Hrsg.): Hadrontherapy in Oncology*, Excerpta Medica Int. Congress Series **1077**, Elsevier Science (1994), S. 208 – 214
- [14] Sisterson, J.: World wide charged particle patient totals. In: *Particles, a newsletter for those interested in proton, light ion and heavy charged particle radiotherapy* **36** (2005), S. 11

- [15] *Coutrakon, G.; Hubbard, J.; Johanning, J.; Maudsley, G.; Slaton, T.; Morton, P.*: A performance study of the Loma Linda proton medical accelerator. In: *Med. Phys.* **21** (1994), S. 1691 – 1701
- [16] *Kanai, T.; Endo, M.; Minohara, S.; Miyahara, N.; Koyama-Ito, H.; Tomura, H.; Matsufuji, N.; Futami, Y.; Fukumura, A.; Hiraoka, T.; Furusawa, Y.; Ando, K.; Suzuki, M.; Soga, F.; Kawachi, K.*: Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy. In: *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* **44** (1999), S. 201 – 210
- [17] *Blakely, E. A.*: Current issues in low and high-LET medical radiobiology. In: *Amaldi, U.; Larsson, B. (Hrsg.): Hadrontherapy in Oncology, Excerpta Medica Int. Congress Series 1077*, Elsevier Science (1994), S. 693 – 699
- [18] *Debus, J.; Schulz-Ertner, D.; Schadt, L.; Essig, M.; Rhein, B.; Thillmann, C. O.; Wannemacher, M.*: Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **47** (2000), S. 591 – 596
- [19] *Schulz-Ertner, D.; Karger, C. P.; Feuerhake, A.; Nikoghosyan, A.; Combs, S. E.; Jäkel, O.; Edler, L.; Scholz, M.; Debus, J.*: Effectiveness of Carbon Ion Radiotherapy in the Treatment of Skull-Base Chordomas. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **68** (2007), S. 449 – 457
- [20] *Haberer, Th.; Becher, W.; Schardt, D.; Kraft, G.*: Magnetic scanning system for heavy ion therapy. In: *Nucl. Instr. Meth. A* **330** (1993), S. 296 – 305
- [21] *Krämer, M.; Jäkel, O.; Haberer, T.; Kraft, G.; Schardt, D.; Weber, U.*: Treatment planning for heavy ion radiotherapy: physical beam model and dose optimization. In: *Phys. Med. Biol.* **45** (2000), S. 3299 – 3317
- [22] *Krämer, M.; Scholz, M.*: Treatment planning for heavy ion radiotherapy: calculation and optimization of biologically effective dose. In: *Phys. Med. Biol.* **45** (2000), S. 3319 – 3330
- [23] *Enghardt, W.; Crespo, P.; Fiedler, F.; Hinz, R.; Parodi, K.; Pawelke, J.; Pönisch, F.*: Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET. In: *Nucl. Instr. Meth. A* **525** (2004), S. 284 – 288
- [24] *Enghardt, W.; Parodi, K.; Crespo, P.; Fiedler, F.; Pawelke, J.; Pönisch, F.*: Dose quantification from in-beam positron emission tomography. In: *Radiother. Oncol.* **73/2** (2004), S. S96 – S98
- [25] *Debus, J.; Haberer, T.; Schulz-Ertner, D.; Jäkel, O.; Wenz, F.; Enghardt, W.; Schlegel, W.; Kraft, G.; Wannemacher, M.*: Fractionated carbon ion irradiation of skull base tumours at GSI: First clinical results and future perspectives. In: *Strahlenther. Onkol.* **176** (2000), S. 211 – 216
- [26] *Baron, M. H.; Pommier, P.; Favrel, V.; Truc, G.; Balosso, J.; Rochat, J.*: A “One-day survey”: As a reliable estimation of the potential recruitment for proton- and carbon-ion therapy in France. In: *Radiother. Oncol.* **73/2** (2004), S. S15 – S17
- [27] *Mayer, R.; Mock, U.; Jäger, R.; Pötter, R.; Vutuc, C.; Eiter, H.; Krugmann, K.; Hammer, J.; Hirn, B.; Hawliczek, R.; Knocke-Abulesz, T. H.; Lukas, P.; Nechville, E.; Pakisch, B.; Papauschek, M.; Raunik, W.; Rhombert, W.; Sabitzer, H.; Schratter-Sehn, A.; Sedlmayer, F.; Wedrich, I.; Auberger, T.*: Epidemiological aspects of hadron therapy: a prospective nationwide study of the Austrian project MedAustron and the Austrian Society of Radiooncology (OEGRO). In: *Radiother. Oncol.* **73/2** (2004), S. S24 – S28
- [28] *Hegelich, B. M.; Albright, B. J.; Cobble, J.; Flipko, K.; Letzring, S.; Paffett, M.; Ruhl, H.; Schreiber, J.; Schulze, R. K.; Fernández, J. C.*: Laser acceleration of quasi-monoenergetic MeV ion beams. In: *Nature* **439** (2006), S. 441 – 444
- [29] *Schwoerer, H.; Pfothner, S.; Jäkel, O.; Amthor, K.-U.; Liesfeld, B.; Ziegler, W.; Sauerbrey, R.; Ledingham, K. W. D.; Esirkepov, T.*: Laser-plasma acceleration of quasi-monoenergetic protons from microstructured targets. In: *Nature* **439** (2006), S. 445 – 448
- [30] *Hein, J.; Kaluz, M. C.; Bödefeld, R.; Siebold, M.; Podleska, S.; Sauerbrey, R.*: POLARIS: An all diode pumped ultrahigh peak power laser for high repetition rates. In: *Schwoerer, H.; Magill, J.; Beletēs, B. (Hrsg.): Lasers and Nuclei, Applications of Ultrahigh Intensity Lasers in Nuclear Science, Series: Lecture Notes in Physics, Vol. 694*, Springer, 2006, S. 47 – 66

Manuskripteingang: 5.2.2008
 Angenommen am: 21.2.2008



Baumann, Michael
 Prof. Dr. med. habil.

Studium Humanmedizin von 1982 bis 1988 an der Universität Hamburg ♦ 1988 Promotion zum Dr. med. ♦ 1994 Habilitation zum Dr. med. habil. ♦ ab 1995 Privatdozent und seit 2001 Professor für Radioonkologie an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden



Enghardt, Wolfgang
 Prof. Dr. rer. nat. habil.

Studium Physik von 1974 bis 1979 an der TU Dresden ♦ 1985 Promotion zum Dr. rer. nat. ♦ 2005 Habilitation zum Dr. rer. nat. habil. ♦ seit 2005 Professor für Medizinische Strahlentherapie am Zentrum für Innovationskompetenz „Onco-Ray“, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden



Herrmann, Thomas
 Prof. Dr. med. habil.

Studium Humanmedizin von 1964 bis 1970 an der Universität Leipzig ♦ 1972 Promotion zum Dr. med. ♦ 1984 Habilitation zum Dr. med. habil. ♦ seit 1992 Professor für Strahlentherapie und Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden



Lehmann, Dietmar
 Dr. rer. nat.

Studium Physik von 1966 bis 1971 an der TU Dresden ♦ 1974 Promotion zum Dr. rer. nat. ♦ seit 1978 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden



Pawelke, Jörg
 Dr. rer. nat.

Studium Physik von 1985 bis 1990 an der TU Dresden ♦ 1995 Promotion zum Dr. rer. nat. ♦ seit 1995 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Forschungszentrum Dresden-Rossendorf



Pönisch, Falk
 Dr. rer. nat.

Studium Physik von 1992 bis 1997 an der TU Dresden ♦ 2003 Promotion zum Dr. rer. nat. ♦ seit 2006 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Forschungszentrum Dresden-Rossendorf



Sauerbrey, Roland
 Prof. Dr. rer. nat.

Studium Physik von 1972 bis 1978 an der Universität Würzburg ♦ 1981 Promotion zum Dr. rer. nat. ♦ von 1994 bis 2006 Professor für Experimentalphysik an der Universität Jena ♦ seit 2006 Professor für Hochleistungslaserphysik am Institut für Angewandte Physik, Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften der TU Dresden ♦ Wissenschaftlicher Direktor des Forschungszentrums Dresden-Rossendorf