

WISSENSCHAFTLICH-TECHNISCHE BERICHTE

**FZR-286**

Februar 2000

ISSN 1437-322X



**Archiv-Ex.:**

*Rainer Hinz*

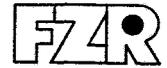
**Beiträge zur Einführung der Positronen-  
Emissions-Tomographie bei der  
Schwerionen-Tumorthherapie**

Herausgeber:  
FORSCHUNGSZENTRUM ROSSENDORF  
Postfach 51 01 19  
D-01314 Dresden  
Telefon +49 351 26 00  
Telefax +49 351 2 69 04 61  
<http://www.fz-rossendorf.de/>

Als Manuskript gedruckt  
Alle Rechte beim Herausgeber

FORSCHUNGSZENTRUM ROSSENDORF

WISSENSCHAFTLICH-TECHNISCHE BERICHTE



**FZR-286**

Februar 2000

*Rainer Hinz*

**Beiträge zur Einführung der Positronen-  
Emissions-Tomographie bei der  
Schwerionen-Tumorthherapie**

Dissertation

Technische Universität Dresden

**Beiträge zur Einführung der Positronen-Emissions-Tomographie  
bei der Schwerionen-Tumorthherapie**

**Rainer Hinz**

Von der Fakultät Elektrotechnik der Technischen Universität Dresden  
zur Erlangung des akademischen Grades eines

**Doktor-Ingenieurs**

(Dr.-Ing.)

genehmigte Dissertation

Vorsitzender: Prof. Dr.-Ing. habil. U. Frühauf

Gutachter: Prof. Dr.-Ing. habil. R. Freyer      Tag der Einreichung: 26.05.1999

Prof. Dr. rer. nat. habil. E. Grosse      Tag der Verteidigung: 07.02.2000

Prof. Dr. med. habil. W. Burchert

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	7
2	Grundlagen der Schwerionentherapie .....	9
2.1	Krebs und seine Therapiemöglichkeiten .....	9
2.2	Die Vorzüge von Schwerionen für die Tumorthherapie .....	9
2.3	Positronen-Emissions-Tomographie bei der Schwerionentherapie .....	12
3	Statistische Bildrekonstruktion in der Emissions-Tomographie .....	17
3.1	Die Objektverteilung.....	17
3.2	Der Zerfall der Radionuklide .....	18
3.3	Das Abbildungssystem.....	19
3.4	Die Emissionsmessung und die Rekonstruktionsaufgabe .....	20
3.5	Lösungsansätze für die Rekonstruktionsaufgabe .....	22
4	Die Positronenkamera .....	26
4.1	Aufbau der Kamera .....	26
4.2	Datenerfassung und Signalverarbeitung.....	27
4.3	Datenanalyse im Zeitbereich .....	29
5	Methodische Entwicklungen.....	33
5.1	Messung der Vernichtungsstrahlung.....	33
5.2	Schwächung.....	37
5.3	Prozesse der Erzeugung von Koinzidenzereignissen .....	38
5.4	Experimentelle Rückprojektion.....	42
5.5	Schätzung der Reichweite aus Positronenemitter-Profilen .....	45
1.6	Reichweitebestimmung in Gewebeproben .....	49
1.7	Messung der Empfindlichkeit .....	52
1.8	Messung der Auflösung .....	56
1.9	Online-Überwachung .....	57
6	Biokinetische Modellierung.....	59
6.1	Einführung.....	59
6.2	Kompartiment-Modelle.....	61
6.3	Ein Kompartiment-Modell für die bei der Bestrahlung erzeugte Aktivität.....	62
6.4	Lösung der Anfangswertaufgabe.....	63
6.5	Diskussion der Modellfunktionen .....	66
6.6	Betrachtung der Reaktionsprodukte.....	68
6.7	Experimentelle Untersuchung von Teilmodellen .....	70
7	Patientenbehandlung.....	75
7.1	Vorbereitung der Patientenbehandlung.....	75
7.2	Durchführung der Patientenbestrahlungen .....	78
7.3	Bildrekonstruktion .....	80
7.4	Analyse und Auswertung .....	84
8	Zusammenfassung.....	91
9	Literaturverzeichnis .....	93
10	Abkürzungs- und Formelzeichenverzeichnis .....	98
11	Danksagung .....	101

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Heilungschancen der Strahlentherapie in Abhängigkeit von der Dosis. ....	9
Abbildung 2: Dosis-Tiefen-Diagramme in Wasser .....	10
Abbildung 3: Funktionsprinzip des Rasterscanners. ....	11
Abbildung 4: Schema der Bremsung von Schwerionen in Materie. ....	12
Abbildung 5: Tiefenverteilung $\beta^+$ -aktiver Fragmente. ....	13
Abbildung 6: Schema einer Positronenkamera. ....	15
Abbildung 7: Tiefenprofile. ....	16
Abbildung 8: Verteilungsfunktion der Zerfallszeit. ....	18
Abbildung 9: Detektorsysteme der Emissions-Tomographie. ....	19
Abbildung 10: Basisfunktionen. ....	21
Abbildung 11: Ansicht des medizinischen Bestrahlungsplatzes der GSI. ....	26
Abbildung 12: Logikschaltung des Strahl-An/Aus-Signals. ....	28
Abbildung 13: Vereinfachtes Blockschema der Positronenkamera BASTEI. ....	29
Abbildung 14: Ausschnitt aus dem Rasterscanner-Steuerdatensatz. ....	30
Abbildung 15: Ausschnitt aus der PET-Messung im Listenmodus. ....	31
Abbildung 16: Winkelverteilung von COMPTONphotonen. ....	33
Abbildung 17: Massenschwächungskoeffizienten von Wasser. ....	35
Abbildung 18: Massenschwächungskoeffizienten in kompaktem Knochen. ....	36
Abbildung 19: Massenschwächungskoeffizienten von Bismutgermanat. ....	36
Abbildung 20: Eigenschwächung der Vernichtungsstrahlung im Meßobjekt. ....	37
Abbildung 21: Energiespektrum. ....	38
Abbildung 22: Photographien des Lungenphantoms. ....	39
Abbildung 23: Gemessene Koinzidenzzahl-Zeit-Verläufe. ....	40
Abbildung 24: Pseudo-3D Schema eines Koinzidenzkanals. ....	42
Abbildung 25: Wechselwirkungslängen einer Koinzidenzlinie. ....	44
Abbildung 26: $\beta^+$ -Aktivitäts-Tiefenprofil. ....	45
Abbildung 27: Beispiel einer Parameterschätzung. ....	49
Abbildung 28: Umrechnung von gemessenen CT-Zahlen in Protonen-Bremsvermögen aus [Sch98]. ....	50
Abbildung 29: Ansicht des Gefäßes mit den Gewebeproben. ....	51
Abbildung 30: Abhängigkeit der Fragmenterzeugung von der Energie. ....	53
Abbildung 31: Ansicht des Kopfphantoms am Bestrahlungsplatz. ....	54
Abbildung 32: Abhängigkeit der Aktivitätsprofile von der Strahlintensität. ....	55
Abbildung 33: Bestimmung der Reichweiteauflösung. ....	56
Abbildung 34: Rasterscan vorwärts und rückwärts. ....	58
Abbildung 35: $\beta^+$ -Aktivitäts-Zeitverläufe. ....	60
Abbildung 36: Vorschlag eines Kompartiment-Modells. ....	62
Abbildung 37: Realisierungsbeispiel des Kompartiment-Modells. ....	67
Abbildung 38: Beispielverlauf der Ausgangskonzentration. ....	68
Abbildung 39: Radiochemische $^{11}\text{C}$ -Produktausbeuten in Wasser. ....	69
Abbildung 40: Gemessene Konzentrationsverläufe. ....	70
Abbildung 41: Kompartiment-Modell für $^{11}\text{CO}_2$ . ....	71
Abbildung 42: Kompartiment-Modell für $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ . ....	72
Abbildung 43: PET-Aufnahmen vom Rattenversuch. ....	74
Abbildung 44: MR-Aufnahmen eines Patienten. ....	75
Abbildung 45: Segmentierung. ....	76
Abbildung 46: Dosisplanung eines Bestrahlungsfeldes. ....	77

Abbildung 47: Stereotaktisches Positioniersystem.....	78
Abbildung 48: Koinzidenzzahl-Zeitverlauf einer Patientenmessung.....	80
Abbildung 49: Beispiel für die Filterung der PET-Bilder.....	83
Abbildung 50: Vergleich Messung - Simulation.....	84
Abbildung 51: Gemessene Überreichweite.....	86
Abbildung 52: Offener und verschlossener Hohlraum.....	87
Abbildung 53: Kontroll-MR-Aufnahme.....	88
Abbildung 54: Einzelfractionen.....	89

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der $\beta^+$ -aktiven Fragmente.....	14
Tabelle 2: Ausschnitt aus dem während der PET-Messung aufgezeichneten MEFI-Datensatz. .....	32
Tabelle 3: Totale Massenschwächungskoeffizienten $\mu/\rho$ in $\text{cm}^2/\text{g}$ .....	35
Tabelle 4: Photonenausbeuten bei Messungen an unterschiedlichen Körperteilen.....	37
Tabelle 5: Photonen-Wechselwirkungskoeffizienten in BGO.....	43
Tabelle 6: Experimentell bestimmte relative wasseräquivalente Pfadlängen von $^{12}\text{C}$ -Ionen in Gewebeproben.....	52
Tabelle 7: Ausschnitt aus der Energietabelle des SIS.....	56
Tabelle 8: Parameter der Modellfunktion für die in Abbildung 35 dargestellten Abklingfunktionen.....	59
Tabelle 9: Parameter der Modellfunktion (59) für die in Abbildung 48 dargestellte Abklingfunktion.....	79

## 1 Einleitung

Die Entwicklung neuer und die Verbesserung bestehender Verfahren der Krebsbehandlung ist ein Anspruch, an dem die Wissenschaft an der Schwelle zum 21. Jahrhundert gemessen wird. Wegen der physikalischen und biologischen Vorzüge von Ionenstrahlung gegenüber der derzeit in der Teletherapie üblicherweise eingesetzten Strahlung von Photonen und Elektronen [Wil46] werden weltweit große Anstrengungen für die Einrichtung und den Betrieb neuer medizinischer Bestrahlungsplätze für Protonen und Kohlenstoffionen unternommen. So wurden bis Dezember 1998 in den USA in Boston und Loma Linda sowie in der Schweiz in Villigen insgesamt etwa 15.000 Patienten mit Protonen behandelt. Am National Institute of Radiological Sciences in Chiba (Japan) wurde 1994 weltweit der erste speziell für die medizinische Anwendung konzipierte Schwerionenbeschleuniger in Dienst gestellt [Sis99].

In Deutschland ist seit 1989 in Darmstadt bei der Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) in Zusammenarbeit mit der Radiologischen Universitätsklinik Heidelberg, dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg und dem Forschungszentrum Rossendorf (FZR) eine Schwerionentherapie-Pilotanlage aufgebaut worden [Kra93]. Hier konnten im Dezember 1997 erstmals in Europa Patienten mit  $^{12}\text{C}$ -Ionen behandelt werden [Kra98]. Die während der vorgesehenen fünfjährigen Betriebsphase dieses Prototypes bei der Bestrahlung von Patienten gewonnenen Erfahrungen [Wan94] sollen die Grundlage für eine dedizierte klinische Einrichtung zur Krebsbehandlung mit Ionenstrahlen bilden, in der dann etwa 1.000 Patienten pro Jahr behandelt werden können [Deb98].

Bei der Bestrahlung mit stabilen  $^{12}\text{C}$ -Ionen entstehen durch Fragmentierungsreaktionen zwischen den Projektilen des Therapiestrahles und den Atomkernen des durchstrahlten Gewebes als Nebenprodukt auch einige Positronenemitter ( $\beta^+$ -Emitter). Benutzt man die nuklearmedizinische Technik der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) [Mor95, S. 491ff.] zur Messung der durch die Schwerionenbehandlung erzeugten zeitlichen und räumlichen Verteilung der  $\beta^+$ -Aktivität, so kann damit die applizierte Dosis lokalisiert werden [Eng96]. Der Einsatz von PET zur Kontrolle der Schwerionentherapie wurde erstmals in den achtziger Jahren am Lawrence Berkeley Laboratory (USA) erprobt, wegen großer praktischer Schwierigkeiten jedoch nur selten durchgeführt. Zugleich wurde berichtet, daß durch die PET-Messungen Abweichungen der tatsächlichen Teilchenreichweite gegenüber der im Bestrahlungsplan vorgesehenen von bis zu einigen Millimetern aufgedeckt wurden [Lla84].

Um die Bestrahlungen an der GSI von Beginn an mit höchstmöglicher Präzision durchführen zu können, ist am dortigen medizinischen Therapieplatz neben einem neuartigen magnetischen System zur Strahlauslenkung über das Tumolvolumen (Rasterscanner) auch eine Positronenkamera installiert worden, die direkt am Ort der Bestrahlung (in situ) zeitgleich mit der Bestrahlung die im Körper des Patienten erzeugte  $\beta^+$ -Aktivität messen kann. Damit ist ein bisher weltweit einzigartiges System für die Therapie von tiefsitzenden, kompakten Tumoren entwickelt worden [Hab98]. Dieses System erlaubt eine Präzision der Bestrahlung, mit der insbesondere Tumore in unmittelbarer Nachbarschaft zu strahlenempfindlichen Organen behandelt werden können.

Die am FZR ausgeführten Arbeiten zur Schaffung der Voraussetzungen für die Kontrolle der Schwerionentherapie an der GSI mittels PET haben bisher in drei Dissertationen Niederschlag gefunden. Die Untersuchungen über die Durchführbarkeit von PET-Messungen unmittelbar am Ionenstrahl und die Realisierung eines Detektorkonzeptes wurden in [Paw95] behandelt. Die Darstellung der physikalischen Grundlagen für die Erzeugung und den Nachweis der  $\beta^+$ -Emitter bei der Schwerionentherapie und die Modellierung dieser Vorgänge erfolgte in [Has96]. In [Lau99] ist die Entwicklung eines an die Bedingungen der  $^{12}\text{C}$ -Therapie

angepaßten iterativen tomographischen Bildrekonstruktionverfahrens beschrieben. Darüber hinaus sind in [Hen99] Messungen zur Dichtebestimmung von leichten Medien mit dem für die Therapiekontrolle entwickelten Tomographen durchgeführt worden.

Anknüpfend an diese Aktivitäten liegt der Gegenstand dieser Arbeit in der Vorbereitung und Einführung der in situ Verifikation der Therapie mit  $^{12}\text{C}$ -Ionen durch PET bei den an der GSI auszuführenden klinischen Studien. Damit soll ein wesentlicher Beitrag zu dem in [Wan94, S. 5] formulierten Studienziel einer „Objektivierung der Genauigkeit und des Nutzens der PET-Strahlverifikation in der klinischen Anwendung“ geleistet werden.

Nach der Darstellung der physikalischen und biologischen Grundlagen der Schwerionentherapie und der Basis von PET zur Kontrolle der Bestrahlungen mit  $^{12}\text{C}$ -Ionen im zweiten Kapitel erfolgt in Kapitel 3 eine Einführung in die statistischen Methoden der Bildrekonstruktion.

Für die Durchführung der Integration der PET in das medizinisch-technische Gesamtsystem der Schwerionentherapie und die Lösung der sich dabei ergebenden weiterführenden Aufgabenstellungen sind folgende Schwerpunkte gesetzt worden:

- Die PET-Meßtechnik ist so weiterzuentwickeln, daß sie den von der Patientenbestrahlung gestellten Erfordernissen gerecht wird. Dafür ist eine Datenerfassung im Listenmodus zu etablieren, die alle für die Auswertung und Analyse der Therapiebestrahlungen relevanten Informationen in der benötigten Zeitauflösung zuverlässig aufzeichnet. Die Arbeiten dazu werden in Kapitel 4 vorgestellt.
- In vorklinischen Studien sind Untersuchungen zu wichtigen Eigenschaften der Positronenkamera und methodische Entwicklungen auszuführen. Hierzu zählen die Entwicklung eines an den Aufbau der Positronenkamera angepaßten Rückprojektionsalgorithmus und eines Verfahrens zur Schätzung der Teilchenreichweite aus den durch  $^{12}\text{C}$ -Bestrahlungen erzeugten der  $\beta^+$ -Emitterverteilungen. Die maximal erzielbare Empfindlichkeit und Auflösung bei der Reichweiteschätzung sind experimentell zu bestimmen. Das Verfahren der Simultankontrolle von Schwerionenbestrahlungen durch PET ist hinsichtlich seiner Echtzeitfähigkeiten einzuschätzen. Die Ergebnisse hierzu sind in Kapitel 5 niedergelegt.
- Für die Übertragbarkeit der bei den Versuchen mit Phantomen gewonnenen Erkenntnisse auf therapierelevante Verhältnisse ist es notwendig, die Auswirkungen physiologischer Prozesse, wie Blutzirkulation und Stoffwechsel, auf die bei der Schwerionenbestrahlung erzeugte  $\beta^+$ -Aktivitätsverteilung im Lebewesen zu kennen. Dafür sind die Grundlagen einer biokinetischen Modellierung dieser Vorgänge und ein Modellvorschlag für die mathematische Beschreibung des  $\beta^+$ -Emitter-Transports auf der Basis von tierexperimentellen Ergebnissen zu erarbeiten (Kapitel 6).
- Die Kontrolle der Schwerionentherapie durch PET ist in den Ablauf von Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der Patientenbehandlung so einzuführen, daß ein maximaler Nutzen für die Genauigkeit der Therapie erzielt wird. Positionierungsunsicherheiten, Fehler bei der Berechnung der Strahlreichweite und Ungenauigkeiten bei der Dosisdeposition sollen mit Hilfe der PET-Messungen überprüfbar werden. Die Ausführungen hierzu befinden sich in Kapitel 7.

Alle Messungen mit  $^{12}\text{C}$ -Strahlen wurden am medizinischen Bestrahlungsplatz (Cave M) der GSI Darmstadt durchgeführt. Die  $^{11}\text{C}$ -Studien sind im vom Forschungszentrum Rossendorf und der Technischen Universität Dresden gemeinsam betriebenen PET-Zentrum ausgeführt worden. Die Auswertungen der Experimente sowie alle weiteren Arbeiten erfolgten am Institut für Kern- und Hadronenphysik des FZR im Zeitraum zwischen Herbst 1995 und Frühjahr 1999.

## 2 Grundlagen der Schwerionentherapie

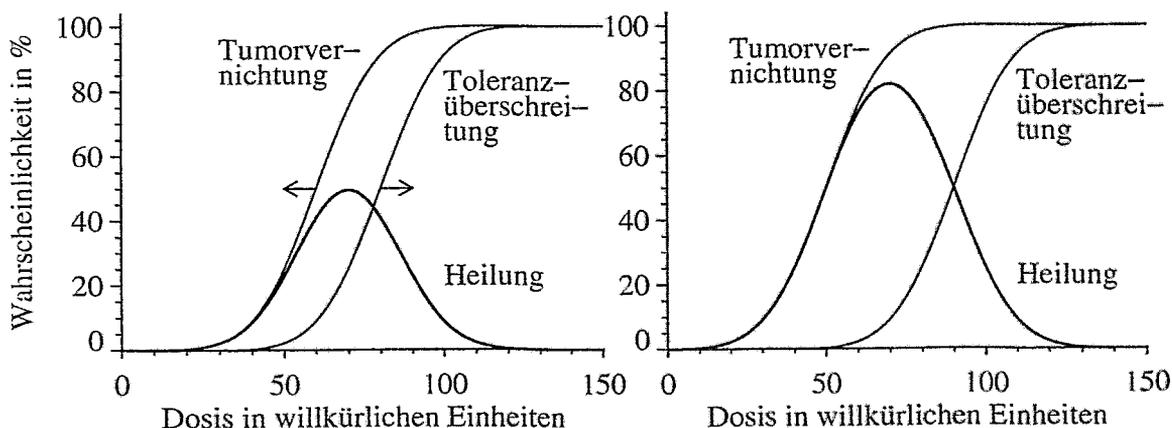
### 2.1 Krebs und seine Therapiemöglichkeiten

Derzeit ist Krebs nach den Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems die zweithäufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern. In Deutschland erkranken jährlich über 340.000 Personen neu an Krebs, mehr als 210.000 sterben daran, worin die unbefriedigende Situation bei der Behandlung von Krebserkrankungen zum Ausdruck kommt. Mit Hinblick auf die deutlichen Fortschritte bei der Verringerung der Mortalität von Herz- und Kreislauferkrankungen wird prognostiziert, daß ab dem Jahre 2010 Krebs die häufigste Todesursache in Deutschland sein wird [Bec97].

Gemessen am Fünf-Jahres-Überleben, trägt die Chirurgie allein mit etwa 22 %, die alleinige Strahlentherapie mit ca. 12 % und die Kombination beider Verfahren mit ungefähr 6 % zur erfolgreichen Behandlung von Patienten mit Krebsneuerkrankungen bei. Der Beitrag der Chemotherapie und anderer Therapieformen ist mit unter fünf Prozent noch äußerst gering. Die Heilungschancen sind gut bei einer frühzeitigen Erkennung der Geschwulsterkrankung und bei dem Vorliegen eines einzelnen, lokalen, genau definierten Primärtumors. Etwa 20 % der Neuerkrankungen können dennoch wegen der komplizierten Lage des Tumors oder der Ausprägung von Strahlenresistenz, die zu einem ungenügenden Ansprechen des Tumors auf strahlentherapeutische Behandlung führt, mit den derzeitigen Therapiemöglichkeiten nicht erfolgreich behandelt werden, auch wenn ein rein lokaler Tumor vorliegt.

Erforderlich ist somit die Verbesserung und Weiterentwicklung der lokalen Behandlungsverfahren. So kann ein erheblicher Teil der Patienten von einer Schwerionentherapie profitieren.

### 2.2 Die Vorzüge von Schwerionen für die Tumorthherapie



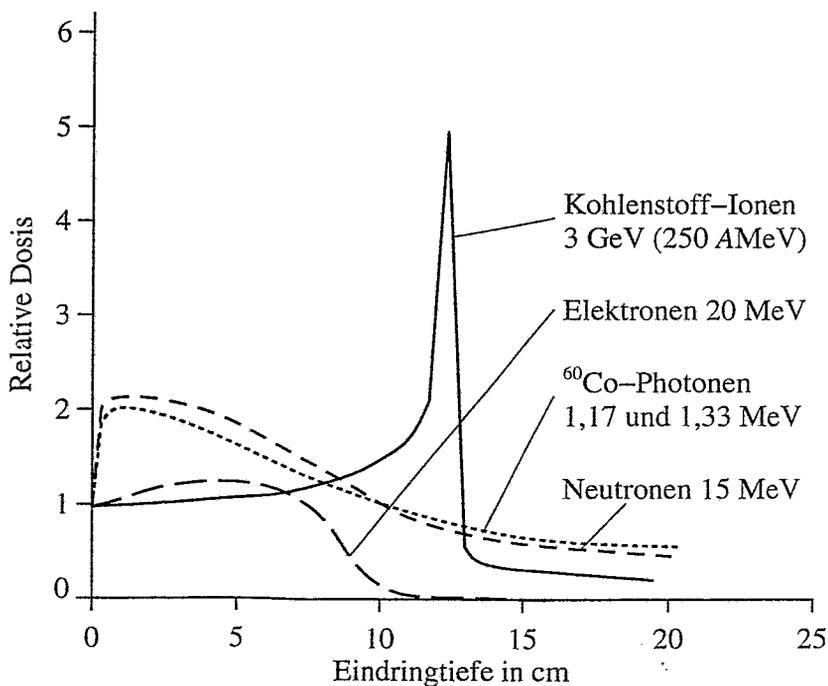
**Abbildung 1: Heilungschancen der Strahlentherapie in Abhängigkeit von der Dosis.**

Links ist eine konventionelle Therapie mit geringer Konformität der Bestrahlung dargestellt, rechts eine verbesserte Behandlung, die die Wahrscheinlichkeit einer komplikationslosen Heilung auf etwa 80 % verdoppelt (nach [Hol36] und [Wan98]).

Aufgabe der Radioonkologie ist die möglichst weitgehende Zerstörung der Zellen von krankhaften Geschwulsten des Körpers mit Strahlung bei minimaler Schädigung des gesunden Körpergewebes. Die Wahrscheinlichkeit der Herbeiführung irreparabler Schäden an Zellen

wächst mit steigender Strahlendosis, so daß mit deren Erhöhung sowohl die Wahrscheinlichkeit der lokalen Tumorvernichtung als auch das Risiko der Toleranzüberschreitung im Normalgewebe zunimmt. Die Wahrscheinlichkeit für die komplikationsfreie Heilung eines Tumorleidens ist bei einer Optimaldosis maximal; wird diese unterschritten, so überwiegt die Gefahr einer zu geringen Schädigung der Geschwulst, wird sie jedoch überschritten, so reduziert die Gefahr von schweren Nebenwirkungen die Heilungschancen.

In [Hol36] wird ausgeführt, daß eine Verbesserung der Erfolgsaussichten strahlentherapeutischer Behandlungen nicht einfach durch eine Erhöhung der Dosis, sondern nur durch eine stärkere Konformität der Bestrahlung erreichbar ist (Abbildung 1). Eine Möglichkeit zur Verbesserung der Konformität besteht in der Verwendung schwerer geladener Teilchen – wie Protonen,  $\alpha$ -Teilchen, Schwerionen – als Therapiestrahl. Der Energieabgabeprozess dieser Teilchen ist durch ein scharfes Dosismaximum (BRAGG-Maximum) kurz vor dem Ruhepunkt der Ionen gekennzeichnet, wohingegen die Dosis bei Photonenstrahlung näherungsweise exponentiell mit der Eindringtiefe abfällt (Abbildung 2). Dieses steile Dosismaximum erlaubt die Verbesserung der Homogenität der Dosisbelegung auf dem Tumor bei gleichzeitiger stärkerer Schonung des um den Tumor liegenden Normalgewebes. In Abbildung 1, rechtes Diagramm verschiebt sich die Kurve für die Tumorvernichtung nach links, die Kurve der Toleranzüberschreitung hingegen nach rechts.



**Abbildung 2: Dosis-Tiefen-Diagramme in Wasser**

für  $^{12}\text{C}$ -Ionen, Elektronen,  $^{60}\text{Co}$ -Gammastrahlen und schnelle Neutronen unterschiedlicher Energie. Alle Strahlenarten sind auf die gleiche Oberflächendosis normiert worden.

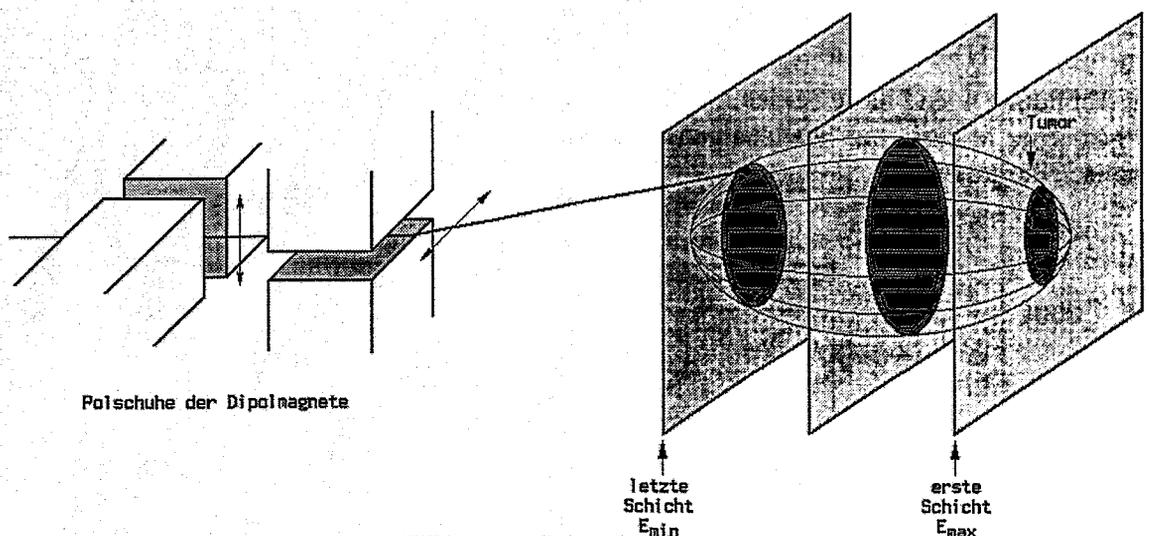
Die hohe Konformität der Bestrahlung bei der Verwendung von Ionenstrahlen wird weiterhin durch die sehr geringe seitliche Streuung ermöglicht, die aufgrund des großen Unterschiedes zwischen der Masse eines Ions im Vergleich zur Elektronenmasse auftritt. Die Wechselwirkung sehr kurzwelliger elektromagnetischer Strahlung mit Materie (Seite 33) führt hingegen bei der Photonentherapie ebenso zu einer starken Aufweitung des Strahlenbündels wie die durch die COULOMBwechselwirkung vermittelten elastischen Stöße mit Targetelektronen bei der Elektronentherapie.

Im Hinblick auf die biologische Wirksamkeit besitzt die Schwerionentherapie ebenfalls entscheidende Vorteile. Die Strahlung schwerer geladener Teilchen kann dicht ionisierend sein, sie bewirkt dann einen hohen linearen Energietransfer (LET) entlang der Teilchentrajektorien [Her97]. Im Vergleich zur dünnionisierenden Strahlung treten bei Schwerionen von Kohlenstoff bis Sauerstoff im Bereich des BRAGG-Maximums folgende Hoch-LET-Effekte auf [Kra87]:

1. Die relative biologische Wirksamkeit (RBW) der Strahlung ist erhöht.
2. Der Sauerstoffverstärkungsfaktor (OER) ist reduziert, d. h. die Abhängigkeit der Strahlenwirkung von der Sauerstoffkonzentration in der Zelle während der Bestrahlung ist vermindert.
3. Das Zellreparaturvermögen ist verringert, was einem hohen  $\alpha/\beta$ -Verhältnis im linear-quadratischen Modell des Zellüberlebens entspricht.
4. Die Abhängigkeit der Radiosensitivität der Zellen vom Stadium des Zellzyklus ist geringer ausgeprägt.

Im Eingangsbereich, dem Plateau vor dem BRAGG-Maximum, ist das normale Zellreparaturvermögen wie bei anderer Niedrig-LET-Strahlung (Photonen, Elektronen) vorhanden.

Aufgrund ihrer physikalischen wie auch biologischen Eigenschaften besitzen Strahlen schwerer Ionen somit das Potential für eine tumorkonforme Behandlung unter Schonung des den Tumor umgebenden Gewebes. Hierfür wurde an der GSI das intensitätsgesteuerte Raster-scannverfahren (Abbildung 3) entwickelt [Hab94].



**Abbildung 3: Funktionsprinzip des Raster-scanners.**

Die beiden Dipolmagnetpaare lenken, passend zur Kontur des zu behandelnden Tumors, den Ionenstrahl vertikal bzw. horizontal aus. Die Eindringtiefe des Therapiestrahles wird durch stufenweise Veränderung der Teilchenenergie zwischen  $E_{max}$  (hinterste Schicht des Tumors) und  $E_{min}$  (vorderste Schicht des Tumors) variiert. Jeder Zielpunkt wird – in Abhängigkeit von der aktuellen Intensität des Strahls – so lange angesteuert, bis dort die geforderte Teilchenzahl deponiert wurde. Danach wird der nächste Punkt angefahren, bis am Ende der ganze Tumor abgerastert ist [Hab93].

Diese tumorkonformen Schwerionenbestrahlungen eignen sich daher insbesondere für die Präzisionstherapie von Geschwulsten, die:

- kompakt sind,

- nicht oder nur unvollständig chirurgisch entfernbar sind,
- aufgrund ihrer hohen Strahlenresistenz nicht mehr mit einer konventionellen Strahlentherapie erfolgreich behandelbar sind und
- sich in der Nähe von besonders strahlenempfindlichen Organen – wie dem Sehnerv oder dem Hirnstamm – befinden.

Auf Grundlage dieser Auswahlkriterien wurden bisher Chordome, Chondrosarkome und adenoidcystische Carcinome im Kopf-, Nacken- und Beckenbereich mit  $^{12}\text{C}$ -Ionen an der GSI behandelt.

### 2.3 Positronen-Emissions-Tomographie bei der Schwerionentherapie

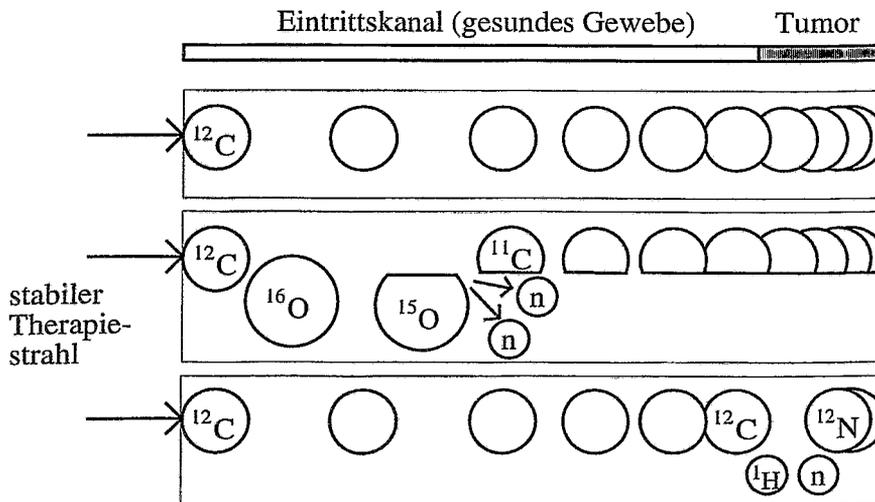
Als Nebenprodukt bei der Schwerionenbestrahlung bilden nukleare Fragmentierungsreaktionen zwischen den Ionen des stabilen Therapiestrahles und den Atomkernen des bestrahlten Gewebes instabile, positronemittierende Nuklide ( $\beta^+$ -Emitter) [Eng92], [Paw97a]. Eine der dabei stattfindenden Fragmentierungsreaktionen ist beispielsweise:



Ein stabiles  $^{12}\text{C}$ -Ion des Therapiestrahles mit einer kinetischen Energie im Bereich von 70 bis 500 MeV pro Nukleon (AMeV), was einer Gesamtenergie zwischen 840 MeV und 6 GeV pro Ion entspricht, trifft auf einen sich in Ruhe befindenden  $^{16}\text{O}$ -Atomkern des Körpergewebes. Außerdem führen direkte Reaktionsmechanismen zum Austausch von Nukleonen zwischen den an den Kernreaktionen beteiligten Partnern, zum Beispiel bei:



In Abbildung 4 sind diese beiden, für die Erzeugung von  $\beta^+$ -Emittern bei der Bestrahlung von organischer Materie mit hochenergetischen  $^{12}\text{C}$ -Ionen exemplarischen Kernreaktionen schematisch dargestellt.

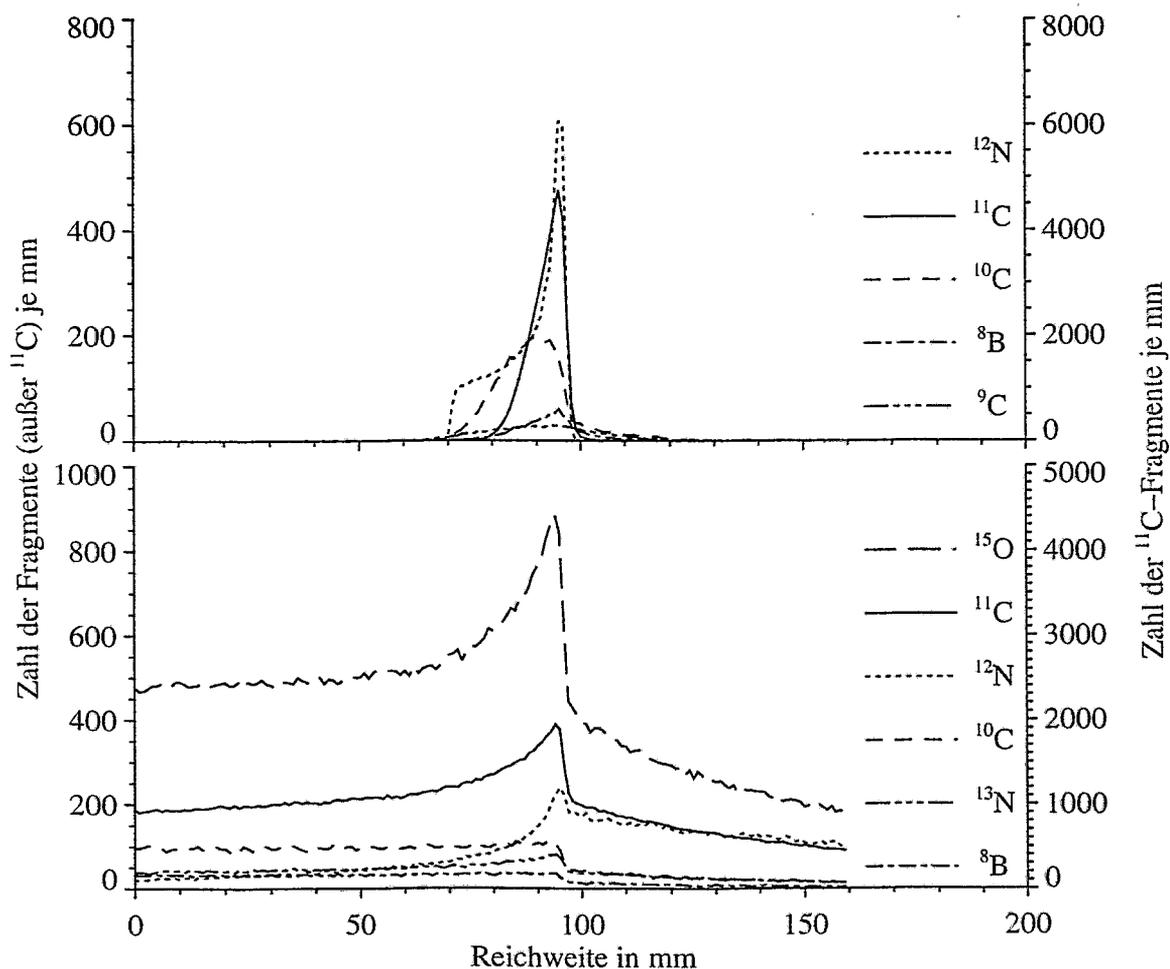


**Abbildung 4: Schema der Bremsung von Schwerionen in Materie.**

Oben gibt das  $^{12}\text{C}$ -Ion des Therapiestrahles seine Energie durch COULOMBwechselwirkung ab, ohne daß es zu Fragmentierungsreaktionen kommt. In der Mitte findet sowohl eine Fragmentierung des Projektils als auch des Targets, hier am Beispiel eines Sauerstoffkernes, statt. Unten tauscht das  $^{12}\text{C}$ -Projektil ein Neutron gegen ein Proton aus. In allen gezeigten Fällen ist die Reichweite des Therapiestrahles nahezu gleich.

Die Reaktionsquerschnitte der auftretenden nuklearen Wechselwirkungen sind energieabhängig. Beginnend bei der Fragmentierungsschwelle zwischen 10 und 20 AMeV steigen sie zunächst stark an, um nach einem Maximum wieder abzufallen. Ab einer Projektilenergie von etwa 100 AMeV sind die Kern-Kern-Wirkungsquerschnitte nahezu energieunabhängig [Sih93], [Tsa93]. Dieser charakteristische Verlauf spiegelt sich in der Tiefenverteilung der  $\beta^+$ -aktiven Targetfragmente wider (Abbildung 5 unten).

Aus dem Primärstrahl einer Ionensorte entsteht auf diese Weise mit wachsender Eindringtiefe ein immer komplexeres Gemisch von Teilchen aus leichten Fragmenten. Das sind Ionen, Protonen und Neutronen, deren mittlere Kernladungszahl kleiner als die der Ionen des Therapiestrahles ist. Diese leichten Teilchen bewirken eine Energiedeposition auch hinter dem durch die Primärionen erzeugten Dosismaximum (Abbildung 2).



**Abbildung 5: Tiefenverteilung  $\beta^+$ -aktiver Fragmente.**

Die Daten wurden aus einer Simulationsrechnung nach [Has96] gewonnen. Dargestellt ist die eindimensionale Verteilung der  $\beta^+$ -aktiven Fragmente, die bei der Bestrahlung von 16 cm tiefem  $C_5H_8O_2$  mit einer Million  $^{12}C$ -Ionen der Energie 234 AMeV erzeugt werden. Das obere Diagramm zeigt die Projektilfragment-, das untere die Targetfragmentverteilungen. Da die Zahl der  $^{11}C$ -Fragmente weitaus größer als die der anderen Fragmente ist, sind sie anders skaliert in das Diagramm eingetragen (rechte Ordinatenachse).

In Abbildung 5 sind die berechneten eindimensionalen Tiefenverteilungen von Projektilfragmenten (oben) und Targetfragmenten (unten) dargestellt, die bei der monoenergetischen Be-

strahlung von homogenem Polymethylmethacrylat (PMMA), das wegen seiner stöchiometrischen Zusammensetzung (Summenformel:  $C_5H_8O_2$ ) als Stellvertreter für Körpergewebe fungiert, mit  $^{12}C$ -Ionen entstehen. Während die Projektilfragmente alle in einem räumlichen Bereich in der Nähe des BRAGG-Maximums stoppen, verteilen sich die Targetfragmente über den gesamten Kanal mit einem leicht ansteigenden Plateau im Eingangsbereich, einer Erhöhung mit anschließendem deutlichen Abfall bei der Reichweite der Primärionen und einem allmählichen Abklingen im hinterwärtigen Abschnitt.

Eine weitere Konsequenz aus der Fragmentierung ist die Autoaktivierung. So verlieren in der gezeigten Beispielreaktion (1) beide Kerne bei der Kollision jeweils ein Neutron, so daß sie anschließend einen Überschuß an Protonen besitzen und nicht mehr stabil, sondern radioaktiv sind. Im Kern kommt es daraufhin zur Umwandlung eines Protons  $p$  in ein Neutron  $n$  unter Aussendung eines Positrons  $e^+$  und eines elektronischen Neutrinos  $\nu_e$ :



In den Beispielfällen von  $^{11}C$ ,  $^{15}O$  und  $^{12}N$  finden folgende Kernumwandlungen in stabile Nuklide statt:



Das praktisch masselose, elektrisch neutrale Neutrino entweicht ungehindert ohne weitere Wechselwirkung. Die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Energie der emittierten Positronen hat ihr Maximum bei etwa einem Drittel der für den jeweiligen  $\beta^+$ -Emitter spezifischen Maximalenergie ( $\beta$ -Endpunktsenergie)  $E_{\beta, \max}$ . Tabelle 1 gibt die Halbwertszeiten und die  $\beta$ -Endpunktsenergie für die bei der Bestrahlung von PMMA mit  $^{12}C$  generierten  $\beta^+$ -Emitter zusammen mit der Häufigkeit ihres Auftretens in den Tiefenprofilen von Abbildung 5 an.

$\beta^+$ -Emitter	Halbwertszeit	$\beta$ -Endpunktsenergie in MeV	Häufigkeit als Projektilfragment	Häufigkeit als Targetfragment	Gesamthäufigkeit
$^{11}C$	20,38 min	1,0	39056	154667	193723
$^{15}O$	2,03 min	1,7	-	69856	69856
$^{12}N$	11,0 ms	16,4	5461	14276	19737
$^{10}C$	19,3 s	1,9	3560	10998	14558
$^{13}N$	9,96 min	1,2	-	6267	6267
$^8B$	770 ms	14,1	792	3607	4399
$^{14}O$	70,59 s	1,8 ; 4,1	-	2173	2173
$^9C$	126,5 ms	3,5	857	954	1811
$^{13}O$	8,9 ms	16,7	-	53	53
Summe			49726	262851	312577

**Tabelle 1: Übersicht der  $\beta^+$ -aktiven Fragmente.**

Für die in Abbildung 5 beim Beschuß von PMMA mit einer Million  $^{12}C$ -Ionen (234 AMeV) errechneten Tiefenverteilungen der  $\beta^+$ -Emitter sind die absoluten Häufigkeiten angegeben. Die Halbwertszeiten und  $\beta$ -Endpunktsenergien stammen aus [See81]. Wegen des geringen Auftretens von  $^{14}O$ ,  $^9C$  und  $^{13}O$  wurden diese  $\beta^+$ -Emitter bei der Darstellung der Tiefenverteilung der Targetfragmente in Abbildung 5 weggelassen.

Das positiv geladene Positron tritt durch eine Reihe von Einzelstößen mit den Elektronen der umgebenden Materie in Wechselwirkung. Dabei ändert das Positron immer wieder seine

Flugrichtung, so daß der Abstand zwischen dem Entstehungsort und dem Punkt, wo das Positron zur Ruhe gelangt, wesentlich kürzer ist als die von ihm dabei zurückgelegte Strecke. Am Ort der Positronenannihilation zerstrahlt das Positron mit einem Elektron zu zwei oder drei Photonen, wobei das Verhältnis der Wirkungsquerschnitte

$$\frac{\sigma_{2\gamma}}{\sigma_{3\gamma}} = 372 \quad (7)$$

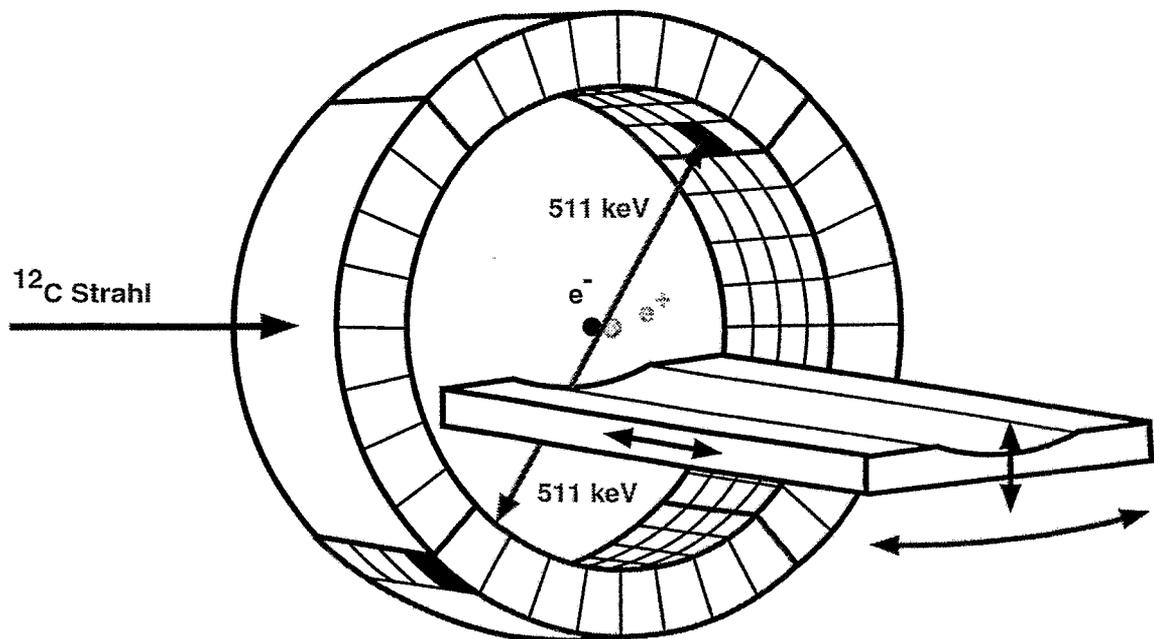
beträgt [Mus88]. Beim wesentlich häufiger auftretenden Zweiphotonenzerfall



laufen die beiden Photonen unter einem Winkel von nahezu  $180^\circ$  auseinander. Das dabei entstehende  $\gamma$ -Quanten-Paar erhält eine Energie äquivalent zur Ruhemasse des zerstrahlten Elektronen-Positronen-Paares:

$$E_\gamma = (m_{e^+} + m_{e^-}) \cdot c^2 = 2 \cdot 9,110 \cdot 10^{-31} \text{ kg} \cdot \left( 2,998 \cdot 10^8 \frac{\text{m}}{\text{s}} \right)^2 = 1,638 \cdot 10^{-13} \text{ J} = 1,022 \text{ MeV} \quad (9)$$

Wegen der Energie- und Impulserhaltung besitzt jedes der beiden beim Zweiphotonenzerfall erzeugten Photonon, die mit einem Paar von  $\gamma$ -Strahlungsdetektoren in zeitlicher Koinzidenz nachgewiesen werden können, eine Energie von 511 keV. Der Ort der Annihilation ist dadurch auf eine Position auf der Verbindungslinie zwischen diesen beiden Detektoren festgelegt. Abbildung 6 stellt eine Meßanordnung vor, wie sie typisch für den Einsatz in der Nuklearmedizin ist [Mor95, S. 492ff.].

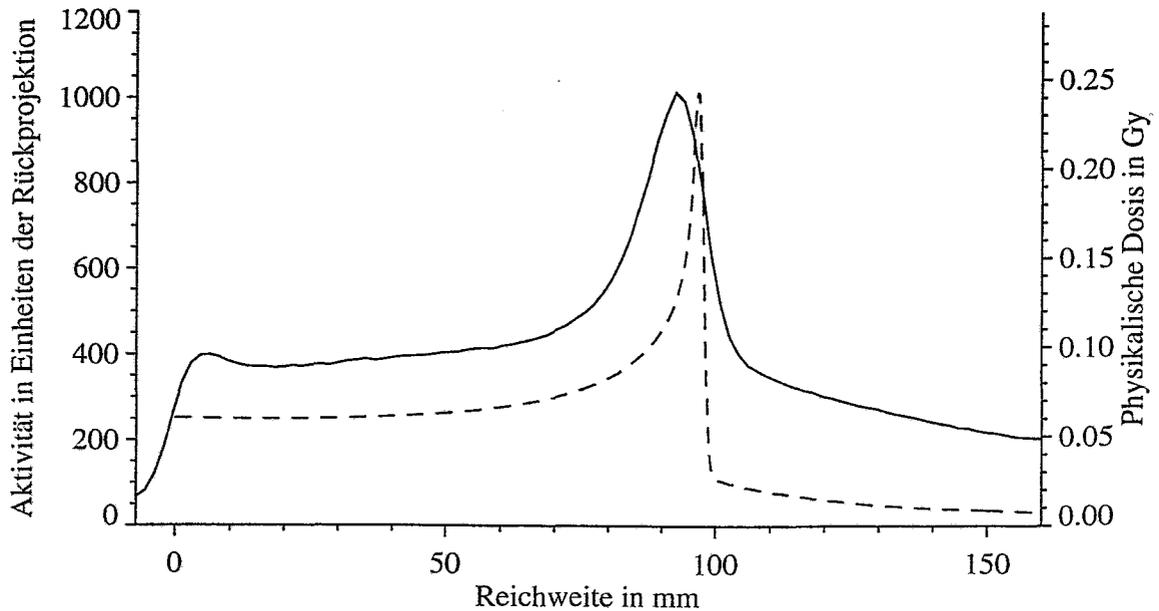


**Abbildung 6: Schema einer Positronenkamera.**

Vom Ort der Annihilation ausgehend, trifft jedes der beiden 511 keV - Photonen auf einen Detektorblock. Um alle sich in einer transaxialen Ebene befindenden Koinzidenzlinien erfassen zu können, werden in der Nuklearmedizin zumeist ringförmige Anordnungen eingesetzt. So verfügt z.B. der gezeigte Scanner über vier Ringe aus Blockdetektoren. Die Verwendung eines solchen Scanners ist bei der Schwerionentherapie nicht möglich, da der Detektorring mit der Strahlführung kollidieren und die Beweglichkeit der Patientenliege zu stark einschränken würde. Im Bild nicht dargestellt sind die Ausleseelektronik der Detektoren, der Koinzidenzprozessor und das Datenerfassungssystem.

Mittels tomographischer Bildrekonstruktionsverfahren kann aus den gemessenen Projektionen wieder die ursprüngliche Aktivitätsverteilung errechnet werden [Fre98].

In Abbildung 7 ist das einfache eindimensionale Profil der  $\beta^+$ -Aktivität, wie man es nach der Rückprojektion erhält, zusammen mit der BRAGG-Kurve eingezeichnet. In diesem Bild wird deutlich, daß die Verteilung der Annihilationsereignisse von der Dosisverteilung abweicht. Daraus wird klar, daß die Dosislokalisierung bei der Schwerionentherapie mittels PET nicht direkt, sondern nur indirekt über den Vergleich zwischen der zu erwartenden mit der gemessenen  $\beta^+$ -Emitterverteilung möglich ist.



**Abbildung 7: Tiefenprofile**

von  $\beta^+$ -Aktivität (durchgezogene Linie) und physikalischer Dosis. Ausgehend von der Bestrahlungssituation, die der Berechnung der Fragmenttiefenverteilung von Abbildung 5 zu Grunde liegt, sind die Dosis-Tiefenverteilung bei einem Strahldurchmesser von 7 mm (FWHM) und das in den Bildraum rückprojizierte  $\beta^+$ -Aktivitäts-Tiefenprofil ausgerechnet worden.

### 3 Statistische Bildrekonstruktion in der Emissions-Tomographie

Bei der tomographischen Rekonstruktion ist aus einem Satz gemessener Projektionen die ursprüngliche Quellverteilung zu errechnen. Insbesondere bei Messungen mit geringen Ereigniszahlen, wie sie für die PET bei der Schwerionentherapie typisch sind, kommt es wesentlich darauf an, daß das der Bildrekonstruktion zugrunde liegende Modell des Abbildungsprozesses den statistischen Charakter der Kernumwandlungen und des Meßvorganges berücksichtigt, um zu einer guten Schätzung der Objektverteilung zu gelangen. In diesem Kapitel soll ein solches stochastisches Abbildungsmodell entwickelt werden, und daran anschließend sollen Ansätze zur Lösung des Rekonstruktionsproblems vorgestellt werden [Fes98].

#### 3.1 Die Objektverteilung

In der Emissions-Tomographie ist die räumliche Verteilung von Radionukliden im Körper des Patienten zu ermitteln. Doch was ist darunter – vom statistischen Standpunkt aus betrachtet – zu verstehen?

Man geht davon aus, daß zum Zeitpunkt  $t = 0$  eine „große Zahl“ von  $N$  zerfallsbereiten Kernen vorliegt. Unter einem „großen“  $N$  ist im Sinne der Statistik zu verstehen, daß eine Binomialverteilung mit einer Einzelwahrscheinlichkeit  $p$  und einer Versuchsanzahl  $N$  durch eine POISSONverteilung mit dem Parameter  $p \cdot N$  approximiert werden darf. Jedoch ist die Zahl  $N$  von radioaktiven Kernen winzig im Vergleich zur Gesamtzahl der Atome des Körpers.

Die Vektorfunktion  $\underline{X}_k(t) \in \mathbb{R}^3$  ( $k = 1, 2, \dots, N$ ) beschreibt die räumliche Position des  $k$ . Kernes in Abhängigkeit von der Meßzeit  $t$ . Diese Positionen werden unter anderem durch die anfängliche Quellverteilung, den Blutfluß und nicht voraussagbare Erscheinungen, wie der BROWNSchen Bewegung, bestimmt.

Ein ideales bildgebendes Verfahren wäre in der Lage, den exakten Verlauf der Positionen aller zu beobachtenden Teilchen  $\underline{X}_1(t), \underline{X}_2(t), \dots, \underline{X}_N(t)$  zu liefern. Wiederholungen ein und desselben Versuches würden sich unterscheidende Teilchenspurbilder liefern, da jede Einzelmessung eine Realisierung dieser  $N$  zufälligen Prozesse ermitteln würde.

Die räumlichen Positionen  $\underline{X}_k(t)$  der einzelnen Kerne sind für jedes  $t \geq 0$  voneinander unabhängige Zufallsvariable. Diese Annahme ist zutreffend, solange es sich nur um kleinste Mengen an radioaktiv markierten Molekülen handelt, so daß eine wechselseitige Beeinflussung ausgeschlossen werden kann. Nur beim Einsatz größerer Mengen und sehr spezifisch wirkender Verbindungen ist die gegenseitige Unabhängigkeit der Positionen der einzelnen Kerne nicht mehr gewährleistet. Bei Neurorezeptorstudien beispielsweise besetzen die Moleküle, die zuerst das Hirn erreichen, die verfügbaren Rezeptoren, so daß die ihnen nachfolgenden nur noch über geringere Bindungschancen verfügen.

Unter dieser Bedingung der gegenseitigen Unabhängigkeit der Aufenthaltswahrscheinlichkeiten ist die Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion  $f_{\underline{X}(t)}(\underline{x})$  die zu bestimmende Objektverteilung. Da reale Meßinstrumente immer nur über eine endliche zeitliche Auflösung verfügen,

ist es niemals möglich,  $f_{\underline{X}(t)}(\underline{x})$  zu bestimmen, sondern bestenfalls  $\int_{t_1}^{t_2} f_{\underline{X}(t)}(\underline{x}) dt$ , wobei

$[t_1, t_2]$  ein Meßintervall ist.

### 3.2 Der Zerfall der Radionuklide

Ein radioaktiver Kern kann nur zu einem einzigen Zeitpunkt beobachtet werden, wenn er zerfällt und dabei Strahlung aussendet, die detektiert wird.

Die Zerfallszeit des des  $k$ . Kernes ist eine Zufallsvariable  $T_k$ . Ausgehend von der Beobachtung, daß der radioaktive Zerfall eines Kernes spontan erfolgt, es also keine stimulierten Emissionen gibt, sind die  $T_k$  der einzelnen Kerne statistisch voneinander unabhängig.

Die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Kernumwandlung ist unabhängig vom Alter des Kernes:

$$P(T_k \leq t \mid T_k \geq t_0) = P(T_k \leq t - t_0) \quad \text{für } t \geq t_0 \quad (10)$$

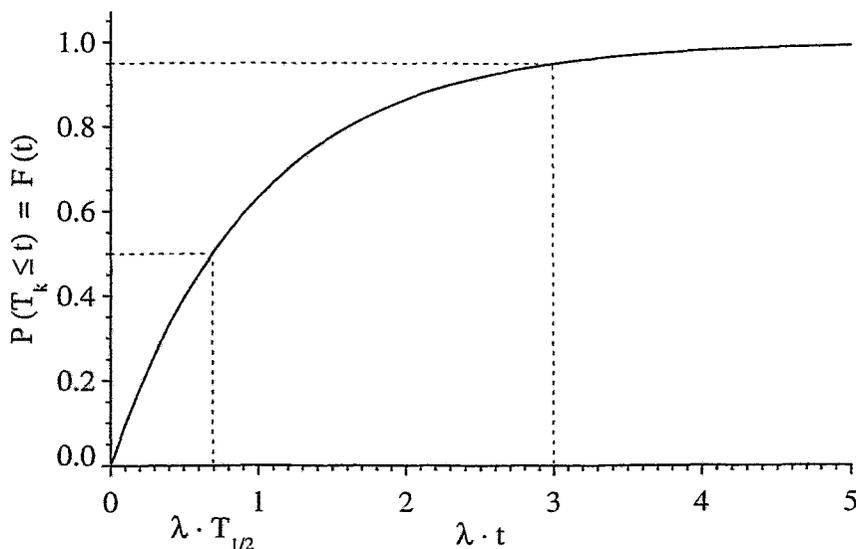
Beim Spontanzerfall handelt es sich um einen Prozeß ohne Gedächtnis oder MARKOW-Prozeß [Wun92].

$T_k$  ist exponentialverteilt mit dem Parameter  $\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$ . Hierbei ist  $T_{1/2}$  die Halbwertszeit des

betrachteten radioaktiven Zerfalls, die zum Beispiel einer Nuklidkarte [See81] entnommen werden kann. Die Verteilungsfunktion der Exponentialverteilung ist:

$$P(T_k \leq t) = F_{T_k}(t) = F(t) = 1 - e^{-\lambda \cdot t} \quad (11)$$

Abbildung 8 zeigt den Verlauf der Verteilungsfunktion.



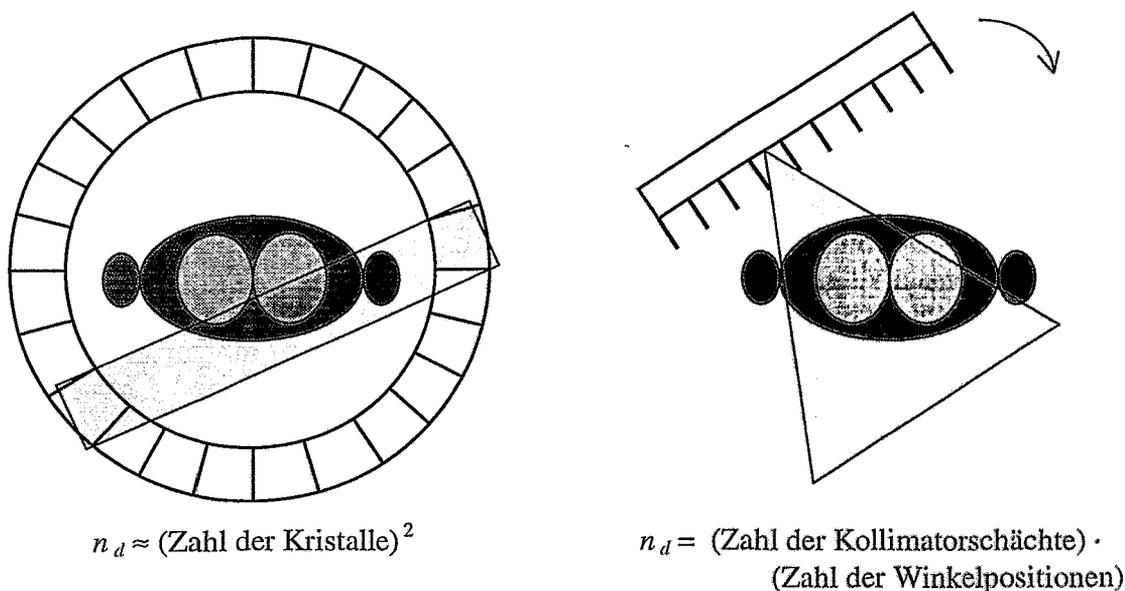
**Abbildung 8: Verteilungsfunktion der Zerfallszeit.**

Die Wahrscheinlichkeit dafür, daß der Spontanzerfall eines Kernes innerhalb der Halbwertszeit erfolgt, beträgt 50 %. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % findet ein Kernzerfall innerhalb einer Meßzeit von  $3 / \lambda$  statt.

### 3.3 Das Abbildungssystem

Ein Abbildungssystem in der Emissionstomographie besteht aus  $n_d$  Detektoreinheiten (Abbildung 9). Jeder Kernzerfall kann in höchstens einer Detektoreinheit nachgewiesen werden, das Splitten von Photonen soll ausgeschlossen sein. Mit  $S_k \in \{0, 1, 2, \dots, n_d\}$  wird der Index der Detektoreinheit bezeichnet, die den Zerfall des  $k$ . Kernes registriert. Wird der Zerfall von keiner Detektoreinheit erfaßt, so ist  $S_k = 0$ .

Die  $S_k$  sind voneinander statistisch unabhängig. Für  $k \neq j$  ist jedes  $S_k$  statistisch unabhängig von  $T_j$ . Diese beiden Bedingungen sind bei moderaten Zählraten erfüllt, da dort die durch das Aufstocken von Impulsen (Pile-up) und durch die Totzeit der Zählapparatur auftretenden, nicht korrigierbaren Verluste vernachlässigt werden dürfen [Mei75, S. 156ff.]. Emissionsmessungen, die durch Totzeiteffekte beeinflusst sind, genügen nicht mehr der POISSON-Verteilung. Für deren Beschreibung sind kompliziertere Modelle erforderlich [Eng98].



**Abbildung 9: Detektorsysteme der Emissions-Tomographie.**

Links ist eine ringförmige Positronenkamera für PET, rechts eine schwenkbare ANGER-Kamera für SPECT schematisch dargestellt. Grau gerastert ist der Akzeptanzbereich einer ausgewählten Detektoreinheit.

Die Wahrscheinlichkeit dafür, daß ein Zerfall am Ort  $\underline{x}$  von der  $i$ . Detektoreinheit registriert wird, wird mit  $s_i(\underline{x})$  bezeichnet. Mit diesem Detektoreinheit-Empfindlichkeitsmuster  $s_i(\underline{x})$  können folgende Effekte erfaßt werden:

- Geometrie des Detektorsystems (Akzeptanzbereich der Detektoreinheiten, Kollimationseigenschaften)
- objektspezifische Vorgänge (Schwächung und Streuung der Strahlung im Objekt),
- intrinsische Detektoreigenschaften (Effektivität, Wechselwirkung der Strahlung mit dem Detektormaterial).

Die Wahrscheinlichkeit dafür, daß ein Zerfall bei  $\underline{x}$  überhaupt von der Kamera detektiert wird, ist:

$$s(\underline{x}) = \sum_{i=1}^{n_d} s_i(\underline{x}) = 1 - s_0(\underline{x}) \leq 1 \quad (12)$$

Mit  $s_0(\underline{x})$  wird die Wahrscheinlichkeit dafür wiedergegeben, daß ein bei  $\underline{x}$  stattfindender Zerfall von keiner Detektoreinheit registriert wird.

### 3.4 Die Emissionsmessung und die Rekonstruktionsaufgabe

Mit  $\lambda(\underline{x})$  wird die Emissionsdichte bezeichnet, das ist die Zahl der in einem Volumenelement während der Meßdauer  $t_1 \leq t \leq t_2$  stattfindenden Zerfälle.  $Y_i$  ist die Zahl der Ereignisse, die in der  $i$ . Detektoreinheit ( $i = 1, 2, \dots, n_d$ ) während der Dauer der Messung registriert werden ( $0 \leq Y_i \leq N$ ).

Unter Zugrundelegung der bislang formulierten Eigenschaften sind die  $Y_i$  voneinander statistisch unabhängige, POISSONverteilte Zufallsvariable:

$$Y_i \propto \text{Poisson} \left\{ \int s_i(\underline{x}) \cdot \lambda(\underline{x}) d\underline{x} \right\} \quad (i = 1, 2, \dots, n_d) \quad (13)$$

Die Schreibweise  $Y_i \propto \text{Poisson} \{ \xi_i \}$  soll verdeutlichen, daß  $Y_i$  eine Realisierung einer POISSONverteilten Zufallsvariable mit dem Parameter  $\xi_i$  ist.

Die tatsächlich gemessenen Zerfälle umfassen sowohl Nutzsignal als auch Untergrund. Diese Untergrundereignisse sind verschiedenen Ursprungs:

1. Untergrundzerfälle rühren her aus der Kernstrahlung von Quellen, die vom zu untersuchenden Meßobjekt verschieden sind oder die in keinem räumlichen Zusammenhang mit dem zu untersuchenden Meßobjekt stehen. Dazu werden gezählt:

- die Raumaktivität,
- die einfallende kosmische Strahlung,
- Transmissionsquellen (bei gleichzeitiger Emissions- und Transmissionsmessung),
- ungenügend abgeschirmte Quellen-Depots.

Diese Quellen bilden den „externen“ Untergrund.

2. Davon verschieden ist der „interne“ Untergrund, der durch die Meßapparatur selbst erzeugt wird:

- die zufälligen Koinzidenzen bei PET, den durch ein möglichst schmales Koinzidenzzeitfenster begegnet werden sollte,
- die durch das Rauschen des Detektors und der Meßelektronik hervorgebrachten Ereignisse.

Unter der Annahme, daß diese Untergrund-Ereignisse gleichfalls voneinander statistisch unabhängige, POISSONverteilte Zufallsvariable sind, nimmt obige Gleichung folgende Form an:

$$Y_i \propto \text{Poisson} \left\{ \int s_i(\underline{x}) \cdot \lambda(\underline{x}) d\underline{x} + r_i \right\} \quad (i = 1, 2, \dots, n_d) \quad (14)$$

Dabei bezeichnet  $r_i$  die Zahl der registrierten Untergrund-Ereignisse, die von der  $i$ . Detektoreinheit erfaßt werden.

Grundsätzlich beschreibt das Empfindlichkeitsmuster  $s_i(\underline{x})$  einer Detektoreinheit sowohl den Nachweis direkter (ungestreuter) als auch gestreuter (somit indirekter) Photonen:

$$s_i(\underline{x}) = s_i^{\text{direkt}}(\underline{x}) + s_i^{\text{gestreut}}(\underline{x}) \quad (i = 1, 2, \dots, n_d) \quad (15)$$

Aus Gründen der Einfachheit wird jedoch oft nur die direkte Komponente  $s_i^{\text{direkt}}(\underline{x})$  in das Integralmodell aufgenommen:

$$Y_i \propto \text{Poisson} \left\{ \int s_i^{\text{direkt}}(\underline{x}) \cdot \lambda(\underline{x}) d\underline{x} + r_i \right\} \quad (i = 1, 2, \dots, n_d) \quad (16)$$

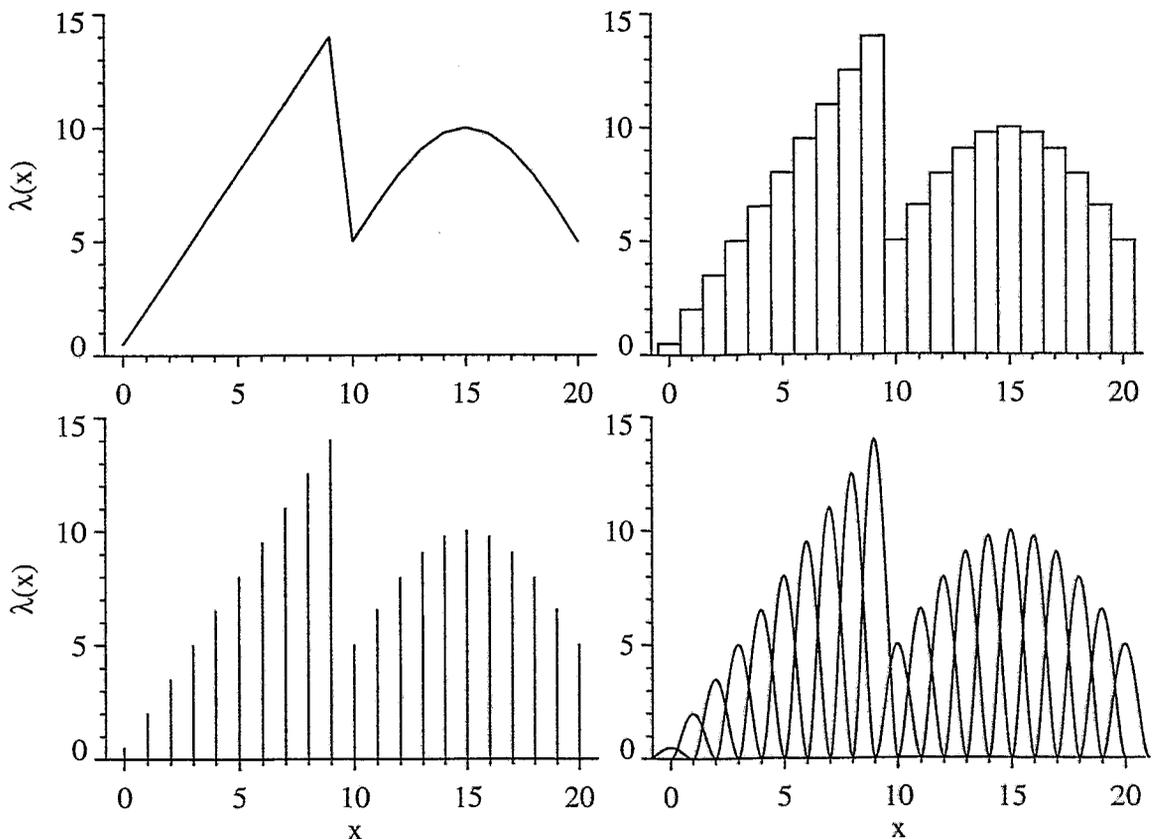
Dann müssen die verbleibenden gestreuten Zählereignisse  $\int s_i^{\text{gestreut}}(\underline{x}) \cdot \lambda(\underline{x}) d\underline{x}$  bei den Untergrund-Ereignissen  $r_i$  miterfaßt und separat mitmodelliert werden.

Bei den Ausdrücken nach Gleichung (14) steht auf der linken Seite ein Wert aus der diskreten Folge  $Y_i$  der Projektionswerte ( $i = 1, 2, \dots, n_d$ ), der als Ergebnis der Messung vorliegt. Die auf der rechten Seite auftretende kontinuierliche Emissionsdichteverteilung  $\lambda(\underline{x})$  ist für alle  $\underline{x} \in \mathbb{R}^3$  gesucht.

Mittels eines Satzes von Basisfunktionen  $b_j(\underline{x})$  ( $j = 1, 2, \dots, n_p$ ) läßt sich  $\lambda(\underline{x})$  in einer Reihendarstellung entwickeln:

$$\lambda(\underline{x}) = \sum_{j=1}^{n_p} \lambda_j \cdot b_j(\underline{x}) \quad (17)$$

Hierbei ist  $n_p$  die Zahl der Bildelemente (Picture elements), in die der Bildraum zerlegt wird. Die Wahl geeigneter Basisfunktionen sollte so erfolgen, daß  $\lambda(\underline{x})$  mit einer moderaten Anzahl  $n_p$  gut approximiert werden kann. In Abbildung 10 werden drei Beispiele für die Parametrisierung einer kontinuierlichen Objektverteilung durch verschiedene Arten von Basisfunktionen gezeigt.



**Abbildung 10: Basisfunktionen.**

Dieses einfache eindimensionale Beispiel zeigt die Approximation einer kontinuierlichen Objektverteilung (dargestellt links oben) durch Reihenentwicklungen mit verschiedenen Basisfunktionen. Rechts oben erfolgt die Approximation durch abschnittsweise konstante Werte (Rechteckfunktionen). Das ist die Standardmethode für die Bildrepräsentation mit Hilfe von Pixeln oder Voxeln. Beim links unten gezeigten Bild wurde als Basisfunktion die  $\delta$ -Distribution gewählt, das Bild wird dadurch zu einer Ansammlung punktförmiger Elemente, manchmal auch als Nagelbrett- oder Punktgitter-Darstellung bezeichnet. Rechts unten ist ein Beispiel für sich gegenseitig überlappende Bildelemente zu finden, als Basisfunktion dient eine KAISER-BESSEL-Fensterfunktion [Lew90].

Mit der Reihenentwicklung (17) wird es möglich, das Integral in Gleichung (14) durch eine Summation zu ersetzen:

$$\begin{aligned} \int s_i(\underline{x}) \cdot \lambda(\underline{x}) \, d\underline{x} &= \int s_i(\underline{x}) \cdot \left[ \sum_{j=1}^{n_p} \lambda_j \cdot b_j(\underline{x}) \right] \, d\underline{x} \\ &= \sum_{j=1}^{n_p} \left[ \int s_i(\underline{x}) \cdot b_j(\underline{x}) \, d\underline{x} \right] \cdot \lambda_j \\ &= \sum_{j=1}^{n_p} a_{ij} \cdot \lambda_j \end{aligned} \quad (18)$$

$$\text{mit: } a_{ij} = \int s_i(\underline{x}) \cdot b_j(\underline{x}) \, d\underline{x} \quad (19)$$

Bei der Wahl nichtüberlappender Basisfunktionen  $b_j(\underline{x})$  wird eine maximale Zahl der  $a_{ij}$  null.

Damit erhält man die Gleichung (14) in diskretisierter Form:

$$Y_i \sim \text{Poisson} \left\{ \sum_{j=1}^{n_p} a_{ij} \cdot \lambda_j + r_i \right\} \quad (i = 1, 2, \dots, n_d) \quad (20)$$

Die Matrix  $A = (a_{ij})$  beschreibt die Abbildungseigenschaften des Systems.

Der zu schätzende Vektor der Emissionsdichtekoeffizienten ist  $\underline{\lambda} = (\lambda_1 \lambda_2 \dots \lambda_{n_p})^T$ .

$\underline{Y} = (Y_1 Y_2 \dots Y_{n_d})^T$  ist der Vektor mit der Zahl der von jeder Detektoreinheit gemessenen Ereignisse.

Die Beiträge des Untergrundes zu den Ereignissen, die von jeder Detektoreinheit gemessen werden, wird im Vektor  $\underline{r} = (r_1 r_2 \dots r_{n_d})^T$  abgespeichert.

Mit diesen Vektoren und der Systemmatrix  $A$  läßt sich das diskretisierte Rekonstruktionsproblem der Emissionstomographie in Matrixschreibweise formulieren:

$$\underline{Y} \sim \text{Poisson} \{ A \cdot \underline{\lambda} + \underline{r} \} \quad (21)$$

### 3.5 Lösungsansätze für die Rekonstruktionsaufgabe

Welche Möglichkeiten gibt es, den Bildwertvektor  $\underline{\lambda}$  aus (21) mathematisch zu bestimmen?

Der triviale Weg,  $\underline{\lambda}$  zu ermitteln, besteht im Ignorieren der Tatsache, daß  $\underline{Y}$  die Realisierung eines POISSONprozesses ist. Man nimmt einfach an, daß

$$\underline{Y} - \underline{r} = A \cdot \underline{\lambda} \quad (22)$$

gelte, und versucht, eine algebraische Lösung für  $\underline{\lambda}$  zu finden. Dieser Klasse von Bildrekonstruktionsverfahren, die von deterministischen Meßdaten ausgehen, gehören zum Beispiel die gefilterte Rückprojektion oder die algebraische Rekonstruktionstechnik ART an [Fre98].

Im Gegensatz zu den algebraischen Methoden versuchen die statistische Methoden, die Lösung von (21) durch das Minimieren einer Zielfunktion  $\Phi(\underline{\lambda})$  zu bestimmen:

$$\hat{\underline{\lambda}} = \arg \left\{ \min \Phi(\underline{\lambda}) \mid \underline{\lambda} \geq 0 \right\} \quad (23)$$

Als Nebenbedingung gilt die Nichtnegativität von  $\underline{\lambda}$ . Die Zielfunktion  $\Phi(\underline{\lambda})$  setzt sich aus zwei Komponenten zusammen:

$$\Phi(\underline{\lambda}) = \text{Gütefunktion}(\underline{Y}, A \cdot \underline{\lambda} + \underline{r}) + \text{Straffunktion}(\underline{\lambda}) \quad (24)$$

Die Gütefunktion bewertet die Übereinstimmung zwischen  $\underline{Y}$  und  $A \cdot \underline{\lambda} + \underline{r}$ . Je besser die Übereinstimmung ist, desto kleinere Werte nimmt die Gütefunktion an.

Die Straffunktion kann dazu verwendet werden, stark verrauschte Werte für  $\underline{\lambda}$  zu bestrafen. Bestünde die Zielfunktion  $\Phi(\underline{\lambda})$  nur aus der Gütefunktion, so würde man Lösungen  $\hat{\underline{\lambda}}$  erhalten, die sich zu stark an den Meßwerten orientieren, was zu stark verrauschten Bildern mit vielen Ausreißern führt. Aufgabe der Straffunktion ist es, das Bildrauschen zu reduzieren und die Bilddaten zu regularisieren.

Mit der Auswahl einer Gütefunktion fällt die Entscheidung über ein spezielles statistisches Modell. In den folgenden Absätzen werden kurz die am weitesten verbreiteten Ansätze vorgestellt.

- Bei der Methode der kleinsten Quadrate (MKQ) ist die Summe der Quadrate der Abweichungen zwischen den gemessenen Projektionen und den aus den Bildwerten zu erwartenden Projektionen zu minimieren:

$$|\underline{Y} - \underline{r} - A \cdot \underline{\lambda}|^2 \rightarrow \text{Minimum!} \quad (25)$$

Als Ergebnis der MKQ-Schätzung gewinnt man den Bildwertvektor

$$\hat{\underline{\lambda}} = (A^T \cdot A)^{-1} \cdot A^T \cdot (\underline{Y} - \underline{r}) \quad (26)$$

nach [Phi87, S. 348], wo auch die wichtigsten Eigenschaften dieser Schätzung zusammengestellt sind. Strenggenommen ist die Standard-MKQ nicht zu den eigentlichen statistischen Bildrekonstruktionsverfahren zu zählen, da sie – wie die bereits eingangs genannten algebraischen Verfahren – nur die Lösung des linearen Gleichungssystems mit der minimalen Distanz des vorwärtsprojizierten Lösungsvektors  $A \cdot \hat{\underline{\lambda}}$  vom Meßvektor  $\underline{Y} - \underline{r}$  liefert, ohne die speziellen Eigenschaften der Störung modellieren zu können.

- Dies wird erst mit der verallgemeinerten MKQ möglich. Hier erlaubt die Einführung der Gewichtungsmatrix  $W$  die Berücksichtigung korrelierter Störungen. Minimiert wird:

$$(\underline{Y} - \underline{r} - A \cdot \underline{\lambda})^T \cdot W^{-1} \cdot (\underline{Y} - \underline{r} - A \cdot \underline{\lambda}) \rightarrow \text{Minimum!} \quad (27)$$

Wird für  $W$  die Kovarianzmatrix der Störung eingesetzt, so werden die Parametervarianzen minimal [Phi87, S. 349]. Der Schätzvektor ist dann:

$$\hat{\underline{\lambda}} = (A^T \cdot W^{-1} \cdot A)^{-1} \cdot A^T \cdot W^{-1} \cdot (\underline{Y} - \underline{r}) \quad (28)$$

Für die gewichtete MKQ gibt es eine Vielzahl von Implementierungen [Fes94a], [And95], [Com98a]. Ursprünglicher Vorteil der modifizierten MKQ-Verfahren gegenüber Algorithmen, die die POISSON-Statistik exakt modellieren, ist ihr geringerer Rechenaufwand. Für realistische Problemgrößen werden sie jedoch schnell unpraktikabel, weil  $(A^T \cdot A)^{-1}$  im Gegensatz zu  $A$  nicht mehr dünnbesetzt ist. Durch Anwendung der Singulärwertzerlegung (Singular Value Decomposition – SVD) wird versucht, dieses Rechenproblem zu reduzieren.

- Beim gewöhnlichen POISSONmodell wird der Untergrund entweder ganz ignoriert, oder die Meßwerte werden zuvor um die Untergrundereignisse korrigiert. Modellgleichung ist:

$$Y_i \propto \text{Poisson} \left\{ \sum_{j=1}^{n_n} a_{ij} \cdot \lambda_j \right\} \quad (i = 1, 2, \dots, n_d) \quad (29)$$

Zu maximieren ist die Wahrscheinlichkeit dafür, daß ein Meßwert  $Y_i$  durch eine POISSONverteilung mit dem Erwartungswert  $\bar{y}_i(\underline{\lambda}) = \sum_{j=1}^{n_n} a_{ij} \cdot \lambda_j$  realisiert wird. Mit

der Beziehung für die Einzelwahrscheinlichkeit einer POISSONverteilten Zufallsgröße [Bro89, S. 663] gilt hierfür folgende Wahrscheinlichkeit:

$$p_{Y_i}(\underline{\lambda}) = \frac{\bar{y}_i^{Y_i}}{Y_i!} \cdot e^{-\bar{y}_i} \quad (i = 1, 2, \dots, n_d) \quad (30)$$

Die Likelihood-Funktion ist das Produkt aus den Einzelwahrscheinlichkeiten aller Meßwerte:

$$L(\underline{\lambda}) = \prod_{i=1}^{n_d} p_{Y_i}(\underline{\lambda}) = \prod_{i=1}^{n_d} \frac{\bar{y}_i^{Y_i}}{Y_i!} \cdot e^{-\bar{y}_i} \quad (31)$$

Für die Maximum-Likelihood-Schätzung (ML-Schätzung) des Vektors  $\underline{\lambda}$  benutzt man den Logarithmus der Likelihood-Funktion  $L(\underline{\lambda})$  als Gütefunktion:

$$\ln L(\underline{\lambda}) = \sum_{i=1}^{n_d} [Y_i \cdot \ln \bar{y}_i - \ln(Y_i!) - \bar{y}_i] \rightarrow \text{Maximum!} \quad (32)$$

Für das iterative Lösen dieser Optimierungsaufgabe wird der Expectation-Maximization-Algorithmus (EM-Algorithmus) verwendet [She82], [Lan84], der allerdings nur sehr langsam gegen  $\hat{\underline{\lambda}}$  konvergiert. Zur Beschleunigung der Konvergenz der ML-Schätzung sind verschiedene Modifikationen und Alternativen zum klassischen EM-Algorithmus entwickelt worden, zum Beispiel der Space-Alternating Generalized Expectation-Maximization-Algorithmus (SAGE) [Fes94b], der Ordered Subsets Expectation-Maximization-Algorithmus (OSEM) [Hud94] oder der Row-Action-Algorithmus für die Maximum-Likelihood-Schätzung (RAMLA) [Bro96].

- Das gewöhnliche POISSONmodell hat die Schwäche, daß durch die Subtraktion der Untergrundereignisse in den Messungen die POISSONstatistik der Meßdaten verlorengeht, was zu einem Verlust der Erwartungstreue und einer Erhöhung der Varianz der Schätzergebnisse führt. Deshalb wird beim verschobenen POISSONmodell für Meßdaten, die gegen zufällige Koinzidenzen vorkorrigiert sind, eine gesonderte Betrachtung der verzögerten Koinzidenzen vorgenommen [Yav96]:

$$Y_i = Y_i^{\text{prompt}} - Y_i^{\text{verzögert}} \propto \text{Poisson} \left\{ \sum_{j=1}^{n_p} a_{ij} \cdot \lambda_j + 2 \cdot r_i \right\} - 2 \cdot r_i \quad (33)$$

Die weitere Vorgehensweise geschieht analog zu der beim gewöhnlichen POISSONmodell.

- Eine weitere Klasse von iterativen Bildrekonstruktionsalgorithmen stützt sich auf die Maximierung der a-posteriori-Wahrscheinlichkeit nach der BAYESSchen Formel [Mum96]. Ausgehend von einer a-priori-Wahrscheinlichkeit  $P(\underline{\lambda})$  des Bildraumvektors  $\underline{\lambda}$ , gilt unter Hinzunahme des Meßwertvektors  $\underline{Y}$ :

$$P(\underline{\lambda} | \underline{Y}) = \frac{P(\underline{\lambda}) \cdot P(\underline{Y} | \underline{\lambda})}{P(\underline{Y})} \quad (34)$$

Als Gütefunktion für die Bestimmung wird diese Beziehung logarithmiert:

$$\ln P(\underline{\lambda} | \underline{Y}) = \ln P(\underline{\lambda}) + \ln P(\underline{Y} | \underline{\lambda}) - \ln P(\underline{Y}) \quad (35)$$

Der Bildvektor wird geschätzt nach dem Gütekriterium:

$$\hat{\underline{\lambda}} = \arg \{ \max \ln P(\underline{\lambda} | \underline{Y}) \} \quad (36)$$

Darüber hinaus lassen sich aus anderen Bildaufnahmemodalitäten (MR, CT) gewonnene anatomische Informationen sehr gut als a-priori-Annahmen in die iterative PET-Bildrekonstruktion inkorporieren: [Com98b] zeigen das für eine gewichtete MKQ-Rekonstruktion, [Vol98] für das ML-EM-Verfahren.

Bei der Auswahl des geeignetsten statistischen Bildrekonstruktionsverfahrens sollte die Erfüllung folgender Bedingungen geprüft werden:

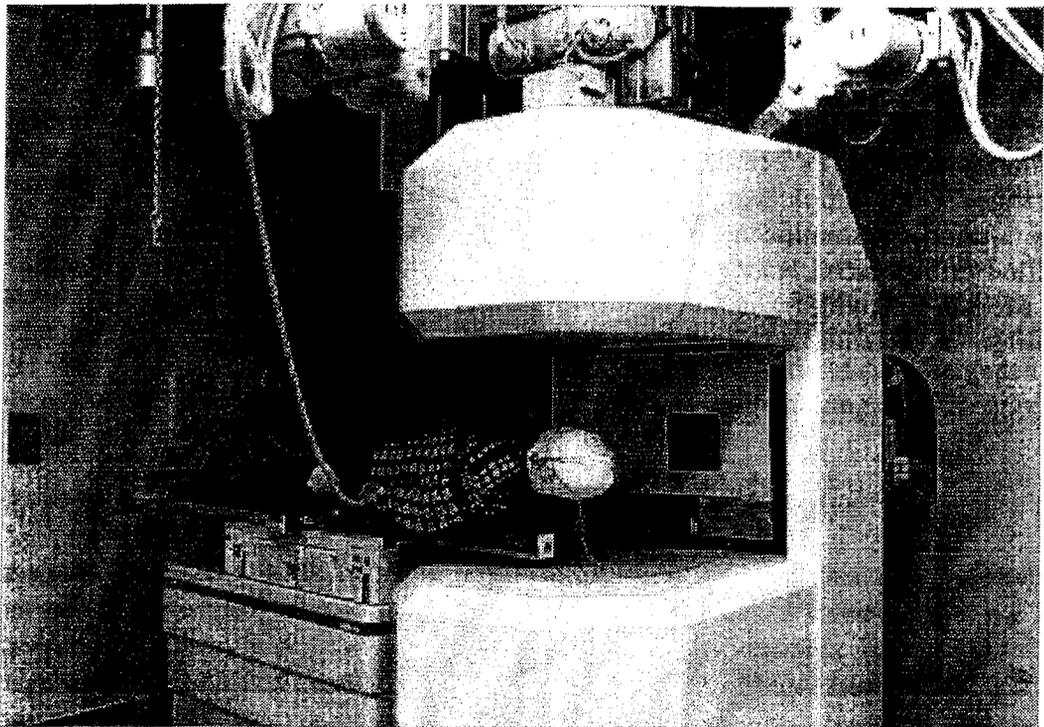
- Stabilität,
- schnelle Konvergenz (geringe Zahl von Iterationsschritten),
- globale Konvergenz (Unempfindlichkeit gegenüber der Wahl des Startwertes),
- Robustheit (Unempfindlichkeit gegenüber der begrenzten numerischen Genauigkeit der Rechenmaschinen),
- Anwenderfreundlichkeit (keine oder wenige Parameter, die vom Nutzer zu setzen sind),
- speicherplatzsparend,
- parallelisierbar.

Für die Rekonstruktion der mit BASTEI bei der Schwerionentherapie gemessenen Koinzidenzdaten wird das gewöhnliche ML-EM-Verfahren genutzt [Lau99]. Wegen der außerordentlich geringen Zahl gemessener Koinzidenzereignisse geschieht die Berechnung der benötigten Elemente  $a_{ij}$  der Systemmatrix während der Programmlaufzeit, um die Speicherkapazität zu sparen, die für das Abspeichern der vollständigen Systemmatrix  $A$  erforderlich wäre. Die Beiträge der Streuung  $s_i^{\text{gestreut}}$  zum Systemmodell werden nicht mitberücksichtigt. Von den im Listenmodus aufgezeichneten Koinzidenzen werden die zufälligen von den prompten abgezogen. Die Iteration beginnt immer mit einer homogenen Ausgangsverteilung, es werden keine a-priori-Informationen verwertet. Eine Regularisierung der Bilddaten mit einer Straffunktion erfolgt nicht, stattdessen werden die Bilddaten nach jedem Iterationsschritt durch eine Median-Filterung regularisiert. Nach Abschluß der iterativen Bildrekonstruktion werden die Bilder mit einem texturabhängigen, nichtlinearen Filter geglättet (Kapitel 7.3).

## 4 Die Positronenkamera

### 4.1 Aufbau der Kamera

Wie bereits im Kapitel 2.3 ausgeführt, ist für eine Vor-Ort-Beobachtung der bei der Therapie mit schweren geladenen Teilchen erzeugten  $\beta^+$ -Emitterverteilung eine konventionelle, ringförmige Anordnung der Detektormodule nicht geeignet. Stattdessen wurde in [Paw95] das Konzept einer Positronenkamera entwickelt, die so aus zwei gegenüberliegenden Kameraköpfen aufgebaut ist, daß sich die Strahlführung und die Patientenliege mit Patient zwischen diesen beiden Detektorköpfen befinden (Abbildung 11).



**Abbildung 11: Ansicht des medizinischen Bestrahlungsplatzes der GSI.**

Der Therapiestahl tritt aus dem rechteckigen Strahlaustrittsfenster aus. Der Kopf des auf der Liege ruhenden Patienten ist während der Behandlung in der Maske des stereotaktischen Positionierungssystems fixiert. Die Positronenkamera ist in ihre Meßposition gefahren worden, so daß sich ihre beiden Detektorköpfe über und unter dem Kopf des Patienten befinden. An der oberen Bildkante sind die Röntgenbild-Aufnahmesysteme zu erkennen, die vor jeder Therapiefraktion zur Verifikation der exakten Positionierung des Kopfes des Patienten heruntergefahren werden. Links an der Wand sind die Lasergeräte zu sehen, die das Raumkoordinatensystem anzeigen, nach dem die Positionierung erfolgt.

(Photo: Gabriele Otto, GSI)

Ausgehend von diesem Vorschlag wurde im Detektorlabor des Forschungszentrums Rossendorf die Positronenkamera BASTEI (Beta-plus-Aktivitätsmessung bei der Therapie mit hochenergetischen Ionen) aufgebaut, deren Einzelkomponenten aus den von der Firma CPS kommerziell vertriebenen PET-Scannern ECAT EXACT und ECAT EXACT HR stammten [Paw96].

Jeder der beiden Detektorköpfe ist aus 4 x 8 ortsempfindlichen, mit BGO-Kristallen bestückten Detektormodulen, deren Stirnflächenmittelpunkte sich auf der Oberfläche einer gedachten Innenkugel mit einem Radius von 415,0 mm befinden, aufgebaut (vergleiche mit Abbildung 31 auf Seite 54). Die beiden Detektorköpfe sind um die senkrechte Raumachse drehbar in das Kameragestell (Gantry) eingebaut, so daß die Längsachse des sphärischen Rechtecks der empfindlichen Detektorfläche von 428 mm x 214 mm entweder in Richtung des Strahls oder senkrecht dazu ausgerichtet werden kann. Die gesamte Positronenkamera kann mit einer Schrittmotorachse entlang der Strahlrichtung verfahren werden. Bei der Einrichtung und Positionierung des Patienten befindet sich die Kamera in zurückgefahrener Stellung (strahlaufwärts, an der Wand rechts in Abbildung 11), damit die Hubsäulen des an der Decke des Raumes angebrachten Röntgenbild-Aufnahmesystems herabgelassen werden können. Unmittelbar vor Beginn der Bestrahlung wird die Kamera in die Meßposition strahlabwärts gefahren. In der Meßposition fällt der Mittelpunkt des Gesichtsfeldes der Positronenkamera in den meisten Situationen mit dem Zielpunkt aus der Bestrahlungsplanung zusammen.

Jeder einzelne Detektormodul trägt einen 53,6 mm x 53,6 mm großen und 20 mm tiefen BGO-Block, der mit unterschiedlich tiefen Schnitten derart versehen ist, daß er in eine Matrix von 8 x 8 Einzelkristallen unterteilt wird, die von vier Photomultipliern nach dem modifizierten ANGER-Prinzip ausgelesen wird [Paw95]. Die Analogsignale werden verstärkt und nach Zeit und Energie diskriminiert, wobei die untere Energieschwelle bei 250 keV und die obere bei 850 keV eingestellt ist.

## 4.2 Datenerfassung und Signalverarbeitung

Die gültigen Einzelereignisse (Single Events) werden von der Ausleseelektronik der Detektoren an den Koinzidenzprozessor der Positronenkamera weitergeleitet, der Einzelereignisse, die eine der folgenden Koinzidenzbedingungen erfüllen, zu einem Koinzidenzwort kombiniert. Notwendige Koinzidenzbedingung ist stets, daß die Einzelereignisse einer Koinzidenz von unterschiedlichen Detektorköpfen stammen müssen. Ein Koinzidenzzeitfenster ist 12 ns breit, die Zeitdifferenz zwischen dem prompten und dem verzögerten Koinzidenzzeitfenster beträgt 128 ns. Es werden vier Klassen von Koinzidenzen gebildet:

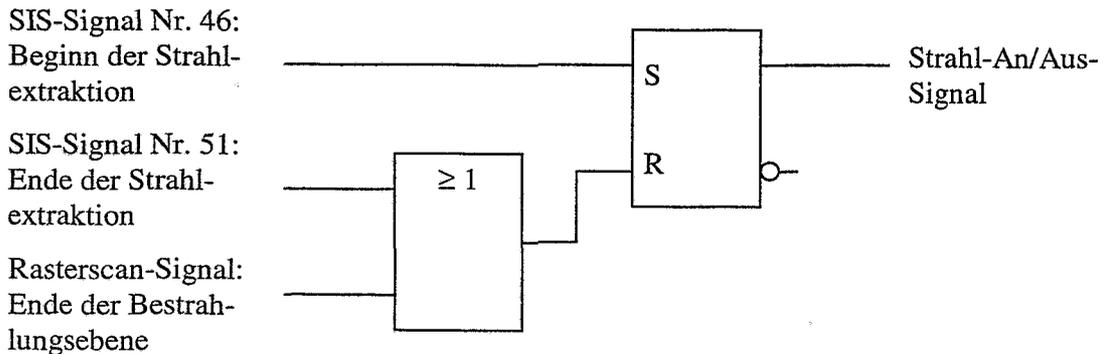
1. prompte Koinzidenzen (genau zwei zueinander passende Einzelereignisse im prompten Koinzidenzzeitfenster),
2. prompte Mehrfachkoinzidenzen (mehr als zwei zueinander passende Einzelereignisse im prompten Koinzidenzzeitfenster),
3. verzögerte Koinzidenzen (ein Einzelereignis im prompten Koinzidenzzeitfenster und ein hierzu passendes Einzelereignis im verzögerten Koinzidenzzeitfenster),
4. verzögerte Mehrfachkoinzidenzen (ein Einzelereignis im prompten Koinzidenzzeitfenster und mehrere hierzu passende Einzelereignisse im verzögerten Koinzidenzzeitfenster).

Gestreute Koinzidenzen – das sind Koinzidenzen, bei denen die Energie mindestens eines Einzelereignisses geringer als die der gültigen unteren Energieschwelle ist – werden im Gegensatz zur Standardkonfiguration eines ECAT EXACT Scanners nicht erfaßt.

Das Koinzidenzdatenwort ist 32 Bit lang, wovon 28 Bit für die Kodierung des getroffenen Kristallpaares verwendet werden und vier Bit zur Speicherung von Statusinformationen zu dieser Koinzidenz zur Verfügung stehen.

Die gültigen Koinzidenzen werden über eine 60 Meter lange Lichtwellenleiter(LWL)-Verbindung vom Koinzidenzprozessor, der sich in der Positronenkamera befindet, aus dem Bestrahlungsraum an das Koinzidenz-Eingabe-Modul des Datenaufnahmesystems (Advanced Computational System / ACS) im Technischen Kontrollraum weitergeleitet. In diesem Modul

wird jede Koinzidenz mit einer Kennzeichnung versehen, die angibt, ob der Therapiestahl zum Zeitpunkt der Messung gerade anliegt. Die Bereitstellung des Strahl-An/Aus-Signals geschieht durch ein Flip-Flop (Abbildung 12). Aus der Pulszentrale des Schwerionensynchrotrons (SIS) werden die Maschinenummer, die Nummer des Energieschrittes, die Fokus- und die Intensitätsstufe des Ionenstrahles – das sind die sogenannten MEFI-Datensätze – von der MEFI-Karte der ACS ausgelesen.



**Abbildung 12: Logikschaltung des Strahl-An/Aus-Signals.**

Die ACS verfügt über zwei Aufzeichnungsmodi: den Histogrammodus und den Listenmodus. Im Histogrammodus werden die Koinzidenzdaten kanalweise histogrammiert. Das bedeutet: jedem Koinzidenzkanal wird eine feste Adresse des Histogrammspeichers zugeordnet, und das sich an dieser Adresse befindende 16-Bit-Datenwort wird beim Eintreten der zugehörigen Koinzidenz um eins inkrementiert oder dekrementiert. Eine bestimmte Koinzidenz kann also höchstens 32.767 mal ohne Zahlenbereichsüberschreitung in einem Histogramm erfaßt werden. Der PET-Scanner BASTEI verfügt über 2.048 Kristalle je Kopf, die paarweise kombiniert 4.194.304 Koinzidenzkanäle aufspannen, was eine Histogrammgröße von 8.388.608 Bytes zur Folge hat. Im Histogrammodus werden mehrfache Koinzidenzen immer verworfen. Das Sortierer-Modul des Echtzeitsortierers (Real-Time-Sorter) ist so programmierbar, daß entweder die verzögerten von den prompten Koinzidenzen kanalweise subtrahiert werden und in ein Histogramm abgespeichert werden (das sind dann die sogenannten wahren Koinzidenzen), oder die prompten und die verzögerten Koinzidenzen jeweils in getrennte Histogramme einsortiert werden. Eine separate Histogrammierung der mit „Strahl an“ und der mit „Strahl aus“ markierten Koinzidenzen erfolgt bei Messungen am Strahl. In jedem Falle geht durch die Histogrammierung die zeitliche Ordnung zwischen den in einem Histogramm gespeicherten Koinzidenzen verloren. Wegen der fest vorgegebenen Größe eines Histogramms ist der Speicherbedarf unabhängig von der Zahl der registrierten Ereignisse. Der Histogrammodus ist somit insbesondere für Messungen mit sehr hohen Ereigniszahlen empfehlenswert, er ist derzeit der Standardmodus bei der PET in der Nuklearmedizin.

Beim Listenmodus werden die Koinzidenzwörter sequentiell in der Reihenfolge ihres Eintreffens abgespeichert. In den Datenstrom werden etwa aller 10 ms Zeitmarken mit einer Auflösung von 1 ms eingefügt. Der Speicherbedarf für den Listenmodus-Datensatz wächst linear mit der Zahl der Koinzidenzen und der Meßzeit. Die ACS ist in der Lage, einen Wechselpufferbetrieb zu organisieren, so daß es keine durch die Größe des verfügbaren VME-Speicherplatzes bedingten Obergrenzen für die Länge eines Listmodedatensatzes und für die Dauer einer Messung gibt. Da bei der Schwerionentherapie nur vergleichsweise geringe  $\beta^+$ -Aktivitäten erzeugt werden, ist der Listenmodus hier der in nahezu allen Situationen verwendete Meßmodus. Sein wesentlicher Vorzug gegenüber dem Histogrammodus ist die Möglichkeit,

auch nach Abschluß der Messung noch Zeitintervalle für eine Auswahl von interessierenden Koinzidenzen definieren zu können und so eine zeitaufgelöste Analyse der Meßdaten auf wesentlich feinerem Raster vornehmen zu können als bei einem Histogramm mit mehreren Zeitrahmen (Frames) möglich wäre.

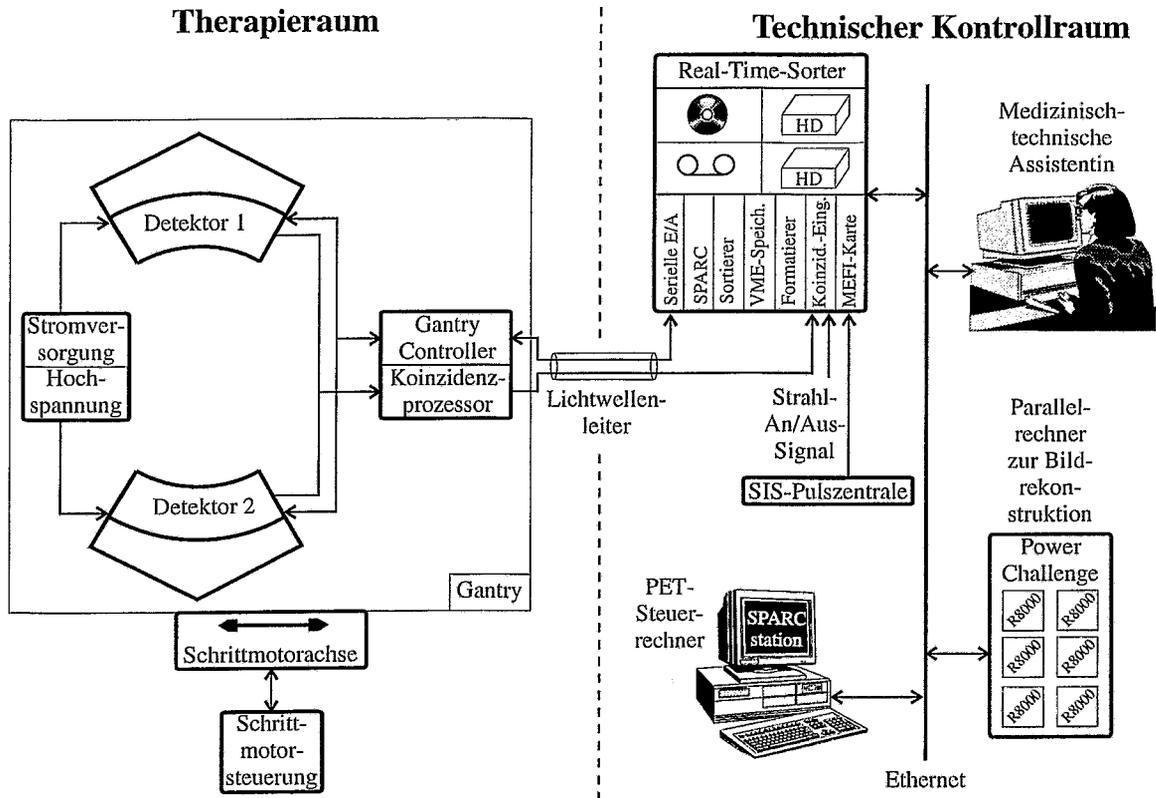


Abbildung 13: Vereinfachtes Blockschema der Positronenkamera BASTEI.

Die ACS ist mit Massenspeichern zum Archivieren der Meßdaten ausgestattet: Festplatten, Magnetband-Laufwerk und magneto-optische Platte. Die Steuerung der Datenaufnahme erfolgt über die Computernetzwerkverbindung (Ethernet) durch die die Bestrahlungsanlage bedienende Medizinisch-technische Assistentin oder vom PET-Steurrechner aus. Eine serielle Schnittstelleneinheit der ACS kommuniziert über LWL mit dem Gantry Controller der Positronenkamera. Auf diesem Weg werden Einstellungen an der Kamera (z.B. der Energieschwellen) vorgenommen, Betriebszustände (z.B. Temperatur oder Spannungen) abgefragt oder Kommandos (z.B. für ein Kamerasetup) übermittelt. Für die iterative Bildrekonstruktion steht ein leistungsstarker Parallelrechner bereit [Hin95], [Lau99].

In Abbildung 13 werden die Grundkomponenten und der Datenfluß der Positronenkamera BASTEI schematisch in einer Übersicht gezeigt [Hin97].

### 4.3 Datenanalyse im Zeitbereich

Die im vorangegangenen Kapitel erwähnte Aussagekraft der Listenmodus-Datensätze im Zeitbereich liegt vor allem in der engen Korrespondenz zu den durch die Bestrahlungsplanung erzeugten Steuerdatensätzen des Raster-scanners. An Hand von Daten, die am 16. Dezember 1997 bei der Bestrahlung eines Patienten mit einem Tumor an der Schädelbasis gewonnen wurden, soll dieser Zusammenhang im folgenden exemplarisch veranschaulicht wer-

den. In Abbildung 14 ist ein Ausschnitt aus dem Steuerdatensatz des Rasterscanners gezeigt, mit „:“ sind dabei die ausgelassenen Zeilen gekennzeichnet.

```

:
machine# 0
projectile C
charge 6
mass 12
#submachines 62
:
submachine# 123 267.20 4 6.1
#particles 29196.7 121032 7.82036E+06
#points 97
-2 16 109045
0 16 106031
0 14 58797.5
-2 14 54320
-4 14 55792.9
:
submachine# 120 263.83 4 6.1
#particles 25376.2 122385 1.26007E+07
#points 188
-26 -8 51573.8
-26 -10 37304
-24 -10 48933.8
-22 -10 57960.6
-20 -10 107651
:
submachine# 117 260.43 4 6.1
#particles 24235.5 115092 1.58944E+07
#points 258
4 18 108786
2 20 99440.9
0 20 105794
-2 20 108641
-2 18 108058
:
submachine# 114 257.00 4 6.1
#particles 25057.1 125308 1.61352E+07
#points 308
-4 20 106929
-2 20 54475.1
0 20 54815.5
2 20 57219.7
4 20 104380
:
submachine# 111 253.55 4 6.1
#particles 20511 116529 1.63244E+07
#points 348
2 22 107363
0 22 104102
-2 20 42001
0 20 42800.3
2 20 42623.2
:

```

**Abbildung 14: Ausschnitt aus dem Rasterscanner-Steuerdatensatz.**

Es wurde mit  $^{12}\text{C}^{6+}$ -Ionen bestrahlt. Mit dem Befehl „Maschine 0“ wird ein Satz von grundlegenden Einstellungen des Beschleunigersystems und der Strahlführung abgerufen, der die Beschleunigeranlage der GSI in den Zustand versetzt, Patientenbestrahlungen durchzuführen [GSI95, S. 6f.]. Das gesamte Bestrahlungsfeld erfordert den Einsatz von 62 der 252 diskreten

Energien, die das SIS für den Therapiebetrieb zur Verfügung stellt (Tabelle 7). Für die Anforderung eines jeden Einzelenergieschrittes wird eine gesonderte Submaschine des SIS benötigt, worunter die energiespezifische Modifikation des Beschleunigerparametersatzes zu verstehen ist.

Der Energieschritt 123 entspricht einer Teilchenenergie von 267,20 AMeV, die Fokusstufe 4 repräsentiert bei diesen Energien einen Strahldurchmesser von 6,1 mm. In der Energieschicht 123 werden insgesamt  $7,82 \cdot 10^6$  Teilchen an 97 verschiedenen Punkten deponiert, maximal sind es 121.032 Ionen und minimal 29.197 Ionen an einem Punkt dieser Ebene. Danach folgen als fortlaufende Liste die Koordinaten der Einzelpunkte im Koordinatensystem des Rasterscanners (z. B.  $x = -2$  mm und  $y = 16$  mm) und die an diesem Punkt abzuliefernde Anzahl von Teilchen (z. B. 109.045).

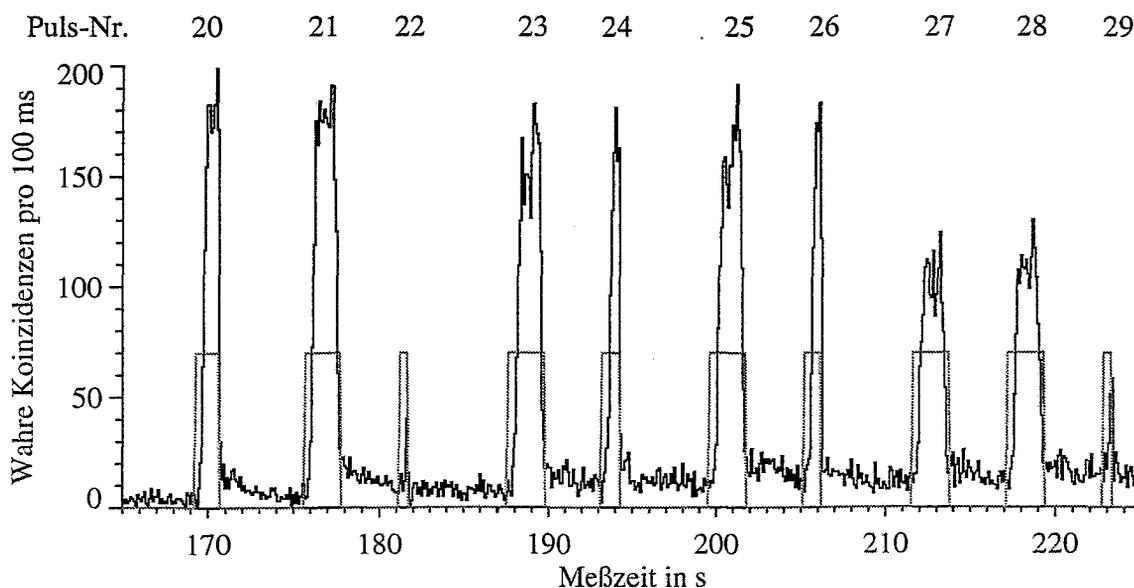


Abbildung 15: Ausschnitt aus der PET-Messung im Listenmodus.

Abbildung 15 zeigt als Diagramm den mit dem in Abbildung 14 abgedruckten Ausschnitt aus dem Rasterscanner-Steuerdatensatz korrespondierenden Abschnitt aus den PET-Koinzidenzdaten. Als schwarze Kurve ist die Zahl der in 100 ms von der Positronenkamera detektierten wahren Koinzidenzen über der Meßzeit aufgetragen, die graue Linie verdeutlicht das Strahl-An/Aus-Signal.

Während der Strahlextraktion wird eine wesentlich höhere Anzahl von Koinzidenzen registriert als in den Pausen zwischen den Strahlpulsen des SIS. Diese Koinzidenzen rühren im wesentlichen von der energiereichen Untergrundstrahlung aus den Kernreaktionen der Ionen des Strahls mit den Kernen des bestrahlten Gewebes her und nur zu einem geringen Teil aus den  $\beta^+$ -Zerfällen der protonenreichen Fragmente, welche das eigentliche Beobachtungsziel darstellen. Im Sinne der Rauschunterdrückung bei der Bildgewinnung sind die in den Strahlpausen und nach dem Ende der Bestrahlung gemessenen Koinzidenzen das Nutzsignal, die vor dem Bestrahlungsbeginn und unmittelbar bei aktivem Strahl akquirierten Koinzidenzen aber als Störsignal zu unterdrücken, weil ihre Einbeziehung zu einer Verringerung des Signal-Rausch-Abstandes im Bild führen würde. Für die Selektion der Koinzidenzen kann der in jedem Koinzidenzdatenwort abgespeicherte Strahl-An/Aus-Status genutzt werden.

Beim Betrachten der Zählraten in den Pausen zwischen den Strahlpulsen wird die sukzessive Aktivierung des bestrahlten Gewebes deutlich. Am Beginn des Ausschnittes ( $t < 169$  s) wurden nur etwa 5 Koinzidenzen je 100 ms gemessen, am Schluß bei  $t = 225$  s sind es ca. 15

wahre Koinzidenzen pro 100 ms. In den Meßpausen (z. B. zwischen 171 s und 175 s) erkennt man das zwischenzeitliche Abklingen der  $\beta^+$ -Aktivität zwischen den einzelnen Strahlpulsen. In Tabelle 2 ist als Übersicht der während der PET-Messung aufgezeichnete MEFI-Datensatz mit den aus den Koinzidenzdaten gewonnenen Längen der Strahlpulse für den betrachteten Ausschnitt zusammengestellt. Die Intensitätsstufe 10 bedeutet, daß das SIS ca.  $1 \cdot 10^7$  Teilchen in jeder der 2,2 s langen Strahlextraktionen bereitstellt. Der Rasterscanner bricht die Bestrahlung mit einer Energie ab, wenn alle für diesen Energieschritt vorgesehenen Punkte mit der geforderten Teilchenzahl belegt worden sind. In diesem Fall verkürzt sich die Dauer eines Pulses (Pulse Nummer 20, 22, 24, 26 und 29).

Puls-Nummer	Energie-stufe	Energie in AMeV	Intensitäts-stufe	Fokus-stufe	Pulsdauer in s
20	123	267,20	10	4	1,39
21	120	263,83	10	4	2,15
22					0,44
23	117	260,43	10	4	2,19
24					1,01
25	114	257,00	10	4	2,19
26					1,01
27	111	253,55	10	4	2,19
28					2,19
29					0,55

*Tabelle 2: Ausschnitt aus dem während der PET-Messung aufgezeichneten MEFI-Datensatz.*

Die präzise Aufzeichnung des zeitlichen Ablaufes einer Bestrahlung ist vor allem wichtig für die Simulationsrechnung, da unterschiedliche zeitliche Realisierungen ein und desselben Bestrahlungsplanes, beispielsweise durch einen kurzzeitigen Ausfall der Beschleunigeranlage hervorgerufen, zeitlich voneinander abweichende Verläufe der Aktivierung zur Folge haben, was zur Messung verschiedener  $\beta^+$ -Emitterverteilungen führt. Um die gemessene mit der berechneten  $\beta^+$ -Emitterverteilung vergleichen zu können, muß in der Computersimulation der konkrete Verlauf jeder Einzelbestrahlung detailliert berücksichtigt werden.

## 5 Methodische Entwicklungen

### 5.1 Messung der Vernichtungsstrahlung

Beim Zweiphotonenzerfall (8) entsteht am Ort der Positronenannihilation ein Photonenpaar. Diese Photonen treten mit der Materie entlang ihrer Flugbahn in Wechselwirkung. Für die Schwächung der  $\gamma$ -Strahlung gilt das BEER-LAMBERTSche Gesetz [Fre96]:

$$N = N_0 \cdot e^{-\mu \cdot d} = N_0 \cdot e^{-\frac{\mu}{\rho} \cdot (\rho \cdot d)}, \quad (37)$$

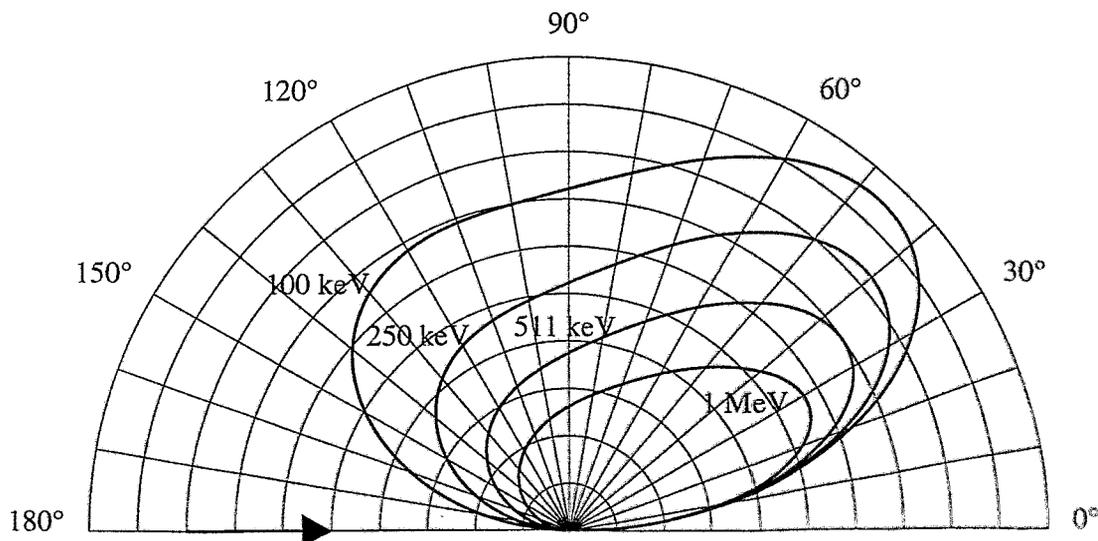
wobei  $N$  und  $N_0$  die Zahl der Quanten vor bzw. nach der Schwächung durch eine Schicht der Dicke  $d$  ist und  $\mu$  der energie- und materialabhängige lineare Schwächungskoeffizient ist. Der Massenschwächungskoeffizient ist dann  $\frac{\mu}{\rho}$  und  $\rho \cdot d$  die Flächendichte (Massenbelegung).

Der totale Schwächungskoeffizient  $\mu$  setzt sich aus den Koeffizienten der einzelnen Wechselwirkungsarten zusammen [Mor95]:

$$\mu = \sigma_R + \sigma_C + \tau + \chi \quad (38)$$

Hierbei sind die Beiträge folgender Wechselwirkungen zu berücksichtigen:

- |  |            |
|--|------------|
| 1. kohärenten Streuung (RAYLEIGH-Streuung) | $\sigma_R$ |
| 2. inkohärenten Streuung (COMPTON-Effekt)  | $\sigma_C$ |
| 3. Photoabsorption                         | $\tau$     |
| 4. Paarbildung                             | $\chi$     |



**Abbildung 16: Winkelverteilung von COMPTONphotonen.**

In Polarkoordinaten dargestellt ist der Photonenfluß pro Raumwinkel für vier verschiedene Energien zwischen 100 keV und 1 MeV der Primärphotonen, deren Einschubrichtung durch den waagerechten Pfeil angedeutet wird (nach [Kri89]).

1. Bei geringer Energie ( $E_{ph} \ll m_e \cdot c^2$ ) des Photons bewirkt dieses nur eine erzwungene Schwingung der Elektronenhülle des Streuatoms, da es nicht die für die COMPTON-Streuung nötige Auslösearbeit zu leisten vermag. Die bei diesen Stoßvorgängen erzeugten elektromagnetischen Wellen mit fester Phasenbeziehung (Kohärenz) haben die gleiche Frequenz wie das einfallende Photon und zeigen eine winkelabhängige Intensitätsverteilung. Der Beitrag des kohärenten Massestreukoeffizienten  $\frac{\sigma_R}{\rho}$  ist bei Energien größer 100 keV in Stoffen mit geringer effektiver Kernladungszahl vernachlässigbar und auch bei niedrigeren Energien meistens ein Größenordnung kleiner als  $\frac{\mu}{\rho}$ .
2. Bei der Streuung an Elektronen der äußeren Orbitale oder nur schwach gebundenen Elektronen in Metallgittern (COMPTON-Effekt) überträgt das stoßende Photon einen Teil seiner Energie  $E_{ph}$  an ein Elektron, ändert seine Richtung und setzt seinen Flug mit der ihm verbliebenen Restenergie  $E'_{ph}$  fort. Das gestoßene Elektron bewegt sich mit der Energie  $E_{kin}$  fort. Der Wirkungsquerschnitt pro Raumwinkelelement wird durch die KLEIN-NISHINA-Formel wiedergegeben [Mor95, S. 104]. Da es sich dabei um einen um die Achse des einfallenden Photons rotationssymmetrischen Vorgang handelt, liefert die Integration dieser Formel nach dem axialen Winkel die Winkelverteilung des Photonenflusses (Abbildung 16). Bei kleiner  $E_{ph}$  ist die Ablenkung des Photons so stark, daß ein beträchtlicher Teil zurück gestreut wird. Im Energiebereich von 100 keV bis 2 MeV ist die inkohärente Streuung der dominierende Wechselwirkungsprozeß in Körpergewebe. Der Massestreukoeffizient  $\frac{\sigma_C}{\rho}$  ist dabei nahezu unabhängig von der Kernladungszahl des streuenden Materials. Der lineare Streukoeffizient  $\sigma_C$  ist unter diesen Bedingungen näherungsweise proportional zur Massendichte des durchstrahlten Gewebes.
3. Beim Photoeffekt tritt eine Wechselwirkung zwischen Photon und der Elektronenhülle als Ganzem auf, wobei das Photon völlig absorbiert und ein Elektron herausgelöst wird. Die Energie  $E_{ph}$  des einfallenden Photons ist somit gleich der Summe aus der Bindungsenergie  $E_B$  des aus seiner Schale herauszulösenden Elektrons und der kinetischen Energie  $E_{kin}$ , mit der das Elektron fortfliegt:
 
$$E_{ph} = E_B + E_{kin} \quad (39)$$
 Entsprechend der Elementzusammensetzung des Absorbermaterials weist das Photoabsorptionsspektrum charakteristische Kanten auf. Für den Massenabsorptionskoeffizient gilt die Näherung  $\frac{\tau}{\rho} \propto \frac{Z^3}{E_{ph}^3}$ , er ist somit für Photonen einer Energie von der Kernladungszahl des schwächenden Materials abhängig. Das entstandene Elektronenloch in der Hülle wird durch ein äußeres höherenergetisches Hüllenelektron wiederbesetzt. Die als Folge freiwerdende Energie wird durch Fluoreszenzstrahlung - insbesondere bei Absorbieren hoher Ordnungszahlen (Anwendung bei Szintillationskristallen, z.B.  $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ ) - oder durch Herauslösen weiterer Sekundärelektronen (AUGER-Effekt) - meist bei Elementen mit niedriger Ordnungszahl - abgegeben.
4. Bei der Paarerzeugung verschwindet durch Wechselwirkung mit COULOMB-Feldern des Atomkernes oder eines Elektrones ein Photon der Energie  $E_{ph}$ , dafür entsteht ein Elektron-Positron-Paar. Für die Paarbildung muß das Photon eine Mindestenergie  $E_{ph, \min}$  von  $2 \cdot m_e \cdot c^2 = 1,022 \text{ MeV}$  im Kernfeld und von  $4 \cdot m_e \cdot c^2 = 2,044 \text{ MeV}$  im Elektronenfeld besitzen.

Während es sich bei dem Elektron  $e^-$  um ein stabiles Teilchen handelt, rekombiniert das gebildete Positron  $e^+$  schnell wieder mit seinem Antiteilchen und erzeugt dabei ein 511-keV-Photonenpaar.

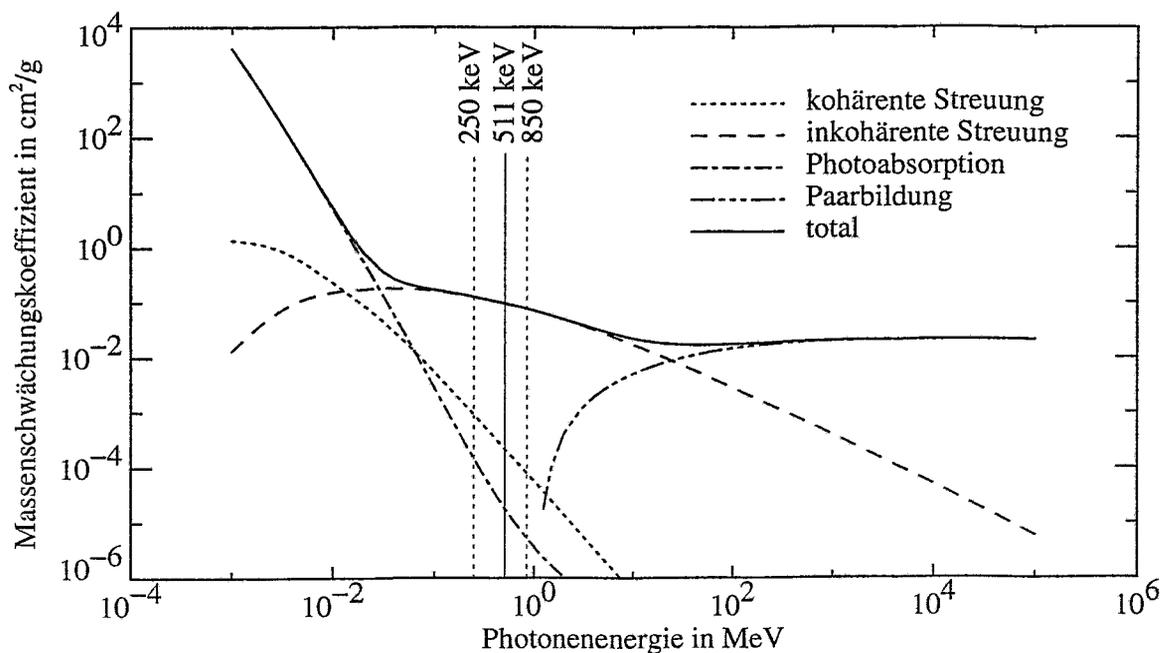


Abbildung 17: Massenschwächungskoeffizienten von Wasser.

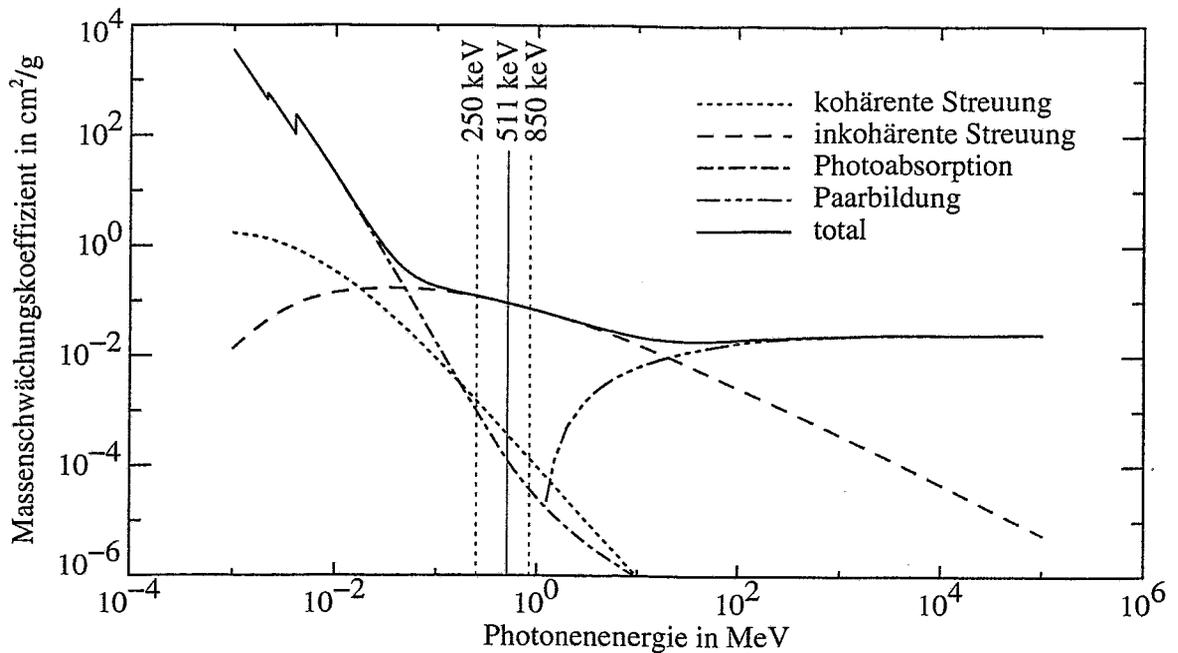
Die Materialabhängigkeit der Massenschwächungskoeffizienten soll im folgenden an Hand zweier Beispiele vorgestellt werden. Die Berechnung der Massenschwächungskoeffizienten erfolgte auf Basis der Daten aus [NIST90]. In Abbildung 17 ist der Verlauf der Massenschwächungskoeffizienten in Abhängigkeit von der Energie für Wasser gezeigt, welcher als typisch für weiches Körpergewebe gelten kann. In Abbildung 18 wird der Verlauf in kompaktem Knochen vorgestellt, dessen Zusammensetzung entsprechend der ICRU-Empfehlungen angenommen wurde.

In den Abbildungen ist das eingestellte Energiefenster der Positronenkamera von 250 bis 850 keV mit gestrichelten Linien eingezeichnet. In diesem Intervall ist die nur gering materialabhängige COMPTON-Streuung der dominierende Wechselwirkungseffekt. In Tabelle 3 sind die Zahlenwerte für den interessierenden Energiebereich zusammengestellt.

Energie in keV	100	200	300	400	500	600
Wasser	0,171	0,137	0,119	0,106	0,097	0,090
kompakter Knochen	0,180	0,133	0,114	0,102	0,093	0,086

Tabelle 3: Totale Massenschwächungskoeffizienten  $\mu/\rho$  in  $\text{cm}^2/\text{g}$ .

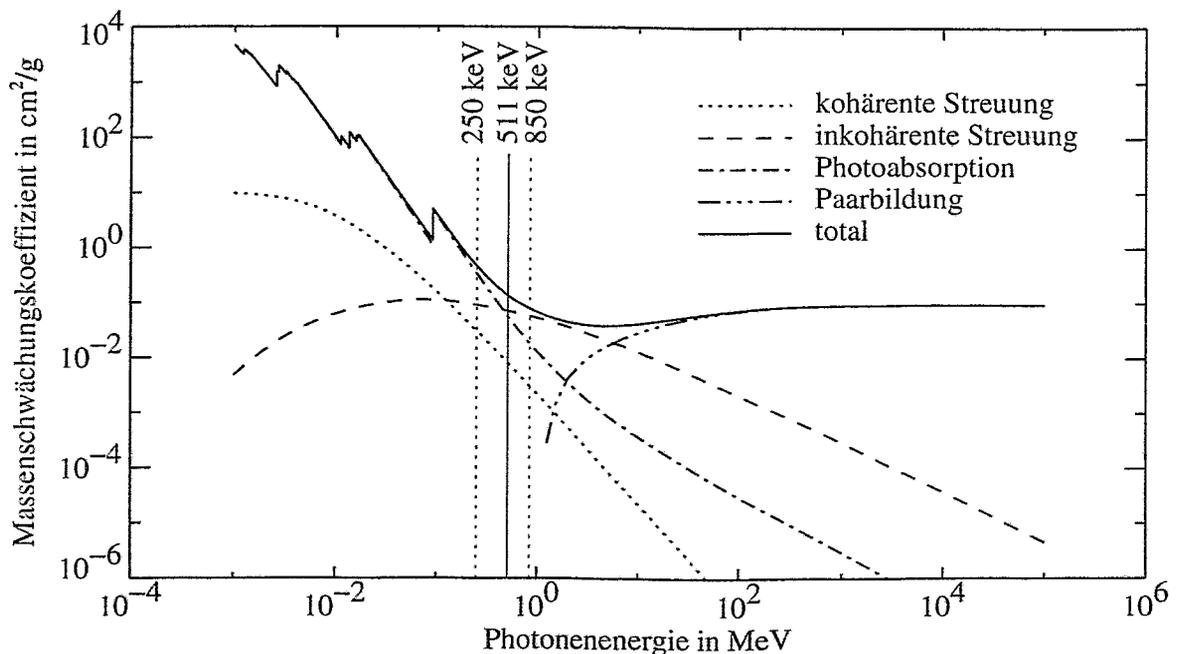
Nach [Jac97] erfolgt die Aufnahme der Röntgen-Computertomogramme für die Bestrahlungsplanung mit einer Röhrenspannung von 120 kV. In diesem im Vergleich zur Annihilationsstrahlung niedriger liegendem Energiebereich liefert die Photoabsorption einen merklichen Beitrag zur Schwächung der Röntgenstrahlung. Infolgedessen müssen die CT-Aufnahmen nach Gewebeszusammensetzung segmentiert werden, wenn sie zur Schwächungs- und Streukorrektur der gemessenen PET-Daten genutzt werden sollen.



**Abbildung 18: Massenschwächungskoeffizienten in kompaktem Knochen.**

Markant hervortretend ist die K-Absorptionskante von Calcium bei 4,0 keV, wohingegen die K-Kanten von Magnesium, Phosphor und Schwefel bei Energien zwischen 1,2 und 2,5 keV nur leicht hervortreten.

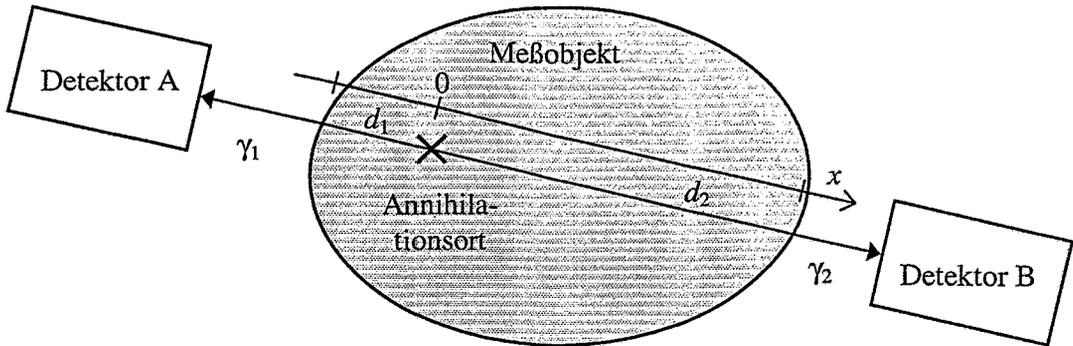
Zum Vergleich dazu ist in Abbildung 19 der Verlauf in Bismutgermanat (BGO) dargestellt, das als Szintillatormaterial für den Nachweis der Gammastrahlung in den Detektoren der Positronenkamera verwendet wird.



**Abbildung 19: Massenschwächungskoeffizienten von Bismutgermanat.**

Unter der Vielzahl der Kanten befindet sich ein kompletter Satz von Kanten des Bismuts (K, L1, L2, L3, M1, M2, M3, M4, M5). Die Photoabsorption tritt im Energiefenster der Positronenkamera wesentlich stärker als zum Beispiel bei Wasser oder Knochen auf.

## 5.2 Schwächung



**Abbildung 20: Eigenschwächung der Vernichtungsstrahlung im Meßobjekt.**

Die beiden am Ort der Positronenannihilation entstehenden Gammaquanten  $\gamma_1$  und  $\gamma_2$  laufen kollinear auseinander und legen die Wege  $d_1$  bzw.  $d_2$  innerhalb des Körpers zurück, entlang derer sie der Schwächung und Streuung innerhalb des Meßobjektes unterliegen.

Eine wesentliche Begrenzung des Einsatzes der PET für die Dosislokalisation erfolgt durch die Schwächung und Streuung der Gammastrahlung. Bevor die Strahlung von den Detektoren der Positronenkamera registriert werden kann, muß sie das Meßobjekt selbst durchdringen (Abbildung 20). Nach Gleichung (37) ist die Photonenausbeute  $\frac{N}{N_0}$  nach dem Durchlaufen

einer Schicht der Dicke  $d$  gleich  $e^{-\int_0^d \mu(x) dx}$ , wobei  $x$  die Wegachse beschreibt. Da für den kollinearen Nachweis *beide* Gammaquanten detektiert werden müssen, ist die Ausbeute das Produkt aus den beiden Einzelausbeuten:

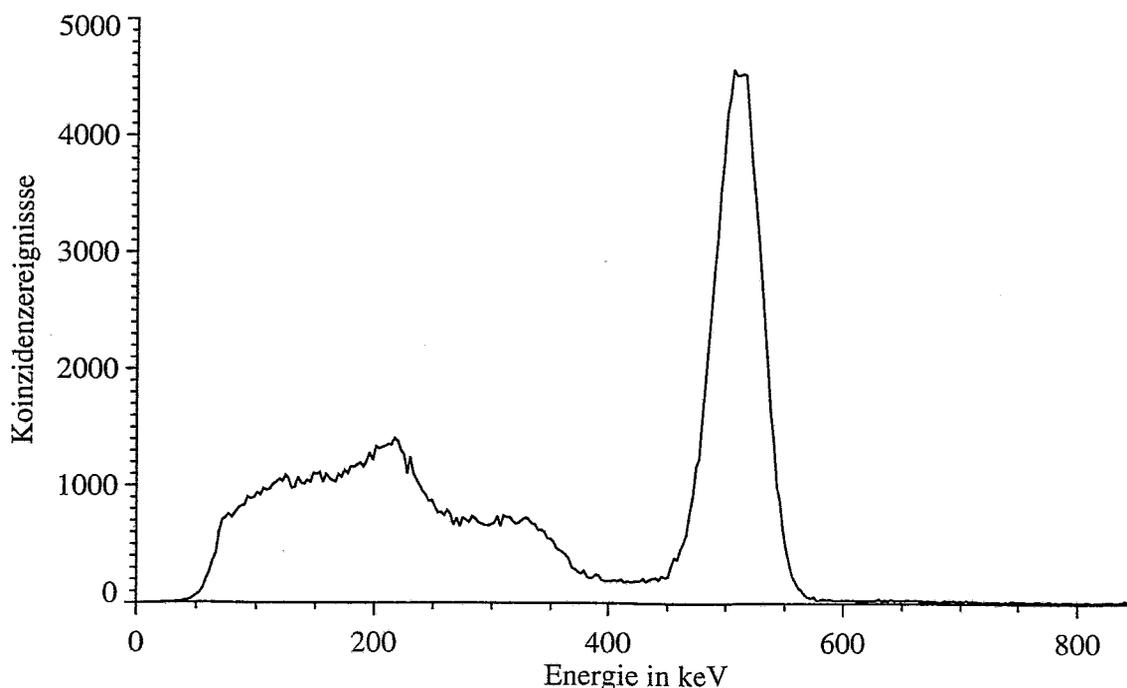
$$e^{-\int_0^{d_1} \mu(x) dx} \cdot e^{-\int_0^{d_2} \mu(x) dx} = e^{-\int_0^{d_1+d_2} \mu(x) dx} \quad (40)$$

In Tabelle 4 werden für menschliche Körperteile typische Werte als Beispiele genannt.

Körperteil des Menschen	Dicke in cm	Ausbeute
Kopf (anterior-posterior)	17	0,20
Hals	10	0,39
Thorax (anterior-posterior)	20	0,15

**Tabelle 4: Photonenausbeuten bei Messungen an unterschiedlichen Körperteilen auf Grundlage des linearen Schwächungskoeffizienten  $\mu = 0,094 \text{ cm}^{-1}$  bei  $E = 511 \text{ keV}$  in Wasser.**

In Abbildung 21 ist als Beispiel ein typisches Energiespektrum abgebildet, das den Anteil gestreuter an den vom Szintillationsdetektor nachgewiesenen Photonen verdeutlicht.



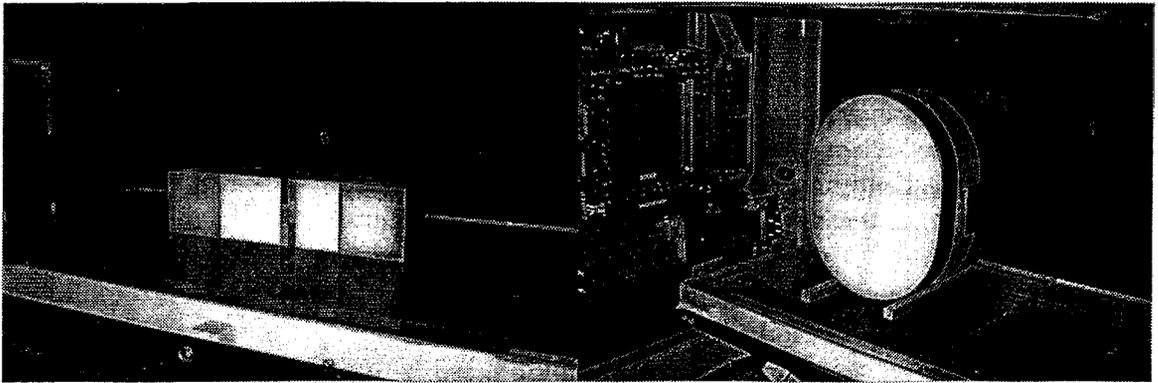
**Abbildung 21: Energiespektrum.**

Gezeigt wird das Energiespektrum der Koinzidenzereignisse, die unmittelbar nach der Bestrahlung eines PMMA-Blockes von 70 mm x 70 mm x 200 mm Größe mit  $^{12}\text{C}$ -Ionen der Energie von 310 AMeV mit zwei planaren NaI-Detektoren gemessen wurden. Wegen der höheren Lichtausbeute von NaI im Vergleich zu BGO ist die Energieauflösung in diesem Diagramm besser als die bei den Blockdetektoren von BASTEI. Der Vollenergie-Peak für die primären  $\gamma$ -Quanten mit 511 keV Energie hat hier eine Breite von 45 keV FWHM.

Die untere Energieschwelle der Detektoren lag bei etwa 50 keV. Der Bereich bis zur COMPTON-Kante bei ca. 340 keV repräsentiert im wesentlichen gestreute Photonen, die aufgrund der COMPTON-Streuung im Phantom einen Teil ihrer Energie dort verlieren oder die nach der COMPTON-Streuung im Szintillationskristall den Detektor wieder verlassen. Dazu überlagert ist im Energiebereich um 200 keV der Rückstreupeak sichtbar, der durch Photonen erzeugt wird, die von außerhalb des Kristalls (zum Beispiel in der Detektorhalterung) in den Kristall gestreut werden und dann dort ihre Restenergie deponieren.

### 5.3 Prozesse der Erzeugung von Koinzidenzereignissen

Die Erfassung von  $\beta^+$ -Zerfällen geschieht über den koinzidenten Nachweis zweier Einzelphotonen innerhalb eines festen Zeitintervalles, deren Energien in ein vorgegebenes Energiefenster fallen müssen, durch zwei räumlich gegenüberliegende Gammastrahlungsdetektoren (siehe Abbildung 6 und Abbildung 20). Durch diese drei Bedingungen – zeitliches Zusammentreffen der beiden Einzelereignisse, Energiediskriminierung und geometrische Opposition – soll verhindert werden, daß zwei Einzelphotonen, die nicht aus einem  $\beta^+$ -Zerfall stammen, von der Positronenkamera als wahres Koinzidenzereignis registriert werden und zu einer fehlerhaften  $\beta^+$ -Aktivitätsverteilung nach der Bildrekonstruktion führen. Dieses Meßregime hat sich beim Einsatz der PET in der nuklearmedizinischen Diagnostik bewährt.



**Abbildung 22: Photographien des Lungenphantoms.**

Links ist das aus Schichten gewebeäquivalenter Materialien aufgebaute quaderförmige Phantom (Länge 324 mm, Breite 70 mm, Höhe 80 mm) ohne, rechts mit Ummantelung durch einen Polyäthylen-Streukörper (Länge 285 mm, äußere Breite 160 mm, maximale Höhe 365 mm) auf dem Bestrahlungstisch im Cave M der GSI zu sehen. Der Strahl tritt jeweils von links kommend durch die rechteckige Stirnfläche in das Phantom ein.

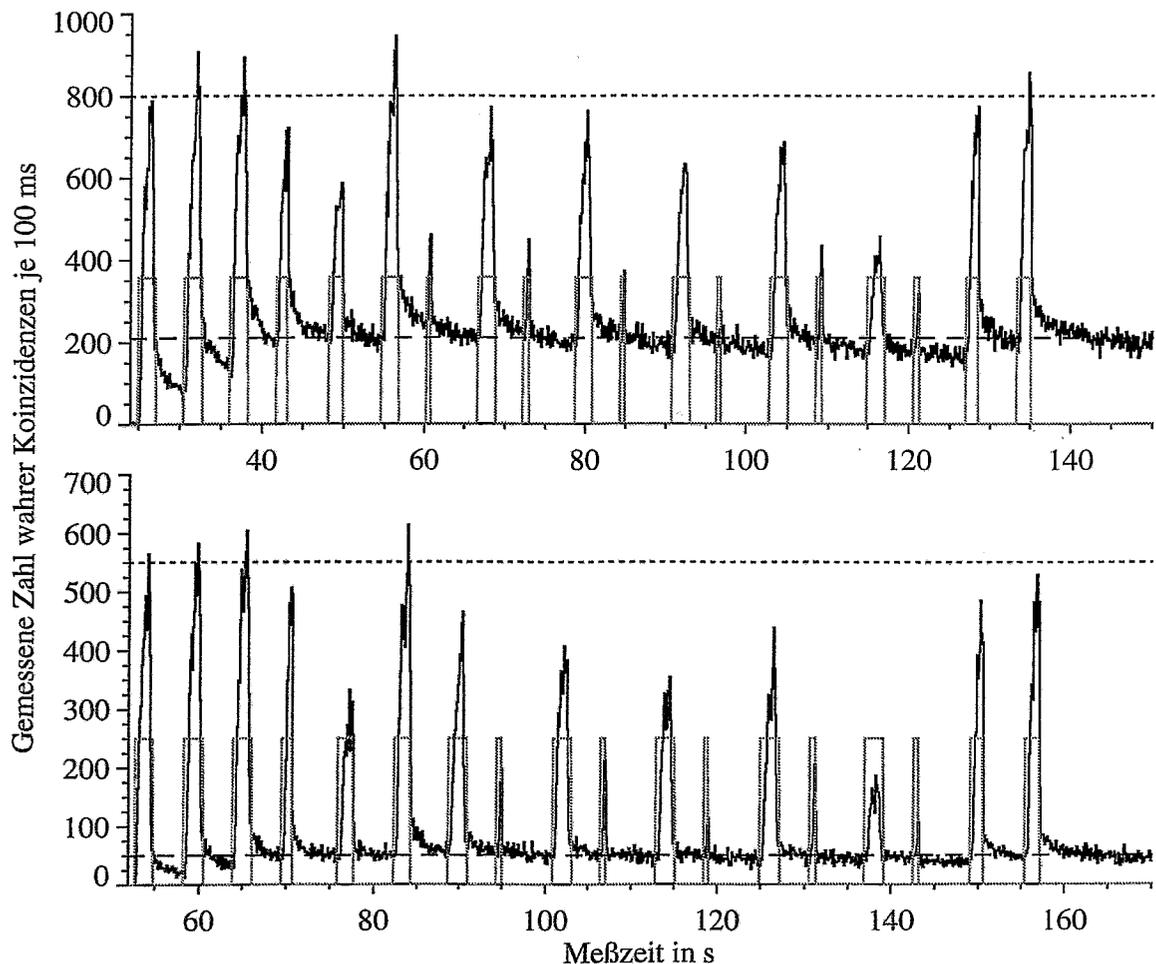
Eine andere Situation liegt jedoch bei der Bestrahlung von organischem Gewebe mit Ionen der Elemente zwischen Kohlenstoff und Neon, die auf eine Energie von etwa 70 bis 500 AMeV beschleunigt wurden, vor. Dort existieren gleichzeitig mehrere Erzeugungsmechanismen für Positronen:

1. Beim  $\beta^+$ -Zerfall der bei der Fragmentierung des Ionenstrahls mit den Atomkernen des bestrahlten Gewebes entstehenden protonenreichen Kerne wird ein Positron emittiert. Entsprechend der Ausführungen in Kapitel 2.3 stellen diese Zerfälle das Beobachtungsziel bei der PET zur Kontrolle der Schwerionenbestrahlung dar. Die Wirkungsquerschnitte dieser Reaktionen sind für eine Modellierung hinreichend gut bekannt [Has96], so daß der Vergleich zwischen gemessener und berechneter  $\beta^+$ -Aktivitätsverteilung zur Qualitätsbeurteilung durchgeführt werden kann.
2. Die bei der nuklearen Interaktion zwischen den Projektilen des Therapiestrahls und den Targetkernen hinterlassenen angeregten Fragmente geben Energie über das Abdampfen von Nukleonen (bei Energieüberschüssen größer als die Teilchenbindungsenergie von etwa 7 MeV) und über das Aussenden elektromagnetischer Strahlung ab. Beträgt die Energie der emittierten Photonen mehr als 1,022 MeV, so tritt bei der Wechselwirkung dieser Photonen mit der umgebenden Materie Paarbildung auf, bei der Elektronen-Positronen-Paare generiert werden. Die Werte des Massenpaarbildungskoeffizienten  $\frac{\chi}{\rho}$  in Abhängigkeit von der Energie des Photons werden für verschiedene Materialien in den Diagrammen von Abbildung 17 bis Abbildung 19 gezeigt.
3. In Konkurrenz zu dem in 2. geschilderten Vorgang tritt die Paarbildung auch schon im Kern selbst als interne Paarkonversion auf, ohne daß es zur Aussendung eines hochenergetischen Photons kommt. Das Positron-Elektron-Paar wird unmittelbar aus dem Kern heraus emittiert.

Während sich bei 1. und 3. der Ort der Positronenannihilation entsprechend der Reichweite des erzeugten Positrons im Gewebe in Nähe der Spur des Ionenstrahles im Target befindet, findet bei 2. die Positronenannihilation in der Nähe des Ortes der Paarerzeugung des Photons statt.

Neben der Annihilationsstrahlung, bei der das detektierte Photonenpaar aus der Rekombination eines Positrons mit einem Elektron herrührt, registriert die Positronenkamera auch Koinzidenzereignisse, die durch Prozesse erzeugt werden, bei denen Photonen emittiert werden, die alle drei der eingangs genannten Kriterien erfüllen.

Um den unterschiedlichen Einfluß der die Qualität der PET-Messung verschlechternden Vorgänge von Schwächung und Streuung der Photonenstrahlung durch das Meßobjekt auf die Detektion der genannten verschiedenen Arten von Koinzidenzereignissen exemplarisch zu zeigen, wurde eine den Thorax nachbildende Phantomkonfiguration einmal ohne und einmal mit Ummantelung durch einen Streukörper mit demselben Plan bestrahlt (Abbildung 22).



**Abbildung 23: Gemessene Koinzidenzzahl-Zeit-Verläufe.**

In der strahlabwärts gelegenen Lungenhälfte des Phantoms von Abbildung 22 wurde ein würfelförmiges Zielgebiet von  $40 \times 40 \times 40 \text{ mm}^3$  mit einer Dosis von 5 Gy homogen belegt. Das obere Diagramm zeigt den Verlauf während der Bestrahlung ohne, das untere mit zusätzlichem Streukörper. Die graue Linie gibt den zeitlichen Verlauf (an/aus) der Strahlpulse wieder.

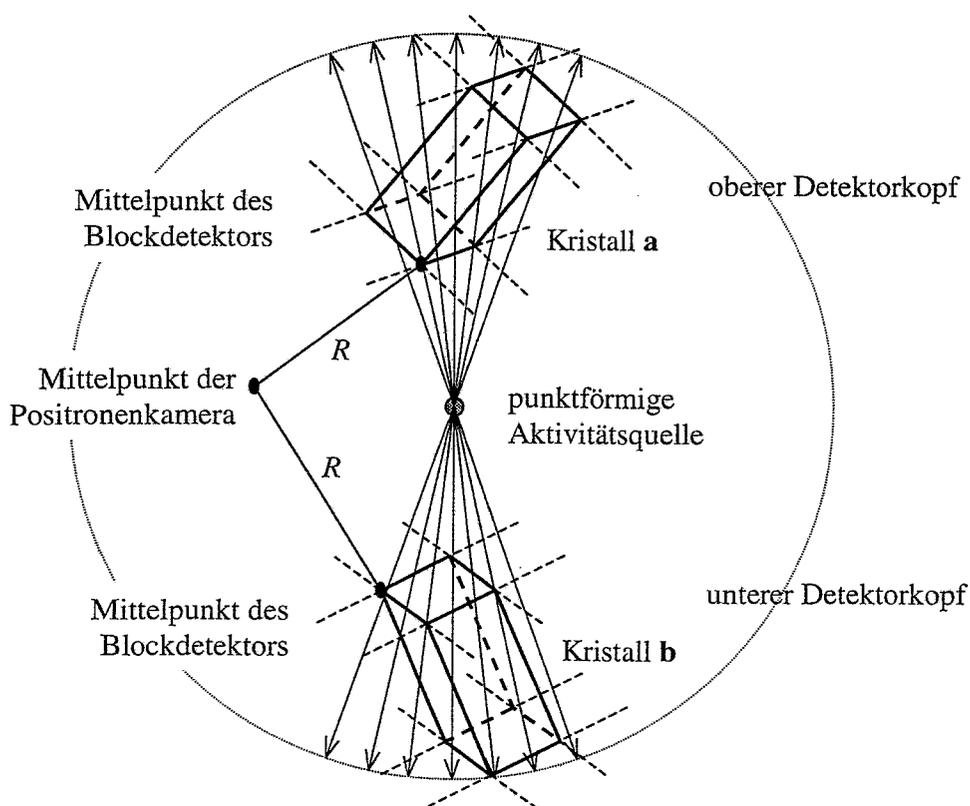
In Abbildung 23 sind die beiden unmittelbar während der Bestrahlung gemessenen Koinzidenzzahl-Zeit-Verläufe dargestellt. Bei der in der oberen Bildhälfte gezeigten Bestrahlung des nicht ummantelten Phantoms werden Spitzen der Koinzidenzzahlen von etwa 800 je 100 ms während der Strahlextraktion erreicht. Etwa 10 s nach dem Ende des letzten Strahlpulses werden ungefähr 210 Koinzidenzereignisse in 100 ms registriert. Der in der unteren Hälfte der Abbildung 23 wiedergegebene Zeitverlauf während Bestrahlung des mit dem Streukörper umgebenen Phantoms, liefert ca. 550 Ereignisse je 100 ms als Spitzenwert bei Strahlextraktion und 50 Zählereignisse je 100 ms kurz nach dem Bestrahlungsende.

Es ist festzustellen, daß die Rate der aus dem  $\beta^+$ -Zerfall der bei der Bestrahlung erzeugten  $\beta^+$ -Emitter stammenden Nutzkoinzidenzen, die in den Pausen zwischen den Strahlpulsen und nach dem Ende der Bestrahlung gemessen werden, durch die Abschirmwirkung des Phantommantels auf etwa ein Viertel zurückgeht, so wie es dem Schwächungsgesetz (37) für 511-keV-Photonen entspricht. Bei den alternativen Koinzidenzereignissen, die in den Spitzen der Koinzidenzzahl-Zeit-Verläufe während der Strahlpulse widerspiegelt werden, ist der durch die Phantomummantelung eingetretene Rückgang der Zählrate wesentlich kleiner. Für das Signal-zu-Rausch-Verhältnis der Meßdaten bedeutet dieses Ergebnis, daß mit dem Wachsen der Schwächungslänge des Meßobjektes mit einer überproportionalen Verringerung des Nutzsignalanteils zu rechnen ist.

#### 5.4 Experimentelle Rückprojektion

Die Rückprojektion ist der einfachste bekannte Rekonstruktionsalgorithmus. Das Prinzip der Rückprojektion besteht darin, daß jeder Objektpunkt des Bildraumes durch Aufsummieren aller Projektionen, die durch diesen Punkt führen, rekonstruiert wird. Dieses Verfahren ist einfach und schnell, es hat jedoch den Nachteil, daß jeder Bildpunkt durch seine Nachbarpunkte gestört wird [Kaz80].

Bei der Rückprojektion der im Experiment gewonnenen Meßdaten (experimentelle Rückprojektion) muß die durch die Meßanordnung erzwungene Diskretisierung der Koinzidenzlinien, die von einer räumlich und zeitlich kontinuierlichen Aktivitätsverteilung ausgehen, in einzelne Koinzidenzkanäle wieder rückgängig gemacht werden. Hierfür wird ein hinreichend genaues Modell des Meßprozesses benötigt.



**Abbildung 24: Pseudo-3D Schema eines Koinzidenzkanals.**

Eine idealisierte Punktquelle strahlt Photonenpaare isotrop in alle Richtungen des Raumes (Pfeillinien). Die beiden den Koinzidenzkanal  $ab$  aufspannenden Kristalle  $a$  und  $b$  seien Bestandteile von Blockdetektoren, die Kanten ihrer Nachbarkristalle sind gestrichelt angedeutet. Die Detektorblöcke sind so angeordnet, daß sich die Mittelsenkrechten ihrer Frontflächen im Mittelpunkt der Positronenkamera schneiden. Bei Wiedergabe der realen Größenverhältnisse (Radius  $R = 415,0$  mm, Kristallfrontfläche  $6,7 \times 6,7$  mm<sup>2</sup>, Kristalltiefe 20 mm) würden die Strahlen schon als nahezu paralleles Bündel durch die Kristalle laufen.

Wie das Schema in Abbildung 24 verdeutlicht, identifiziert die Positronenkamera zu jeder registrierten Koinzidenz die beiden Kristalle, in denen das Photonenpaar nachgewiesen wurde, jedoch keine weiteren Angaben zum Nachweisort innerhalb des Kristalls, wie die

Tiefe, in der die Wechselwirkung stattgefundenen hat (Depth of Interaction). Eine Koinzidenzlinie schneidet in vielen Fällen mehr als nur ein Kristallpaar.

Da neben dem zum Nachweis des Photons in dem Szintillatorkristall gewünschten Photoeffekt (siehe hierzu auch Kapitel 5.1) andere Wechselwirkungsprozesse zum Wegstreuen von Photonen in Nachbarkristalle bzw. zum Einstreuen von Photonen aus Nachbarkristallen führen, erzeugt eine einzelne Koinzidenzlinie immer Koinzidenzereignisse in mehreren benachbarten Kristallpaaren. Diesem unerwünschten Effekt kann man zwar durch das Heraufsetzen der unteren Energieschwelle der Detektoren begegnen, womit man aber Koinzidenzereignisse verliert. In der Praxis ist daher ein Kompromiß zwischen Ortsauflösung und Sensitivität des Detektorsystems zu finden.

Für die Festlegung der beiden Endpunktskoordinaten der Rückprojektionslinien wird folgendes Modell gewählt:

1. Die Verteilung der Punkte in den Ebenen parallel zur Kristallfrontfläche wird als zweidimensional gleichverteilt angenommen.
2. Die Verteilung der Punkte entlang der Tiefenachse  $x$  des Kristalls unterliege einer Exponentialverteilung mit der Dichtefunktion  $f(x)$  und dem Parameter  $\lambda$  [Bro89]:

$$f(x) = \begin{cases} \lambda \cdot e^{-\lambda \cdot x} & \text{für } x \geq 0 \\ 0 & \text{für } x < 0 \end{cases} \quad (41)$$

Sie nimmt damit die Form des Schwächungsgesetzes entsprechend Gleichung (37) an.

3. Die die beiden Endpunkte verbindende Koinzidenzlinie erhält ein Rückprojektionsgewicht, das umso geringer ist, je höher die effektive Nachweislänge dieser Linie in den beiden Kristallen ist.

Der Parameter  $\lambda$  der exponentialverteilten Tiefe der Endpunktskoordinaten in den Kristallen besitzt die Dimension einer reziproken Länge und ist – physikalisch betrachtet – der effektive makroskopische Wirkungsquerschnitt [Dör92] für den Szintillationsnachweis von Photonen mit einer Einfallenergie von 511 keV in einem räumlich begrenzten BGO-Block. Er drückt aus, wieviele Annihilationsphotonen unter Berücksichtigung der Energieschwellen des Detektors sowie der Hereinstreuung in einen und der Herausstreuung aus einem Szintillatorkristallblock Fluoreszenzlicht erzeugen. Zur Abschätzung von  $\lambda$  gilt:

$$\tau < \lambda < \mu \quad (42)$$

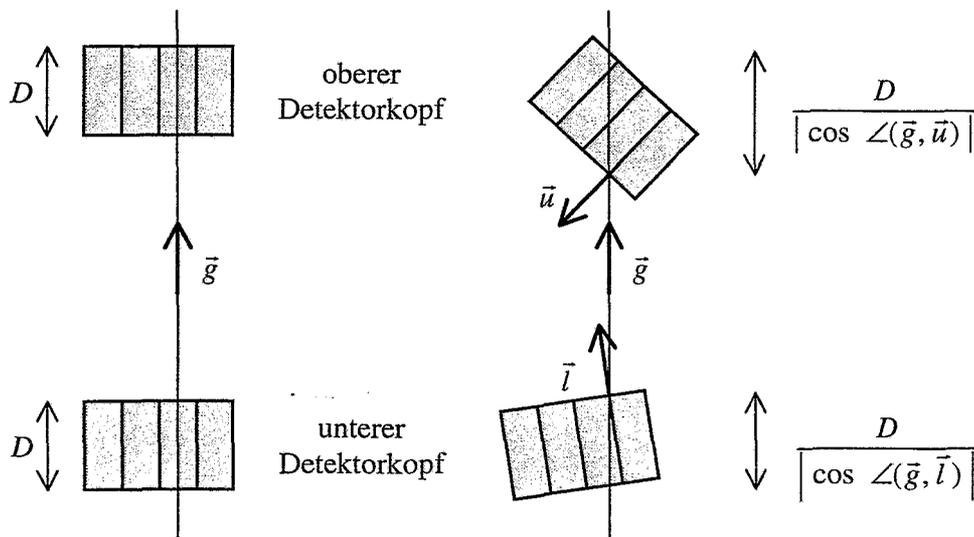
da alle unmittelbaren Photoabsorptionen Fluoreszenzlicht erzeugen, zuzüglich der gestreuten Photonen, die nach ihrer Streuung noch eine Energie oberhalb der unteren Energieschwelle von 250 keV besitzen und einer Photoabsorption unterliegen.

Photonenenergie in keV	$\frac{\sigma_R}{\rho}$ in $\frac{\text{cm}^2}{\text{g}}$	$\frac{\sigma_C}{\rho}$ in $\frac{\text{cm}^2}{\text{g}}$	$\frac{\tau}{\rho}$ in $\frac{\text{cm}^2}{\text{g}}$	$\frac{\mu}{\rho}$ in $\frac{\text{cm}^2}{\text{g}}$
250	0,0305	0,0916	0,333	0,455
300	0,0218	0,0866	0,207	0,316
350	0,0164	0,0822	0,140	0,239
400	0,0127	0,0784	0,100	0,192
450	0,0102	0,0751	0,0753	0,161
500	0,00834	0,0721	0,0585	0,139
511	0,00800	0,0714	0,0556	0,135

**Tabelle 5: Photonen-Wechselwirkungskoeffizienten in BGO**  
im Energiebereich von 250 bis 511 keV nach [NIST90]. Die Massendichte von BGO beträgt  $\rho_{\text{BGO}} = 7,13 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ .

Die Verläufe der Massenschwächungskoeffizienten als Funktion der Photonenenergie in BGO sind in Abbildung 19 dargestellt, in Tabelle 5 sind die Zahlenwerte von  $\frac{\tau}{\rho}$  (Photoeffekt),  $\frac{\sigma_R}{\rho}$  (kohärente Streuung) und  $\frac{\sigma_C}{\rho}$  (inkohärente Streuung) für den zu betrachtenden Energiebereich von 250 bis 511 keV zusammengestellt. Unter Hinzunahme von mit Referenzstrahlern gewonnenen Meßergebnissen wurde  $\frac{\lambda}{\rho}$  für die Positronenkamera BASTEI zu  $0,078 \frac{\text{cm}^2}{\text{g}}$  bestimmt.

Die Wahl des Gewichtes einer Koinzidenzlinie bei der Rückprojektion erfolgt so, daß die unterschiedliche Nachweiswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der effektiven Nachweislänge einer solchen Linie in den Detektorkristallen kompensiert wird (Abbildung 25).



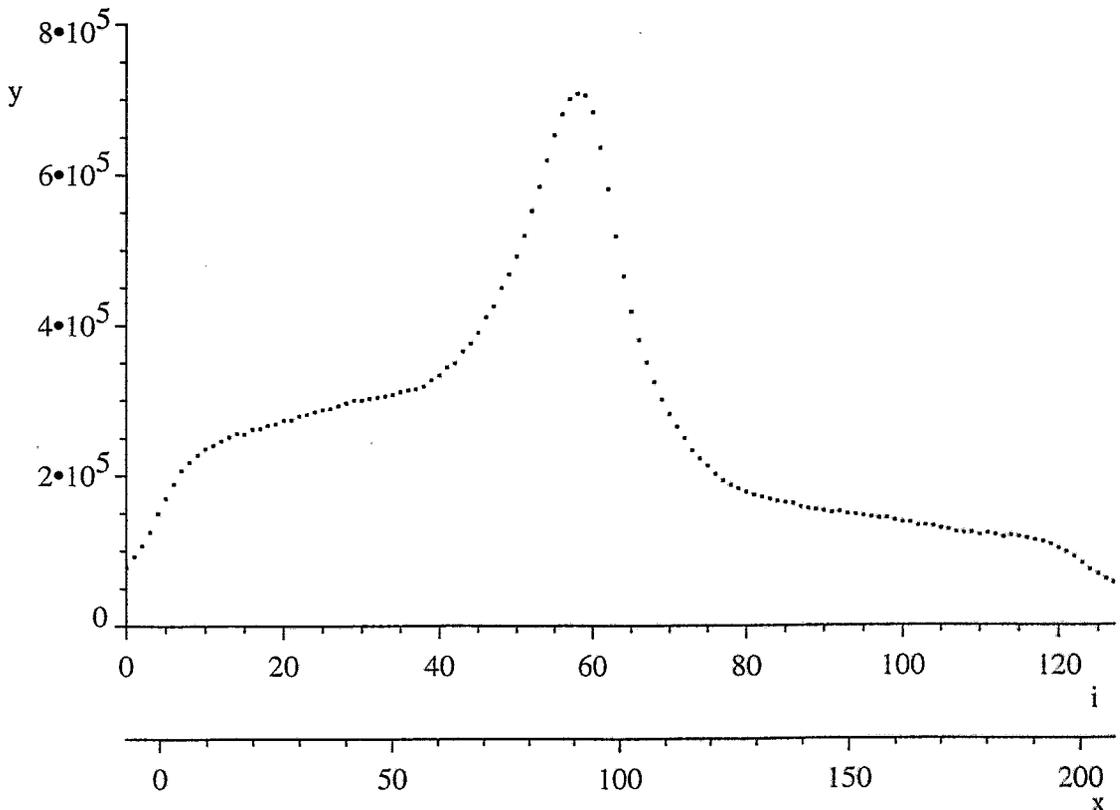
**Abbildung 25: Wechselwirkungslängen einer Koinzidenzlinie.**

In diesem vereinfachten Schema wird davon ausgegangen, daß das Photonenpaar keinerlei Streuung unterliege. Beim senkrechten Auftreffen der Koinzidenzgeraden, deren normierter Richtungsvektor  $\vec{g}$  ist, auf beide Detektorblöcke ist die effektive Wechselwirkungstiefe für den Photoeffekt gleich der Länge der Kristalle  $D$  (links). Im allgemeinen wird die räumliche Ausrichtung eines Blockdetektors des oberen Kamerakopfes durch den Normalenvektor  $\vec{u}$  der Frontfläche, eines Blockdetektors des unteren Kamerakopfes durch den Frontflächen-Normalenvektor  $\vec{l}$  beschrieben. Dann vergrößert sich die effektive Nachweislänge einer Koinzidenzlinie entsprechend der Winkel zwischen den Normalenvektoren der Detektorblöcke und dem Richtungsvektor der Koinzidenzgeraden (rechts).

Eine Koinzidenzlinie, die senkrecht auf beiden Detektorblöcken auftritt, erhält das Rückprojektionsgewicht „1“. Das allgemeinen gültige Gewicht einer Koinzidenzgeraden bei der Rückprojektion ist  $|\cos \angle(\vec{g}, \vec{u}) \cdot \cos \angle(\vec{g}, \vec{l})|$ .

### 5.5 Schätzung der Reichweite aus Positronenemitter-Profilen

Für den Zusammenhang zwischen der Reichweite der Primärteilchen und der räumlichen Verteilung der von diesen erzeugten  $\beta^+$ -Emitter (Abbildung 7) ist keine analytische Beschreibung in geschlossener Form bekannt. Da es aber eine zentrale Aufgabe der PET-Messung ist, diese Reichweite so genau wie möglich aus der räumlichen Deposition der durch die Bestrahlung erzeugten  $\beta^+$ -Aktivität zu ermitteln, wird im folgenden mit den aus der experimentellen Prozeßanalyse bekannten Hilfsmitteln versucht, hierfür eine Vorgehensweise zu entwickeln.



**Abbildung 26:**  $\beta^+$ -Aktivitäts-Tiefenprofil

Die Profile der  $\beta^+$ -Aktivität als Wertepaare  $\langle x_i, y_i \rangle$ . Die in Millimetern geteilte Reichweitenachse ist die x-Achse. Auf der y-Achse ist die Zahl der Rückprojektionseinheiten aufgetragen.

Das Verfahren soll schnell sein, um unmittelbar im Anschluß an eine Messung Ergebnisse zu liefern. Es geht daher von der experimentellen Rückprojektion der Koinzidenzen in den Bildraum anstelle einer iterativen Bildrekonstruktion aus. Anschließend wird der gesamte interessierende Bildraum auf die Strahlachse projiziert. Man gewinnt diese Profile, indem die Inhalte aller Voxel einer jeden senkrecht zum Strahl stehenden Ebene summiert werden.

In Abbildung 26 ist als Beispiel ein Profil dargestellt, das aus der PET-Messung während der Bestrahlung eines homogenen PMMA-Blockes von 200 mm Länge mit  $^{12}\text{C}$ -Ionen der Energie von 234 AMeV gewonnen wurde. Die Voxelgröße wurde der Rückprojektion mit 1,6875 mm

vorgegeben. Im vorderen und hinteren Teil sieht man den durch die Dichteänderung an der Grenzfläche Luft-Phantom hervorgerufenen starken Anstieg bzw. Abfall der Funktionswerte. Diese Abschnitte der Kurve müssen von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen werden, da sie die Form des eigentlichen  $\beta^+$ -Emitter-Tiefenprofils verfälschen würden. Ohne Interesse ist ferner der Verlauf des durch den Zerfall von Targetfragmenten erzeugten Aktivitätsuntergrundes fernab des Intervalls mit dem Maximalwert. Ausgewählt werden  $n$  Wertepaare  $\langle x_i, y_i \rangle$  mit  $i_1 \leq i \leq i_2$ , wobei  $i_2 = i_1 + n - 1$  ist.

Aufgabe ist es, eine Modell-Funktion  $f(x; \underline{a})$  zu finden, die den Kurvenverlauf möglichst gut approximiert, wobei  $x$  die unabhängige Variable und  $\underline{a}$  der Parametervektor der Funktion ist. Als Gütekriterium für das Maß an Übereinstimmung zwischen den Meßwerten und den Funktionswerten der Modellfunktion wird die Minimierung der Summe der Quadrate der mit der Meßunsicherheit  $\frac{1}{\sigma_i}$  gewichteten Abweichungen zwischen dem Meßwert  $y_i$  und dem von der Modellfunktion an der Stelle  $x_i$  gelieferten Funktionswert gewählt:

$$\sum_{i=i_1}^{i_2} \left( \frac{y_i - f(x_i; \underline{a})}{\sigma_i} \right)^2 \rightarrow \text{Minimum!} \quad (43)$$

Durch diesen Ansatz wird das durch die stochastische Natur von Kernumwandlungen bedingte Quantenrauschen der gemessenen Strahlung gewürdigt, d. h., Abweichungen bei relativ sicheren Meßwerten (solche mit kleinem  $\sigma_i$ ) werden stärker bestraft als bei unsicheren.

Wie erfolgt die Wahl der Modellfunktion? Nach dem Satz von TAYLOR ist in einem Intervall jede beliebig oft differenzierbare Funktion als eine unendliche Potenzreihe entwickelbar. Im praktischen Gebrauch verwendet man die Näherung einer endlichen Potenzreihe  $m$ . Ordnung:

$$f_1(x; a_0, a_1, \dots, a_m) = \sum_{j=0}^m a_j \cdot x^j \quad (44)$$

Diese Funktion  $f_1$  besitzt die Eigenschaft, daß für jedes  $x$  ihre  $m$ . Ableitung gleich der Konstanten  $m! \cdot a_m$  ist und alle Ableitungen höherer Ordnung verschwinden. Sie ist somit gut geeignet, relativ glatte Kurvenstücke zu approximieren, versagt aber bei eng gewölbten Abschnitten. Hier kann sie den Krümmungen nur ungenau folgen, weil ihr – geometrisch interpretiert – die Werte der Ableitungen höherer Ordnung fehlen. Bei der Wahl von  $m$  ist zu beachten, daß  $f_1$  bis zu  $m-1$  Extrema und bis zu  $m-2$  Wendepunkte besitzen kann. Bei zu hoch gewähltem  $m$  tendiert  $f_1$  dazu, jeden Wertepunkt „mitnehmen“ zu wollen. Sie mittelt dann nur noch schlecht zwischen den Stützstellen und zeigt einen unruhigen Verlauf. Eine Polynomfunktion ist gut geeignet, das ansteigende Plateau vor dem steilen Funktionsanstieg (in Abbildung 26 bis etwa  $x = 60$ ) und das abfallende Plateau hinter dem starken Abfall der Funktionswerte (in Abbildung 26 ab ungefähr  $x = 120$ ) zu beschreiben.

Für die Modellierung im Bereich des von den beiden steilen Flanken begrenzten Funktionsmaximums ist jedoch eine Funktion erforderlich, deren Ableitungen höherer Ordnung verschieden von null sind. Diese asymmetrisch-glockenförmige Kurve muß über vier Parameter verfügen, um

- den Flächeninhalt unter der Kurve oder die Höhe des Maximums,
- den Ort des Maximums auf der Abszissenachse,
- die Weite der Glocke und
- die Ausprägung der Asymmetrie der Kurve

variieren zu können. Eine solche asymmetrische Glockenkurve ist:

$$f_2(x; a_0, a_1, a_2, a_3) = \frac{a_0}{a_3} \cdot e^y \cdot \operatorname{erfc} z \quad (45)$$

$$\text{mit: } y = \frac{x - a_1}{a_3} + \left( \frac{a_2}{\sqrt{2} \cdot a_3} \right)^2 \quad a_2, a_3 > 0$$

$$z = \frac{x - a_1}{\sqrt{2} \cdot a_2} + \frac{a_2}{\sqrt{2} \cdot a_3}$$

$$\text{erfc } z = 1 - \frac{2}{\sqrt{\pi}} \cdot \int_0^z e^{-t^2} dt \quad (\text{komplementäre Fehlerfunktion})$$

Diese Funktion  $f_2$  besitzt folgende Eigenschaften:

- Der Flächeninhalt unter der Kurve ist  $A = \int_{-\infty}^{+\infty} f_2(x) dx = 2 \cdot a_0$  (46)

- Ihr erstes Moment ist  $\mu = \frac{\int_{-\infty}^{+\infty} x \cdot f_2(x) dx}{A} = a_1 - a_3$  (47)

- Das zweite zentrale Moment beträgt  $\sigma^2 = \frac{\int_{-\infty}^{+\infty} (x - \mu)^2 \cdot f_2(x) dx}{A} = a_2^2 + a_3^2$  (48)

- Die Schiefe  $\gamma = \gamma \left( \frac{a_2}{a_3} \right)$  (49)

ist stets negativ, d.h. der längere Schwanz der asymmetrischen Kurve weist in negative  $x$ -Richtung.

- Der Exzeß  $\varepsilon = \varepsilon \left( \frac{a_2}{a_3} \right)$  (50)

ist immer positiv, die Verteilung ist also enger als eine Normalverteilung  $N(\mu, \sigma^2)$  mit gleichem  $\mu$  und  $\sigma^2$ .

- Für  $\frac{a_2}{a_3} \rightarrow \infty$  nähert sich  $f_2$  asymptotisch einer symmetrischen Glockenkurve, da

$$\lim_{\frac{a_2}{a_3} \rightarrow \infty} \gamma = -0 \quad \text{und} \quad \lim_{\frac{a_2}{a_3} \rightarrow \infty} \varepsilon = +0 \quad \text{sind.}$$

- Für  $\frac{a_2}{a_3} \rightarrow 0$  strebt  $f_2$  einer starren Asymmetrie zu, weil  $\lim_{\frac{a_2}{a_3} \rightarrow 0} \gamma = -2$  und

$$\lim_{\frac{a_2}{a_3} \rightarrow 0} \varepsilon = +6 \quad \text{sind.}$$

Als Modellfunktion für die Beschreibung von  $\beta^+$ -Emitter-Profilen wird die Superposition eines Polynoms des Grades  $m$  und einer schiefen Glockenkurve mit vier Parametern gewählt:

$$f(x; a_0, a_1, \dots, a_{m+4}) = f_1(x; a_0, a_1, \dots, a_m) + f_2(x; a_{m+1}, a_{m+2}, a_{m+3}, a_{m+4}) \quad (51)$$

$$f(x; a_0, a_1, \dots, a_{m+4}) = \sum_{j=0}^m a_j \cdot x^j + \frac{a_{m+1}}{a_{m+4}} \cdot e^y \cdot \text{erfc } z \quad (52)$$

$$\text{mit: } y = \frac{x - a_{m+2}}{a_{m+4}} + \left( \frac{a_{m+3}}{\sqrt{2} \cdot a_{m+4}} \right)^2 \quad a_{m+3}, a_{m+4} > 0$$

$$z = \frac{x - a_{m+2}}{\sqrt{2} \cdot a_{m+3}} + \frac{a_{m+3}}{\sqrt{2} \cdot a_{m+4}}$$

$$\operatorname{erfc} z = 1 - \frac{2}{\sqrt{\pi}} \cdot \int_0^z e^{-t^2} dt \quad (\text{komplementäre Fehlerfunktion})$$

Die zu minimierende Zielfunktion  $\chi^2$  wird durch folgende Forderung definiert:

$$\chi^2 = \sum_{i=i_1}^{i_2} \left( \frac{y_i - f(x_i; a_0, a_1, \dots, a_{m+4})}{\sigma_i} \right)^2 \rightarrow \underset{a_0, a_1, \dots, a_{m+4}}{\text{Minimum!}} \quad (53)$$

Notwendige Bedingung für ein lokales Extremum der Zielfunktion ist, daß alle partiellen Ableitungen der Zielfunktion nach den Komponenten des Parametervektors am Extrempunkt verschwinden:

$$\begin{aligned} \left[ \frac{\partial \chi^2}{\partial a_0} \right]_{\underline{a}=\hat{\underline{a}}} & \stackrel{!}{=} 0 \\ \left[ \frac{\partial \chi^2}{\partial a_1} \right]_{\underline{a}=\hat{\underline{a}}} & \stackrel{!}{=} 0 \\ & \vdots \\ \left[ \frac{\partial \chi^2}{\partial a_{m+4}} \right]_{\underline{a}=\hat{\underline{a}}} & \stackrel{!}{=} 0 \end{aligned} \quad (54)$$

Diese nichtlineare Optimierungsaufgabe wird iterativ unter dem Einsatz von Standardsoftware auf einer Rechenmaschine gelöst. Dafür wird eine Kombination des Gradienten-Suchverfahrens unter Nutzung der partiellen Ableitungen mit der Methode der Linearisierung der Modellfunktion nach [Bev92, S. 161-164] verwendet. Als Resultat gewinnt man den Parametervektor:

$$\hat{\underline{a}} = \begin{pmatrix} \hat{a}_0 \\ \hat{a}_1 \\ \vdots \\ \hat{a}_{m+4} \end{pmatrix} \quad (55)$$

Für die Berechnung der Reichweite  $R$  wird eine Annahme verwendet, welche heuristisch durch Auswertung von gemessenem und aus Simulationsrechnungen gewonnenem Datenmaterial getroffen wurde:

$$R = \mu + \sigma \quad (56)$$

Durch Einsetzen der geschätzten Parameter folgt:

$$R = \hat{a}_{m+2} - \hat{a}_{m+4} + \sqrt{\hat{a}_{m+3}^2 + \hat{a}_{m+4}^2} \quad (57)$$

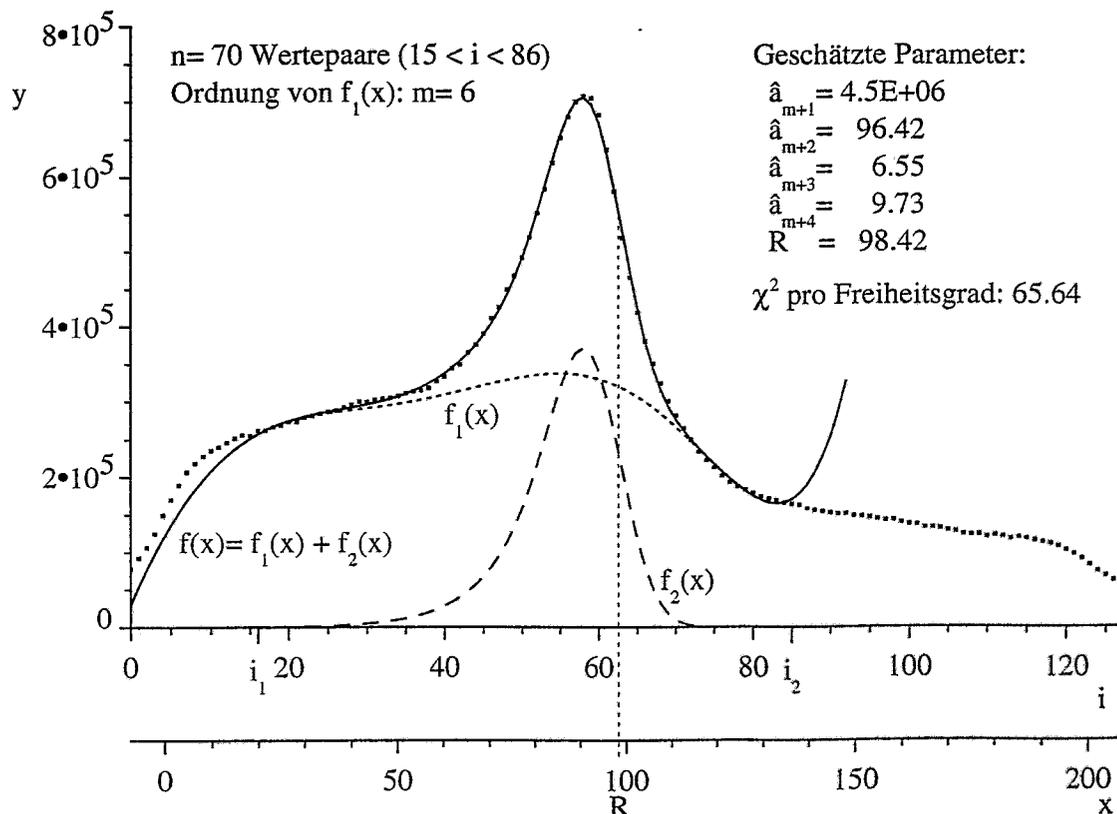
In Abbildung 27 werden die Ergebnisse einer Beispielrechnung für die Wertepaare aus Abbildung 26 vorgestellt. Folgende Erfahrungen mit der Anwendung dieser Methode liegen vor:

- $i_1$  sollte so groß gewählt werden, daß es den Beginn der nahezu ungekrümmten, stetig ansteigenden Rampe im proximalen Targetfragmentbereich markiert.
- $i_2$  sollte nicht unnötig groß gewählt werden. Es ist vorteilhaft, wenn es an den Anfang der abfallenden Rampe im distalen Targetfragmentbereich fällt, dort, wo die von oben konvexe Krümmung der Kurve hinter der Reichweite endet.
- Man sollte keine zu hohen Anforderungen an die Übereinstimmung zwischen der Modellfunktion und den Wertepaaren in unwesentlichen Randbereichen stellen, dies geht immer zu Lasten einer guten Approximation im entscheidenden Projektilfragmentbereich.

- Der Grad der Polynomfunktion  $f_1(x)$  sollte nicht höher als zehn sein, die besten Ergebnisse werden meistens mit  $m=5$  oder  $m=6$  erzielt. Bei zu großem  $m$  prägt sich bei  $f_1(x)$  ein lokales Maximum im Projekttilfragmentbereich aus, so daß die Parameter von  $f_2(x)$  fehlerhaft geschätzt werden.

Um die Güte zweier Schätzungen miteinander vergleichen zu können, betrachtet man  $\chi^2$  je Freiheitsgrad der Schätzung, das möglichst klein werden sollte:

$$\frac{\chi^2}{\text{Freiheitsgrad}} = \frac{\chi^2}{n - (m+5)} \quad (58)$$



**Abbildung 27: Beispiel einer Parameterschätzung.**

Die senkrechte gepunktete Linie markiert die geschätzte Reichweite.

Mit Hilfe dieses Verfahrens wurden die Reichweiten nach monoenergetischer Bestrahlung von verschiedenen, als homogen aufgebaut betrachteten Materialien bestimmt. Für Bestrahlungen mit mehreren Energien ist es nicht unmittelbar einsetzbar; hierfür muß eine Dekomposition des Gesamtprofils in die Profile der einzelnen Energien vorangestellt werden. Im folgenden Kapitel wird die Reichweitemessung bei Gewebeproben vorgestellt.

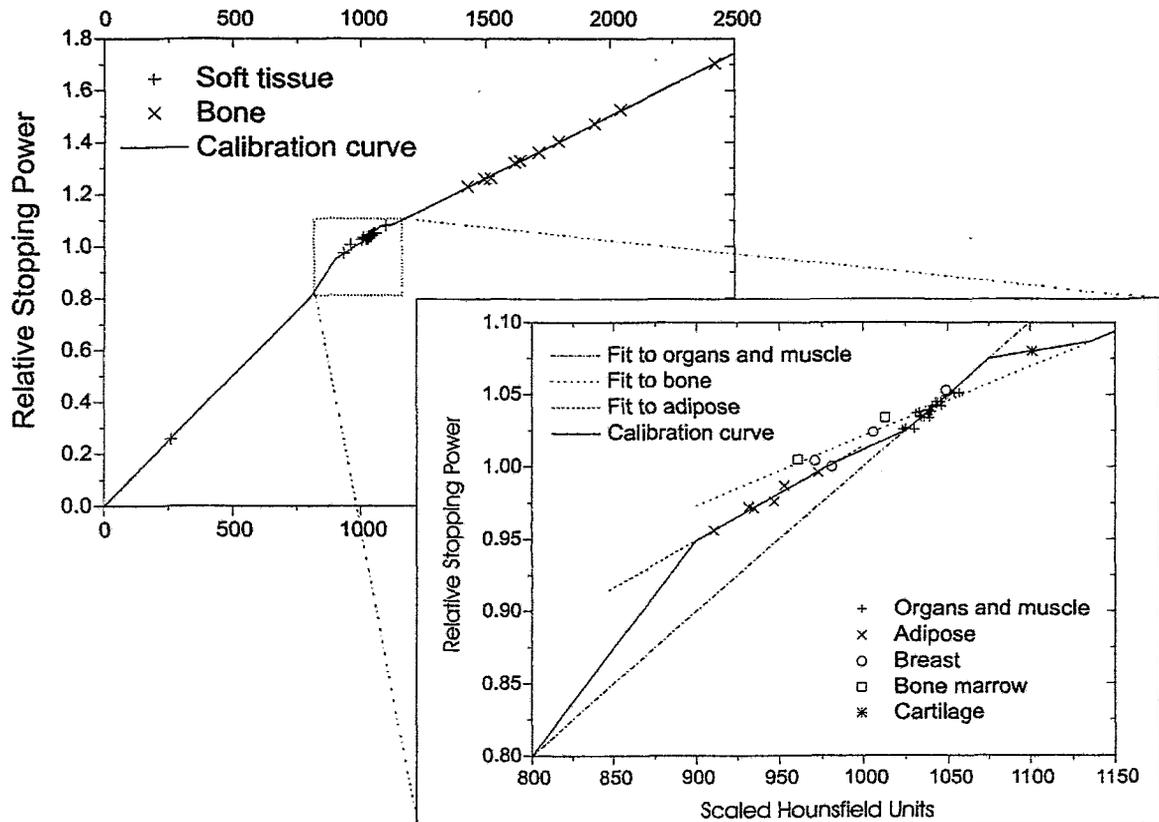
## 5.6 Reichweitebestimmung in Gewebeproben

Die Bestrahlungsplanung bei der Schwerionentherapie erfolgt wie bei der konventionellen Strahlentherapie auf der Grundlage von Röntgen-Computertomogrammen (CT) von den zu behandelnden Körperregionen des Patienten. Hierbei erfolgt eine Umrechnung der in HOUNS-

FIELD-Einheiten gemessenen CT-Zahlen [Mor95, S. 119ff.] des Gewebes entlang des Bestrahlungskanals in relative wasseräquivalente Weglängen der Schwerionen.

Die Beziehung zwischen den CT-Zahlen und dem Bremsvermögen von Schwerionen in Körpergewebe ist von einer Reihe von Einflüssen abhängig:

- Die bei Röntgenaufnahme verwendeten Geräteparameter des Tomographen (z. B. Röhrenspannung und Strahlfilter) bestimmen das Photonenpektrum.
- Die Strahlaufhärtung ist eine Funktion der geometrischen Gestalt des Objektes.
- Die variable chemische Zusammensetzung des Meßobjektes führt zu unterschiedlichen Schwerionen-Bremsvermögen bei gemessenen gleichen Photonen-Massenschwächungskoeffizienten.

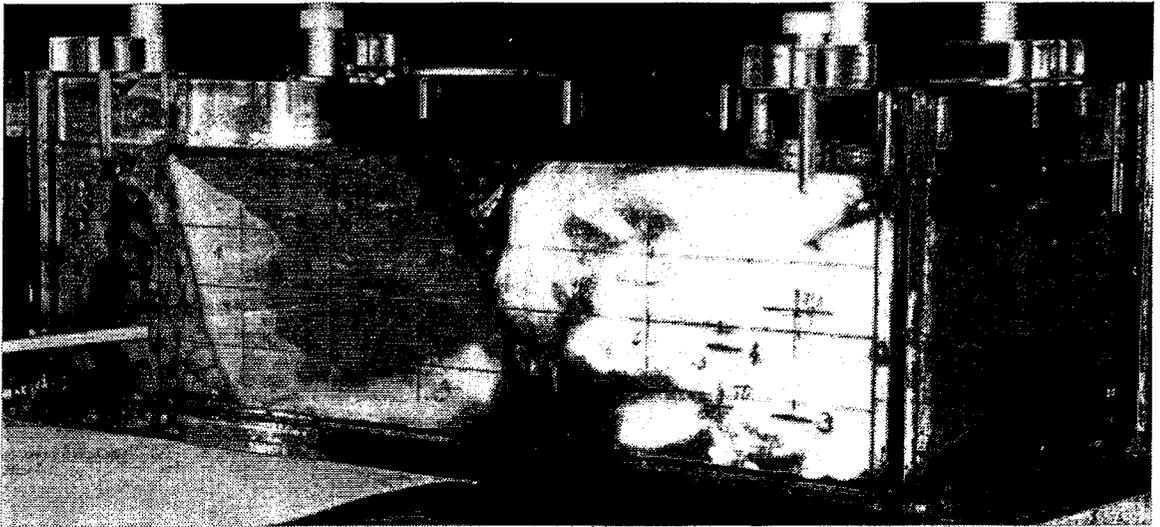


**Abbildung 28:** Umrechnung von gemessenen CT-Zahlen in Protonen-Bremsvermögen aus [Sch98].

Die hintere Graphik zeigt die Kalibrierungskurve für die Berechnung des relativen Bremsvermögens von Protonen in Gewebe aus den HOUNSFIELD-Einheiten der CT-Aufnahme für Weichgewebe (+) und Knochen (x). In dem vergrößerten Ausschnitt im Vordergrund ist mit verschiedenen Linienarten die Aufteilung der Weichgewebekurve für verschiedene Gewebearten eingezeichnet: innere Organe und Muskel (+), Fettgewebe (x), Brustgewebe (o), Knochenmark (□) und Knorpel (\*). Bei den in der Abbildung verwendeten skalierten HOUNSFIELD-Einheiten korrespondiert der Wert 0 mit Luft und der Wert 1000 mit Wasser.

In der Praxis der Bestrahlungsplanung bei Teilchentherapien werden deshalb nach den verschiedenen Gewebearten segmentierte Kalibrierungstabellen für die Umrechnung von CT-Zahlen in wasseräquivalente Pfadlängen verwendet (Abbildung 28). Die für die Erstellung der Kalibrierungskurven benötigten Referenzdaten werden üblicherweise durch Messungen an Phantomen aus gewebeäquivalenten Materialien gewonnen [Jac97]. Diese Äquivalente für

Fett, Muskel, Knochen, Lunge und andere Gewebe wurden für Kalibrierungsmessungen mit Röntgenstrahlen bis 100 keV entwickelt und sollen den Angaben der Hersteller zufolge mit den strahlenphysikalischen Eigenschaften der Originalgewebe nahezu übereinstimmen. Das heißt, in ihnen wird die gleiche Dosisverteilung wie in den entsprechenden Körpergeweben erzeugt. Da sie sich in ihrer Elementkomposition von echten Geweben unterscheiden, bevorzugen [Sch98] die Verwendung von tierischen Gewebeproben anstelle der Gewebesubstitute für die Messung der Kalibrierungskurven bei Protonenstrahlung, um eventuelle Fehler durch ungenügende strahlenphysikalische Äquivalenz zwischen den Geweben und ihren Nachbildungen bei Bestrahlung mit geladenen Teilchen auszuschließen.



**Abbildung 29: Ansicht des Gefäßes mit den Gewebeproben.**

*Links befindet sich Gehirn, in der Mitte Muskel- und rechts Fettgewebe. Jede der Gewebearbeiten wurde an drei verschiedenen Stellen mit  $^{12}\text{C}$ -Ionen so bestrahlt, daß die Reichweiten jeweils etwa 30, 50 bzw. 70 mm betragen. Die Kreuze auf der Behälterwand markieren die Strahleintrittspunkte. Um störende Luft einschüsse zu vermeiden, wird auf die Proben durch Anziehen der Schrauben des Behälterdeckels ein leichter Druck ausgeübt.*

Eine solches Experiment zur Bestimmung der relativen wasseräquivalenten Pfadlängen von  $^{12}\text{C}$ -Ionen in Gewebeproben mittels der Messung von  $\beta^+$ -Emitterprofilen von monoenergetischen, gut fokussierten Strahlen wurde durchgeführt. Zum einen wurden die Reichweiten in den auszumessenden Gewebeproben (Abbildung 29), zum anderen in einem gut bekannten Referenzphantom aus PMMA ( $\rho = 1,18 \text{ g/cm}^3$ ) nach dem in Kapitel 5.5 vorgestellten Verfahren geschätzt.

Die Ergebnisse des Experimentes sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Eine sehr präzise Messung der relativen wasseräquivalenten Weglängen dieser Gewebeproben mit einer Wassersäule variabler Länge und Ionisationskammern führte zu Werten von 1,0417 für Gehirn, von 1,0632 für Muskel und von 0,9765 für Fett [Sch97].

Das Experiment konnte zeigen, daß das entwickelte Verfahren zur Schätzung der Reichweite von  $^{12}\text{C}$ -Ionen in festen, weitgehend homogenen Medien, deren Dichte sich nicht stark von der des Wassers unterscheidet, aus den gemessenen  $\beta^+$ -Emitterprofilen nur mit einem Fehler von etwa einem Prozent behaftet ist.

Gewebeart	Energieschritt	Energie in AMeV	geschätzte Reichweite im Gewebe in mm	geschätzte Reichweite in PMMA in mm	relative PMMA-äquivalente Weglänge	relative wasser-äquivalente Weglänge
Gehirn	28	140,4	34,39	30,71	0,893	1,054
	49	173,6	54,66	48,83	0,893	1,054
	69	201,6	73,99	64,55	0,872	1,029
	arithmetischer Mittelwert					
Muskel	28	140,4	33,72	30,71	0,911	1,075
	49	173,6	53,90	48,83	0,906	1,069
	70	202,9	73,51	65,60	0,892	1,053
	arithmetischer Mittelwert					
Fett	26	136,9	34,73	29,18	0,840	0,991
	46	169,2	55,67	46,48	0,835	0,985
	65	196,2	73,88	61,01	0,826	0,975
	arithmetischer Mittelwert					

**Tabelle 6:** Experimentell bestimmte relative wasseräquivalente Pfadlängen von  $^{12}\text{C}$ -Ionen in Gewebeprobe.

Der Reichweiteschätzung liegt das in Kapitel 5.5 entwickelte Verfahren zugrunde.

### 5.7 Messung der Empfindlichkeit

Eine vorgeschlagene Anwendung der PET bei der Schwerionentherapie ist die Bestrahlungsplanverifikation an Extrempunkten [Hin96]. Dabei soll in extrem kritischen Bestrahlungssituationen, in denen der Therapiestrahler durch stark inhomogenes Gewebe dringt und sehr nah vor strahlenempfindlichen Organen stoppen soll, vor dem Beginn der therapeutischen Bestrahlungen mittels eines Niedrigdosis-Strahlpulses die Reichweite der  $^{12}\text{C}$ -Ionen in situ vermessen werden.

Für die experimentelle Bestimmung der Teilchenreichweite mittels Parameterschätzung aus gemessenen, durch monoenergetische Bestrahlung produzierten  $\beta^+$ -Emitterprofilen ist eine minimale Anzahl von  $^{12}\text{C}$ -Ionen nötig, um eine Aktivitätsverteilung zu erzeugen, die im Bildraum der Rückprojektion erkennbar aus dem Rauschuntergrund hervortritt. Die hierfür erforderliche Mindestteilchenzahl ist von folgenden Gesichtspunkten abhängig:

#### 1. Energie des Strahles

Je höher die Energie ist, desto größer ist die Reichweite der Primärteilchen, desto länger wird der Pfad, entlang dessen Fragmentierungsreaktionen stattfinden, desto mehr  $\beta^+$ -aktive Fragmente werden erzeugt (Abbildung 30).

#### 2. Geometrischen Gestalt, Zusammensetzung und Aufbau des Objektes

Diese Faktoren beeinflussen die Erzeugung von  $\beta^+$ -Emittieren durch ihre spezifischen Fragmentierungsquerschnitte und den Nachweis von  $\beta^+$ -Zerfällen durch ihre Eigenschaften in Bezug auf Absorption und Streuung der Annihilationsstrahlung.

#### 3. Lage des Bestrahlungskanals innerhalb des Gesichtsfeldes der Positronenkamera

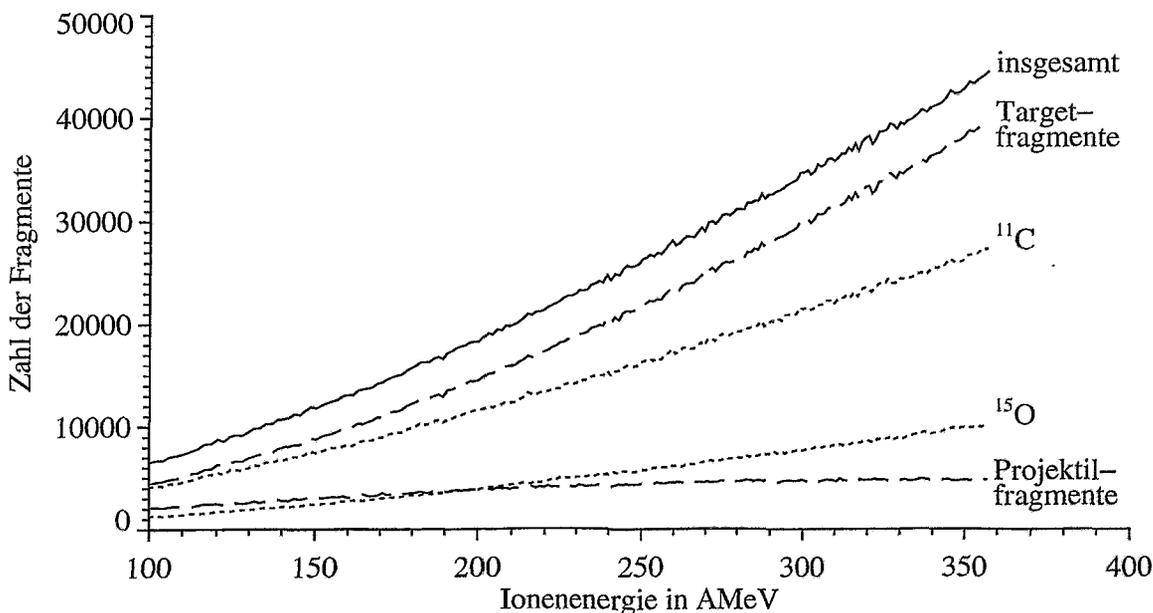
Bedingt durch den Randabfall der Kameraeffektivität wird bei einer vom Zentrum des FOV entfernten Strahlage für eine fest vorgegebene Zahl von Koinzidenzereignissen eine höhere Aktivität benötigt als bei Zentrallage des Strahls.

#### 4. Verfügbare Meßzeit

Bei einer längeren Meßzeit werden mehr Zerfälle registriert als bei einer kürzeren.

## 5. Morphologische und physiologische Charakteristik des Gewebes im Zielgebiet

Von diesen Parametern wird der Weitertransport der erzeugten  $\beta^+$ -Emitter durch Perfusion und Diffusion bestimmt.

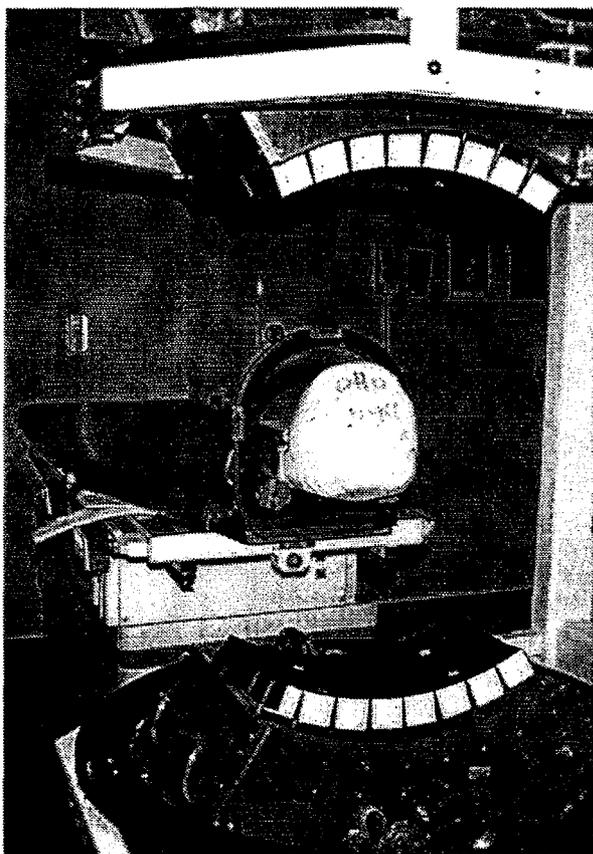


**Abbildung 30: Abhängigkeit der Fragmenterzeugung von der Energie.**

Dargestellt ist die Anzahl der  $\beta^+$ -emittierenden Fragmente, die in PMMA von einem Primärstrahl aus 100.000  $^{12}\text{C}$ -Ionen erzeugt werden, in dem Energiebereich, der bei der Schwerionentherapie an der GSI genutzt wird. Für die Anzahl der Projekttilfragmente wurde die Summe der bei der Projekttilfragmentierung entstehenden Kerne von  $^{12}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{10}\text{C}$ ,  $^9\text{C}$  und  $^8\text{B}$  gebildet. Bei den Targetfragmenten wurden die Nuklide  $^{15}\text{O}$ ,  $^{14}\text{O}$ ,  $^{13}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{12}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{10}\text{C}$ ,  $^9\text{C}$  und  $^8\text{B}$  berücksichtigt. Die Kurve für  $^{11}\text{C}$  umfaßt sowohl die bei der Target- als auch die bei der Projekttilfragmentierung produzierten  $^{11}\text{C}$ -Kerne. Die Simulationsrechnungen erfolgten auf Grundlage von [Has96]. Die leichten Fluktuationen in den Kurven sind durch den statistischen Charakter dieser Rechnungen bedingt.

Wie Abbildung 30 zeigt, wächst bei höherer Strahlenergie die Zahl der  $\beta^+$ -emittierenden Targetfragmente stark an, wohingegen der Zuwachs an  $\beta^+$ -aktiven Projekttilfragmenten deutlich geringer ausfällt. Die Folge daraus ist, daß sich die absolute Zahl der  $\beta^+$ -Zerfälle im Gebiet des durch die Projekttilfragmente erzeugten Maximums der  $\beta^+$ -Aktivität nur leicht mit der Energie des  $^{12}\text{C}$ -Strahls erhöht. Da zugleich wegen der Kinematik der Fragmentierungsreaktionen die  $\beta^+$ -emittierenden Projekttilfragmente bei wachsender Energie der Primärteilchen über einen längeren Bereich entlang der Strahlachse stoppen und anschließend zerfallen, bleibt die Höhe des durch diese Projekttilfragmente generierten Maximums des  $\beta^+$ -Aktivitätsprofils nahezu unbeeinflusst von der Strahlenergie.

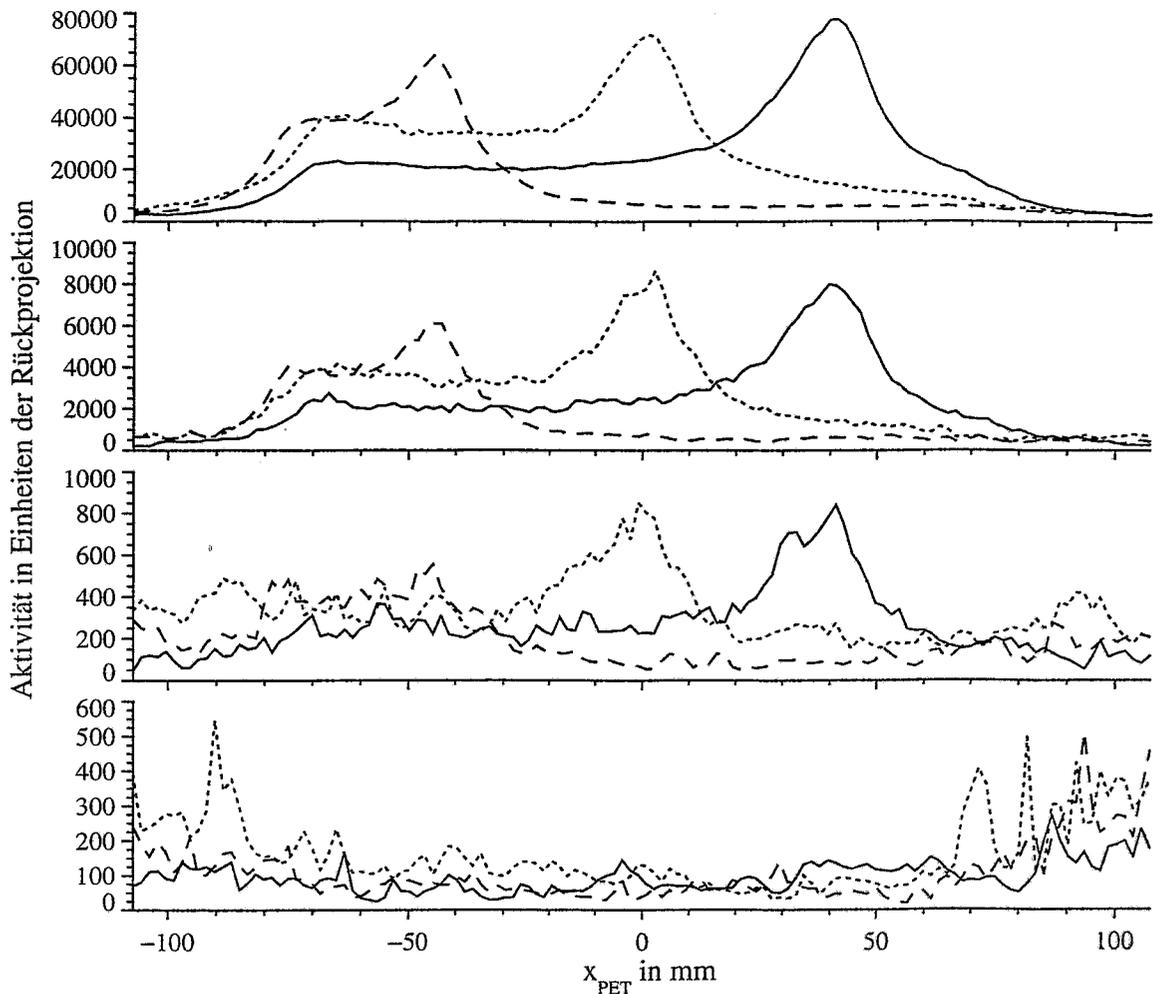
Als Beispielmessung wurde ein Alderson-Kopffantom mit monoenergetischen  $^{12}\text{C}$ -Pulsen dreier Energien mit je vier unterschiedlichen Teilchenzahlen bestrahlt. Abbildung 31 zeigt eine Photographie vom Experimentaufbau, der einer realen Situation bei der Bestrahlung von Tumoren im Kopfbereich möglichst nahe kommen sollte. Die aus der Rückprojektion der Meßdaten gewonnenen Aktivitätsprofile sind in Abbildung 32 in Abhängigkeit von der Teilchenzahl und von der Strahlenergie dargestellt.



**Abbildung 31: Ansicht des Kopfphantoms am Bestrahlungsplatz.**

Das mit weißer Mullage umwickelte Kopfphantom ist an dem mit der Auflage der Patientenliege verbundenen Ring des Maskensystems befestigt. Es ist bezüglich des Referenzpunktes mit Hilfe der das Raumkoordinatensystem anzeigenden Lasergeräte, die an der Wand am Fußende der Patientencouch angebracht sind, ausgerichtet worden. Die beiden mit je 8 x 4 Blockdetektormodulen bestückten Köpfe der Positronenkamera, die sich über und unter dem Phantom befinden, sind hier im noch unverkleideten Zustand zu sehen. Der Strahl kommt horizontal von rechts, so daß er von der rechten Phantomseite her in den Kopf eindringt. Keiner der drei Zielpunkte der Einzelbestrahlungen fällt dabei mit dem Mittelpunkt des Gesichtsfeldes der Positronenkamera zusammen.

Bei  $3 \cdot 10^8$  und  $3 \cdot 10^7$   $^{12}\text{C}$ -Ionen je bestrahltem Punkt zeichnen sich die Profile – insbesondere ihr distaler Aktivitätsabfall – so klar ab, daß eine Parameterschätzung problemlos durchführbar ist. Bei  $3 \cdot 10^6$  Teilchen ist das erhaltene Aktivitätsprofil bei Energien ab etwa 200 AMeV noch ausreichend, für kleinere Energien jedoch nicht mehr. Bei  $3 \cdot 10^5$  Kohlenstoffionen schließlich sind überhaupt keine durch die Bestrahlung erzeugten Aktivitätsverläufe mehr nachweisbar. Der sich im Gesichtsfeld der Kamera befindliche Phantomkopf bewirkt durch seine Selbstabsorption nur noch eine Abschwächung des Rauschuntergrundes im Bildraum. Für dieses Experiment wurde die Fokusstufe mit dem bei der jeweiligen Energie verfügbaren geringsten Strahldurchmesser gewählt. Die physikalischen Dosen im BRAGG-Peak betragen dabei für  $3 \cdot 10^5$   $^{12}\text{C}$ -Ionen 178 mGy (bei einer Strahlenergie von 246,57 AMeV), 182 mGy (für 196,23 AMeV) und 153 mGy (bei 131,6 AMeV). In Abhängigkeit von den oben aufgelisteten fünf Einflußfaktoren läßt sich schlußfolgern, daß für eine typische Bestrahlungssituation im Schädelbereich eine physikalische Dosis von etwa 1,8 Gy im BRAGG-Maximum appliziert werden muß, um aus der experimentellen Rückprojektion ein  $\beta^+$ -Emittierprofil zu erhalten, das noch eine Reichweiteschätzung gestattet. Dieser Dosiswert könnte weiter verringert werden, wenn die Bestrahlungssituation die Wahl einer höheren Fokusstufe, also eines größeren Strahldurchmessers, erlauben würde, so daß die Teilchenfluenz niedriger wäre. Die in [Has96, S. 89f.] auf Grundlage einer einfacheren Meßanordnung getroffene Abschätzung der minimal erforderlichen Zahl an Primärprojektilen muß als zu niedrig angesehen werden, da bei dieser Extrapolation das bei einer großflächigeren Kamera auf Grund der höheren Sensitivität stärkere Untergrundrauschen nicht ausreichend berücksichtigt wurde.



**Abbildung 32: Abhängigkeit der Aktivitätsprofile von der Strahlintensität.**

Das Kopfphantom wurde mit gut fokussierten, monoenergetischen  $^{12}\text{C}$ -Strahlpulsen bestrahlt, deren Teilchenzahl sich um jeweils eine Zehnerpotenz unterscheidet (von oben nach unten:  $3 \cdot 10^8$ ,  $3 \cdot 10^7$ ,  $3 \cdot 10^6$  und  $3 \cdot 10^5$  Ionen). Für die Bestrahlungen der drei getrennt liegenden Einzelpunkte wurden Energien von 246,6 AMeV (durchgezogene Profillinie), 196,2 AMeV (gepunktet) und 131,6 AMeV (gestrichelt) verwendet. Als Dauer der Abklingmessung wurde eine Halbwertszeit von  $^{11}\text{C}$ , also 20 Minuten, gewählt, so daß 50% der induzierten  $^{11}\text{C}$ -Aktivität erfaßt werden. Die  $x_{\text{PET}}$ -Achse ist die Strahlachse, die gezeigten Profile wurden durch Addition aller Bildraumhalte einer 5 mm dicken Ebene, in der sich die Strahlachse befindet, der experimentellen Rückprojektion ermittelt.

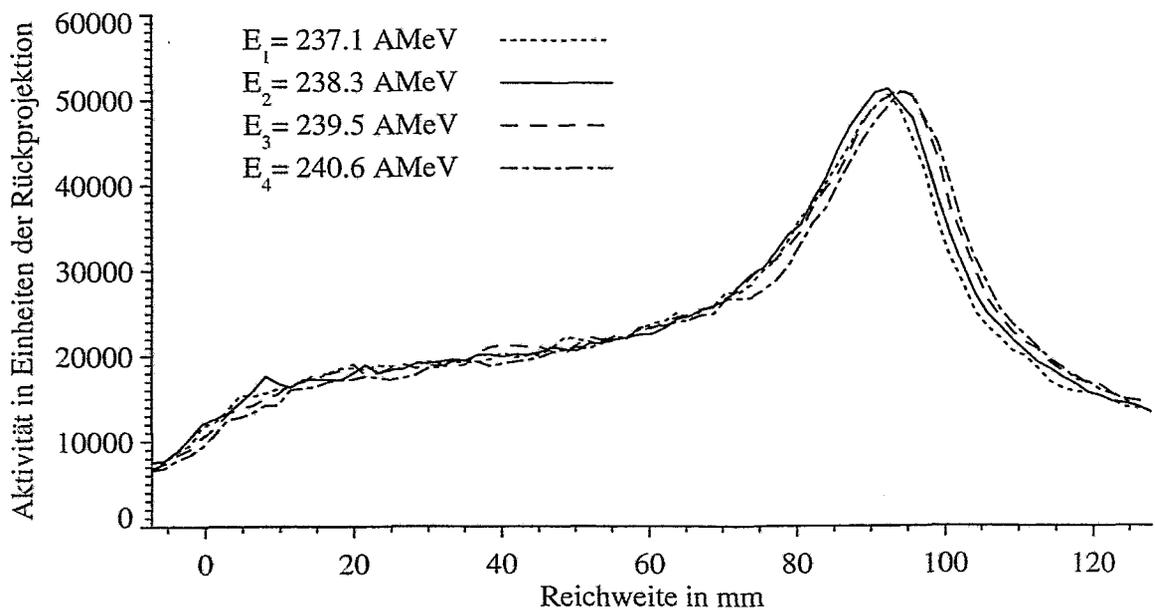
### 5.8 Messung der Auflösung

Die diskreten Energien des  $^{12}\text{C}$ -Strahles, der vom SIS für die medizinischen Behandlungen bereitgestellt wird, wurden so festgelegt, daß die Differenz der Teilchenreichweite in Wasser zweier benachbarter Energieschritte bei Reichweiten bis 200 mm einen Millimeter und bei Reichweiten über 200 mm anderthalb Millimeter beträgt (Tabelle 7) [Web96].

Energie in AMeV	88,83	91,14	...	330,48	331,47	332,98	...	428,77	430,10
Reichweite in Wasser in mm	19	20	...	199	200	201,5	...	303,5	305

**Tabelle 7: Ausschnitt aus der Energietabelle des SIS.**

Hieraus ergibt sich die Fragestellung, ob anhand der gemessenen  $\beta^+$ -Aktivitätsprofile zwei benachbarte Energieschritte voneinander unterschieden werden können. Da die mit einer Messung der  $\beta^+$ -Emitterverteilung maximal erzielbare Reichweiteauflösung von einer Vielzahl von Parametern abhängt (applizierte physikalische Dosis, Schwächung der Annihilationsstrahlung im Meßobjekt, zur Verfügung stehende Meßzeit, Perfusion des Zielgebietes usw.), wurde ein Experiment unter bestmöglichen Bedingungen durchgeführt (Abbildung 33).



**Abbildung 33: Bestimmung der Reichweiteauflösung.**

Dargestellt sind die Projektionen der rückprojizierten  $\beta^+$ -Aktivität auf die Strahlachse, die bei der Bestrahlung eines PMMA-Blockes mit Pulsen gut fokussierter, monoenergetischer  $^{12}\text{C}$ -Strahlen erhalten wurden. Die Reichweite der Strahlen lag bei etwa 10 cm in PMMA, wobei sie sich zwischen zwei benachbarten aus den vier Einzelenergien um jeweils 0,85 mm unterscheidet. Es wurden jeweils  $5 \cdot 10^7$  Ionen für jeden Energieschritt zur Bestrahlung verwendet, die Dauer der Abklingmessung betrug etwa 10 Minuten.

Unter diesen Bedingungen können Reichweitedifferenzen von weniger als einem Millimeter in den  $\beta^+$ -Aktivitätsprofilen klar getrennt wahrgenommen werden.

## 5.9 Online-Überwachung

Eine der am häufigsten geäußerten Erwartungen an die in situ Kontrolle der Schwerionentherapie mit PET ist die nach der Möglichkeit, die Position des Therapiestrahls unmittelbar während der Bestrahlung und möglichst in Echtzeit beobachten zu können. Das ist aber aus prinzipiellen Gründen nicht realisierbar.

Mit der Positronenkamera sind nur die Zerfälle von  $\beta^+$ -aktiven Kernen beobachtbar, die durch Fragmentierungsreaktionen bei der Bestrahlung erzeugt werden. Der Strahl an und für sich ist nicht sichtbar. Die beiden am häufigsten entstehenden  $\beta^+$ -Emitter bei der Bestrahlung von organischem Gewebe mit  $^{12}\text{C}$ -Ionen sind  $^{11}\text{C}$  und  $^{15}\text{O}$  mit Halbwertszeiten des  $\beta^+$ -Zerfalls von 20 bzw. 2 Minuten (Tabelle 1). Somit benötigt man eine Meßzeit von mehreren Minuten, ehe man die durch die  $\beta^+$ -Emitter markierte Spur des Kohlenstoffstrahles in einem zuvor noch nicht aktivierten Körper erkennen kann.

Befindet man sich dagegen in der Mitte oder am Ende einer Bestrahlung zum Zeitpunkt  $t = t_0$ , so mißt man in einem Zeitfenster  $[t_0, t_0 + \Delta t]$  vor allem Zerfälle aus der Aktivität, die in der Vorgeschichte während der Bestrahlung bei  $t < t_0$  generiert wurde, und nur ein vergleichsweise geringer Teil der zerfallenden Kerne ist in diesem Zeitfenster selbst bei der Fragmentierung zwischen Strahl und Gewebe erzeugt worden.

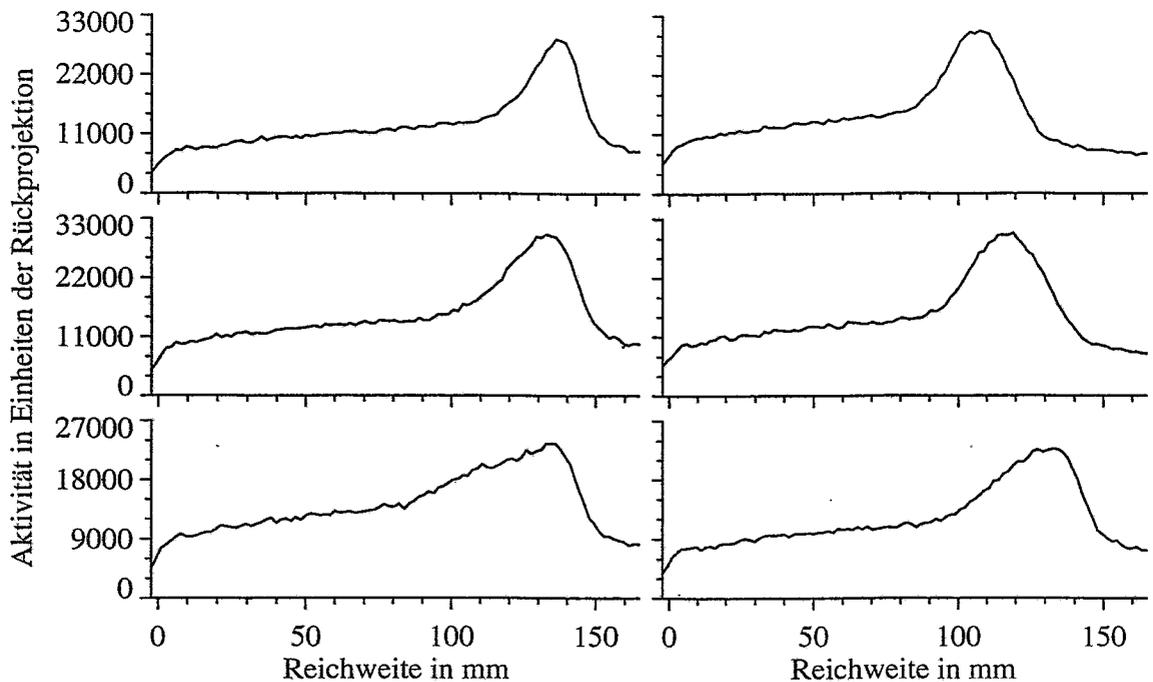
Hinzu kommt noch, daß die PET-Bilder bei einer kleinen Intervalllänge  $\Delta t$  wegen der dann außerordentlich geringen Zahl von Koinzidenzereignissen in einem solchen Intervall ein so schlechtes Signal-zu-Rauschverhältnis aufweisen, daß das Erkennen von Strukturen in diesen Bildern unmöglich wird.

Aus den genannten Gründen wird deutlich, daß es *nicht* gerechtfertigt ist, bei dem hier vorgestellten Verfahren von einer Therapiekontrolle mittels PET in Echtzeit zu sprechen.

Von praktischem Interesse ist weiterhin die Frage, ob es möglich ist, aus der gemessenen  $\beta^+$ -Aktivität Aussagen bezüglich der Strahlreichweite bzw. -energie in einzelnen Phasen eines Bestrahlungsverlaufs zu erhalten.

Nach dem konventionellen Ablauf beginnt der Rasterscanner mit der Bestrahlung der hintersten Schicht des Zielgebietes mit der höchsten Energie  $E_{\max}$  und reduziert die Energie des  $^{12}\text{C}$ -Strahles in Schritten so lange, bis die vorderste Schicht mit  $E_{\min}$  erreicht wird (siehe Abbildung 3 auf Seite 11). Dabei liegt das durch die Projekttilfragmente erzeugte Maximum in der  $\beta^+$ -Emitterverteilung mit Ausnahme des allerersten Energieschrittes  $E_{\max}$  immer in einem Gebiet, in dem in den vorangegangenen Energieschritten bereits eine Vielzahl von  $\beta^+$ -emittierenden Fragmenten hinterlassen wurde. Eine sichere Unterscheidung zwischen schon vorhandener und neu hinzukommender  $\beta^+$ -Aktivität ist dann nicht mehr möglich, Rückschlüsse auf den aktuellen Stand der Bestrahlung können deshalb nicht gezogen werden.

Beginnt man dagegen die Bestrahlung mit der proximalen Zielgebietschicht mit der Energie  $E_{\min}$  und erhöht danach stufenweise die Strahlenergie, bis man bei  $E_{\max}$  die distale Schicht des Bestrahlungsvolumens erreicht, so liegt das von den Projekttilfragmenten des Strahls erzeugte Maximum in der  $\beta^+$ -Emitterverteilung in einer Region, in der sich bis dahin nur wenige  $\beta^+$ -emittierende Fragmente befinden. Wie Abbildung 34 in der rechten Spalte zeigt, ist ein mit der Erhöhung der Strahlenergie einhergehendes Mitwandern des Abfalles der  $\beta^+$ -Aktivität hin zu höheren Reichweiten in den Projektionen nachzuvollziehen.



**Abbildung 34: Raster-scan vorwärts und rückwärts.**

Dargestellt sind die Projektionen der  $\beta^+$ -Aktivität auf die Strahlachse. Bestrahlt wurde ein mit einer homogenen Dosis von 5 Gy belegter Würfel mit einer Kantenlänge von 4 cm, der sich bei einer mittleren Teilchenreichweite von 12 cm in einem PMMA-Block befindet. Die Rückprojektion der in den Strahlpausen gemessenen Koinzidenzdaten erfolgte in drei aufeinanderfolgenden Zeitfenstern unterschiedlicher Länge:  $0 \text{ min} < t < 7 \text{ min}$  (obere Reihe),  $7 \text{ min} < t < 10 \text{ min}$  (mittlere Reihe) und  $10 \text{ min} < t < 12 \text{ min}$  (untere Reihe). Bei den Bildern auf der linken Seite wurde in der konventionellen Abfolge der Energieschritte, also schrittweise Reduzierung der Strahlenergie beginnend mit der höchsten Energie, bestrahlt. Der Aktivitätsabfall hinter dem Maximum verändert sich dabei nur unwesentlich, lediglich der flache Anstieg vor der Aktivitätsspitze wird breiter mit dem Voranschreiten der Bestrahlung, ohne daß man daraus konkret die Reichweite des Strahls ableiten könnte. Auf der rechten Seite sind die Profile abgebildet, die beim Raster-scan in umgekehrter Reihenfolge, d.h., stufenweise Erhöhung der Energie der  $^{12}\text{C}$ -Ionen, mit der niedrigsten Energie beginnend, entstanden. Hier spiegelt die nach hinten gleitende Spitze des Aktivitätsprofils den Fortschritt im Bestrahlungsablauf wider. Unabhängig von der Richtung, in der der Raster-scan ablief, sind die Projektionen der  $\beta^+$ -Aktivität am Bestrahlungsende nahezu gleich (untere Reihe: linkes und rechtes Bild).

## 6 Biokinetische Modellierung

### 6.1 Einführung

Bei den bisherigen Untersuchungen wurden ausschließlich die physikalischen Vorgänge betrachtet. Beim Übergang von der Bestrahlung von Phantommaterialien und Gewebeprobe hin zur Bestrahlung von Organismen ist jedoch zu berücksichtigen, daß die entstehenden  $\beta^+$ -Emitter an den Lebensvorgängen teilnehmen. Sie können:

1. im Gefäßsystem des Körpers, z. B. in den Blutgefäßen, den Lymphgefäßen oder den luftgefüllten Hohlräumen, mittransportiert werden,
2. im körpereigenen Ausscheidungssystem gesammelt (Harnblase, Darm) und anschließend ausgeschieden werden, oder den Körper über ausgetauschte Luft oder abgesonderte Sekrete verlassen,
3. in ortsfesten Gewebsbestandteilen (Zellwände, Zellkerne) eingebaut werden,
4. in chemische Verbindungen eingehen, die typische Stoffwechselsubstanzen sind, z. B. Eiweiße, Fette, Kohlenhydrate, Wasser oder Kohlendioxid, und mit diesen dann spezifischen metabolischen Prozessen unterliegen.

Ein gewisser Teil der Positronenemitter zerfällt also an einem anderen Ort als er in einem unbelebten Objekt beobachtet werden würde. Dieser Unterschied kann größer ausfallen, wenn das Bestrahlungsfeld in einem stark durchatmeten oder durchbluteten Körperteil wie beispielsweise der Lunge liegt, oder geringer sein in nur schwach durchbluteten Organen. In jedem Falle werden sich die Abklingzeiten der meßbaren Radioaktivität im Gesichtsfeld der Positronenkamera im Vergleich zum unbelebten Objekt verändern.

Um diesen Effekt nachzuweisen, wurde eine tierexperimentelle Untersuchung durchgeführt, in der eine vergleichbare Bestrahlung eines narkotisierten Schweines und eines Phantoms vorgenommen wurde [Zac97], [Dör99]. Die gemessenen Zeitverläufe der  $\beta^+$ -Aktivität sind in Abbildung 35 dargestellt. Im folgenden soll versucht werden, deren Verlauf durch eine Regressionsfunktion wiederzugeben.

Als nichtlineare Modellfunktion für die Regression wird die Summe aus drei Exponentialfunktionen gewählt:

$$f(t; a_0, a_1, \dots, a_5) = a_0 \cdot e^{-\frac{t}{a_1} \cdot \ln 2} + a_2 \cdot e^{-\frac{t}{a_3} \cdot \ln 2} + a_4 \cdot e^{-\frac{t}{a_5} \cdot \ln 2} \quad (59)$$

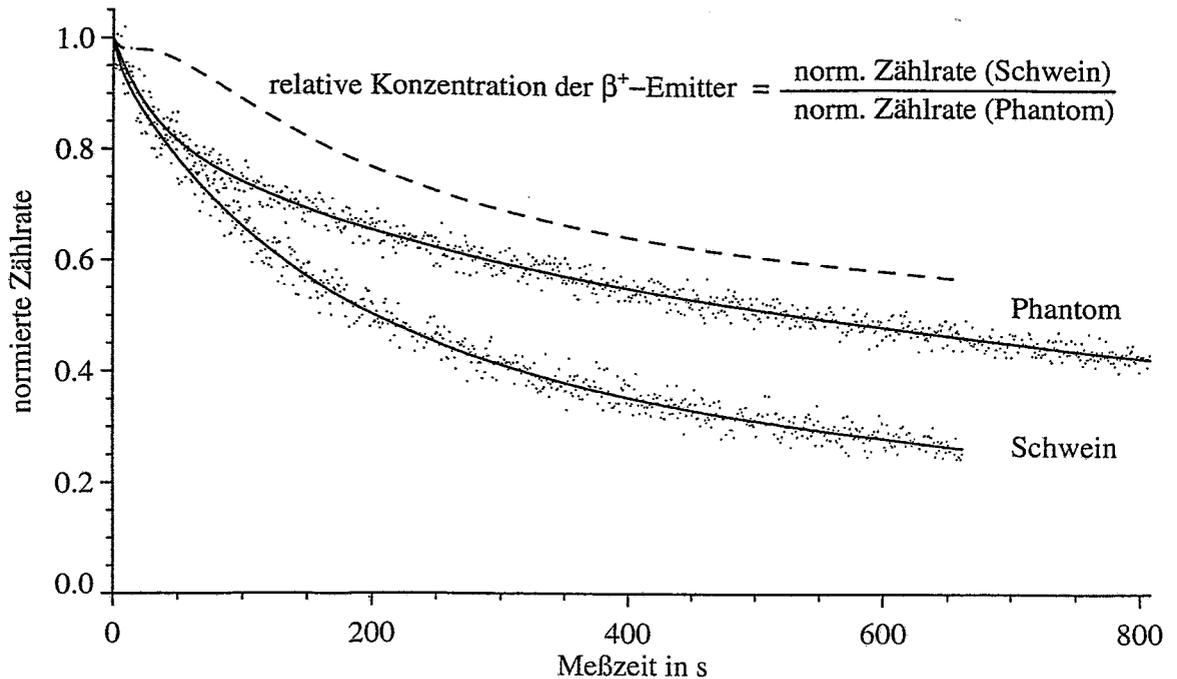
wobei der Parametervektor  $\underline{a}$  sechs Komponenten umfaßt:  $a_1$ ,  $a_3$  und  $a_5$  sind die Halbwertszeiten der Teilexponentialfunktionen in Sekunden;  $a_0$ ,  $a_2$  und  $a_4$  ihre relativen Gewichte, wenn man noch zusätzlich eine Normierungsbedingung  $a_0 + a_2 + a_4 = 1$  einführt.

	$a_0$	$a_1$	$a_2$	$a_3$	$a_4$	$a_5$
Phantom	0,14	18,7	0,19	109	0,67	1193
Schwein	0,05	4,1	0,48	93,3	0,47	766

*Tabelle 8: Parameter der Modellfunktion für die in Abbildung 35 dargestellten Abklingfunktionen.*

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der Regressionsanalyse zusammengestellt. Für das Phantom erhält man erwartungsgemäß die Halbwertszeiten des  $\beta^+$ -emittierenden Zerfalls für  $^{10}\text{C}$  (19,3 s),  $^{15}\text{O}$  (122 s) und  $^{11}\text{C}$  (1222 s) und Präexponentialfunktionskoeffizienten, die mit den Erzeugungsraten dieser Isotope durch die in organischen Geweben stattfindenden Fragmentierungsreaktionen der  $^{12}\text{C}$ -Projektile erklärt werden können. Beim Schwein jedoch ist offen-

sichtlich keiner der sechs Parameterwerte mit einem rein physikalischen Modell interpretierbar, so stark unterscheiden sie sich von den Werten beim Phantom: die Halbwertszeiten verringern sich in unterschiedlicher Weise, die relativen Gewichte der drei Abklingfunktionen verschieben sich stark untereinander.



**Abbildung 35:**  $\beta^+$ -Aktivitäts-Zeitverläufe.

Die dargestellten Werte wurden bei einer Einzeitbestrahlung mit 5 Gy physikalischer Dosis eines würfelförmigen Zielvolumens von 4 cm Kantenlänge in 10 cm Tiefe im Nackenbereich eines Schweines und eines anatomisch analog aus gewebeäquivalenten Materialien aufgebauten Phantomes gemessen. Als Zeitpunkt  $t = 0$  wurde das Ende des letzten Strahlpulses festgelegt, so daß im Diagramm nur das Abklingen der Radioaktivität dargestellt ist. Die im Sekundenabstand eingetragenen Zählraten (Punkte) wurden auf eine Anfangsaktivität von 1,0 umgerechnet. Die beiden durchgezogenen Linien sind die berechneten Regressionsfunktionen. Die gestrichelte Kurve stellt den zeitlichen Verlauf der  $\beta^+$ -Emitter-Konzentration im Schwein relativ zu der im Phantom dar.

Der beobachtete zeitliche Verlauf der  $\beta^+$ -Aktivität  $A(t)$  ist das Produkt aus dem physikalisch durch die Zusammensetzung des Isotopengemisches bedingten Aktivitäts-Zeitverlauf  $A_{phys}(t)$  und der relativen Konzentration  $c_{bio}(t)$  der radioaktiven Kerne in dem durch die Positronenkamera beobachtbaren Meßvolumen:

$$A(t) = A_{phys}(t) \cdot c_{bio}(t) \quad (60)$$

Falls es keine biologisch bedingte Kinetik, d.h. keine biologisch bedingte Bewegung der radioaktiv markierten Atome und Moleküle im Meßobjekt gibt, ist  $c_{bio}(t) = 1$  für alle  $t$ . Das war beim Phantomexperiment der Fall. Strömt zusätzliche Radioaktivität von außerhalb in das Gesichtsfeld, ist  $c_{bio}$  größer 1. Verläßt Aktivität das Meßvolumen, wird  $c_{bio}$  kleiner 1. Der mutmaßliche Verlauf von  $c_{bio}(t)$  beim Schwein ist in Abbildung 35 gestrichelt eingezeichnet. In den folgenden Kapiteln soll ein biokinetisches Modell vorgeschlagen werden, das eine Interpretation des Verlaufes von  $c_{bio}(t)$  zuläßt.

## 6.2 Kompartiment-Modelle

Der Transport von Stoffen in Organismen vollzieht sich in Diffusionsvorgängen, die mit der dreidimensionalen Diffusionsgleichung bei konstanter Temperatur und dem Fehlen äußerer Kräfte beschrieben werden (FICKSches Gesetz):

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -D \cdot \Delta c \quad (61)$$

$c$  ist dabei die Konzentration eines Stoffes,  $D$  der Diffusionskoeffizient und  $\Delta$  der Laplace-Operator. Das negative Vorzeichen zeigt an, daß die Wanderung der Moleküle in Richtung der niedrigeren Konzentration verläuft.

Bei der Einführung von Kompartimenten trifft man die Annahme, daß innerhalb eines bestimmten, abgegrenzten Volumens (Kompartiments) eine vom Ort unabhängige konstante Konzentration einer Substanz vorherrschen möge. Die Konzentration  $c_i$  im  $i$ . Kompartiment ist dann nur noch eine Funktion der Zeit. Mit dieser Modellvorstellung wird es möglich, die Konzentration eines Stoffes in einem Kompartiment ortskoordinatenunabhängig mit einer gewöhnlichen – statt wie im allgemeinen Fall mit einer partiellen – Differentialgleichung zu beschreiben.

Für den eindimensionalen Fall der Diffusion durch eine Membran vereinfacht sich das FICKSche Gesetz zu:

$$\frac{d m}{d t} = -D \cdot A \cdot \frac{d c}{d x} \quad (62)$$

Wobei  $dm$  die Masse Stoff ist, die durch die Membran der Fläche  $A$  in der Zeiteinheit  $dt$  diffundiert. Da in biologischen Systemen die Membrandicke sehr dünn ist, kann vereinfachend der Konzentrationsgradient durch die Konzentrationsdifferenz  $c_i - c_a$  ersetzt werden, wobei  $c_a$  die äußere Konzentration und  $c_i$  die innere Konzentration an der Membran angibt:

$$\frac{d c_i}{d t} = -k \cdot (c_i - c_a) \quad (63)$$

Hierbei werden alle Konstanten in einer *Geschwindigkeitskonstanten*  $k$  zusammengefaßt. Ist die äußere Konzentration  $c_a(t)$  in den Nachbarkompartimenten vernachlässigbar klein gegenüber der Konzentration im Kompartiment  $c_i(t)$ , so geht diese inhomogene Differentialgleichung in eine homogene lineare Differentialgleichung erster Ordnung, die *Standardgleichung der linearen Biokinetik*, über:

$$\boxed{\frac{d c_i}{d t} = -k \cdot c_i} \quad (64)$$

Es kann gezeigt werden, daß dieses kinetische Modell erster Ordnung nicht nur – wie hier abgeleitet – für Verteilungs- und Diffusionsvorgänge, sondern auch bei chemischen Abbaureaktionen, enzymatischen Reaktionen und Exkretionsvorgängen anwendbar ist [Mei81].

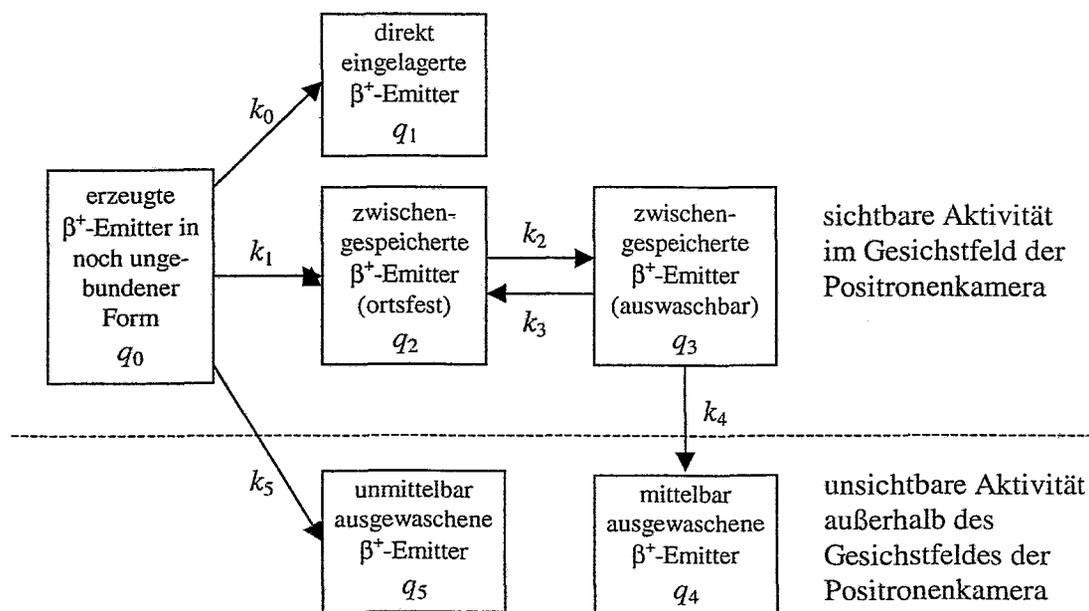
Ein Übergang zu nichtlinearen kinetischen Modellen ist erst bei höheren Stoffkonzentrationen, bei denen Sättigungserscheinungen eintreten, erforderlich.

### 6.3 Ein Kompartiment-Modell für die bei der Bestrahlung erzeugte Aktivität

In der folgenden Modellierung wird mit  $q_i(t)$  der zeitliche Verlauf der Konzentration der  $\beta^+$ -Emitter im Kompartiment  $i$  bezeichnet. Die Konzentrationen in den Einzelkompartimenten sind die Zustandsgrößen, mit denen das Verhalten des kontinuierlichen Systems beschrieben und analysiert wird.

Das im Rahmen dieser Arbeit vorgeschlagene Modell setzt voraus, daß zum Zeitpunkt  $t = 0$  im von der Positronenkamera beobachteten Volumen eine Konzentration  $q_0(t = 0)$  von  $\beta^+$ -aktiven Kernen in noch ungebundener Form vorliegt (Kompartiment 0). Die Vorgeschichte, also der Zeitverlauf der Erzeugung dieser  $\beta^+$ -Emitter wird nicht betrachtet. Der Zeitpunkt  $t = 0$  ist das Ende des letzten Strahlpulses der Bestrahlung. Das Modell soll die Konzentrationsverläufe  $q_i(t)$  in den einzelnen Kompartimenten für  $t \in [0, \infty)$  beschreiben. Da nach dem Zeitpunkt  $t = 0$  keine weiteren  $\beta^+$ -Emitter erzeugt werden, verhält sich das System autonom.

Ein Teil dieser Positronenemitter wird an Ort und Stelle im Kompartiment 1 eingelagert, wohingegen ein anderer Teil auf direktem Wege ausgewaschen wird und aus dem Gesichtsfeld verschwindet (Kompartiment 5). Auf dem dritten Pfad werden die zerfallsbereiten Kerne in einer Form (Kompartiment 2) gebunden, die selbst nicht transportabel ist, sich aber in einem Gleichgewicht mit einer flüchtigen Form (Kompartiment 3) befindet. Die radioaktiv markierten Verbindungen aus Kompartiment 3 können in das nicht beobachtbare 4. Kompartiment abtransportiert werden (Abbildung 36).



**Abbildung 36: Vorschlag eines Kompartiment-Modells**

für die biokinetische Beschreibung des Transports der bei der Schwerionenbestrahlung im Organismus erzeugten  $\beta^+$ -Emitter.

Um die Ordnung des entstehenden Systems zu begrenzen, wird keine Differenzierung hinsichtlich der verschiedenen  $\beta^+$ -emittierenden Isotope ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{10}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ) vorgenommen. Es wird angenommen, daß deren Kinetik in erster Näherung als gleich angesehen werden kann. Das Modell erfordert sechs kinetische Modellparameter  $k_0 \dots k_5$ , die als die konstanten

Koeffizienten in das System aus linearen, gewöhnlichen Differentialgleichungen erster Ordnung eingehen, welches das Modell mathematisch beschreibt:

$$\begin{aligned}
 \frac{d q_0}{d t} &= -(k_0 + k_1 + k_5) \cdot q_0 \\
 \frac{d q_1}{d t} &= k_0 \cdot q_0 \\
 \frac{d q_2}{d t} &= k_1 \cdot q_0 - k_2 \cdot q_2 + k_3 \cdot q_3 \\
 \frac{d q_3}{d t} &= +k_2 \cdot q_2 - (k_3 + k_4) \cdot q_3 \\
 \frac{d q_4}{d t} &= k_4 \cdot q_3 \\
 \frac{d q_5}{d t} &= k_5 \cdot q_0
 \end{aligned} \tag{65}$$

In allen Kompartimenten außer dem nullten ist am Anfang die  $\beta^+$ -Emitter-Konzentration gleich null:

$$\begin{aligned}
 q_0(t=0) &= q_0^0 \\
 q_1(t=0) &= q_2(t=0) = q_3(t=0) = q_4(t=0) = q_5(t=0) = 0
 \end{aligned} \tag{66}$$

Ohne Beschränkung der Allgemeinheit kann gefordert werden, daß alle  $q_i(t)$  nichtnegativ und alle  $k_i$  positiv sein müssen. Das Modell soll abgeschlossen sein, woraus die Bilanzgleichung für das Gesamtsystem folgt:

$$\sum_{i=0}^5 \frac{d q_i(t)}{d t} = 0 \quad \text{bzw.} \quad \sum_{i=0}^5 q_i(t) = q_0^0 \quad \text{für alle } t \geq 0. \tag{67}$$

Die Lösung der Anfangswertaufgabe liefert die Zeitverläufe von  $q_i(t)$  in Abhängigkeit vom Parametervektor  $\underline{k}$ . Das Ausgangssignal  $c_{bio}(t)$  ist die Summe der Konzentrationsverläufe in den vier sichtbaren Kompartimenten:

$$\begin{aligned}
 c_{bio}(t) &= (1 \ 1 \ 1 \ 1 \ 0 \ 0) \cdot (q_0(t) \ q_1(t) \ q_2(t) \ q_3(t) \ q_4(t) \ q_5(t))^T \\
 &= (1 \ 1 \ 1 \ 1 \ 0 \ 0) \cdot \underline{q}(t)
 \end{aligned} \tag{68}$$

## 6.4 Lösung der Anfangswertaufgabe

Für die Lösung des Anfangswertproblems stehen verschiedene Möglichkeiten zur Auswahl, u.a.:

1. numerische Integration des Differentialgleichungssystems, z. B. mit den Verfahren vom RUNGE-KUTTA-Typ [Bron89, S. 769],
2. Lösung im Zeitbereich mit Methoden der Matrizenrechnung,
3. Lösung im Frequenzbereich unter Verwendung von Integraltransformationen.

Bei Verwendung von mathematischen Programmpaketen auf einer Rechenmaschine erfordert die numerische Integration den geringsten manuellen Programmieraufwand, sie eignet sich daher besonders für das Ausprobieren verschiedener Modelle. Der Parametervektor  $\underline{k}$  muß dabei aber zahlenmäßig vorgegeben werden und kann nicht als freier Parameter in die Lösungsfunktion eingehen.

Soll der Parametervektor  $\underline{k}$  aus einem gemessenen Verlauf von  $c_{bio}(t)$  geschätzt werden, so benötigt man eine analytische Beschreibung für  $c_{bio}(t; \underline{k})$ . Hierfür eignen sich die Verfahren 2 und 3.

In Matrixschreibweise lautet das Differentialgleichungssystem:

$$\frac{d\underline{q}(t)}{dt} = A \cdot \underline{q}(t) \quad (69)$$

$A$  ist die Systemmatrix oder Zustandsmatrix. Durch Integration erhält man die Bewegungsgleichung des Systems [Phi87, S. 229]:

$$\underline{q}(t) = \Phi(t) \cdot \underline{q}(0) \quad (70)$$

Für die Berechnung der Übergangsmatrix oder Fundamentalmatrix  $\Phi(t)$  eines Systems benötigt man die Spektralzerlegung der Systemmatrix:

$$A = X \cdot \Lambda \cdot X^{-1} = (\underline{x}_0 \quad \dots \quad \underline{x}_{n-1}) \cdot \begin{pmatrix} \lambda_0 & & \\ & \ddots & \\ & & \lambda_{n-1} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \underline{y}_0^T \\ \vdots \\ \underline{y}_{n-1}^T \end{pmatrix} = \sum_{i=0}^{n-1} \underline{x}_i \cdot \underline{y}_i^T \cdot \lambda_i \quad (71)$$

$\Lambda = \text{diag} \{ \lambda_i \}$  ist die aus den  $n$  Eigenwerten der Systemmatrix  $A$  aufgebaute Diagonalmatrix,  $X$  ist die aus den Eigenvektoren  $\underline{x}_i$  gebildete reguläre  $(n, n)$ -Eigenvektormatrix (Modalmatrix), und  $\underline{y}_i^T$  sind die Zeilen der inversen Modalmatrix (Linkseigenvektoren). Bei dem Produkt  $\underline{x}_i \cdot \underline{y}_i^T$  handelt es sich um ein dyadisches Produkt, man spricht daher auch von der dyadischen Zerlegung der Systemmatrix. Die Fundamentalmatrix ist:

$$\Phi(t) = e^{A \cdot t} = X \cdot e^{\Lambda \cdot t} \cdot X^{-1} = \sum_{i=0}^{n-1} \underline{x}_i \cdot \underline{y}_i^T \cdot e^{\lambda_i \cdot t} \quad (72)$$

Die Lösung der Anfangswertaufgabe ist somit:

$$\underline{q}(t) = \Phi(t) \cdot \underline{q}(0) = \left( \sum_{i=0}^{n-1} \underline{x}_i \cdot \underline{y}_i^T \cdot e^{\lambda_i \cdot t} \right) \cdot \underline{q}(0) \quad (73)$$

Voraussetzung für die oben verwendete spektrale Zerlegbarkeit von  $A$  ist, daß  $A$  eine diagonalähnliche Matrix darstellt, d. h.  $A$  muß  $n$  voneinander linear unabhängige Eigenvektoren besitzen. Eine allgemeinere Diskussion der Lösung von Systemen von Differentialgleichungen mittels der Matrizenrechnung findet man zum Beispiel in [Gan86, Kapitel 15].

Sammelkompartimente (abhängige Kompartimente), das sind Kompartimente, die nur Zu-, jedoch keine Abflüsse besitzen, treten mit Spalten in der Systemmatrix auf, in denen nur Nullen stehen. Im Modell nach Abbildung 36 sind die Kompartimente 1, 4 und 5 Sammelkompartimente. Teilchen, die in eines dieser Kompartimente gelangt sind, können danach nicht mehr in ein anderes Kompartiment wechseln.

Schriebe man die Zustandsvariablen abhängiger Kompartimente gemeinsam mit denen unabhängiger Kompartimente in ein Differentialgleichungssystem, so würde dessen Systemmatrix  $A$  singulär werden. Stattdessen baut man die Systemmatrix nur aus den Koeffizienten für die unabhängigen Kompartimente auf. Die Zeitverläufe der Zustandsvariablen der Sammelkompartimente erhält man danach einfach durch Integration:

$$\begin{aligned} q_1(t) &= k_0 \cdot \int_0^t q_0(\tau) d\tau \\ q_4(t) &= k_4 \cdot \int_0^t q_3(\tau) d\tau \\ q_5(t) &= k_5 \cdot \int_0^t q_0(\tau) d\tau \end{aligned} \quad (74)$$

Damit erhält das Differentialgleichungssystem (65) folgende einfachere Gestalt:

$$\begin{aligned}
 \frac{d q_0}{d t} &= -(k_0 + k_1 + k_5) \cdot q_0 \\
 \frac{d q_2}{d t} &= k_1 \cdot q_0 - k_2 \cdot q_2 + k_3 \cdot q_3 \\
 \frac{d q_3}{d t} &= k_2 \cdot q_2 - (k_3 + k_4) \cdot q_3
 \end{aligned} \tag{75}$$

Unter Verwendung des Differentiationsatzes der Laplace-Transformation ergeben sich die Gleichungen für die unabhängigen Kompartimente als Funktion der komplexen Veränderlichen  $p$  im Frequenzbereich, wobei  $Q_i(p)$  die Laplace-Transformierte von  $q_i(t)$  ist:

$$\begin{aligned}
 p \cdot Q_0(p) - q_0^0 &= -(k_0 + k_1 + k_5) \cdot Q_0(p) \\
 p \cdot Q_2(p) &= k_1 \cdot Q_0(p) - k_2 \cdot Q_2(p) + k_3 \cdot Q_3(p) \\
 p \cdot Q_3(p) &= k_2 \cdot Q_2(p) - (k_3 + k_4) \cdot Q_3(p)
 \end{aligned} \tag{76}$$

Aus der ersten Zeile erhält man sofort die Lösung für  $Q_0(p)$  bzw. durch Laplace-Rücktransformation von  $q_0(t)$ :

$$Q_0(p) = \frac{q_0^0}{p + (k_0 + k_1 + k_5)} = \frac{q_0^0}{p - p_0} \tag{77}$$

$$q_0(t) = q_0^0 \cdot e^{p_0 t} \tag{78}$$

$$\text{mit: } p_0 = -(k_0 + k_1 + k_5) \tag{79}$$

$p_0$  ist dabei eine Lösung der charakteristischen Gleichung, die anderen beiden Eigenwerte sind die Wurzeln einer quadratischen Gleichung:

$$p_{1,2} = -\frac{1}{2} \cdot \left( k_2 + k_3 + k_4 \mp \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4 \cdot k_2 \cdot k_4} \right) \tag{80}$$

$p_0$  ist stets reell und bei positiven  $k_i$  negativ; das Wurzelpaar  $p_{1,2}$  ist rein reell und negativ, wenn  $(k_2 + k_3 + k_4)^2 > 4 \cdot k_2 \cdot k_4$  ist. Dann erhält man mittels Partialbruchzerlegung die beiden weiteren Unbekannten des linearen Gleichungssystems, die in den Zeitbereich rücktransformiert werden:

$$Q_2(p) = k_1 \cdot q_0^0 \cdot \left( \frac{C_A}{p - p_0} + \frac{C_B}{p - p_1} + \frac{C_C}{p - p_2} \right) \tag{81}$$

$$q_2(t) = k_1 \cdot q_0^0 \cdot \left( C_A e^{p_0 t} + C_B e^{p_1 t} + C_C e^{p_2 t} \right) \tag{82}$$

$$Q_3(p) = k_1 \cdot k_2 \cdot q_0^0 \cdot \left( \frac{C_E}{p - p_0} + \frac{C_F}{p - p_1} + \frac{C_G}{p - p_2} \right) \tag{83}$$

$$q_3(t) = k_1 \cdot k_2 \cdot q_0^0 \cdot \left( C_E e^{p_0 t} + C_F e^{p_1 t} + C_G e^{p_2 t} \right) \tag{84}$$

mit den Koeffizienten:

$$C_A = (p_1 - p_2) \cdot (p_0 + k_3 + k_4) / D \tag{85}$$

$$C_B = (p_2 - p_0) \cdot (p_1 + k_3 + k_4) / D \tag{86}$$

$$C_C = (p_0 - p_1) \cdot (p_2 + k_3 + k_4) / D \tag{87}$$

$$C_E = (p_1 - p_2) / D \quad (88)$$

$$C_F = (p_2 - p_0) / D \quad (89)$$

$$C_G = (p_0 - p_1) / D \quad (90)$$

$$\text{mit: } D = p_0 \cdot p_1 \cdot (p_0 - p_1) + p_1 \cdot p_2 \cdot (p_1 - p_2) + p_2 \cdot p_0 \cdot (p_2 - p_0) \quad (91)$$

Die Lösungsfunktionen für die drei Sammelkompartimente lauten somit:

$$q_1(t) = \frac{k_0 q_0^0}{p_0} \cdot (e^{p_0 t} - 1) \quad (92)$$

$$q_4(t) = k_1 k_2 k_4 q_0^0 \cdot \left[ \frac{C_E}{p_0} \cdot (e^{p_0 t} - 1) + \frac{C_F}{p_1} \cdot (e^{p_1 t} - 1) + \frac{C_G}{p_2} \cdot (e^{p_2 t} - 1) \right] \quad (93)$$

$$q_5(t) = \frac{k_5 q_0^0}{p_0} \cdot (e^{p_0 t} - 1) \quad (94)$$

Der meßbare Systemausgang  $c_{bio}(t)$  ist folglich:

$$\begin{aligned} c_{bio}(t) &= (1 \ 1 \ 1 \ 1 \ 0 \ 0) \cdot \underline{q}(t) \\ &= (1 \ 1 \ 1 \ 1 \ 0 \ 0) \cdot (q_0(t) \ q_1(t) \ q_2(t) \ q_3(t) \ q_4(t) \ q_5(t))^T \\ &= q_0^0 \cdot (C_H \cdot e^{p_0 t} + C_I \cdot e^{p_1 t} + C_J \cdot e^{p_2 t} + C_K) \end{aligned} \quad (95)$$

mit den Koeffizienten:

$$C_H = 1 + \frac{k_0}{p_0} + k_1 \cdot \frac{p_1 - p_2}{D} \cdot (p_0 - p_1 - p_2) \quad (96)$$

$$C_I = k_1 \cdot \frac{p_2 - p_0}{D} \cdot (-p_2) \quad (97)$$

$$C_J = k_1 \cdot \frac{p_0 - p_1}{D} \cdot (-p_1) \quad (98)$$

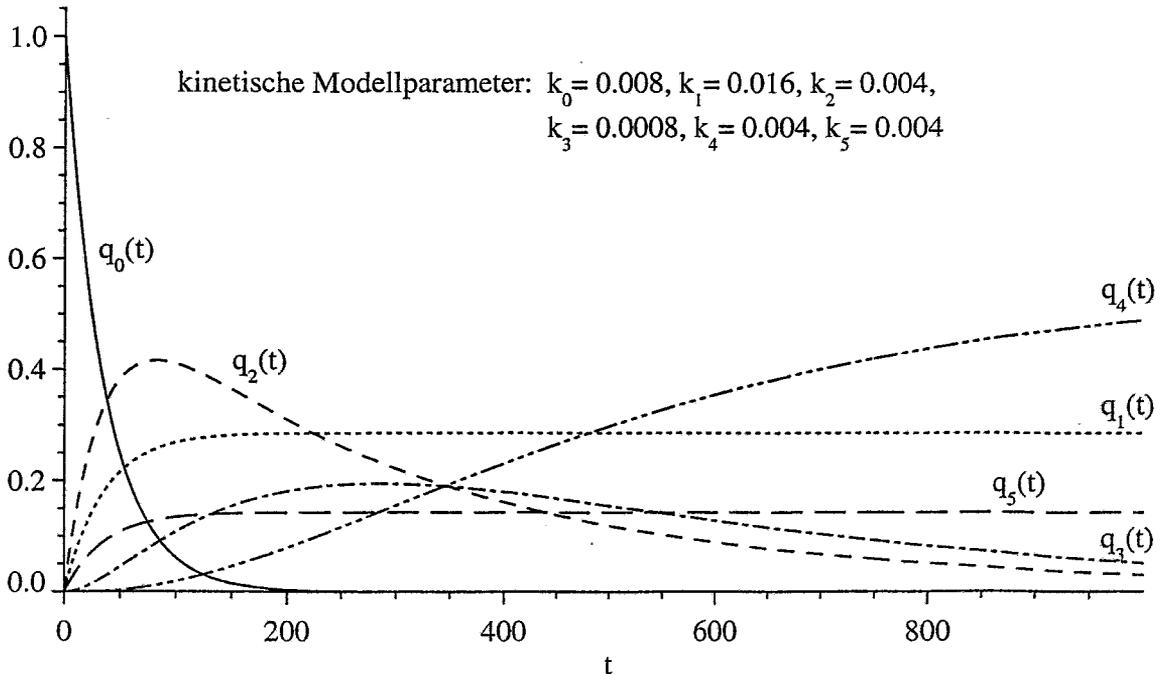
$$C_K = -\frac{k_0}{p_0} \quad (99)$$

Die  $p_i$  werden in der Pharmakokinetik als Dispositionskonstanten bezeichnet, sie charakterisieren das dynamische Verhalten des Systems. Auch die vier Koeffizienten  $C_H \dots C_K$  in der Beschreibung von  $c_{bio}(t)$  werden – neben  $k_0$  und  $k_1$  – von den drei Dispositionskonstanten beschrieben.

## 6.5 Diskussion der Modellfunktionen

Nachdem die gestellte Anfangswertaufgabe gelöst ist, wird an einem Beispiel das Zeitverhalten einer konkreten Realisierung des Modells gezeigt (Abbildung 37).

Zum Zeitpunkt  $t = 0$  sind alle Positronenemitter in  $q_0$  versammelt. Im stationären Endzustand für  $t \rightarrow \infty$  sind die Kompartimente 0, 2 und 3 völlig entleert, während sich die ehemaligen – da mittlerweile zerfallenen –  $\beta^+$ -Emitter in den drei Sammelkompartimenten 1, 4 und 5 konzentriert sind, von denen das Kompartiment 1 beobachtbar ist.



**Abbildung 37: Realisierungsbeispiel des Kompartiment-Modells.**

Die Werte der kinetischen Modellparameter dieses Beispiels wurden willkürlich gewählt.

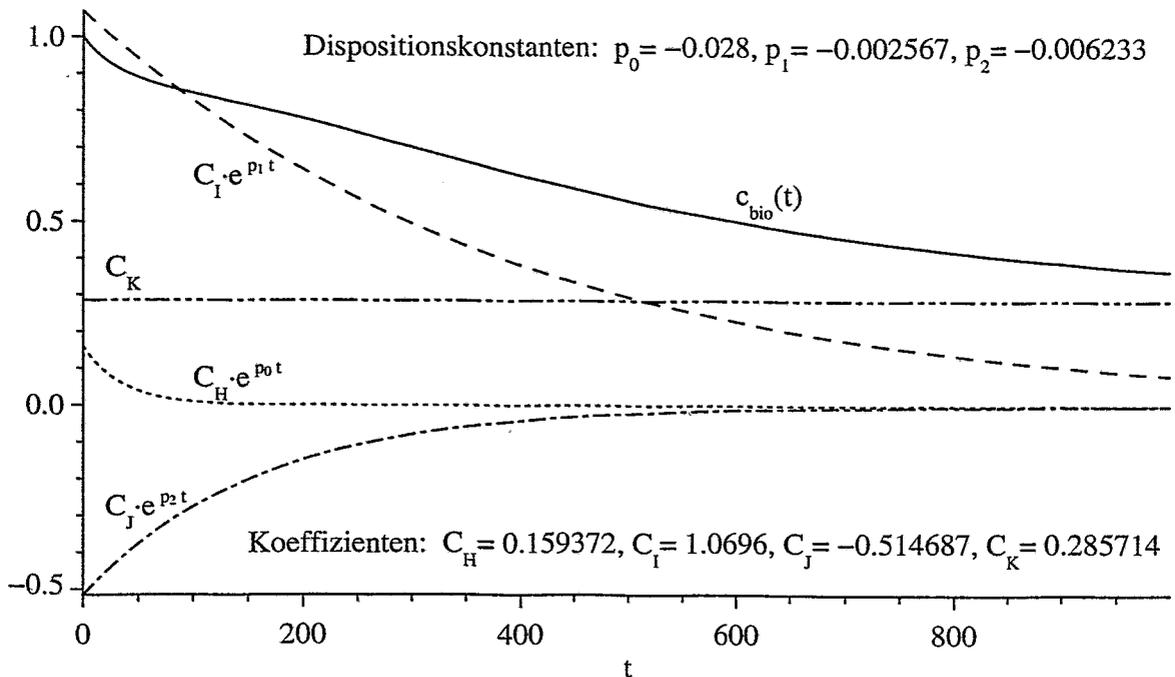
Abbildung 38 zeigt den zu diesem Beispiel gehörenden zeitlichen Verlauf des Systemausganges  $c_{bio}(t)$  und die vier Teilfunktionen, deren Summe  $c_{bio}(t)$  ist. Der dominierende Abklingvorgang  $C_I \cdot e^{p_1 t}$  ist der zum betragsmäßig kleinsten Eigenwert  $p_1$  gehörende. Der in Abbildung 35 nur andeutungsweise zu erkennende, sehr schnelle Abklingvorgang in den ersten Sekunden der Messung wird durch  $C_H \cdot e^{p_0 t}$  beschrieben, während die zwischen 100 und 300 s zeitweise geringe Abklinggeschwindigkeit durch  $C_J \cdot e^{p_2 t}$  mit einem  $C_J < 0$  mathematisch erfaßt werden kann.

Der Aktivitäts-Zeitverlauf unter Zugrundelegung des abgeleiteten Kompartiment-Modells wird beschrieben mit:

$$\begin{aligned}
 A(t) &= A_{phys}(t) \cdot c_{bio}(t) \\
 &= \sum_{i=0}^{m-1} a_i \cdot e^{-\frac{t}{T_i} \cdot \ln 2} \cdot (C_H \cdot e^{p_0 t} + C_I \cdot e^{p_1 t} + C_J \cdot e^{p_2 t} + C_K)
 \end{aligned} \quad (100)$$

wobei  $m$  die Zahl der betrachteten verschiedenen  $\beta^+$ -emittierenden Isotope mit den Halbwertszeiten  $T_i$  ist.

Diese Formel veranschaulicht zugleich das Problem einer Parameterschätzung der Modellparameter aus gemessenen Aktivitäts-Zeitverläufen.  $A(t)$  wäre mit einer Summe von  $4 \cdot m$  Exponentialfunktionen mit unterschiedlichen Zeitkonstanten zu beschreiben, beispielsweise die gemessene Kurve für das Schwein in Abbildung 35 mit zwölf Exponentialfunktionen und nicht – wie bei der Regression in Tabelle 8 geschehen – mit nur drei. Liegen diese Zeitkonstanten relativ nahe beieinander, so sind sie dann nicht mehr sicher voneinander zu trennen. Sollen sie für eine sichere Unterscheidbarkeit um jeweils eine Zehnerpotenz auseinander liegen, so würde man eine Messung benötigen, die einen Zeitbereich von ebensovielen Zehnerpotenzen umfaßt. Meßtechnisch ist aber nur ein Zeitbereich von Sekunden (wegen der geringen Zählrate von einigen Hundert Koinzidenzen pro Sekunde) bis zu einigen Dutzend Minuten (wegen der Zumutbarkeit an das Tier bzw. den Patienten) erfassbar.



**Abbildung 38: Beispielverlauf der Ausgangskonzentration**  
als durchgezogene Linie. Die vier Summandenfunktionen sind mit anderen Linienarten eingezeichnet.

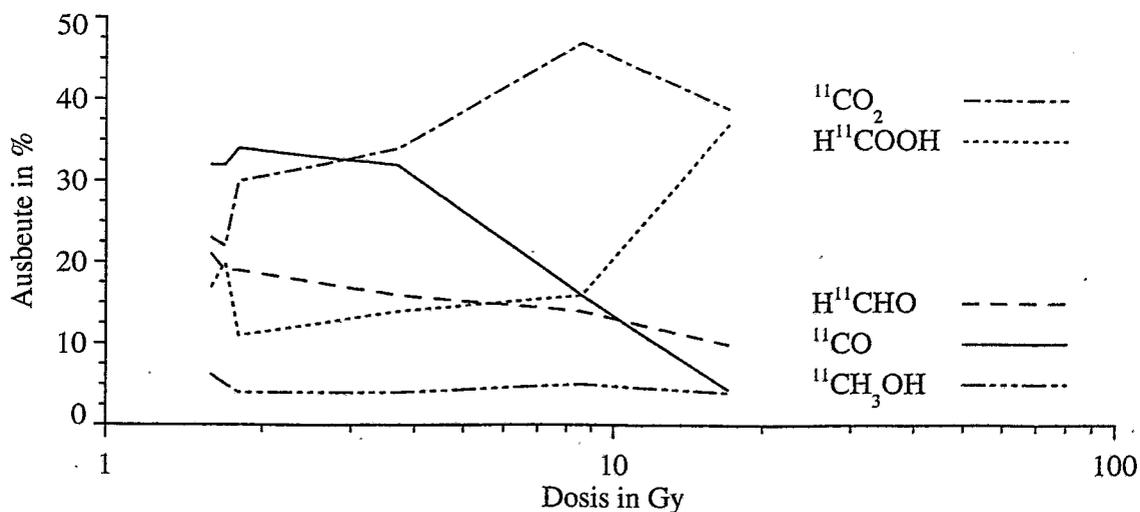
Eine Schätzung der sechs kinetischen Modellparameter scheint daher höchstens für den Fall möglich, daß nur ein einziges  $\beta^+$ -emittierendes Isotop (z.B.  $^{11}\text{C}$ ) vorliegt, das nicht durch Schwerionenbestrahlung sondern durch Verabreichung eines Radiopharmakons in den Körper gebracht wird.

## 6.6 Betrachtung der Reaktionsprodukte

Will man den Transport der erzeugten  $\beta^+$ -Emitter im bestrahlten Körper verfolgen, so kommt man nicht um die Frage nach den chemischen Verbindungen, in welche die  $\beta^+$ -aktiven Kerne eingebaut werden, umhin. Das mit Abstand häufigste Fragment, das bei der Bestrahlung von organischem Gewebe mit  $^{12}\text{C}$ -Ionen erzeugt wird, ist über den gesamten bei der Strahlentherapie verwendeten Energiebereich hinweg  $^{11}\text{C}$  (Abbildung 30). Somit konzentriert sich die nachfolgende Betrachtung auf  $^{11}\text{C}$ , wobei angenommen werden kann, daß sich  $^{10}\text{C}$  radiochemisch ebenso verhält.

Radiochemische Reaktionen von  $^{11}\text{C}$  in Wasser wurden in [Ste70] und [Neb85] untersucht. Die Autoren ermittelten, daß bei diesen Reaktionen die primären Reaktionsprodukte von  $^{11}\text{C}$  mit  $\text{H}_2\text{O}$  von den Radikalen, die energiereiche ionisierende Partikel aus Wasser erzeugen, angegriffen und – in Abhängigkeit von der applizierten Dosis – in unterschiedliche Produkte, deren Erzeugung untereinander in Konkurrenz steht, umgewandelt werden (Abbildung 39).

Die Ausbeuten an  $^{11}\text{CO}_2$ ,  $\text{H}^{11}\text{COOH}$  und  $^{11}\text{CH}_3\text{OH}$  weisen auf diese Radiolyse der Primärprodukte hin. Bei zunehmender Dosis wächst der Anteil an  $^{11}\text{CO}_2$  unter den Reaktionsprodukten, das als das stabile Endprodukt in Wasser angesehen wird. Je geringer die Strahlendosis ist, desto mehr  $^{11}\text{CO}$  kann nachgewiesen werden.



**Abbildung 39: Radiochemische <sup>11</sup>C-Produktausbeuten in Wasser.**

Gemessen wurden die Reaktionsprodukte von <sup>11</sup>C in flüssigem Wasser bei einer Temperatur von 295 K durch STENSTRÖM. Der Rückstoßkohlenstoff wurde durch Bestrahlung mit Protonen der Energie von 185 MeV bei der Kernreaktion <sup>16</sup>O (p, 3p3n) <sup>11</sup>C erzeugt. Die Dosisleistungen lagen dabei zwischen 9 und 67 mGy / s [Ste70].

Je nach der chemischen Verbindung, in die der <sup>11</sup>C-Kern, eingebaut wird, ergeben sich spezifische Transportmechanismen. Alle fünf betrachteten Verbindungen sind wasserlöslich und diffusibel, können demnach durch Körperflüssigkeiten aufgenommen und transportiert werden.

Kohlendioxid wird im lebenden Organismus mit dem Blut aus den Zellen des Körpers in die Lunge zum Ausatmen transportiert. Das erzeugte <sup>11</sup>CO<sub>2</sub> wird somit schnell ins Blut gelangen und mit dem venösen Blutkreislauf aus dem bestrahlten Gebiet weggetragen werden.

Kohlenmonoxid wird fest an den Erythrozyten des Blutes gebunden, da es eine sehr starke Affinität zum Hämoglobin besitzt [Lip94, S. RS-33]. <sup>11</sup>CO wird somit mit dem Blutstrom über den gesamten Körper verteilt und damit ebenso zum größten Teil von seinem Entstehungsort fortgetragen werden.

Methanal ist eine sehr reaktive Substanz, die somit vor Ort in Verbindungen eingehen kann.

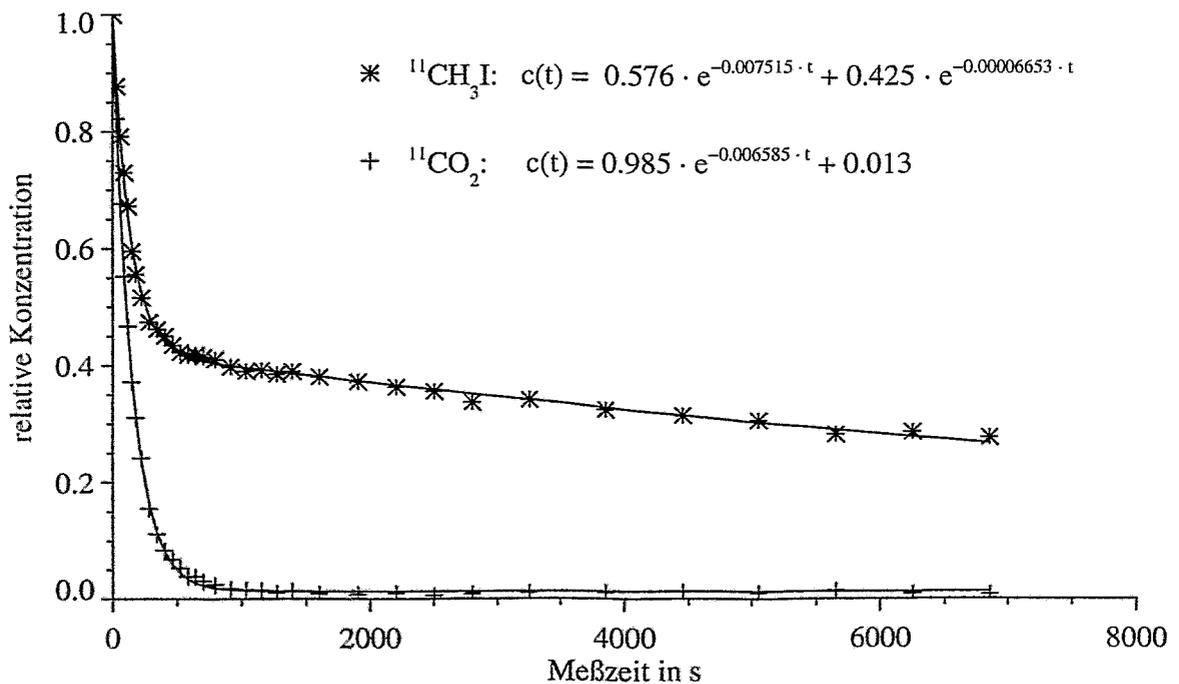
### 6.7 Experimentelle Untersuchung von Teilmodellen

Als Konsequenz aus den in den vorangegangenen Abschnitten gewonnenen Erkenntnissen über die hohe Komplexität des vorliegenden Modellierungsproblems soll hier versucht werden, die kinetischen Parameter lediglich ausgewählter Teile des in Kapitel 6.3 vorgeschlagenen Kompartimentmodells mit nur *einer* chemischen Verbindung, die mit einem einzigen  $\beta^+$ -Emitter markiert ist, einmal beispielhaft in einem Tierexperiment zu bestimmen.

Wegen der Dominanz von  $^{11}\text{C}$  unter den bei der Patientenbehandlung mit  $^{12}\text{C}$ -Ionen erzeugten  $\beta^+$ -Emittern wird  $^{11}\text{C}$  auch zur radioaktiven Markierung der Modelltracer verwendet. Außerdem läßt die relativ lange Halbwertszeit des  $\beta^+$ -Zerfalls bei  $^{11}\text{C}$  die biologischen Prozesse erst relevant werden. Das in Abbildung 36 vorgeschlagene Kompartiment-Modell sieht grundsätzlich zwei Möglichkeiten für den Verbleib von  $\beta^+$ -Emittern vor: zum einen den Abtransport aus dem Gesichtsfeld der Positronenkamera – eventuell nach einer zwischenzeitlichen Speicherung – zum anderen die Einlagerung vor Ort. Zur vereinfachten Nachbildung dieser beiden Verhaltensweisen sind zwei unterschiedliche mit  $^{11}\text{C}$  markierte Modelltracer ausgewählt worden:

1. Kohlendioxid  $^{11}\text{CO}_2$ ,
2. Methyljodid  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ .

Kohlendioxid ist wasserlöslich und befindet sich in wäßriger Lösung in einem Gleichgewicht sowohl mit Kohlensäure als auch deren elektrolytischen Dissoziationsprodukten [Sch85]:



**Abbildung 40: Gemessene Konzentrationsverläufe.**

Bei  $t=0$  erfolgte die Injektion des mit  $^{11}\text{C}$  markierten Methyljodids und Kohlendioxids. Die Zeitverläufe der Konzentrationen wurden auf diese Anfangskonzentration normiert. Die beiden Regressionsfunktionen mit ihren geschätzten Parametern sind rechts oben angegeben.

Es wird über Atmungsprozesse verhältnismäßig schnell aus dem Körper ausgeschieden, ist also Repräsentant der auswaschbaren  $\beta^+$ -Aktivität.

Methyliodid hingegen lagert sich in einer Substitutionsreaktion fest an die Aminogruppe an:



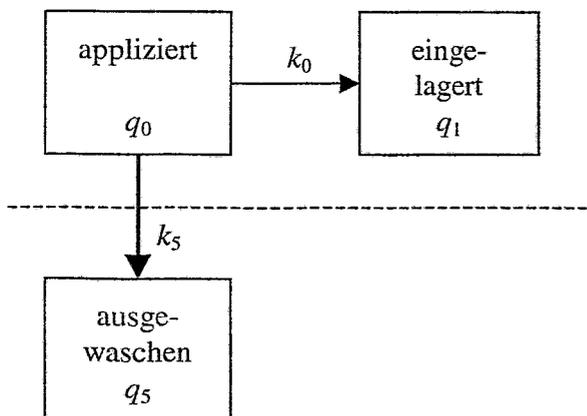
Es wird damit als Stellvertreter für leicht in die Zelle einbaubare Verbindungen verwendet.

Beide Radiotracer wurden in eine isotonische Natriumchlorid-Lösung mit dem pH-Wert 7,4 gebracht und jeweils 3  $\mu\text{l}$  davon in je einen Oberschenkel einer narkotisierten Ratte injiziert. Für die Messung wurde ein Siemens ECAT EXACT HR+ PET-Scanner verwendet, mit dem ein dynamischer PET-Scan aus 35 Frames über insgesamt knapp 2 Stunden, das sind etwa 6 Halbwertszeiten des  $\beta^+$ -Zerfalls von  $^{11}\text{C}$ , angefertigt wurde.

Die gemessenen Aktivitäts-Zeitverläufe wurden zerfallskorrigiert. In den quantitativ rekonstruierten Bildern wurde je ein etwa 12 ml großer Bildraumausschnitt um die beiden Injektionsorte herum festgelegt (Volume of Interest), über den alle Voxelinhalte aufsummiert wurden. Die daraus abgeleiteten Konzentrationsverläufe sind in Abbildung 40 wiedergegeben. Für jede der beiden Modellsubstanzen wurde ein Parametersatz der Regressionsfunktion (59) geschätzt, wobei bei  $^{11}\text{CO}_2$   $a_3$  unendlich und  $a_4$  null und bei  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$   $a_4$  null gesetzt wurde.

Der ermittelte dominierende Eigenwert ist für beide Konzentrationsverläufe sehr ähnlich:  $-7,5 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  bei Methyliodid (das entspricht einer Halbwertszeit von 92 s) und  $-6,6 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  bei Kohlendioxid (Halbwertszeit: 105 s). Ursache dafür ist wahrscheinlich das schnelle Verteilen der injizierten Flüssigkeit mitsamt des in ihm gelösten Radiotracers im Gewebe zu Beginn der Messung auf Grund des osmotischen Druckes. Der sich an diese Anfangsphase anschließende Verlauf der Konzentration unterscheidet sich jedoch deutlich zwischen den beiden Tracern. Beim  $^{11}\text{CO}_2$  werden etwa 99% ausgeschwemmt und nur etwa 1% verbleibt fest gebunden am Injektionsort. Das  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  zeigt jedoch – nachdem etwa die reichliche Hälfte zu Beginn der Messung wegbefördert wurde – einen weiterhin exponentiellen Abfall der Konzentration im Gesichtsfeld der Positronenkamera mit einer sehr langen Halbwertszeit von etwa 10.000 s. Basierend auf diesen Beobachtungen sollen nun die Geschwindigkeitskonstanten der Teilmodelle bestimmt werden.

Das Teilmodell für  $\text{CO}_2$  umfaßt nur zwei Zweige (Abbildung 41), da hier der über das Kompartiment 2 in Abbildung 36 führende Zweig weggelassen werden kann. Der wegen der Flüchtigkeit des  $\text{CO}_2$  zu erwartende wesentlich größere Wert für  $k_5$  gegenüber  $k_0$  wird durch den breiten Pfeil symbolisiert.



**Abbildung 41: Kompartiment-Modell für  $^{11}\text{CO}_2$ .**

In der oberen Bildhälfte befinden sich die sichtbaren Kompartimente 0 und 1, in der unteren das unsichtbare Sammelkompartiment 5.

Dieses vereinfachte Modell führt zu einem gegenüber (65) wesentlich reduzierten Differentialgleichungssystem, da auf die Kompartimente 2, 3 und 4 verzichtet wird:

$$\begin{aligned} \frac{d q_0}{d t} &= -(k_0 + k_5) \cdot q_0 \\ \frac{d q_1}{d t} &= k_0 \cdot q_0 \\ \frac{d q_5}{d t} &= k_5 \cdot q_5 \end{aligned} \quad \text{mit: } \begin{aligned} q_0(t=0) &= q_0^0 \\ q_1(t=0) &= 0 \\ q_5(t=0) &= 0 \end{aligned} \quad (103)$$

Die Lösungsfunktionen  $q_0(t)$  und  $q_1(t)$  für die beiden sichtbaren Kompartimente lauten:

$$q_0(t) = q_0^0 \cdot e^{p_0 t} \quad \text{mit: } p_0 = -(k_0 + k_5) \quad (104)$$

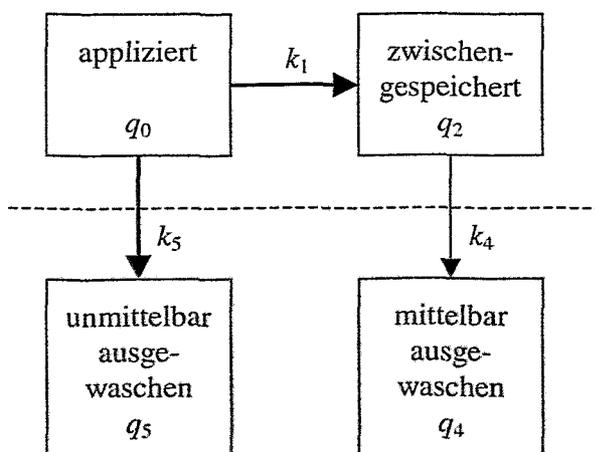
$$q_1(t) = \frac{k_0 q_0^0}{p_0} \cdot (e^{p_0 t} - 1) \quad (105)$$

Das dynamische System besitzt nur den Eigenwert  $p_0$ . Es ergibt sich folgende Beschreibung des Verlaufs der Konzentration:

$$\begin{aligned} c(t) &= (1 \ 1 \ 0) \cdot (q_0(t) \ q_1(t) \ q_5(t))^T \\ &= q_0^0 \cdot \left[ \left( 1 + \frac{k_0}{p_0} \right) \cdot e^{p_0 t} - \frac{k_0}{p_0} \right] \end{aligned} \quad (106)$$

Durch Koeffizientenvergleich mit der in Abbildung 40 gezeigten Regressionsfunktion für  $^{11}\text{CO}_2$  bestimmt man die beiden kinetischen Modellparameter zu  $k_0 = 8,56 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$  und  $k_5 = 6,50 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ .

Das aus Abbildung 36 für die Beschreibung des Verhaltens von Methyljodid ausgewählte Teilmodell (Abbildung 42) enthält das Zwischenspeicher-Kompartiment 2. Da in der Abklingkurve von  $\text{CH}_3\text{I}$  in Abbildung 40 nur zwei Teilexponentialfunktionen identifizierbar sind, wird davon ausgegangen, daß das Zwischenspeicher-Kompartiment 2 die Kompartimente 2 und 3 einschließlich ihrer beiden kinetischen Parameter  $k_2$  und  $k_3$  aus Abbildung 36 zu einem Block zusammenfaßt.



**Abbildung 42: Kompartiment-Modell für  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ .**

Die beiden unsichtbaren Sammelkompartimente 4 und 5 befinden sich unterhalb der gestrichelt eingezeichneten Sichtbarkeitsgrenze des Modells, wohingegen die beiden oberhalb dieser Linie dargestellten Kompartimente 0 und 2 durch die Positronenkamera beobachtet werden.

Zur Beschreibung dieses Teilmodells dient das Differentialgleichungssystem:

$$\begin{array}{l}
 \frac{d q_0}{d t} = -(k_1 + k_5) \cdot q_0 \\
 \frac{d q_2}{d t} = k_1 \cdot q_0 - k_4 \cdot q_2 \\
 \frac{d q_4}{d t} = k_4 \cdot q_2 \\
 \frac{d q_5}{d t} = k_5 \cdot q_0
 \end{array}
 \quad \text{mit:} \quad
 \begin{array}{l}
 q_0(t=0) = q_0^0 \\
 q_2(t=0) = 0 \\
 q_4(t=0) = 0 \\
 q_5(t=0) = 0
 \end{array}
 \quad (107)$$

Die Lösung des Differentialgleichungssystems für die beiden sichtbaren Kompartimente ist:

$$q_0(t) = q_0^0 \cdot e^{p_1 t} \quad \text{mit: } p_1 = -(k_1 + k_5) \quad (108)$$

$$q_2(t) = \frac{k_1 q_0^0}{p_1 - p_2} \cdot (e^{p_1 t} - e^{p_2 t}) \quad \text{mit: } p_2 = -k_4 \quad (109)$$

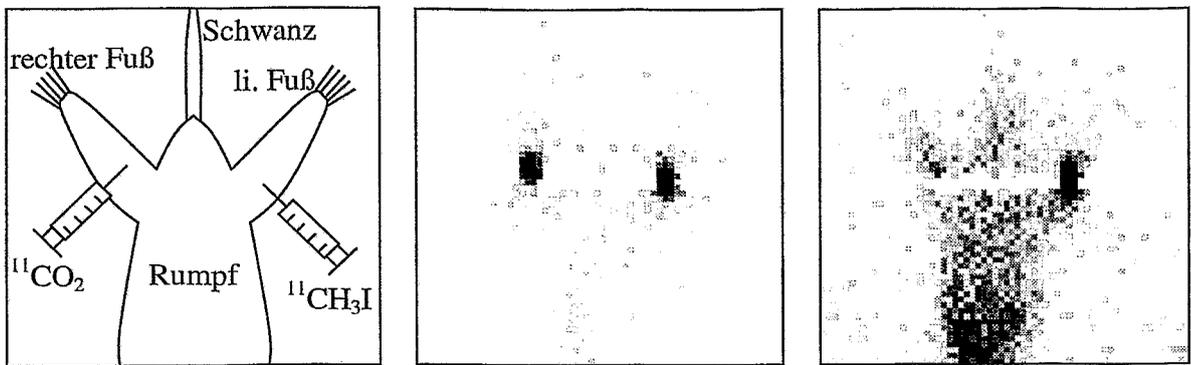
Das dynamische Verhalten des Systems wird durch die beiden Eigenwerte  $p_1$  und  $p_2$  charakterisiert. Für den Systemausgang  $c(t)$  folgt daraus der Zeitverlauf:

$$\begin{aligned}
 c(t) &= (1 \ 1 \ 0 \ 0) \cdot (q_0(t) \ q_2(t) \ q_4(t) \ q_5(t))^T \\
 &= q_0^0 \cdot \left[ \left( 1 + \frac{k_1}{p_1 - p_2} \right) \cdot e^{p_1 t} - \frac{k_1}{p_1 - p_2} \cdot e^{p_2 t} \right]
 \end{aligned}
 \quad (110)$$

Aus dem Koeffizientenvergleich mit der in Abbildung 40 gezeigten Regressionsfunktion für  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  ergeben sich die drei kinetischen Modellparameter zu  $k_1 = 3,17 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ,  $k_4 = 6,65 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  und  $k_5 = 4,35 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ .

Bei der Interpretation der aus diesem Tierexperiment gewonnenen Werte für die kinetischen Modellparameter  $k_i$  ist an vorderster Stelle zu berücksichtigen, daß zusammen mit der Aktivität ein Flüssigkeitsbolus mit einem Volumen von 3  $\mu\text{l}$  eingebracht wurde, der sich nach der Injektion zu verteilen beginnt. Dieser Vorgang wird im wesentlichen durch den Wert von  $k_5$  beim Methyliodid-Versuch erfaßt. Die darüber hinausgehende Größe von  $k_5$  beim Kohlendioxid dürfte der wahre, von diesem Blaseneffekt bereinigte Wert für das direkte Auswaschen von  $\text{CO}_2$  sein. Es bleibt festzuhalten, daß bereits nach 20 Minuten (das entspricht einer Halbwertszeit des  $\beta^+$ -Zerfalls von  $^{11}\text{C}$ ) 99% des eingebrachten Kohlendioxids das ausgewählte Beobachtungsvolumen verlassen haben (Abbildung 40). Wie das rechte Bild von Abbildung 43 zeigt, ist eine Aktivitätsanreicherung besonders im Herz-Lungen-Gebiet zu beobachten, was im Transport des  $\text{CO}_2$  zum respiratorischen System begründet liegt, darüber hinaus ist  $\beta^+$ -Aktivität in allen durchbluteten Körperregionen nachweisbar.

Für eine näherungsweise Modellierung der Transportvorgänge von  $\beta^+$ -Emittlern, die bei der Bestrahlung von organischem Gewebe mit hochenergetischen  $^{12}\text{C}$ -Ionen erzeugt werden, ist daher die Kenntnis der Perfusion in den zu bestrahlenden Körperteilen von großem Interesse. Verfügt man über parametrische Blutflußbilder, so kann man diese zu einer präziseren Berechnung der zu erwartenden zeitlichen und räumlichen  $\beta^+$ -Emitterverteilung während und nach der Bestrahlung nutzen.



**Abbildung 43: PET-Aufnahmen vom Rattenversuch.**

Links ist in einem groben Schema die Positionierung der Ratte in den Bildausschnitten und die Lage der Injektionspunkte dargestellt. Mit  $^{11}\text{C}$  markiertes Kohlendioxid wurde in den rechten, Methyliodid in den linken Oberschenkel gespritzt. Das axiale Gesichtsfeld des PET-Scanners ECAT EXACT HR+ beträgt 15,3 cm, so daß sich an der Unterkante des Bildes etwa der Übergang vom Rumpf zum Hals des Tieres befindet.

In der Mitte ist die quantitativ rekonstruierte Aktivitätsverteilung unmittelbar im Anschluß an die Injektion der beiden Radiotracer, auf der rechten Seite 15 Minuten danach abgebildet. Das Intensitätsmaximum ist dabei schwarz, das Intensitätsminimum weiß eingezeichnet. Die weißen „Schatten“ links und rechts neben den Gebieten sehr hoher Aktivität sind Rekonstruktionsartefakte.

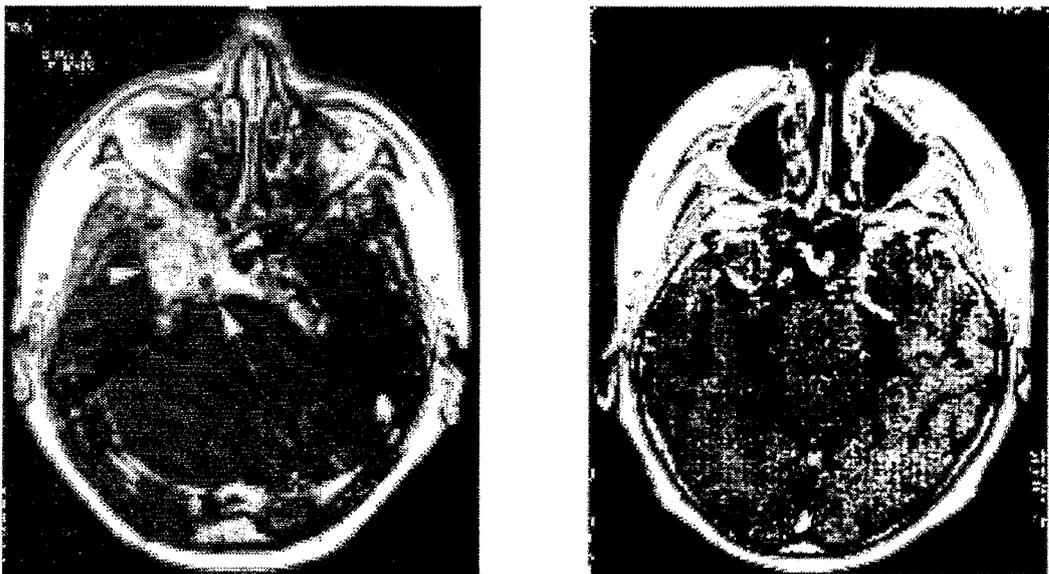
Auf dem mittleren Bild sind deutlich als nahezu gleich große Flecken die beiden injizierten Aktivitätsblasen vor einem fast aktivitätsfreien Bildhintergrund zu sehen. Auf dem rechten Bild hat sich der dem  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  zuzuordnende Fleck flächenmäßig gegenüber seiner Ausgangsausdehnung leicht vergrößert, ist aber nach wie vor noch als kompakte Aktivitätskonzentration vorhanden. Im Gegensatz dazu ist der Fleck des  $^{11}\text{CO}_2$  auf einen kleinen Rest zusammengeschrumpft. Dafür ist das  $^{11}\text{CO}_2$  über die Zirkulation des Blutes in den ganzen Körper der Ratte gelangt. Es ist im gesamten Körperbereich der Ratte, der im Gesichtsfeld der Positronenkamera liegt, sichtbar geworden, wobei eine überdurchschnittliche Anreicherung im Herz-Lungen-Bereich zu beobachten ist.

## 7 Patientenbehandlung

Die Anwendung der PET zur in situ Kontrolle der Schwerionen-Tumortherapie erfordert ihre Integration in den Gesamttablauf aus Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der Behandlung der Patienten [Hin98]. Das Ineingreifen der Glieder dieser Kette aufeinanderfolgender Schritte soll in diesem Kapitel am Beispiel von Behandlungen im Kopfbereich vorgestellt werden.

### 7.1 Vorbereitung der Patientenbehandlung

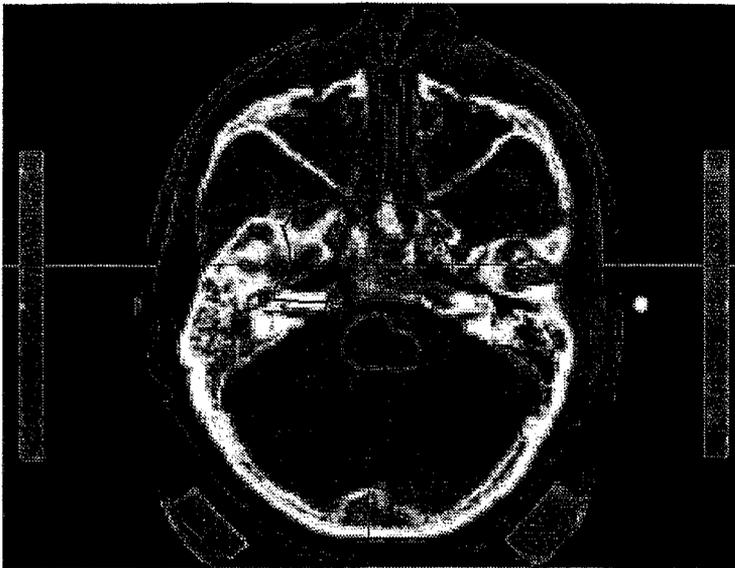
Nach der Überweisung an die radiologische Klinik erhält der Patient eine individuell angefertigte Maske, die ein präzises stereotaktisches Positionieren des Patienten ermöglicht. Diese Maske wird bei den nachfolgenden dreidimensionalen bildgebenden Untersuchungen getragen, mit denen genaue Informationen über Art, Ausdehnung und Lage der zu behandelnden Geschwulst ermittelt werden. Einen guten Tumorkontrast weisen Magnetresonanz (MR) - Aufnahmen unter Einsatz des Kontrastmittels Gd-DPTA auf, bei denen überwiegend die Verkürzung der Relaxationszeit  $T_1$  bei Defekten in der Blut-Hirn-Schranke zur Beobachtung von Läsionen genutzt wird (Abbildung 44). Der Vorteil bei der Verwendung des maskengestützten Lokalisationssystems liegt darin, daß der räumliche Bezug zwischen den mit den unterschiedlichen Bildaufnahmemodalitäten gewonnenen Daten (Korrelation der Bildinhalte) wegen der starren Fixierung innerhalb des stereotaktischen Rahmens mit einer Überlagerungsgenauigkeit von einem Millimeter hergestellt werden kann [Sch87].



**Abbildung 44: MR-Aufnahmen eines Patienten.**

Dargestellt sind transversale Schnitte im Kopfbereich. Im linken Bild, aufgenommen vor der Behandlung mit Schwerionen, ist an der Anreicherung des Kontrastmittels in der hellen Region (durch die drei Pfeilspitzen hervorgehoben) ein großer Tumor sichtbar. Das rechte Bild, das drei Monate nach der Behandlung angefertigt wurde, zeigt in der Gegend des Tumors keine Kontrastmittelanreicherung mehr, wodurch auf ein sehr schnelles Ansprechen des Tumors auf die Schwerionentherapie geschlossen werden kann [Deb98, S. 40].

Basis der Bestrahlungsplanung ist ein Röntgen-CT ohne Kontrastmittel, das mit einem fest definierten Satz von Bildaufnahmeparametern (Röhrenspannung, -strom, Schichtdicke, Rekonstruktionsfilter etc.) angefertigt wird [Jac97], womit ein möglichst geringer Fehler bei der späteren Umrechnung von gemessenen CT-Zahlen in  $^{12}\text{C}$ -Weglängen sichergestellt werden soll (siehe hierzu auch Kapitel 5.6, Seite 49). Daran schließt sich die Segmentierung der Bild-daten an, das ist die Abgrenzung von interessierenden Bereichen (Volumes of interest), um ein dreidimensionales Patientenmodell mit allen therapierelevanten Strukturen, wie dem Tumor und den benachbarten Risikoorganen, zu erhalten (Abbildung 45).



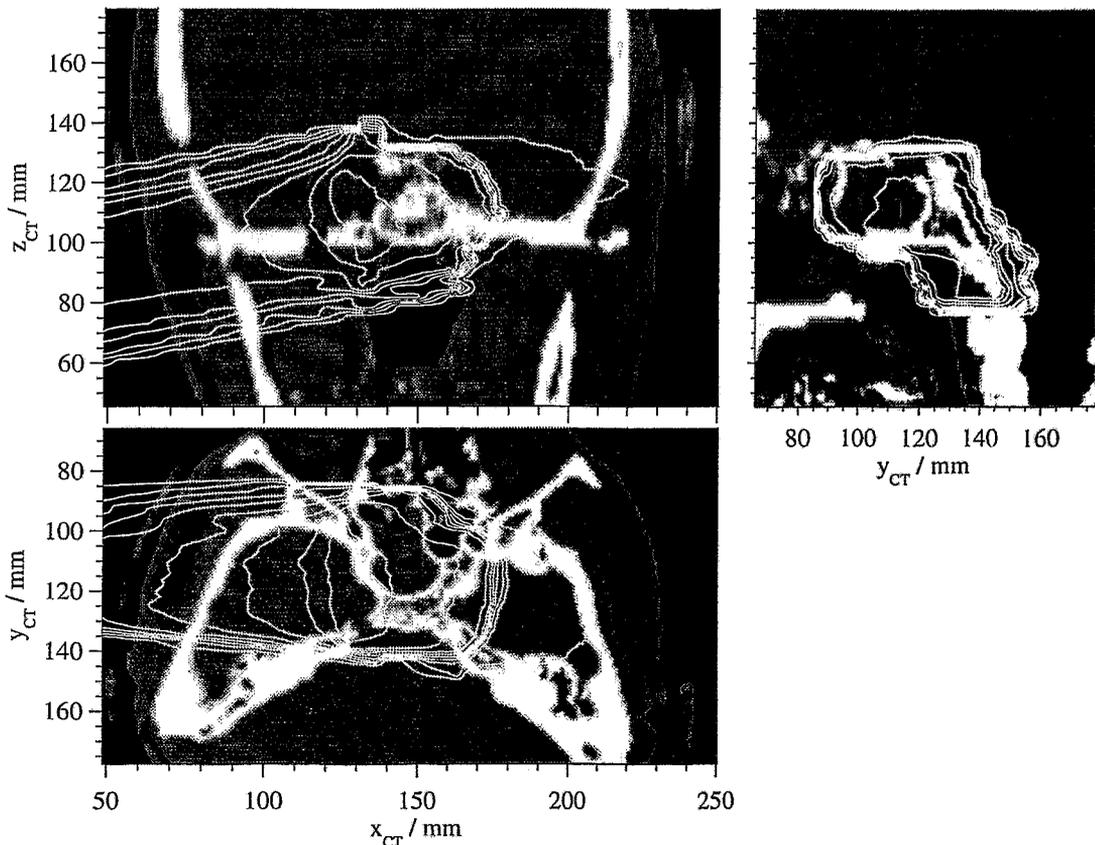
**Abbildung 45: Segmentierung.**  
Gezeigt wird ein Transversalschnitt durch das Bestrahlungsplanungs-CT eines Patienten. Das graue Fadenkreuz markiert den Zielpunkt der Bestrahlung. Der dunkel eingezeichnete Kurvenzug grenzt das Zielvolumen in dieser Ebene ab. Die hell umrandete Fläche kennzeichnet die Risikostruktur Hirnstamm. Die beiden Rechtecke links und rechts sind Teile des Lokalisators mit jeweils drei Metalldrähten, an denen die aktuelle CT-Ebene ablesbar ist.

Der Strahlentherapeut trifft danach die Vorgaben für die Behandlung, er definiert das Zielgebiet einschließlich eines äußeren Sicherheitssaumes und die Risikostrukturen. Auf dieser Grundlage erfolgt die inverse Planung der Bestrahlungsfelder, d. h. die Bestimmung der Intensitätsprofile, die die gewünschte räumliche Dosisverteilung (Abbildung 46) im Patienten liefern sollen, wobei die Randbedingung der Nichtnegativität der gelieferten Intensität eingehalten werden muß [Gad93]. Im Verlaufe der Optimierung des Bestrahlungsplanes werden die Einstrahlrichtungen, die Form der Bestrahlungsfelder und die Dosisverteilung für jedes Feld bestimmt. Als Besonderheit bei der Therapieplanung für  $^{12}\text{C}$ -Ionen ist die Abhängigkeit der RBW von der Tiefe entlang der Teilchentrajektorien und der von den Teilchen durchquerten Gewebearten zu berücksichtigen [Jäk98]. Als Ergebnis dieser physikalischen und biologischen Bestrahlungsplanung werden für jedes Bestrahlungsfeld die Steuerdatensätze für den Raster-scanner (siehe z. B. Abbildung 14, Seite 30) und die Einstellkoordinaten für die Patientenliege und das stereotaktische Zielsystem ausgegeben.

Zur anschließenden Verifikation der Bestrahlungsplanung stehen mehrere Verfahren bereit: Dosismessungen mit einem Stapel aus Ionisationskammern, mit Filmen, Thermolumineszenzdosimetern [Gei97], Zellkulturen [Mit98] oder anderen Detektoranordnungen. Alle diese Messungen finden außerhalb des Patienten in homogenen Umgebungen (z. B. im Wassertank) oder in nachgebildeten Ersatzphantomen (z. B. Alderson-Phantom) statt, so daß keine Eins-zu-eins-Korrespondenz zwischen einer geplanten Dosis an einem ausgewählten Punkt im Zielvolumen und einer bei diesen Qualitätssicherungsmaßnahmen an einem Punkt gemessenen Dosis besteht, sondern eine Transformationsrechnung für die Umrechnung zwischen der geplanten Dosisverteilung im Patienten und der Dosisverteilung z. B. im Wasserbad erforderlich ist.

Unter Annahme eines idealen zeitlichen Ablaufs der Bestrahlung geschieht eine prospektive Simulationsrechnung der  $\beta^+$ -Emitterverteilung [Has96]. Auf Grundlage der errechneten Verteilung der Annihilationspunkte wird dann die Wahl der günstigsten Stellung der beiden Detektorköpfe der Positronenkamera (Längsachse der Detektorköpfe entweder parallel oder senkrecht zur Strahlachse) und einer vorteilhaften Größe des Bildraumes für die iterative Bildrekonstruktion für das jeweilige Bestrahlungsfeld getroffen. Einerseits soll der Bildraum alle für die Beurteilung der Genauigkeit der Dosisdeposition interessanten Orte in ausreichender Ortsauflösung umfassen, andererseits würde eine zu große Zahl von Voxeln zu einem erhöhten Rechenzeit- und Speicherbedarf bei der Bildrekonstruktion führen und gleichzeitig wegen der hohen Zahl von Unbekannten zu einem schlechter gestellten Rekonstruktionsproblem führen.

Die Kantenlänge eines Voxels im PET-Bildraum wird auf 1,7 mm festgelegt, das ist ein Viertel der Breite eines Szintillationskristalls der Blockdetektoren. Die Zahl der Voxel, die den Bildraum bilden, liegt zwischen  $256 \times 70 \times 70$  für sehr ausgedehnte Zielvolumina in großer Tiefe und  $66 \times 80 \times 60$  bei kleinen, oberflächennahen Bestrahlungsfeldern.



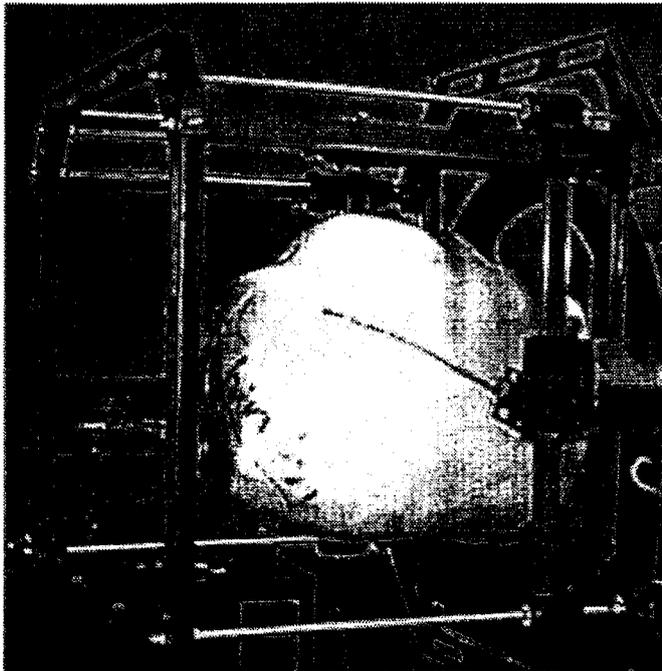
**Abbildung 46: Dosisplanung eines Bestrahlungsfeldes.**

Die weißen Konturlinien umreißen die geplante Verteilung der physikalischen Dosis, eingezeichnet sind die Isodosenlinien bei 10%, 20%, ..., 90% der in diesem Bestrahlungsfeld vorgesehenen Maximaldosis. Dargestellt sind folgende Schnitte durch das CT der Bestrahlungsplanung (Grauwerte): frontal (oben links), sagittal (oben rechts) und transversal (unten links). Alle drei Ebenen schneiden sich im Zielpunkt bei  $x_{CT} = 147,5$  mm,  $y_{CT} = 122,2$  mm und  $z_{CT} = 113,6$  mm. Der Strahl tritt bei diesem Feld von der rechten Seite des Patienten in den Kopf ein. Um eine homogene Dosisverteilung im Zielvolumen zu erreichen, ist ein zweites opponierendes Feld geplant worden.

## 7.2 Durchführung der Patientenbestrahlungen

Die Behandlung der Patienten mit Schwerionen erfolgt wie üblich in der Strahlentherapie [Her97] in Fraktionen, das heißt, die verordnete Dosis wird nicht in Form einer Einzeitbestrahlung verabreicht, sondern auf mehrere (z. B. zwanzig) Einzelfraktionen verteilt. Ein Patient erhält so an zwanzig aufeinanderfolgenden Tagen je eine Dosisfraktion. Die in diesem Abschnitt beschriebene Prozedur wird somit behandlungstäglich für jedes einzelne Bestrahlungsfeld durchgeführt.

Die Behandlung beginnt mit der Immobilisation des Patienten auf der Patientenliege durch das nichtinvasive Maskensystem, das eine zuverlässige Reproduzierbarkeit der Position des Kopfes in der Maske von Fraktion zu Fraktion gewährleistet [Har85]. Durch Einstellen der von der Bestrahlungsplanung vorgegebenen Koordinaten an den Positioniereinrichtungen von Patientenliege und stereotaktischem Rahmen erfolgt die präzise Lagerung des Patienten am Bestrahlungsplatz (Abbildung 47). Zwei unter senkrecht aufeinander stehenden Blickrichtungen angefertigte Röntgenbildaufnahmen vom Kopf des Patienten in der Bestrahlungsposition werden mit aus den Bestrahlungsplanungs-CT berechneten digital rekonstruierten Röntgenbildern (DRR) verglichen. Falls keine unzulässig hohe Abweichung der Istposition von der Sollposition festgestellt wird, kann die Positronenkamera in die Meßposition vorgefahren werden. Damit ist der Patient für die Bestrahlung eingerichtet, so wie es Abbildung 11 auf Seite 26 zeigt.



**Abbildung 47: Stereotaktisches Positioniersystem.**

Die Patientenmaske ist an dem rechts im Bild sichtbaren, auf die Patientenliege geschraubten Holzring befestigt. Zum Einstellen der stereotaktischen Zielpunktskoordinaten bezüglich des durch die Raumlasers angezeigten Referenzpunktes ist der stereotaktische Rahmen aufgesetzt worden, der mit Schiebelehren für die einzelnen Achsen des kartesischen Koordinatensystems ausgestattet ist. Vor der Bestrahlung des Patienten wird der Rahmen wieder abgenommen.

Gleichzeitig mit der Bestrahlung findet die Datenaufnahme des PET-Meßsystems im Listenmodus statt, dessen Vorstellung in Kapitel 4.3 (Seite 29) erfolgte. Nach Abschluß der Bestrahlung läuft die PET-Datennahme so lange weiter, bis die Immobilisierung des Patienten beendet wird bzw. der Patient für das nächste Bestrahlungsfeld neu eingerichtet wird. Diese Abklingmessung dauert etwa ein bis zwei Minuten. Ist der Patient für das zweite Bestrahlungsfeld fertig vorbereitet, so wird die verbliebene Restaktivität des ersten Feldes bis zum Beginn der erneuten Bestrahlung gemessen.

Die Messung der  $\beta^+$ -Emitterverteilung simultan zur Bestrahlung besitzt wesentliche Vorzüge gegenüber einer Messung der bei der Bestrahlung mit  $^{12}\text{C}$ -Ionen induzierten Aktivität unmit-

telbar im Anschluß an die Bestrahlung mit einem PET-Scanner, der sich in Nachbarschaft zum Bestrahlungsplatz befindet:

- Der Patient muß nicht nochmals im PET-Scanner neu positioniert werden, was eine weitere Positionierungsgenauigkeit zur Folge hätte. Er befindet sich während der PET-Messung in genau derselben Position, in der er bestrahlt wird.
- Die Zeit, in der der Patient immobilisiert ist, verlängert sich durch die PET-Messung nicht über die zur Bestrahlung selbst benötigte Zeit hinaus. Die Simultanmessung der  $\beta^+$ -Aktivität ist ein nichtinvasives, patientenfreundliches Verfahren.
- Auch die verhältnismäßig kurzlebigen  $\beta^+$ -Emitter wie  $^{10}\text{C}$  und  $^{15}\text{O}$  werden bei der Messung erfaßt und nicht nur der  $^{11}\text{C}$  wie bei [Tom96]. Gerade wegen ihrer kurzen Halbwertszeit tragen diese  $\beta^+$ -Emitter wesentlich zur gemessenen  $\beta^+$ -Aktivitätsverteilung bei, da ihr Zerfall praktisch vollständig innerhalb der Zeit der PET-Datennahme erfolgt.
- Die Simultanbeobachtung der  $\beta^+$ -Aktivität während der Bestrahlung ermöglicht den Nachweis der  $\beta^+$ -Emitter sowohl am Ort ihrer Erzeugung als auch während ihres Weitertransportes innerhalb des Körpers, solange sie sich im Gesichtsfeld der Positronenkamera befinden. Im Falle einer erst nach Beendigung der Therapiefraktion beginnenden PET-Studie kann nur die ortsfeste oder gering ortsveränderliche  $\beta^+$ -Aktivität (z. B. in den Knochen) an ihrem Entstehungsort gefunden werden, während die  $\beta^+$ -Emitter in gut perfundiertem Gewebe schon Transportvorgängen unterlegen sind. Demzufolge liegt dort die ursprünglich erzeugte  $\beta^+$ -Aktivitätsverteilung bereits zum Beginn der Messung nur noch verfälscht vor.
- Bei den häufig durchgeführten Mehrfeldbestrahlungen kann eine im Anschluß an eine Therapiefraktion ausgeführte PET-Untersuchung nur ungenügend die Präzision der Einzelfelder beurteilen, da ihr lediglich die durch alle Felder zusammen erzeugte Endaktivität zugänglich ist.

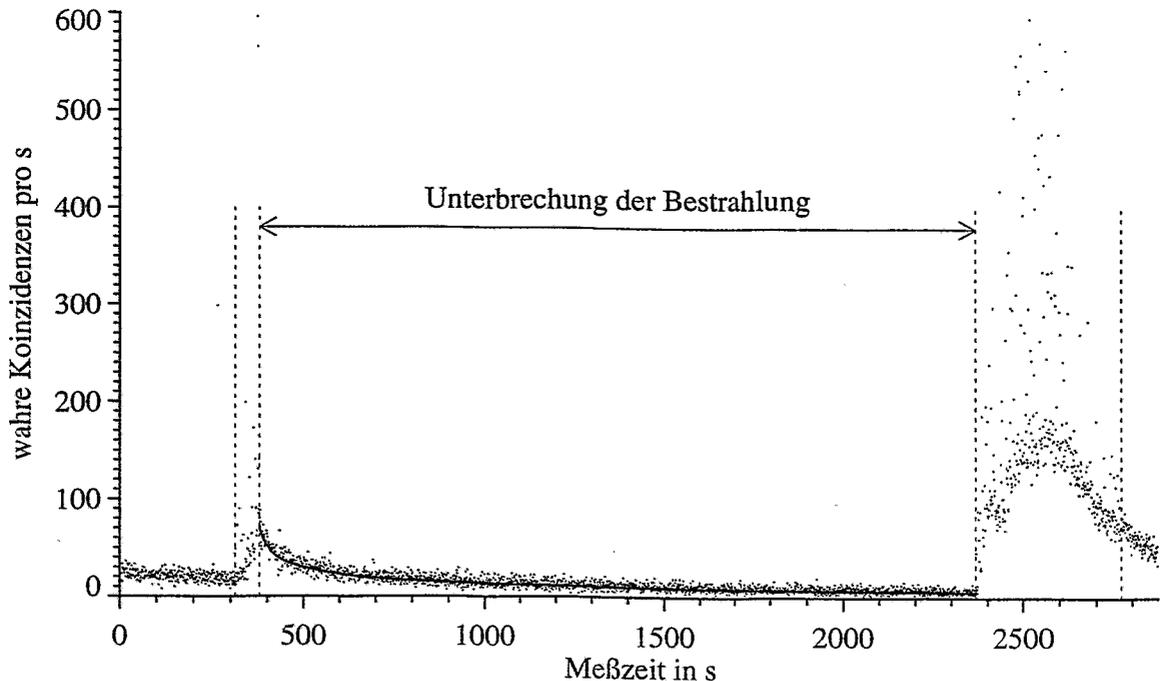
In Abbildung 48 ist ein Zeitverlauf der während der Bestrahlung eines Feldes in dem zugleich stattfindenden PET-Scan aufgezeichneten Zahl wahrer Koinzidenzen dargestellt. Obgleich diese Messung wegen der langen zwischenzeitlichen Unterbrechung des Bestrahlungsablaufes außerordentlich untypisch ist, eröffnet sie die Möglichkeit, das Abklingen der erzeugten  $\beta^+$ -Aktivität im Kopf des Patienten wesentlich länger als sonst zu verfolgen.

Der während der Unterbrechung der Bestrahlung registrierte Aktivitäts-Zeitverlauf wurde mit der Regressionsfunktion (59) modelliert. Die Werte der geschätzten Parameter  $a_0, \dots, a_5$  sind in Tabelle 9 zusammengestellt, der Verlauf der Regressionsfunktion ist als durchgezogene Linie in Abbildung 48 eingezeichnet.

$a_0$	$a_1$	$a_2$	$a_3$	$a_4$	$a_5$
26	16,7	26	118	18	1186

**Tabelle 9:** Parameter der Modellfunktion (59) für die in Abbildung 48 dargestellte Abklingfunktion.

Die drei den Zeitverlauf der Abklingfunktion charakterisierenden Halbwertszeiten  $a_1, a_3$  und  $a_5$  sind hier – ebenso wie bereits beim Tierexperiment (Tabelle 8) – gegenüber den Halbwertszeiten des  $\beta^+$ -Zerfalls der drei häufigsten Emitter  $^{10}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$  und  $^{11}\text{C}$  in unterschiedlicher Weise verkürzt. Das legt den Schluß nahe, daß die in Kapitel 6 auf Grundlage der Messungen am Schwein getroffenen biokinetischen Modellannahmen auch für Kopfbestrahlungen zutreffen.



**Abbildung 48: Koinzidenzzahl-Zeitverlauf einer Patientenmessung.**

In dem gezeigten Beispiel kam es wegen einer technischen Störung am Bestrahlungssystem zu einer außergewöhnlich langen Unterbrechung des Bestrahlungsablaufes. Das Diagramm zeigt insgesamt fünf Abschnitte der Messung, die durch die senkrechten gestrichelten Linien voneinander abgetrennt sind. Am Beginn der Messung ( $t < 313$  s) wird die von der Bestrahlung des ersten Feldes im Kopf des Patienten verbliebene Restaktivität aufgezeichnet. Danach begann die Bestrahlung des zweiten Feldes der Therapiefraktion, die bei  $t = 380$  s durch ein Interlock unterbrochen wurde. Bis zur Fortsetzung der Bestrahlung bei  $t = 2367$  s konnte das Abklingen der erzeugten  $\beta^+$ -Aktivität gemessen werden, die durchgezogene Linie gibt den Verlauf der dazu berechneten Regressionsfunktion wieder. Nach 2769 s war die Bestrahlung mit dem letzten Energieschritt beendet, daran schließt sich eine kurze Abklingmessung an. Einzelne Meßwerte während der Strahlextraktion liegen außerhalb des Diagramms.

### 7.3 Bildrekonstruktion

Unmittelbar im Anschluß an die Patientenbestrahlung wird die iterative Bildrekonstruktion gestartet. Folgende spezielle Anforderungen an die Bildrekonstruktion werden von der in situ Kontrolle der Schwerionentherapie mittels PET gestellt:

- Wegen der Verwendung der Doppelkopf-Positronenkamera BASTEI, die im eingeschränkten Raumwinkelbereich arbeitet, anstelle eines ringförmigen PET-Scanners ist die Punktabbildungsfunktion verschiebungsvariant. Daher sind die weniger rechenintensiven, analytischen Rekonstruktionsverfahren nicht einsetzbar, es können nur die aufwendigeren algebraischen Rekonstruktionsverfahren genutzt werden [Fre98].
- Im Gegensatz zu den üblichen PET-Scans in der Nuklearmedizin mit  $10^8$  bis  $10^9$  registrierten Koinzidenzereignissen, erfaßt eine Messung hier nur etwa  $10^4$  bis  $10^5$  Koinzidenzen. Daher sind statistische Ansätze für die Bildrekonstruktion (Kapitel 3) und gute Rauschunterdrückungseigenschaften des Rekonstruktionsverfahrens nötig.

- Da die geplanten Zielvolumina in der Regel einfach geformte, konvexe Polyeder sind, ergeben sich verhältnismäßig einfache  $\beta^+$ -Aktivitätsverteilungen, die zu rekonstruieren sind. Für eine Dosislokalisation ist nicht zwingenderweise eine Quantifizierung der Aktivität erforderlich, da im wesentlichen nur nach der Lage der Aktivitätsgradienten gesucht wird.
- Es stehen rauscharme, hochauflösende CT-Bilder vom Untersuchungsgebiet zur Verfügung, die bei der PET-Bildrekonstruktion als a-priori-Information verwendet werden können, zum Beispiel zur Schwächungs- und Streukorrektur. Zusätzliche Transmissionsmessungen werden nicht benötigt.

Entsprechend der oben genannten Bedingungen wurde in [Lau99] der Maximum-Likelihood-Rekonstruktionsalgorithmus für die Emissionstomographie von SHEPP und VARDI [She82] an die BASTEI-Anordnung adaptiert und neu implementiert. Für die iterative Rekonstruktion eines Bildraumes mit einer halben Million Voxel bei etwa 50.000 Koinzidenzen wird für 50 Iterationsschritte ungefähr eine halbe Stunde Rechenzeit auf einer SGI *Power Challenge* R8000 75 MHz [Hin95] benötigt.

Auf Basis der Bestrahlungsplanungsdaten und des während der Patientenbestrahlung aufgezeichneten zeitlichen Ablaufs erfolgt die Simulationsrechnung der vom stabilen Strahl im Gewebe erzeugten  $\beta^+$ -Emitterverteilung. In [Has96] wurde hierfür ein Monte-Carlo-Code entwickelt, der folgende Prozesse, die zur Erzeugung und zum Nachweis von  $\beta^+$ -Emittern führen, modelliert:

1. die Bremsung der Schwerionen des Therapiestrahles und ihrer Fragmente in Gewebe,
2. die Fragmentierungsreaktionen der Projektile und ihrer Fragmente mit den Kernen des Targets auf Grundlage der Reaktions- und Wirkungsquerschnitte und der Reaktionskinematik,
3. die Zerfall der erzeugten  $\beta^+$ -aktiven Fragmente unter Berücksichtigung des Meßregimes, wobei insbesondere dem Strahlveto und eventuell stattgefundenen Unterbrechungen der Bestrahlungen (Interlocks) Aufmerksamkeit gewidmet wird,
4. der Transport der Positronen bis zu deren Annihilation unter Annahme einer isotropen Emissionswinkelverteilung,
5. die Ausbreitung der Vernichtungsstrahlung von dem Ort der Annihilation zu den Detektoren der Positronenkamera und die dabei stattfindende Wechselwirkung der Photonen mit dem Gewebe,
6. der Nachweis der  $\gamma$ -Quanten in den Szintillationsdetektoren unter Zugrundelegung der Detektorgeometrie und der eingestellten Energieschwellen.

Auf Basis der experimentell gewonnenen Daten ist das Programm für  $^{12}\text{C}$ -Projektile hinsichtlich der Targetfragmentation von Kernen, die nicht viel schwerer als Sauerstoff sind, optimiert worden.

Um klarer zwischen dem Verlauf einer Isoaktivitäts-Konturlinie und durch Bildrauschen verursachten, artifiziellen Schwankungen in der rekonstruierten Aktivitätsverteilung unterscheiden zu können, werden die rekonstruierten Bilddaten mit einem Filter bearbeitet. Diese texturabhängige, nichtlineare Bildfilterung wurde von WEBB 1987 für zweidimensionale Bilder von einer aus Vieldraht-Proportionalkammern aufgebauten Positronenkamera entwickelt [Web87]. Für die Verwendung mit von BASTEI gelieferten Bildern wurde der Algorithmus für dreidimensionale Daten erweitert.

Folgende Größen werden dabei benötigt:

1. Für einen Voxel  $(i_0, j_0, k_0)$  des Bildraumes bestimmt man den Abstand  $s_{ijk}$  im euklidischen Raum zu jedem Voxel  $(i, j, k)$  in der Umgebung dieses Voxels:

$$s_{ijk} = \sqrt{(i-i_0)^2 + (j-j_0)^2 + (k-k_0)^2} \quad (111)$$

Werden diese  $s_{ijk}$  als streng monoton wachsende Folge  $\{s_n\}$  geordnet, so bezeichnet  $n$  ( $n = 1, 2, 3, \dots$ ) den Grad der Nachbarschaft des Voxels  $(i, j, k)$  bezüglich des Voxels  $(i_0, j_0, k_0)$ .

2. Die Zahl  $N_n$  gibt die Zahl der Voxel in der Umgebung des Voxels  $(i_0, j_0, k_0)$ , deren Grad der Nachbarschaft höchstens  $n$  ist, an:

$$N_n = \sum_i \sum_j \sum_k 1 \quad \left| \begin{array}{l} \\ \\ (i-i_0)^2 + (j-j_0)^2 + (k-k_0)^2 \leq s_n^2 \end{array} \right. \quad (112)$$

3. Ist  $x_{ijk}$  der Voxelwert (Inhalt) des Voxels  $(i, j, k)$ , so wird der arithmetische Mittelwert  $M_n$  der Voxelinhalte aller Voxel mit einem Grad kleiner oder gleich  $n$  der Nachbarschaft des Voxels  $(i_0, j_0, k_0)$  gebildet:

$$M_n = \frac{1}{N_n} \sum_i \sum_j \sum_k x_{ijk} \quad \left| \begin{array}{l} \\ \\ (i-i_0)^2 + (j-j_0)^2 + (k-k_0)^2 \leq s_n^2 \end{array} \right. \quad (113)$$

4. Die empirische Standardabweichung  $\sigma_n$  in der Umgebung des Voxels  $(i_0, j_0, k_0)$  beträgt damit:

$$\sigma_n^2 = \frac{1}{N_n - 1} \sum_i \sum_j \sum_k (x_{ijk} - M_n)^2 \quad \left| \begin{array}{l} \\ \\ (i-i_0)^2 + (j-j_0)^2 + (k-k_0)^2 \leq s_n^2 \end{array} \right. \quad (114)$$

Folgender Filteralgorithmus wird ausgeführt:

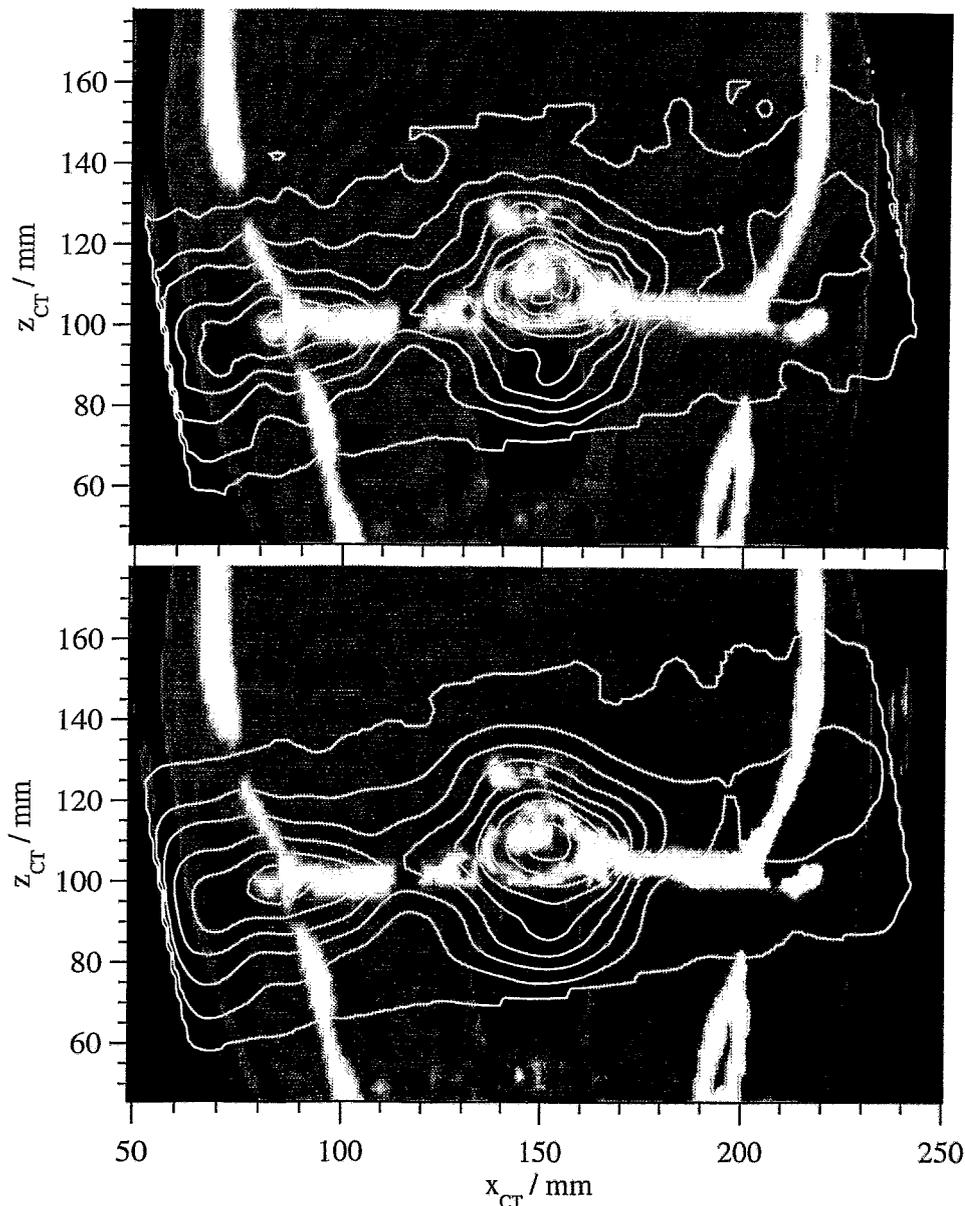
Jeder Voxelwert  $x_{ijk}$  im Bildraum wird einzeln mit dem aus den Bildwerten seiner Nachbarvoxel gewonnenen arithmetischen Mittelwert  $M_n$  verglichen. Dabei beginnt  $n$  bei eins und wird sukzessive bis auf den Maximalwert  $n_{max}$ , der typischerweise mit zehn gewählt wird, erhöht, um eine immer weiträumigere Umgebung um das betrachtete Voxel  $(i, j, k)$  zu erfassen. Wenn der Absolutwert der Differenz zwischen dem Voxelinhalt  $x_{ijk}$  und diesem Mittelwert  $M_n$  die doppelte Standardabweichung  $2 \cdot \sigma_n$  überschreitet, so überlebt das Voxel mit seinem ursprünglichen Inhalt. Wird diese Schwelle nicht erreicht, so wird der Voxelinhalt  $x_{ijk}$  durch diesen Mittelwert  $M_n$  aus der Umgebung ersetzt:

$$x_{ijk}^{(n+1)} = \begin{cases} x_{ijk}^{(n)} & \text{für } |x_{ijk}^{(n)} - M_n| > 2 \cdot \sigma_n \\ M_n & \text{sonst} \end{cases} \quad (n = 1, 2, \dots, n_{max}) \quad (115)$$

Der benachbarte Bildraum wird der Reihe nach für jeden Wert von  $n$  untersucht, so daß nach dem Vergleich mit den erstnächsten Nachbarn der Vergleich mit den erst- und zweitnächsten Nachbarn zusammen folgt usw. So wird dieser Algorithmus unter Einbeziehung der Voxel nächsthöherer Nachbarschaft fortgeführt. Entgeht jedoch ein Voxel einmal der Ersetzung, dann wird die weitere Betrachtung dieses Voxels abgebrochen und mit dem nächsten Voxel im Bildraum fortgefahren.

Der Filteralgorithmus läßt räumlich variante Texturen im Bildraum zu, da bei einer feingliedrigen Textur ein einzelnes Voxel der Ersetzung eher, d. h. bei kleinerem  $n$ , entgeht, während bei groben Bildstrukturen der Voxelinhalt bei einem größeren  $n$  ersetzt wird. Beispielsweise

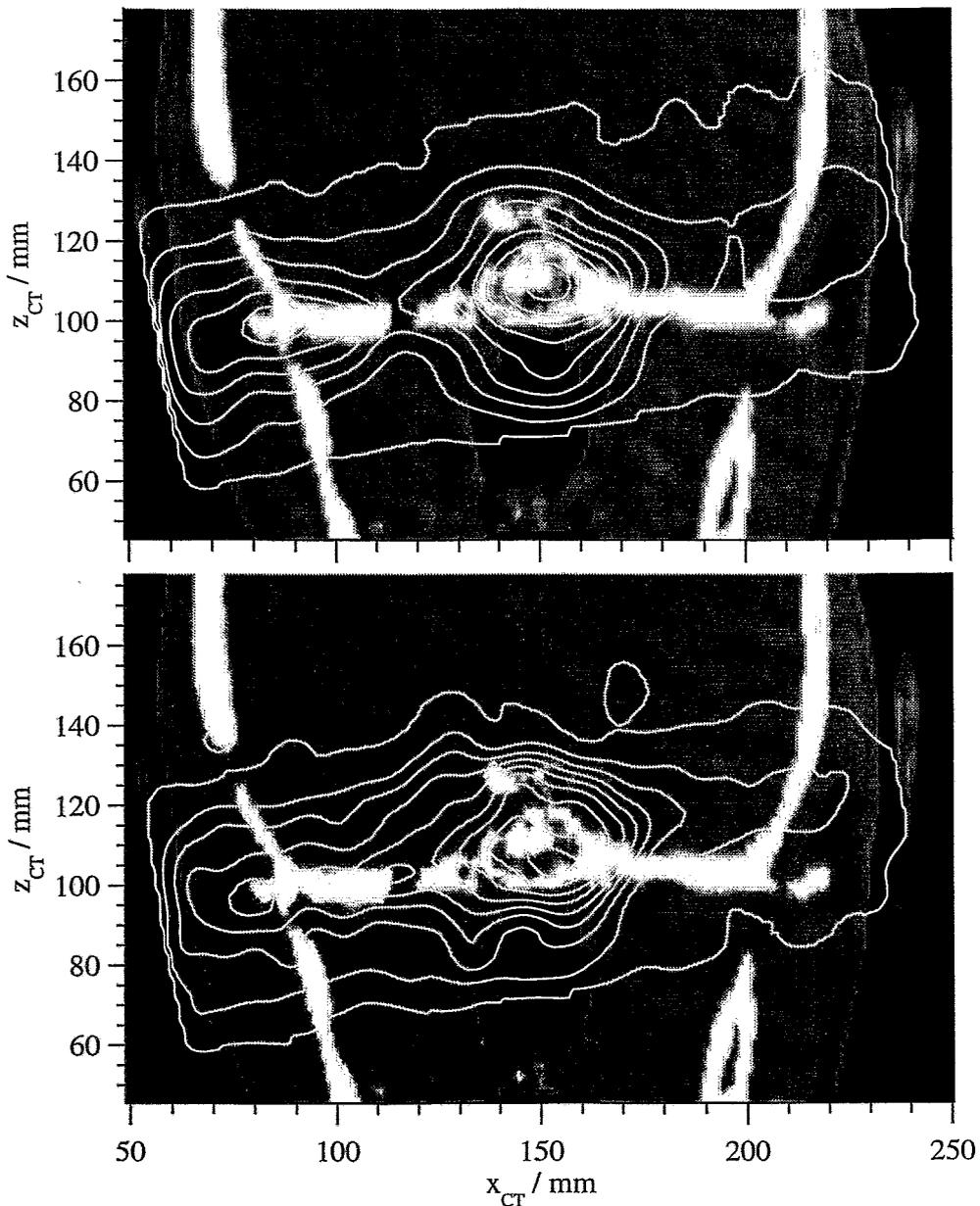
wird der Voxelwert einer Kante immer überleben, von welcher Seite man sich auch annähern mag, ohne daß die Werte der benachbarten Voxel in den Ergebniswert eingehen. Abbildung 49 zeigt ein Beispiel für die Anwendung des Bildfilters.



**Abbildung 49: Beispiel für die Filterung der PET-Bilder.**

Dargestellt ist die Überlagerung eines Ausschnittes aus dem Frontalschnitt durch die CT-Daten eines Patienten im Kopfbereich als Grauwertbild mit dem zugehörigen Schnitt durch die Rekonstruktion der bei der Bestrahlung gemessenen  $\beta^+$ -Verteilung in Konturlinien-Darstellung. Die äußerste der weiß eingezeichneten Konturlinien repräsentiert hier 10% Aktivität, gefolgt von 20%, 30% usw. bis zu 90% Aktivität. Das Maximum der Aktivität befindet sich in der Bildmitte. Oben wurden die ungefilterten, unten die gefilterten PET-Daten verwendet, wobei der deutlich glattere Verlauf der Isoaktivitätslinien nach der Anwendung des texturabhängigen, nichtlinearen Filters sichtbar wird. Ausbuchtungen und Schwankungen in den Konturlinien, die wegen der niedrigen Zählrate in den rekonstruierten Bildern vorhanden sind, werden meist zu konvex geformten Kurvenzügen.

## 7.4 Analyse und Auswertung

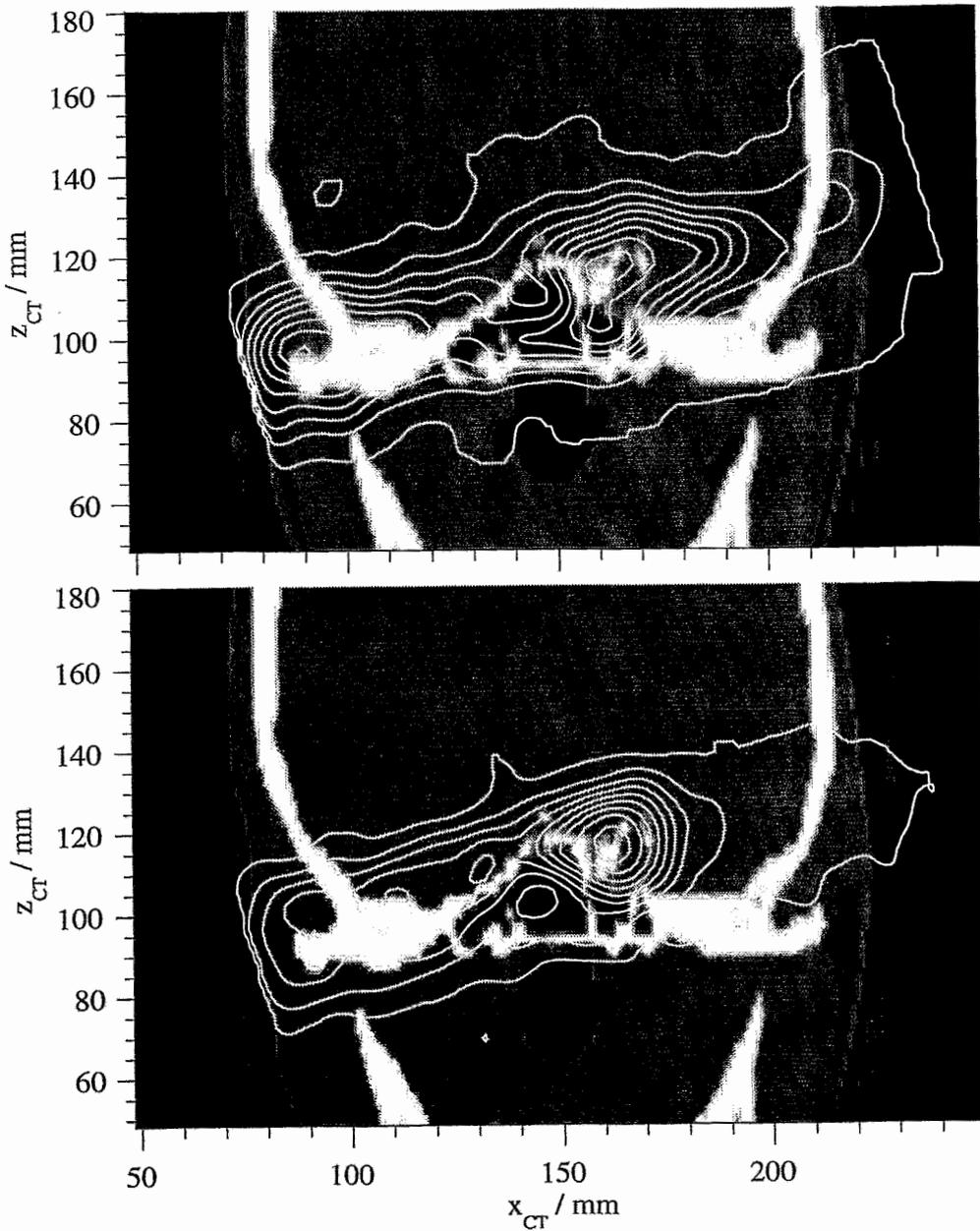


**Abbildung 50: Vergleich Messung - Simulation.**

Abgebildet sind die rekonstruierten und gefilterten  $\beta^+$ -Verteilungen als Konturlinien (vom Rand zur Mitte hin ansteigende Isoaktivitätslinien: 10%, 20%, ..., 90%) vor dem Hintergrund des Frontalschnittes durch das Bestrahlungsplanungs-CT vom Kopf eines Patienten in Grauwerten. Oben dargestellt sind die Meßdaten (Summe der Bilddaten der acht Fraktionen, in denen dieses Feld zuerst bestrahlt wurde) und unten die simulierten Daten. Beide stimmen in hohem Maße überein, es sind keine Über- oder Unterreichweiten erkennbar, der Konturlinienverlauf ähnelt stark. Vom Gesamteindruck her wirken die Linien bei der Messung glatter, was auf ein Verwaschen der  $\beta^+$ -Aktivität im Körper hindeutet.

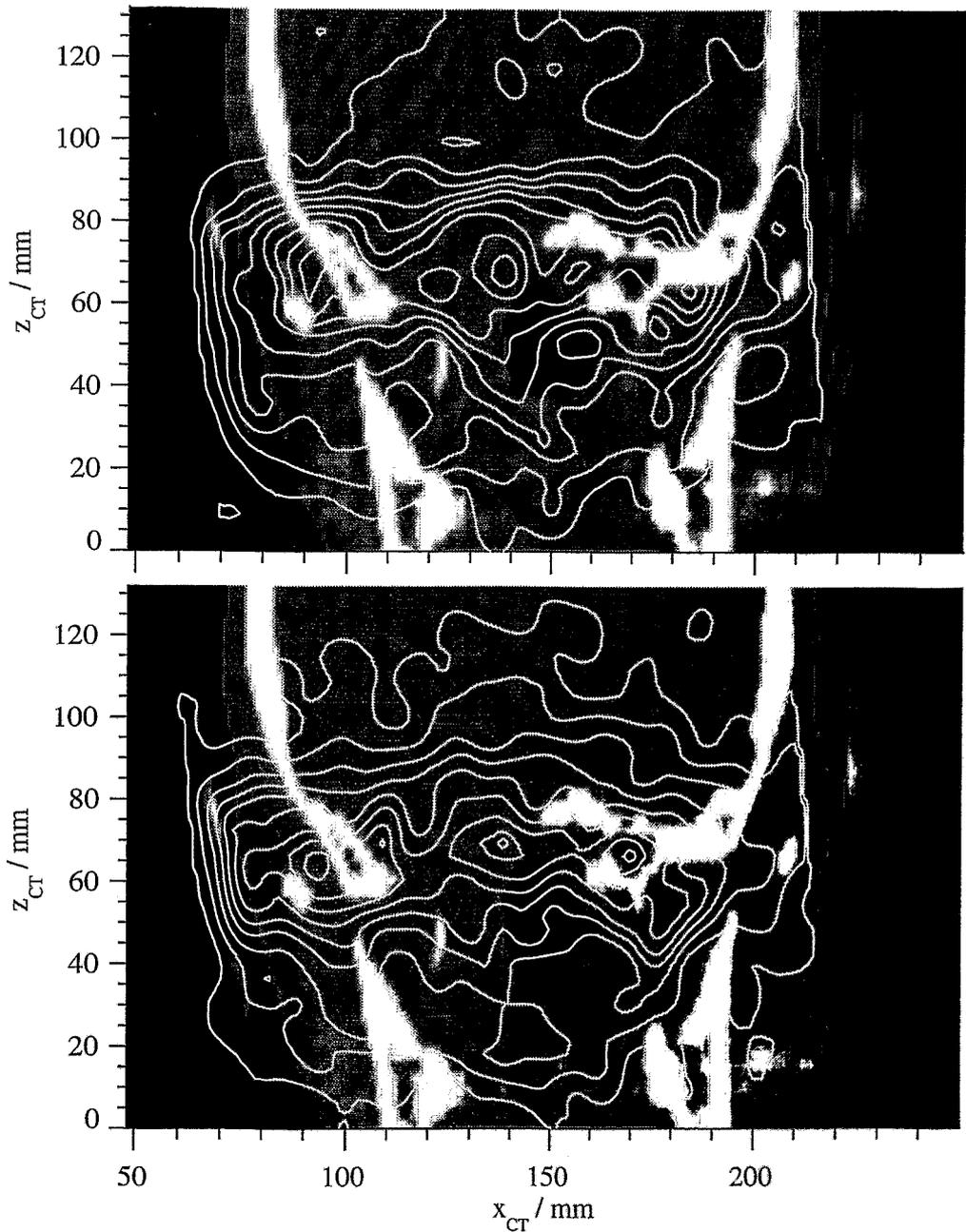
Die Begutachtung der räumlichen Präzision einer Therapiefraktion geschieht durch Vergleich der rekonstruierten und gefilterten Bilddaten von Messung und Simulation unter Hinzunahme anatomischer Informationen aus den Computertomogrammen der Bestrahlungsplanung. Der Vergleich zweier dreidimensionaler Datenmassive, die dazu noch statistische Unsicherheiten, die insbesondere in den Randgebieten mit extrem niedriger  $\beta^+$ -Aktivität stark ausgeprägt sind, in sich bergen, ist ein komplexer Vorgang. Der Begutachter blättert hierbei an einer Visualisierungskonsole den Ebenenstapel durch und vergleicht dabei die gemessene mit der errechneten Aktivitätsverteilung Schicht für Schicht. Es bestehen verschiedene Möglichkeiten, die Datenmassive von CT und PET in einen solchen Ebenenstapel umzuwandeln. Gängig sind die auf die Ausrichtung des Patienten bezogenen Frontal-, Transversal- oder Sagittalschnitte, möglich sind auch die an der Lage des Strahls orientierten Schnitte im *Beam's Eye View* (Blick von der Strahlenquelle aus) oder parallel zur Zentralstrahlebene. Abbildung 50 zeigt als Beispiel den Vergleich der beiden Frontalschnitte durch den Zielpunkt.

Zeigt der visuelle Vergleich zwischen den gemessenen und berechneten  $\beta^+$ -Aktivitätsverteilungen eine weitgehende Übereinstimmung, so bestätigt das die Deposition der Dosis entsprechend der Bestrahlungsplanung. In schwierigen Bestrahlungssituationen, in denen der Therapiestrahler Gebiete mit starken Dichteunterschieden passieren und dabei in große Tiefen vordringen muß, treten mitunter Abweichungen in der gemessenen Reichweite des Strahls von der Planung auf (Abbildung 51). Eine solche kritische Konstellation liegt vor, wenn der Strahl längs des Gehörganges in das Innere des Kopfes eintritt. Hier entstehen schnell streifende Schnitte entlang der Grenze zwischen Strukturen hoher und niedriger Dichte (Felsenbein und Luft), so daß schon geringste Positionierungsunsicherheiten oder Bewegungen des Kopfes in der Maske zu meßbaren Reichweitedifferenzen führen können.



**Abbildung 51: Gemessene Überreichweite.**

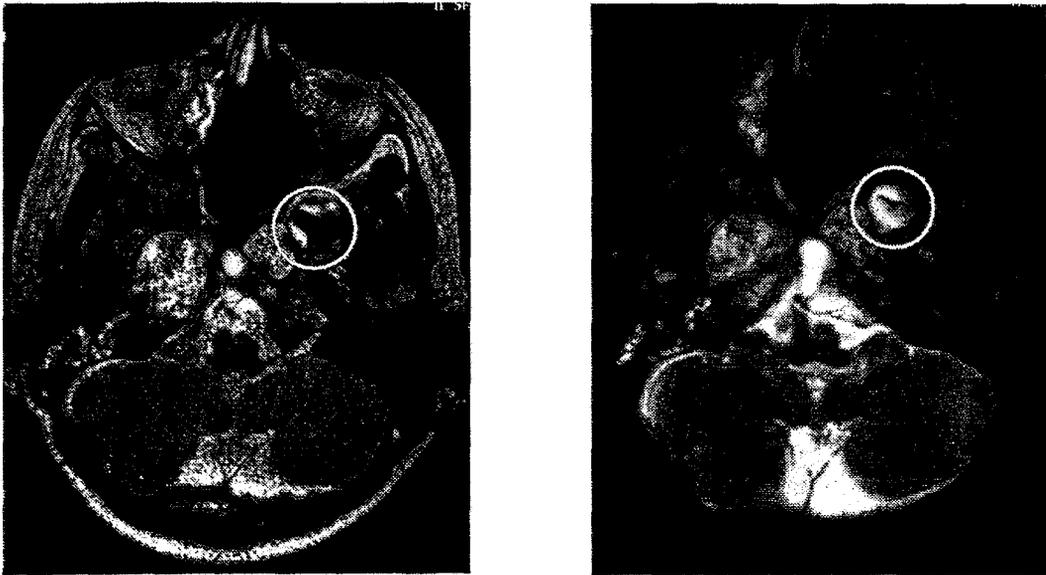
Bei dem oberen Konturlinienbild handelt es sich um die Summation der neun Einzelbilder von den Therapiefraktionen, bei denen dieses Feld jeweils zuerst bestrahlt wurde. Darunter ist die dazugehörige Simulation abgebildet. Im Gegensatz zu dem in Abbildung 50 vorgestellten Bestrahlungsfeld ist hier eine deutliche höhere Reichweite bei der gemessenen  $\beta^+$ -Emitterverteilung sichtbar als die auf Grundlage der Bestrahlungsplanung durchgeführte Simulationsrechnung erlaubt.



**Abbildung 52: Offener und verschlossener Hohlraum.**

Dargestellt sind die gemessenen  $\beta^+$ -Aktivitätsverteilungen zweier Therapiefraktionen. Der Strahleintritt erfolgt von der linken Bildseite kommend. Auffällig ist die auf den beiden Bildern stark unterschiedliche  $\beta^+$ -Emitterkonzentration in der bei  $x_{CT} = 170 \text{ mm}$  und  $y_{CT} = 67 \text{ mm}$  gelegenen Höhle, die, wie an der schwarzen Farbe erkennbar ist, zum Zeitpunkt der CT-Aufnahme luftgefüllt war. Während in der oberen Abbildung keine Aktivitätsanreicherung in dieser Höhle sichtbar ist und der Strahl wie geplant nach dem Durchqueren des Hohlraumes im Körpergewebe stoppt, ist auf dem unteren Bild eine deutliche Ansammlung an  $\beta^+$ -Aktivität in dieser Höhle zu verzeichnen, die mit einer gegenüber der Bestrahlungsplanung verkürzten Strahlreichweite einhergeht.

Die Hohlräume innerhalb des Kopfes können zu einem Zeitpunkt mit Luft gefüllt sein, zu einem anderen mit Sekreten, was zu Diskrepanzen zwischen geplanter und tatsächlicher Strahlreichweite führen kann, wenn die Durchstrahlung dieser Hohlräume geplant wird. Da als Frühreaktion auf Bestrahlungen häufig Reizungen der Haut, insbesondere der Schleimhaut, auftreten, verdient diese Veränderung des Zustandes des Patienten innerhalb eines Bestrahlungszyklus besondere Aufmerksamkeit. Wie die gemessenen  $\beta^+$ -Aktivitätsverteilungen zweier einzelner Therapiefraktionen in Abbildung 52 zeigen, führt ein Verschuß von im Bestrahlungsfeld gelegenen Hohlräumen mit Schleim zur Minderung der Strahlreichweite. Ein daraufhin zur Überprüfung angefertigtes MR-Tomogramm (Abbildung 53) bestätigte den sich aus den PET-Bildern ergebenden Befund des Verschlusses der zuvor luftgefüllten Kavität.

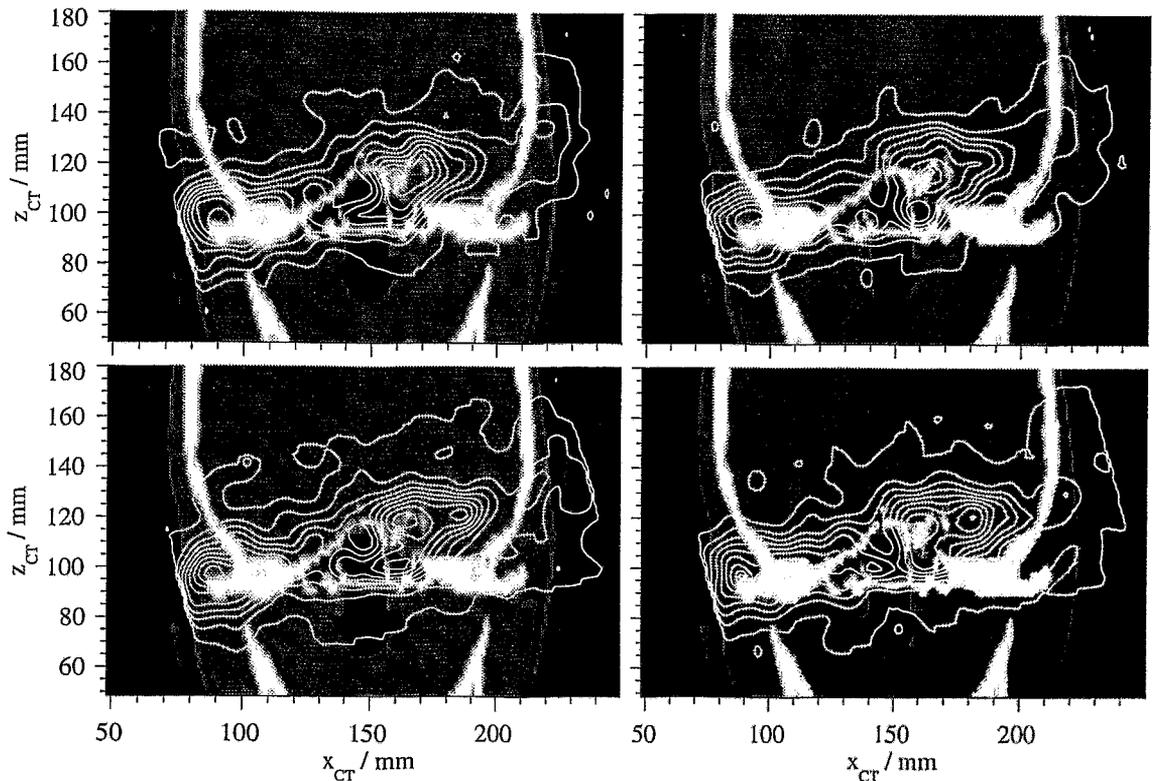


**Abbildung 53: Kontroll-MR-Aufnahme.**

*Von der Patientin, bei der während einer Therapiefraktion in den PET-Bildern eine Aktivitätsanreicherung in einem durchstrahltem Hohlraum verbunden mit einer verkürzten Strahlreichweite beobachtet wurde (Abbildung 52), ist zur Kontrolle eine weitere MR-Aufnahme angefertigt worden (rechtes Bild). Links ist ein zum Zeitpunkt der Bestrahlungsplanung aufgezeichnetes MR-Bild zu sehen. Der betrachtete Hohlraum ist in den gezeigten Transversalschnitten durch einen weißen Kreis hervorgehoben. Im rechten Bild ist der gegenüber dem linken Bild eingetretene weitgehende Verschuß des Hohlraumes deutlich zu erkennen.*

Bei der Beurteilung der PET-Bilder ist die derzeit noch fehlende Modellierung der Stoffwechsel- und Transportvorgänge gesondert in Betracht zu ziehen. Während in Bereichen des Knochen- und Knorpelgewebes die erzeugte  $\beta^+$ -Aktivität im wesentlichen am Ort ihrer Erzeugung verbleibt, kommt es insbesondere in gut durchblutetem Weichgewebe zu einem schnellen Weitertransport der  $\beta^+$ -Emitter und damit zur Degradation der ursprünglich vorhandenen  $\beta^+$ -Verteilung. Dieser Effekt tritt am stärksten bei den am Beginn eines Bestrahlungsablaufes erzeugten  $\beta^+$ -Emittern, die am längsten beobachtet werden und daher im rekonstruierten Bild ein höheres Gewicht im Vergleich zu den später generierten  $\beta^+$ -Emittern besitzen, auf. Bei Raster-scans, die mit der höchsten Energie beginnend bestrahlt werden, sind in der Regel die distalen Gebiete des Bestrahlungsvolumens davon betroffen. Abbildung 54 illustriert beispielhaft die Auswirkungen des Auswaschens der  $\beta^+$ -Aktivität auf die beobach-

tete Aktivitätsverteilung bei verschiedenen langen Meßzeiten. In den beiden unteren Bildern ist die Ausdehnung der  $\beta^+$ -Aktivitätsverteilung in Richtung des Strahles wesentlich deutlicher ausgeprägt als bei den zwei oberen, wo wegen der längeren Meßdauer ein stärkerer Abbau der  $\beta^+$ -Emitterkonzentration in der Hirnsubstanz stattgefunden hat. Für eine sichere Beurteilung der Lage der Dosishinterkante auf Grundlage der bei der Bestrahlung gemessener  $\beta^+$ -Emitterverteilungen sollte eine Umkehrung der ursprünglich aus beschleunigertechnischen Gründen gewählten Bestrahlungsabfolge hilfreich sein, so daß die Schnitte der höchsten Energien zuletzt bestrahlt werden, da dann weniger Verwaschungseffekte im Bereich der hohen Strahlreichweiten zu erwarten sind.



**Abbildung 54: Einzelfractionen.**

Abgebildet sind die gemessenen  $\beta^+$ -Verteilungen von vier Einzelfractionen des in Abbildung 51 gezeigten Bestrahlungsfeldes. Während bei den beiden oben dargestellten Bildern Unterbrechungen während der Bestrahlung auftraten, fanden die Bestrahlungen bei den beiden unteren ohne Interlock statt. Die Gesamtdauer der PET-Messung ist 973 s (links oben), 933 s (rechts oben), 813 s (links unten) und 789 s (rechts unten).

Wegen der begrenzten Auflösung der CT-Bilddaten sind durch den Partialvolumen-Effekt verfälschte CT-Werte eine weitere Fehlerquelle der Bestrahlungsplanung. Nach dem Abtasttheorem können nur Strukturen, die mindestens zweimal abgetastet werden, richtig rekonstruiert werden [Jäh93]. Ansonsten werden die Werte von verschiedenen Geweben, die sich im Bereich eines Voxels befinden, gemittelt. Die rekonstruierte CT-Zahl kann dann auf eine ganz andere Gewebeklasse hinweisen. Da die Umrechnung von CT-Zahl in Ionenreichweite Nichtlinearitäten aufweist (siehe Abbildung 28), können sich daraus Probleme bei der Berechnung der richtigen Teilchenreichweite ergeben.

In all diesen Fällen, in denen der Vergleich zwischen gemessener und erwarteter  $\beta^+$ -Verteilung auf einen Fehler in der Reichweite der  $^{12}\text{C}$ -Ionen bei einer bestrahlten Therapiefraktion

hindeutet, ist eine Neuplanung dieses Bestrahlungsfeldes erforderlich. Da bei der derzeitigen Ausrüstung des Therapieplatzes an der GSI noch kein Gantrysystem für die Strahlführung zur Verfügung steht, wird zumeist bei der Neuplanung dieses Bestrahlungsfeldes der Drehwinkel des Patiententisches um einige Grad verändert, so daß sich der von den Teilchen des Therapiestrahles zu passierende Eintrittspfad ändert. Für die geplante klinische Schwerionen-Therapieeinrichtung ist der Einbau von Bestrahlungsgantries vorgesehen, womit die Flexibilität bei der Bestrahlungsplanung enorm wächst und der Strahleintritt entlang von fehleranfälligen Strukturen, wie dem Gehörgang, vermieden werden kann [Deb98]. Da die applizierte Dosis bei einem Bestrahlungsfeld etwa ein Vierzigstel der Gesamtdosis beträgt (bei Annahme von zwanzig Therapiefraktionen und zwei gleich gewichteten Bestrahlungsfeldern je Fraktion), wird keine kritische Überdosierung durch dieses eine, nicht der Dosisplanung entsprechend bestrahlte Feld befürchtet.

## 8 Zusammenfassung

Die Kontrolle der Schwerionentherapie an der GSI mittels PET konnte zeitgleich mit dem Beginn der Behandlung von Patienten im Dezember 1997 erfolgreich eingeführt werden. Eine Qualitätskontrolle des Therapieablaufs durch die Messung der bei der Bestrahlung erzeugten  $\beta^+$ -Emitterverteilungen erfolgte bei den Patienten, die bisher mit  $^{12}\text{C}$ -Ionen im Bereich der Schädelbasis, des Nackens und des Beckens behandelt wurden. Alle PET-Meßreihen konnten verlässlich ausgeführt werden, die Ergebnisse waren konsistent und von Fraktion zu Fraktion in hohem Maße reproduzierbar. Die Zuverlässigkeit und die Aussagekraft der Resultate erbrachten den Nachweis für die Tauglichkeit dieses neuartigen Verfahrens für den klinischen Routineeinsatz. Von seiten der behandelnden Ärzte und der die Bestrahlungsplanung ausführenden Medizinphysiker wird die Einführung von PET zur Therapiekontrolle als eine wertvolle Bereicherung angesehen [Bad98], auf die auch in der geplanten klinischen Einrichtung zur Krebsbehandlung mit Ionenstrahlen nicht verzichtet werden soll [Deb98]. Damit ist die Hauptzielstellung dieser Arbeit, die Überführung der Kontrolle von Schwerionenbestrahlungen durch PET aus einem Laborstadium in den medizinischen Patientenbetrieb, erfüllt worden.

Ausgehend von den eingangs gestellten Aufgabenkomplexen sind die folgende Beiträge dieser Arbeit, die durch die PET-Studien für die Fortentwicklung der Kohlenstofftherapie geliefert wurden, besonders zu erwähnen:

- Ausgelöst durch die bei der Patientenbehandlung in situ vorgenommenen PET-Messungen, die in einigen schwierigen Bestrahlungssituationen Abweichungen der tatsächlichen Teilchenreichweite im bestrahlten Volumen von der vorgesehenen offenbarten, erfolgten an der GSI und dem DKFZ mittlerweile weitere Arbeiten zur Verbesserung der Umrechnung der CT-Zahlen aus den Bestrahlungsplanungs-Computertomogrammen in relative wasseräquivalente Pfadlängen von  $^{12}\text{C}$ -Ionen. Die ursprünglich in [Jac97, S. 65f.] vorgestellte Parametrisierung der Reichweite-CT-Beziehung hat durch weitere Messungen an verschiedenen tierischen Gewebeproben und umfangreiche Simulationsrechnungen der  $\beta^+$ -Emitterverteilungen bei Patientenbestrahlungen wesentliche Modifikationen erfahren, die zu einer höheren Genauigkeit bei der Reichweiteberechnung geführt haben.
- Aufgrund der Erkenntnisse, die in den tierexperimentellen Studien dieser Arbeit und bei der Auswertung der Patientendaten gewonnen wurden, ist das Verständnis der Transportvorgänge, denen die bei der Bestrahlung von organischem Gewebe mit hochenergetischen  $^{12}\text{C}$ -Ionen erzeugte  $\beta^+$ -Aktivität unterliegt, deutlich verbessert worden. Wegen der herausragenden Stellung der Durchblutung im Vergleich zu den Diffusions- und Stoffwechselprozessen unter diesen Transportprozessen wird vorgeschlagen,  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ -Perfusionsmessungen des Zielgebietes der Bestrahlung nach [Bur96, Kapitel 3] zur quantitativen Bestimmung des Blutflusses auszuführen. Die dabei bestimmten parametrischen Flußbilder sollen zukünftig mit der Vorhersage der bei der Bestrahlung erzeugten zeitlichen und räumlichen  $\beta^+$ -Emitterverteilung nach [Has96] kombiniert werden. So wird eine wesentlich präzisere Berechnung der im Patienten während und nach der Bestrahlung zu beobachtenden  $\beta^+$ -Aktivitätsverteilung möglich als es bei den derzeitigen Simulationsrechnungen ohne die Berücksichtigung des  $\beta^+$ -Emittertransports im Körpergewebe der Fall ist.
- Für eine sicherere Detektion der maximalen Bestrahlungstiefe in den PET-Bildern ist seit Februar 1999 die Abfolge der Energieschritte des Raster-scanner invertiert worden. Die Bestrahlung beginnt jetzt mit der kleinsten Energie und endet mit der höchsten, so daß

die Hinterkante der  $\beta^+$ -Aktivitätsverteilung wegen der verkürzten Meßdauer in geringerem Maße Auswaschvorgängen unterliegt als bei der anfänglich verwendeten Energieabfolge.

Diese Ergebnisse veranschaulichen beispielhaft den Beitrag, den die Einführung der PET bei der Schwerionen-Tumorthherapie zur Verwirklichung des eingangs gestellten Anspruches höchstmöglicher Präzision bei dieser Form der Strahlentherapie geliefert hat. Die durchgeführten PET-Untersuchungen verdeutlichten eindrucksvoll sowohl die Stärke des Raster-scansystems – die extrem scharfe seitliche Begrenzung des Bestrahlungskanals – als auch die Schranken der Teilchentherapie, die in schwer beherrschbaren Unsicherheiten der Strahlreichweite bei fraktionierter Bestrahlung von heterogenen Strukturen liegen.

Vor diesem Hintergrund erscheint es nur konsequent, daß bei der Einrichtung der geplanten Klinik für die Ionenstrahltherapie von Krebserkrankungen wiederum von Beginn an ein Bestrahlungsplatz mit einer Positronenkamera ausgerüstet werden soll [Deb98]. Als besondere Herausforderung ist dabei der gleichzeitige Einsatz eines um die Längsachse des Patienten drehbaren Strahlerkopfes, mit dem eine höhere Flexibilität bei der Wahl der Bestrahlungsfelder vor allem bei Bestrahlungen im Rumpfbereich ermöglicht werden soll, mit der in situ PET-Messung zu betrachten. Fernerhin haben in der Zwischenzeit neue Szintillatorwerkstoffe, wie zum Beispiel LSO, GSO oder YAP, Einsatz bei Festkörperdetektoren gefunden. Vor dem Bau der neuen Positronenkamera ist zu untersuchen, ob sich diese Detektormaterialien überhaupt für PET-Messungen am Ionenstrahl eignen. Wenn ja, ist herauszufinden, mit welchen von ihnen eine bessere Nachweiseffektivität oder eine höhere Ortsauflösung als bei BGO-bestückten Detektoren erzielt werden kann [Paw97b], [Kap98]. Da in der neuen Therapieeinrichtung neben Kohlenstoffionen auch Protonen,  $^4\text{He}$ - und  $^{16}\text{O}$ -Ionen beschleunigt werden sollen, muß die bisher für die Bestrahlungen mit  $^{12}\text{C}$  erarbeitete Methodik der Simultankontrolle der Strahlentherapie mittels PET auf diese Teilchenarten erweitert werden. Das erfordert noch kernphysikalische Untersuchungen über die dabei auftretenden Fragmentierungsreaktionen und die Erarbeitung eines neuen Simulationscodes für die Berechnung der bei diesen Bestrahlungen generierten  $\beta^+$ -Aktivitätsverteilungen.

## 9 Literaturverzeichnis

- [And95] Anderson, J. M. M., Mair, B. A., Rao, M., Wu, C.-H.: *A Weighted Least-Squares Method for PET*. Conference Record IEEE NSS MIC 1995, S. 1292 – 1296.
- [Bad98] Badura, E. et al.: *First Patients Treated with Carbon Beams: Status Report of the Heavy-Ion Therapy at GSI*. In: Grundinger, U. (Hrsg.): *GSI Scientific Report 1997*. GSI Report 98-1 (March 1998), S. 140 – 145.
- [Bec97] Becker, N., Wahrendorf, J.: *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland*. 3. Auflage, Springer Berlin 1997.
- [Bev92] Bevington, P. R., Robinson, D. K.: *Data Reduction and Error Analysis for the Physical Sciences*. 2<sup>nd</sup> Edition, McGraw-Hill New York 1992.
- [Bro89] Bronstein, I. N., Semendjajew, K. A.: *Taschenbuch der Mathematik*. 24. Aufl., B. G. Teubner Leipzig 1989.
- [Bro96] Browne, J. A., De Pierro, A. R.: *A Row-Action Alternative to the EM Algorithm for Maximizing Likelihoods in Emission Tomography*. IEEE Trans. Med. Imag. 15 (1996), S. 687 – 699.
- [Bur96] Burchert, W.: *Blutflußmessungen mit der Positronen-Emissions-Tomographie*. Habilitationsschrift, Medizinische Hochschule Hannover 1996.
- [Com98a] Comtat, C., Kinahan, P. E., Defrise, M., Michel, C., Townsend, D. W.: *Fast Reconstruction of 3D PET Data with Accurate Statistical Modeling*. IEEE Trans. Nucl. Sci. 45 (1998), S. 1083 – 1089.
- [Com98b] Comtat, C., Kinahan, P. E., Fessler, J. A., Beyer, T., Townsend, D. W., Defrise, M., Michel, C.: *Reconstruction of 3D Whole-Body PET Data Using Blurred Anatomical Labels*. Conference Record IEEE NSS MIC 1998, to be published.
- [Deb98] Debus, J. (Spokesman): *Proposal for a dedicated ion beam facility for cancer therapy*. Radiolog. Universitätsklinik Heidelberg (Project coordinator) 1998.
- [Dör92] Dörschel, B., Schuricht, V., Steuer, J.: *Praktische Strahlenschutzphysik*. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, New York 1992.
- [Dör99] Dörr, W., Alheit, H., Appold, S., Enghardt, W., Haase, M., Haberer, T., Hinz, R., Jäkel, O., Kellerer, A. M., Krämer, M., Kraft, G., Kumpf, R., Nitzsche, H., Scholz, M., Voigtmann, L., Herrmann, T.: *Response of pig lung to irradiation with accelerated <sup>12</sup>C-ions*. Submitted to Radiat. Environ. Biophys. 1999.
- [Eng92] Enghardt, W., Fromm, W. D., Geissel, H., Keller, H., Kraft, G., Magel, A., Manfraß, P., Münzenberg, G., Nickel, F., Pawelke, J., Schardt D., Scheidenberger, C., Sobiella, M.: *The spatial distribution of positron-emitting nuclei generated by relativistic light ion beams in organic matter*. Phys. Med. Biol. 37 (1992) 11, S. 2127 – 2131.
- [Eng96] Enghardt, W.: *Positronen-Emissions-Tomographie bei der Schwerionentherapie*. Physikalische Blätter 52 (1996) Nr. 9, S. 874 – 875.
- [Eng98] Engeland, U., Striker, T., Luig, H.: *Count-rate statistics of the gamma camera*. Phys. Med. Biol. 43 (1998), S. 2939 – 2947.
- [Fes94a] Fessler, J. A.: *Penalized Weighted Least-Squares Image Reconstruction for Positron Emission Tomography*. IEEE Trans. Med. Im. 13 (1994), S. 290 – 300.
- [Fes94b] Fessler, J. A., Hero, A. O.: *Space-Alternating Generalized Expectation-Maximization Algorithm*. IEEE Trans. Sign. Proc. 42 (1994), S. 2664 – 2677.
- [Fes98] Fessler, J. A., Clinthorne, N.: *Statistical Methods for Image Reconstruction and Medical Imaging System Design*. IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference 1998 Short Course.

- [Fre96] Freyer, R.: *Bildgebende Verfahren Teil I, Kapitel 3 Röntgentechnik*. In: Freyer, R. (Hrsg.): *Schriftenreihe Biomedizinische Technik*. TU Dresden, Institut für Biomedizinische Technik 1996.
- [Fre98] Freyer, R., Tran Luu, C.: *Bildgebende Verfahren Teil IV, Rekonstruktionsalgorithmen der Computertomographie*. In: Freyer, R. (Hrsg.): *Schriftenreihe Biomedizinische Technik*. TU Dresden, Institut für Biomedizinische Technik 1998.
- [Gad93] Gademann, G., Schlegel, W., Bürkelbach, J., Laier, C., Behrens, S., Brieger, S., Wannemacher, M.: *Dreidimensionale Bestrahlungsplanung. Untersuchungen zur klinischen Integration*. *Strahlenther. Onkol.* 169 (1993), S. 159 – 167.
- [Gan86] Gantmacher, F. R.: *Matrizentheorie*. Deutscher Verl. der Wissensch. Berlin 1986.
- [Gei97] Geiss, O.: *Strahleninduzierte Prozesse in LiF Kristallen und Verifikation dreidimensionaler Dosisverteilungen nach Schwerionenbestrahlung*. Dissertation, Universität GhK Kassel, Fachbereich Physik 1997.
- [GSI95] *GSI-Nachrichten 07-95*, GSI Darmstadt 1995.
- [Hab93] Haberer, T., Becher, W., Schardt, D., Kraft, G.: *Magnetic scanning system for heavy ion therapy*. *Nucl. Instr. and Meth. A330* (1993), S. 296 – 305.
- [Hab94] Haberer, T.: *Entwicklung eines magnetischen Strahlführungssystems zur tumor-konformen Strahlentherapie mit schweren geladenen Teilchen*. Dissertation, Universität Heidelberg 1994.
- [Hab98] Haberer, T., Kraft, G., Pavlovic, M.: *Ion Beam Therapy System and a Method for Operating the System*. Europäische Patentanmeldung 98 117 256.2, 1998.
- [Har85] Hartmann, G. H., Schlegel, W., Sturm, V., Kober, B., Pastyr, O., Lorenz, W. J.: *Cerebral radiation surgery using moving field irradiation at a linear accelerator facility*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 11 (1985), S. 1185 – 1192.
- [Has96] Hasch, B. G.: *Die physikalischen Grundlagen einer Verifikation des Bestrahlungsplanes in der Schwerionen-Tumortherapie mit der Positronen-Emissions-Tomographie*. Dissertation, TU Dresden, Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften 1996.
- [Hen99] Hensel, F.: *Methodische Untersuchungen zum Einsatz von Positronenemittern für die Dichtebestimmung in leichten Medien*. Dissertation, TU Dresden, Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften 1999.
- [Her97] Herrmann, T., Baumann, M.: *Klinische Strahlenbiologie – kurz und bündig*. 3. Auflage, Gustav Fischer Jena 1997.
- [Hin95] Hinz, R.: *Parallelisierung eines iterativen Rekonstruktionsalgorithmus für die Positronen-Emissions-Tomographie*. Diplomarbeit, TU Chemnitz-Zwickau, Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik 1995.
- [Hin96] Hinz, R., Enghardt, W., Hasch, B. G., Lauckner, K., Pawelke, J., Sobiella, M.: *PET Imaging Modes for Quality Assurance of Tumour Treatment with Heavy Ion Beams*. Annual Report 1996, FZR – 179 (April 1997), S. 86.
- [Hin97] Hinz, R., Byars, L., Enghardt, W., Hasch, B. G., Lauckner, K., Pawelke, J., Sobiella, M.: *A method for in-vivo treatment plan verification of heavy-ion tumour therapy by positron emission tomography*. *Physica Medica XIII*, Supplement 1 (Dec. 1997), S. 61 – 63.
- [Hin98] Hinz, R., Enghardt, W., Hasch, B. G., Lauckner, K., Pawelke, J., Sobiella, M., Freyer, R.: *Simultankontrolle der Strahlentherapie mit Schwerionen durch Positronen-Emissions-Tomographie*. *Biomed. Technik* 43, Ergänzungsbd. 1 (1998), S. 30 – 31.
- [Hol36] Holthausen, H.: *Erfahrungen über die Verträglichkeitsgrenze für Röntgenstrahlen und deren Nutzanwendung zur Verhütung von Schäden*. *Strahlentherapie* 57 (1936), S. 254 – 269.

- [Hud94] Hudson, H. M., Larkin, R. S.: *Accelerated Image Reconstruction Using Ordered Subsets of Projection Data*. IEEE Trans. Med. Imag. 13 (1994), S. 601 – 609.
- [Jac97] Jacob, C.: *Reichweite CT-Zahl Beziehung von Phantommaterialeien und Messungen mit einer neuentwickelten multisegmentierten Ionisationskammer zur Dosisverifikation bei Schwerionenbestrahlung*. Dissertation, Universität Heidelberg, Naturwissenschaftlich-mathematische Fakultät 1997.
- [Jäh93] Jähne, B.: *Digitale Bildverarbeitung*. 3. Auflage, Springer Berlin 1993.
- [Jäk98] Jäkel, O., Krämer, M.: *Treatment planning for heavy ion irradiation*. Physica Medica XIV, Supplement 1 (July 1998), S. 53 – 62.
- [Kap98] Kapusta, M., Pawelke, J., Moszyński, M.: *Comparison of YAP and BGO for high-resolution PET detectors*. Nucl. Instr. and Meth. A404 (1998), S. 413 – 417.
- [Kaz80] Kazmierczak, H.: *Erfassung und maschinelle Verarbeitung von Bilddaten*. Akademie-Verlag Berlin 1980.
- [Kra87] Kraft, G.: *Biologische Effekte schwerer Ionen*. In: zum Winkel, K. (Hrsg.): *Wirkungssteigerung der Strahlentherapie maligner Tumoren*. Springer Berlin 1987, S. 126 – 135.
- [Kra93] Kraft, G., Gademann, G. (Redaktion): *Einrichtung einer experimentellen Strahlentherapie bei der Gesellschaft für Schwerionenforschung Darmstadt*. GSI-Report GSI-93-23, 1993.
- [Kra98] Kraft, G.: *Schwerionentherapie bei der GSI: Erste Patienten behandelt!* Physikalische Blätter 54 (1998) Nr. 2, S. 104 – 105.
- [Kri89] Krieger, H., Petzold, W.: *Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz, Band 2*. B. G. Teubner Stuttgart 1989.
- [Lan84] Lange, K., Carson, R.: *EM reconstruction algorithms for emission and transmission tomography*. J. Comp. Assist. Tomogr. 8 (1984), S. 306 – 316.
- [Lau99] Lauckner, K.: *Entwicklung eines iterativen 3D Rekonstruktionsverfahrens für ein Verfahren zur Kontrolle der Tumorbehandlung mit Schwerionen mittels der Positronen-Emissions-Tomographie*. Dissertation, TU Dresden, Fakultät Elektrotechnik 1999.
- [Lew90] Lewitt, R. M.: *Multidimensional digital image representations using generalized Kaiser-Bessel window functions*. J. Opt. Soc. Am. A 7 (1990), S. 1834 – 1846.
- [Lip94] Lippmann, H. G., Poll, R.: *Medizinisch-naturwissenschaftliche Grundlagen der Biomedizinischen Technik*. 3. Auflage, TU Dresden, Institut für Biomedizinische Technik 1994.
- [Lla84] Llacer, J., Chatterjee, A., Alpen, E. L., Saunders, W., Andreae, S., Jackson, H. C.: *Imaging by Injection of Accelerated Radioactive Particle Beams*. IEEE Trans. Med. Imag. MI-3 (1984), S. 80 – 90.
- [Mei75] Meiling, W.: *Kernphysikalische Elektronik*. Akademie-Verlag Berlin 1975.
- [Mei81] Meier, J., Rettig, H., Hess, H.: *Biopharmazie – Theorie und Praxis der Pharmakokinetik*. Georg Thieme Stuttgart 1981.
- [Mit98] Mitaroff, A., Kraft-Weyrather, W., Geiss, O., Kraft, G.: *Biological verification of heavy ion treatment planning*. Radiat. Environ. Biophys. 37 (1998), S. 47 – 51.
- [Mor95] Morneburg, H. (Hrsg.): *Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik*. 3. Auflage, Publicis MCD München 1995.
- [Mum96] Mumcuoğlu, E. Ü., Leahy, R. M., Cherry, S. R.: *Bayesian reconstruction of PET images: methodology and performance analysis*. Phys. Med. Biol. 41 (1996), S. 1777 – 1807.
- [Mus88] Musiol, G., Ranft, J., Reif, R., Seeliger, D.: *Kern- und Elementarteilchenphysik*. Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin 1988.

- [Neb85] Nebeling, B.: *Reaktionen von  $^{11}\text{C}$ -Rückstoßatomen mit  $\text{H}_2\text{O}$* . Bericht der KFA Jülich Nr. 1973 (Februar 1985).
- [NIST90] *NIST X-Ray and Gamma-Ray Attenuation Coefficients and Cross Sections Database*. Version 2.0, US Department of Commerce, Gaithersburg, MD 1990.
- [Paw95] Pawelke, J.: *Methodische Untersuchungen zum Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie in der Leichten-Tumorthherapie*. Dissertation, TU Dresden, Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften 1995.
- [Paw96] Pawelke, J., Byars, L., Enghardt, W., Fromm, W. D., Geissel, H., Hasch, B. G., Lauckner, K., Manfraß, P., Schardt, D., Sobiella, M.: *The investigation of different cameras for in-beam PET imaging*. Phys. Med. Biol. 41 (1996), S. 279 – 296.
- [Paw97a] Pawelke, J., Enghardt, W., Haberer, T., Hasch, B. G., Hinz, R., Krämer, M., Lauckner, K., Sobiella, M.: *In-Beam PET Imaging for the Control of Heavy-Ion Tumour Therapy*. IEEE Trans. Nucl. Sci. 44 (1997), S. 1492 – 1498.
- [Paw97b] Pawelke, J., Kapusta, M., Moszyński, M.: *Advantages of LSO Scintillator in High Resolution PET Detectors*. Annual Report 1997, FZR – 215 (March 1998), S. 72.
- [Phi87] Philippow, E.: *Taschenbuch Elektrotechnik, Bd. 2 Grundlagen der Informationstechnik*. 3. Auflage, Verl. Technik Berlin 1987.
- [Sch85] Schröter, W., Lautenschläger, K.-H., Bibrack, H., Schnabel, A.: *Chemie*. 16. Auflage, Fachbuchverl. Leipzig 1985.
- [Sch87] Schad, L. R., Boesecke, R., Schlegel, W., Hartmann, G. H., Sturm, V., Strauss, L. G., Lorenz, W. J.: *Three Dimensional Image Correlation of CT, MR, and PET Studies in Radiotherapy Treatment Planning of Brain Tumors*. J. Comput. Assist. Tomogr. 11 (1987), S. 948 – 954.
- [Sch97] Schardt, D., Geiß, O., Krämer, M.: *Persönliche Mitteilung*. GSI Darmstadt 1997.
- [Sch98] Schaffner, B., Pedroni, E.: *The Precision of Proton Range Calculations in Proton Radiotherapy Treatment Planning: Experimental Verification of the Relation between CT-HU and Proton Stopping Power*. Phys. Med. Biol. 43 (1998), S. 1579 – 1592.
- [See81] Seelmann-Eggebert, W., Pfennig, G., Münzel, H., Klewe-Nebenius, H.: *Karlsruher Nuklidkarte*. 5. Auflage, Kommunalschriften-Verlag München 1981.
- [She82] Shepp, L. A., Vardi, Y.: *Maximum Likelihood Reconstruction for Emission Tomography*. IEEE Trans. Med. Imag. MI-1 (1982), S. 113 – 122.
- [Sih93] Sihver, L., Tsao, C. H., Silberberg, R., Kanai, T., Barghouty, A. F.: *Total reaction and partial cross section calculations in proton-nucleus ( $Z_t \leq 26$ ) and nucleus-nucleus reactions ( $Z_p$  and  $Z_t \leq 26$ )*. Phys. Rev. C 47 (1993), S. 1225 – 1236.
- [Sis99] Sisterson, J.: *Proposed New Facilities for Proton & Ion Beam Therapy und World Wide Charged Particle Patient Totals*. Particles Newsletter 23 (January 1999), S. 15 – 16.
- [Ste70] Stenström, T., Dissertation, Universität Uppsala (Schweden) 1970.
- [Tom96] Tomitani, T. et al.: *Imaging of  $^{11}\text{C}$  distribution in patients induced by autoactivation of  $^{12}\text{C}$  beams*. In: Amaldi, U., Larsson, B., Lemoigne, Y. (Hrsg.): *Advances in Hadrontherapy*. Elsevier Science B.V. Amsterdam 1997, S. 339 – 345.
- [Tsa93] Tsao, C. H., Silberberg, R., Barghouty, A. F., Sihver, L., Kanai, T.: *Scaling algorithm to calculate heavy-ion spallation cross sections*. Phys. Rev. C 47 (1993), S. 1257 – 1262.
- [Vol98] Vollmar, S., Eschner, W., Pietrzyk, U. K.: *Iterative Reconstruction of Emission Tomography Data with a-priori Information*. Conference Record IEEE NSS MIC 1998, S. 1560 – 1561.

- [Wan94] Wannemacher, M., Specht, H. J., zur Hausen, H.: *Einrichtung einer experimentellen Strahlentherapie und klinische Studien bei der Gesellschaft für Schwerionenforschung Darmstadt*. Antrag auf Förderung durch das Bundesministerium für Forschung und Technologie / Referat 322, Heidelberg / Darmstadt 1994.
- [Wan98] Wannemacher, M., zitiert in: Odenwald, M.: *Heilender Strahl*. Focus 5/1998, S. 112 – 113.
- [Web88] Webb, S., Ott, R. J., Marsden, P. K., Flower, M. A.: *Image enhancement in PET scanning with the Royal Marsden Hospital MWPC camera (MUP-PET)*. Nucl. Instr. and Meth. A269 (1988), S. 451 – 453.
- [Web96] Weber, U.: *Volumenkonforme Bestrahlung mit Kohlenstoff-Ionen zur Vorbereitung einer Strahlentherapie*. Dissertation, Gesamthochschule-Universität Kassel, Fachbereich Physik 1996.
- [Wil46] Wilson, R. R.: *Radiological Use of Fast Protons*. Radiology 47 (1946), S. 487 – 491.
- [Wun92] Wunsch, G., Schreiber, H.: *Stochastische Systeme*. 3. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1992.
- [Yav96] Yavuz, M., Fessler, J. A.: *Objective Functions for Tomographic Reconstruction from Randoms-Precorrected PET Scans*. Conference Record IEEE NSS MIC 1996, S. 1067 – 1071.
- [Zac97] Zacharias, T., Dörr, W., Enghardt, W., Haberer, T., Krämer, M., Kumpf, R., Röthig, H., Scholz, M., Weber, U., Kraft, G., Herrmann, T.: *Acute response of pig skin to irradiation with  $^{12}\text{C}$ -ions or 200 kV X-rays*. Acta Oncol. 36 (1997), S. 637 – 642.

## 10 Abkürzungs- und Formelzeichenverzeichnis

$A^T$	transponierte (gestürzte) Matrix zur Matrix $A$
$A^{-1}$	inverse Matrix zur Matrix $A$
$\hat{a}$	Schätzung für Parameter $a$
$\chi$	Paarbildungskoeffizient
$\chi^2$	Zielfunktion, Gütefunktion
$\varepsilon$	Exzeß
$\gamma$	Gammateilchen (Photon); Schiefe
$\lambda$	Parameter der Exponentialverteilung; Eigenwert
$\lambda_j$	Emissionsdichtekoeffizient des $j$ . Bildelementes
$\lambda(x)$	Emissionsdichteverteilung
$\underline{\lambda}$	Vektor der Emissionsdichtekoeffizienten
$\mu$	Schwächungskoeffizient; Moment erster Ordnung
$\nu_e$	elektronisches Neutrino
$\rho$	Dichte
$\sigma$	Wirkungsquerschnitt; Standardabweichung
$\sigma_C$	Koeffizient für inkohärente Streuung (COMPTON-Koeffizient)
$\sigma_R$	Koeffizient für kohärente Streuung
$\tau$	Photoabsorptionskoeffizient
$\Phi(t)$	Fundamentalmatrix
$\Phi(\underline{\lambda})$	Zielfunktion für die Schätzung des Bildwertvektors $\underline{\lambda}$
$a, \underline{a}$	Parameter, Parametervektor
$a_{ij}$	Systemmatrixelement
$A$	Flächeninhalt; Aktivität; System- oder Zustandsmatrix
ACS	Advanced Computational System
AMeV	MeV je Nukleon
$b_j(\underline{x})$	Basisfunktion für das $j$ . Bildelement
BASTEI	<u>B</u> eta- <u>p</u> lus- <u>A</u> ktivitätsmessung bei der <u>T</u> herapie mit hochenergetischen <u>I</u> onen
BGO	Bismutgermanat ( $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ )
$c$	Lichtgeschwindigkeit; Konzentration
$C$	Koeffizient
CPS	CTI PET Systems, Inc.
CT	Computertomograph(ie), Computertomogramm
$d, D$	Dicke
$D$	Diffusionskoeffizient; Determinante
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg
DRR	digital rekonstruiertes Röntgenbild
$e^+$	Positron
$e^-$	Elektron
$E$	Energie
$E_B$	Bindungsenergie
$E_{kin}$	kinetische Energie
$E_{ph}$	Photonenenergie
E/A	Ein- / Ausgabe
EM	Expectation-Maximization

$f(x)$	Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion
$f(x; \underline{a})$	Modellfunktion
$f_{\underline{X}(t)}(\underline{x})$	Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion von $\underline{X}_k(t)$
FWHM	Full Width at Half Maximum (Halbwertsbreite)
FZR	Forschungszentrum Rossendorf
Gd-DTPA	<u>G</u> adolinium- <u>D</u> iethyltri <u>a</u> minepenta <u>a</u> cetic <u>A</u> cid
GSI	Gesellschaft für Schwerionenforschung Darmstadt
GSO	Gadoliniumorthosilicat ( $\text{Gd}_2\text{SiO}_5\text{:Ce}$ )
HD	Hard Disk (Festplatte)
$i$	Index
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IEEE	Institute of Electrical and Electronics Engineers
$j$	Index
$k$	Index; Geschwindigkeitskonstante
LET	Linearer Energietransfer
LSO	Lutetiumorthosilicat ( $\text{Lu}_2\text{SiO}_5\text{:Ce}$ )
LWL	Lichtwellenleiter
$m$	Masse; Grad eines Polynoms
$M$	arithmetischer Mittelwert
MEFI	<u>M</u> aschinenummer, <u>E</u> nergieschritt, <u>F</u> okus- und <u>I</u> ntensitätsstufe
MIC	Medical Imaging Conference
MKQ	Methode der kleinsten Quadrate
ML	Maximum Likelihood
MTA	Medizinisch-technische(r) Assistent(in)
$n$	Neutron
$n$	Zahl der Stützstellen; Nachbarschaftsgrad
$n_d$	Zahl der Detektoreinheiten
$n_p$	Zahl der Bildelemente (Picture elements)
$N$	Anzahl
NSS	Nuclear Science Symposium
OER	Sauerstoffverstärkungsfaktor (Oxygen Enhancement Ratio)
$p$	Proton
$p$	Einzelwahrscheinlichkeit; komplexe Veränderliche
$P(A)$	Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des Ereignisses $A$
$P(A B)$	Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des Ereignisses $A$ unter der Bedingung, daß das Ereignis $B$ bereits eingetreten ist
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMMA	Polymethylmethacrylat ( $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$ ) <sub>n</sub>
$q, \underline{q}$	Zustandsgröße, Zustandsgrößenvektor
$\underline{Q}(p)$	Laplace-Transformierte von $q(t)$
$r_i$	Zahl der Untergrund-Ereignisse der $i$ . Detektoreinheit
$\underline{r}$	Vektor der von allen Detektoreinheiten gemessenen Untergrund-Ereignisse
$R$	Reichweite
$\mathbb{R}^3$	dreidimensionaler EUKLIDischer Raum
RBW	relative biologische Wirksamkeit
$s$	Abstand
$s_i(x)$	Detektorempfindlichkeitsmuster der $i$ . Detektoreinheit
$S_k$	Detektoreinheit, die den $k$ . Zerfall nachweist
SIS	Schwerionensynchrotron der GSI Darmstadt

SPARC	Scalable Processor Architecture
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie)
$t$	(Meß-) Zeit
$T_{1/2}$	Halbwertszeit
$T_k$	Zerfallszeit des $k$ . Kernes
$W$	Wichtungsmatrix
$x$	Tiefenkoordinate; Ortskoordinate; unabhängige Variable; Voxelinhalt
$\underline{x}$	Position im dreidimensionalen EUKLIDischen Raum; Eigenvektor
$X$	Modalmatrix
$\underline{X}_k(t)$	räumliche Position des $k$ . Kernes als Funktion der Zeit
$y$	Ortskoordinate; abhängige Variable
$\underline{y}$	Linkseigenvektor
$Y_i$	Zahl der Ereignisse, die von der $i$ . Detektoreinheit erfaßt worden sind
$\underline{Y}$	Vektor der von allen Detektoreinheiten gemessenen Ereignisse
YAP	Yttriumaluminat ( $YAlO_3:Ce$ )
$z$	Ortskoordinate
$Z$	Ordnungszahl, Kernladungszahl

## 11 Danksagung

Allen, die in den zurückliegenden Jahren zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen.

An erster Stelle gilt mein Dank Dr. Wolfgang Enghardt für seine mit hohem persönlichen Engagement erfolgte Betreuung der Arbeit, seine stets motivierende Art und seine organisatorischen Fähigkeiten, die überhaupt erst eine kontinuierliche Bearbeitung der Aufgaben ermöglichten.

Bei den Direktoren des Institutes für Kern- und Hadronenphysik des Forschungszentrums Rossendorf Dr. Harald Prade und Prof. Eckart Grosse möchte ich mich für die mir gewährten sehr guten Arbeitsbedingungen und für ihre Unterstützung des Vorhabens bedanken.

Dem Direktor des Institutes für Biomedizinische Technik der TU Dresden Prof. Richard Freyer danke ich für seine Förderung, die bereits weit vor dem Promotionsstudium begann, und die enge Zusammenarbeit mit seinem Institut.

Den Mitstreitern aus der Rossendorfer PET-Gruppe Dr. Jörg Pawelke, Dr. Kathrin Lauckner, Dr. Bernhard Georg Hasch und Falk Pönisch habe ich für die angenehme und produktive Arbeitsatmosphäre, die Unterstützung bei der Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der experimentellen Untersuchungen sowie die unzähligen Ratschläge und Hilfestellungen bei der Arbeit zu danken.

Den Kollegen des Detektorlabors, der Werkstatt und den Elektronikern des Institutes für Kern- und Hadronenphysik bin ich zu Dank für deren umfangreiche Hilfe verpflichtet. Stellvertretend bedanke ich mich bei Manfred Sobiella, Jochen Hutsch, Michael Freitag, Liane Heinrich, Jenny Schwarzenau, Klaus Heidel und Ulrich Wolf für ihre beim Aufbau und der Durchführung der Messungen geleistete Unterstützung.

Für die Möglichkeit, den Synchrotronstrahl der Gesellschaft für Schwerionenforschung Darmstadt in vielen Nacht- und Wochenendschichten nutzen zu können, und für die umfassend gewährte Hilfestellung während der Strahlzeiten danke ich ganz besonders Prof. Gerhard Kraft, Dr. Dieter Schardt, Dr. Thomas Haberer, Dr. Michael Krämer und Dr. Oliver Geiß von der Abteilung Biophysik. Den Kollegen der Abteilung Datenverarbeitung und Experimentelelektronik Dr. Klaus Poppensieker, Dr. Gunnar Ribitzki, Dr. Wolfgang Ott und Dr. Holger Brand gebührt mein Dank für die vielfältig geleistete technische Unterstützung in oft komplizierten Situationen.

Den Mitarbeitern des Rossendorfer PET-Zentrums fühle ich mich zu Dank dafür verpflichtet, daß durch ihren Einsatz die Studien mit  $^{11}\text{C}$ -markierten Verbindungen und die Perfusionsmessungen mit  $^{15}\text{O}$ -Wasser möglich wurden. Hierfür danke ich persönlich Dr. Ralf Bergmann sowie Prof. Wolfgang Burchert.

Den Heidelberger Medizinern und Medizinphysikern schulde ich Dank für deren verständnisvolles Entgegenkommen bezüglich unserer nicht immer einfach zu erfüllenden Wünsche bei der Planung und Durchführung der Schwerionentherapie von Patienten. Namentlich möchte ich mich hierfür bei Dr. Dr. Jürgen Debus, Dr. Oliver Jäkel, Dr. Frederik Wenz, Dr. Daniela Schulz-Ertner und Dr. Markus Henze bedanken.

Meinen Eltern gilt mein Dank für die langjährige und uneingeschränkte Unterstützung bei Schule, Studium und Promotion. Meinen Freunden und Verwandten danke ich für die Aufmunterungen und Stärkungen, die ich die ganze Zeit über von ihnen erfahren habe.