

HZDR-029

Ein neues Konzept zur Modellierung der Positronenemitter-Produktion bei der Partikeltherapie

Marlen Priegnitz

Wissenschaftlich-Technische Berichte
HZDR-029 · ISSN 2191-8708

WISSENSCHAFTLICH-
TECHNISCHE BERICHTE

 HZDR

 HELMHOLTZ
ZENTRUM DRESDEN
ROSSENDORF

Marlen Priegnitz

**Ein neues Konzept zur Modellierung
der Positronenemitter-Produktion bei der
Partikeltherapie**

HZDR

Druckausgabe: ISSN 2191-8708

Elektronische Ausgabe: ISSN 2191-8716

Die elektronische Ausgabe erscheint unter Creative Commons License (CC BY-NC-ND):

Qucosa: <http://fzd.qucosa.de/startseite/>

Die vorliegende Arbeit wurde sowohl als Dissertation an der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, sowie als Wissenschaftlich-Technischer Bericht des Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf mit der Berichtsnummer **HZDR-029** veröffentlicht.

2012

Herausgegeben vom

Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V.

Postfach 51 01 19

D-01314 Dresden

Bundesrepublik Deutschland/Germany

Aus dem National Center for Radiation Research in Oncology – OncoRay

Sprecher: Herr Prof. Dr. Michael Baumann

Ein neues Konzept zur Modellierung der Positronenemitter-Produktion bei der Partikeltherapie

D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizintechnologie

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Dipl.-Nat. Marlen Priegnitz

aus Cottbus

Dresden 2011

1. Gutachter: Prof. Dr. W. Enhardt

2. Gutachter: Prof. Dr. O. Jäkel

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.2012

Vorsitzender der Promotionskommission: Prof. Dr. Dr. J. van den Hoff

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	iii
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Einleitung	1
2 Grundlagen	5
2.1 Physikalische und biologische Grundlagen der Tumorthherapie mit Ionen	5
2.2 Verifikation der Ionenstrahltherapie mittels Positronen-Emissions-Tomographie	11
2.2.1 Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie	12
2.2.2 Bestrahlungsmonitoring mit PET	15
2.2.3 In-beam PET an der GSI Darmstadt	17
3 Anwendbarkeit von in-beam PET für therapeutische Bestrahlungen mit ^7Li	21
3.1 Physikalische und radiobiologische Eigenschaften von ^7Li	21
3.2 Methoden	24
3.2.1 Bestrahlung der Targets	24
3.2.2 Datenerfassung	25
3.2.3 Datenanalyse	27
3.3 Ergebnisse und Diskussion	30
3.4 Schlussfolgerung	37
4 Yield-basierte Modellierung der Positronenemitterverteilungen	39
4.1 Das Yield-Konzept	40
4.1.1 Grundannahmen des Modells	40
4.1.2 Berechnung der Yields	42
4.1.3 Yield-Modellierung mittels Referenzdatenbasis	44
4.1.4 Erstellung der Datenbasis für die Yield-Vorhersage	49
4.2 Interpretation der Datenbasis und Vergleich mit anderen Methoden	53
4.2.1 Simulation der ^{12}C -induzierten Positronenemitterverteilung mit POS- GEN	54

4.2.2	Simulation der ^7Li -induzierten Positronenemitterverteilung mit Geant4	57
4.2.3	Interpretation der ^7Li -induzierten Positronenemitterverteilungen mittels geometrischer Wirkungsquerschnitte	62
4.3	Positronenemitter-Yield-Vorhersage in Targets beliebiger Zusammensetzung .	72
4.3.1	Berechnung der erwarteten Aktivitätsverteilung	73
4.3.2	Ergebnisse für die Vorhersage der Yields in PMMA-Targets	75
4.3.3	Ergebnisse für die Vorhersage der Yields im PMMA-Target bei Bestrahlung mit zwei Energien	79
4.3.4	Ergebnisse für die Vorhersage der Yields in inhomogenen Targets . . .	81
4.4	Erweiterte Anforderungen bei Patientendaten	88
4.5	Schlussfolgerungen	91
5	Zusammenfassung	93
	Anhang	97
A	Yield-Datenbasis	97
B	Literaturwerte für totale Reaktionsquerschnitte	112
	Literaturverzeichnis	115

Abbildungsverzeichnis

2.1	Vergleich der Tiefendosiskurven von ^{12}C -Ionen und Photonen	6
2.2	Bremsvermögen von Protonen, Lithiumionen und Kohlenstoffionen in Wasser	7
2.3	Dosiseffektkurven für Hoch- und Niedrig-LET-Strahlung	9
2.4	Schematische Darstellung des Abrasions-Ablations-Modells	10
2.5	Prinzip der Entstehung der Annihilationsphotonen für PET bei Bestrahlung mit Ionen	14
2.6	Tiefendosiskurve und β^+ -Aktivitätsverteilung in einem PMMA-Target nach Bestrahlung mit Kohlenstoffionen	17
2.7	In-beam Positronenkamera BASTEI am medizinischen Bestrahlungsplatz der GSI	18
2.8	Zeitlicher Verlauf einer β^+ -Aktivitätsmessung	19
2.9	Beispiel für die PET-Anwendung bei Patientenbestrahlung an der GSI	20
3.1	Laterale Strahlaufstreuung verschiedener Ionen	22
3.2	Vergleich der Raumwinkelkorrekturen	28
3.3	Auswirkung der unterschiedlichen Raumwinkelkorrekturen	29
3.4	Vergleich der Aktivitätsverteilungen nach ^{12}C - und ^7Li -Bestrahlungen	31
3.5	Profile der gemessenen Aktivitätsverteilungen der ^7Li -Bestrahlungen	32
3.6	Zeitlicher Verlauf der gemessenen Aktivität nach Ende der Bestrahlung	33
3.7	Durch ^7Li und ^{12}C induzierte dosisbezogene β^+ -Aktivitätsdichten	35
3.8	Vergleich der Aktivitätsdichten in PMMA nach Bestrahlung mit verschiedenen Ionen	36
4.1	Definition des geometrischen Wirkungsquerschnitts	41
4.2	Tiefenabhängige Yields der ^7Li -Bestrahlungen	46
4.3	Tiefenabhängige Yields der ^{12}C -Bestrahlungen	47
4.4	Vergleich der mit der Detektorantwort korrigierten Yield-Kurve mit den gemessenen Yields	48
4.5	Ausschnitt aus der ^7Li -Datenbasis	50
4.6	Ausschnitt aus der ^{12}C -Datenbasis	51
4.7	Mit POSGEN simulierte β^+ -Emitterverteilung in PMMA	55

4.8	Simulierte Tiefenverteilung von Projektilfragmenten sowie primären und sekundären Targetfragmenten	55
4.9	Vergleich simulierter und gemessener β^+ -Emitterverteilungen in PMMA . . .	56
4.10	Mit GEANT4 simulierte Tiefenverteilung der ^7Li -Ionen und Sekundärteilchen	58
4.11	Vergleich der simulierten ^7Li - und Sekundärteilchenverteilung	58
4.12	Simulierte Energie-Tiefen-Histogramme der Sekundärteilchen in Wasser . . .	59
4.13	Vergleich simulierter und gemessener β^+ -Emitterverteilungen in Wasser . . .	60
4.14	Vergleich simulierter und gemessener β^+ -Emitterverteilungen in Graphit . . .	61
4.15	Vergleich energieunabhängiger totaler Wirkungsquerschnitte	65
4.16	Vergleich von mit verschiedenen Modellen berechneten energieabhängigen Wirkungsquerschnitten	67
4.17	Vergleich der experimentellen (Literatur) energieabhängigen totalen Wirkungsquerschnitte mit den verschiedenen Modellen	67
4.18	Darstellung der berechneten effektiven Wirkungsquerschnitte	69
4.19	Darstellung effektiver Querschnitte, berechnet aus simulierten Teilchenfluenzen	70
4.20	Darstellung der streuwinkelabhängigen Schwellenenergie	72
4.21	Zeitlicher Verlauf einer Aktivitätsmessung	75
4.22	Vergleich von experimentellen und vorhergesagten Yields in PMMA nach ^7Li -Bestrahlung	77
4.23	Vergleich von experimentellen und vorhergesagten Yields in PMMA nach ^{12}C -Bestrahlung	78
4.24	Verteilung der Abweichungen zwischen vorhergesagten und gemessenen Yields in PMMA	79
4.25	Vorhersage der β^+ -Emitterverteilung und Aktivitätsverteilung in PMMA bestrahlt mit ^{12}C mit 2 Energien	80
4.26	Inhomogenes Target am Bestrahlungsplatz	82
4.27	Vergleich von Vorhersage und Messung der β^+ -Emitterverteilung und Aktivitätsverteilung in inhomogenen Targets bestrahlt mit ^7Li	83
4.28	Vergleich von Vorhersage und Messung der β^+ -Emitterverteilung und Aktivitätsverteilung in inhomogenen Targets bestrahlt mit ^{12}C	84

Tabellenverzeichnis

3.1	Bestrahlungsparameter der ^7Li -Experimente	25
3.2	Bestrahlungsparameter der ^{12}C -Experimente	26
3.3	Erzeugte Aktivität und Aktivitätsdichte bei ^7Li - und ^{12}C -Bestrahlungen . . .	34
3.4	Verhältnis der induzierten Aktivität zwischen verschiedenen Ionen und ^{12}C .	37
4.1	Gewebezusammensetzung	43
4.2	Bestrahlungsparameter der Experimente mit inhomogenen Targets	82
A.1	Datenbasis für die Yields von ^{11}C in Wasser bei ^7Li -Bestrahlung	98
A.2	Datenbasis für die Yields von ^{10}C in Wasser bei ^7Li -Bestrahlung	98
A.3	Datenbasis für die Yields von ^{15}O in Wasser bei ^7Li -Bestrahlung	99
A.4	Datenbasis für die Yields von ^{13}N in Wasser bei ^7Li -Bestrahlung	99
A.5	Datenbasis für die Yields von ^{11}C in Graphit bei ^7Li -Bestrahlung	100
A.6	Datenbasis für die Yields von ^{10}C in Graphit bei ^7Li -Bestrahlung	100
A.7	Datenbasis für die Yields von ^{11}C in PE bei ^7Li -Bestrahlung	101
A.8	Datenbasis für die Yields von ^{10}C in PE bei ^7Li -Bestrahlung	101
A.9	Mittlerer Fehler für die Yield-Vorhersage in PMMA bei ^7Li -Bestrahlung . . .	102
A.10	Datenbasis für die Yields von ^{11}C in Wasser bei ^{12}C -Bestrahlung	103
A.11	Datenbasis für die Yields von ^{10}C in Wasser bei ^{12}C -Bestrahlung	104
A.12	Datenbasis für die Yields von ^{15}O in Wasser bei ^{12}C -Bestrahlung	105
A.13	Datenbasis für die Yields von ^{13}N in Wasser bei ^{12}C -Bestrahlung	106
A.14	Datenbasis für die Yields von ^{11}C in Graphit bei ^{12}C -Bestrahlung	107
A.15	Datenbasis für die Yields von ^{10}C in Graphit bei ^{12}C -Bestrahlung	108
A.16	Datenbasis für die Yields von ^{11}C in PE bei ^{12}C -Bestrahlung	109
A.17	Datenbasis für die Yields von ^{10}C in PE bei ^{12}C -Bestrahlung	110
A.18	Mittlerer Fehler für die Yield-Vorhersage in PMMA bei ^{12}C -Bestrahlung . . .	111
B.1	Totale Reaktionsquerschnitte für die Reaktion von Protonen mit ^{12}C	112
B.2	Totale Reaktionsquerschnitte für die Reaktion von Protonen mit ^{16}O	113
B.3	Totale Reaktionsquerschnitte für die Reaktion von Deuterium mit ^{12}C	114
B.4	Totale Reaktionsquerschnitte für die Reaktion von Deuterium mit ^{16}O	114
B.5	Totale Reaktionsquerschnitte für die Reaktion von Alpha-Teilchen mit ^{12}C . .	114
B.6	Totale Reaktionsquerschnitte für die Reaktion von Alpha-Teilchen mit ^{16}O .	114

Abkürzungsverzeichnis

b. E.	beliebige Einheiten
BASTEI	Beta ⁺ Aktivitätsmessungen bei der Therapie mit hochenergetischen Ionen
BGO	Bismutgermanat
CT	Computertomografie / Computertomogramm
DNA	Desoxyribonukleinsäure, Deoxyribonucleic Acid
EPID	Electronic Portal Imaging Device
FWHM	Halbwertsbreite, Full Width at Half Maximum
FOV	Gesichtsfeld, Field of View
GSI	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt
HIBMC	Hyogo Ion Beam Medical Center
HIMAC	Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba
HIT	Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum
IAEA	International Atomic Energy Agency, Wien
IGRT	Bildgeführte Strahlentherapie, Image-Guided Radiotherapy
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie, Intensity-Modulated Radiotherapy
IP	Eingestrahlte Ionen, Incident Particles
IQR	Interquartile Range
LBL	Lawrence Berkeley National Laboratory
LET	Linearer Energietransfer
LOR	Line of Response
MGH	Massachusetts General Hospital, Boston

MLEM	Maximum Likelihood Expectation Maximization
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NIST	National Institute of Standards and Technology
NRMSE	Normalized Root Mean Square Error
PE	Polyethylen (C_2H_4) _n
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMMA	Polymethylmethacrylat ($C_5H_8O_2$) _n
QGSP_BIC_HP	Geant4 Quark-Gluon String Precompound - Binary Cascade Model with High Precision
RBW	Relative Biologische Wirksamkeit
SIS	Schwerionensynchrotron
SOBP	Spread-Out Bragg-Peak
SPECT	Single Photon Emission Computer Tomography

1 Einleitung

Eine der drei Säulen der Krebsbehandlung ist die Strahlentherapie. Neben operativer Entfernung und medikamentöser Behandlung stellt sie eine der wichtigsten Behandlungsformen für Tumorerkrankungen dar. Gegenwärtig belaufen sich die Krebsneuerkrankungen in Deutschland auf über 425 000 jährlich (RKI 2010, Stand: 2006). Dabei liegen die 5-Jahres-Überlebensraten abhängig von der Art des Tumors zwischen 90 % und unter 10 %.

Die erste therapeutische Bestrahlung eines Brusttumors mit Röntgenstrahlen erfolgte im Januar 1896 in Chicago durch Emil H. Grubbe (Grubbe 1933; Science 1957), nur wenige Monate nach der Entdeckung dieser Strahlenart durch Wilhelm Conrad Röntgen. Seitdem hat die Strahlentherapie gewaltige Fortschritte gemacht, vorrangig angetrieben durch Physiker, Biologen und Mediziner. Diese reichen von der Konstruktion erster Röntgenröhren in den ersten 40 Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts über die Entwicklung von Elektronenbeschleunigern und das Aufkommen künstlicher Radionuklide (z. B. ^{60}Co) in den 1950er Jahren bis hin zur Einführung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) in den 1990er Jahren (Bernier *et al.* 2004). Parallel zu diesen technischen Entwicklungen wurde intensive Forschungsarbeit auf dem Gebiet der Tumor- und Normalgewebs-Biologie geleistet. Forschungsergebnisse bezüglich des Sauerstoffeinflusses oder der Effekte bei fraktionierten Bestrahlungen, sowie weiterer Faktoren, welche die Radiosensitivität von Zellen beeinflussen, hatten fundamentale Bedeutung für die Weiterentwicklung der strahlentherapeutischen Behandlung. Unterstützend dabei wirkten die in den 1970er Jahren entwickelten Bildgebungsverfahren Computertomographie (CT), Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die eine Visualisierung der Tumoren inklusive anatomischer und funktioneller Informationen erst ermöglichten.

Die zunehmende Präzision bei der Bestrahlung, verbunden mit geringeren Nebenwirkungen für umliegendes gesundes Gewebe, kann jedoch nur dann effektiv genutzt werden, wenn eine korrekte Dosisapplikation durch verschiedene Kontrollmaßnahmen gewährleistet ist. Gegenwärtig wird dies durch eine Kombination verschiedener Methoden sichergestellt, für die strenge Dosimetrie-Standards gelten und ein hohes Maß an Präzision und Qualitätssicherung gefordert werden. Zu diesen Methoden gehören das Dosismonitoringsystem der Bestrahlungseinheit, Basisdatenmessungen als Grundlage und zur Verifikation der Dosisberechnung, Verifikation der Patientenpositionierung, sowie zahlreiche routinemäßig durchgeführte Qualitätssi-

cherungsmaßnahmen und dosimetrische Kontrollen (StrlSchV 2001; SSK 2010). Zunehmend an Bedeutung gewinnt die bildgeführte Strahlentherapie (IGRT). Neben der Verbesserung der Präzision der Bestrahlung und der täglichen Targetlokalisation ist deren Ziel die Überwachung der Patientenbestrahlung (Lecchi *et al.* 2008). Die IGRT umfasst eine Reihe von Methoden, angefangen von CT, MRT und PET für die Bestrahlungsplanung über diverse Verfahren zur Verifikation der Patientenpositionierung, wie beispielsweise EPID-Systeme, Cone-Beam CT oder Ultraschall bis hin zu PET und Single Photon Emission Computer Tomography (SPECT) für die Bewertung des Bestrahlungserfolges und der Visualisierung der Tumorantwort (Pouliot 2007; Lecchi *et al.* 2008).

Die direkte Verifikation der applizierten Dosisverteilung im Patienten jedoch stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar. Bei der konventionellen Bestrahlung mit Photonen ist eine Dosimetrie mittels sogenanntem Portal Imaging möglich (Langmack 2001; van Elmpt *et al.* 2008). Dieses beruht auf der Detektion der hinter dem Patienten austretenden Photonen des Therapiestrahls. Bei der Bestrahlung mit Ionen ist das Portal Imaging zur Dosimetrie nicht anwendbar, da Ionen im Gegensatz zu Photonen den Körper nicht durchdringen, sondern im Gewebe gestoppt werden. Allerdings ist hier eine Verifikation der Bestrahlung von besonderer Bedeutung, da aufgrund der endlichen Reichweite der Ionen im Gewebe schon kleine anatomische Veränderungen großen Einfluss auf die Dosisverteilung haben können. Die bislang einzige klinisch angewandte Methode für ein *in vivo* und *in situ* Monitoring der Bestrahlung ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Sie hat sich bei der Verifikation von Protonen- und Kohlenstoffbestrahlungen bewährt (Fiedler *et al.* 2012) und auch für die Therapie mit hochenergetischen Photonen konnte ihre Anwendbarkeit gezeigt werden (Janek *et al.* 2006; Möckel *et al.* 2007; Kunath *et al.* 2009). Weitere Methoden, wie beispielsweise das Bestrahlungsmonitoring mittels Compton-Kamera oder Paarbildungskamera stellen aktuelle Forschungsfelder dar, sind jedoch gegenwärtig nicht im klinischen Einsatz (Kabuki *et al.* 2009; Fiedler *et al.* 2011; Golnik *et al.* 2011; Kormoll *et al.* 2011).

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist eine Methode zur Reichweitemessung der eingestrahlteten Ionen im Gewebe und erlaubt damit eine Abschätzung von Dosisabweichungen. Sie ermöglicht die Detektion unerwarteter anatomischer Veränderungen, die zu unerwünschten Dosierungseffekten im Gewebe führen können. Da die PET-Methode unabhängig von der eigentlichen Therapieeinheit und dem Bestrahlungsequipment ist, bietet sie auch die Möglichkeit der Detektion unbeabsichtigter Abweichungen in der Patientenbehandlung, wie beispielsweise Positionierungsungenauigkeiten, bis hin zu potentiellen Behandlungsfehlern.

Damit kann die PET-Methode auch einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Sicherheit in der Strahlentherapie leisten. Die International Atomic Energy Agency, Wien (IAEA) sowie der Autor Nénot dokumentieren aufgetretene Behandlungsfehler und Unfälle bei der Bestrahlung (IAEA 2006; Nénot 2009), welche schwerwiegende Folgen für die betroffenen

Patienten nach sich ziehen, wie Unterdosierung im Tumor und Überdosierung im gesunden Gewebe. Dabei sind häufig technische Probleme und Fehlfunktionen, aber auch menschliche Fehler die Ursache. Nénot betont, dass es verglichen mit der hohen Anzahl an verschriebenen und durchgeführten Strahlentherapien eine sehr geringe Anzahl an Zwischenfällen gibt. Aber auch diese wenigen sind noch zu viel, zieht man in Betracht, dass viele von ihnen vermeidbar gewesen wären. Daher ist die ständige Weiterentwicklung der Sicherheit bei der Strahlentherapie ebenso unerlässlich wie die fortwährende Erhöhung der Präzision bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden gesunden Gewebes. Die Positronen-Emissions-Tomographie birgt insbesondere durch die Möglichkeit der Reichweitemessung von Ionen im Gewebe das Potenzial, zur Erfüllung beider Anforderungen wesentlich beizutragen. Daher eignet sie sich besonders in der Ionenstrahltherapie zum Bestrahlungsmonitoring und zur Überwachung der Dosisapplikation.

Im Kapitel 2 der vorliegenden Arbeit werden die physikalischen Grundlagen sowie die Besonderheiten der Tumorthherapie mit Ionen herausgearbeitet und die Methode der Positronen-Emissions-Tomographie für die Bestrahlungsverifikation erläutert. Im Anschluss daran wird in Kapitel 3 die Anwendbarkeit der PET-Methode bei der Bestrahlung mit Lithiumionen gezeigt. Verschiedene wissenschaftliche Diskussionen weisen darauf hin, dass diese Ionen aufgrund ihrer physikalischen und radiobiologischen Eigenschaften zukünftig weiter in das klinische Interesse gelangen könnten (Kempe *et al.* 2007). Für eine Strahlentherapie mit dieser Ionensorte wäre daher ein *in vivo* und *in situ* Monitoring-Verfahren wie beispielsweise PET wünschenswert. Um das zu ermöglichen, muss die Verteilung der bestrahlungsinduzierten Positronenemitter im Gewebe vorhergesagt werden, da die Messung nicht direkt mit der applizierten Dosis verglichen werden kann. In der vorliegenden Arbeit wird ein neuartiges Konzept zur Vorhersage ebendieser Positronenemitterverteilung bei Ionenbestrahlung entwickelt (Kapitel 4). Dieses wird anhand von experimentellen ${}^7\text{Li}$ - und ${}^{12}\text{C}$ -Bestrahlungen verifiziert und dessen Ergebnisse mit verschiedenen Simulationen verglichen. Abschließend werden Besonderheiten und Herausforderungen für die Übertragung dieses Konzeptes auf Patientenbestrahlungen diskutiert.

2 Grundlagen

Protonen und schwerere Ionen haben aufgrund ihrer besonderen physikalischen und biologischen Eigenschaften, die sie gegenüber Photonen auszeichnen, zunehmend an Bedeutung für die Tumorthherapie erlangt. Nach eingehenden Untersuchungen der Tiefendosisverteilung wurden Protonen erstmals 1946 von R. Wilson für die Tumorthherapie vorgeschlagen (Wilson 1946). Dem folgten intensive Forschungs- und Entwicklungsarbeiten bis hin zum Einsatz bei Patienten an verschiedensten Einrichtungen weltweit. Einen Überblick über die Entwicklungen auf diesem Gebiet bieten beispielsweise Kraft (2000), Fokas *et al.* (2009) sowie Schardt *et al.* (2010).

Im Folgenden sollen die für die Tumorthherapie relevanten physikalischen und biologischen Eigenschaften der Ionen kurz dargestellt werden. Des Weiteren wird die Methode der Positronen-Emissions-Tomographie als ein Verfahren zur Kontrolle und Verifikation der Bestrahlung vorgestellt und deren klinische Implementierung am Beispiel des in-beam PET-Scanners am GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt erläutert.

2.1 Physikalische und biologische Grundlagen der Tumorthherapie mit Ionen

Hauptursache für das gesteigerte Interesse am tumortheraeutischen Einsatz von Ionenstrahlen ist die im Vergleich zu Photonen besondere Form der Tiefendosisverteilung. Die Dosis D ist definiert als die pro Massenelement dm deponierte Energie dE und wird in der Einheit Gray (Gy) angegeben.

$$D = \frac{dE}{dm} \quad , \quad [D] = 1 \frac{\text{J}}{\text{kg}} = 1\text{Gy} \quad (2.1)$$

Während die Dosisabgabe bei Photonen nach einem kurzen Aufbaueffekt exponentiell mit der Tiefe abnimmt, geben Ionen das Maximum ihrer Energie kurz vor dem Ende ihrer Reichweite im sogenannten Bragg-Peak ab. Die Reichweite und damit die Lage dieses Bragg-Peaks sind durch die Energie der einfliegenden Ionen sehr genau bestimmt. Abbildung 2.1 zeigt die Tiefendosiscurven von 6 MV Photonen, γ -Strahlung des ^{60}Co (1332.5 keV und 1173.2 keV)

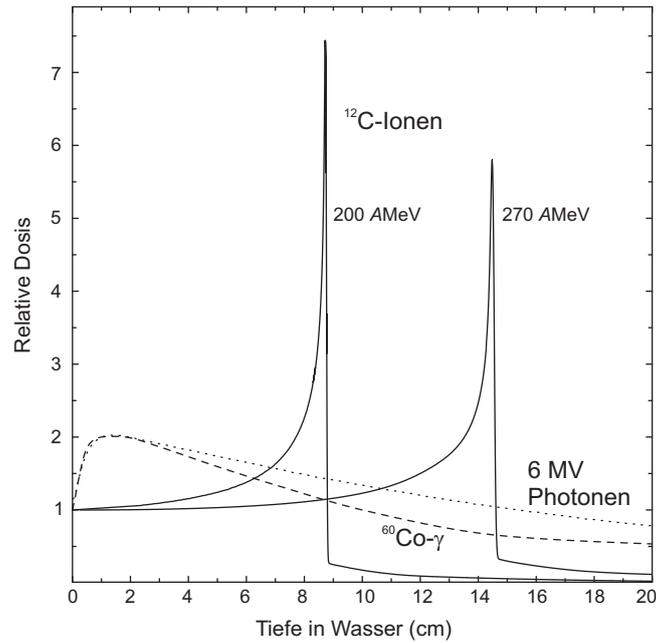


Abbildung 2.1: Vergleich der Tiefendosiskurven von 6 MV Photonen (Tillner 2011), ¹²C-Ionen und γ -Strahlung des ⁶⁰Co in Wasser (Schardt *et al.* 2010) (mit freundlicher Genehmigung der Autoren).

sowie von 200 AMeV und 270 AMeV ¹²C-Ionen in Wasser. Durch Variation der Ioneneingangsenergie erfolgt eine Aufweitung des Bragg-Peaks in Strahlrichtung zu einem Plateau, dem sogenannten Spread-Out Bragg-Peak (SOBP), so dass eine tumorkonformale Anpassung der Dosisverteilung erfolgen kann.

Die Energieabgabe dE/dx der Ionen an das Gewebe und die daraus resultierende Abbremsung erfolgt im Wesentlichen durch inelastische Wechselwirkungen mit den Elektronen und kann mit der Bethe-Bloch Formel beschrieben werden (Leo 1994):

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z_T Z_P^2}{A_T \beta^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e \gamma^2 v^2 W_{\max}}{I^2} \right) - 2\beta^2 - \delta - 2\frac{C}{Z_T} \right] \quad (2.2)$$

Dabei sind

- N_A Avogadro-Konstante = $6.022 \cdot 10^{23}$ mol
- r_e Klassischer Elektronenradius = $2.817 \cdot 10^{-13}$ cm
- m_e Elektronenmasse
- c Lichtgeschwindigkeit im Vakuum = $2.9979 \cdot 10^8$ m s⁻¹
- ρ Dichte des Targetmaterials
- Z_T, A_T Kernladungs- und Massenzahl des Targets
- Z_P Kernladungszahl des Projektils
- v Geschwindigkeit des Projektils

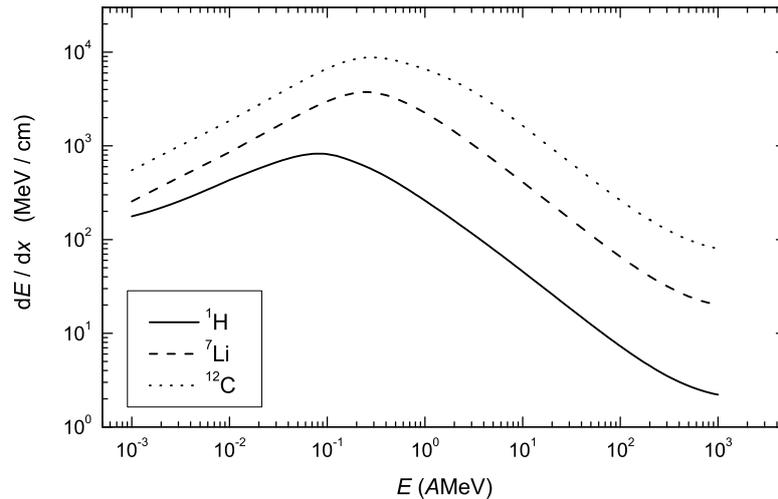


Abbildung 2.2: Bremsvermögen dE/dx von Protonen (^1H), Lithiumionen (^7Li) und Kohlenstoffionen (^{12}C) in Wasser. Die Protonendaten entstammen der PSTAR-Datenbasis des National Institute of Standards and Technology (NIST) (ICRU 1993; NIST 2009). Die Daten für Lithium und Kohlenstoff sind der Publikation von Paul und Schinner (2003) entnommen.

sowie

β	= v/c des Projektils
γ	Lorentz-Faktor = $(1 - \beta^2)^{-1/2}$
W_{\max}	Maximaler Energieübertrag bei einer einzelnen Kollision
I	Mittleres Ionisationspotential
δ	Dichtekorrektur-Term
C	Schalenkorrektur-Term

Die Einheit des Bremsvermögens dE/dx ist MeV/cm.

Die Reichweite R der Teilchen ergibt sich aus der Integration über den gesamten Energiebereich bis zur Eingangsenergie E_{in} der Projektile nach

$$R(E_{\text{in}}) = \int_0^{E_{\text{in}}} \left(\frac{dE}{dx} \right)^{-1} dE. \quad (2.3)$$

Daraus resultiert für Ionen gleicher Geschwindigkeit eine Reichweiteskalierung mit A/Z^2 .

$$R \sim \frac{A}{Z^2} \quad (2.4)$$

In Abb. 2.2 ist das Bremsvermögen dE/dx für Protonen, Lithiumionen und Kohlenstoffionen in Wasser dargestellt.

Die im Targetmaterial deponierte Energie wird durch den Linearen Energietransfer (LET) beschrieben. Dieser wird, ähnlich dem Bremsvermögen, durch dE/dx ausgedrückt und in

keV/ μm angegeben. Dabei ist dE die mittlere Energie, die von einem geladenen Teilchen bestimmter Energie beim Durchlaufen einer Strecke dx lokal in das Medium eingetragen wird (ICRU 2010). Der LET ist ein indirektes Maß für die Anzahl der Ionisationsereignisse pro Wegstrecke. Dabei unterscheidet man locker ionisierende Strahlung mit einem niedrigen LET, wie z. B. γ - und Röntgenstrahlung (wenige keV/ μm), sowie dicht ionisierende Strahlung mit einem hohen LET, beispielsweise α -Strahlen, schnelle Neutronen und Ionen (mehrere Zehn keV/ μm bis einige Hundert keV/ μm) (Hall und Giaccia 2006).

Die biologische Wirkung von Strahlung auf das Gewebe wird jedoch nicht allein durch die Dichte der Ionisationen in der Zelle bestimmt, sondern auch vom jeweiligen physiologischen Zustand der Zelle, der räumlichen und zeitlichen Dosisverteilung und anderen Faktoren beeinflusst (Herrmann *et al.* 2006). Bei gleicher Dosis verursacht unterschiedliche Strahlung verschiedene biologische Effekte. Um einen Vergleich zu ermöglichen, wurde die Relative Biologische Wirksamkeit (RBW) eingeführt. Sie ist definiert als der Quotient der Dosis einer Referenzstrahlung, entweder 250 kV-Röntgenstrahlung oder γ -Strahlung des ^{60}Co , und der Dosis der zu bewertenden Strahlung bei gleichem biologischen Endpunkt (ICRP 2007, S. 276).

$$\text{RBW} = \frac{\text{Dosis der Referenzstrahlung}}{\text{Dosis der zu bewertenden Strahlung}} \Bigg|_{\text{gleicher biol. Endpunkt}} \quad (2.5)$$

Zur experimentellen Bestimmung der RBW werden sogenannte Dosiseffektkurven verwendet. Dabei wird ein bestimmter biologischer Endpunkt, z. B. das Zellüberleben, in Abhängigkeit der Dosis für verschiedene Strahlarten untersucht. Abbildung 2.3 zeigt solche Zellüberlebenskurven vergleichend für Niedrig- und Hoch-LET-Strahlung. Diese können mit dem linear-quadratischen Modell beschrieben werden (Hall und Giaccia 2006):

$$S(D) = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (2.6)$$

Dabei sind α und β experimentell bestimmte Konstanten und S ist die Anzahl der Zellen, die bei Bestrahlung mit einer Dosis D überlebt haben. Bei dicht ionisierender Strahlung, d. h. Hoch-LET-Strahlung, ist das Überleben exponentiell abhängig von der Dosis, resultierend in einer Geraden in der Darstellung der Dosiseffektkurve. Die Dosiseffektkurve von Niedrig-LET-Strahlung dagegen weist eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Schulter auf, resultierend aus dem quadratischen Anteil im Exponenten der linear-quadratischen Zellüberlebenskurve. Folglich ist im Vergleich zu Hoch-LET-Strahlung eine höhere Dosis notwendig, um den gleichen biologischen Effekt zu erreichen.

Für die Strahlentherapie von Tumoren sind leichte Ionen mit Kernladungszahlen bis 8 (Sauerstoff) geeignet. Hier ist die RBW im Eingangskanal nahe bei 1, d. h. vergleichbar mit der

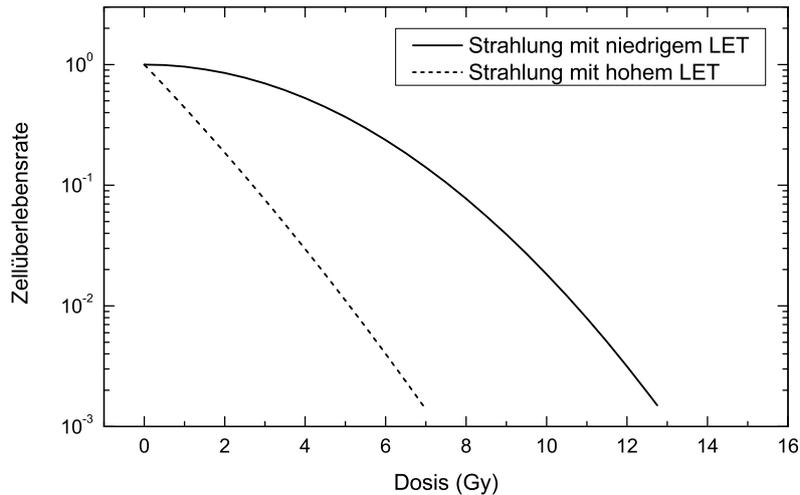


Abbildung 2.3: Dosiseffektkurven für Hoch- und Niedrig-LET-Strahlung (schematische Darstellung).

von Photonen, während im Bragg-Peak ein Anstieg der RBW zu beobachten ist. Für schwerere Ionen steigt die RBW bereits im Eingangskanal an und führt so zu einer verstärkten Schädigung des gesunden Gewebes. Aufgrund von Kernreaktionen, auf die später genauer eingegangen wird, werden die einfliegenden Projektile auf ihrem Weg durch das Target teilweise fragmentiert. Die dadurch entstandenen Fragmente können aufgrund eines anderen A/Z -Verhältnisses eine höhere Reichweite aufweisen als der Primärstrahl und somit zu einer Dosisdeposition hinter dem Bragg-Peak führen. Diese Dosis hinter dem Bragg-Peak ist für Protonen vernachlässigbar und steigt mit zunehmender Kernladungszahl der Projektilkerne an. Durch den so hinter dem Tumor im gesunden Gewebe deponierten erhöhten Dosisanteil, sowie der hohen RBW im Eingangskanal, ist die Verwendung sehr schwerer Kerne für die Strahlentherapie limitiert. Im Gegensatz dazu verringert sich bei zunehmender Massenzahl die durch Coulomb-Wechselwirkung hervorgerufene laterale Streuung der Projektilionen, und damit die seitliche Aufweitung des Strahles mit zunehmender Tiefe. Auch die Aufweitung des Bragg-Peaks durch Reichweitestreuung ist für schwere Ionen geringer.

Aufgrund der beschriebenen physikalischen und biologischen Eigenschaften eignen sich Ionenstrahlen besonders für die Therapie tiefliegender, kompakter und strahlenresistenter Tumoren in unmittelbarer Nähe strahlensensitiver Risikoorgane. Die hohe Tumorkonformalität bei der Behandlung erfordert jedoch ein *in vivo* und *in situ* Monitoring der Bestrahlung, da schon kleine Abweichungen im durchstrahlten Gewebe großen Einfluss auf die Reichweite der Ionen und damit auf die Lage des Bragg-Peaks haben können. Solche Änderungen sind beispielsweise anatomische Veränderungen durch Füllung von Kavitäten oder Verkleinerung des Tumors im Laufe der Bestrahlung, Ungenauigkeiten in der Patientenpositionierung sowie inter- und intrafraktionelle Organbewegungen. Dadurch erhöht sich die Gefahr einer

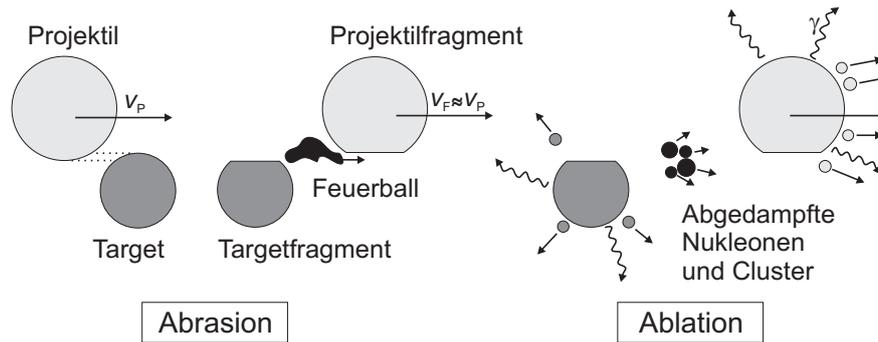


Abbildung 2.4: Schematische Darstellung des Abrasions-Ablations-Modells für periphere Kollisionen hochenergetischer Ionen, nach Gunzert-Marx (2004).

übermäßig starken Schädigung des gesunden Gewebes bei gleichzeitiger Unterdosierung im Tumor. Dies macht eine Kontrolle der Bestrahlung mit Ionen höchst erstrebenswert. Eine mögliche Methode zur Überwachung der Bestrahlung bietet die Positronen-Emissions-Tomographie (PET).

Beim Durchqueren der Materie finden neben den die Abbremsung der Ionen bewirkenden elektronischen auch nukleare Wechselwirkungen statt. Dies sind überwiegend periphere Kollisionen, die zu einer Kernfragmentierung führen und mit dem Abrasions-Ablations-Modell beschrieben werden können (Serber 1947; Hüfner 1985), vgl. Abb. 2.4. Die erste Phase dieses zweistufigen Prozesses ist die wenige 10^{-23} s lange Abrasionsphase. Hier bildet sich zwischen Projektil- und Targetkern ein Überlappungsbereich, in dem durch Nukleon-Nukleon-Stöße ein Impuls- und Energieübertrag stattfindet. Die innerhalb dieser Zone befindlichen Nukleonen werden “Teilnehmer” (participants) genannt. Aufgrund der hohen eingebrachten Anregungsenergie wird der gesamte Überlappungsbereich als “Feuerball” bezeichnet. Die unbeteiligten Nukleonen außerhalb dieses Feuerballs sind die “Zuschauer” (spectators). Die Nukleonen der Überlappungszone werden abgeschert und der Feuerball bewegt sich mit mittlerer kinetischer Energie weiter. Es verbleiben zwei Restkerne, von denen der Projektilrestkern mit nahezu der ursprünglichen Projektilgeschwindigkeit weiterfliegt. Der Targetrestkern dagegen verbleibt in Ruhe. Während der darauf folgenden relativ langen Abrasionsphase von 10^{-21} s bis 10^{-16} s verteilt sich die Anregungsenergie der Restkerne und des Feuerballs statistisch auf alle Nukleonen. Durch Abdampfen einzelner Nukleonen und kleinerer Cluster sowie durch Emission von γ -Quanten erfolgt ein Abbau der Anregungsenergie.

Aus diesen Kernfragmentierungsreaktionen resultieren für die Ionenstrahltherapie wichtige Effekte (Schardt *et al.* 2010):

- Mit zunehmender Tiefe im Target steigt der Anteil an Fragmenten mit kleinerer Kernladungszahl bei gleichzeitigem Verlust an Primärteilchen.

- Sekundäre Projektilfragmente bewegen sich mit nahezu der gleichen Geschwindigkeit wie die Projektile und bewirken eine Verbreiterung des Bragg-Peaks sowie Dosisdeposition hinter diesem.
- Die Winkelverteilung der Fragmente, bestimmt durch die Reaktionskinematik, ist vorwärts gerichtet, jedoch breiter als die durch Coulombstreuung bewirkte Aufweitung des Primärteilchenstrahls.

Bei den ablaufenden Fragmentierungsreaktionen entstehen unter anderem Positronenemitter, deren Zerfall für die Bestrahlungsüberwachung ausgenutzt werden kann. Dafür wird eine Positronen-Emissions-Tomographie während oder direkt im Anschluss an die Bestrahlung durchgeführt. Die physikalischen Grundlagen sowie die klinische Implementierung werden im nächsten Kapitel erläutert.

2.2 Verifikation der Ionenstrahltherapie mittels Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist ein für das Bestrahlungsmonitoring bei der Tumorthherapie mit Protonen und Kohlenstoffionen geeignetes und klinisch erprobtes Verfahren (Fiedler *et al.* 2012). Erstmals für den Einsatz bei der Ionenstrahltherapie vorgeschlagen wurde es an der früheren Schwerionentherapie-Einheit des Lawrence Berkeley National Laboratory (LBL), USA (Llacer *et al.* 1979, 1984; Llacer 1988). Dort wurden Experimente mit radioaktivem ^{19}Ne an Phantomen und Tieren sowie einige wenige Messungen an Patienten durchgeführt. Weitere Experimente und Untersuchungen für den Einsatz von PET zur Verifikation der Ionenbestrahlung erfolgten u. a. durch Bennett *et al.* (1978), Vynckier *et al.* (1993), Paans und Schippers (1993), Oelfke *et al.* (1996) und Litzenberg *et al.* (1999). Gegenwärtig laufen experimentelle Arbeiten in Hinblick auf die klinische Integration von PET beispielsweise am Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC), Japan (Kanazawa *et al.* 2002; Iseki *et al.* 2003, 2004; Inaniwa *et al.* 2008) und an der Bestrahlungsanlage CATANA, Catania, Italien (Attanasi *et al.* 2008a; Vecchio *et al.* 2009; Attanasi *et al.* 2010). Weltweit ist eine stetige Zunahme der klinischen PET-Installationen zu verzeichnen. Erst kürzlich wurde am Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT), Heidelberg, Deutschland, die PET-Methode zur Bestrahlungsverifikation eingeführt (Bauer *et al.* 2011). Darüber hinaus ist PET im klinischen Einsatz am Hyogo Ion Beam Medical Center (HIBMC), Hyogo, Japan (Hishikawa *et al.* 2002; Abe 2007), am National Cancer Center, Kashiwa, Japan (Nishio *et al.* 2006, 2008, 2010), sowie am Massachusetts General Hospital (MGH), Boston, USA (Parodi *et al.* 2007; Knopf *et al.* 2009). Auch am University of Florida Proton Therapy Institute, Jacksonville, USA (Hsi *et al.* 2009) wird PET zum Monitoring bei der Strahlentherapie

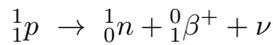
mit Ionen angewendet. Erstmals in den klinischen Betrieb integriert wurde die Methode am GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt, Deutschland. Dort wurde PET von 1997 bis 2008 bei der Tumorthherapie von etwa 440 Patienten mit Kohlenstoffionen zum Bestrahlungsmonitoring eingesetzt (Enghardt *et al.* 2004a).

Die Implementierung von PET zur Verifikation der Bestrahlung kann auf unterschiedliche Weise erfolgen. Man unterscheidet in-beam PET, welches wie an der GSI parallel zur Bestrahlung durchgeführt wird, und off-beam PET. Letzteres wird im Anschluss an die Bestrahlung durchgeführt. Dabei befindet sich der PET-Scanner entweder im Bestrahlungsraum (in-room PET) oder in einem anderen Raum in gewisser Entfernung vom Therapieplatz (off-line PET). Eine Übersicht über die Anforderungen, Vor- und Nachteile der genannten PET-Methoden bieten Shakirin *et al.* (2011).

2.2.1 Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) beruht auf der Detektion von Annihilationsphotonen, die eine Folge der Kernumwandlung von Positronenemittern sind. Die dafür notwendigen Positronenemitter können auf verschiedene Weisen erhalten werden. Für den Einsatz in der medizinischen Diagnostik werden radioaktiv markierte organische Substanzen injiziert, die sich aufgrund metabolischer Prozesse im Tumor anreichern. Diese Methode liefert neben der Diagnose von Tumorerkrankungen auch die Möglichkeit einer Erfolgskontrolle der Therapie und unterstützt das Erkennen von Spätfolgen wie z. B. Rezidiven. Des Weiteren ermöglicht PET auch eine direkte, zeitnahe Kontrolle der Strahlentherapie *in vivo* und *in situ*. Hierfür gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten. Einerseits können radioaktive Strahlen Positronen emittierender Nuklide eingesetzt werden, wie zum Beispiel ^{11}C oder ^{10}C , wobei dieser Strahl entweder komplett für die Therapie oder als Untersuchungsstrahl mit niedriger Dosis vor der eigentlichen, mit einem Strahl stabiler Ionen durchgeführten Therapie verwendet wird. Die Pionierarbeit für den Einsatz eines Positronen emittierenden Untersuchungsstrahls wurde am LBL, USA geleistet (Llacer 1988). Die Verwendung radioaktiver Strahlen wurde in beiden Varianten, sowohl als Therapie- als auch als Untersuchungsstrahl, am HIMAC, Chiba, Japan, untersucht (Urakabe *et al.* 2001; Kanazawa *et al.* 2002; Iseki *et al.* 2003). Die andere Möglichkeit ist die Nutzung der Positronenemitter, die durch Kernfragmentierung während der Therapie mit einem stabilen Ionenstrahl gebildet werden. Wie im vorhergehenden Kapitel bereits beschrieben, entstehen durch die Bestrahlung mit Ionen aufgrund peripherer Kollisionen mit den Targetatomen unter anderem Positronen emittierende Kernfragmente. Im Folgenden wird nur auf diesen letzten Ansatz der Nutzung von PET bei der Ionenstrahltherapie eingegangen.

Positronen emittierende Nuklide haben einen protonenreichen Kern und erreichen einen energetisch günstigeren Zustand und damit größere Stabilität durch Umwandlung eines Protons p in ein Neutron n . Bei diesem “ β^+ -Umwandlung” genannten Prozess entstehen neben dem Neutron ein Positron (β^+ -Teilchen) und ein Neutrino ν .



Die bei der Umwandlung frei werdende Energie wird auf die Zerfallsprodukte statistisch verteilt. Das Energiespektrum der Positronen ist kontinuierlich. Die maximale Energie der Positronen wird β -Endpunktsenergie genannt. Während das Neutrino nahezu wechselwirkungsfrei das Target verlässt, verliert das Positron seine kinetische Energie durch Coulomb-Wechselwirkungen mit den Atomen des Targets. Die wichtigsten Formen der Wechselwirkung zwischen dem Positron und dem umliegenden Gewebe sind (Valk *et al.* 2003, S. 49):

- **Inelastische Stöße an der Atomhülle** Durch Coulomb-Wechselwirkung zwischen dem Positron und den Hüllenelektronen, sogenannte weiche Stöße, wird Energie übertragen. Dies führt zu einer Anregung des Atoms mit nachfolgender Relaxation durch Photonen-Emission oder zu einer Ionisation verbunden mit der Entstehung von Sekundärelektronen.
- **Inelastische Streuung am Atomkern** Das Positron erfährt eine Beschleunigung (Ablenkung) im Coulombfeld des Atomkerns und emittiert dadurch Bremsstrahlung.
- **Elastische Streuung an der Atomhülle** Das Positron wird von seiner Bahn abgelenkt. Es erfolgt jedoch nahezu kein Energieübertrag.
- **Elastische Streuung am Atomkern** Das Positron wird ohne Energieverlust im Coulombfeld des Kerns gestreut.

Durch die genannten Prozesse gibt das Positron seine kinetische Energie an das Target ab und erfährt eine ständige Ablenkung aus seiner ursprünglichen Bahn. Hat das Positron annähernd seine Ruheenergie erreicht, annihiliert es mit einem Elektron, wobei in der Regel zwei Annihilationsphotonen entstehen. Diese werden unter einem Winkel von etwa 180° mit einer Energie von je 511 keV emittiert. Erfolgt die Annihilation im Flug, d. h. das Positron besitzt noch kinetische Energie, treten Abweichungen in der Energie und im Emissionswinkel der Photonen auf.

Die Annihilationsphotonen wechselwirken mit dem Targetmaterial überwiegend durch inkohärente Streuung, wobei sie einen Teil ihrer Energie an die Elektronen der Targetatome abgeben und eine Änderung der Bewegungsrichtung erfahren. Für Targetmaterialien mit großer Kernladungszahl werden neben der inkohärenten Streuung weitere Wechselwirkungsprozesse wichtig, insbesondere der Photoeffekt. Diese spielen jedoch in den in dieser Arbeit

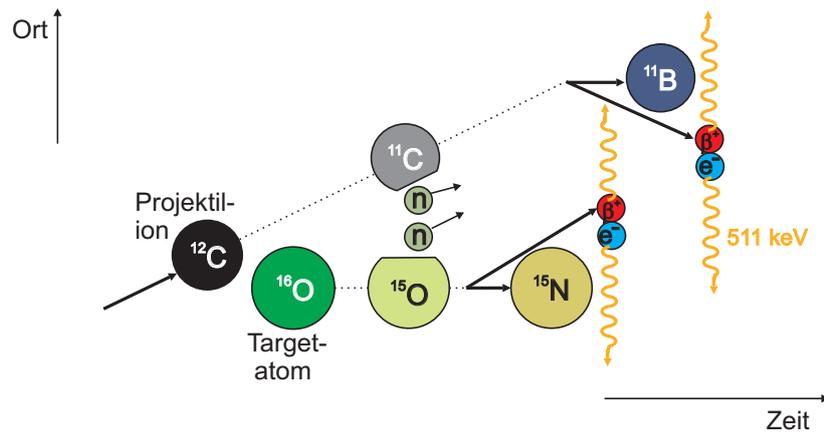


Abbildung 2.5: Prinzip der Entstehung der Annihilationsphotonen für die Positronen-Emissions-Tomographie bei Bestrahlung mit Ionen am Beispiel eines ^{12}C -Projektils, das mit einem ^{16}O -Atom des Gewebes kollidiert. In horizontaler Richtung ist der zeitliche Verlauf angedeutet und die vertikale Richtung skizziert die räumliche Situation. Während das entstehende ^{11}C -Projektilfragment weiterfliegt, verbleibt das Targetfragment ^{15}O in Ruhe. Beide Fragmente unterliegen entsprechend ihrer Lebensdauer einer β^+ -Umwandlung unter Bildung je eines Positrons (β^+). Dieses annihiliert mit einem Elektron (e^-) des Gewebes, wobei zwei Annihilationsphotonen einer Energie von 511 keV unter einem Winkel von 180° emittiert werden.

betrachteten Materialien und in menschlichem Gewebe nur eine untergeordnete Rolle und sollen hier nicht weiter ausgeführt werden.

Eine Detektion der Annihilationsphotonen mit sich gegenüberliegenden Strahlungsdetektoren und eine anschließende drei-dimensionale Rekonstruktion der gemessenen Koinzidenzen ermöglicht die Bestimmung der räumlichen Verteilung der Annihilationsereignisse, die näherungsweise der Positronenemitterverteilung entspricht. Abbildung 2.5 stellt das Prinzip von PET bei der Anwendung in der Strahlentherapie schematisch dar. Am Beispiel eines ^{12}C -Projektilions, das mit einem ^{16}O -Atom des Gewebes peripher kollidiert, werden die für PET relevanten Prozesse gezeigt. Durch den Zusammenstoß beider Kerne entstehen sogenannte Targetfragmente, hier ^{15}O , und Projektilfragmente, hier ^{11}C . Es ist in der Abbildung angedeutet, dass die entstehenden Targetfragmente aufgrund des geringen Energieübertrages in Ruhe verbleiben, während die Projektilfragmente weiterfliegen. Entsprechend ihrer jeweiligen Halbwertszeit zerfallen die entstandenen Positronen emittierenden Nuklide, gefolgt von der Anniihilation der Positronen mit Elektronen und der Emission von Annihilationsphotonen, die detektiert werden können.

Zwei detektierte Photonen werden als gültige oder prompte Koinzidenz gewertet, wenn sie folgende drei Kriterien erfüllen (Valk *et al.* 2003, S. 69):

- Die beiden Photonen treffen innerhalb eines vordefinierten Zeitfensters, dem Koinzidenzzeitfenster, auf zwei Detektoren.

- Die Verbindungslinie zwischen den beiden getroffenen Detektoren (Line of Response, LOR) liegt in einem gültigen Akzeptanzwinkel des Tomographen. Bei einem Doppelkopf-PET-Scanner müssen die beiden getroffenen Detektoren auf verschiedenen Detektorköpfen liegen.
- Die von den Photonen deponierte Energie liegt im gültigen Energiefenster.

Doch nicht alle als gültig gewerteten Koinzidenzen stammen tatsächlich von ein und demselben Annihilationsereignis. Man unterscheidet (Valk *et al.* 2003, S. 69f):

- **Echte Koinzidenzen** Die beiden detektierten Photonen stammen von derselben Annihilation, wechselwirkten nicht bzw. in vernachlässigbarer Weise mit dem umgebenden Material und erreichen zwei gegenüberliegende Detektoren innerhalb des Koinzidenzzeitfensters.
- **Zufällige Koinzidenzen** Innerhalb des Koinzidenzzeitfensters werden zwei Photonen von sich gegenüberliegenden Detektoren registriert, die jedoch ursprünglich von verschiedenen, jedoch nahezu gleichzeitig stattfindenden Annihilationsereignissen stammen.
- **Gestreute Koinzidenzen** Die zwei detektierten Photonen stammen zwar von derselben Annihilation, wurden jedoch im Target gestreut, so dass die von ihnen gebildete LOR nicht mehr mit dem Ort der Annihilation korreliert ist.
- **Mehrfache Koinzidenzen** Innerhalb des Koinzidenzzeitfensters werden drei oder mehr Photonen detektiert, die von verschiedenen Annihilationen stammen. Diese Koinzidenzen werden verworfen.

2.2.2 Bestrahlungsmonitoring mit PET

Bei der Bestrahlung mit Ionen entstehen aufgrund peripherer Kollisionen zwischen den Ionen des Strahles und den Atomkernen des Gewebes Positronen emittierende Nuklide. Aufgrund der stöchiometrischen Zusammensetzung menschlichen Gewebes, überwiegend Kohlenstoff, Sauerstoff und Wasserstoff (ICRU 1992), sind die am häufigsten gebildeten und für das Bestrahlungsmonitoring relevanten Positronen emittierenden Targetfragmente ^{11}C mit einer Halbwertszeit von $T_{1/2} = 20.33 \text{ min}$, ^{15}O mit $T_{1/2} = 122.24 \text{ s}$, ^{10}C mit $T_{1/2} = 19.26 \text{ s}$ sowie ^{13}N mit $T_{1/2} = 9.97 \text{ min}$. Ist die Kernladungszahl Z der Projektile größer als fünf, treten neben den β^+ -aktiven Targetfragmenten auch Positronen emittierende Projekttilfragmente auf (Tobias *et al.* 1971; Enghardt *et al.* 1992; Pawelke *et al.* 1997; Sommerer *et al.* 2009). Wie bereits im vorangehenden Abschnitt erwähnt und in Abb. 2.5 angedeutet, verbleiben die

entstehenden Targetfragmente aufgrund des sehr geringen Impulsübertrages in Ruhe. Sie bilden ein Aktivitätsplateau, das sich über nahezu den gesamten bestrahlten Bereich erstreckt. Erst kurz vor dem Ende der Projektilreichweite ist die kinetische Energie der einfliegenden Ionen geringer als die Reaktionsschwelle, so dass keine Targetfragmente mehr gebildet werden können. Die elementare Verteilung der Targetfragmente wird im Wesentlichen durch die stöchiometrische Zusammensetzung des Targets bestimmt. Werden Positronen emittierende Projektilfragmente gebildet, fliegen sie infolge des geringen Energieübertrages mit nahezu der gleichen Geschwindigkeit wie die Primärteilchen weiter und bilden ein ausgeprägtes Aktivitätsmaximum am Ende ihrer Reichweite. Da die Reichweite der Projektilfragmente mit A/Z^2 skaliert, Gl. (2.4), wird die Lage des Aktivitätsmaximums von der Art der Projektile, der Art der Projektilfragmente und der Zeit der Aktivitätsmessung bestimmt (Enghardt 2005). Bei Messungen während der Bestrahlung (in-beam PET) bzw. in direktem Anschluss (in-room PET) dominieren Positronenemitter mit kurzer Halbwertszeit (z. B. ^{10}C) das Aktivitätsmaximum und bestimmen dessen Lage, während bei sehr viel später beginnenden Messungen (off-line PET) diese kurzlebigen Positronenemitter bereits zerfallen sind und das Maximum zu den Reichweiten der langlebigeren β^+ -Emitter verschoben wird (z. B. ^{11}C). Abbildung 2.6 zeigt die typische Verteilung der gemessenen β^+ -Aktivität bei Ionenbestrahlung am Beispiel von auf Polymethylmethacrylat (PMMA) eingestrahlt Kohlenstoffionen. Wie auch bei anderen Projektilen mit $Z \geq 6$ ist auf das durch Targetfragmente hervorgerufene Plateau ein ausgeprägtes Aktivitätsmaximum aufgesetzt, welches durch die β^+ -Umwandlung der Projektilfragmente gebildet wird. Für Projektilionen mit Kernladungszahlen $Z < 6$ ist dieses Maximum nicht vorhanden und die Aktivitätsverteilung wird nur durch die Targetfragmente bestimmt.

Neben der Aktivitätsverteilung der Positronenemitter zeigt Abb. 2.6 auch die Dosisverteilung im Target. Die beiden Verteilungen sind zwar räumlich korreliert, können jedoch aufgrund unterschiedlicher physikalischer Prozesse nicht direkt miteinander verglichen werden. Die Dosisverteilung wird durch Wechselwirkungen der eingestrahlt Ionen sowie entstehender Fragmente und Sekundärteilchen mit den Elektronen des Targets hervorgerufen. Im Gegensatz dazu beruht die β^+ -Aktivitätsverteilung auf nuklearen Wechselwirkungen zwischen einfliegenden Projektilen und den Atomkernen des Targets. Durch Simulation der erwarteten Aktivitätsverteilung und Vergleich mit der tatsächlichen Messung ist es dennoch möglich, mit PET Aussagen über die Teilchenreichweite sowie die Lage und distale Kante des bestrahlten Feldes zu treffen. Dadurch können Ungenauigkeiten in der Patientenpositionierung sowie anatomische Veränderungen im durchstrahlten Volumen detektiert werden (Enghardt *et al.* 2004a). Diese Methode ist jedoch nicht quantitativ, so dass eine direkte Messung der applizierten Dosis nicht möglich ist. Ursache hierfür ist im Wesentlichen das Auswaschen der Positronenemitter aufgrund biologischer Prozesse im lebenden Organismus, was zum Ver-

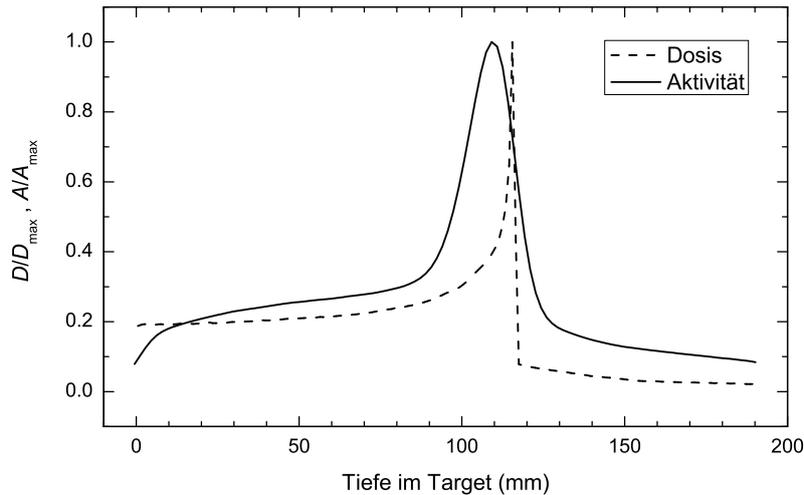


Abbildung 2.6: Tiefendosiskurve (gestrichelte Linie) und β^+ -Aktivitätsverteilung (durchgezogene Linie) in einem PMMA-Target nach Bestrahlung mit 260 AMeV Kohlenstoffionen. Beide Kurven sind auf ihr jeweiliges Maximum normiert.

schmieren und zu einer lokalen Reduktion der Aktivität führt (Tomitani *et al.* 2003; Mizuno *et al.* 2003; Fiedler *et al.* 2008).

Ein Ansatz zur Abschätzung lokaler Dosisabweichungen vom Bestrahlungsplan mit Hilfe von PET wird von Enghardt *et al.* (2004b) beschrieben. Dieser Ansatz beruht auf einer Neuberechnung der Positronenemitterverteilung nach iterativer Modifikation des Patienten-Computertomogramms (CT) nach Feststellung von Abweichungen zwischen gemessener und ursprünglich simulierter Aktivitätsverteilung. Einen anderen Ansatz wählen Remmele *et al.* (2011). Mit Hilfe einer Filterfunktion berechnen sie die applizierte Dosis aus der PET-Messung. Diese Methode eignet sich jedoch nicht für Patienten aufgrund des oben beschriebenen metabolischen Auswaschens der Positronenemitter. Zudem ist für dieses Verfahren insbesondere beim Einsatz im Rahmen von off-beam PET die Signalstärke und daraus resultierend die Qualität der PET-Bilder unzureichend. Damit liegt das Hauptaugenmerk beim PET-Monitoring auf der Verifikation der Teilchenreichweite sowie der Lage des Bestrahlungsfeldes.

2.2.3 In-beam PET an der GSI Darmstadt

Am GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt wurden im Zeitraum von 1997 bis 2008 440 Patienten mit einem Kohlenstoffionen-Strahl therapeutisch behandelt. Die häufigste Indikation waren Tumoren des Kopf- und Halsbereichs. In der Regel wurden zwei sich gegenüberliegende Bestrahlungsfelder mit jeweils 0.5 Gy in 20 Fraktionen bestrahlt (Schulz-Ertner *et al.* 2007a,b). Mit dem am Therapieplatz integrierten PET-Scanner BASTEI



Abbildung 2.7: In-beam Positronenkamera BASTEI am medizinischen Bestrahlungsplatz der GSI. Mittig im Bild ist das Strahlaustrittsfenster zu sehen. Rechts befindet sich der Patiententisch mit angebrachter Maske zur Fixierung der Patienten. Ober- und unterhalb dieser Maskenhalterung befinden sich die beiden Detektorköpfe des PET-Scanners.

erfolgte bei nahezu allen Fraktionen ein Monitoring der Bestrahlung. Dies ermöglichte die Verifikation der Teilchenreichweite, der Lage des bestrahlten Volumens, sowie der Detektion von Dichteveränderungen im Zielvolumen. Bei Abweichungen gegenüber dem geplanten Verlauf der Bestrahlung konnte eine Abschätzung der lokalen Dosisabweichung erfolgen und ein ärztliches Eingreifen im Hinblick auf die kommenden Fraktionen veranlasst werden.

Der PET-Scanner BASTEI (**B**eta⁺ **A**ktivitätsme**S**sungen bei der **T**herapie mit hoch**E**nergetischen **I**onen) besteht aus zwei Detektorköpfen ($42 \times 21 \text{ cm}^2$), die aus Komponenten des ECAT EXACT PET Scanners (CTI PET Systems Inc., Knoxville, TN) aufgebaut sind (Pawelke *et al.* 1997; Enghardt *et al.* 1999, 2004a). Jeder dieser Köpfe ist zusammengesetzt aus 8×4 Bismutgermanat-Blöcken (BGO) einer Größe von $54 \times 54 \times 20 \text{ mm}^3$, die in jeweils 8×8 Kristalle unterteilt sind. Damit ergeben sich 2048^2 mögliche Verbindungslinien zwischen den einzelnen Kristallen der beiden Detektorköpfe, die sogenannten Lines of Response (LOR). Wie in Abb. 2.7 gezeigt, sind die beiden Detektorköpfe oberhalb und unterhalb des Patiententisches angebracht. Im Gegensatz zu einem vollen Detektorring wird so eine Kollision mit dem Therapiestahl vermieden und die notwendige Bewegungsfreiheit in der Patientenpositionierung gewährleistet.

Die Datenerfassung erfolgt im sogenannten Listenmodus, d. h. die registrierten Koinzidenzen werden in der Reihenfolge ihres Auftretens gespeichert. Im Abstand von 10 ms wird eine Zeitmarke in den Datenstrom gesetzt, die eine zeitaufgelöste Analyse der Messung ermöglicht.

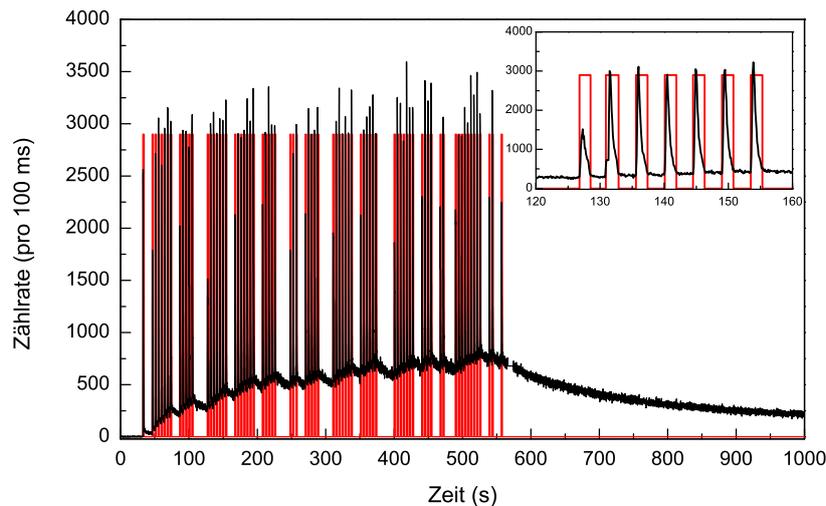


Abbildung 2.8: Zeitlicher Verlauf einer β^+ -Aktivitätsmessung am Beispiel der Bestrahlung eines Targets mit Kohlenstoffionen. Neben der gemessenen Zählrate (schwarz) ist der Strahlstatus (rot) eingetragen. Dabei kennzeichnen hohe Werte die Strahlextraktion und niedrige Werte die Strahlpausen. Eingefügt ist ein vergrößerter Ausschnitt aus den Daten. Deutlich ist hier die erhöhte Zählrate bedingt durch zufällige Koinzidenzen aufgrund prompter γ -Strahlung während der Strahlpulse zu erkennen.

Zusätzlich zu den die Koinzidenz registrierenden Detektor kristallen werden Informationen über den Strahlstatus (Strahlextraktion an oder aus) und die Art der Koinzidenz (prompte, verzögerte oder Mehrfachkoinzidenzen) gespeichert. Weiterhin werden Strahlenergie und -durchmesser sowie die Intensität jedes Strahlpulses (Spills) gespeichert. Abbildung 2.8 zeigt den zeitlichen Verlauf einer Bestrahlung am Schwerionensynchrotron (SIS) der GSI und die gleichzeitig durchgeführte β^+ -Aktivitätsmessung mit in-beam PET. Die Daten entstammen einer experimentellen Bestrahlung eines Wassertargets, die sich von einer typischen Patientenbestrahlung nur in der Dauer der Abklingmessung am Ende der Bestrahlung sowie der Strahlintensität, der Dosis und der damit verbundenen höheren Zählrate unterscheidet. Für die Rekonstruktion der gemessenen Aktivitätsverteilung und die Auswertung der Bestrahlung werden bei Patientenbestrahlungen die während der Strahlpausen registrierten Koinzidenzen und die Abklingmessung einer 40 s langen Nachmesszeit verwendet. Da während der Strahlextraktion eine hohe Anzahl zufälliger Koinzidenzen aufgrund prompter γ -Strahlung auftritt, wie im vergrößerten Ausschnitt in Abb. 2.8 erkennbar, werden diese nicht in der Rekonstruktion berücksichtigt (Parodi *et al.* 2005a). Die Rekonstruktion der gemessenen Aktivitätsverteilung erfolgt mit Hilfe eines iterativen drei-dimensionalen Maximum Likelihood Expectation Maximization-Algorithmus (MLEM) (Lauckner *et al.* 1998; Lauckner 1999) unter Einbeziehung einer Schwächungs- und Streukorrektur (Pönisch *et al.* 2003).

Da ein direkter Vergleich der gemessenen Aktivitätsverteilung mit der verschriebenen Dosisverteilung nicht möglich ist, erfolgt eine Simulation der erwarteten Aktivitätsverteilung

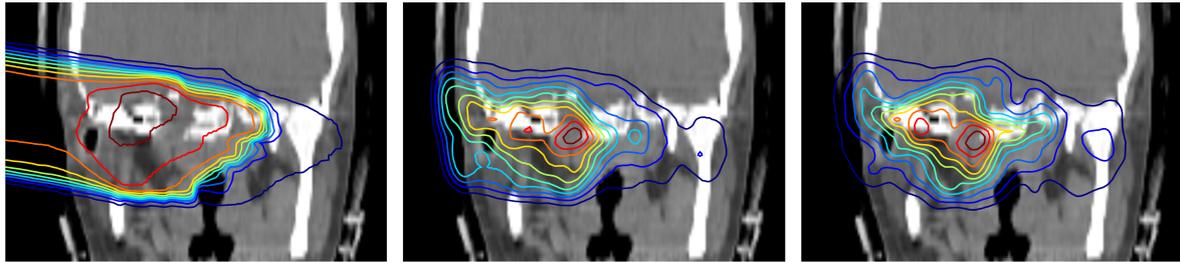


Abbildung 2.9: Beispiel für die PET-Anwendung bei Patientenbestrahlung an der GSI für ein Bestrahlungsfeld und eine Fraktion. Von links nach rechts: Geplante Dosisverteilung, simulierte β^+ -Aktivitätsverteilung und mit dem PET-Scanner BASTEI gemessene Aktivitätsverteilung. Dosis und Aktivität sind dem Patienten-CT überlagert und als Konturlinien dargestellt (Regenbogenfarbtabelle, in 10%-Schritten von 5% (blau) bis 95% (rot)). Der ^{12}C -Strahl kommt im Bild von links.

für jede Bestrahlungsfraktion. Auf der Grundlage des Bestrahlungsplanes und des Patienten-CTs wird unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs der Bestrahlung eine Monte-Carlo-Simulation durchgeführt, die alle Prozesse von der Erzeugung der Positronenemitter über deren Zerfall, den Transport der Positronen im Gewebe bis zur Emission, Schwächung und Detektion der Annihilationsphotonen einschließt (Pönisch *et al.* 2004). Die Modellierung der Positronenemittererzeugung beruht dabei auf dem von B. G. Hasch entwickelten Programm POSGEN (Hasch 1996), welchem zur Beschreibung der nuklearen Prozesse das Wirkungsquerschnittsmodell von Sihver *et al.* zugrunde liegt (Sihver *et al.* 1996; Sihver und Mancusi 2009). Die aus der Simulation der Patientenbestrahlung resultierende Aktivitätsverteilung wird mit demselben Algorithmus rekonstruiert, so dass ein direkter Vergleich zwischen Simulation und tatsächlicher Messung möglich ist. Bei Abweichungen entscheidet der Arzt über mögliche Interventionen und Maßnahmen. Eine typische Dosisverteilung für ein Bestrahlungsfeld sowie die dazugehörige β^+ -Aktivitätsmessung und deren Simulation zeigt Abb. 2.9. Die jeweilige Verteilung ist dem Patienten-CT überlagert, um Rückschlüsse auf anatomische Gegebenheiten zu ermöglichen.

3 Anwendbarkeit von in-beam PET für therapeutische Bestrahlungen mit ${}^7\text{Li}$

Für die Kontrolle von Tumorbestrahlungen mit Kohlenstoffionen am GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt, hat sich die in-beam PET-Methode bewährt und ihr klinischer Nutzen konnte gezeigt werden (Enghardt *et al.* 2004a). Auch bei der Bestrahlung mit Protonen dient PET als erfolgreiches Werkzeug zur Qualitätskontrolle, vgl. Kapitel 2.2. Vom radiobiologischen Gesichtspunkt aus erscheint es sinnvoll, nicht nur mit Kohlenstoffionen und Protonen, sondern auch mit anderen Ionen mit Kernladungszahlen bis 8 (Sauerstoff), zu bestrahlen. Aufgrund ihrer physikalischen und radiobiologischen Eigenschaften könnten diese Ionen eine noch genauere Anpassung an den Tumor und die jeweilige Bestrahlungssituation ermöglichen. Im Hinblick auf die zunehmende Bedeutung der PET-Methode zur Bestrahlungsverifikation bei Ionenstrahltherapie und dem zu verzeichnenden weltweiten Anstieg der klinischen PET-Installationen (vgl. Kapitel 2.2) ist auch für eine Bestrahlung mit solch leichten Ionen die Anwendung von in-beam PET zur Verifikation der Teilchenreichweite und Bestrahlungsfeldposition erstrebenswert. Für Bestrahlungen mit ${}^1\text{H}$ (Protonen) (Parodi *et al.* 2002, 2005b), ${}^3\text{He}$ (Fiedler *et al.* 2006) und ${}^{16}\text{O}$ (Sommerer *et al.* 2009) konnte die Anwendbarkeit von in-beam PET anhand von Experimenten bereits gezeigt werden. In diesem Kapitel werden die physikalischen und radiobiologischen Vorteile von Lithiumionen zusammengefasst und die Durchführung sowie die Ergebnisse der Anwendung von in-beam PET bei Bestrahlungen mit ${}^7\text{Li}$ dargestellt. Es wird gezeigt, dass in-beam PET zur Qualitätskontrolle auch für Bestrahlungen mit ${}^7\text{Li}$ eingesetzt werden kann. Ein Teil der hier zusammengefassten Experimente und Ergebnisse ist bereits publiziert (Priegnitz *et al.* 2008b).

3.1 Physikalische und radiobiologische Eigenschaften von ${}^7\text{Li}$

Aufgrund der verringerten longitudinalen und lateralen Streuung mit zunehmender Massenzahl A können mit Ionen schwerer als Protonen steilere Dosisgradienten sowohl distal als auch lateral erreicht werden. In der Regel steht dem jedoch mit steigender Anzahl der Nukleonen die zunehmende Fragmentierung des Projektilstrahls beim Durchqueren der Materie gegenüber. Abbildung 3.1 zeigt die laterale Strahlaufweitung von Protonen ($E = 184.0\text{ MeV}$), ${}^7\text{Li}$ ($E = 214.0\text{ AMeV}$) und ${}^{12}\text{C}$ ($E = 356.5\text{ AMeV}$) in Wasser. Diese Berechnungen wurden

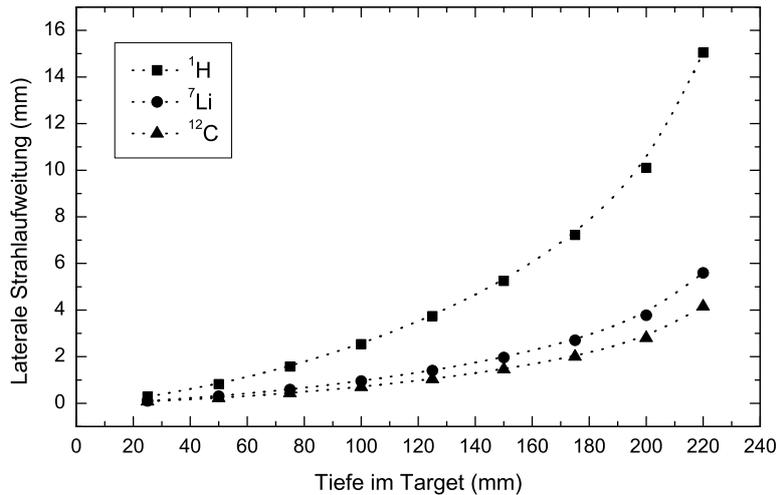


Abbildung 3.1: Laterale Strahlaufweitung von Protonen ($E = 184\text{ MeV}$), ${}^7\text{Li}$ ($E = 214\text{ AMeV}$) und ${}^{12}\text{C}$ ($E = 356.5\text{ AMeV}$) in Wasser. Die Reichweite der Ionen beträgt 225 mm . Die Berechnungen wurden mit ATIMA (Geissel *et al.* 2002) durchgeführt. Die gepunkteten Linien dienen der besseren Visualisierung.

mit der an der GSI entwickelten Software ATIMA (Geissel *et al.* 2002) durchgeführt. Dieses Programm ermöglicht die Berechnung verschiedener physikalischer Größen, die den Abbremsungsprozess von Protonen und Ionen in Materie charakterisieren (Weick 2011). Die Energie der drei verschiedenen Strahlarten wurde so gewählt, dass die Reichweite der Primärteilchen 22.5 cm beträgt. Über diese Eindringtiefe resultiert eine Reichweitestreuung von 2.4 mm für Protonen, 0.9 mm für ${}^7\text{Li}$ und 0.7 mm für ${}^{12}\text{C}$.

Ionen weisen eine erhöhte Ionisationsdichte am Ende ihrer Reichweite auf. Dies hat einen hohen LET und RBW im Bereich des Bragg-Peaks zur Folge. Im Plateau-Bereich dagegen findet sich bei leichten Ionen ein niedriger LET. Berechnungen von Kempe *et al.* (2007) zufolge beinhaltet die Dosisverteilung bei einer ${}^{12}\text{C}$ -Bestrahlung jedoch bereits im distalen Plateau-Bereich Hoch-LET-Anteile. Da dieser Plateau-Bereich bei Patientenbestrahlungen in der Regel im gesunden Gewebe liegt, können hier schon unerwünschte Schädigungen erfolgen. Gleichmaßen zeigen sich bei Kohlenstoffbestrahlungen auch im Fragmentschwanz, also im Bereich hinter dem Bragg-Peak, Hoch-LET-Dosisanteile, die bis zu 25% der dort deponierten Gesamtdosis ausmachen. Jedoch sei noch einmal betont, dass die Gesamtdosis im Plateau- sowie Fragmentschwanzbereich vergleichsweise niedrig ist. Die beschriebenen Hoch-LET-Effekte steigen für Ionen schwerer als Kohlenstoff weiter an, so dass schon im Eingangskanal der LET hoch ist und außerdem ein Hoch-LET-Fragmentschwanz hinter dem Bragg-Peak vorliegt. Im Gegensatz dazu verliert sich bei Protonen der Hoch-LET-Effekt im Bragg-Peak-Bereich durch die verhältnismäßig große Reichweitenstreuung. Der Hoch-LET-Bereich im Bragg-Peak eines einzelnen Protons ist gegenüber der Reichweitestreuung des Protonenstrahls sehr schmal,

woraus eine Verdünnung der RBW resultiert, die letztendlich vergleichbar ist mit der RBW von Photonen.

Für ${}^7\text{Li}$ -Ionen werden Vorteile hinsichtlich der Verteilung von Hoch- und Niedrig-LET-Bereichen gegenüber ${}^{12}\text{C}$ -Ionen beschrieben, die darauf hinweisen, dass ${}^7\text{Li}$ im klinischen Interesse steigen könnte. Die Hoch-LET-Region ist hier nur auf den Bragg-Peak beschränkt, wohingegen im Plateau und im Fragmentschwanz eine geringe Energiedeposition und folglich ein niedriger LET auftritt. Die Anzahl der Hoch-LET-Sekundärteilchen ist vernachlässigbar gering (Kempe *et al.* 2007). Damit wäre eine effektive Therapie hypoxischer und strahlensensitiver Tumoren mit hoher RBW denkbar, bei der gleichzeitig der LET im Normalgewebe niedrig gehalten wird.

Schuff *et al.* (2002) haben den Zusammenhang zwischen hohem LET und erhöhter RBW für Lithiumbestrahlungen gezeigt. Es wurden zwei verschiedene Tumorzelllinien mit niederenergetischen Protonen (niedriger LET) und Lithiumionen (hoher LET) bestrahlt. Dabei wurde für Protonen eine RBW um 1 und für Lithiumionen eine RBW von etwa 4 festgestellt. Als Referenz diente γ -Strahlung von ${}^{137}\text{Cs}$. Als biologischer Endpunkt wurde eine Überlebensfraktion von 10 % gewählt. In den dort publizierten Überlebenskurven zeigte sich eine verschlechterte Reparaturfähigkeit der Zellen. Diese Aussagen wird abgeleitet aus der Tatsache, dass es in den Überlebenskurven nach Lithiumbestrahlungen keine Schulter gibt, wohingegen sie bei Protonen- und γ -Bestrahlungen deutlich ausgeprägt ist. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Ibanez *et al.* (2009), die ebenfalls Tumorzellen mit niederenergetischen Lithiumionen bestrahlt haben. Auch hier zeigt sich für die Hoch-LET-Strahlung eine verminderte Reparaturfähigkeit der geschädigten Desoxyribonukleinsäure (DNA). Neben dem Wegfall der Schulter in den Zellüberlebenskurven leiten sie dies zusätzlich aus der Bestimmung der DNA-Doppelstrangbruch-Konzentration ab. Die Gruppe um W. K. Weyrather konnte das Verschwinden der Schulter in den Zellüberlebenskurven ebenfalls zeigen (Bathelt *et al.* 2001; Filipenko *et al.* 2003). Sie untersuchten verschiedene Hamsterzelllinien, die mit niederenergetischen Lithiumionen bestrahlt wurden. Als Referenz diente Röntgenstrahlung, bei der die Zellüberlebenskurven die typische Schulter aufwiesen. Des Weiteren wurde die RBW der Lithiumstrahlung ermittelt und ergab Werte ähnlich der RBW von Kohlenstoffionen bei gleicher Zelllinie.

Insgesamt zeigt sich, dass die Frage nach der optimalen Ionensorte für eine Tumorthherapie mit Ionenstrahlen noch nicht endgültig geklärt ist und möglicherweise individuell für jeden Patienten und jede Tumorart verschieden sein kann. Auch eine biologische Optimierung der Bestrahlung hinsichtlich einer Kombination von Hoch- und Niedrig-LET-Ionen ist in der wissenschaftlichen Diskussion (Brahme 2006, 2010). Aufgrund der oben beschriebenen Eigenschaften ist damit zu rechnen, dass Lithiumionen in diesen Überlegungen weiter in den Blickpunkt rücken und klinisches Interesse erlangen.

3.2 Methoden

3.2.1 Bestrahlung der Targets

Am früheren Therapieplatz der Schwerionenbestrahlungsanlage des GSI Helmholtzzentrums für Schwerionenforschung, Darmstadt wurden Bestrahlungen verschiedener Targets mit monoenergetischen ${}^7\text{Li}^{3+}$ -Ionen durchgeführt. Es handelte sich hierbei um jeweils einen einzelnen nadelförmigen Strahl mit therapeutisch relevanter Energie (100–230 AMeV) und einer Energiegenauigkeit von 0.1 %, der in die Mittelebene des Targets appliziert und komplett darin gestoppt wurde. Die bestrahlten Targets bestanden aus Graphit mit einer Dichte von $\rho = 1.8 \text{ g cm}^{-3}$ (Graphit A) bzw. $\rho = 1.64 \text{ g cm}^{-3}$ (Graphit B), Wasser ($\rho = 1.0 \text{ g cm}^{-3}$), PMMA ($\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$) $_n$ mit $\rho = 1.18 \text{ g cm}^{-3}$ und Polyethylen (PE) (C_2H_4) $_n$ mit $\rho = 0.95 \text{ g cm}^{-3}$. Um ein Verschmieren der räumlichen Verteilung der gebildeten Positronenemitter durch thermische Konvektion im Wasser zu vermeiden, wurde zu den Wassertargets jeweils eine definierte geringe Menge Gelatine hinzugefügt, so dass gelartige Targets mit einer Stöchiometrie von $\text{H}_{66.3}\text{O}_{33.1}\text{C}_{0.6}$ entstanden. Der applizierte Strahl war gepulst mit einer durchschnittlichen Pulsdauer von 1–2 s und einer mittleren Pausendauer von etwa 2 s. Der nominale Strahldurchmesser betrug 3–6 mm Halbwertsbreite (FWHM) im Isozentrum des raumfesten Koordinatensystems. Die Strahlintensitäten lagen bei $3 \cdot 10^7$ bis $6 \cdot 10^8$ Ionen s^{-1} mit insgesamt $7 \cdot 10^9$ bis $6 \cdot 10^{10}$ eingestrahlt Ionen (IP) pro Experiment. Detaillierte Angaben zu den Parametern der Bestrahlung sind in Tab. 3.1 zusammengefasst.

Die Reichweite der ${}^7\text{Li}$ -Ionen in den Targets sowie die zugehörige Reichweitestreuung wurde mit der Software ATIMA (Geissel *et al.* 2002) berechnet. Letztere beträgt für die durchgeführten Experimente 0.15–1.0 mm, abhängig vom Targetmaterial und der Energie der eingestrahlt Ionen. Die Targets wurden in dem raumfesten isozentrischen Koordinatensystem mit Hilfe von Positionierungslasern platziert und ausgerichtet, so dass eine aus der Targetpositionierung resultierende Ungenauigkeit von maximal 0.5 mm berücksichtigt wird. Dementsprechend wird eine gesamte Reichweiteunsicherheit von 1.5 mm angenommen.

Um das Potenzial von in-beam PET bei ${}^7\text{Li}$ -Bestrahlungen bewerten zu können, wurden neben den eben beschriebenen Experimenten Bestrahlungen derselben Targets mit monoenergetischen ${}^{12}\text{C}^{6+}$ -Ionen durchgeführt. Die Energien des Kohlenstoffstrahls variierten von 163 AMeV bis 337 AMeV. Die Strahlintensitäten betragen $4.4 \cdot 10^7$ – $9.9 \cdot 10^8$ Ionen s^{-1} mit einer Gesamtteilchenzahl von $1.1 \cdot 10^{10}$ – $1.3 \cdot 10^{11}$ Ionen pro Experiment. Die genauen Bestrahlungsparameter sind in Tab. 3.2 zusammengestellt. Ein Teil der dort aufgeführten Bestrahlungen, mit Fußnoten gekennzeichnet, wurden im Rahmen anderer Dissertationen durchgeführt. Diese Messdaten wurden in der vorliegenden Arbeit noch einmal komplett neu ausgewertet, um eine Vergleichbarkeit mit den anderen Experimenten zu ermöglichen.

Tabelle 3.1: Bestrahlungsparameter der ${}^7\text{Li}$ -Experimente: Kennnummer der Experimente (Exp.-ID), Eingangsenergie E_{in} , Reichweite R der eingestrahlten Primärteilchen, Anzahl der applizierten Spills n , durchschnittliche Spilldauer t_s und Intensität I der einfliegenden Teilchen (IP) pro Sekunde. Der angegebene Fehler für die Spilldauer Δt_s berechnet sich aus der doppelten Standardabweichung, die Ungenauigkeit der Teilchenintensität beträgt etwa 5 %.

Exp.-ID	Targetmaterial	E_{in} (AMeV)	R (mm)	n	$t_s \pm \Delta t_s$ (s)	I (10^8 IP s^{-1})
LiW100	Wasser	100.0	59.7	62	1.87 ± 0.22	3.89
LiW129	Wasser	129.1	93.8	159	1.73 ± 0.14	0.60
LiW162	Wasser	162.3	140.0	159	1.54 ± 0.06	0.79
LiW205	Wasser	205.3	210.0	160	0.99 ± 0.12	0.73
LiG100	Graphit A	100.0	37.3	60	1.87 ± 0.22	3.98
LiG129	Graphit A	129.1	59.3	160	1.71 ± 0.09	0.59
LiG162	Graphit A	162.3	88.0	160	1.95 ± 0.08	1.92
LiG205	Graphit B	205.3	144.9	159	0.96 ± 0.09	0.67
LiG230	Graphit B	230.0	175.8	63	1.64 ± 0.25	5.86
LiPE100	PE	100.0	59.7	60	1.87 ± 0.28	3.81
LiPE129	PE	129.1	93.9	149	1.75 ± 0.14	0.78
LiPE162	PE	162.3	140.0	160	1.53 ± 0.14	0.31
LiPE205	PE	205.3	210.2	159	0.96 ± 0.11	0.70
LiPE230	PE	230.0	255.0	61	1.17 ± 0.11	5.62
LiPM100	PMMA	100.0	51.2	60	1.88 ± 0.18	3.98
LiPM129	PMMA	129.1	80.6	165	1.70 ± 0.18	0.60
LiPM146	PMMA	146.0	100.0	60	1.76 ± 0.34	4.35
LiPM162	PMMA	162.3	120.3	159	1.53 ± 0.09	0.75
LiPM185	PMMA	185.0	151.0	62	1.69 ± 0.33	5.19
LiPM205	PMMA	205.3	180.6	121	1.18 ± 0.14	1.00
LiPM230	PMMA	230.0	219.3	62	1.63 ± 0.25	5.95

3.2.2 Datenerfassung

Die aus dem Zerfall der durch die Bestrahlung gebildeten Positronenemitter resultierenden Annihilations-Photonen wurden mit dem in den Bestrahlungsplatz der GSI integrierten in-beam PET Scanner BASTEI detektiert (Enghardt *et al.* 2004a). Dabei werden die registrierten Koinzidenzen im Listenmodus gespeichert. Im zeitlichen Abstand von 10 ms wird eine Zeitmarke in den Datenstrom eingefügt. Weiterhin werden Informationen über den Strahlstatus (Strahl an/aus), Beschleunigerparameter, wie Energie, Strahlintensität und Fokus, sowie die Art der registrierten Koinzidenz gespeichert. Bei Letzterem wird festgehalten, ob es sich um eine Mehrfach-Koinzidenz handelt, welche bei der Datenauswertung verworfen wird, und ob die Koinzidenz prompt oder verzögert auftritt. Diese Charakterisierung ermöglicht eine Korrektur der zufälligen Ereignisse (Pönisch *et al.* 2003).

Tabelle 3.2: Bestrahlungsparameter der ${}^{12}\text{C}$ -Experimente: Kennnummer der Experimente (Exp.-ID), Eingangsenergie E_{in} , Reichweite R der eingestrahnten Primärteilchen, Anzahl der applizierten Spills n , durchschnittliche Spilldauer t_s und Intensität I der einfliegenden Teilchen (IP) pro Sekunde. Der angegebene Fehler für die Spilldauer Δt_s berechnet sich aus der doppelten Standardabweichung, die Ungenauigkeit der Teilchenintensität beträgt etwa 5 %.

Exp.-ID	Targetmaterial	E_{in} (AMeV)	R (mm)	n	$t_s \pm \Delta t_s$ (s)	I (10^7 IP s^{-1})
CW163	Wasser	163.1	60.3	78	1.79 ± 0.14	7.29
CW260 ^[1]	Wasser	260.4	131.1	120	1.77 ± 0.06	8.45
CW266	Wasser	266.1	139.1	120	1.97 ± 0.02	9.59
CW295	Wasser	295.7	165.8	120	1.72 ± 0.03	8.94
CW337a	Wasser	337.5	206.2	120	1.88 ± 0.04	10.36
CW337b	Wasser	337.5	206.2	120	1.69 ± 0.06	8.34
CW388	Wasser	388.0	258.5	120	1.76 ± 0.02	8.69
CG163	Graphit A	163.1	38.1	120	1.81 ± 0.12	6.88
CG260 ^[1]	Graphit B	260.4	92.6	117	1.70 ± 0.04	9.57
CG266a	Graphit A	266.1	87.5	120	1.97 ± 0.04	9.60
CG266b	Graphit B	266.1	96.0	120	1.78 ± 0.03	8.74
CG295	Graphit A	295.7	104.8	96	1.07 ± 0.05	1.92
CG337a	Graphit A	337.5	129.7	120	1.89 ± 0.06	9.44
CG337b	Graphit B	337.5	142.3	120	1.69 ± 0.04	7.41
CG388	Graphit A	388.0	162.6	120	1.80 ± 0.02	8.76
CPE163	PE	163.1	60.0	108	1.80 ± 0.04	7.45
CPE260	PE	260.4	133.5	111	1.86 ± 0.08	7.71
CPE295	PE	295.7	165.0	96	1.08 ± 0.05	81.59
CPE337	PE	337.5	205.1	120	1.69 ± 0.02	8.25
CPE388	PE	388.0	257.1	120	1.77 ± 0.03	8.98
CPM163a ^[2]	PMMA	163.1	51.9	120	1.91 ± 0.02	5.23
CPM163b ^[2]	PMMA	163.1	51.9	120	2.10 ± 0.05	3.05
CPM214	PMMA	214.7	83.3	120	1.89 ± 0.16	5.76
CPM260 ^[1]	PMMA	260.4	115.5	120	1.78 ± 0.04	8.59
CPM266	PMMA	266.1	119.8	120	1.97 ± 0.02	12.69
CPM295	PMMA	295.7	142.8	96	1.07 ± 0.03	94.78
CPM299	PMMA	299.9	146.3	120	1.73 ± 0.02	7.29
CPM337a ^[2]	PMMA	337.5	177.7	120	2.06 ± 0.02	4.44
CPM337b	PMMA	337.5	177.7	120	1.89 ± 0.06	9.90
CPM388	PMMA	388.0	222.8	120	1.82 ± 0.03	8.89

^[1] Experimente durchgeführt von F. Sommerer im Rahmen seiner Dissertation (Sommerer *et al.* 2009).

^[2] Experimente durchgeführt von F. Fiedler im Rahmen ihrer Dissertation (Fiedler 2008).

Die verwendeten Targets wurden im Zentrum des Gesichtsfeldes (FOV, Field of View) des in-beam PET Scanners platziert und etwa 10 min bestrahlt. Die PET-Messung erfolgte während dieser Zeit sowie weitere 25–30 min im Anschluss an die Bestrahlung (Abklingmessung). Für die Analyse der Daten wurden nur solche Koinzidenzen verwendet, die in den Strahlpausen auftraten. Ereignisse, die während der Strahlextraktion detektiert wurden, beinhalten überwiegend zufällige Koinzidenzen von prompten γ -Strahlen aus Kernanregungen des Targets und werden deshalb bei der Datenauswertung verworfen.

3.2.3 Datenanalyse

Die gemessenen Daten wurden auf die Mittelebene des FOV des PET Scanners rückprojiziert, um die Verteilung der gemessenen Aktivität in dieser Ebene zu erhalten. Aufgrund der Doppelkopfgeometrie des PET-Scanners ist diese Methode nur dann quantitativ und artefaktfrei, wenn der Ionenstrahl und damit auch die β^+ -Aktivität a priori auf diese Ebene beschränkt sind, wie in den hier durchgeführten Experimenten. Neben der Korrektur zufälliger Koinzidenzen wurde eine Schwächungskorrektur vorgenommen, um die unterschiedlichen Weglängen der Annihilations-Photonen im Material zu berücksichtigen. Mit einer ^{22}Na -Punktquelle bekannter Aktivität wurde die Effektivität des PET Scanners bestimmt. Hierfür wurde die ^{22}Na -Quelle im Isozentrum des PET Scanners positioniert. Es erfolgte eine dreiminütige Messung der β^+ -Aktivität, aus der sich eine Kameraeffektivität von etwa 2 % ermitteln ließ.

Da es sich bei dem verwendeten in-beam PET Scanner um eine Doppelkopfkamera handelt, muss der limitierte Raumwinkel mit berücksichtigt werden. Für die Durchführung einer geeigneten Raumwinkelkorrektur wurde eine homogene ^{68}Ge -Linienquelle senkrecht zur Strahlrichtung positioniert. Die PET Kamera wurde entlang der Strahlrichtung über diese verfahren, so dass bei diesem Scan das gesamte FOV homogen ausgeleuchtet wird (Lauckner 1999, S. 56ff). Die Faktoren für die Raumwinkelkorrektur ergeben sich aus der Differenz zwischen der gegebenen homogenen Aktivitätsverteilung und der tatsächlich gemessenen inhomogenen Verteilung. Abbildung 3.2 zeigt einen Vergleich zwischen dem herkömmlich zur Raumwinkelkorrektur verwendeten Bild, das auf rein geometrischen Überlegungen beruht und bisher für diesen in-beam PET Scanner eingesetzt wurde und der hier verwendeten ^{68}Ge -Messung. Es erfolgte eine Normierung beider Verteilungen auf ihr jeweiliges Maximum. Dargestellt ist jeweils die Mittelebene zwischen den beiden Detektorköpfen. Außerdem wird die Differenz dieser beiden normierten Raumwinkelkorrekturen gezeigt. Sie beträgt maximal 0.0765 und minimal -0.088 . Das heißt, die in dieser Arbeit verwendete Raumwinkelkorrektur unterscheidet sich um maximal 9 % von der bisher verwendeten herkömmlichen Raumwinkelkorrektur. Die Auswirkungen dieser beiden Raumwinkelkorrekturen auf die Messdaten sind in Abb. 3.3 veranschaulicht. Hier ist die Aktivitätsverteilung in einem PMMA-Target abge-

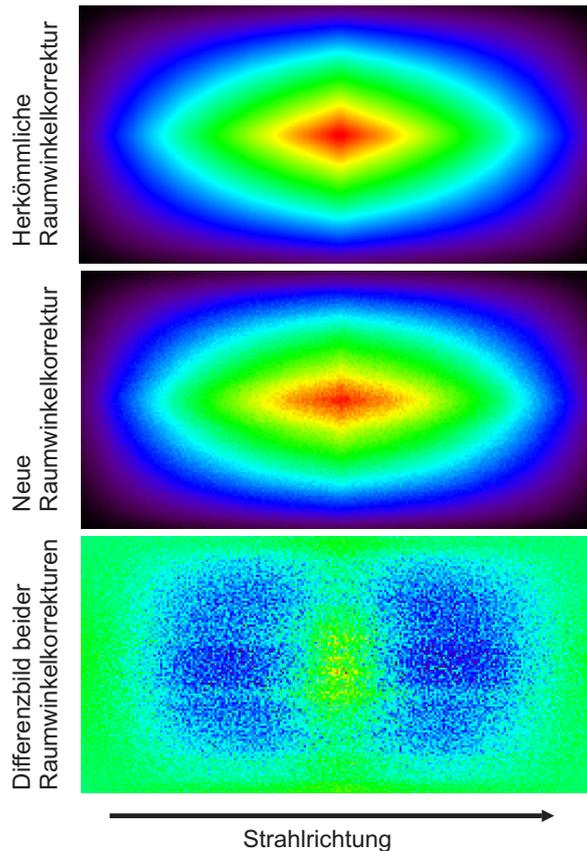


Abbildung 3.2: Vergleich der verschiedenen Raumwinkelkorrekturen. Die Darstellungen sind farbcodiert, wobei rot für hohe und blau für niedrige Werte steht. Es wird jeweils die Mittelebene des FOV zwischen den beiden Detektorköpfen gezeigt. Oben und Mitte: Herkömmliche bzw. für diese Arbeit mit dem ${}^{68}\text{Ge}$ -Scan erstellte Raumwinkelkorrektur. Unten: Differenzbild der beiden Raumwinkelkorrekturen.

bildet, das mit ${}^7\text{Li}$ einer Eingangsenergie von $E_{\text{in}} = 230 \text{ AMeV}$ bestrahlt wurde. Es handelt sich hier um eine Projektion in eine Dimension, wobei senkrecht zur Strahlrichtung über das gesamte Targetvolumen aufsummiert wurde. Das Target wurde so positioniert, dass sich die Mitte der Aktivitätsverteilung im Isozentrum befindet. Es ist der Vergleich zwischen herkömmlicher und neuer Raumwinkelkorrektur gezeigt. Dabei wird erkennbar, dass bei der herkömmlichen Raumwinkelkorrektur die Aktivität im Isozentrum zu stark korrigiert wird und dadurch ein künstliches Minimum in der Aktivitätsverteilung an dieser Stelle auftritt. Bei den bisher gemessenen ${}^{12}\text{C}$ -induzierten Aktivitätsverteilungen war dieser Effekt vernachlässigbar, da die Verteilung durch den Projektilpeak dominiert wird. Bei den β^+ -Aktivitäten ohne Projektilfragment-Anteil wird dieses Minimum jedoch deutlich sichtbar und muss korrigiert werden. Deshalb wurde für alle im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Experimente die beschriebene Raumwinkelkorrektur mittels ${}^{68}\text{Ge}$ -Scan verwendet.

Aus einem exponentiellen Fit der gemessenen Abklingkurven gemäß Gl. (3.1) wurde die

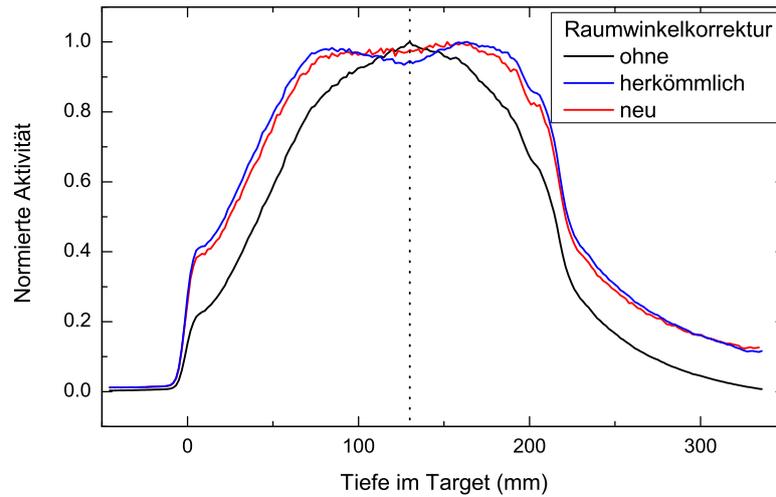


Abbildung 3.3: Auswirkung der unterschiedlichen Raumwinkelkorrekturen auf die rückprojizierte Aktivitätsverteilung einer PMMA-Bestrahlung mit ${}^7\text{Li}$, $E_{\text{in}} = 230 \text{ A MeV}$. Dargestellt ist das Profil der Aktivitätsverteilung entlang der Strahlrichtung, wobei senkrecht zur Strahlrichtung über die Targetgröße summiert wurde. Die senkrechte, schwarz gepunktete Linie kennzeichnet die Lage des Isozentrums.

Anzahl der häufigsten Positronenemitter N_i mit $i \in \{{}^{11}\text{C}, {}^{10}\text{C}, {}^{15}\text{O}, {}^{13}\text{N}\}$ zum Zeitpunkt t_e , der das Ende der Bestrahlung kennzeichnet, erhalten.

$$A(t) = \sum_i \lambda_i N_i e^{-\lambda_i t} \quad (3.1)$$

Dabei ist λ_i die Zerfallskonstante des jeweiligen Nuklids i und $A(t)$ die gemessene Aktivität. Für die Zeit t gilt $t > t_e$. Basierend auf diesen Werten wurde der Aktivitätsaufbau im Target während der Bestrahlung mit den in Parodi *et al.* (2002, S. 26) angegebenen Gleichungen modelliert:

$$P_{i,j} = \frac{A_j f_i}{1 - e^{-\lambda_i t_{s,j}}}$$

$$A_j = A_j - \sum_i \sum_{k=1}^{j-1} P_{i,k} (1 - e^{-\lambda_i t_{s,k}}) e^{-\lambda_i \sum_{m=1}^{j-k} (t_{s,m+k} + t_{p,m+k-1})} \quad (3.2)$$

Dabei ist $P_{i,j}$ die Produktionsrate des Nuklids i im Strahlpuls j und A_j ist die gemessene Aktivität am Ende des Pulses. Der Faktor $f_i = \lambda_i P_i / \sum_n \lambda_n P_n$ beschreibt den relativen Beitrag der einzelnen Nuklide zur gesamten im Strahlpuls produzierten Aktivität und $t_{s,j}$ und $t_{p,j}$ charakterisieren die Länge des jeweiligen Strahlpulses bzw. der Pause. Bei dieser Methode wird die Zeitstruktur des gepulsten Strahles sowie der Zerfall der entstehenden Positronenemitter während der Bestrahlung berücksichtigt und damit der Einfluss unterschiedlich langer Bestrahlungszeiten korrigiert. Die mit diesem Verfahren erhaltenen nuklidspezifischen relativen

Produktionsraten $P_{i,j}$ wurden über die Anzahl der Strahlpulse gemittelt und bezüglich der Schwächung der Annihilations-Photonen im Target sowie der Detektoreffektivität mit einem Korrekturfaktor C korrigiert (Parodi *et al.* 2002).

$$C = \frac{1}{d} \frac{\int A(\vec{r}) d\vec{r}}{\int A_u(\vec{r}) d\vec{r}} \quad (3.3)$$

Dabei ist $A(\vec{r})$ die gemessene Aktivitätsverteilung im Target inklusive der bereits oben beschriebenen Schwächungs- und Raumwinkelkorrektur. $A_u(\vec{r})$ stellt die unkorrigierte Aktivitätsverteilung dar. Bei dem Faktor d handelt es sich um die mit der ${}^{22}\text{Na}$ -Quelle ermittelte Detektoreffektivität. Die nuklidspezifischen relativen Produktionsraten wurden mit dem so erhaltenen Faktor C multipliziert, um systemunabhängige absolute Produktionsraten zu erhalten. Mittels Gl. (3.4) wurde die pro einfallendes Teilchen produzierte Aktivität A und daraus mit Gl. (3.5) die dosisbezogene Aktivitätsdichte α berechnet.

$$A = \frac{1}{\Phi} \sum_i \lambda_i P_i \quad (3.4)$$

$$\alpha = \frac{A}{D V} \quad (3.5)$$

Hierbei sind P_i die absoluten Produktionsraten der β^+ -aktiven Nuklide i , Φ ist der Fluss der einfallenden Teilchen, D die mittlere pro einfallendes Teilchen applizierte Dosis und V das bestrahlte Targetvolumen. Die Berechnung der Dosis erfolgte unter Verwendung ebendieses Targetvolumens V und der Eingangsenergie der Projektilteilchen. Aus dem betrachteten Volumen durch Sekundärteilchen und Strahlung weg transportierte Energiebeiträge wurden nicht berücksichtigt.

3.3 Ergebnisse und Diskussion

In Abb. 3.4 sind vergleichend die Rückprojektionen der Aktivitätsverteilungen von PMMA-Bestrahlungen mit ${}^{12}\text{C}$ einer Energie von $E_{\text{in}} = 260 \text{ AMeV}$ und ${}^7\text{Li}$ einer Energie von $E_{\text{in}} = 162 \text{ AMeV}$ dargestellt. Da die Bestrahlung nur in der zentralen longitudinalen Ebene des FOV des PET Scanners erfolgte und sich damit die induzierte β^+ -Aktivität in dieser Ebene konzentriert, ist ebendiese abgebildet. Des Weiteren ist die applizierte Dosis sowie das gemessene Aktivitätsprofil der jeweiligen Bestrahlung gezeigt. Die Dosisverteilungen der ${}^{12}\text{C}$ - und ${}^7\text{Li}$ -Bestrahlungen wurden mit GEANT4 (Agostinelli *et al.* 2003; Allison *et al.* 2006) bzw. FLUKA (Fassò *et al.* 2005; Battistoni *et al.* 2007) simuliert. Es wird deutlich, dass in beiden Fällen die Aktivität nicht proportional zur deponierten Dosis ist, da sie auf verschiedenen physikalischen Prozessen basieren, vgl. Kapitel 2.2.2. Bei der Bestrahlung mit

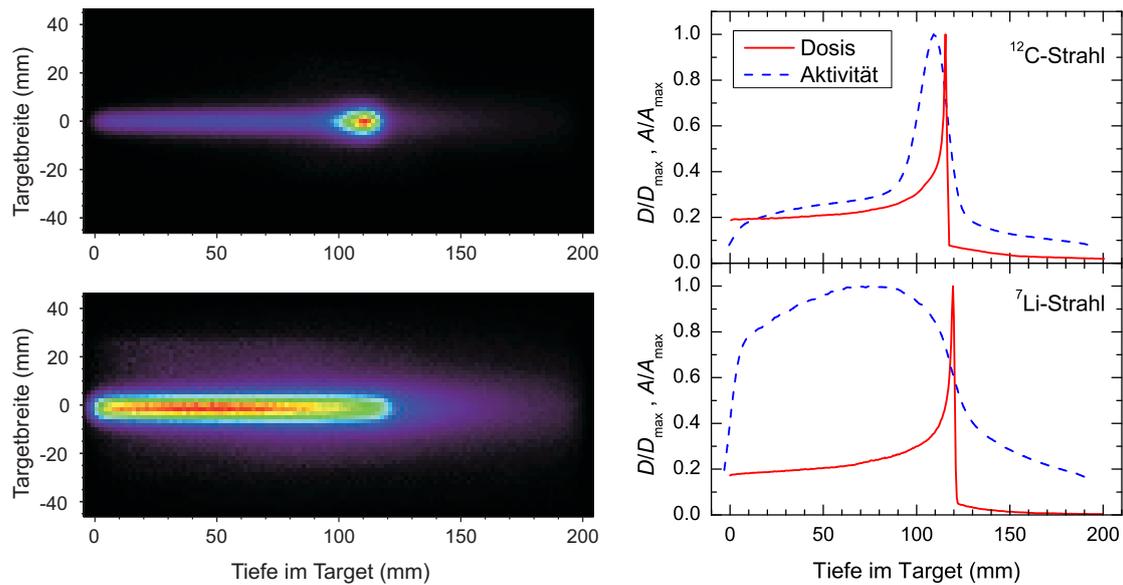


Abbildung 3.4: Vergleich der Aktivitätsverteilungen in einem PMMA-Target nach ^{12}C - (oben) und ^7Li -Bestrahlung (unten) mit einer Eingangsenergie von $E_{\text{in}} = 260 \text{ AMeV}$ bzw. $E_{\text{in}} = 162 \text{ AMeV}$. Links: Rückprojektion der gemessenen β^+ -Aktivitätsverteilungen. Die Aktivität ist farbcodiert, wobei blau für eine niedrige und rot für eine hohe Aktivität steht. Rechts: Applizierte Dosis (rot) und gemessene Aktivitätsverteilung (blau), auf das jeweilige Maximum normiert.

^{12}C tritt ein ausgeprägtes Aktivitätsmaximum kurz vor dem Bragg-Peak der Dosisverteilung auf, das durch Positronen emittierende Projekttilfragmente gebildet wird. Dieses Maximum ist auf ein breites Plateau aufgesetzt, welches sich über nahezu den gesamten bestrahlten Bereich erstreckt und durch β^+ -aktive Targetfragmente bedingt wird. Im Gegensatz dazu weist die Aktivitätsverteilung der ^7Li -Bestrahlung kein solch scharfes Maximum auf. Da Lithium nicht in β^+ -Emitter fragmentieren kann, tritt hier kein Projektipeak auf. Die Verteilung der Aktivität zeigt lediglich das breite Plateau der Targetfragmente. Die normierten Aktivitätsverteilungen aller durchgeführten Lithium-Bestrahlungen sind in Abb. 3.5 zusammengestellt. Außerdem ist die Reichweite der Primärteilchen gekennzeichnet.

Für eine qualitative Bewertung von Tumorbestrahlungen mit Hilfe der β^+ -Aktivitätsverteilungen kann bei Kohlenstoffbestrahlungen im Wesentlichen der $^{11}\text{C}/^{10}\text{C}$ -Projektipeak ausgenutzt werden, da dieser die gesamte Aktivitätsverteilung dominiert. Die Verteilung der Targetfragmente und damit die stöchiometrische Zusammensetzung des bestrahlten Gewebes spielt hier eine untergeordnete Rolle. Bei Bestrahlungen mit Lithium hingegen erlangt die Gewebezusammensetzung eine größere Bedeutung, da die Aktivitätsverteilung nur von Targetfragmenten bestimmt wird. Außerdem wird aus Abb. 3.5 deutlich, dass es bei Lithium keine energieunabhängige Korrelation zwischen dem 50%-Level der maximalen Aktivität an

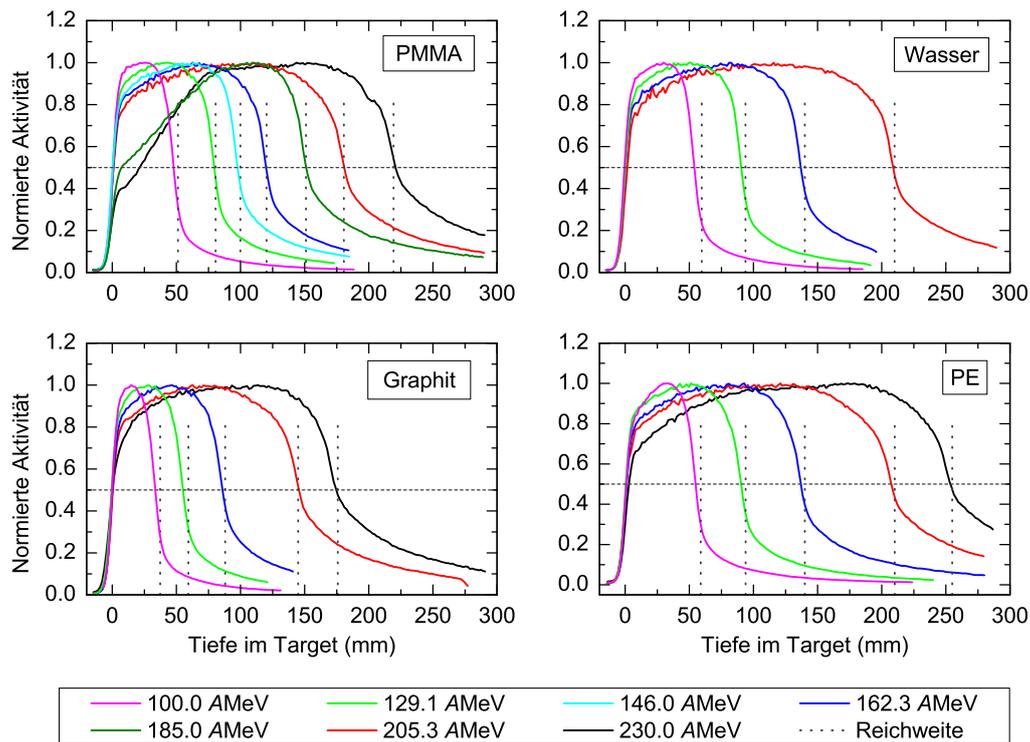


Abbildung 3.5: Profile der gemessenen Aktivitätsverteilungen der ${}^7\text{Li}$ -Bestrahlungen in verschiedenen Materialien, normiert auf das jeweilige Maximum. Die senkrechten, gepunkteten Linien stellen die Reichweite der eingestrahelten Ionen dar. Waagrecht als gestrichelte Linie gekennzeichnet ist der 50%-Wert der Aktivität.

der distalen Kante und der Teilchenreichweite gibt. Im Gegensatz zu Protonen, bei denen das 50%-Level unabhängig von der Eingangsenergie etwa 6 mm vor dem Bragg-Peak liegt (Parodi *et al.* 2002), beträgt die Differenz zwischen 50% Aktivität und Reichweite der ${}^7\text{Li}$ -Ionen 5.5 mm bis 0 mm. Dabei sinkt dieser Abstand mit zunehmender Eingangsenergie. Für eine Qualitätskontrolle von Lithiumbestrahlungen mittels PET erscheint damit eine genaue Simulation der erwarteten Aktivitätsverteilung inklusive exakter Modellierung der Gewebezusammensetzung unumgänglich, da kein linearer Zusammenhang zwischen Teilchenreichweite und Lage der distalen Aktivitätskante erkennbar ist.

Abbildung 3.6 zeigt beispielhaft den zeitlichen Verlauf der Aktivität nach dem Ende der ${}^7\text{Li}$ -Bestrahlung für eine Eingangsenergie von $E_{\text{in}} = 162 \text{ AMeV}$ für alle vier Materialien. Die Kurven wurden auf ihr jeweiliges Maximum normiert. Aufgrund der unterschiedlichen stöchiometrischen Zusammensetzung der Targets weisen die Aktivitätskurven eine unterschiedliche Krümmung auf, die von verschiedenen Anteilen Positronen emittierender Nuklide stammt. Da in PE und Graphit nur ${}^{11}\text{C}$ und ${}^{10}\text{C}$ als Positronenemitter entstehen und in beiden Materialien im gleichen Verhältnis gebildet werden, liegen die Abklingkurven beider Materialien übereinander. In PMMA und Wasser entstehen außerdem ${}^{15}\text{O}$ und ${}^{13}\text{N}$ als Positronenemit-

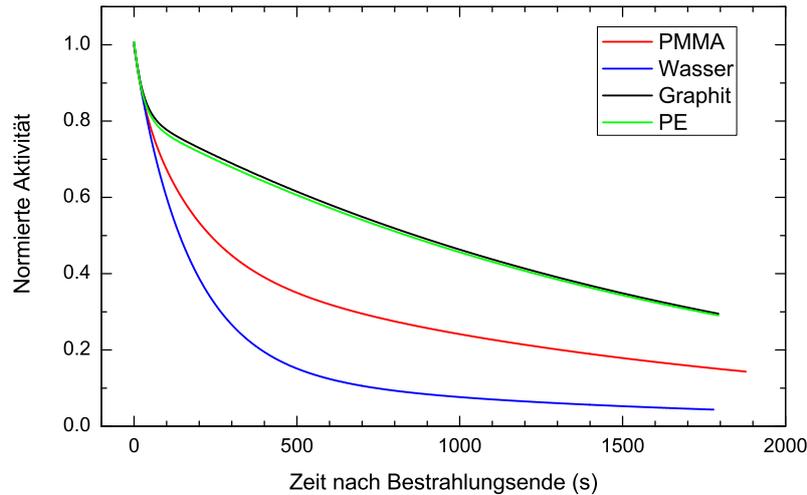


Abbildung 3.6: Zeitlicher Verlauf der gemessenen Aktivität nach Ende der Bestrahlung am Beispiel der vier verschiedenen Targets, bestrahlt mit ${}^7\text{Li}$ einer Eingangsenergie von $E_{\text{in}} = 162 \text{ AMeV}$. Die Kurven wurden normiert auf ihr Maximum, d. h. auf die Aktivität am Ende der Bestrahlung.

ter, die die Krümmung der Abklingkurven weiter beeinflussen. Weitere Positronenemitter, wie z. B. ${}^8\text{B}$ und ${}^9\text{C}$, haben aufgrund ihrer sehr kurzen Halbwertszeiten von 770 ms bzw. 126.5 ms und ihrer geringen Häufigkeit keine praktische Relevanz und werden hier vernachlässigt.

Mittels einer nichtlinearen Anpassung an die Aktivitätskurven gemäß Gl. (3.1) wurde die Anzahl der häufigsten Positronenemitter am Ende der Bestrahlung bestimmt. Diese Werte waren Ausgangspunkt für die Modellierung des Aktivitätsaufbaus, aus dem die pro eingestrahlteten Teilchen erzeugte Aktivität A sowie die dosisbezogene Aktivitätsdichte α bestimmt wurden, vgl. Abschnitt 3.2.3. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.3 zusammengestellt. Die angegebenen relativen Fehler beinhalten die Unsicherheiten in der Anzahl der applizierten Teilchen (5%), Ungenauigkeiten in der Zeitstruktur des Strahls (vgl. Tab. 3.1 bzw. Tab. 3.2), sowie Unsicherheiten bei der Korrektur der Daten bezüglich der Detektoreffektivität und der Schwächungskorrektur (5%). Des Weiteren wurden statistische Fehler aus dem Fitprozess, vgl. Gl. (3.1), der Modellierung des Aktivitätsaufbaus und aus der Bestimmung der echten Koinzidenzen berücksichtigt. In Abb. 3.7 sind die ermittelten dosisbezogenen Aktivitätsdichten in Abhängigkeit von der Eingangsenergie E_{in} dargestellt. Dabei wird sichtbar, dass die Aktivitätsdichte mit zunehmender Eingangsenergie steigt. Das bedeutet, mit größer werdender Eingangsenergie der Ionen nimmt die pro Energieeinheit induzierte Aktivität zu. Die Ursache liegt in der Bildung von Sekundärteilchen, welche ebenfalls zur Bildung von Positronenemittern beitragen. Durch den längeren zurückgelegten Weg im Target werden bei größeren Eingangsenergien überproportional mehr Sekundärteilchen durch Fragmentierung der eingestrahlteten Ionen gebildet. Diese überkompensieren die Abnahme der Primärteilchen-

Tabelle 3.3: Erzeugte Aktivität A pro einfallendes Teilchen (IP) und dosisbezogene Aktivitätsdichte α , sowie deren relative Fehler ΔA bzw. $\Delta\alpha$, bei ${}^7\text{Li}$ - und ${}^{12}\text{C}$ -Bestrahlungen. Die Kennnummern der Experimente (Exp.-ID) entsprechen denen in Tab. 3.1 und 3.2.

Exp.-ID	A ($\mu\text{Bq}/\text{IP}$)	ΔA (%)	α ($\text{Bq Gy}^{-1} \text{cm}^{-3}$)	$\Delta\alpha$ (%)	Exp.-ID	A ($\mu\text{Bq}/\text{IP}$)	ΔA (%)	α ($\text{Bq Gy}^{-1} \text{cm}^{-3}$)	$\Delta\alpha$ (%)
LiW100	182	8	1623	16	CW337a	1674	7	2580	12
LiW129	335	9	2314	15	CW337b	1359	8	2095	13
LiW162	488	8	2681	14	CW388	1914	7	2566	12
LiW205	804	10	3492	16	CG163	428	9	2444	18
LiG100	126	10	2034	19	CG260a	1282	8	4200	14
LiG129	263	10	3252	17	CG266a	1091	8	3839	14
LiG162	382	8	3778	15	CG266b	1055	8	3383	14
LiG205	756	9	5385	16	CG295	1215	28	3848	33
LiG230	840	10	5341	17	CG337a	1586	7	4400	13
LiPE100	73	11	617	18	CG337b	1903	8	4810	13
LiPE129	165	9	1080	15	CG388	2648	7	6355	13
LiPE162	267	10	1391	16	CPE163	147	8	2179	13
LiPE205	435	10	1791	16	CPE260	820	8	1562	13
LiPE230	457	9	1680	14	CPE295	872	28	1463	33
LiPM100	126	9	1326	17	CPE337	1077	7	1583	12
LiPM129	256	9	2087	16	CPE388	1466	8	1874	12
LiPM146	287	12	2068	18	CPM163a	423	8	1529	16
LiPM162	389	8	2522	15	CPM163b	426	9	1602	17
LiPM185	435	12	2474	19	CPM214	690	9	1973	15
LiPM205	703	13	3603	19	CPM260	1028	7	2423	13
LiPM230	626	9	2864	15	CPM266	916	7	2113	13
CW163	427	9	1362	16	CPM295	865	24	1796	29
CW260	1359	8	2714	13	CPM299	1212	7	2480	13
CW266	1249	7	2442	13	CPM337a	1260	8	2292	13
CW295	1538	8	2706	13	CPM337b	1285	7	3227	13
					CPM388	2061	8	3261	12

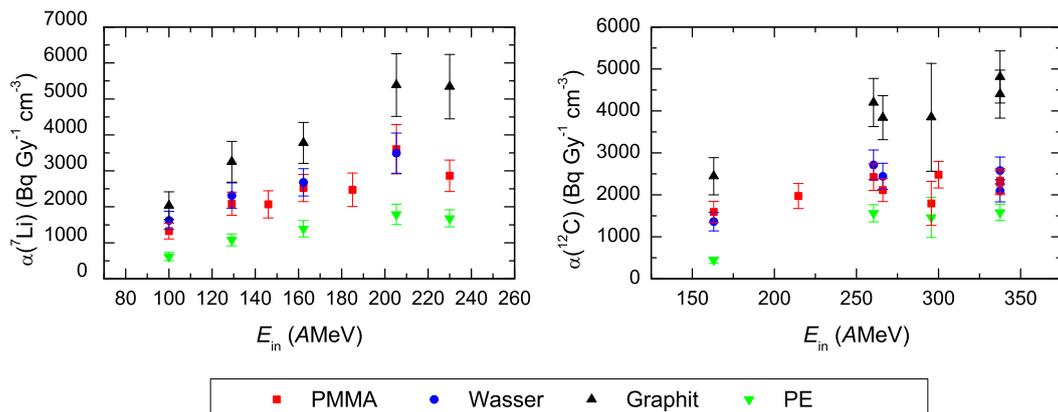


Abbildung 3.7: Durch ${}^7\text{Li}$ - (links) und ${}^{12}\text{C}$ -Ionen (rechts) induzierte dosisbezogene β^+ -Aktivitätsdichten in verschiedenen Materialien.

fluenz in größerer Targettiefe und bewirken damit eine Zunahme der Aktivitätsdichte. In Kapitel 4.2.3 erfolgt eine weiterführende qualitative Diskussion dieses Zusammenhangs.

Abbildung 3.8 zeigt einen vergleichenden Überblick der erzeugten Aktivitätsdichten verschiedener Ionen in PMMA. Diese wurden in Abhängigkeit von der Reichweite der Primärteilchen angegeben, um einen direkten Vergleich zwischen den verschiedenen Ionen zu ermöglichen. Die Werte für die Bestrahlung mit den anderen Ionen entstammen Parodi *et al.* (2002) für Protonen, Fiedler *et al.* (2006) für ${}^3\text{He}$ sowie Sommerer *et al.* (2009) für ${}^{16}\text{O}$. Die gekennzeichneten Kohlenstoffdaten entstammen ebenfalls diesen Quellen. Die tendenziell höheren α -Werte der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Kohlenstoffbestrahlungen im Vergleich zu den Daten aus den genannten Referenzen haben ihren Ursprung vermutlich in dem etwas veränderten Auswerteverfahren. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Software zur Modellierung des Aktivitätsaufbaus dahingehend modifiziert, dass die tatsächlichen Spill- und Pausendauern der Bestrahlung verwendet wurden und nicht, wie in den anderen Arbeiten, der jeweilige Mittelwert. Dadurch wird gewährleistet, dass auch im Falle von unterschiedlichen Pausendauern, z. B. verursacht durch Leerspills, eine realistischere Modellierung erfolgen kann. Des Weiteren wurden in den genannten Arbeiten und der hier vorliegenden Arbeit verschiedene Fit-Routinen verwendet, um die Anzahl der Positronenemitter am Ende der Bestrahlung zu bestimmen. Diese und weitere kleinere Abweichungen in den Auswerteargorithmen können zu den genannten Unterschieden in den Kohlenstoffwerten führen. Im Rahmen der Messungenauigkeiten und Fehlergrenzen jedoch sind die Aktivitätsdichten induziert durch Kohlenstoff konsistent. Generell zeigt sich, dass bei leichteren Ionen eine höhere dosisbezogene Aktivitätsdichte bei gleicher Reichweite der Primärteilchen erzeugt wird. Die Aktivitätsdichten von ${}^{12}\text{C}$ und ${}^7\text{Li}$ liegen dicht beieinander. Dieser geringe Unterschied lässt sich über den Faktor r quantifizieren, der das Verhältnis der induzierten β^+ -Aktivitäten A bei gleicher physikalischer Dosis und Reichweite R der eingestrahelten Teilchen beschreibt

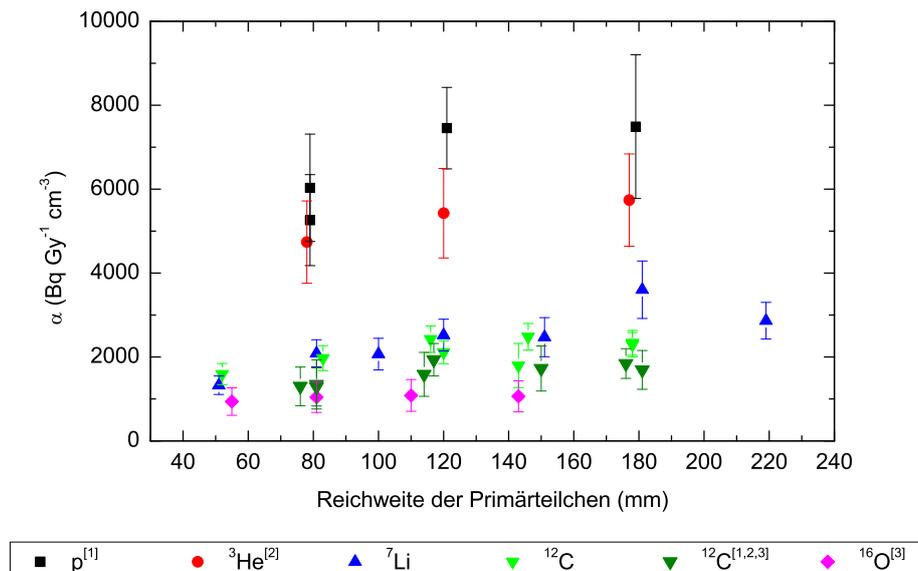


Abbildung 3.8: Vergleich der Aktivitätsdichten in PMMA nach Bestrahlung mit verschiedenen Ionen unterschiedlicher Eingangsenergien und damit unterschiedlicher Reichweite. [1], [2], [3]: Daten entnommen aus Parodi *et al.* 2002, Fiedler *et al.* 2006 bzw. Sommerer *et al.* 2009.

(Parodi *et al.* 2002), vgl. Gl. (3.6).

$$r = 2.9 \frac{A_{7\text{Li}}}{A_{12\text{C}}} \frac{R_{12\text{C}}}{R_{7\text{Li}}} \quad (3.6)$$

Der Faktor 2.9 in dieser Gleichung berücksichtigt das unterschiedliche Bremsvermögen der Lithium- und Kohlenstoffionen mit kinetischen Energien, die zur gleichen Eindringtiefe führen. Er wurde aus den von Paul und Schinner (2003) veröffentlichten Daten zum Bremsvermögen von Ionen bestimmt. Aus den durchgeführten PMMA-Bestrahlungen mit ${}^7\text{Li}$ und ${}^{12}\text{C}$, sowie den Kohlenstoffdaten aus Parodi *et al.* (2002), Fiedler *et al.* (2006) und Sommerer *et al.* (2009), wurde ein Wert von $r = 1.3 \pm 0.6$ ermittelt, wobei der angegebene Fehler der doppelten Standardabweichung entspricht. In Tab. 3.4 ist dieses Verhältnis r der induzierten Aktivität zu Kohlenstoff bei gleicher Reichweite und Dosis in PMMA für Protonen (Parodi *et al.* 2002), ${}^3\text{He}$ (Fiedler *et al.* 2006), ${}^7\text{Li}$ und ${}^{16}\text{O}$ (Sommerer *et al.* 2009) zusammengestellt. Der vorangestellte Faktor zur Kompensation des unterschiedlichen Bremsvermögens in Gl. (3.6) beträgt für Protonen 18 (Parodi *et al.* 2002), für Heliumionen 6 (Fiedler *et al.* 2006) und für Sauerstoffionen 0.56 (Sommerer *et al.* 2009). Wie bereits Abb. 3.8 zeigt, steigt die induzierte Aktivität bei gleicher Dosis und Reichweite sowie abnehmender Kernladungszahl Z der eingestrahnten Teilchen, da aufgrund unterschiedlichen Bremsvermögens eine höhere Teilchenanzahl notwendig ist, um die gleiche Dosis zu applizieren. Für Lithiumionen liegt die induzierte β^+ -Aktivität nur wenig über der durch Kohlenstoffionen hervorgerufenen.

Tabelle 3.4: Verhältnis r der induzierten Aktivität zwischen verschiedenen Ionen und ^{12}C bei gleicher Eindringtiefe und Dosis in PMMA.

Ionensorte	^1H	^3He	^7Li	^{12}C	^{16}O
r	2.9 ± 1.6	2.7 ± 1.4	1.3 ± 0.6	1	0.6 ± 0.3

3.4 Schlussfolgerung

Die durchgeführten Experimente und Analysen zeigen, dass die induzierte β^+ -Aktivität durch Lithiumbestrahlung vergleichbar und sogar etwas höher ist als bei Kohlenstoffbestrahlungen. Das lässt darauf schließen, dass die Signalstärke für eine in-beam PET-Kontrolle von Lithiumbestrahlungen hoch genug und ein online Monitoring möglich ist. Dieses wird jedoch erschwert durch die Tatsache, dass bei der Bestrahlung mit Lithium kein Projekttilfragment-peak in der Aktivitätsverteilung auftritt. Des Weiteren weisen die experimentellen Ergebnisse darauf hin, dass es keinen linearen Zusammenhang zwischen dem Abfall der distalen Aktivitätskante und der Reichweite der Primärteilchen gibt. Auf Grund dessen ist eine genaue Simulation der erwarteten β^+ -Aktivitätsverteilung bei der Tumorthherapie mit Lithiumionen unerlässlich. Das folgende Kapitel wird sich mit ebendieser Fragestellung befassen und einen möglichen Lösungsansatz darstellen.

4 Yield-basierte Modellierung der Positronenemitterverteilungen

Im vorangegangenen Kapitel wurde die Notwendigkeit einer exakten Simulation der erwarteten β^+ -Aktivität erläutert. Für diese Simulation werden die Wirkungsquerschnitte aller möglichen auftretenden Kernreaktionen zwischen den Atomen des Gewebes und den einfliegenden Ionen sowie den Sekundärteilchen benötigt. Nur wenige dieser Wirkungsquerschnitte aus dem breiten Spektrum an auftretenden Reaktionskanälen wurden bisher gemessen. Diese gemessenen Wirkungsquerschnitte weisen häufig große Messunsicherheiten sowie Unstimmigkeiten zwischen verschiedenen Datensätzen auf. España *et al.* (2011) untersuchten den Einfluss unterschiedlicher experimenteller Wirkungsquerschnitte auf die Vorhersage von Protonen induzierten PET-Bildern. Sie kamen, abhängig vom verwendeten Datensatz, zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Es gibt Messwerte, mit denen die Vorhersage recht gut möglich ist, aber genauso gibt es auch starke Abweichungen zwischen Messung und Vorhersage bei der Verwendung anderer experimenteller Werte. Schlussfolgernd betonen sie die Notwendigkeit einer präziseren Messung der Wirkungsquerschnitte.

Zur Lösung des Problems, das durch fehlende oder nicht ausreichend genaue Messungen von Wirkungsquerschnitten auftritt, existieren verschiedene Verfahrensweisen. Zum einen können die intrinsischen Modelle von 3D Monte-Carlo-Codes verwendet werden, z. B. GEANT4 (Agostinelli *et al.* 2003; Allison *et al.* 2006), FLUKA (Fassò *et al.* 2005; Battistoni *et al.* 2007) oder SHIELD-HIT (Sobolevsky 2008). Parodi *et al.* (Parodi und Enghardt 2000; Parodi *et al.* 2002) und Fiedler (2008) zeigten jedoch am Beispiel der beiden letztgenannten, dass diese Modelle für Bestrahlungen mit Ionen unter Therapiebedingungen nur unzureichende Ergebnisse bezüglich der erforderlichen Genauigkeit und Übereinstimmung mit den experimentellen Daten liefern. Eine Reihe weiterer Publikationen weisen auf die Schwierigkeiten der Simulation von Fragmentierungsreaktionen bei Bestrahlungen mit Ionen für therapeutische Zwecke hin. Hier seien beispielsweise die Arbeiten von Pshenichnov *et al.* (2007, 2010), Böhlen *et al.* (2010) sowie Robert *et al.* (2011) genannt. Die im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit durchgeführten ^7Li -Bestrahlungen wurden mit GEANT4-Simulationen verglichen (Kapitel 4.2.2) und es erweist sich auch hier eine nur bedingte Übereinstimmung der Resultate.

Einen anderen Lösungsansatz verfolgen die Arbeiten von Sihver *et al.* (Sihver und Kanai 1992; Sihver *et al.* 1993, 1996; Sihver und Mancusi 2009). Sie entwickelten ein Modell für die

Berechnung von Wirkungsquerschnitten bei der Bestrahlung mit ^{12}C , passten die darin verwendete Parametrisierung an gemessene Querschnitte an und verwendeten das so entstandene Modell zur Berechnung nicht experimentell ermittelter Wirkungsquerschnitte. Dieses semiempirische Modell kam bei der Simulation der β^+ -Aktivität bei den Patientenbestrahlungen mit ^{12}C an der GSI in Darmstadt zur Anwendung (Hasch 1996; Pönisch *et al.* 2004). Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten ^{12}C -Experimente wurden mit den Positronenemitterverteilungen aus diesem Modell verglichen (Kapitel 4.2.1). Allerdings ist die Parametrisierung dieses Modells speziell an Kohlenstoffbestrahlungen angepasst und nicht ohne Weiteres auf Bestrahlung mit anderen Ionen übertragbar (Fiedler 2008).

Die Vorhersage der β^+ -Aktivität mit Hilfe von Filterfunktionen wurde von Parodi und Bortfeld (2006) vorgeschlagen und von Attanasi *et al.* (2008b, 2011) erweitert und experimentell untersucht. Das dort vorgestellte Verfahren beruht auf der Faltung der Dosisverteilung mit speziellen Filterfunktionen, die zur Tiefenverteilung der entsprechenden Positronenemitter führt. Jedoch erfolgt die Bestimmung der notwendigen Filterfunktionen auf der Grundlage von Monte-Carlo-Simulationen, die wiederum Kenntnis der Wirkungsquerschnitte der einzelnen Reaktionskanäle voraussetzt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine Berechnung der β^+ -Emitterverteilung, die auf gemessenen Daten beruht und ohne Verwendung dieser Modelle auskommt. Es wird ein Verfahren vorgestellt, das die Vorhersage der erwarteten β^+ -Aktivität ermöglicht und auf gemessenen tiefenabhängigen Yields in Referenzmaterialien beruht. Anhand von experimentellen Bestrahlungen verschiedener inhomogener Targets mit ^7Li und ^{12}C wird das Potenzial dieser Yield-basierten Vorhersage untersucht. Des Weiteren wird auf die Limitationen und Herausforderungen des Verfahrens bezüglich des Einsatzes bei Patientenbestrahlungen eingegangen. Erstmals vorgeschlagen wurde das Yield-Konzept in Priegnitz *et al.* (2008a). Ein Teil der hier vorgestellten Ergebnisse sind in Priegnitz *et al.* (2012) publiziert. Für das PET-Monitoring bei Protonentherapie wurde von Miyatake *et al.* (2009, 2011) eine ähnliche Methode zur Aktivitätsmodellierung vorgestellt, die ebenfalls auf der Vorhersage in Referenzmaterialien basiert. Jedoch beruht dieses Konzept auf der Messung von nadelförmigen Aktivitätsverteilungen anstelle der Yields.

4.1 Das Yield-Konzept

4.1.1 Grundannahmen des Modells

Die häufigsten chemischen Elemente in menschlichem Gewebe sind Wasserstoff H, Sauerstoff O und Kohlenstoff C (ICRU 1992). Des Weiteren finden sich die Elemente Stickstoff N, Na-

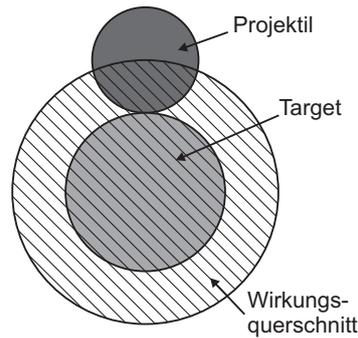


Abbildung 4.1: Definition des geometrischen Wirkungsquerschnitts als der dem Reaktionszentrum zugeordneten Fläche. Diese ist eine Kreisfläche mit dem Radius des Stoßdurchmessers, welcher die Summe der beiden Kernradien ist.

trium Na, Phosphor P, Schwefel S, Chlor Cl, Kalium K, Magnesium Mg und Kalzium Ca in geringeren Anteilen. Die für das PET-Monitoring wichtige Fragestellung ist, inwieweit diese Elemente zur Bildung von relevanten Positronenemittern beitragen. Relevant in diesem Sinne sind hier Positronenemitter mit einer Halbwertszeit im Bereich von Sekunden bis Minuten, die in ausreichender Häufigkeit auftreten, so dass sie im Rahmen der Bestrahlungsverifikation mit PET gemessen werden können. Zur Beantwortung dieser Frage wurden geometrische, energieunabhängige, totale Wirkungsquerschnitte mit dem Modell der harten Kugeln berechnet. Demnach ist der Wirkungsquerschnitt gleich der dem Reaktionszentrum zugeordneten Fläche, d. h. der Kreisfläche mit einem Radius von der Größe des Stoßdurchmessers (McNaught und Wilkinson 1997), vgl. Abb. 4.1. Dieser Stoßdurchmesser ist die Summe der Radien der beiden zusammenstoßenden kugelförmigen Teilchen, so dass gilt:

$$\sigma_{\text{geom}} = \pi(r_{\text{T}} + r_{\text{P}})^2. \quad (4.1)$$

Hierbei sind r_{T} und r_{P} die Radien des Target- bzw. Projektilkerns. Diese stehen mit der Massenzahl A über die Beziehung

$$r = r_0 \sqrt[3]{A} \quad (4.2)$$

in Verbindung, wobei der Faktor $r_0 = 1.2\text{--}1.25$ fm beträgt (Krane 1988). Um den Beitrag der genannten chemischen Elemente zur Bildung von Positronenemittern bei der Bestrahlung mit Ionen abzuschätzen, wurden effektive elementbezogene Wirkungsquerschnitte ς_k berechnet. Diese wurden gemäß Gl. (4.3) auf die Gesamtanzahldichte n_{ges} der chemischen Komponenten skaliert, welche die Summe der Anzahldichten n_k aller Gewebekomponenten k ist.

$$\varsigma_k = \frac{\sigma_{\text{geom}} n_k}{n_{\text{ges}}} \quad \text{mit} \quad n_{\text{ges}} = \sum_k n_k \quad (4.3)$$

Diese Berechnungen wurden für durchschnittliches Weichgewebe sowie durchschnittliche Schädelknochen durchgeführt, wobei die Zusammensetzung der Gewebe der ICRU 46 (ICRU 1992) entnommen wurde. Die Ergebnisse sind für den Fall einer ^{12}C -Bestrahlung in Tab. 4.1 zusammengefasst. Analoge Resultate wurden für Bestrahlungen mit ^7Li erhalten. Die Berechnungen zeigen, dass im Weichgewebe die Reaktionen der einfliegenden Teilchen mit den C-, H- und O-Atomen des Gewebes 97 % der gesamten effektiven elementbezogenen Wirkungsquerschnitte ausmachen, während im Knochen die restlichen Elemente zu 15 % der gesamten effektiven elementbezogenen Wirkungsquerschnitte beitragen. Die möglichen, aus diesen restlichen Elementen entstehenden Positronenemitter weisen zudem relevante Halbwertszeiten für ein PET-Monitoring auf, wie z. B. ^{38}K mit einer Halbwertszeit $T_{1/2}$ von 7.6 min, dass aus ^{40}Ca durch Fragmentierung gebildet werden kann oder ^{30}P mit $T_{1/2} = 2.5$ min fragmentiert aus ^{31}P . Für eine erfolgreiche Vorhersage der Positronenemitterverteilung in Weichgewebe sollte daher die Berücksichtigung der Reaktionen der einfliegenden Teilchen mit den C-, H- und O-Atomen des Gewebes ausreichend sein, wobei bei Vorhersagen für bestrahlte Knochen die anderen Elemente, insbesondere Kalzium, Phosphor und Stickstoff nicht vernachlässigt werden können.

Der im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Yield-Ansatz berücksichtigt nur die Elemente Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff und ist daher für die Berechnung der Positronenemitterverteilung in Weichgewebe anwendbar. Prinzipiell lässt sich dieses Modell jedoch auch auf die Modellierung der Positronenemitterverteilung in Knochengewebe ausweiten, indem die im folgenden Abschnitt vorgestellte Referenzdatenbasis um die Elemente Ca, P und N erweitert wird. Dies ist jedoch nicht Inhalt dieser Arbeit.

4.1.2 Berechnung der Yields

In Abschnitt 3.2.3 wurde die Bestimmung absoluter Produktionsraten für die durchgeführten Experimente beschrieben. Für das Yield-Konzept wurde diese Berechnung in jedem Target tiefenabhängig durchgeführt. Die Breite der Ortsintervalle Δx_j wurde dabei so gewählt, dass sie einem Energieverlust der einfliegenden Primärteilchen von jeweils 10 AMeV entsprechen. Im Bereich hinter der Reichweite R der Primärteilchen, wo diese auf $E_{\text{Rest}} = 0$ AMeV abgebremst sind, wurde die Intervallbreite so gewählt, dass sie einen konstanten Bruchteil der Primärteilchenreichweite beträgt, d. h. $\Delta x_j = 0.1 R$. Die dafür notwendigen Berechnungen wurden mit dem bereits in Kapitel 3.1 erwähnten Programm ATIMA durchgeführt. Aus diesen tiefenabhängigen Produktionsraten wurden sogenannte “Thick Target Yields”, d. h. Yields für dicke Targets, berechnet. Diese sind definiert als das Verhältnis zwischen während der Kernreaktion gebildeten Nukliden und den auf das Target eingestrahlt Teilchen (IAEA 2001). Sie wurden für jedes Positronen emittierende Nuklid i berechnet nach Gl. (4.4), wo-

Tabelle 4.1: Zusammensetzung von durchschnittlichem Weich- und Knochengewebe nach (ICRU 1992), geometrische Wirkungsquerschnitte σ_{geom} der einzelnen Komponenten für die Reaktion mit ^{12}C , effektive elementbezogene Wirkungsquerschnitte s_k , vgl. Gl. (4.3), sowie prozentualer Anteil der effektiven elementbezogenen Wirkungsquerschnitte an der Summe aller effektiven elementbezogenen Wirkungsquerschnitte $s_k / \sum_k (s_k)$.

Element	Prozentuale elementare Zusammensetzung nach				Geometrischer		Effekt. elementbez.		$s_k / \sum_k (s_k)$	
	Masse, m -%		Anzahldichte, n -%		Wirkungsquerschnitt σ_{geom} (mb)		Wirkungsquerschn. s_k (mb)		($\%$)	
	Weichgewebe	Knochen	Weichgewebe	Knochen	Weichgewebe	Knochen	Weichgewebe	Knochen	Weichgewebe	Knochen
H	10.5	5.0	62.90	47.60	490	233.0	308.0	233.0	45	30
C	28.6	21.2	14.30	16.90	948	160.0	135.0	160.0	20	20
O	57.5	43.5	21.60	26.00	1046	272.0	226.0	272.0	33	34
N	2.6	4.0	1.10	2.70	999	27.0	11.0	27.0	1.7	3
Na	0.1	0.1	0.03	0.04	1192	0.3	0.3	0.5	<1	<1
P	0.2	8.1	0.04	2.50	1334	0.5	0.5	33.0	<1	4
S	0.3	0.3	0.06	0.09	1351	0.8	0.8	1.2	<1	<1
Cl	0.2	-	0.03	-	1406	0.5	0.5	-	<1	-
K	0.2	-	0.03	-	1461	0.5	0.5	-	<1	-
Mg	-	0.2	-	0.08	1217	-	-	1.0	-	<1
Ca	-	17.6	-	4.20	1475	-	-	62.0	-	8

bei P_{ij} die absolute Produktionsrate des Nuklids i im Ortsintervall j und Φ den Fluss der einfallenden Primärteilchen, d. h. Teilchen pro Zeit, beschreibt.

$$Y_{ij} = \frac{P_{ij}}{\Phi \Delta x_j} \quad (4.4)$$

Diese Gleichung weicht von der in (IAEA 2001) gegebenen Definition insofern ab, dass hier der Teilchenfluss anstelle des Stromes verwendet wird. Die angegebene Definition wurde für therapeutische Bestrahlungen angepasst, da der Teilchenfluss direkt mit der Anzahl der Teilchen in Zusammenhang steht, die bei der Bestrahlungsplanung verschrieben wurde und durch ein Strahlüberwachungssystem gemessen wird. Des Weiteren wird die Ausbeute hier direkt als Teilchen-Yield angegeben und nicht wie in (IAEA 2001) mit der Zerfallskonstanten λ multipliziert als Aktivitätsausbeute, da das Ziel eine Vorhersage der Positronenemitterverteilung, also einer Teilchenverteilung, ist. Die Einheit der hier nach Gl. (4.4) definierten Yield ist $[Y] = 1/(\text{IP mm})$, wobei IP für ein eingestrahktes Teilchen steht.

Alle hier durchgeführten Berechnungen konzentrieren sich auf die Tiefenverteilung der Yields, da das Hauptaugenmerk von PET bei der Anwendung in der Ionenstrahltherapie auf der Verifikation der Teilchenreichweite liegt. Eine laterale Betrachtung der Verteilung wird hier nicht durchgeführt. Wie bereits im Kapitel 3.2.1 beschrieben, wurden alle Experimente mit Nadelstrahlen durchgeführt. Zur Bestimmung der Produktionsraten und damit der Yields wurde die Aktivität in lateraler Richtung über das gesamte Target aufsummiert. Daher kann auch in der oben genannten Gleichung der flächenunabhängige Fluss der Teilchen verwendet werden. Für eine Erweiterung des vorgestellten Konzeptes auf die laterale Verteilung der Yields muss hier anstelle des Teilchenflusses die Flussdichte verwendet werden, d. h. Teilchen pro Zeit und pro Fläche.

4.1.3 Yield-Modellierung mittels Referenzdatenbasis

Um die β^+ -Aktivitätsverteilung in Weichgewebe mittels des Yield-Konzeptes vorhersagen zu können, ist eine Referenzdatenbasis mit den Yields aller relevanten Positronenemitter, die bei Reaktionen der eingestrahkten Ionen mit den Atomen C, H und O des Gewebes entstehen, notwendig. Da tiefenabhängige Yield-Messungen in reinen, gasförmigen Sauerstoff- und Wasserstofftargets praktisch kaum durchführbar sind, wurden Graphit, Wasser (in Form von Gelatine, vgl. Kap. 3.2.1) und PE als Materialien für die Datenbasis verwendet. Aus den Positronenemitter-Yields der einzelnen Materialien können durch eine Linearkombination die tiefenabhängigen Yields in jedem beliebigen Targetmaterial, bestehend aus den Elementen C, H und O, berechnet werden, vgl. Gl. (4.5). Diese Yields $Y^{(m)}$ hängen von der Eingangsennergie E_{in} der einfliegenden Teilchen, dem Positronen emittierenden Nuklid i , sowie dem

Ortsintervall j ab, welches mit der Restenergie der Primärteilchen korreliert ist.

$$Y_{ij}^{(m)}(E_{\text{in}}, \text{Target}) = a_1 Y_{ij}^{(m)}(E_{\text{in}}, \text{G}) + a_2 Y_{ij}^{(m)}(E_{\text{in}}, \text{W}) + a_3 Y_{ij}^{(m)}(E_{\text{in}}, \text{PE}) \quad (4.5)$$

Hier steht G für Graphit und W für Wasser. Die Koeffizienten $a_n, n = 1, 2, 3$ hängen von der Stöchiometrie des Targetmaterials ab und betragen z. B. für PMMA $a_n = (3, 2, 1)$. Das bedeutet, die Yields für 1 mol der Grundeinheit von PMMA ($\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$) sind gleich der Summe der Yields von 3 mol Graphit, 2 mol Wasser und 1 mol der Grundeinheit von PE (C_2H_4). Betrachtet man eine Grundeinheit von durchschnittlichem menschlichen Weichgewebe ($\text{C}_{14.3}\text{H}_{62.9}\text{O}_{21.6}$, vgl. Tab. 4.1), so betragen diese Koeffizienten $a_n = (4.45, 21.6, 4.925)$.

Um diese Gleichung so verwenden zu können und unabhängig von den unterschiedlichen Dichten der Referenzmaterialien und der zu berechnenden Targetmaterialien zu machen, müssen die nach Gl. (4.4) definierten Yields in Abhängigkeit von der Stoffmenge anstatt der Breite des Ortsintervalls angegeben werden. Um den Unterschied zu verdeutlichen, wird hier als Formelzeichen $Y^{(m)}$ verwendet. Es ergibt sich als Einheit $[Y^{(m)}] = 1/(\text{IP mol})$. Die Umrechnung erfolgt entsprechend der Beziehung

$$n = \frac{\rho V_j}{M}, \quad (4.6)$$

wobei n die Stoffmenge des entsprechenden Targetmaterials im jeweiligen Ortsintervall Δx_j ist, welches durch das Volumen $V_j = \Delta x_j \times 1 \text{ cm}^2$ beschrieben wird. M ist die molare Masse und ρ die Dichte des Targetmaterials. Für den praktischen Gebrauch müssen die Yields nach Anwendung von Gl. (4.5) wieder in ihre ursprüngliche Einheit, d. h. pro Millimeter umgerechnet werden. Dazu wird das gleiche Volumen V_j verwendet, welches damit keinen Einfluss auf das Ergebnis hat.

Die als Referenz erstellte Datenbasis für ${}^7\text{Li}$ und ${}^{12}\text{C}$ ist in Abb. 4.2 bzw. Abb. 4.3 zusammengestellt. Wie auch bei den ${}^{12}\text{C}$ -induzierten Aktivitätsverteilungen tritt bei den ${}^{11}\text{C}$ - und ${}^{10}\text{C}$ -Yields nach ${}^{12}\text{C}$ -Bestrahlung ein Maximum kurz vor Ende der Reichweite auf. Dieses tritt bei den ${}^{15}\text{O}$ -Yields nicht auf, da ${}^{15}\text{O}$ nur als Targetfragment vorliegt, wohingegen die anderen beiden auch als Projektilfragmente auftreten. Bei den Yields nach ${}^7\text{Li}$ -Bestrahlungen tritt erwartungsgemäß kein solch scharfes Maximum am Ende der Reichweite auf.

Aus der dargestellten Yield-Datenbasis wird außerdem deutlich, dass die Yields für eine bestimmte Restenergie bei unterschiedlichen Eingangsenergien der Primärteilchen verschieden sind. Es zeigt sich, dass bei gleicher Restenergie die Yields umso höher sind, je größer die Eingangsenergie ist, obwohl die Fluenz der Primärteilchen abgenommen hat. Dieser Effekt ist auf die entstehenden Sekundärteilchen zurückzuführen, die ihrerseits ebenfalls Positronenemitter erzeugen können, und wird in Kap. 4.2 qualitativ untersucht.

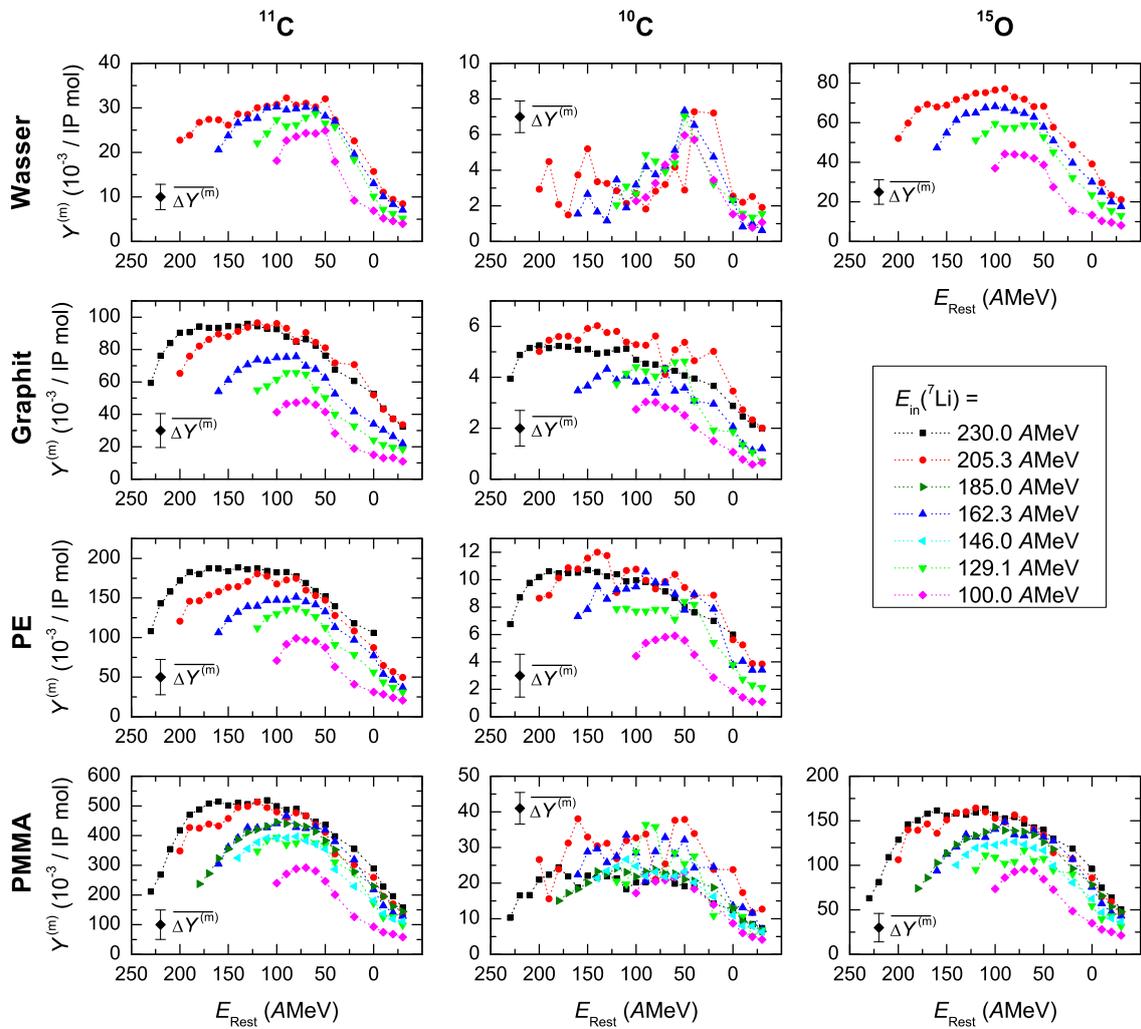


Abbildung 4.2: Tiefenabhängige ^{11}C - (links), ^{10}C - (Mitte) und ^{15}O -Yields (rechts) der ^7Li -Bestrahlungen in Wasser, Graphit, PE und PMMA (von oben nach unten). Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde anstelle der Fehlerbalken eines jeden Messpunktes ein mittlerer Fehler $\overline{\Delta Y^{(m)}}$ für jedes Material und jeden Positronenemitter eingetragen.

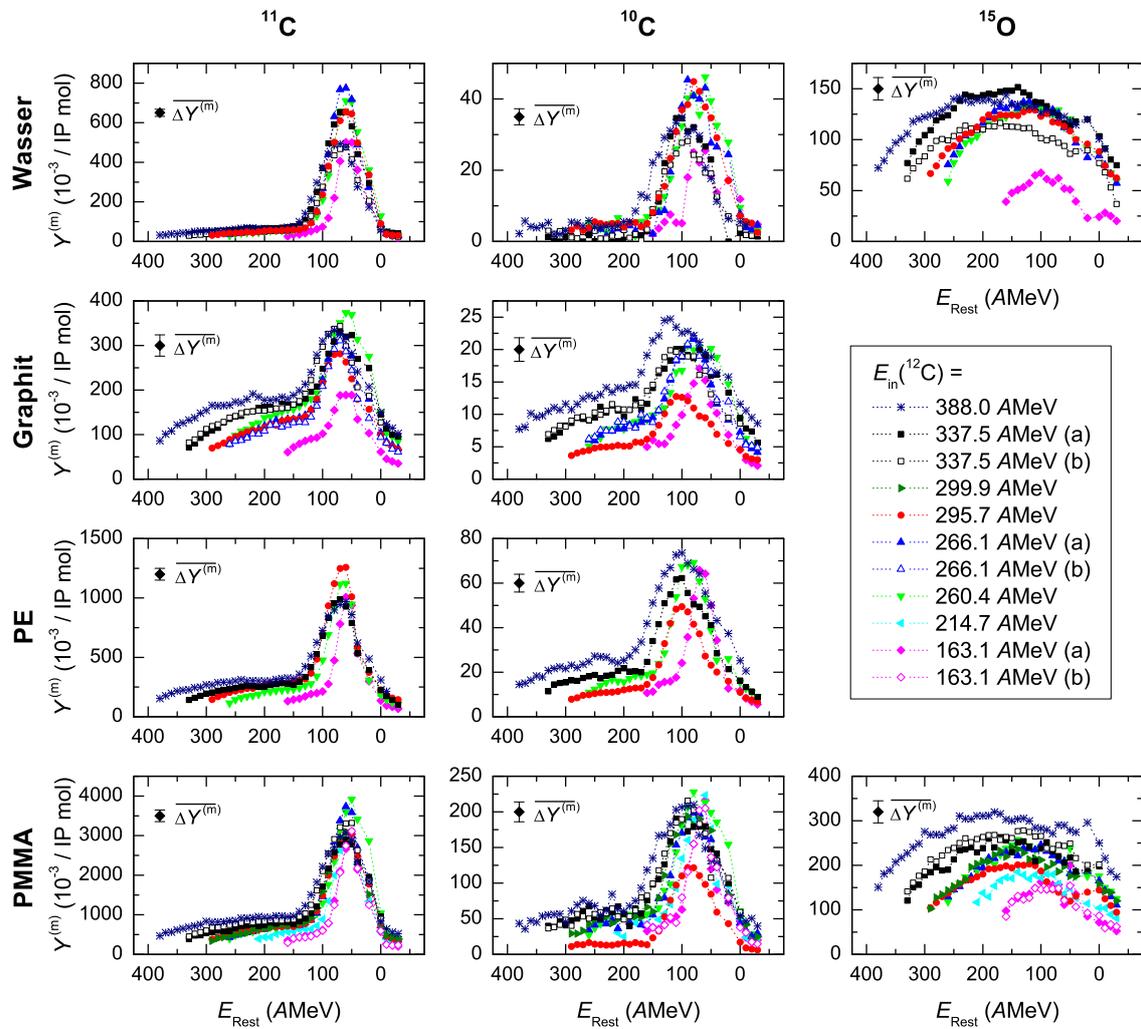


Abbildung 4.3: Tiefenabhängige ^{11}C - (links), ^{10}C - (Mitte) und ^{15}O -Yields (rechts) der ^{12}C -Bestrahlungen in Wasser, Graphit, PE und PMMA (von oben nach unten). Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde anstelle der Fehlerbalken eines jeden Messpunktes ein mittlerer Fehler $\overline{\Delta Y^{(m)}}$ für jedes Material und jeden Positronenemitter eingetragen.

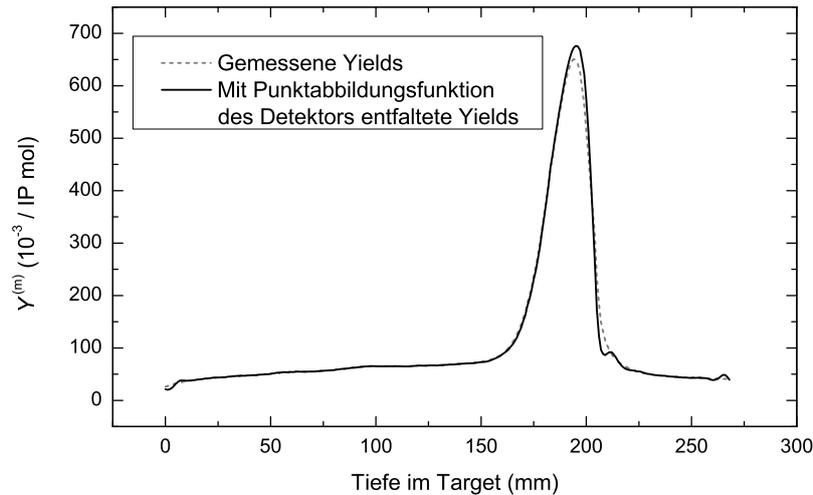


Abbildung 4.4: Vergleich der mit der Detektorantwort korrigierten Yield-Kurve (durchgezogene Linie) mit den gemessenen Yields (gepunktete Linie) am Beispiel der Bestrahlung eines Wassertargets mit 337.5 AMeV ^{12}C -Ionen. Die korrigierte Kurve wurde durch Entfalten der Messung mit einer gaußförmigen Punktabbildungsfunktion mit $\text{FWHM} = 7$ mm erhalten.

Die aufgestellte Datenbasis, die in Abb. 4.2 und Abb. 4.3 gezeigt ist, wurde nicht bezüglich der räumlichen Auflösung des Detektors korrigiert. Da alle Experimente zur Anwendung des Yield-Konzeptes mit demselben PET-Scanner durchgeführt wurden, ist diese Korrektur hier nicht notwendig. Bei Übertragung der Daten auf Messungen mit einem anderen PET-Scanner müssen diese jedoch mit der Punktabbildungsfunktion des PET-Detektors entfaltet werden. Diese kann in erster Näherung gaußförmig mit einer Halbwertsbreite von $\text{FWHM} = 7$ mm angenommen werden. Abbildung 4.4 zeigt solch eine Entfaltung am Beispiel einer Wasserbestrahlung mit 337.5 AMeV ^{12}C -Ionen (Experiment-ID: CW337b). Dargestellt sind die aus der Messung berechneten tiefenabhängigen Yields sowie die durch Entfaltung mit der Detektorantwort korrigierten Yields. Durch die Entfaltung wird der Projektilfragment-Peak etwas höher. Die Halbwertsbreite der beiden Kurven ändert sich nur minimal. Sie beträgt in dem gezeigten Beispiel $\text{FWHM} = 23.5$ mm für die Originalmessung und $\text{FWHM} = 22.0$ mm für die korrigierten Daten. Die zu beobachtende kleine Schwingung hinter dem Peak in der entfaltenen Yield-Kurve ist ein künstliches Artefakt, hervorgerufen durch die Entfaltung.

4.1.4 Erstellung der Datenbasis für die Yield-Vorhersage

Mit der im vorherigen Abschnitt angegebenen Gleichung (4.5) lassen sich die Yields in beliebigem Gewebe oder gewebeähnlichem Material bei Kenntnis der Stöchiometrie vorhersagen. Dafür muss jedoch gewährleistet sein, dass die Yields in den Referenzmaterialien Wasser, Graphit und PE bei der entsprechenden Eingangsenergie E_{in} der Primärteilchen vorliegen, da sie bei einer bestimmten Restenergie für verschiedene Eingangsenergien unterschiedlich sind, vgl. Kap. 4.1.3. Für therapeutische Anwendungen würde das bedeuten, dass diese Yields in den Referenzmaterialien bei sämtlichen Eingangsenergien, die für die Therapie notwendig sind, gemessen werden müssten. Hier wäre jedoch der experimentelle Aufwand erheblich. Daher wurden die gemessenen Daten als Stützstellen verwendet und zwischen ihnen interpoliert. Dafür wurden die gemessenen Yields der Referenzmaterialien in Abhängigkeit der Eingangsenergie aufgetragen, separat für alle Restenergien und Positronenemitter. Einen Ausschnitt aus dieser Darstellung für ${}^7\text{Li}$ -Bestrahlungen zeigt Abb. 4.5. Für die Targetfragmente, d. h. für die Yields bei der ${}^7\text{Li}$ -Bestrahlung sowie für die ${}^{15}\text{O}$ -Yields bei der Kohlenstoffbestrahlung, ist ein linearer Zusammenhang zwischen Eingangsenergie und Yield im untersuchten Energiebereich durch die Messdaten angezeigt. Hier ermöglicht eine lineare Interpolation zwischen den eingangsenergieabhängigen Yields die Vorhersage auch für weitere Eingangsenergien, die nicht direkt gemessen wurden. Die roten Geraden in Abb. 4.5 für das Material PMMA zeigen diese Yield-Vorhersage gemäß Gl. (4.5).

Für die ${}^{11}\text{C}$ - und ${}^{10}\text{C}$ -Yields der Kohlenstoffbestrahlung ist die beschriebene lineare Abhängigkeit nicht in jedem Fall ersichtlich. Einen Ausschnitt aus der ${}^{11}\text{C}$ -Datenbasis für Kohlenstoffbestrahlung zeigt Abb. 4.6. Bei kleinen Restenergien spielt hier der Einfluss der Projektilfragmente eine entscheidende Rolle, welches im folgenden Kapitel 4.2 genauer diskutiert wird. Da ein komplexer Fit mit vielen freien Parametern aufgrund der verhältnismäßig geringen Anzahl an Messpunkten nicht sinnvoll ist, wird in diesen Fällen zum einen die Verwendung eines Mittelwertes (hellblaue Geraden in Abb. 4.6) und zum anderen die eines quadratischen Fits (grüne Kurven in Abb. 4.6) der Messdaten untersucht. Das trifft für die ${}^{11}\text{C}$ -Yields von Wasser und PE im Restenergiebereich von 20–80 AMeV zu. Abbildung 4.6 zeigt für PMMA die aus den Referenzmaterialien erhaltene Vorhersage. Dabei wurde die rote Gerade aus den linearen Anpassungen an die Messwerte erhalten, unter Verwendung des Mittelwertes bei kleinen Restenergien in PE und Wasser. Für die orange-farbene Kurve berechnen sich die Yields für kleine Restenergien aus der quadratischen Anpassung bei PE und Wasser und einem linearen Fit in Graphit. Für die Yields von ${}^{10}\text{C}$ und ${}^{13}\text{N}$ in Wasser wurde aufgrund der geringen Häufigkeit und der damit verbundenen starken statistischen Schwankungen anstelle eines Fits ebenfalls der jeweilige Mittelwert in die Datenbasis aufgenommen. Die Zusammenstellung aller Fitparameter inklusive der zugehörigen Standardfehler und, bei linearem Fit, der Korrelationskoeffizienten r^2 findet sich in Anhang A.

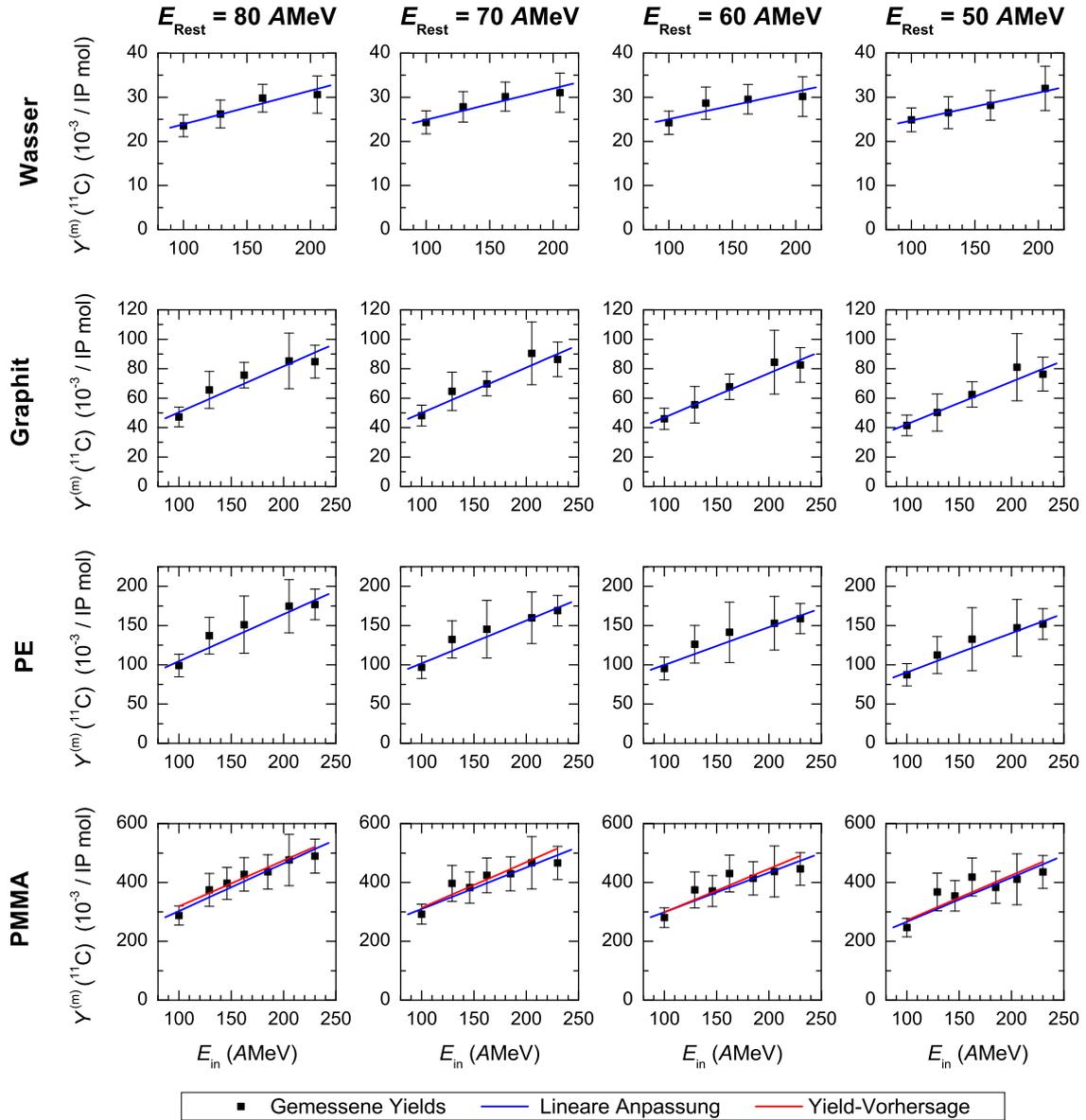


Abbildung 4.5: Ausschnitt aus der ^7Li -Datenbasis. Dargestellt sind die ^{11}C -Yields in Wasser, Graphit, PE und PMMA in Abhängigkeit von der Eingangsenergie E_{in} der Primärteilchen für verschiedene Restenergien E_{Rest} . Die blauen Geraden zeigen einen linearen Fit der gemessenen Werte. Die roten Geraden in den PMMA-Daten zeigen die Yield-Vorhersage nach Gl. (4.5).

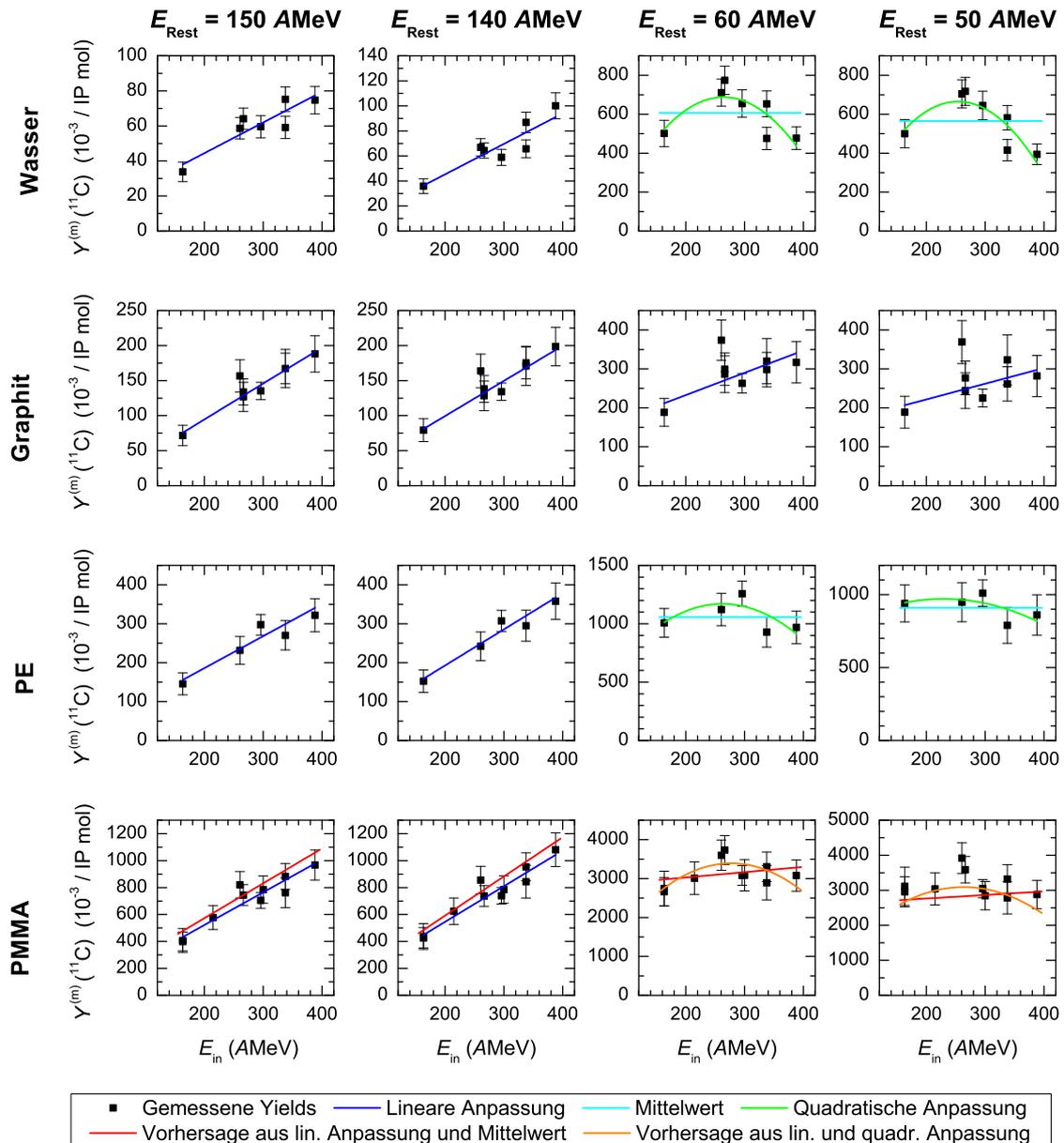


Abbildung 4.6: Ausschnitt aus der ^{12}C -Datenbasis. Dargestellt sind die ^{11}C -Yields in Wasser, Graphit, PE und PMMA in Abhängigkeit von der Eingangsenergie E_{in} der Primärteilchen für verschiedene Restenergien E_{Rest} . Die blauen Geraden zeigen einen linearen Fit der gemessenen Werte. Für kleine Restenergien erscheint ein linearer Fit der ^{11}C -Yields in Wasser und PE nicht sinnvoll. Hier kennzeichnen die hellblauen Geraden den Mittelwert der gemessenen Yields und die grünen Kurven stellen eine quadratische Anpassung an die Messwerte dar. Die roten Geraden und orange-farbenen Kurven in den PMMA-Daten zeigen die Yield-Vorhersage nach Gl. (4.5). Dabei wurden i. d. R. die durch lineare Anpassung ermittelten Yields in den Referenzmaterialien verwendet. Im Fall kleiner Restenergien gingen bei den roten Geraden die Yield-Mittelwerte in Wasser und PE in die Berechnung ein. Bei den orange-farbenen Kurven berechneten sich die Yields in PE und Wasser in den entsprechenden Fällen aus der quadratischen Anpassung.

Mit Gl. (4.7) lässt sich für jede Restenergie die mittlere Abweichung ΔY der Messwerte von den durch Interpolation ermittelten Werten bestimmen.

$$\Delta Y = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{|Y_i^{(\text{mess})} - Y_i^{(\text{interpol})}|}{Y_i^{(\text{mess})}} \cdot 100\% \quad (4.7)$$

Dabei sind $Y^{(\text{mess})}$ und $Y^{(\text{interpol})}$ die gemessenen bzw. durch Interpolation ermittelten Yields und N bezeichnet die Anzahl der vorhandenen Datenpunkte. Der so berechnete mittlere relative Fehler liegt bei den Kohlenstoffbestrahlungen für die ^{11}C -, ^{10}C - und ^{15}O -Yields, mit Ausnahme von ^{10}C in Wasser, zwischen 2 % und 20 %. Aufgrund der geringen Häufigkeit von ^{10}C in Wasser und den damit verbundenen großen statistischen Schwankungen sind die mittleren relativen Abweichungen hier deutlich größer. Dennoch liegt der mittlere relative Fehler in PMMA zwischen den gemessenen Daten und den *vorhergesagten* Yields bei 3 % bis 24 %. Die großen statistischen Unsicherheiten bei ^{10}C in Wasser spielen aufgrund der geringen absoluten Häufigkeit nur eine untergeordnete Rolle. Der Übergang vom Mittelwert zu einer quadratischen Anpassung der ^{11}C -Yields in PE und Wasser bei kleinen Restenergien reduziert die mittlere relative Abweichung der Messwerte von der für PMMA vorhergesagten Kurve im Mittel um 2 %.

Bei den Lithiumbestrahlungen liegt der mittlere relative Fehler für die Positronenemitter ^{11}C und ^{15}O zwischen 1 % und 14 % und erreicht für ^{10}C Werte bis zu 60 % in Wasser und sonst maximal 21 %. Der relative Fehler von ^{13}N liegt zwischen 2 % und 28 %. Die Abweichung der Messwerte in PMMA von der vorhergesagten Geraden betragen 2 % bis 20 % für ^{11}C und ^{15}O und für ^{10}C 18 % bis 50 %.

Da die Yields von ^{13}N in PMMA verglichen mit den anderen betrachteten Positronenemittern verhältnismäßig klein sind und daher großen statistischen Schwankungen unterliegen, sind die relativen Fehler bei der Vorhersage für beide Ionensorten beträchtlich. Jedoch spielt das für die Vorhersage der Aktivitätsverteilung, gerade wegen dieser geringen absoluten Häufigkeit, nur eine untergeordnete Rolle und hat wenig Einfluss.

Aufgrund der begrenzten Menge gemessener Daten ist die Vorhersage der Yields bei hohen Eingangsenergien der Primärteilchen mit dem beschriebenen Verfahren limitiert. Eine Yield-Vorhersage ist nur für Restenergien der Primärteilchen unterhalb einer bestimmten Energiegrenze möglich. Bei der hier angelegten Datenbasis ist das $E_{\text{Rest}} = 160 \text{ AMeV}$ für ^7Li , was einer Reichweite von 13.7 cm in Wasser entspricht. Für ^{12}C -Bestrahlungen beträgt diese Restenergie $E_{\text{Rest}} = 330 \text{ AMeV}$, entsprechend einer Reichweite von 19.9 cm in Wasser. Oberhalb dieser Restenergien liegen nicht ausreichend Datenpunkte in der Referenzdatenbasis vor, um eine Interpolation zwischen den Eingangsenergien zu ermöglichen. Eine Yield-Vorhersage kann dann nur direkt mit den gemessenen Daten der Referenzmaterialien und nur für die in der Datenbasis als gemessene Werte vorliegenden Eingangsenergien durchgeführt werden.

4.2 Interpretation der Datenbasis und Vergleich mit anderen Methoden

Die auf Grundlage der experimentellen Bestrahlungen mit ${}^7\text{Li}$ und ${}^{12}\text{C}$ erstellte Datenbasis zeigt in der Regel für höhere Eingangsenergien eine höhere Ausbeute an Positronenemittern. Für den Fall, dass die Yield-Verteilung nur von Targetfragmenten bestimmt wird, ist durch die experimentellen Daten ein linearer Zusammenhang zwischen Yield und Eingangsenergie angezeigt. Eine Interpretation dieses Sachverhaltes erfolgt in Abschnitt 4.2.3. Sind Projektilfragmente an der Yield-Verteilung beteiligt, ist der lineare Zusammenhang nicht ersichtlich. Hier steigen die Yields zunächst mit zunehmender Eingangsenergie und fallen dann bei großen Eingangsenergien wieder ab. Diese Beobachtung lässt sich wie folgt interpretieren. Aufgrund der längeren zurückgelegten Wegstrecke im Target erhöht sich die Anzahl an Kollisionen der Projektile mit den Targetatomen bei zunehmender Eingangsenergie. Dadurch steigt die Anzahl an Projektilfragmenten an, was eine größere Fläche unter der Yield-Kurve im Bereich des Aktivitätsmaximums zur Folge hat.

Dieses durch Projektilfragmente induzierte Maximum verbreitert sich bei zunehmender Eingangsenergie, was aus den gemessenen Daten ebenfalls sehr gut ersichtlich ist, vgl. Abb. 4.3. Enghardt (2005) leitete die folgende Gleichung für die Abschätzung der Reichweite R_t der Projektilfragmente ${}^{11}\text{C}$ und ${}^{10}\text{C}$ bei Kohlenstoffbestrahlung her.

$$R_0 \frac{A_f/Z_f^2}{A_0/Z_0^2} < R_t < R_0. \quad (4.8)$$

Dabei ist R_0 die Reichweite der Projektile (A_0, Z_0) und A_f und Z_f sind die Massen- und Kernladungszahlen des jeweiligen Fragments. Diese Gleichung zeigt, dass die Breite des Maximums für ${}^{11}\text{C}$ $0.0833 R_0$ und für ${}^{10}\text{C}$ $0.167 R_0$ beträgt und damit größer wird für höhere Eingangsenergien bzw. größere Reichweiten. Dabei hängt jedoch die Reichweite R_0 nicht proportional von der Eingangsenergie ab, welche als Grundlage für die Datenbasis dient.

Diese zwei gegenläufigen Komponenten, die zunehmende Anzahl an Projektilfragmenten einerseits und die Verbreiterung des Yield-Maximums andererseits, welches eine Reduktion der Höhe des Peaks zur Folge hat, sind in komplexer Weise von der Eingangsenergie und der Tiefe im Target abhängig. Zusätzlich ist dieser Effekt mit der Zunahme der Sekundärfragmente bei höheren Eingangsenergien überlagert. Insgesamt entsteht ein vielschichtiger Zusammenhang zwischen Yield und Eingangsenergie, der bei der verhältnismäßig geringen Anzahl an Datenpunkten pro Restenergie nicht sinnvoll in Form eines Fits eingearbeitet werden kann. Daher wurde, wie im vorhergehenden Kapitel bereits beschrieben, einerseits ein Mittelwert und andererseits eine quadratische Anpassung an die gemessenen ${}^{11}\text{C}$ -Yields bei ${}^{12}\text{C}$ -Bestrahlung und kleinen Restenergien verwendet.

Für die Ausbeute an Sekundärteilchen, d. h. bei Bestrahlungen mit ${}^7\text{Li}$ und für große Restenergien bei ${}^{12}\text{C}$ -Bestrahlungen, scheint ein linearer Zusammenhang zwischen Yield und Eingangsenergie vorzuliegen. In den folgenden Abschnitten werden die experimentellen Ergebnisse mit Simulationen verglichen. Die Tatsache, dass trotz abnehmender Anzahl an Projektilen bei gleicher Restenergie und zunehmender Eingangsenergie eine erhöhte Anzahl Sekundärteilchen vorliegt, wird im Abschnitt 4.2.3 qualitativ erklärt.

4.2.1 Simulation der ${}^{12}\text{C}$ -induzierten Positronenemitterverteilung mit POSGEN

Unter Verwendung des von B. G. Hasch entwickelten Programmes POSGEN (Hasch 1996; Pönisch *et al.* 2004) wurden die Positronenemitterverteilungen nach Bestrahlung mit ${}^{12}\text{C}$ -Ionen simuliert. Dieses Programm bildet die Grundlage für die Simulation der Aktivitätsverteilung nach therapeutischen Patientenbestrahlungen mit Kohlenstoffionen an der GSI und hat sich für den Einsatz beim Bestrahlungsmonitoring mit PET bewährt. Es erzeugt Positronenemitterverteilungen, ohne Berücksichtigung von Inhomogenitäten oder den zeitlichen Ablauf der Bestrahlung, auf der Grundlage des Bremsvermögens und der Reichweite der Ionen, die wiederum mit dem ATIMA-Code (Weick 2011) berechnet werden. In POSGEN wird das Wirkungsquerschnittsmodell von Sihver *et al.* (Sihver *et al.* 1996; Sihver und Mancusi 2009) verwendet. Die Parametrisierung ist speziell an die Bestrahlung von PMMA mit ${}^{12}\text{C}$ -Ionen angepasst. Daher wird in dieser Arbeit nur dieses Bestrahlungsszenario simuliert und mit den Messungen verglichen.

Abbildung 4.7 zeigt die simulierte Tiefenverteilung der Positronenemitter ${}^{11}\text{C}$, ${}^{10}\text{C}$ und ${}^{15}\text{O}$ in PMMA nach Bestrahlung mit ${}^{12}\text{C}$ unterschiedlicher Eingangsenergien. Für jedes Bestrahlungsszenario wurden 10^7 eingestrahelte Teilchen simuliert. Die Größe der Targets wurde mit $9 \times 9 \times 30 \text{ cm}^3$ angenommen. Auch hier zeigt sich deutlich der oben erläuterte und in den Experimenten beobachtete Effekt des sich verbreiternden Projektilfragment-Peaks bei zunehmenden Eingangsenergien.

Das Programm POSGEN ermöglicht eine Differenzierung der Positronenemitter nach Projektilfragmenten, sowie primären und sekundären Targetfragmenten. Als primäre Targetfragmente werden hier diejenigen Positronenemitter bezeichnet, die durch Reaktion mit einem Primärteilchen aus einem Targetatom entstehen. Sekundäre Targetfragmente bezeichnen Positronenemitter, die durch Reaktion von Targetatomen mit Sekundärteilchen produziert werden. In Abb. 4.8 sind diese Verteilungen beispielhaft für eine PMMA-Bestrahlung mit $337.5 \text{ A MeV } {}^{12}\text{C}$ -Ionen dargestellt. Es zeigt sich, dass die Targetfragmentproduktion zunächst überwiegend durch die eingestrahelten Projektilen erfolgt. Mit zunehmender Eindringtiefe nimmt dieser Einfluss leicht ab, um kurz vor dem Ende der Primärteilchenreichweite

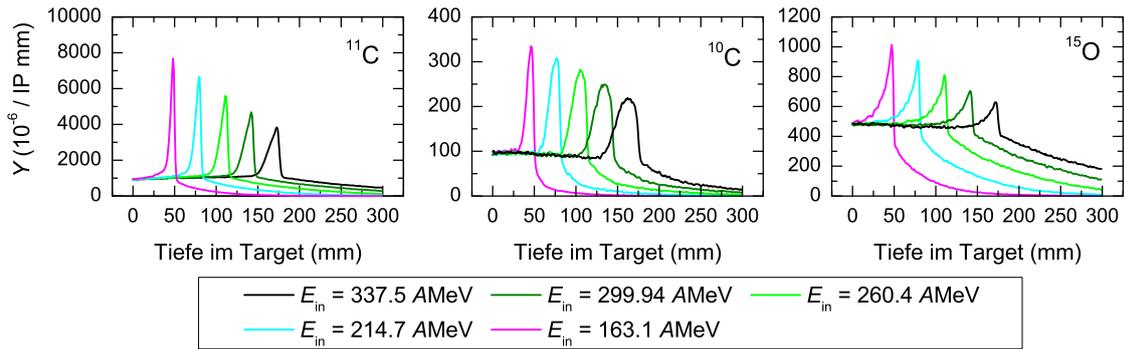


Abbildung 4.7: Mit POSGEN simulierte Tiefenverteilung der β^+ -Emitter ^{11}C , ^{10}C und ^{15}O in PMMA bei ^{12}C -Bestrahlung mit verschiedenen Eingangsenergien E_{in} .

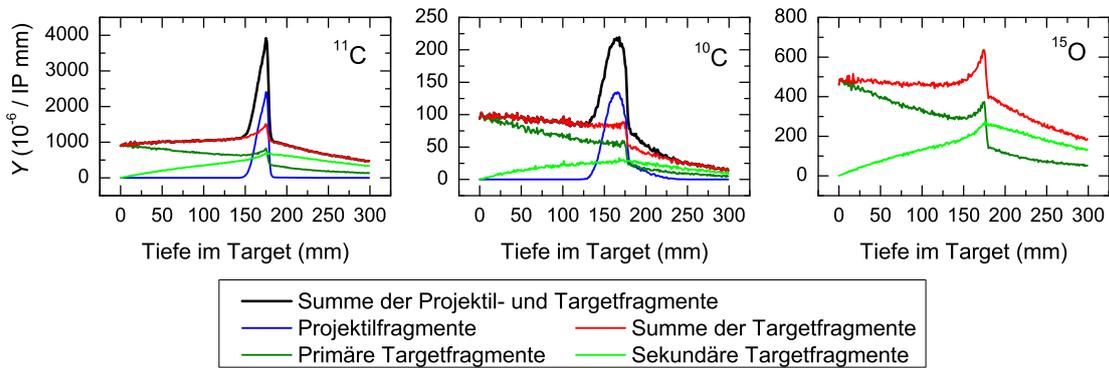


Abbildung 4.8: Mit POSGEN simulierte Tiefenverteilung von Projekttilfragmenten sowie primären und sekundären Targetfragmenten in PMMA nach Bestrahlung mit ^{12}C -Ionen mit $E_{\text{in}} = 337.5$ AMeV.

durch einen kurzen Anstieg zu einem lokalen Maximum zu gelangen. Dieses Maximum ist begründet durch einen Anstieg der Wirkungsquerschnitte bei kleinen Projektilenergien. Durch die steigende Anzahl an Sekundärteilchen im Target mit zunehmender Tiefe erhöht sich auch ihr Einfluss auf die Positronenemitterproduktion mit zunehmender Tiefe. In Summe ist die Targetfragmentverteilung über die Tiefe im Target laut den Simulationsdaten nahezu konstant und bildet kurz vor dem Ende der Primärteilchenreichweite einen schwach ausgeprägten Peak. Dieser wird bei den ^{11}C - und ^{10}C -Verteilungen durch die Projekttilfragmente überlagert, welche sich auf Grund ihrer nahezu gleichen Geschwindigkeit wie die der Primärteilchen am Ende des Bestrahlungsweges ansammeln.

Ein Vergleich der Simulation mit den experimentell ermittelten Positronenemitter-Yields erfolgt in Abb. 4.9 für verschiedene Eingangsenergien der Primärteilchen. Da die Detektorantwort der PET-Kamera in die gemessenen Daten eingeht, muss diese auch in der Simulation berücksichtigt werden. Dazu wurden die simulierten Daten mit einer gaußförmigen Punktabbildungsfunktion einer Halbwertsbreite von $\text{FWHM} = 7$ mm gefaltet. Es zeigt sich, dass die

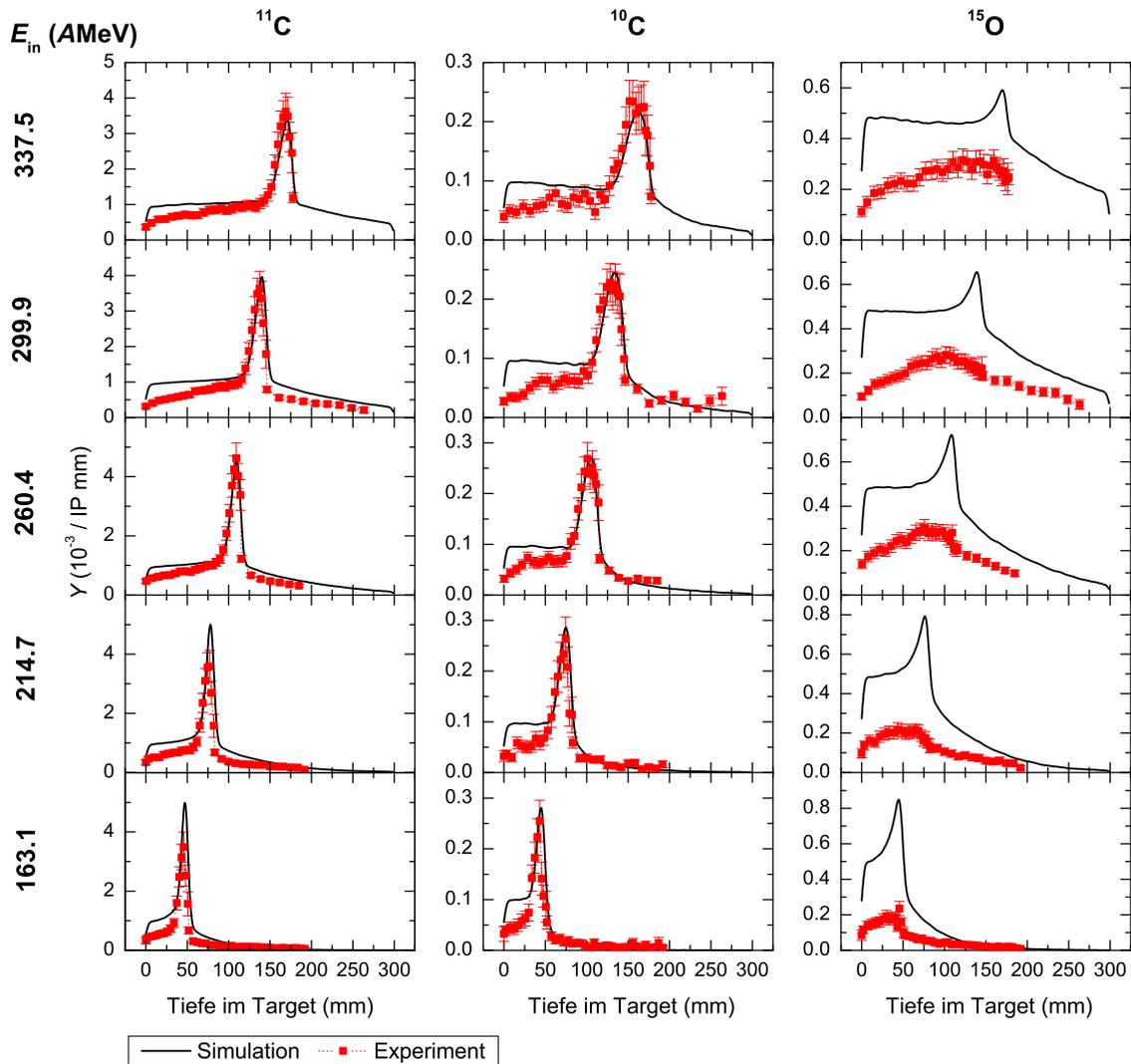


Abbildung 4.9: Vergleich zwischen mit POSGEN simulierten β^+ -Emitterverteilungen und gemessenen Positronenemitter-Yields in PMMA nach ^{12}C -Bestrahlung mit den Eingangsenergien $E_{in} = \{337.5, 299.9, 260.4, 214.7, 163.1\}$ AMeV (von oben nach unten).

experimentellen ^{11}C - und ^{10}C -Yieldverteilungen für hohe und mittlere Energien durch die Simulation bezüglich Lage und Höhe des Maximums sehr gut wiedergegeben werden, wohingegen bei den niedrigen Energien in diesem Bereich Abweichungen auftreten. Des Weiteren liegt die simulierte Positronenemitterhäufigkeit von ^{11}C und ^{10}C im Eingangskanal oberhalb der experimentellen Yields. Für die ^{15}O -Verteilungen gibt es starke Abweichungen zwischen Simulation und Messung. Hier liegen die experimentellen Ergebnisse um einen Faktor zwei bis drei unter den simulierten Verteilungen. Auch das oben beschriebene Maximum in der Fragmentverteilung ist im Experiment nicht sichtbar. Da bei Kohlenstoffbestrahlungen eine Bewertung der Aktivitätsverteilung überwiegend bezüglich des durch die Projekttilfragmente

^{11}C und ^{10}C induzierten Aktivitätsmaximums erfolgt, welches die gesamte Verteilung dominiert, sind die Abweichungen im Eingangskanal und bei der ^{15}O -Verteilung in der Patientenbestrahlungssimulation vernachlässigbar. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass Modelle zur Berechnung von Wirkungsquerschnitten, wie sie beispielsweise in POSGEN verwendet werden, sorgfältig an die Messungen angepasst werden müssen und nicht immer die erforderliche Genauigkeit liefern.

4.2.2 Simulation der ^7Li -induzierten Positronenemitterverteilung mit Geant4

Die gemessenen Positronenemitter-Yields induziert durch ^7Li -Bestrahlungen wurden ebenfalls mit simulierten Verteilungen verglichen. Da das für Kohlenstoffbestrahlungen bewährte Programm POSGEN nicht für die Bestrahlung mit anderen Ionen optimiert ist, wurde die Simulation mit dem Programmpaket GEANT4 (Version 9.2 Patch 01) durchgeführt. Dafür wurde die zur Simulation hadronischer Wechselwirkungen für medizinische Anwendungen empfohlene Physikliste mit dem sogenannten Geant4 Quark-Gluon String Precompound - Binary Cascade Model with High Precision (QGSP_BIC_HP) verwendet (Geant4 Collaboration 2011).

Es wurden ^7Li -Bestrahlungen von Wasser- sowie Graphit-Targets mit jeweils 10^7 eingestrahnten Teilchen simuliert, deren Eingangsenergie gleich denen in den Experimenten waren. Daraus können Informationen über die Fluenzen der eingestrahnten Ionen sowie der Sekundärteilchen erhalten werden. Diese sind in Abb. 4.10 für die Wassertargets dargestellt. Abbildung 4.11 zeigt einen Vergleich zwischen den Tiefenverteilungen der Primärteilchen und der Summe der Sekundärteilchen in Wasser nach Bestrahlung mit ^7Li unterschiedlicher Eingangsenergie. Im rechten Teil der Abbildung ist die Tiefenverteilung der Summe aus Primär- und Sekundärteilchen dargestellt. Es wird deutlich, dass die Anzahl der vorhandenen Teilchen, die zur Bildung von Positronenemittern führen können, in einer bestimmten Tiefe mit zunehmender Eingangsenergie ansteigt. Dieses Simulationsergebnis bestätigt qualitativ die Befunde aus der experimentell gewonnenen Datenbasis. Des Weiteren lassen sich aus den GEANT4-Simulationen Energie-Tiefen-Histogramme der Sekundärteilchen ableiten, vgl. Abb. 4.12 für ^7Li mit $E_{\text{in}} = 162.3 \text{ AMeV}$ auf Wasser. Dabei zeigt sich, dass Neutronen und Protonen in einem weiten Energiebereich kontinuierlich über den gesamten Einstrahlkanal verteilt sind, während Deuteronen, Alpha-Teilchen, Tritonen sowie ^3He eine Verteilung aus zwei Komponenten zeigen. Niederenergetische Anteile dieser Teilchen sind über den gesamten Einstrahlkanal verteilt, wobei es sich hierbei um herausgelöste Fragmente aus Targetatomen handelt. Außerdem zeigen die Histogramme für diese Teilchen einen höherenergetischen Anteil, dessen Energie mit zunehmender Tiefe abnimmt. Hierbei handelt es sich um Projektilfragmente, deren Energieverteilung die der Projektilteilchen widerspiegelt. In allen dargestellten Energie-

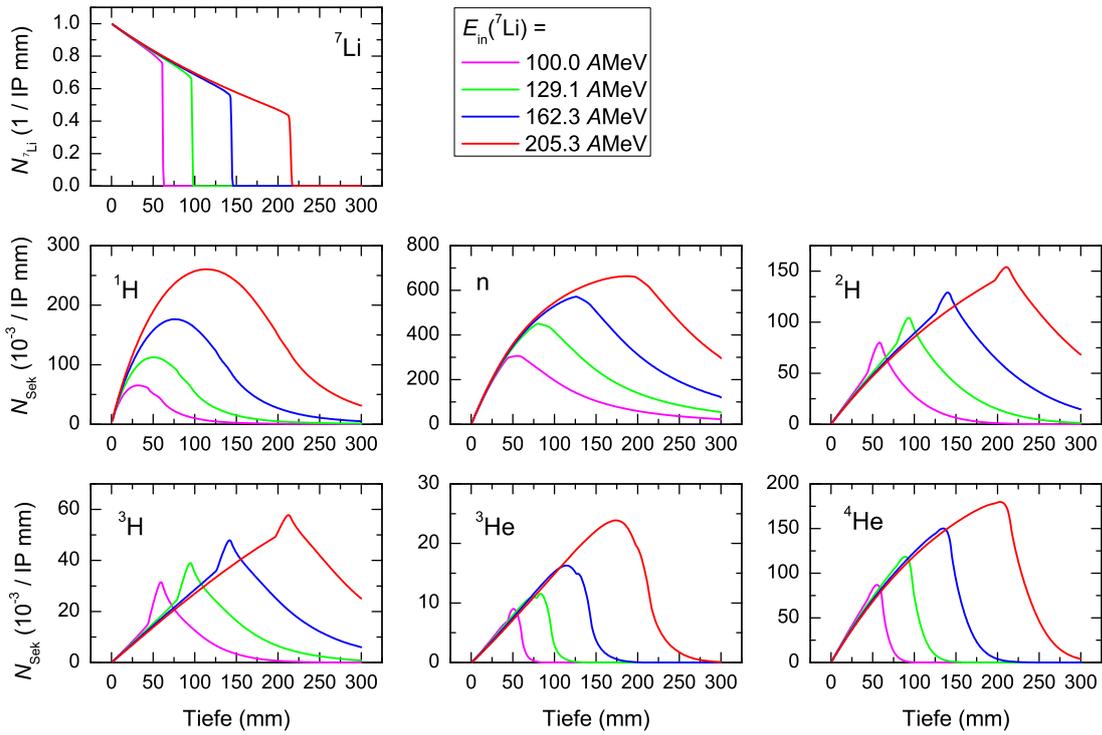


Abbildung 4.10: Mit GEANT4 simulierte Tiefenverteilung der ${}^7\text{Li}$ -Ionen und Sekundärteilchen in Wasser bei ${}^7\text{Li}$ -Bestrahlung mit verschiedenen Eingangsenergien E_{in} .

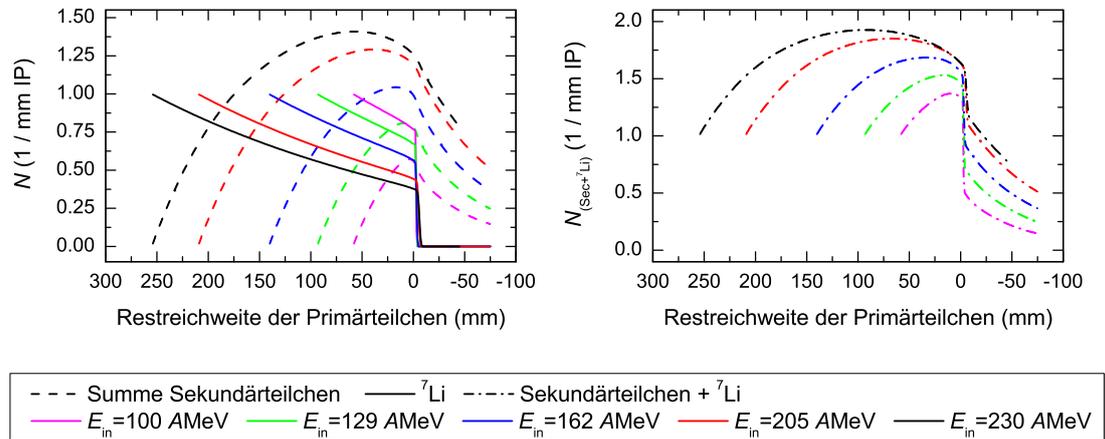


Abbildung 4.11: Vergleich der mit GEANT4 simulierten Tiefenverteilungen der ${}^7\text{Li}$ -Ionen und Sekundärteilchen in Wasser bei ${}^7\text{Li}$ -Bestrahlung mit verschiedenen Eingangsenergien E_{in} . Links: Vergleich der ${}^7\text{Li}$ -Verteilung mit der Summe aller gebildeten Sekundärteilchen. Rechts: Tiefenverteilung der Summe von Primär- und Sekundärteilchen.

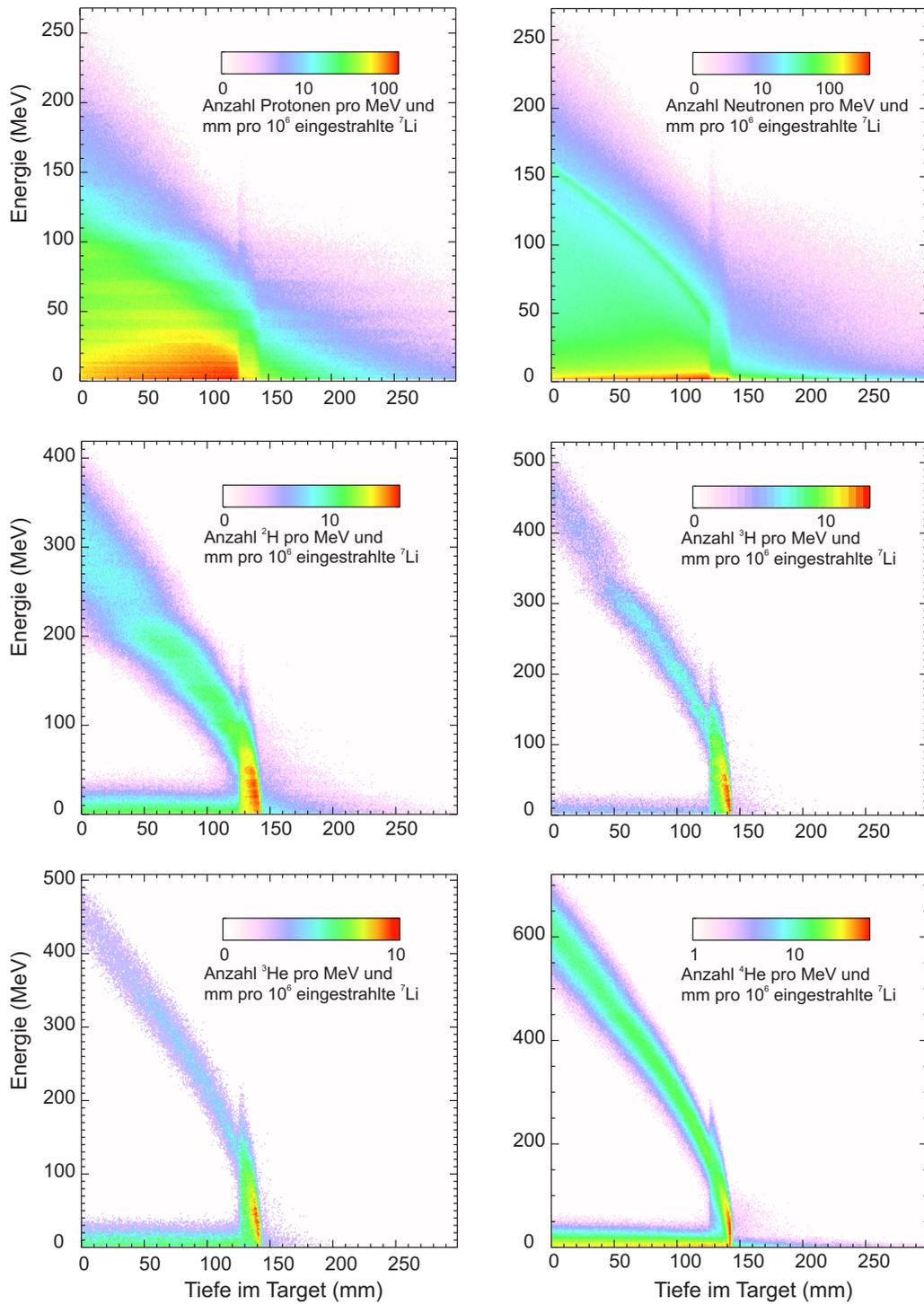


Abbildung 4.12: Mit GEANT4 simulierte Energie-Tiefen-Histogramme der Sekundärteilchen in Wasser nach ${}^7\text{Li}$ -Bestrahlung mit $E_{\text{in}} = 162.3 \text{ A MeV}$.

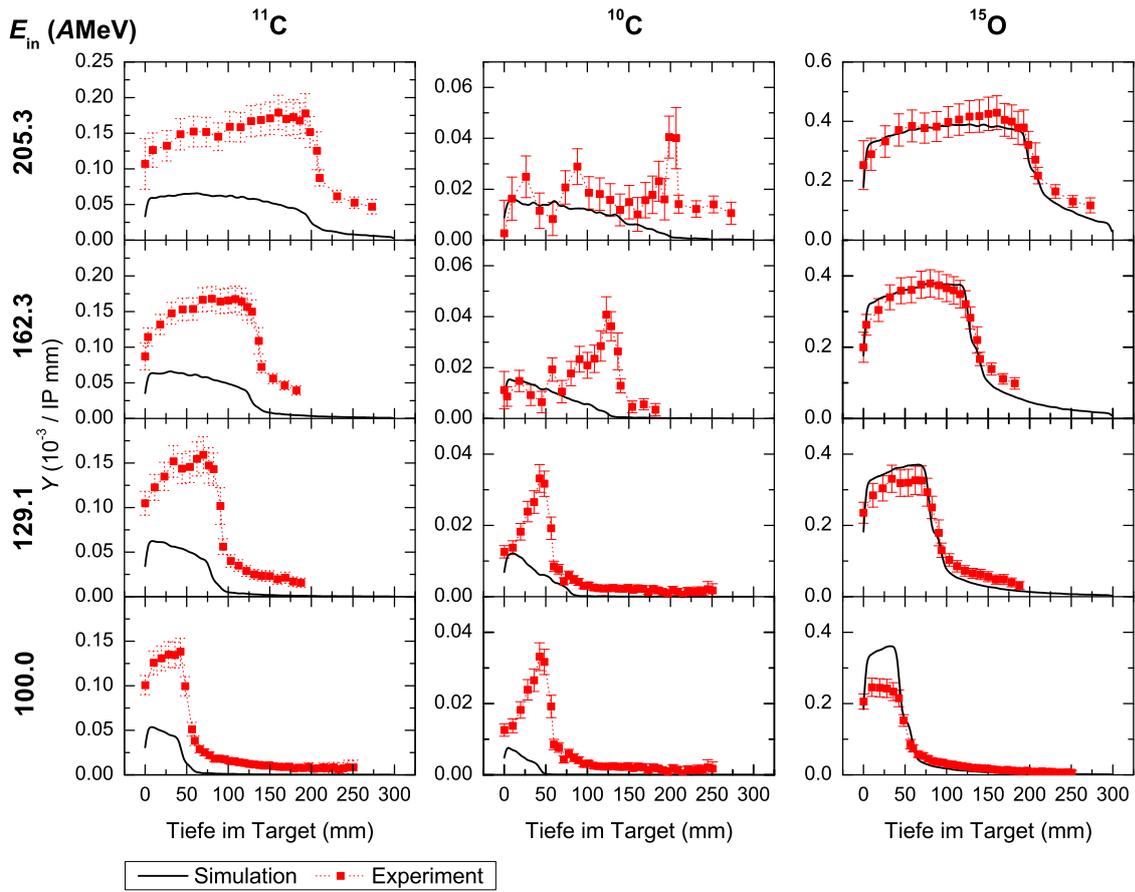


Abbildung 4.13: Vergleich zwischen mit GEANT4 simulierten β^+ -Emitterverteilungen und gemessenen Positronenemitter-Yields in Wasser nach ^7Li -Bestrahlung mit den Eingangsenergien $E_{\text{in}} = \{205.3, 162.3, 129.1, 100.0\}$ AMeV (von oben nach unten).

Tiefen-Histogrammen in Abb. 4.12 tritt in einer Tiefe von etwa 125 mm eine Diskontinuität in der Darstellung auf. Diese ist in den weiteren Simulationen mit verschiedenen Eingangsenergien ebenfalls vorhanden und erscheint in Tiefen, die einer Restenergie der Primärteilchen von etwa 5–10 AMeV entsprechen. Vermutlich ist diese Diskontinuität auf einen Modellwechsel innerhalb der GEANT4-Simulation zurückzuführen und spiegelt nicht die physikalische Realität wider.

Schließlich erfolgt auch hier ein Vergleich der Tiefenverteilungen der simulierten Positronenemitter mit den experimentellen Ergebnissen. Um die Detektorantwort zu berücksichtigen, wurden die simulierten Verteilungen wieder mit einer Gauß-Funktion gefaltet, $\text{FWHM} = 7 \text{ mm}$. Die Ergebnisse sind in Abb. 4.13 und Abb. 4.14 für Wasser- bzw. Graphitbestrahlungen zusammengefasst. Die Verteilung des bei der Bestrahlung am häufigsten produzierten β^+ -Emitters, d. h. ^{15}O in Wasser und ^{11}C in Graphit, stimmt in Simulation und Experiment weitgehend überein. Dagegen treten bei den anderen Positronenemittern, ^{11}C in

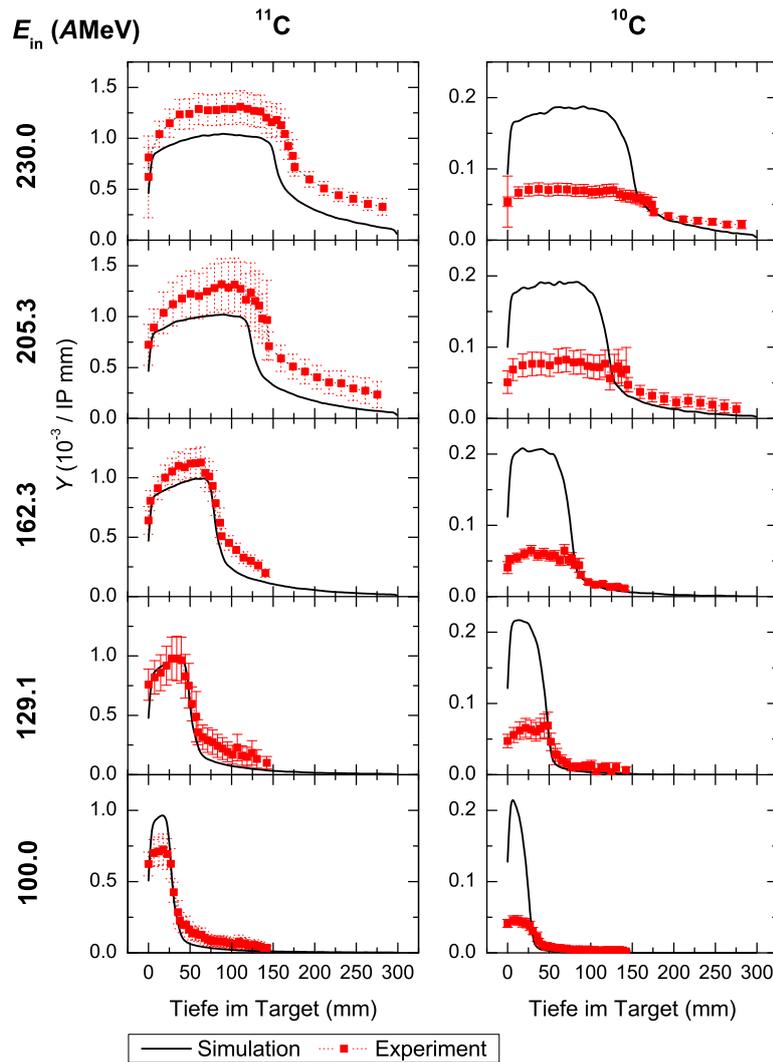


Abbildung 4.14: Vergleich zwischen mit GEANT4 simulierten β^+ -Emitterverteilungen und gemessenen Positronenemitter-Yields in Graphit nach ^7Li -Bestrahlung mit den Eingangsenergien $E_{\text{in}} = \{230.0, 205.3, 162.3, 129.1, 100.0\}$ A MeV (von oben nach unten).

Wasser und ^{10}C in beiden Materialien, sehr große Abweichungen auf. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Simulationen der Positronenemitterverteilungen mit GEANT4 mit den hier verwendeten physikalischen Modellen für ^7Li -Bestrahlungen nicht ausreichend genau sind, um Vorhersagen über die Aktivitätsverteilung bei Patientenbestrahlungen zu treffen.

4.2.3 Interpretation der ${}^7\text{Li}$ -induzierten Positronenemitterverteilungen mittels geometrischer Wirkungsquerschnitte

Die aus experimentellen Werten aufgestellte Referenzdatenbasis, vgl. Kapitel 4.1 und insbesondere Abb. 4.2, zeigt, dass die Yields der Positronenemitter bei einer bestimmten Restenergie umso höher sind, je größer die Eingangsenergie der eingestrahelten Primärteilchen ist. Dieser Effekt tritt auf, obwohl die Fluenz der Primärteilchen bei der betreffenden Restenergie für hohe Eingangsenergien aufgrund der längeren zurückgelegten Strecke im Targetmaterial geringer ist als bei niedrigen Eingangsenergien. Die Ursache sind hier die sekundären Teilchen, die bei der Reaktion von Primärteilchen mit Targetatomen gebildet werden und ebenfalls Positronenemitter bilden können. Mit Hilfe des Modells der harten Kugeln, vgl. Abschnitt 4.1.1, kann der Unterschied in den Yields bei gleicher Restenergie aber verschiedener Eingangsenergie qualitativ bestätigt werden.

Modellierung der Fragmentwirkungsquerschnitte

Es sei

$$\sigma_{\text{Li}} = \pi(r_{\text{T}} + r_0 A_{\text{Li}}^{1/3})^2 \quad (4.9)$$

der Wirkungsquerschnitt von ${}^7\text{Li}$ auf ein beliebiges Targetatom mit dem Radius r_{T} , vgl. Gl. (4.1). Für die hier durchgeführten Betrachtungen sind nur ${}^{12}\text{C}$ und ${}^{16}\text{O}$ als Targetatome interessant, da nur diese in den verwendeten Materialien in Positronenemitter fragmentiert werden können. Mit Hilfe einer Taylor-Entwicklung

$$f(x) = T_n(x) + R_n(x) \quad (4.10)$$

mit

$$T_n(x) = \sum_{k=0}^n \frac{f^{(k)}(a)}{k!} (x-a)^k \quad \text{und} \quad R_n(x) = \text{Taylor'sches Restglied}$$

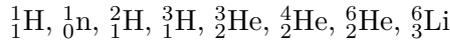
an der Stelle $a = A_{\text{Li}}$ lassen sich die Wirkungsquerschnitte σ_F der bei der Fragmentierung des ${}^7\text{Li}$ entstehenden Fragmente F bestimmen. Bei Taylorentwicklung bis zum quadratischen Glied ergibt sich

$$\sigma_F = \sigma_{\text{Li}} + p(A_F - A_{\text{Li}}) - q(A_F - A_{\text{Li}})^2 \quad (4.11)$$

mit

$$p = \pi\left(\frac{2}{3} r_{\text{T}} r_0 A_{\text{Li}}^{-2/3} + \frac{2}{3} r_0^2 A_{\text{Li}}^{-1/3}\right) \quad \text{und} \quad q = \pi\left(\frac{2}{9} r_{\text{T}} r_0 A_{\text{Li}}^{-5/3} + \frac{1}{9} r_0^2 A_{\text{Li}}^{-4/3}\right)$$

Basierend auf den Simulationen mit GEANT4 (vgl. Abschnitt 4.2.2) wurden folgende Nuklide als die am häufigsten auftretenden Fragmente ermittelt:



Des Weiteren entstehen ${}^4_1\text{H}$, ${}^4_3\text{Li}$, ${}^5_2\text{He}$ und ${}^5_3\text{Li}$, die aber aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeiten im Bereich von 10^{-24} s bis 10^{-21} s keine praktische Bedeutung für weitere Kernreaktionen haben und deshalb hier nicht betrachtet werden.

Die Berechnung des Wirkungsquerschnitts für diese Fragmente nach Gl. (4.11) stellt aufgrund der durchgeführten Taylorentwicklung und dem Abbruch der Reihe nach dem quadratischen Glied nur eine Näherung dar. Mit der Restgliedform nach Cauchy lässt sich die Größe des Restgliedes abschätzen. Danach existiert (wenigstens) ein ϑ zwischen 0 und 1, für das gilt (Gellert *et al.* 1965):

$$R_n(x) = \frac{(x-a)^{n+1}}{n!} (1-\vartheta)^n f^{(n+1)}(a + \vartheta(x-a)) \quad (4.12)$$

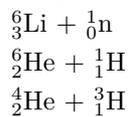
Für den konkreten Fall hier bedeutet das

$$\frac{(x-a)^3}{2} f'''(a) < R_n < 0 \quad (4.13)$$

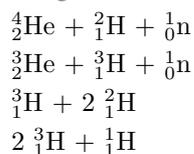
wobei $f'''(a)$ die dritte Ableitung der Funktion $f(x)$ an der Stelle a darstellt, vgl. Gl. (4.10). Eine Abschätzung der Größe des Restgliedes $R_n(x)$ nach dieser Gleichung ergibt maximal 13 % für den Wirkungsquerschnitt bei Reaktion von Protonen und Neutronen mit den Targetatomen ${}^{12}\text{C}$ und ${}^{16}\text{O}$ und maximal 7 % für die restlichen Fragmente. Der Abbruch der Taylor-Reihe nach dem quadratischen Glied ist daher für diese Überlegungen zweckmäßig und ausreichend genau.

Bei der Fragmentierung der ${}^7\text{Li}$ -Ionen in n Fragmente können folgende Fragmentkombinationen bzw. Reaktionskanäle auftreten (hier sortiert nach der Anzahl n der entstehenden Fragmente F):

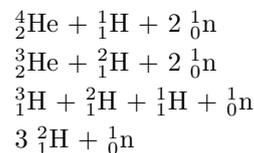
2 Fragmente:



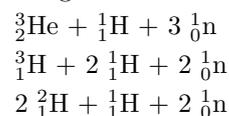
3 Fragmente:



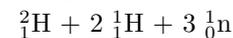
4 Fragmente:



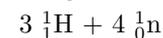
5 Fragmente:



6 Fragmente:



7 Fragmente:



Durch Einsetzen von Gl. (4.11) kann gezeigt werden, dass für alle möglichen oben genannten Fragmentierungsreaktionen gilt

$$\sum_n \sigma_F(n) > \sigma_{\tau\text{Li}} \quad (4.14)$$

Das bedeutet, dass die Summe der Wirkungsquerschnitte σ_F der n Fragmente, die aus einem ${}^7\text{Li}$ entstehen können, immer größer ist als der Wirkungsquerschnitt des eingestrahnten Lithiumions bezüglich der Reaktion mit einem bestimmten Targetatom. Fragmentiert ein ${}^7\text{Li}$ -Ion beispielsweise in ein Alphateilchen (${}^4\text{He}$), ein Deuteron (${}^2\text{H}$) und ein Neutron (n), so sind zwar die einzelnen Querschnitte der Fragmente kleiner als die des Lithiums, die Summe der Fragmentquerschnitte ist jedoch größer.

$$\sigma_F(n) < \sigma_F({}^2\text{H}) < \sigma_F({}^4\text{He}) < \sigma_{\tau\text{Li}} \quad (4.15)$$

$$\sigma_F(n) + \sigma_F({}^2\text{H}) + \sigma_F({}^4\text{He}) > \sigma_{\tau\text{Li}} \quad (4.16)$$

Damit lässt sich der beobachtete Effekt erklären, dass die Positronenemitter-Yields bei gleicher Restenergie, aber verschiedenen Eingangsenergien und daraus resultierenden unterschiedlichen Primärteilchenfluenzen, verschieden sind. Wie auch schon die GEANT4-Simulationen gezeigt haben (vgl. Abb. 4.11), überkompensieren die durch Fragmentierungsreaktionen im Target gebildeten Sekundärteilchen die geringere Fluenz der Primärteilchen bei höheren Eingangsenergien.

Es ist anzumerken, dass bei diesen Betrachtungen ein geometrisches Modell für die Wirkungsquerschnitte verwendet wurde, welches keinerlei Energieabhängigkeit beinhaltet. Des Weiteren werden in dem verwendeten Modell keine leichten Fragmente, die aus den Targetatomen bei Kollision herausgelöst werden, betrachtet. Allerdings ist deren Energie im Allgemeinen so niedrig, dass ein großer Teil von ihnen nicht die Reaktionsschwelle überwinden kann, die zur Bildung von Positronenemittern bei nachfolgenden Kollisionen mit Targetatomen führt. Daher hat eine Vernachlässigung dieser Rückstoßnukleonen lediglich einen geringen Einfluss auf die Betrachtungen. Die durchgeführten Überlegungen stellen demzufolge nur eine grobe Näherung der tatsächlichen Vorgänge und Verhältnisse im Target dar. Jedoch zeigen sie, dass die gemessene Datenbasis plausibel und physikalisch erklärbar ist.

Vergleich mit anderen Querschnittsmodellen und Literaturdaten

Für ${}^7\text{Li}$ und die einzelnen Fragmente wurden die geometrischen totalen Wirkungsquerschnitte für die Reaktion mit ${}^{12}\text{C}$ und ${}^{16}\text{O}$ mittels Gl. (4.1) berechnet. Dabei wurde für r_0 der in Krane (1988) angegebene Wert von $r_0 = 1.2 \cdot 10^{-15}$ m verwendet. Nach Barshay *et al.* (1974) liegt der totale Reaktionsquerschnitt für die meisten Reaktionskanäle nahe des mit diesem einfachen

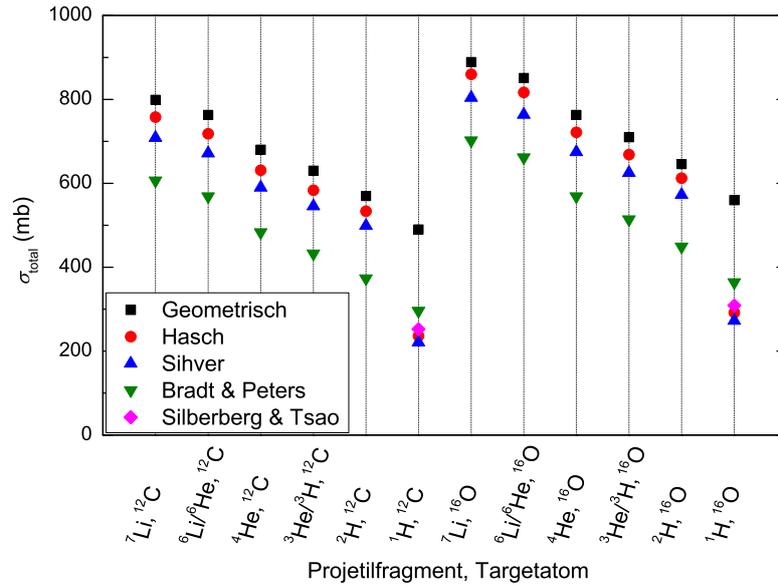


Abbildung 4.15: Vergleich energieunabhängiger totaler Wirkungsquerschnitte, berechnet mit verschiedenen Modellen für hohe Eingangsenergien.

geometrischen Modells berechneten Wertes. Eine Ausnahme bilden demnach Reaktionen, in denen sowohl Projektill- als auch Targetkerne sehr kleine Kernladungszahlen haben.

Parallel zu den geometrischen Reaktionsquerschnitten wurden die totalen Wirkungsquerschnitte dieser Reaktionen nach den Modellen von Hasch (1996), Sihver *et al.* (Sihver und Kanai 1992; Sihver *et al.* 1993), sowie für die Reaktion der Protonen mit ^{12}C und ^{16}O nach Silberberg und Tsao (1990), für hohe Energien, d. h. $\sigma(E) = \text{const.}$, berechnet. Die Ergebnisse sind in Abb. 4.15 grafisch dargestellt und zeigen eine größenordnungsmäßige Übereinstimmung der mit dem Modell der harten Kugeln berechneten geometrischen Wirkungsquerschnitte mit denen der anderen Modelle. Einzig die Wirkungsquerschnitte der Protonen werden mit dem geometrischen Modell verhältnismäßig stark überschätzt.

Die im geometrischen Modell der harten Kugeln verwendete Beziehung $r = r_0 \sqrt[3]{A}$ ist nur eine Näherung, bei der der Wert des Parameters r_0 , der Radius der Nukleonen, in verschiedenen Quellen unterschiedlich angegeben wird. In Krane (1988) wird dieser Faktor mit $r_0 = 1.2 \cdot 10^{-15} \text{ m}$ angegeben, gültig insbesondere für Atome mittlerer Masse, mit größeren Abweichungen für leichte Atome. Barshay *et al.* (1975) erhalten aus ihren Daten einen Wert von $r_0 = 1.27 \cdot 10^{-15} \text{ m}$ und Sihver *et al.* (1993) geben für ihren Wert $r_0 = 1.36 \cdot 10^{-15} \text{ m}$ für $Z \leq 26$ an.

Das einfache geometrische Hartkugelmodell, wie es bisher hier betrachtet wurde, wurde unter anderem von Bradt und Peters (1950) modifiziert, indem ein Überlappungsparameter Δr integriert wurde. Dieser berücksichtigt, dass nach dem Abrasions-Ablations-Modell sich

zunächst ein Überlappungsbereich bildet, vgl. Kapitel 2.1. Nur Nukleonen aus diesem auch Feuerball genannten Bereich nehmen an reaktionsbedingten Wechselwirkungen teil. Nach Bradt und Peters ergibt sich dann mit $r_{\text{eff}} = r_{\text{geom}} - \Delta r$ für den totalen Wirkungsquerschnitt

$$\begin{aligned}
 \sigma_0 &= \pi(r_{\text{T,eff}} + r_{\text{P,eff}})^2 \\
 &= \pi(r_{\text{T,geom}} + r_{\text{P,geom}} - 2\Delta r)^2 \\
 &= \pi(r_0 A_{\text{T}}^{1/3} + r_0 A_{\text{P}}^{1/3} - 2\Delta r)^2,
 \end{aligned} \tag{4.17}$$

wobei r_{eff} der effektive und r_{geom} der geometrische Radius des Targets T bzw. des Projektils P sind. Dabei betragen $r_0 = 1.45 \cdot 10^{-15}$ m und $\Delta r = 0.85 \cdot 10^{-15}$ m (bestimmt für Projektile mit einer Kernladungszahl $Z \geq 6$). Auch die hiermit berechneten Werte für die entsprechenden Reaktionen sind in Abb. 4.15 dargestellt.

Das Defizit beider Modelle, des Modells der harten Kugeln und des mit dem Überlappungsparameter modifizierten Modells der harten Kugeln, ist zum einen die fehlende Abhängigkeit von der Energie. Zum anderen wird im modifizierten geometrischen Modell ein fester Wert für den Überlappungsparameter verwendet, wobei jedoch eine Abhängigkeit vom Projektil-Target-System zu vermuten ist (Karol 1975).

Die Energieunabhängigkeit der totalen Wirkungsquerschnitte gilt nur für große Energien. Die Modelle von Sihver sowie von Silberberg und Tsao erlauben jedoch eine energieabhängige Berechnung der Wirkungsquerschnitte der Reaktionen von Protonen mit anderen Kernen. Außerdem entwickelten Sihver *et al.* eine Parametrisierung, um auch die Energieabhängigkeit der Nukleus-Nukleus-Reaktionsquerschnitte beschreiben zu können (Sihver *et al.* 1996; Sihver und Mancusi 2009). Hasch (Hasch 1996; Pönisch *et al.* 2004) verwendete und modifizierte diese von Sihver entwickelte Parametrisierung und integrierte sie in sein Programm POSGEN. Für die relevanten Reaktionen sind die mit diesen Modellen (Sihver *et al.* 1993, Hasch 1996, sowie Silberberg und Tsao 1990) berechneten Reaktionsquerschnitte in Abb. 4.16 im Energiebereich von 5 AMeV bis 1500 AMeV dargestellt. Die mit dem geometrischen Modell abgeschätzten Wirkungsquerschnitte sind ebenfalls dargestellt. Zur besseren Übersichtlichkeit sind sie nur bei hohen Energien eingetragen, verlaufen jedoch über den gesamten Energiebereich konstant.

Die mit den verschiedenen Modellen berechneten totalen Reaktionsquerschnitte wurden mit aus der Literatur erhaltenen experimentellen Daten verglichen. Eine Zusammenstellung erfolgt in Abb. 4.17. Der ausführliche Quellennachweis für die experimentellen Daten findet sich in Anhang B.

Die Abbildungen 4.16 und 4.17 zeigen, dass die mit dem geometrischen Hartkugelmodell berechneten Wirkungsquerschnitte größenordnungsmäßig und in ihrer Relation zueinander

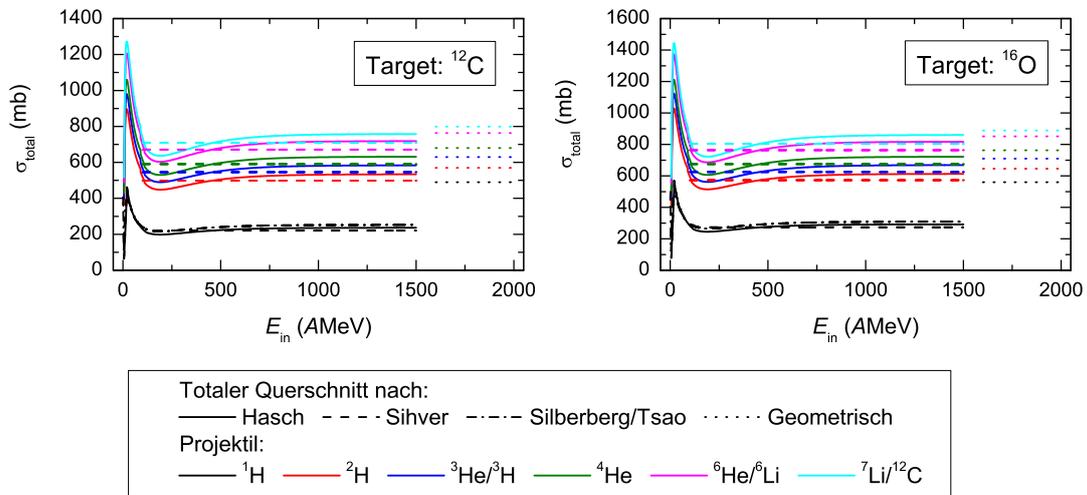


Abbildung 4.16: Vergleich der mit verschiedenen Modellen berechneten totalen Wirkungsquerschnitte der Fragmente bei der Reaktion mit ^{12}C bzw. ^{16}O in Abhängigkeit von der Energie. Zur besseren Übersichtlichkeit sind die mit dem geometrischen Hartkugelmodell berechneten Querschnitte nur für hohe Energien dargestellt.

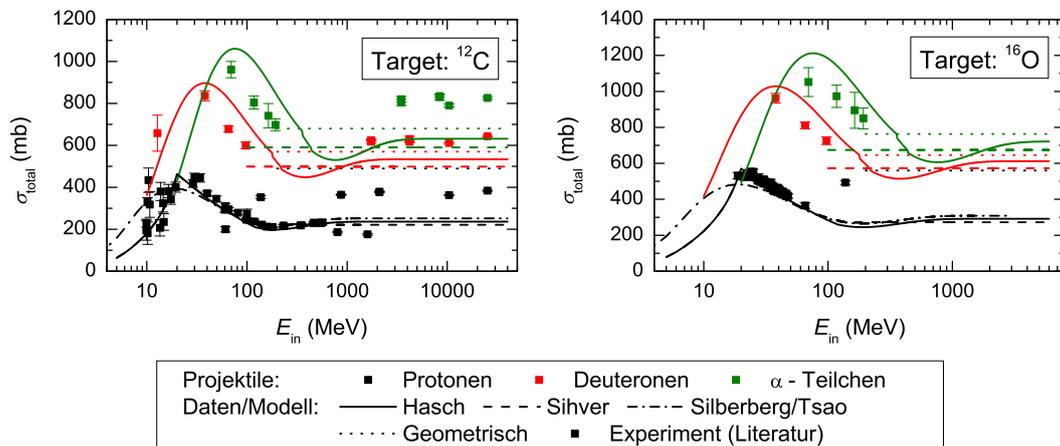


Abbildung 4.17: Vergleich der experimentellen (Literatur) energieabhängigen totalen Wirkungsquerschnitte mit den verschiedenen Modellen für die Reaktion von Protonen, Deuterium, sowie α -Teilchen mit ^{12}C und ^{16}O .

weitgehend stimmen. Neben den Abweichungen bei niedrigen Eingangsenergien bilden Protonen eine Ausnahme, die größere Abweichungen aufweisen. Experimentell gemessene totale Wirkungsquerschnitte für Reaktionen mit den Targetatomen ^{12}C und ^{16}O gibt es nur für wenige der betrachteten Fragmente (Protonen, Deuteronen und α -Teilchen, sowie einen Wert für ^6Li). Diese Werte stimmen für Protonen gut mit den Modellen überein, während bei Deuteronen und α -Teilchen die Abweichungen zwischen den betrachteten Modellen und den gemessenen Daten größer sind.

Berechnung effektiver Wirkungsquerschnitte

In Kapitel 4.2.3 wurde die Ursache der unterschiedlichen Yields bei gleicher Restenergie aber verschiedener Eingangsenergie qualitativ diskutiert. Durch Berechnung eines effektiven Wirkungsquerschnittes basierend auf diesen Überlegungen soll nun eine quantitative Aussage erfolgen und mit den experimentellen Ergebnissen verglichen werden. Die effektiven Querschnitte werden definiert als

$$\sigma_{\text{eff}} = (1 - \alpha) \sigma(^7\text{Li}) + \sum_i \beta_i \sigma(F_i). \quad (4.18)$$

Dabei beschreibt α die Abnahme der Anzahl der primären ^7Li -Ionen in der Tiefe und β_i ist die Wahrscheinlichkeit für das Entstehen der Fragmente F_i beim Fragmentieren des ^7Li . Die Werte für $(1 - \alpha)$ wurden direkt aus den mit GEANT4 simulierten Fluenzen des ^7Li entnommen (vgl. Kap. 4.2.2). Die Wahrscheinlichkeiten β_i sind erhältlich aus den Wahrscheinlichkeiten W_k für die einzelnen Reaktionskanäle, wobei $\sum_k W_k = \alpha$ gilt. Betrachtet man als mögliche Fragmentierungsprodukte des ^7Li die in Abschnitt 4.2.3 aufgeführten Nuklide, so ergeben sich 16 mögliche Kombinationen für die Fragmentierung des ^7Li , also 16 Reaktionskanäle, $k = 16$. Diese sind in Kap. 4.2.3, S. 63 aufgeführt.

Es wird angenommen, dass die Wahrscheinlichkeiten W für das Auftreten der einzelnen Reaktionskanäle gleich sind: $W_1 = W_2 = \dots = W_k = W$, mit $W = \frac{1}{16} \alpha$. Dann ergeben sich daraus die Wahrscheinlichkeiten β_i für das Auftreten der Fragmente als Summe der Anzahl des jeweiligen Fragmentes in den einzelnen Reaktionskanälen, multipliziert mit der Wahrscheinlichkeit des entsprechenden Reaktionskanals:

$$\begin{array}{ll} \beta_1(\text{n}) & = 23 W & \beta_4(^3\text{H}) & = 7 W \\ \beta_2(^1\text{H}) & = 13 W & \beta_5(^3\text{He}) = \beta_6(^4\text{He}) & = 3 W \\ \beta_3(^2\text{H}) & = 11 W & \beta_7(^6\text{He}) = \beta_8(^6\text{Li}) & = W \end{array}$$

Für $\sigma(F_i)$ werden die geometrischen Querschnitte nach Gl. (4.1) verwendet. Da aufgrund

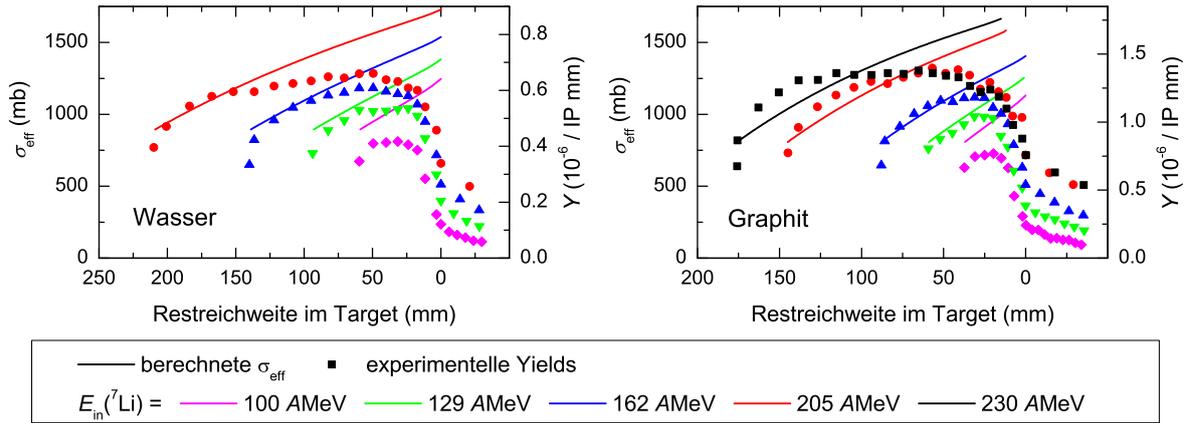


Abbildung 4.18: Darstellung der nach Gl. (4.19) berechneten effektiven Wirkungsquerschnitte (durchgezogene Linien) für ^7Li in Wasser (links) und Graphit (rechts). Zum Vergleich ist die Summe der gemessenen Positronenemitterausbeuten überlagert (Symbole).

der jeweils gleichen Massenzahl A für die geometrischen Querschnitte gilt $\sigma(^6\text{He}) = \sigma(^6\text{Li})$, $\sigma(^3\text{He}) = \sigma(^3\text{H})$ sowie $\sigma(^1\text{H}) = \sigma(\text{n})$, ergibt sich für den effektiven Wirkungsquerschnitt

$$\sigma_{\text{eff}} = (1 - \alpha) \sigma(^7\text{Li}) + 2W \sigma(F_{A=6}) + 3W \sigma(F_{A=4}) + 10W \sigma(F_{A=3}) + 11W \sigma(F_{A=2}) + 36W \sigma(F_{A=1}) \quad (4.19)$$

Die effektiven Wirkungsquerschnitte für die Reaktion mit ^{16}O und ^{12}C , berechnet nach dieser Gleichung, sind in Abb. 4.18 für die verschiedenen Eingangsenergien des ^7Li in Abhängigkeit von der Tiefe im Target dargestellt. Unter der Annahme, dass der effektive Wirkungsquerschnitt direkt mit der Positronenemitterausbeute zusammenhängt, ist zum Vergleich die Summe der experimentell ermittelten tiefenabhängigen Yields aller relevanten Positronenemitter in Wasser bzw. Graphit eingetragen. Allerdings ist dieser Zusammenhang nur für große Restreichweiten im Target, d. h. große Restenergien der Projektile, angedeutet. Mit zunehmender Tiefe weichen die berechneten effektiven Wirkungsquerschnitte erheblich von den experimentellen Ergebnissen ab.

Die oben dargestellte Art der Berechnung eines effektiven Wirkungsquerschnittes geht davon aus, dass alle aus den ^7Li -Ionen entstehenden Fragmente die gleiche Reichweite haben wie die Primärteilchen. Tatsächlich jedoch können sie durch Kernreaktionen oder Energieverlust bei Stößen auch vorher im Target gestoppt werden und stehen dann nicht mehr für die β^+ -Emitterproduktion zur Verfügung, d. h. tragen nicht mehr zum effektiven Wirkungsquerschnitt bei. Das hat zur Folge, dass in den oben dargelegten Betrachtungen der Einfluss der Sekundärteilchen und damit der effektive Wirkungsquerschnitt mit zunehmender Tiefe im Target überschätzt wird. Des Weiteren muss beachtet werden, dass die verwendeten

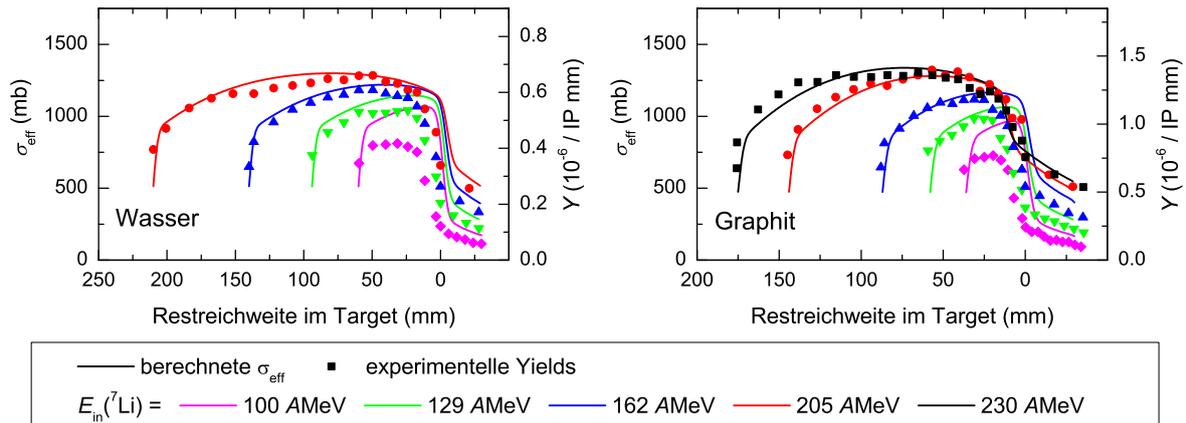


Abbildung 4.19: Darstellung der effektiven Wirkungsquerschnitte (durchgezogene Linien), berechnet aus den mit GEANT4 simulierten Fluenzen der Primär- und Sekundärteilchen, für ${}^7\text{Li}$ in Wasser (links) und Graphit (rechts). Zum Vergleich ist die Summe der gemessenen Positronenemitterausbeuten überlagert (Symbole).

geometrischen Querschnitte keine Energieabhängigkeit beinhalten, was jedoch für niedrige Restenergien, d. h. kleine Restreichweiten im Target, notwendig ist.

Um eine etwas realistischere Abschätzung des effektiven Wirkungsquerschnitts zu erhalten, wurde dieser aus den geometrischen Querschnitten und den mit GEANT4 simulierten Fluenzen der Primär- und Sekundärteilchen berechnet. Dazu werden die Koeffizienten β_i aus Gl. (4.18) direkt aus den Fluenzen der Sekundärteilchen der GEANT4-Simulationen entnommen. Ein Vergleich der so berechneten effektiven Wirkungsquerschnitte mit den experimentellen β^+ -Emitter-Yields ist in Abb. 4.19 gezeigt. Dabei wurden die berechneten effektiven Wirkungsquerschnitte zur Berücksichtigung der Detektorantwort mit einer gaußförmigen Funktion mit $\text{FWHM} = 7$ mm gefaltet.

Bei hohen Eingangsenergien sind die berechneten effektiven Querschnitte proportional zu den gemessenen Yields. Erst bei niedrigen Restenergien ab etwa 100 AMeV treten stärkere Abweichungen auf. Diese sind zum einen durch die nicht berücksichtigte Energieabhängigkeit der Wirkungsquerschnitte begründet. Zum anderen wurde die Energie der Sekundärteilchen nicht betrachtet, vgl. Abb. 4.12. Um einen Beitrag zur Positronenemitterproduktion zu leisten, muss die Energie des einfliegenden Teilchens, d. h. hier die des Sekundärteilchens, den Schwellwert der entsprechenden Reaktion überschreiten. Dieser Schwellwert ist abhängig von der ablaufenden Kernreaktion, von den Reaktionspartnern und -produkten, sowie vom Streuwinkel. Aufgrund der Vielfalt möglicher Kernreaktionen sowie der Streuwinkelabhängigkeit wird diese notwendige Schwellenenergie in den oben beschriebenen Betrachtungen nicht berücksichtigt. Für die einfachen Reaktionen ${}^{12}\text{C}({}^1\text{H}, {}^2\text{H}){}^{11}\text{C}$ und ${}^{16}\text{O}({}^1\text{H}, {}^2\text{H}){}^{15}\text{O}$ wird sie hier exemplarisch berechnet. Dafür werden zunächst die energetischen Verhältnisse während der Reaktion betrachtet. Bei einer Kernreaktion bleibt die Gesamtenergie konstant, jedoch kön-

nen die Reaktionspartner unterschiedliche Bindungsenergien aufweisen, so dass die Summe der kinetischen Energien nicht erhalten bleiben muss. Es definiert sich der Q-Wert der Reaktion als Differenz der kinetischen Energien der Reaktionspartner vor und nach der Reaktion (Mayer-Kuckuk 1970, S. 194f). Für die Reaktion $A(a,b)B$ ergibt sich:

$$Q = [(m_A + m_a) - (m_B + m_b)]c^2, \quad (4.20)$$

wobei c die Lichtgeschwindigkeit im Vakuum ist und m_x die Ruhmassen der beteiligten Kerne sind. Nach dieser Gleichung ergibt sich für die Reaktion $^{12}\text{C}(^1\text{H},^2\text{H})^{11}\text{C}$ ein Q-Wert von -16.49 MeV und für $^{16}\text{O}(^1\text{H},^2\text{H})^{15}\text{O}$ beträgt der Q-Wert -13.51 MeV. Demzufolge handelt es sich in beiden Fällen um eine endotherme Reaktion.

Die Energie E_b des Reaktionsprodukts ist abhängig von der Einschussenergie E_a und dem Streuwinkel ϑ (Mayer-Kuckuk 1970):

$$\sqrt{E_b} = r \pm \sqrt{r^2 + s} \quad (4.21a)$$

mit

$$r = \frac{\sqrt{m_a m_b E_a}}{m_b + m_B} \cos \vartheta \quad \text{und} \quad s = \frac{m_b Q + E_a (m_B - m_a)}{m_b + m_B} \quad (4.21b)$$

Da physikalisch nur reelle, positive Werte für E_b zulässig sind, ergibt sich aus Gl. (4.21) für E_a die gesuchte Abhängigkeit vom Streuwinkel.

$$E_a > - \frac{m_b Q (m_b + m_B)}{m_a m_b \cos^2 \vartheta + (m_b + m_B)(m_B - m_a)} = E_a^{(S)}(\vartheta) \quad (4.22)$$

Die Energie $E_a^{(S)}(\vartheta)$ muss vom einfliegenden Teilchen überschritten werden, damit die Reaktion ablaufen kann. Ihre Abhängigkeit vom Streuwinkel ϑ ist in Abb. 4.20 für die beiden oben genannten Reaktionen dargestellt. Für einen Streuwinkel von $\vartheta = 0^\circ$ wird $E_a^{(S)}(\vartheta)$ minimal und wird als Schwellenenergie E_S bezeichnet. Sie beträgt 17.87 MeV und 14.36 MeV für die Reaktion der Protonen mit ^{12}C bzw. ^{16}O . Die zum Ablaufen der Reaktion mindestens notwendige Energie $E_a^{(S)}(\vartheta)$ wird bei einem Streuwinkel von $\vartheta = 90^\circ$ maximal und beträgt 18.15 MeV bzw. 14.48 MeV für die betrachteten Kernreaktionen.

Eine Betrachtung aller möglichen Reaktionen mit allen möglichen Reaktionsprodukten inklusive korrekter Abschätzung der Wahrscheinlichkeiten des jeweiligen Ablaufens dieser Reaktion sowie Berechnung der zugehörigen streuwinkelabhängigen, zum Ablaufen der Reaktion mindestens notwendigen Energien $E_a^{(S)}(\vartheta)$ ist nicht Inhalt dieser Arbeit. Daher wird die Thematik der Schwellenenergie in den hier durchgeführten Abschätzungen zum effekti-

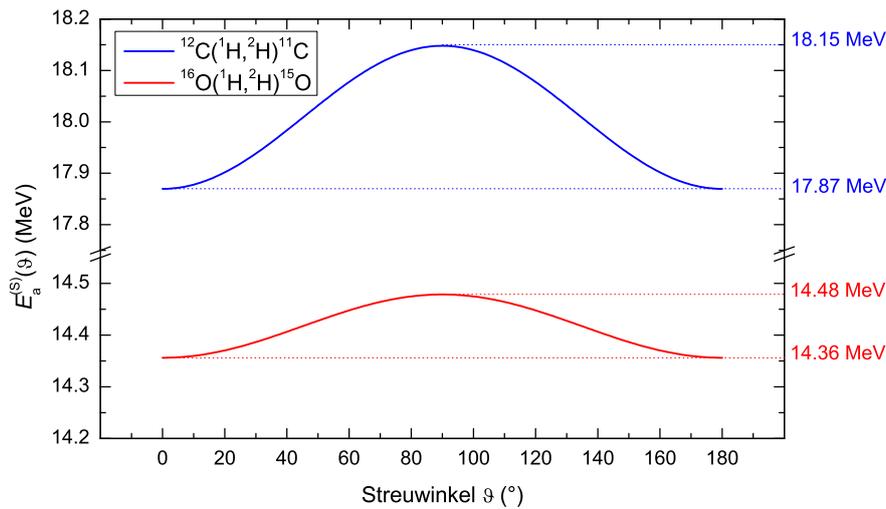


Abbildung 4.20: Abhängigkeit der für das Ablaufen der Kernreaktion mindestens notwendigen Energie $E_a^{(S)}(\vartheta)$ vom Streuwinkel ϑ für die Reaktionen $^{12}\text{C}(^1\text{H}, ^2\text{H})^{11}\text{C}$ (blau) und $^{16}\text{O}(^1\text{H}, ^2\text{H})^{15}\text{O}$ (rot). Die minimalen und maximalen Energien $E_a^{(S)}(0^\circ)$ bzw. $E_a^{(S)}(90^\circ)$ für beide Reaktionen sind mit gepunkteten Linien gekennzeichnet.

ven Wirkungsquerschnitt nicht eingearbeitet, was eine Überschätzung dessen insbesondere mit zunehmender Tiefe im Target zur Folge hat. Für den Eingangskanal kann jedoch eine Korrelation der abgeschätzten effektiven Querschnitte mit den gemessenen Yields gezeigt werden.

4.3 Positronenemitter-Yield-Vorhersage in Targets beliebiger Zusammensetzung

Das erarbeitete Yield-Konzept ermöglicht eine Vorhersage der Positronenemitterverteilung in Targets beliebiger Zusammensetzung (überwiegend) bestehend aus Kohlenstoff, Sauerstoff und Wasserstoff. Die Methode und die genaue Vorgehensweise wurden bereits in Kapitel 4.1 vorgestellt und erläutert. Grundlage für die Vorhersage sind die Yields der β^+ -Emitter in den Referenzmaterialien Wasser, Graphit und PMMA in Abhängigkeit der Art und Eingangsenergie der eingestrahnten Teilchen sowie der Restenergie, welche mit der Tiefe im Target korreliert ist. Da die Yields für verschiedene Eingangsenergien bei gleicher Restenergie verschieden sind, muss der gesamte Bereich der für die Therapie notwendigen Eingangsenergien durch die Datenbasis abgedeckt werden. Der experimentelle Aufwand dafür ist äußerst groß, so dass für die im Rahmen dieser Arbeit geplanten Machbarkeitsstudie nur eine Teilmenge der notwendigen Daten gemessen wurde. Diese wurden als Stützstellen für eine Interpolation verwendet, um Zugang zu den Yields der nicht direkt gemessenen Eingangsenergien zu erhalten.

Die Yield-Vorhersage in Targets anderer Zusammensetzung erfolgt nach Gl. (4.5), S. 45 als Linearkombination aus den Yields der drei Referenzmaterialien entsprechend der stöchiometrischen Zusammensetzung des Targets.

$$Y_{ij}^{(m)}(E_{\text{in}}, \text{Target}) = a_1 Y_{ij}^{(m)}(E_{\text{in}}, \text{G}) + a_2 Y_{ij}^{(m)}(E_{\text{in}}, \text{W}) + a_3 Y_{ij}^{(m)}(E_{\text{in}}, \text{PE})$$

Die Ergebnisse für die Vorhersage der Positronenemitterverteilung in unterschiedlichen Targets und bei verschiedenen Bestrahlungsszenarien werden in den kommenden Abschnitten zusammengestellt. Für einige ausgewählte Fälle erfolgt zudem exemplarisch eine Berechnung der erwarteten Aktivitätsverteilung aus der vorhergesagten β^+ -Emittterverteilung. Die Durchführung dieser Berechnung wird im folgenden Abschnitt erläutert.

Mit Hilfe des Normalized Root Mean Square Errors (NRMSE) erfolgt die Quantifizierung der Abweichungen zwischen gemessener und vorausberechneter Yield- bzw. Aktivitätsverteilung. Der NRMSE ist definiert als

$$\text{NRMSE} = \frac{1}{\max(z^{(\text{mess})})} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (z_i^{(\text{mess})} - z_i^{(\text{vorh})})^2}{n}} \quad (4.23)$$

wobei $z^{(\text{mess})}$ die gemessenen Werte und $z^{(\text{vorh})}$ die vorhergesagten Werte für die Yields bzw. Aktivität sind. Das Maximum der gemessenen Werte ist gekennzeichnet durch $\max(z^{(\text{mess})})$ und n beschreibt die Anzahl der Datenpunkte.

4.3.1 Berechnung der erwarteten Aktivitätsverteilung

Grundlage der analytischen Berechnung der erwarteten Aktivitätsverteilung im Target ist die Anzahl der zerfallenen Nuklide N_{zerf} . Diese ist proportional zu der Anzahl der vom PET-Scanner registrierten Koinzidenzen nach Korrektur zufälliger Koinzidenzen, der Schwächung, des Raumwinkels und der Detektoreffektivität. N_{zerf} wird für jedes Tiefenintervall, d. h. für jede betrachtete Restenergie, einzeln berechnet. Aufgrund der Zeitstruktur der Bestrahlung setzt es sich zusammen aus der Anzahl der zerfallenen Nuklide in den Strahlextraktionspausen der Bestrahlung $N_{\text{zerf, Bestr}}$ und der Anzahl der zerfallenen Nuklide während der Abklingmessung nach Ende der Bestrahlung $N_{\text{zerf, Abkl}}$.

$$N_{\text{zerf}} = N_{\text{zerf, Bestr}} + N_{\text{zerf, Abkl}} \quad (4.24)$$

Diese beiden Terme werden zunächst für jeden relevanten Positronenemitter einzeln berechnet und anschließend addiert. Die Anzahl der Zerfälle eines bestimmten Nuklides während der

Bestrahlung unter Ausschluss der Zerfälle während der Strahlextraktion berechnet sich nach

$$\begin{aligned}
 N_{\text{zerf, Bestr}} = & \\
 & \sum_{k=1}^m \left[\underbrace{Y \cdot N_{\text{IP}}(k) \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot (t_{e,m} - t_{e,k})})}_{\text{Zerfallene Nuklide während gesamter Bestrahlung}} - \underbrace{\sum_{j=0}^{m-k} Y \cdot N_{\text{IP}}(k) \cdot e^{-\lambda t_{a,m-j}} \cdot (1 - e^{1-\lambda(t_{e,k-j} - t_{a,m-j})})}_{\text{Zerfallene Nuklide während der Strahlextraktion}} \right]
 \end{aligned} \tag{4.25}$$

Dabei ist λ die Zerfallskonstante des betrachteten Positronenemitters, m die Anzahl der Spills und $t_{a,k}$ sowie $t_{e,k}$ kennzeichnen den Anfang bzw. das Ende des k -ten Spills mit $k = 1, 2, \dots, m$ (vgl. Abb. 4.21). Der Term $Y \cdot N_{\text{IP}}(k)$ beschreibt die Anzahl der gebildeten Positronenemitter durch die eingestrahlteten Teilchen $N_{\text{IP}}(k)$ im k -ten Spill, wobei Y die Ausbeute des Positronenemitters im aktuellen Restenergieintervall ist und aus der Vorhersage mittels Referenzdatenbasis erhalten wird. Der erste Term der Gl. (4.25) summiert die zerfallenen Positronenemitter während der gesamten Bestrahlung auf. Davon subtrahiert wird ein Term, der die Anzahl der während der Strahlpulse zerfallenden Nuklide enthält, da diese bei der Auswertung von PET-Messungen nicht verwendet werden.

Die Anzahl der Zerfälle $N_{\text{zerf, Abkl}}$ während der Abklingmessung ($t_{e,m} \leq t \leq t_{\text{Ende}}$) berechnet sich aus den am Ende der Bestrahlung vorhandenen Positronenemittern N_{vorh} nach Gl. (4.26).

$$N_{\text{zerf, Abkl}} = N_{\text{vorh}, m} \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot (t_{\text{Ende}} - t_{e,m})}) \tag{4.26a}$$

mit

$$N_{\text{vorh}} = \sum_{k=1}^m Y \cdot N_{\text{IP}}(k) \cdot e^{-\lambda \cdot (t_{e,m} - t_{e,k})} \tag{4.26b}$$

Gleichung (4.26b) beschreibt dabei den Zerfall der im Spill k gebildeten Positronenemitter $Y \cdot N_{\text{IP}}(k)$ bis zur Zeit $t_{e,m}$, welche das Ende der Bestrahlung kennzeichnet.

Diese Art der Berechnung der erwarteten Aktivität berücksichtigt nicht die zeitliche Verteilung der Teilchen innerhalb eines Strahlextraktionspulses. Es wird angenommen, dass alle Teilchen gleichzeitig am Ende des jeweiligen Spills extrahiert werden. Für therapierelevante Simulationen kann eine größere Genauigkeit erreicht werden, indem die tatsächliche zeitliche Verteilung der Teilchen im Spill berücksichtigt wird. Für den Vergleich der Vorhersage mit den gemessenen Aktivitäten hier ist diese Berechnung jedoch ausreichend, da die Halbwertszeiten der betrachteten Positronenemitter groß sind im Vergleich zur Spilldauer $t_s < 2$ s.

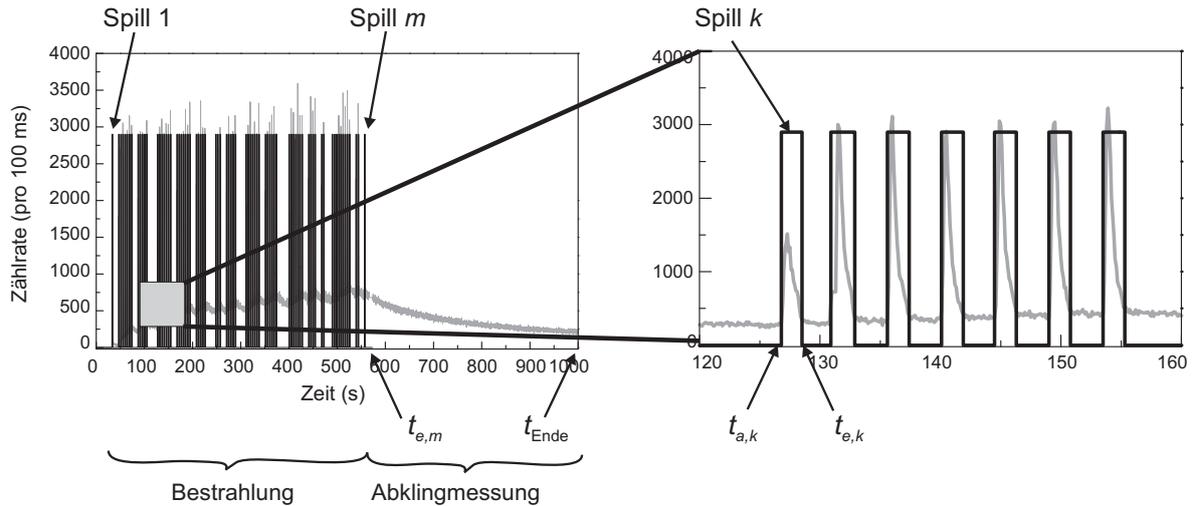


Abbildung 4.21: Zeitlicher Verlauf einer Aktivitätsmessung bei Bestrahlung eines Targets mit m Strahlextraktionspulsen (Spills). Die Zeiten $t_{a,k}$ und $t_{e,k}$ kennzeichnen Anfang und Ende des k -ten Spills.

4.3.2 Ergebnisse für die Vorhersage der Yields in PMMA-Targets

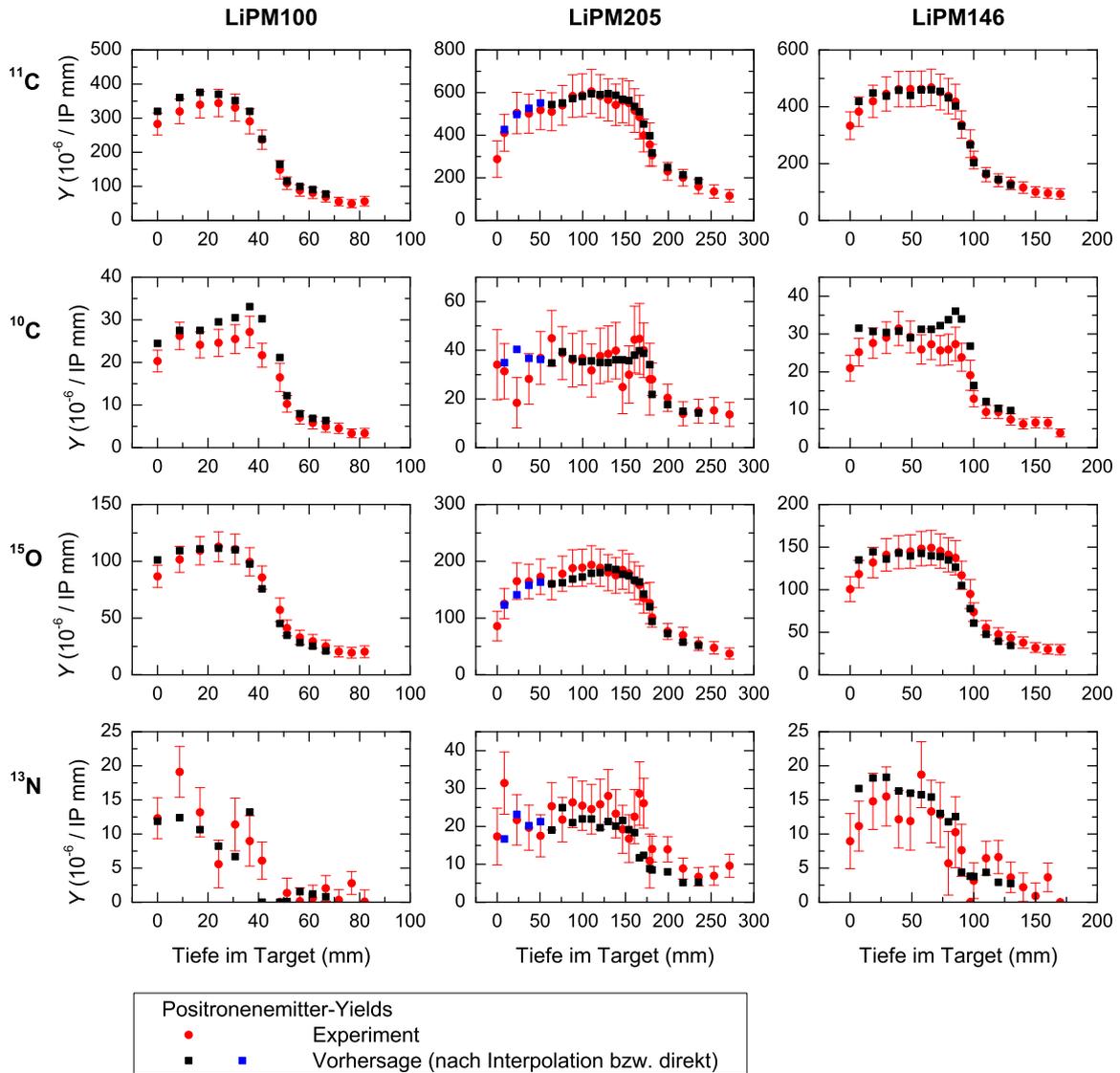
Für die in Abschnitt 3.2 genannten PMMA-Bestrahlungen mit ${}^7\text{Li}$ und ${}^{12}\text{C}$ wurden die β^+ -Emitterverteilungen mit Hilfe des Yield-Konzeptes vorausberechnet. Diese Vorhersage wird mit den experimentell ermittelten tiefenabhängigen Verteilungen, bestimmt nach Gl. (4.4), verglichen. Beispielhaft ist in Abb. 4.22 dieser Vergleich für drei verschiedene PMMA-Targets gezeigt, die mit ${}^7\text{Li}$ bestrahlt wurden. Zwei dieser Targets (LiPM100 und LiPM205) wurden mit denselben Eingangsenergien bestrahlt wie auch die Referenzmaterialien. Das dritte Target (LiPM146) wurde mit einer Eingangsenergie bestrahlt, für welche die Yields in den Referenzmaterialien nicht gemessen wurden, sondern durch die in Abschnitt 4.1.4 erläuterte Interpolation ermittelt wurden. Da die ${}^7\text{Li}$ -Datenbasis die Yields nur bis zu einer Restenergie von 160 AMeV bereit stellt, wurden bei LiPM205 die Positronenemitterausbeuten bei größeren Restenergien durch die direkte Methode vorhergesagt. *Direkt* bedeutet hier, dass anstelle der Interpolationswerte der Datenbasis die *gemessenen* Yields der Referenzmaterialien bei der gewünschten Eingangsenergie und der aktuellen Restenergie direkt in die Gleichung zur Yieldvorhersage Gl. (4.5) eingehen.

Abbildung 4.23 zeigt analog einen Vergleich zwischen vorhergesagter und gemessener Yieldverteilung in drei PMMA-Targets, die mit ${}^{12}\text{C}$ bestrahlt wurden (CPM163a, CPM387 und CPM214). Wie schon im Fall der Lithiumbestrahlungen wurden die Beispiele so ausgewählt, dass zwei der Targets mit der gleichen Eingangsenergie bestrahlt wurden wie auch die Referenzmaterialien. Bei einem Target war die Eingangsenergie verschieden von denen, mit denen die Referenzmaterialien bestrahlt wurden. Auch hier wurden die Yields in CPM387 bei hohen

Restenergien mit der direkten Methode vorhergesagt, da die ^{12}C -Datenbasis nur Werte bei Restenergien von $E_{\text{Rest}} \leq 330 \text{ AMeV}$ bereitstellt.

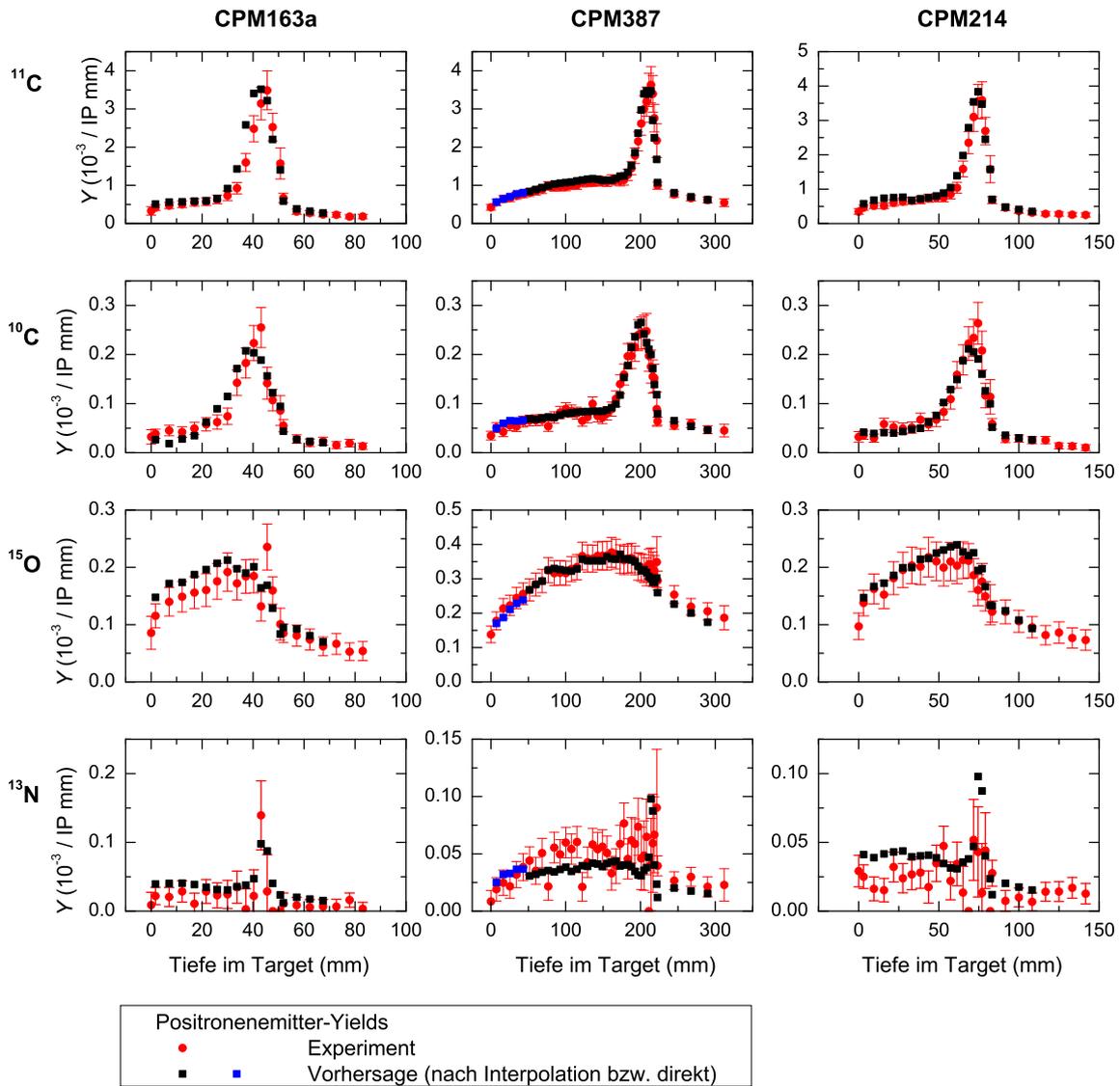
Diese Yield-Vorhersagen wurden für alle in Kapitel 3.2 benannten PMMA-Bestrahlungen durchgeführt. Um die Abweichungen der Vorhersage von der Messung zu quantifizieren, wurden der NRMSE analog zu Gl. (4.23) berechnet. Die Box-Diagramme in Abb. 4.24 zeigen die Verteilung dieser berechneten Abweichungen zwischen Vorhersage und Messung der Positronenemitter-Yields in PMMA. Dabei kennzeichnen die Boxen das untere und obere Quartil, sowie den Median. Die Whisker des Box-Diagrammes zeigen Maximal- und Minimalwerte. Zudem sind Ausreißer als offene Kreise und extreme Ausreißer als Sternchen eingetragen. Diese sind definiert als 1.5 IQR bzw. 3 IQR über dem oberen Quartil, wobei IQR die "Interquartile Range" ist, d. h. die Differenz zwischen oberem und unterem Quartil. Des Weiteren sind die Mittelwerte als schwarze Quadrate eingetragen.

Während die Abweichungen in den meisten Fällen deutlich unter 15% liegen, erreichen sie für die Vorhersage der ^{10}C -Yields bei ^7Li -Bestrahlungen sowie bei den ^{13}N -Yields beider Projektilionensorten höhere Werte. Die Ursache ist in der deutlich geringeren Ausbeute dieser Positronenemitter zu finden, welche zu größeren statistischen Schwankungen und einer erhöhten Messunsicherheit führt. Diese Problematik wurde bereits in Kapitel 4.1.4 diskutiert. Die gegenüber den Abweichungen der ^{11}C -Yields bei Lithiumbestrahlung etwas höheren Abweichungen der ^{11}C -Yields bei Kohlenstoffbestrahlung entstammen dem in Kapitel 4.2 ausführlich diskutierten nicht-linearen Verhalten der Yields in Abhängigkeit der Eingangsenergie bei fester Restenergie auf Grund von Projektilfragmenten. Dabei wird deutlich, dass die Vorhersage der ^{11}C -Yields verbessert wird, wenn anstelle eines Mittelwertes bei kleinen Restenergien eine quadratische Anpassung an die Messwerte erfolgt (vgl. Kapitel 4.1.4). Für eine noch deutlichere Verbesserung der Yield-Vorhersage nach ^{12}C -Bestrahlung ist eine Ausweitung der Datenbasis auf weitere Eingangsenergien insbesondere in Wasser und PE erforderlich, um zuverlässige Informationen über die Abhängigkeit der ^{11}C - und ^{10}C -Yields von der Eingangsenergie bei bestimmter Restenergie zu erhalten.



	$\Delta Y(^{11}\text{C})$ (%)	$\Delta Y(^{10}\text{C})$ (%)	$\Delta Y(^{15}\text{O})$ (%)	$\Delta Y(^{13}\text{N})$ (%)
LiPM100	7	16	6	19
LiPM205	4	11	5	23
LiPM146	3	17	7	18

Abbildung 4.22: Vergleich von experimentellen (rot) und vorhergesagten (schwarz) Yields in PMMA nach ^7Li -Bestrahlung. Für Restenergien $E_{\text{Rest}} > 160$ AMeV wurden die Yields direkt aus den gemessenen Yields der Referenzmaterialien vorhergesagt (blau). Die Tabelle unten zeigt den mittleren Fehler (NRMSE) für die jeweilige Vorhersage berechnet nach Gl. (4.23).



	$\Delta Y(^{11}\text{C})$ (%)	$\Delta Y(^{10}\text{C})$ (%)	$\Delta Y(^{15}\text{O})$ (%)	$\Delta Y(^{13}\text{N})$ (%)
CPM163a	6	9	12	18
CPM387	6	6	5	28
CPM214	6	8	8	49

Abbildung 4.23: Vergleich von experimentellen (rot) und vorhergesagten (schwarz) Yields in PMMA nach ^{12}C -Bestrahlung. Für Restenergien $E_{\text{Rest}} > 330$ AMeV wurden die Yields direkt aus den gemessenen Yields der Referenzmaterialien vorhergesagt (blau). Die Tabelle unten zeigt den mittleren Fehler (NRMSE) für die jeweilige Vorhersage berechnet nach Gl. (4.23).

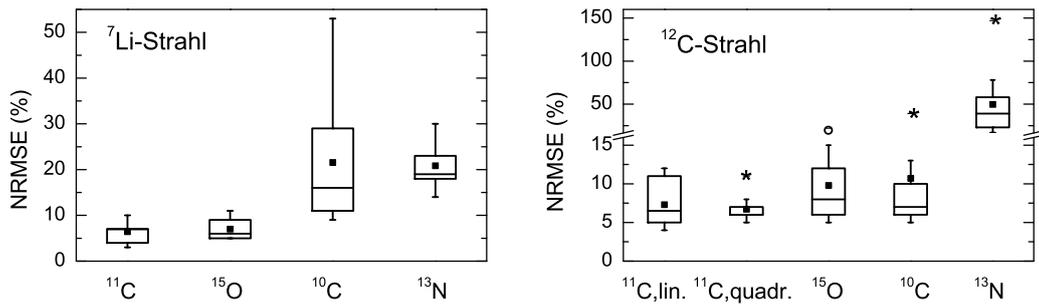


Abbildung 4.24: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Verteilung der Abweichungen zwischen vorhergesagten und gemessenen Yields in PMMA für ${}^7\text{Li}$ - und ${}^{12}\text{C}$ -Bestrahlung. Die Quantifizierung dieser Abweichungen erfolgt mit Hilfe des NRMSE. Die schwarzen Quadrate kennzeichnen den Mittelwert. Offene Kreise markieren Ausreißer (1.5 IQR) und Sternchen bezeichnen extreme Ausreißer (3 IQR).

4.3.3 Ergebnisse für die Vorhersage der Yields im PMMA-Target bei Bestrahlung mit zwei Energien

Um einen Schritt weiter in Richtung therapierelevanter Bestrahlungen zu gehen, wurde ein PMMA-Target mit nadelförmigen ${}^{12}\text{C}$ -Ionenstrahlen zweier verschiedener Eingangsennergien bestrahlt. Dafür wurden zunächst $6.2 \cdot 10^9$ Ionen mit $E_{\text{in}} = 163.09$ AMeV und direkt im Anschluss $6.6 \cdot 10^9$ Ionen mit $E_{\text{in}} = 266.08$ AMeV eingestrahlt. Die Vorhersage der tiefenabhängigen Positronenemitter-Yields erfolgte zunächst für jede der beiden Energien einzeln anhand der Daten aus der Referenzdatenbasis. Für die ${}^{11}\text{C}$ -Yields in Wasser und PE bei kleinen Restenergien wurden die Daten aus der quadratischen Anpassung verwendet, da die Vorhersagen für monoenergetisch bestrahltes PMMA geringere Abweichungen von der Messung bei Anwendung dieser Methode aufwiesen. Da die räumliche Ausdehnung der Restenergieintervalle für beide Eingangsennergien verschieden ist, können die berechneten Daten nicht ohne Weiteres addiert werden. Stattdessen wird zwischen den aus der Datenbasis berechneten Yields in Abhängigkeit der Restenergie mit einem Spline interpoliert. So können die Yield-Werte für dazwischenliegende Restenergien erhalten werden. Diese wurden in Intervallen von 1 mm Breite für beide Eingangsennergien addiert. Der linke Teil der Abbildung 4.25 zeigt die Tiefenverteilung der vorausberechneten Positronenemitter. Aus dieser Yield-Verteilung wurde mit dem am Anfang dieses Abschnitts beschriebenen Verfahren nach Gl. (4.24) die zu erwartende Aktivitätsverteilung bei Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs der Bestrahlung berechnet. Der Vergleich mit der tatsächlich gemessenen Aktivitätsverteilung ist in Abb. 4.25 rechts dargestellt. Um Konsistenz zu gewährleisten, wurde die gemessene Aktivitätsverteilung über die laterale Breite des Targets aufsummiert, wie es auch bei der Yield-Vorhersage durchgeführt wurde. Schließlich erfolgte eine Normierung der beiden Aktivitätsverteilungen auf das jeweilige durch die Projektile mit niedriger Eingangsennergie induzierte lokale Maximum.

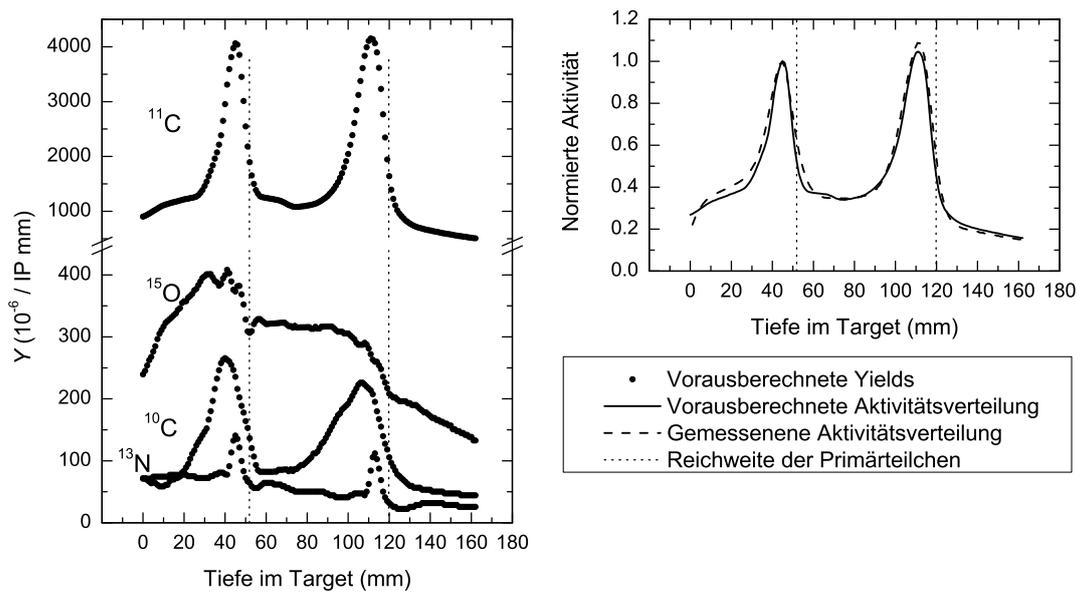


Abbildung 4.25: Vorhersage der β^+ -Emitterverteilung (links) und Aktivitätsverteilung (rechts) in PMMA bestrahlt mit ^{12}C -Ionen zweier verschiedener Energien. Die senkrechten Linien kennzeichnen die Reichweite der Primärteilchen. Die vorhergesagte Aktivitätsverteilung wird mit der gemessenen Verteilung verglichen. Beide sind auf ihr durch die Projektile kleiner Eingangsenergie induziertes lokales Maximum normiert. Der NRMSE zwischen gemessener und vorhergesagter Aktivität beträgt 4%.

Die gemessene Aktivitätsverteilung kann durch die Vorhersage sehr gut wiedergegeben werden. Die Positionen der gemessenen und vorhergesagten Aktivitätsmaxima unterscheiden sich an beiden Stellen um weniger als 0.5 mm. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Voxelgröße im aus der Messung rückprojizierten Bild in Strahlrichtung 1.6875 mm beträgt und die Vorhersage für Intervalle von 1 mm Breite durchgeführt wurde. Die Höhe des vorhergesagten hinteren, durch die ^{12}C -Ionen mit höherer Eingangsenergie induzierten Aktivitätsmaximums ist um 4% kleiner als das der Messung. Ursache hierfür ist die in den vorangehenden Abschnitten mehrfach diskutierte komplexe Abhängigkeit der ^{11}C -Yields in Wasser und PE bei kleinen Restenergien. Die Daten aus der Referenzdatenbasis und der daraus folgende Vergleich mit den Messwerten in PMMA (vgl. Abb. 4.6) zeigen gerade für diese mittleren Energien um 260 AMeV bei Restenergien kleiner 60 AMeV zu niedrige Vorhersagewerte, sowohl mit der linearen als auch mit der quadratischen Anpassung. Hieraus ergibt sich der Ursprung für das zu geringe distale Aktivitätsmaximum. Unter Verwendung der direkten experimentellen ^{11}C -Yields von Wasser, PMMA und PE anstelle der Interpolationen kann an dieser Stelle eine Übereinstimmung der relativen Höhen der Aktivitätsmaxima erreicht werden.

4.3.4 Ergebnisse für die Vorhersage der Yields in inhomogenen Targets

Das entwickelte Yield-Konzept zur Vorhersage der Positronenemitterverteilung wurde neben den bereits erläuterten Bestrahlungen homogener Targets auch für inhomogene Targets angewendet. In Tab. 4.2 erfolgt eine Zusammenstellung der Targets mit den zugehörigen Bestrahlungsparametern. Abbildung 4.26 zeigt das Target CINH2, ein mit ^{12}C bestahltes Target bestehend aus 4 cm Graphit, 4 cm Wasser und 30 cm PE, am Bestrahlungsplatz. Für alle inhomogenen Targets erfolgte die Yield-Vorhersage aus den interpolierten Werten der Referenzdatenbasis. Die Abbildungen 4.27 und 4.28 zeigen die Ergebnisse für die mit ^7Li bzw. ^{12}C bestrahlten Targets. Neben dem Vergleich zwischen vorhergesagten und experimentellen Yields der einzelnen Positronenemitter wurde die erwartete Aktivitätsverteilung in den Targets mit Hilfe von Gl. (4.24) berechnet und mit der tatsächlichen Messung verglichen. Die sich daraus ergebenden Abweichungen liegen bei 3 % bis 12 % NRMSE.

Die Positronenemitter im Target werden durch die in der betreffenden Tiefe ankommenden Primärionen, hier also ^7Li bzw. ^{12}C , sowie den vorher im Target durch Fragmentierung von Projektilen und Targetatomen erzeugten Sekundärteilchen gebildet. Für die Vorhersage der Yields in den inhomogenen Targets wird für jede Tiefe der Wert des jeweiligen Materials aus der Referenzdatenbasis verwendet. Dabei wird angenommen, dass das gesamte vorher von den Projektilen durchlaufene Volumen die gleiche stöchiometrische Zusammensetzung aufweist, wie das aktuell berechnete Volumenelement. Bei diesem Vorgehen wird nicht berücksichtigt, dass aufgrund der veränderten Zusammensetzung des Targets im Eingangskanal andere Mengen Sekundärteilchen in der betreffenden Tiefe ankommen, verglichen mit einem homogenen Target. Dieser Sachverhalt soll am Beispiel von LiINH1 verdeutlicht werden.

In einem reinen Wassertarget der Dicke $d = 8.99$ cm, die zum gleichen Energieverlust der Primärteilchen führt wie eine 9.00 cm dicke PE-Schicht, kann die Wahrscheinlichkeit eines Stoßes zwischen einfliegenden Lithiumionen und Targetatomen berechnet werden nach

$$\begin{aligned} W_{\text{Wasser}, ^7\text{Li}} &= a(^1\text{H}) \cdot \sigma(^7\text{Li}, ^1\text{H}) + a(^{16}\text{O}) \cdot \sigma(^7\text{Li}, ^{16}\text{O}) \\ &= \frac{\rho_{\text{Wasser}}}{M_{\text{Wasser}}} \cdot N_{\text{A}} \cdot \left[2 \cdot d \cdot \sigma(^7\text{Li}, ^1\text{H}) + d \cdot \sigma(^7\text{Li}, ^{16}\text{O}) \right] \\ &= 0.5873 \end{aligned}$$

Diese Wahrscheinlichkeit W , berechnet durch die Anzahldichten a_x der Wasserstoff- und Sauerstoffatome im Target sowie deren Wirkungsquerschnitte $\sigma(^7\text{Li}, x)$ für die Reaktion mit ^7Li , bestimmt die Anzahl der fragmentierten Lithiumionen und der gebildeten Sekundärteilchen. Dabei sind ρ die Dichte, M die molare Masse des Targets und N_{A} die Avogadro-Konstante. Die benötigten Wirkungsquerschnitte für diese Abschätzung wurden hier nach dem geometrischen Modell berechnet, vgl. Kapitel 4.1.1. Ersetzt man nun die ersten 8.99 cm des Wassertargets

Tabelle 4.2: Bestrahlungsparameter der Experimente mit inhomogenen Targets: Strahlart, Eingangsenergie E_{in} , Reichweite R der eingestrahlichten Primärteilchen und Zusammensetzung der Targets.

Exp.-ID	Strahlart	E_{in} (AMeV)	R (mm)	Targetzusammensetzung		
				1. Schicht	2. Schicht	3. Schicht
LiINH1	${}^7\text{Li}$	162.3	140	9 cm PE	30 cm Wasser	-
LiINH2	${}^7\text{Li}$	162.3	120	4 cm Graphit	30 cm PE	-
LiINH3	${}^7\text{Li}$	162.3	120	4 cm Graphit	4 cm Wasser	30 cm PE
CINH1	${}^{12}\text{C}$	266.08	121	4 cm Graphit	30 cm PE	-
CINH2	${}^{12}\text{C}$	266.08	121	4 cm Graphit	4 cm Wasser	30 cm PE
CINH3	${}^{12}\text{C}$	266.08	121	4 cm Wasser	4 cm Graphit	30 cm PE

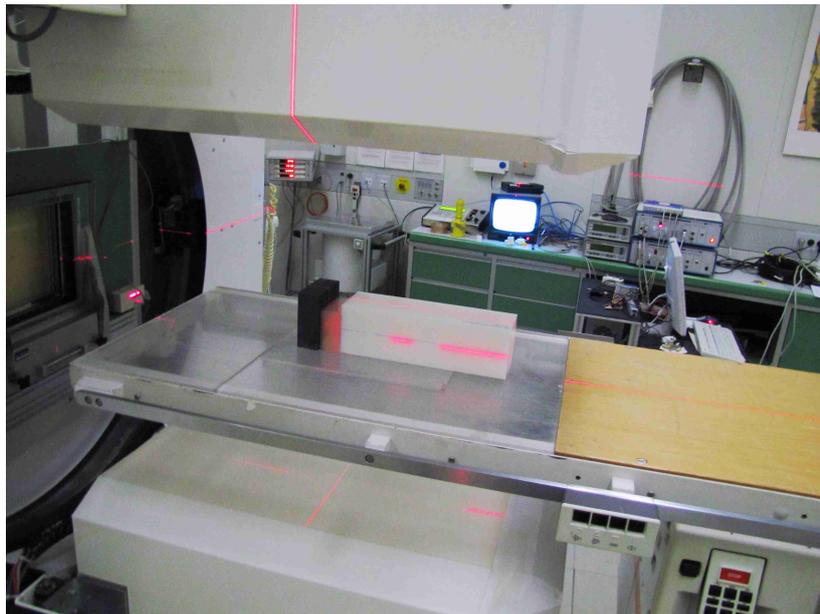


Abbildung 4.26: Inhomogenes Target CINH2 am Bestrahlungsplatz. Das Target ist auf der Patientenliege mit Hilfe des raumfesten Lasersystems (im Bild rot leuchtend) positioniert. Das Strahlaustrittsfenster befindet sich links vom Target, die beiden Detektorköpfe des Doppelkopf-PET-Scanners sind ober- und unterhalb des Targets zu sehen.

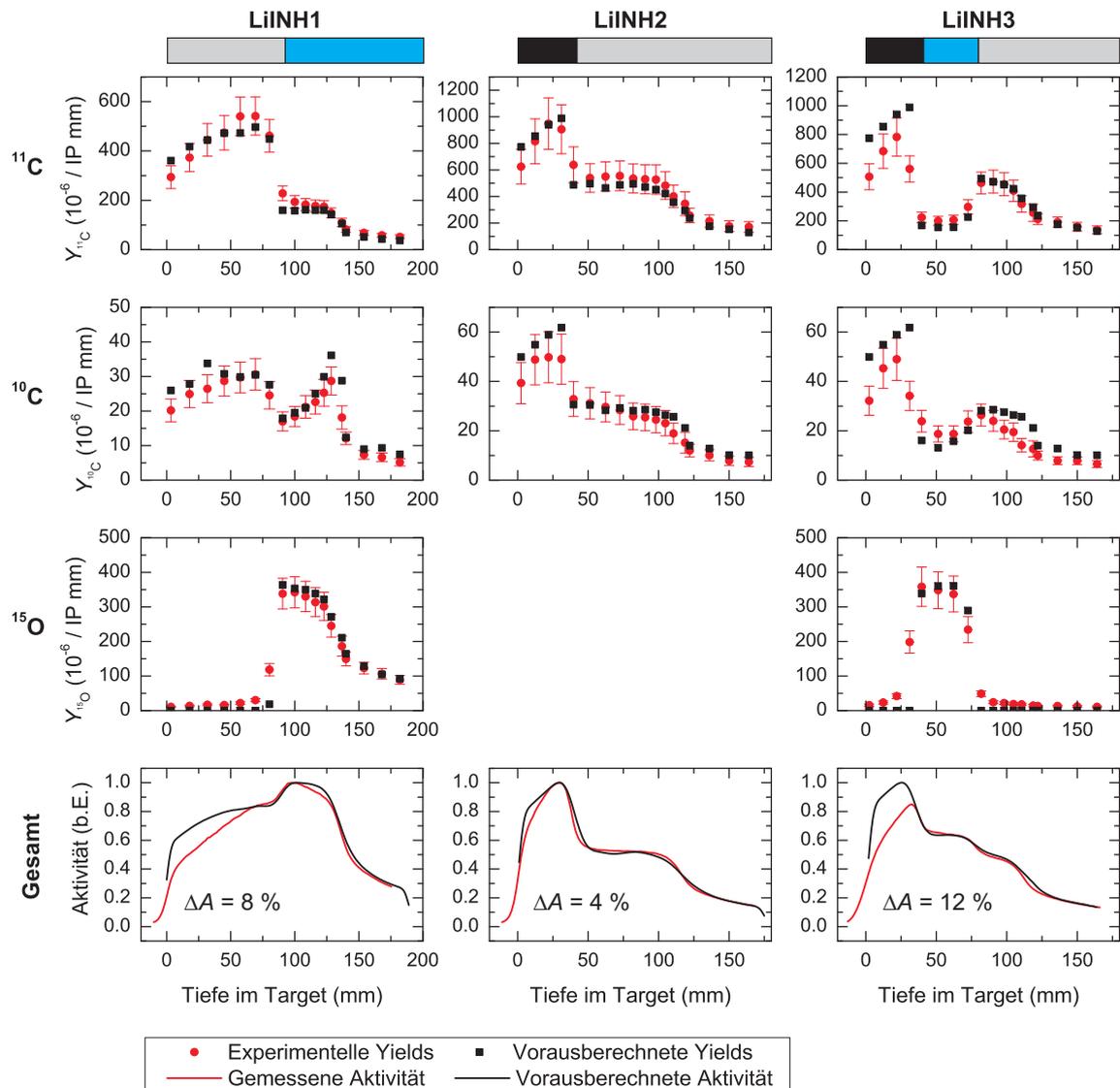


Abbildung 4.27: Vergleich von Vorhersage und Messung der β^+ -Emitterverteilung (obere 3 Zeilen) und Aktivitätsverteilung (unten) in inhomogenen Targets bestrahlt mit 162.3 AMeV ^7Li -Ionen. Im oberen Teil der Abbildung ist die Zusammensetzung der Targets schematisch dargestellt, wobei schwarz Graphit, blau Wasser und grau PE kennzeichnet.

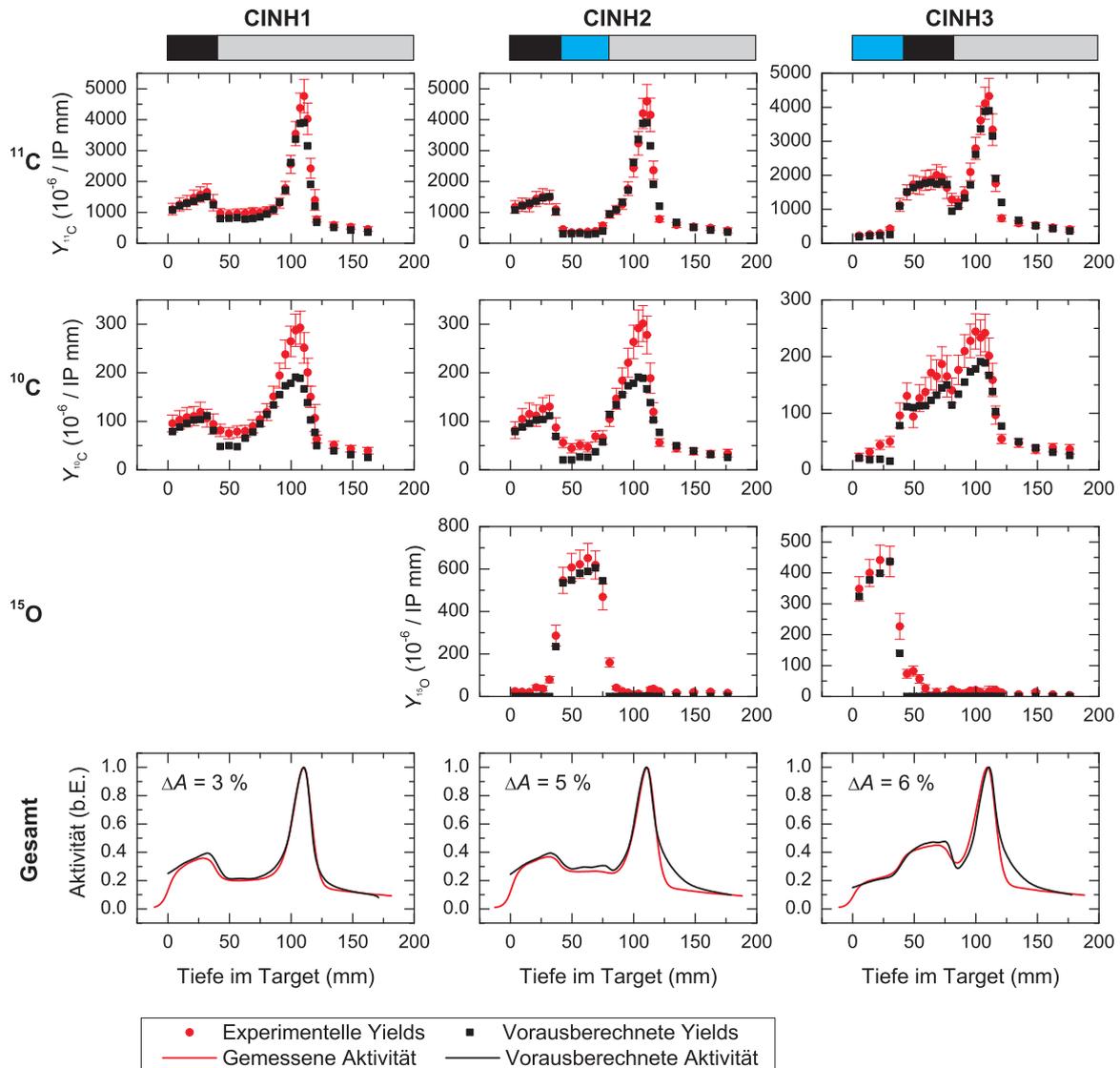


Abbildung 4.28: Vergleich von Vorhersage und Messung der β^+ -Emitterverteilung (obere 3 Zeilen) und Aktivitätsverteilung (unten) in inhomogenen Targets bestrahlt mit 266.08 AMeV ^{12}C -Ionen. Im oberen Teil der Abbildung ist die Zusammensetzung der Targets schematisch dargestellt, wobei schwarz Graphit, blau Wasser und grau PE kennzeichnet.

durch $d = 9.0$ cm PE, so dass der Energieverlust der Primärteilchen derselbe bleibt, ergibt sich für diese Stoß-Wahrscheinlichkeit

$$\begin{aligned} W_{\text{PE}, {}^7\text{Li}} &= a({}^1\text{H}) \cdot \sigma({}^7\text{Li}, {}^1\text{H}) + a({}^{12}\text{C}) \cdot \sigma({}^7\text{Li}, {}^{12}\text{C}) \\ &= \frac{\rho_{\text{PE}}}{M_{\text{PE}}} \cdot N_{\text{A}} \cdot \left[4 \cdot d \cdot \sigma({}^7\text{Li}, {}^1\text{H}) + 2 \cdot d \cdot \sigma({}^7\text{Li}, {}^{12}\text{C}) \right] \\ &= 0.6724 \end{aligned}$$

Das bedeutet, dass im inhomogenen Target am Übergang zwischen PE und Wasser *weniger* Primärteilchen ${}^7\text{Li}$ aufgrund einer höheren Stoßwahrscheinlichkeit und *mehr* Sekundärteilchen vorliegen, verglichen mit einem homogenen Wassertarget in äquivalenter Tiefe. Alle diese Teilchen, sowohl die Primär- als auch die Sekundärteilchen, können im restlichen Wassertarget zur Bildung von Positronenemittern beitragen. Dabei steht dem geringeren Anteil an Primärteilchen eine erhöhte Anzahl Sekundärteilchen gegenüber. Um die Auswirkung auf die Positronenemitterbildung qualitativ abzuschätzen, kann der effektive Wirkungsquerschnitt analog zu Gl. (4.18) berechnet werden. Dabei beschreibt α die Abnahme der Primärteilchen in der Tiefe und kann jetzt in der Tiefe 9 cm mit $W_{\text{PE}, {}^7\text{Li}}/W_{\text{Wasser}, {}^7\text{Li}}$ skaliert werden. Daraus ergibt sich ein effektiver Wirkungsquerschnitt von 1388 mb am Übergang von PE zu Wasser, verglichen mit 1325 mb im homogenen Wassertarget. Der effektive Wirkungsquerschnitt ist also im inhomogenen Target nach dem Übergang 5% höher als im homogenen Wassertarget, so dass im inhomogenen Target im Wasservolumen eine erhöhte Ausbeute gegenüber der Vorhersage für reines Wasser erwartet wird. Jedoch liegen die Fehlergrenzen für die *gemessenen* Yields der inhomogenen Targets bei etwa 15%, so dass der Einfluss der veränderten Sekundär- und Primärteilchenanzahl durch Materialunterschiede im Eingangskanal in diese Fehlergrenzen fällt und damit praktisch kaum Relevanz hat.

Für die hier durchgeführten Berechnungen wurde das bereits erläuterte Modell der geometrischen Wirkungsquerschnitte verwendet. Wie jedoch Vergleiche mit anderen Wirkungsquerschnittsmodellen zeigen (vgl. Kapitel 4.2.3), werden die Querschnitte der Protonen in Relation zu anderen Projektilen mit diesem Modell zu hoch abgeschätzt. Führt man die oben dargestellten Berechnungen mit Wirkungsquerschnitten für Protonen aus realistischeren Modellen durch, erhält man noch geringere Unterschiede in den Stoßwahrscheinlichkeiten für PE und Wasser und damit einen noch kleineren Einfluss der unterschiedlichen Anzahl an Primär- und Sekundärteilchen am Materialübergang verglichen mit homogenen Targets.

Für die mit ${}^{12}\text{C}$ -Ionen bestrahlten inhomogenen Targets ist die Problematik der unterschiedlichen Sekundärteilchen etwas komplexer. Hier muss zwischen Targetfragmenten und Projektilfragmenten unterschieden werden. Bei den Yields der Targetfragmente ist die Situation ähnlich wie bei Lithiumbestrahlungen. Einer höheren bzw. geringeren Anzahl Pri-

märteilchen am Materialübergang steht eine geringere bzw. höhere Anzahl Sekundärteilchen gegenüber, die wiederum ihrerseits Targetfragment-Positronenemitter bilden können. Diese gegenläufigen Komponenten kompensieren sich zum Teil gegenseitig, so dass auch hier der Unterschied gegenüber homogenen Targets gering und damit durch die Messunsicherheiten bei der Yieldbestimmung nicht relevant ist.

Im Gegenteil dazu sammeln sich die Projektilfragmente am Ende ihrer Reichweite, also im Bereich des Yieldmaximums, an. Kommt es im Eingangskanal aufgrund von Materialunterschieden zu einer abweichenden Anzahl von Fragmentierungen der Projektile, hat das Einfluss auf die Höhe des Yieldmaximums. Die Größe dieser Abweichungen soll anhand des inhomogenen Targets CINH1 im Folgenden abgeschätzt werden.

Die Stoßwahrscheinlichkeit in 4 cm Graphit berechnet sich, wie oben bei den Lithiumbestrahlungen, aus der Anzahldichte a und dem geometrischen Wirkungsquerschnitt σ .

$$\begin{aligned} W_{\text{Grph},^{12}\text{C}} &= a(^{12}\text{C}) \cdot \sigma(^{12}\text{C}, ^{12}\text{C}) \\ &= \frac{\rho_{\text{Grph}}}{M_{\text{Grph}}} \cdot N_{\text{A}} \cdot d \cdot \sigma(^{12}\text{C}, ^{12}\text{C}) \\ &= 0.366 \end{aligned}$$

Um bei derselben Eingangsenergie (266 AMeV) den gleichen Energieverlust in PE zu erzielen, wäre eine Schichtdicke von 5.77 cm notwendig. In dieser PE-Schicht beträgt die Stoßwahrscheinlichkeit für Kohlenstoffionen

$$\begin{aligned} W_{\text{PE},^{12}\text{C}} &= a(^1\text{H}) \cdot \sigma(^{12}\text{C}, ^1\text{H}) + a(^{12}\text{C}) \cdot \sigma(^{12}\text{C}, ^{12}\text{C}) \\ &= \frac{\rho_{\text{PE}}}{M_{\text{PE}}} \cdot N_{\text{A}} \cdot \left[4 \cdot d \cdot \sigma(^{12}\text{C}, ^1\text{H}) + 2 \cdot d \cdot \sigma(^{12}\text{C}, ^{12}\text{C}) \right] \\ &= 0.530 \end{aligned}$$

Der Unterschied hier erscheint zunächst beträchtlich. Berücksichtigt man nun jedoch noch die Stoßwahrscheinlichkeit im restlichen Target, d. h. in 8.08 cm PE, die sich zu $W_{\text{PE-Rest},^{12}\text{C}} = 0.743$ ergibt und betrachtet die Summen

$$\begin{aligned} W_{\text{CINH1},^{12}\text{C}} &= W_{\text{Grph},^{12}\text{C}} + W_{\text{PE-Rest},^{12}\text{C}} &= 0.9284 \\ W_{\text{homogenPE},^{12}\text{C}} &= W_{\text{PE},^{12}\text{C}} + W_{\text{PE-Rest},^{12}\text{C}} &= 0.8334 \end{aligned}$$

beträgt der Unterschied in den Stoßwahrscheinlichkeiten und damit der Wahrscheinlichkeit der Bildung von Projektilfragmenten nur 11 %. Wie bereits in Kapitel 4.2.3 (Abb. 4.15) gezeigt, werden die Wirkungsquerschnitte der Protonen im Vergleich zu anderen Kernen mit dem geometrischen Hartkugelmodell überschätzt. Verwendet man daher für die hier durchge-

fürten Berechnungen anstelle der geometrischen Wirkungsquerschnitte diejenigen des Modells von Sihver *et al.* (1993), so erhält man für $W_{\text{Grph},^{12}\text{C}} = 0.286$ und für $W_{\text{PE},^{12}\text{C}} = 0.307$. Die Unterschiede in der Bildung von Projektilfragmenten betragen dann bereits am Materialübergang nur 7%. Betrachtet man nun noch das restliche Target, ergeben sich $W_{\text{CINH1},^{12}\text{C}} = 0.716$ und $W_{\text{homogenPE},^{12}\text{C}} = 0.737$. Der Unterschied für die Wahrscheinlichkeit zur Bildung von Projektilfragmenten beträgt mit diesem Modell für das gesamte betrachtete Target dann nur noch 3%. Die Fehlergrenzen für die Messung der Yields im Bereich des Yieldmaximums im inhomogenen Target liegen bei etwa 10%, d. h. sie sind in der gleichen Größenordnung oder größer als die Unterschiede bewirkt durch verschiedene Materialien im Eingangskanal.

Des Weiteren kommt bei den angestellten Überlegungen hinzu, dass die Wirkungsquerschnitte, hier energieunabhängig aus dem geometrischen Modell oder dem Modell von Sihver *et al.*, tatsächlich von der Energie abhängen und bei kleinen Restenergien ansteigen. Damit erhöht sich die Stoßwahrscheinlichkeit $W_{\text{PE-Rest},^{12}\text{C}}$ und der Einfluss der Projektilfragment-Yields aus dem Material im Eingangskanal an den gesamten Yields sinkt. Die Unterschiede, die sich durch das veränderte Material im Eingangskanal verglichen mit der Vorhersage für homogene Targets ergeben, werden damit geringer und fallen in den Bereich der Messungengenauigkeit.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die veränderte Anzahl an Primär- und Sekundärteilchen am Materialübergang inhomogener Targets verglichen mit homogenen Targets die Yields in größeren Tiefen beeinflussen und verändern. Bei der Modellierung der Yields aus den Daten der Referenzmaterialien wird jedoch davon ausgegangen, dass die im aktuell betrachteten Restenergie-Intervall vorliegende Gewebezusammensetzung im gesamten vom Projektil vorher durchlaufenen Volumen identisch ist. Dadurch ergibt sich ein Fehler in der Yield-Berechnung, bewirkt durch die Abweichung der Elementkonzentrationen im bereits durchlaufenen Volumen von der Konzentration im aktuell betrachteten Volumenelement. Diese Fehler sind jedoch gering verglichen mit den Unsicherheiten, die bei auf Wirkungsquerschnitten basierenden Simulationen auftreten. Dort gehen Fehler der Wirkungsquerschnitte für die Erzeugung von Positronenemittern im aktuell betrachteten Volumen ein, sowie die Messunsicherheiten bei den Wirkungsquerschnitten für die Erzeugung der Sekundärteilchen im bereits durchlaufenen Volumen. Diese können, wie España *et al.* (2011) nachweisen, für einige auftretende Reaktionskanäle recht groß sein. Die Ergebnisse der in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass die dem Yield-Konzept unterliegenden Annahmen verglichen mit alternativen Verfahrensweisen, wie beispielsweise die Modellierung mit semi-empirischen Wirkungsquerschnitten, in gutem Maße akzeptabel sind. Die entwickelte Methode liefert gute Übereinstimmungen mit experimentellen Daten und ist auch für inhomogene Targets anwendbar. Damit stellt das Yield-Konzept für die Simulation der Positronenemitterverteilungen eine Alternative zu den aufwendigen Messungen von partiellen Wirkungsquerschnitten dar.

4.4 Erweiterte Anforderungen bei der Anwendung auf reale Patientendaten

Das Yield-Konzept zur Vorhersage der Positronenemitterverteilung nach Bestrahlung mit Ionen soll mittelfristig auf Patientendaten angewendet werden. Um dies zu ermöglichen, ist folgende Vorgehensweise erforderlich. Zunächst müssen aus dem Patienten-CT für jedes Volumenelement Rückschlüsse auf die Zusammensetzung und Dichte des Gewebes gezogen werden. Auf Grundlage dieses CTs erfolgt außerdem die Berechnung des Energieverlustes bzw. der Restenergie der eingestrahnten Projektile. Mit diesen Kenntnissen kann nun in jedem Volumenelement die Ausbeute der relevanten Positronenemitter auf Grundlage der in dieser Arbeit erstellten Datenbasis berechnet werden. Aus der stöchiometrischen Zusammensetzung des Gewebes werden die Faktoren a_n aus Gl. (4.5), S. 45 abgeleitet. Die zu verwendenden Yields der Referenzmaterialien sind für die dem Volumenelement entsprechende Eingangs- und Restenergie aus der Datenbasis zu entnehmen und damit die Yields $Y^{(m)}$ zu berechnen. Schließlich werden diese Yields mit Hilfe der Dichte des Gewebes analog den Erläuterungen in Kap. 4.1.3, S. 45ff in die ursprüngliche Einheit, d. h. pro Millimeter, umgerechnet. Die so berechneten Positronenemitterausbeuten können nun in die Modellierung der Aktivitätsverteilung unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs der Bestrahlung eingehen.

Bei der Implementierung des Konzeptes in die Yield-Modellierung für Patientendaten ergeben sich einige zusätzliche Anforderungen und Besonderheiten, die mit den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Experimenten nicht abgedeckt werden können. Zum einen ist hier die notwendige Ableitung der elementaren Zusammensetzung des Gewebes aus dem Patienten-CT zu nennen. Diese Segmentierung ist bereits für die Berechnung der Dosis zur Erstellung des Bestrahlungsplanes von wesentlicher Bedeutung und liefert für Wasserstoff, Kalzium und Stickstoff nur geringe Unsicherheiten im Bereich von 1–3 %. Die Bestimmung der elementaren Massenanteile von Kohlenstoff und Sauerstoff dagegen liefert Fehler bis zu 14 % (Schneider *et al.* 2000). Diese großen Unsicherheiten sind für die Dosisberechnung aufgrund des ähnlichen Masse-zu-Kernladungszahl-Verhältnisses der genannten Elemente nicht sehr kritisch, haben jedoch einen großen Einfluss auf die Simulation der Positronenemitterverteilung, wie bereits España und Paganetti (2010) zeigten. Da das in der vorliegenden Arbeit vorgestellte Verfahren auf dem stöchiometrischen Verhältnis der Elemente im Gewebe basiert, sind hier aufgrund der genannten Unsicherheiten bei der CT-Segmentierung Ungenauigkeiten in der Vorhersage der Positronenemitterverteilung im Patienten zu erwarten.

Eine weitere Anforderung bei der Anwendung auf Patientendaten ist die Mehrdimensionalität therapeutischer Bestrahlungen. Die in dieser Arbeit durchgeführten experimentellen Bestrahlungen wurden alle mit einem Nadelstrahl in das Zentrum des Targets durchgeführt. In Patienten dagegen muss ein gewisses Volumen bestrahlt werden, so dass eine

passive Strahlungsfeldformung oder ein aktives, punktwises Abtasten in horizontaler und vertikaler Richtung mit einem Raster-Scan-Verfahren notwendig ist. Dementsprechend muss auch die Yield-Vorhersage auf das ganze bestrahlte Volumen ausgeweitet werden, beispielsweise in Form eines Pencil Beam Algorithmus.

Die erstellte Datenbasis weist eine verhältnismäßig grobe Ortsauflösung auf. Die Größe der Restenergieintervalle und damit die Tiefenauflösung wurde so gewählt, dass ein Optimum zwischen notwendiger Genauigkeit und ausreichend hoher Zählstatistik für die Analyse erreicht wird. Der klinische Einsatz der Datenbasis erfordert jedoch eine größere Tiefenauflösung der Yield-Daten. Dafür ist ein veränderter Messaufbau notwendig, der die tiefenabhängige Bestimmung der Yields an *dünnen* Targets ermöglicht. Das ist verbunden mit erheblich längeren Messzeiten und erfordert zudem eine bessere räumliche Auflösung des verwendeten Detektorsystems.

Weiterhin handelt es sich bei Patientenbestrahlungen um stark inhomogenes Gewebe, in dem die, verglichen mit homogenen Targets, verschiedenen Sekundärteilchenfluenzen betrachtet werden müssen. Die Experimente mit inhomogenen Targets (vgl. Kapitel 4.3.4) zeigen, dass dieser Einfluss für die betrachteten Fälle im Vergleich zur Messungenauigkeit gering und daher nicht beobachtbar ist. Am Beispiel von Fett- und Muskelgewebe wird im Folgenden die gleiche Abschätzung zum Einfluss der veränderten Sekundärteilchenzahlen durchgeführt wie für die im Experiment bestrahlten inhomogenen Targets, vgl. Kap. 4.3.4. Betrachtet wird Muskelgewebe, bestehend aus 10.2 % H, 14.3 % C und 71.0 % O mit einer Dichte von $\rho = 1.05 \text{ g cm}^{-3}$, sowie Fettgewebe der Zusammensetzung 11.8 % H, 77.3 % C und 10.9 % O mit einer Dichte von $\rho = 0.92 \text{ g cm}^{-3}$. Die elementare Zusammensetzung ist in Masseprozent angegeben, entnommen aus (ICRU 1992). Daraus ergibt sich eine stöchiometrische Zusammensetzung von $\text{C}_{7.5}\text{H}_{64.3}\text{O}_{28.2}$ für Muskelgewebe mit einer molaren Masse von $M = 606.4 \text{ g mol}^{-1}$ und $\text{C}_{34.2}\text{H}_{62.2}\text{O}_{3.6}$ für Fettgewebe mit einer molaren Masse von $M = 531.0 \text{ g mol}^{-1}$. Weitere im Gewebe enthaltene Elemente werden vernachlässigt. Die Beispielrechnung erfolgt für 3 cm Fettgewebe, gefolgt von Muskelgewebe. Die Wahrscheinlichkeit eines Stoßes zwischen einfliegenden Lithiumionen und den Targetatomen in den $d = 3 \text{ cm}$ Fettgewebe berechnet sich analog zu den Berechnungen in Kapitel 4.3.4 nach

$$\begin{aligned} W_{\text{Fett},7\text{Li}} &= a(^1\text{H}) \cdot \sigma(^7\text{Li}, ^1\text{H}) + a(^{12}\text{C}) \cdot \sigma(^7\text{Li}, ^{12}\text{C}) + a(^{16}\text{O}) \cdot \sigma(^7\text{Li}, ^{16}\text{O}) \\ &= \frac{\rho_{\text{Fett}}}{M_{\text{Fett}}} \cdot N_{\text{A}} \cdot d \cdot \left[n_{\text{H}} \cdot \sigma(^7\text{Li}, ^1\text{H}) + n_{\text{C}} \cdot \sigma(^7\text{Li}, ^{12}\text{C}) + n_{\text{O}} \cdot \sigma(^7\text{Li}, ^{16}\text{O}) \right] \\ &= 0.1998 \end{aligned}$$

Dabei werden für die Wirkungsquerschnitte σ wieder die geometrischen aus dem Modell der harten Kugeln verwendet. Die Faktoren n_x beschreiben die Anzahl der Atome des entsprechenden Elements in der betrachteten Struktureinheit, z. B. $n_{\text{H}} = 62.2$, $n_{\text{C}} = 34.2, \dots$

Eine Muskelschicht, die zum gleichen Energieverlust der Primärteilchen führt, hätte eine Dicke von etwa $d = 2.7$ cm. Für diese beträgt die Stoßwahrscheinlichkeit

$$\begin{aligned} W_{\text{Muskel}, {}^7\text{Li}} &= a({}^1\text{H}) \cdot \sigma({}^7\text{Li}, {}^1\text{H}) + a({}^{12}\text{C}) \cdot \sigma({}^7\text{Li}, {}^{12}\text{C}) + a({}^{16}\text{O}) \cdot \sigma({}^7\text{Li}, {}^{16}\text{O}) \\ &= \frac{\rho_{\text{Muskel}}}{M_{\text{Muskel}}} \cdot N_{\text{A}} \cdot d \cdot \left[n_{\text{H}} \cdot \sigma({}^7\text{Li}, {}^1\text{H}) + n_{\text{C}} \cdot \sigma({}^7\text{Li}, {}^{12}\text{C}) + n_{\text{O}} \cdot \sigma({}^7\text{Li}, {}^{16}\text{O}) \right] \\ &= 0.1837 \end{aligned}$$

Im Vergleich zu homogenem Muskelgewebe unterscheidet sich die Stoßwahrscheinlichkeit um 9%, wenn stattdessen im Eingangskanal 3 cm Fettgewebe vorliegen. Es werden dann *mehr* Sekundärteilchen gebildet, aber gleichzeitig liegen auch *weniger* primäre ${}^7\text{Li}$ -Ionen vor. Die Situation in Gewebe ist also ähnlich wie die in den untersuchten inhomogenen Targets. Die Unterschiede in den Yields, hervorgerufen durch die verschiedene Anzahl von Sekundärteilchen im inhomogenen Gewebe, sind verhältnismäßig gering und im Rahmen der Messungenauigkeit nicht sichtbar. Es ist anzunehmen, dass sich in stark inhomogenen Geweben diese ohnehin geringen Einflüsse gegenseitig kompensieren und vernachlässigbar sind.

Nicht vernachlässigt werden kann dagegen der Einfluss von Knochen im bestrahlten Volumen. Das erarbeitete Yield-Konzept mit der zugehörigen Datenbasis geht von Gewebe aus, das überwiegend aus den Elementen Wasserstoff, Sauerstoff und Kohlenstoff besteht. Wie die Betrachtungen in Kapitel 4.1.1 zeigen, trifft diese Annahme auf Knochen nicht zu. Hier spielen die Elemente Kalzium, Phosphor und Stickstoff eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Um eine hinreichend genaue Modellierung der Positronenemitterverteilung in Knochen zu ermöglichen, muss die Referenzdatenbasis in weiterführenden Arbeiten auf diese Elemente erweitert werden.

Eine weitere Problematik sind die in Abschnitt 4.1.4 bereits angesprochenen großen Eindringtiefen. Diese werden mit Hilfe großer Eingangsenergien erreicht. Um eine Vorhersage der Yields im gesamten bestrahlten Volumen zu ermöglichen, sind Daten für große Restenergien notwendig. Die im Rahmen dieser Arbeit erstellte Referenzdatenbasis liefert jedoch Daten nur für Restenergien kleiner 170 AMeV für Lithium- und kleiner 340 AMeV für Kohlenstoffbestrahlungen. Das entspricht einer Eindringtiefe von 13.7 cm bzw. 19.9 cm in Wasser. Sind größere Eindringtiefen erforderlich, können die Yields am Anfang des Eingangskanals, d. h. direkt unter der Oberfläche des bestrahlten Gewebes, nicht modelliert werden. Dies ist für therapeutische Anwendungen allerdings kaum relevant, da zur Kontrolle der Bestrahlung insbesondere die Teilchenreichweite und damit die distale Kante von Bedeutung ist, welche kleinen Restenergien entspricht. Diese können mit den vorliegenden Daten modelliert werden. Im Rahmen weiterführender Messungen, insbesondere hinsichtlich hoher Eingangsenergien, kann die Referenzdatenbasis erweitert werden und so auch eine Yield-Vorhersage für große Restenergien im Eingangskanal gewährleistet werden.

Die angesprochenen Anforderungen müssen bei der Implementierung des Yield-Konzeptes in die Simulation von Patientenbestrahlungen berücksichtigt werden. Dies ist jedoch nicht Inhalt dieser Arbeit, sondern wird in weiterführenden Untersuchungen behandelt.

4.5 Schlussfolgerungen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte ein Konzept zur Vorhersage von Positronenemitterverteilungen bei Bestrahlung mit Ionen erarbeitet werden. Dieses basiert auf der experimentellen Bestimmung von tiefenabhängigen Positronenemitter-Yields in den Referenzmaterialien Wasser, Graphit und PE. Aus der daraus erstellten Datenbasis lassen sich die Positronenemitter-Yields in jedem beliebigen Material bekannter Stöchiometrie, das im Wesentlichen aus den Elementen Sauerstoff, Wasserstoff und Kohlenstoff besteht, vorausberechnen. Am Beispiel monoenergetischer Bestrahlungen homogener und inhomogener Targets mit ${}^7\text{Li}$ - und ${}^{12}\text{C}$ -Ionen sowie der ${}^{12}\text{C}$ -Bestrahlung mit zwei Energien konnte gezeigt werden, dass die erarbeitete Methode zur Vorhersage von Positronenemitterverteilungen geeignet ist. Unerlässlich dafür ist die genaue Kenntnis der Referenzdatenbasis mit den enthaltenen Abhängigkeiten der Yields von den Eingangsenergien für jede Restenergie, welche durch Experimente erhältlich ist.

Ein Vergleich der experimentell ermittelten Referenzdatenbasis mit GEANT4- und POSGEN-Simulationen zeigt relativ gute Übereinstimmungen in den Yields der häufigsten Positronenemitter, d. h. ${}^{11}\text{C}$ in Graphit bei Kohlenstoffbestrahlungen und ${}^{15}\text{O}$ in Wasser bei Lithiumbestrahlungen. Bei den weniger häufig entstehenden Positronenemittern jedoch gibt es größere Diskrepanzen zwischen Simulation und Messung. Diese können zum einen auf Messungenauigkeiten bei der Erstellung der Datenbasis zurückzuführen sein und zum anderen auf die ungenügende Kenntnis der Wirkungsquerschnitte, die bei den Simulationen verwendet werden. Die Implementierung des vorgestellten Yield-Konzeptes in die bestehende und an der GSI angewendete Simulation von Patientenbestrahlungen in zukünftigen Arbeiten wird einen direkten Vergleich der Methode mit tatsächlichen Patientenbestrahlungen sowie den bisherigen Simulationsergebnissen ermöglichen.

Für eine präzise quantitative Vorhersage von Positronenemitterverteilungen für den klinischen Einsatz ist eine hohe räumliche Auflösung der Yield-Daten notwendig. Die Anwendbarkeit der Yield-basierten Vorhersage konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden. Jedoch weist die experimentell erstellte Datenbasis für ${}^7\text{Li}$ - und ${}^{12}\text{C}$ -Ionen eine relativ grobe Ortsauflösung auf. Eine Bestimmung der Yields für die Referenzdatenbasis mit größerer Tiefenauflösung erfordert einen veränderten Experimentaufbau für die Messung von Yields an

dünnen Targets. Dies geht einher mit einer deutlich erhöhten Messzeit sowie der Notwendigkeit eines größeren räumlichen Auflösungsvermögens des verwendeten Detektorsystems.

Aus den in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnissen ist zu erwarten, dass das Yield-Konzept die Möglichkeit bietet, die ionenstrahlinduzierte Aktivitätsverteilung in Patienten ohne die genaue Kenntnis aller notwendigen Wirkungsquerschnitte zu modellieren. Das Konzept der Yield-basierten Vorhersage von Positronenemitterverteilungen kann auf weitere therapie-relevante Ionen übertragen werden. Es bietet damit eine gute Alternative zur recht aufwendigen Messung von partiellen Wirkungsquerschnitten und kann damit einen wichtigen Beitrag zum Bestrahlungsmonitoring leisten.

5 Zusammenfassung

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist gegenwärtig das einzige, von der Bestrahlungseinheit unabhängige Verfahren, das ein *in vivo* und *in situ* Monitoring von Tumorbestrahlungen mit Ionen ermöglicht. PET hat sich für die Therapie mit Kohlenstoffionen und Protonen klinisch bewährt und auch für den Einsatz bei Bestrahlungen mit ^3He - und ^{16}O -Ionen konnte die Anwendbarkeit bereits gezeigt werden. Aufgrund ihrer physikalischen und radiobiologischen Eigenschaften ist anzunehmen, dass auch Lithiumionen im klinischen Interesse steigen könnten. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein Monitoring mit PET bei Bestrahlung mit ^7Li möglich ist. Erwartungsgemäß zeigen die β^+ -Aktivitätsverteilungen bei Bestrahlung mit monoenergetischen ^7Li -Ionen das breite Plateau der Positronen emittierenden Targetfragmente. Da Positronen emittierende Projektilfragmente nur bei Ionen mit Kernladungszahlen $Z \geq 6$ entstehen, tritt in diesen Verteilungen kein Projektilfragment-Peak auf.

Die durch ^7Li -Ionen induzierte dosisbezogene β^+ -Aktivitätsdichte ist etwas größer als die durch die Bestrahlung mit ^{12}C -Ionen erzeugte. Daraus lässt sich schließen, dass die Zählstatistik und damit die Signalstärke ausreichend hoch ist, um ein Monitoring der Bestrahlung zu ermöglichen. Zwischen der Reichweite der eingestrahnten Teilchen und der distalen Aktivitätskante im Target konnte für die ^7Li -Ionen-Bestrahlungen keine lineare Korrelation nachgewiesen werden, wie sie beispielsweise für Protonen vorliegt. Durch diese Tatsache, verbunden mit dem nicht vorhandenen Projektilfragmentpeak, wird eine Bewertung der Bestrahlung hinsichtlich der korrekten Dosisverteilung erschwert. Hier ist eine genaue Simulation der erwarteten Aktivitätsverteilung notwendig, die dann mit der tatsächlich im Patienten gemessenen verglichen werden kann. Bisher basieren diese Vorhersagen auf Monte-Carlo-Simulationen, welche die Kenntnis der Wirkungsquerschnitte aller auftretenden zu Positronenemittern führenden Kernreaktionen voraussetzen oder diese mit intrinsischen Modellen berechnen. Doch nicht für alle Reaktionen der einfliegenden Ionen und der entstehenden Sekundärteilchen mit den Targetatomen sind diese Wirkungsquerschnitte bekannt oder mit der benötigten Genauigkeit modellierbar. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit ein Konzept zur Vorhersage der ionenstrahlinduzierten Positronenemitterverteilung vorgestellt, welches ohne die Anwendung solcher Wirkungsquerschnittsmodelle auskommt. Es basiert auf der Messung von tiefenabhängigen Positronenemitter-Yields in den wohldefinierten Referenzmaterialien Wasser, Graphit

und Polyethylen. Durch geeignete Kombination dieser Yields entsprechend der stöchiometrischen Zusammensetzung des Targetmaterials kann für jedes Material, das überwiegend aus Kohlenstoff, Sauerstoff und Wasserstoff besteht, eine Vorhersage der Verteilung der für das Bestrahlungsmonitoring wichtigsten Positronenemitter ^{11}C , ^{15}O , ^{10}C und ^{13}N erfolgen. Dadurch ist die Vorhersage der Ionenstrahlinduzierten Aktivitätsverteilung in menschlichem Weichgewebe möglich. Durch Erweiterung der Materialien in der Referenzdatenbasis kann das entwickelte Konzept auch auf Knochen angewendet werden. Hier werden neben den oben genannten Elementen Kohlenstoff, Sauerstoff und Wasserstoff auch andere Elemente wichtig, wie beispielsweise Kalzium, Phosphor und Stickstoff, die zu nicht vernachlässigbaren Mengen an Positronenemittern führen und die β^+ -Aktivitätsverteilung mit bestimmen.

Das Konzept der Yield-basierten Vorhersage der Positronenemitterverteilung wurde in der vorliegenden Arbeit mittels ^7Li - und ^{12}C -Bestrahlungen experimentell verifiziert. Für beide Ionenstrahlarten wurde eine Referenzdatenbasis im Bereich therapeutisch relevanter Eingangsennergien angelegt. Diese Datenbasis wurde mit GEANT4- und POSGEN-simulierten Positronenemitterverteilungen verglichen. Für die am häufigsten vorkommenden Positronenemitter induziert durch die jeweilige Bestrahlung konnte eine gute Übereinstimmung zwischen Experiment und Simulation gefunden werden. Für weniger häufig vorkommende Positronenemitter jedoch treten erhebliche Unterschiede auf, welche die Notwendigkeit der Verfeinerung bestehender Modelle zur Wirkungsquerschnittsberechnung zeigen. Anhand des Modells der harten Kugeln und den damit verbundenen geometrischen Wirkungsquerschnitten konnte die Plausibilität der experimentell erstellten Yield-Datenbasis gezeigt und diese qualitativ erklärt werden. Mittels der Berechnung effektiver Wirkungsquerschnitte sollte die Abhängigkeit der Positronenemitter-Yields von der Eingangsenergie modelliert und beschrieben werden. Für große Restenergien, d. h. im Eingangskanal der Projektile konnte dieser Zusammenhang gezeigt werden. Bei kleinen Restenergien stößt das Modell der harten Kugeln jedoch an seine Grenzen, da die Energieabhängigkeit der Wirkungsquerschnitte sowie die Schwellenenergie für die Reaktion zur Bildung von Positronenemittern nicht berücksichtigt werden.

Das Yield-basierte Konzept zur Vorhersage von Positronenemitterverteilungen wurde anhand von monoenergetischen PMMA-Bestrahlungen experimentell verifiziert. Die aus der erstellten Referenzdatenbasis vorhergesagte Verteilung konnte mit gemessenen verglichen werden. Die mittleren Abweichungen zwischen Vorhersage und Experiment liegen im Wesentlichen unter 20% NRMSE. Nur für in sehr geringen Mengen auftretende Positronenemitter, d. h. ^{10}C bei ^7Li -Bestrahlungen und ^{13}N bei beiden Projektilionensorten, sind die Abweichungen größer. Diese spielen allerdings nur eine untergeordnete Rolle, eben wegen ihrer geringen absoluten Häufigkeit. Auch für die Bestrahlung mit ^{12}C -Ionen zweier verschiedener Eingangsennergien konnte die Anwendbarkeit des Yield-basierten Konzeptes gezeigt werden. Des Weiteren wurde die Positronenemitterverteilung in inhomogenen Targets, induziert durch ^7Li - bzw.

^{12}C -Ionen, erfolgreich vorhergesagt. Aus ihr wurde die erwartete β^+ -Aktivitätsverteilung berechnet und mit der gemessenen verglichen. Der Fehler lag hier zwischen 3 % und 12 %. Es konnte exemplarisch gezeigt werden, dass unterschiedliche Sekundärteilchenfluenzen aufgrund inhomogener Materialien im Eingangskanal gegenüber einer homogenen Zusammensetzung der Materialien in der Referenzdatenbasis vernachlässigt werden können. Die dadurch erhaltenen Fehler sind geringer als die Unsicherheiten in der Aktivitätsmessung.

Abschließend wurde die Anwendung des Yield-Konzeptes bei Patientenbestrahlungen diskutiert. Eine große Herausforderung, welche jedoch Voraussetzung für die erfolgreiche Implementierung der Methode ist, stellt die korrekte Ableitung der Gewebezusammensetzung aus dem Patienten-CT dar. Weiterhin muss für die Patientenanwendung eine erhöhte Ortsauflösung bereitgestellt werden, welches durch Yield-Messungen an dünnen Targets realisiert werden kann. Für die Modellierung der erwarteten Aktivitätsverteilung in Patienten muss die Referenzdatenbasis auf die Elemente Stickstoff, Kalzium und Phosphor ausgeweitet werden, da diese nicht vernachlässigt werden können, wenn Knochen im Bestrahlungsfeld liegen. Wie bei den Experimenten mit inhomogenen Targets bereits gezeigt werden konnte, ist davon auszugehen, dass die unterschiedlichen Sekundärteilchenfluenzen aufgrund der inhomogenen Gewebezusammensetzung im Einstrahlkanal vernachlässigt werden können.

Zusammenfassend konnte die Anwendbarkeit der Positronen-Emissions-Tomographie für die Verifikation von ^7Li -Bestrahlungen nachgewiesen werden. Um eine Vorhersage der bestrahlungsinduzierten Positronenemitterverteilung zu ermöglichen, wurde ein Konzept entwickelt, das auf experimentell gemessenen Yields basiert. Diese Methode ist unabhängig von gemessenen oder mit semi-empirischen Modellen berechneten Wirkungsquerschnitten. Anhand verschiedener Bestrahlungen von homogenen und inhomogenen Targets konnte deren Anwendbarkeit gezeigt werden. Damit bietet das Yield-Konzept die Möglichkeit, bestrahlungsinduzierte Positronenemitterverteilungen in Patienten ohne die genaue Kenntnis aller notwendigen Wirkungsquerschnitte zu modellieren. Dadurch kann die Yield-Methode einen wichtigen Beitrag zum Bestrahlungsmonitoring mittels PET bei der Tumorthherapie mit Ionenstrahlen leisten, so dass PET zukünftig auch zur Qualitätssicherung bei der Bestrahlung mit anderen therapielevanten Ionen (neben Kohlenstoffionen und Protonen) eingesetzt werden kann.

Anhang

A Yield-Datenbasis

Die Erstellung der Datenbasis für die Vorhersage von Positronenemitterverteilungen mittels des Yield-Konzeptes wurde in Kapitel 4.1 ausführlich beschrieben. Die gemessenen Positronenemitter-Yields in Wasser, Graphit, PE und PMMA nach Bestrahlung mit ${}^7\text{Li}$ - bzw. ${}^{12}\text{C}$ -Ionen wurden in Abhängigkeit von der Eingangsenergie E_{in} der Primärteilchen für jede Restenergie separat aufgetragen. Die folgenden Tabellen enthalten die Parameter der in Kapitel 4.1.4 beschriebenen linearen bzw. quadratischen Anpassungen an die Messwerte. Dabei gilt für die linearen Anpassungen

$$Y = a + bE_{\text{in}}$$

wobei Y die Yield des entsprechenden Nuklids im jeweiligen Material bei der angegebenen Restenergie E_{Rest} ist. E_{in} ist die Eingangsenergie des Primärteilchens und a und b sind die Fitparameter. Deren absolute Fehler Δa und Δb sind in den Tabellen ausgewiesen. Bei einer linearen Anpassung an die gemessenen Daten ist zusätzlich in der Tabelle der Korrelationskoeffizient r^2 angegeben. Mit ΔY werden die mittleren relativen Abweichungen zwischen gemessenen Daten und der entsprechenden Anpassung angegeben, Gl. (4.7).

Im Falle einer quadratischen Anpassung gilt

$$Y = a + bE_{\text{in}} + cE_{\text{in}}^2,$$

mit analoger Bedeutung der Variablen. An einigen Stellen in den ${}^{10}\text{C}$ - und ${}^{13}\text{N}$ -Yields erschien aufgrund starker statistischer Schwankungen eine lineare Anpassung nicht sinnvoll. Dort wurde mit den Mittelwerten der Daten gearbeitet, wie in den Tabellen ebenfalls ersichtlich.

In den Tabellen A.9 und A.18 sind die mittleren relativen Fehler für die Yield-Vorhersage der einzelnen Nuklide im Vergleich zur Messung in PMMA zusammengefasst. Alle Daten sind für jedes Ortsintervall einzeln angegeben. Der Beginn des Intervalls ist durch die Restenergie E_{Rest} bzw. am Ende der Primärteilchenreichweite R durch ein Vielfaches dieser, d. h. $1.1R$, $1.2R$, $1.3R$, gekennzeichnet.

Lithium-Datenbasis

Tabelle A.1: Datenbasis für die Yields von ^{11}C in Wasser bei ^7Li -Bestrahlung.

E_{Rest} (AMeV) bzw. Tiefe	$a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	$\Delta a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$\Delta b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	r^2	ΔY (%)
160	-4.865	0.157	-	-	-	-
150	14.774	0.055	-	-	-	-
140	18.831	0.048	-	-	-	-
130	23.918	0.022	-	-	-	-
120	9.699	0.102	5.369	0.032	0.911	4
110	15.587	0.076	7.749	0.046	0.733	5
100	9.996	0.111	7.207	0.047	0.740	10
90	13.862	0.092	1.420	0.009	0.980	2
80	17.224	0.069	2.357	0.015	0.911	3
70	19.014	0.062	2.450	0.016	0.886	3
60	20.494	0.051	3.298	0.021	0.742	4
50	17.911	0.067	1.048	0.007	0.980	1
40	12.616	0.080	6.238	0.040	0.659	9
20	0.331	0.115	6.055	0.039	0.810	14
0	-0.982	0.083	1.186	0.008	0.983	4
1.1 <i>R</i>	-0.200	0.058	1.588	0.010	0.940	5
1.2 <i>R</i>	0.117	0.047	1.009	0.007	0.963	4
1.3 <i>R</i>	-0.314	0.043	0.538	0.003	0.987	3

Tabelle A.2: Datenbasis für die Yields von ^{10}C in Wasser bei ^7Li -Bestrahlung. Der Parameter a sowie dessen absoluter Fehler Δa ist in folgender Einheit angegeben: $[a, \Delta a] = 10^{-3}/\text{IP mol}$.

E_{Rest} (AMeV) bzw. Tiefe	a	Δa	ΔY (%)	E_{Rest} (AMeV) bzw. Tiefe	a	Δa	ΔY (%)
160	2.640	0.931	50	70	3.907	0.957	10
150	3.927	1.008	36	60	4.614	1.042	7
140	2.505	0.946	38	50	5.808	1.196	36
130	2.210	0.950	61	40	6.307	1.047	9
120	2.783	0.913	20	20	4.660	1.305	29
110	2.377	0.920	20	0	2.177	0.503	17
100	2.700	0.807	9	1.1 <i>R</i>	1.495	0.443	32
90	3.339	0.861	43	1.2 <i>R</i>	1.416	0.415	43
80	3.590	0.894	15	1.3 <i>R</i>	1.289	0.485	45

Tabelle A.3: Datenbasis für die Yields von ^{15}O in Wasser bei ^7Li -Bestrahlung.

E_{Rest} (AMeV) bzw. Tiefe	$a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	$\Delta a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$\Delta b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	r^2	ΔY (%)
160	-30.530	0.480	-	-	-	-
150	1.678	0.327	-	-	-	-
140	21.708	0.243	-	-	-	-
130	32.211	0.199	-	-	-	-
120	12.842	0.307	8.828	0.052	0.972	3
110	22.061	0.264	10.042	0.060	0.952	3
100	7.502	0.354	13.841	0.090	0.886	9
90	15.513	0.308	5.203	0.034	0.977	3
80	20.296	0.267	7.179	0.047	0.943	5
70	21.939	0.253	8.514	0.055	0.913	5
60	23.765	0.229	10.805	0.070	0.842	7
50	14.744	0.266	6.503	0.042	0.952	4
40	5.202	0.269	10.683	0.069	0.883	9
20	-10.912	0.301	8.758	0.057	0.934	12
0	-9.000	0.238	3.326	0.022	0.984	5
1.1 <i>R</i>	-5.873	0.179	4.272	0.028	0.954	9
1.2 <i>R</i>	-2.302	0.130	2.899	0.019	0.960	7
1.3 <i>R</i>	-3.363	0.123	2.300	0.015	0.971	6

Tabelle A.4: Datenbasis für die Yields von ^{13}N in Wasser bei ^7Li -Bestrahlung.

E_{Rest} (AMeV) bzw. Tiefe	$a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	$\Delta a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$\Delta b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	r^2	ΔY (%)
160	0.896	0.035	-	-	-	-
150	-3.788	0.070	-	-	-	-
140	2.538	0.031	-	-	-	-
130	3.783	0.027	-	-	-	-
120	3.971	0.026	1.824	0.011	0.848	4
110	3.413	0.024	0.679	0.004	0.972	2
100	1.228	0.038	0.751	0.005	0.967	3
90	2.156	0.031	2.459	0.016	0.651	13
80	0.109	0.044	2.109	0.014	0.837	13
70	-0.915	0.044	1.429	0.009	0.917	11
60	-1.864	0.047	2.331	0.015	0.831	19
50	6.201	-0.006	1.653	0.010	0.256	5
40	-6.463	0.057	2.459	0.015	0.939	28
20	-3.643	0.036	-	-	-	-
0	-3.366	0.034	0.348	0.002	0.996	4
1.1 <i>R</i>	-1.944	0.026	0.807	0.005	0.967	7
1.2 <i>R</i>	-1.100	0.016	0.166	0.001	0.996	2
1.3 <i>R</i>	-1.462	0.018	0.649	0.004	0.956	9

Tabelle A.5: Datenbasis für die Yields von ^{11}C in Graphit bei ^7Li -Bestrahlung.

E_{Rest} (AMeV) bzw. Tiefe	$a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	$\Delta a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$\Delta b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	r^2	ΔY (%)
160	-42.038	0.608	35.060	0.174	0.924	6
150	-19.620	0.506	18.986	0.094	0.966	3
140	0.920	0.418	23.267	0.116	0.929	4
130	8.849	0.391	23.681	0.118	0.917	3
120	3.965	0.418	16.014	0.086	0.922	5
110	10.950	0.377	13.025	0.070	0.935	4
100	5.491	0.410	10.957	0.064	0.933	7
90	18.796	0.332	11.111	0.065	0.898	7
80	25.182	0.281	9.705	0.056	0.892	7
70	21.018	0.308	9.256	0.054	0.916	6
60	16.481	0.307	6.499	0.038	0.957	3
50	12.075	0.304	8.249	0.048	0.931	4
40	-3.089	0.334	8.520	0.050	0.938	6
20	-16.084	0.369	13.114	0.076	0.887	10
0	-15.666	0.310	4.766	0.028	0.977	4
1.1 R	-11.014	0.250	3.931	0.023	0.976	5
1.2 R	-6.043	0.198	3.317	0.019	0.972	4
1.3 R	-5.464	0.175	4.153	0.024	0.946	8

Tabelle A.6: Datenbasis für die Yields von ^{10}C in Graphit bei ^7Li -Bestrahlung.

E_{Rest} (AMeV) bzw. Tiefe	$a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	$\Delta a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$\Delta b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	r^2	ΔY (%)
160	-0.570	0.026	3.229	0.016	0.729	9
150	-0.041	0.025	4.476	0.022	0.554	11
140	1.551	0.017	4.786	0.024	0.346	12
130	2.574	0.012	3.420	0.017	0.343	9
120	1.277	0.018	1.591	0.009	0.699	8
110	2.314	0.013	1.000	0.005	0.746	6
100	1.808	0.014	1.087	0.006	0.634	13
90	2.151	0.012	0.937	0.005	0.630	10
80	1.763	0.014	1.274	0.007	0.551	13
70	2.662	0.008	0.934	0.005	0.422	11
60	2.291	0.011	1.359	0.008	0.373	16
50	2.058	0.012	1.631	0.009	0.346	20
40	0.632	0.016	0.861	0.005	0.784	11
20	-0.785	0.023	1.301	0.008	0.755	12
0	-0.367	0.016	0.703	0.004	0.835	13
1.1 R	-0.658	0.014	0.540	0.003	0.877	12
1.2 R	-0.764	0.013	0.458	0.003	0.893	12
1.3 R	-0.688	0.012	0.294	0.002	0.943	13

Tabelle A.7: Datenbasis für die Yields von ^{11}C in PE bei ^7Li -Bestrahlung.

E_{Rest} (AMeV) bzw. Tiefe	$a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	$\Delta a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$\Delta b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	r^2	ΔY (%)
160	-87.090	1.193	1.611	0.008	1.000	1
150	-23.897	0.907	6.700	0.033	0.999	1
140	-2.838	0.826	12.109	0.060	0.995	1
130	25.927	0.700	6.362	0.032	0.998	1
120	12.670	0.783	15.553	0.084	0.978	2
110	48.739	0.604	10.175	0.055	0.984	1
100	12.991	0.766	26.662	0.155	0.891	10
90	38.190	0.651	17.200	0.100	0.934	6
80	53.018	0.573	17.057	0.099	0.918	6
70	57.104	0.506	15.429	0.090	0.914	5
60	59.967	0.453	14.773	0.086	0.903	5
50	46.081	0.485	11.909	0.069	0.942	5
40	14.242	0.560	11.377	0.066	0.960	5
20	-0.920	0.541	17.836	0.104	0.901	12
0	-16.045	0.530	10.568	0.061	0.961	8
1.1 <i>R</i>	-2.558	0.337	6.697	0.043	0.968	6
1.2 <i>R</i>	-4.750	0.307	4.535	0.029	0.982	5
1.3 <i>R</i>	-5.015	0.265	3.168	0.021	0.988	3

Tabelle A.8: Datenbasis für die Yields von ^{10}C in PE bei ^7Li -Bestrahlung.

E_{Rest} (AMeV) bzw. Tiefe	$a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	$\Delta a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$\Delta b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	r^2	ΔY (%)
160	-0.606	0.051	4.826	0.024	0.818	6
150	0.592	0.047	6.392	0.032	0.690	8
140	6.576	0.021	6.125	0.030	0.315	7
130	4.222	0.030	7.086	0.035	0.421	9
120	5.413	0.021	1.418	0.008	0.784	4
110	5.436	0.022	1.809	0.010	0.719	5
100	1.529	0.042	2.177	0.013	0.786	14
90	3.277	0.033	2.327	0.014	0.661	11
80	3.942	0.027	1.838	0.011	0.682	10
70	4.209	0.026	1.871	0.011	0.653	10
60	3.758	0.027	1.822	0.011	0.682	9
50	4.872	0.018	1.952	0.011	0.456	11
40	4.333	0.020	2.744	0.016	0.342	19
20	0.572	0.035	2.638	0.015	0.638	21
0	-0.731	0.030	0.808	0.005	0.931	10
1.1 <i>R</i>	-2.057	0.036	0.452	0.003	0.987	6
1.2 <i>R</i>	-1.221	0.026	0.785	0.005	0.930	12
1.3 <i>R</i>	-1.401	0.027	0.800	0.005	0.931	11

Tabelle A.9: Mittlerer relativer Fehler ΔY für die ^{11}C -, ^{10}C -, ^{15}O - sowie ^{13}N -Yield-Vorhersage in PMMA bei ^7Li -Bestrahlung

$E_{\text{Rest}}(\text{AMeV})$ bzw. Tiefe	$\Delta Y(^{11}\text{C})$ (%)	$\Delta Y(^{10}\text{C})$ (%)	$\Delta Y(^{15}\text{O})$ (%)	$\Delta Y(^{13}\text{N})$ (%)
160	10	38	4	15
150	6	31	6	12
140	6	23	7	25
130	6	19	6	16
120	5	18	6	13
110	4	25	2	31
100	9	21	7	13
90	7	27	8	24
80	4	27	4	20
70	5	24	4	20
60	6	25	4	39
50	8	32	6	43
40	9	36	11	57
20	13	50	17	29
0	7	25	14	52
1.1 <i>R</i>	6	30	12	164
1.2 <i>R</i>	6	32	19	64
1.3 <i>R</i>	9	37	15	26

Kohlenstoff-Datenbasis

Tabelle A.10: Datenbasis für die Yields von ^{11}C in Wasser bei ^{12}C -Bestrahlung. Die Parameter a , b und c sowie ihre absoluten Fehler Δa , Δb und Δc sind in folgenden Einheiten angegeben: $[a, \Delta a] = 10^{-3}/\text{IP mol}$, $[b, \Delta b] = 10^{-3}/\text{IP mol AMeV}$, $[c, \Delta c] = 10^{-3}/\text{IP mol (AMeV)}^2$.

E_{Rest} (AMeV) bzw. Tiefe	a	b	c	Δa	Δb	Δc	r^2	ΔY (%)
330	-45.994	0.232	0	44.328	0.125	-	0.776	8
320	-50.293	0.258	0	49.946	0.141	-	0.771	8
310	-50.630	0.266	0	63.283	0.178	-	0.690	9
300	-23.598	0.195	0	58.179	0.164	-	0.587	8
290	-34.621	0.230	0	24.846	0.073	-	0.833	7
280	-14.802	0.180	0	34.165	0.100	-	0.617	8
270	-10.852	0.174	0	28.078	0.082	-	0.691	7
260	-20.174	0.204	0	15.282	0.048	-	0.818	9
250	-9.591	0.183	0	12.529	0.039	-	0.844	5
240	-9.823	0.193	0	15.090	0.048	-	0.805	7
230	-2.236	0.181	0	15.861	0.050	-	0.766	7
220	0.182	0.170	0	20.342	0.064	-	0.638	10
210	13.331	0.130	0	15.581	0.049	-	0.637	6
200	28.672	0.089	0	17.315	0.055	-	0.402	6
190	39.767	0.058	0	14.728	0.046	-	0.280	5
180	42.618	0.049	0	16.153	0.051	-	0.186	6
170	46.352	0.043	0	16.951	0.053	-	0.140	6
160	1.944	0.188	0	13.755	0.046	-	0.770	12
150	11.024	0.170	0	11.635	0.039	-	0.794	9
140	-6.210	0.255	0	16.190	0.054	-	0.817	10
130	-28.256	0.392	0	25.783	0.086	-	0.806	14
120	-76.082	0.672	0	38.808	0.129	-	0.844	16
110	-124.967	1.031	0	44.956	0.150	-	0.905	14
100	-128.991	1.325	0	66.079	0.220	-	0.879	12
90	-41.598	1.396	0	128.690	0.429	-	0.680	19
80	-884.512	9.314	-0.015	458.595	3.433	0.006	-	11
70	-729.436	10.003	-0.018	518.220	3.880	0.007	-	10
60	-526.126	9.253	-0.017	453.573	3.396	0.006	-	9
50	-542.471	9.546	-0.019	421.155	3.153	0.006	-	9
40	-496.346	7.793	-0.015	326.255	2.443	0.004	-	10
20	-458.180	5.810	-0.011	260.410	1.950	0.004	-	12
0	82.353	0	0	8.288	-	-	-	18
1.1 <i>R</i>	33.976	0.030	0	10.661	0.036	-	0.121	11
1.2 <i>R</i>	22.120	0.043	0	10.122	0.036	-	0.262	10
1.3 <i>R</i>	10.061	0.069	0	12.206	0.043	-	0.393	14

Tabelle A.11: Datenbasis für die Yields von ^{10}C in Wasser bei ^{12}C -Bestrahlung.

E_{Rest} (AMeV) bzw. Tiefe	$a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	$\Delta a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$\Delta b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	r^2	ΔY (%)
330	3.199	0	1.076	-	-	67
320	1.452	0	1.092	-	-	201
310	2.434	0	1.184	-	-	18
300	2.392	0	1.137	-	-	51
290	2.796	0	1.144	-	-	77
280	3.455	0	1.225	-	-	117
270	3.353	0	1.236	-	-	20
260	3.733	0	1.178	-	-	40
250	3.228	0	1.213	-	-	551
240	3.381	0	1.267	-	-	70
230	2.794	0	1.290	-	-	78
220	3.639	0	1.325	-	-	49
210	3.979	0	1.351	-	-	498
200	3.417	0	1.366	-	-	109
190	3.684	0	1.425	-	-	147
180	3.729	0	1.459	-	-	71
170	4.822	0	1.564	-	-	304
160	-1.665	0.024	5.456	0.018	0.258	50
150	-12.437	0.072	7.650	0.025	0.616	72
140	-11.150	0.078	5.478	0.018	0.786	22
130	-14.817	0.106	4.956	0.017	0.892	20
120	-8.650	0.103	4.546	0.015	0.902	8
110	-6.733	0.114	10.553	0.035	0.676	32
100	-2.576	0.111	15.006	0.050	0.497	45
90	25.361	0.026	16.440	0.055	0.044	25
80	34.230	0	4.622	-	-	21
70	31.585	0	4.660	-	-	22
60	31.290	0	4.938	-	-	33
50	25.730	0	4.797	-	-	28
40	19.750	0	3.583	-	-	47
20	16.666	0	4.778	-	-	62
0	6.834	0	1.205	-	-	55
1.1 R	4.036	0	1.070	-	-	47
1.2 R	3.092	0	0.922	-	-	40
1.3 R	3.086	0	1.113	-	-	43

Tabelle A.12: Datenbasis für die Yields von ^{15}O in Wasser bei ^{12}C -Bestrahlung.

E_{Rest} (AMeV) bzw. Tiefe	$a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	$\Delta a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$\Delta b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	r^2	ΔY (%)
330	-255.756	0.952	63.742	0.180	0.966	5
320	-205.169	0.839	31.669	0.089	0.989	2
310	-192.421	0.817	62.207	0.175	0.956	4
300	-222.010	0.928	22.951	0.065	0.995	1
290	-222.847	0.935	42.146	0.127	0.948	7
280	-184.643	0.833	24.683	0.074	0.977	4
270	-161.066	0.770	35.954	0.108	0.944	5
260	-113.087	0.644	27.368	0.087	0.917	9
250	-87.555	0.585	27.261	0.087	0.901	9
240	-101.610	0.652	30.731	0.098	0.899	9
230	-75.937	0.581	31.910	0.102	0.868	9
220	-65.820	0.555	22.225	0.071	0.925	6
210	-47.709	0.509	21.404	0.071	0.897	8
200	-29.652	0.462	20.830	0.069	0.883	7
190	-30.663	0.477	21.931	0.072	0.879	8
180	-17.705	0.437	19.764	0.065	0.883	6
170	2.549	0.383	20.655	0.068	0.841	6
160	-5.986	0.421	36.988	0.123	0.700	20
150	15.506	0.351	38.593	0.129	0.598	19
140	17.063	0.347	37.301	0.124	0.610	18
130	27.793	0.316	39.578	0.132	0.534	18
120	36.018	0.289	38.637	0.129	0.503	18
110	47.971	0.244	35.554	0.118	0.459	16
100	56.058	0.209	36.358	0.121	0.373	16
90	44.251	0.242	35.882	0.120	0.451	16
80	41.113	0.242	34.617	0.115	0.468	16
70	52.725	0.199	35.293	0.118	0.364	16
60	27.563	0.258	28.390	0.095	0.599	14
50	33.951	0.230	34.274	0.114	0.448	17
40	4.988	0.304	25.898	0.086	0.713	16
20	-31.756	0.412	23.709	0.079	0.845	17
0	-10.473	0.311	25.757	0.086	0.725	21
1.1 <i>R</i>	-2.145	0.253	19.380	0.065	0.754	15
1.2 <i>R</i>	-2.436	0.225	26.984	0.095	0.581	20
1.3 <i>R</i>	-2.332	0.196	33.103	0.117	0.411	29

Tabelle A.13: Datenbasis für die Yields von ^{13}N in Wasser bei ^{12}C -Bestrahlung.

E_{Rest} (AMeV) bzw. Tiefe	$a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$\Delta a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	ΔY (%)
330	13.026	1.555	17
320	13.620	1.601	16
310	14.414	1.660	3
300	15.016	1.685	10
290	14.489	1.711	21
280	15.431	1.772	25
270	16.267	1.845	17
260	14.694	1.743	26
250	15.542	1.803	24
240	16.792	1.916	18
230	16.553	1.915	18
220	17.727	2.018	8
210	17.415	1.997	11
200	16.505	1.949	9
190	17.639	2.061	13
180	18.233	2.128	12
170	18.536	2.190	11
160	16.724	2.130	25
150	17.060	2.192	37
140	17.242	2.292	23
130	16.434	2.323	20
120	14.689	2.381	19
110	13.345	2.595	28
100	13.091	2.939	42
90	15.128	3.651	22
80	16.096	4.211	18
70	19.948	4.892	42
60	41.494	6.740	27
50	37.040	6.795	27
40	17.054	4.291	168
20	9.994	7.369	-
0	5.083	0.976	178
1.1 <i>R</i>	8.575	1.271	118
1.2 <i>R</i>	7.454	1.091	32
1.3 <i>R</i>	6.498	1.174	38

Tabelle A.14: Datenbasis für die Yields von ^{11}C in Graphit bei ^{12}C -Bestrahlung.

E_{Rest} (AMeV) bzw. Tiefe	$a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	$\Delta a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$\Delta b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	r^2	ΔY (%)
330	-296.628	1.106	67.363	0.190	0.971	5
320	-271.228	1.054	53.857	0.152	0.980	3
310	-244.635	1.013	55.258	0.156	0.977	3
300	-202.410	0.919	57.115	0.161	0.970	3
290	-235.630	1.035	25.197	0.074	0.990	2
280	-208.457	0.966	23.670	0.069	0.990	2
270	-181.181	0.903	31.961	0.094	0.979	4
260	-117.276	0.737	17.813	0.057	0.971	4
250	-96.343	0.695	23.808	0.077	0.943	6
240	-76.450	0.643	28.348	0.091	0.908	7
230	-76.678	0.663	26.550	0.085	0.923	6
220	-62.337	0.638	31.042	0.100	0.891	6
210	-48.432	0.598	34.578	0.111	0.852	7
200	-5.810	0.472	36.055	0.116	0.768	7
190	17.276	0.411	27.922	0.090	0.807	5
180	28.994	0.377	31.077	0.100	0.740	5
170	19.376	0.421	35.759	0.115	0.728	6
160	-7.405	0.507	25.946	0.088	0.848	9
150	0.389	0.494	21.502	0.073	0.885	6
140	2.955	0.503	24.403	0.082	0.861	6
130	-3.159	0.553	27.763	0.094	0.853	7
120	-18.926	0.661	29.148	0.098	0.883	7
110	-39.998	0.813	35.053	0.118	0.887	7
100	-30.167	0.895	33.807	0.114	0.911	7
90	11.026	0.867	44.688	0.151	0.846	10
80	86.156	0.714	60.473	0.204	0.671	11
70	147.987	0.551	66.265	0.224	0.503	11
60	162.452	0.452	77.137	0.260	0.335	10
50	173.869	0.337	91.571	0.309	0.165	14
40	101.514	0.399	88.741	0.300	0.228	16
20	59.755	0.439	86.186	0.291	0.275	19
0	9.252	0.370	35.264	0.119	0.617	12
1.1 <i>R</i>	-5.273	0.340	19.808	0.068	0.832	9
1.2 <i>R</i>	-8.542	0.317	19.825	0.068	0.811	9
1.3 <i>R</i>	-10.621	0.299	17.921	0.062	0.823	10

Tabelle A.15: Datenbasis für die Yields von ^{10}C in Graphit bei ^{12}C -Bestrahlung.

E_{Rest} (AMeV) bzw. Tiefe	$a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	$\Delta a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$\Delta b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	r^2	ΔY (%)
330	-19.398	0.077	4.578	0.013	0.973	4
320	-19.643	0.079	6.097	0.017	0.955	5
310	-12.113	0.059	6.294	0.018	0.917	4
300	-14.613	0.068	0.954	0.003	0.998	1
290	-3.701	0.037	2.159	0.006	0.974	1
280	-4.578	0.042	0.376	0.001	0.999	1
270	-10.164	0.058	2.273	0.006	0.988	1
260	-8.584	0.054	1.464	0.005	0.971	6
250	-6.839	0.050	1.012	0.003	0.983	4
240	-6.299	0.050	1.463	0.005	0.966	5
230	-5.513	0.049	1.533	0.005	0.961	4
220	-5.440	0.049	0.846	0.003	0.988	3
210	-3.010	0.042	1.845	0.006	0.928	6
200	-3.127	0.042	2.374	0.008	0.884	6
190	-3.442	0.044	1.921	0.006	0.928	5
180	-4.734	0.049	1.471	0.005	0.965	4
170	-3.786	0.048	3.516	0.011	0.822	8
160	-5.500	0.057	2.599	0.009	0.895	10
150	-6.705	0.065	3.234	0.011	0.876	14
140	-8.089	0.074	1.949	0.007	0.962	9
130	-8.916	0.082	2.223	0.008	0.960	8
120	-5.718	0.076	1.772	0.006	0.970	5
110	0.269	0.061	2.641	0.009	0.903	8
100	3.650	0.050	2.881	0.010	0.840	8
90	10.033	0.032	3.884	0.013	0.551	10
80	13.691	0.021	3.838	0.013	0.343	9
70	16.504	0.009	3.159	0.011	0.127	7
60	13.790	0.014	2.017	0.007	0.470	5
50	10.406	0.019	4.908	0.017	0.204	13
40	7.794	0.021	5.023	0.017	0.238	14
20	3.045	0.030	4.383	0.015	0.446	17
0	0.064	0.028	1.776	0.006	0.814	8
1.1 R	-2.772	0.033	1.070	0.004	0.951	9
1.2 R	-2.897	0.031	0.706	0.002	0.975	6
1.3 R	-2.592	0.027	1.082	0.004	0.928	9

Tabelle A.16: Datenbasis für die Yields von ^{11}C in PE bei ^{12}C -Bestrahlung. Die Parameter a , b und c sowie ihre absoluten Fehler Δa , Δb und Δc sind in folgenden Einheiten angegeben: $[a, \Delta a] = 10^{-3}/\text{IP mol}$, $[b, \Delta b] = 10^{-3}/\text{IP mol AMeV}$, $[c, \Delta c] = 10^{-3}/\text{IP mol (AMeV)}^2$.

E_{Rest} (AMeV) bzw. Tiefe	a	b	c	Δa	Δb	Δc	r^2	ΔY (%)
330	-437.225	1.714	0	-	-	-	-	-
320	-409.037	1.685	0	-	-	-	-	-
310	-310.010	1.442	0	-	-	-	-	-
300	-294.727	1.452	0	-	-	-	-	-
290	-250.353	1.342	0	16.310	0.048	-	0.999	1
280	-206.853	1.269	0	12.751	0.037	-	0.999	1
270	-157.540	1.149	0	28.821	0.084	-	0.995	1
260	-203.987	1.293	0	76.917	0.237	-	0.937	8
250	-148.083	1.167	0	57.961	0.179	-	0.955	5
240	-125.869	1.137	0	46.513	0.144	-	0.969	4
230	-61.502	0.952	0	59.449	0.184	-	0.931	5
220	-49.342	0.919	0	51.496	0.159	-	0.943	4
210	-0.180	0.778	0	67.542	0.209	-	0.874	5
200	68.321	0.594	0	74.949	0.231	-	0.767	5
190	84.429	0.566	0	99.927	0.309	-	0.627	7
180	65.212	0.644	0	68.147	0.210	-	0.824	5
170	66.789	0.663	0	70.593	0.218	-	0.822	5
160	1.899	0.856	0	33.116	0.111	-	0.952	5
150	32.113	0.766	0	46.728	0.156	-	0.889	6
140	12.965	0.893	0	37.453	0.125	-	0.944	4
130	-9.688	1.077	0	28.128	0.094	-	0.978	4
120	-61.310	1.431	0	43.557	0.146	-	0.970	6
110	-126.983	1.947	0	54.194	0.181	-	0.975	5
100	-135.118	2.403	0	151.698	0.508	-	0.882	10
90	-1344.680	12.993	-0.019	497.758	3.814	0.007	-	5
80	-1422.063	15.712	-0.025	510.797	3.914	0.007	-	5
70	-819.702	13.749	-0.024	602.978	4.620	0.008	-	5
60	194.074	7.303	-0.014	790.947	6.061	0.011	-	7
50	738.483	2.034	-0.005	547.010	4.191	0.008	-	5
40	484.564	0.284	0	57.310	0.192	-	0.422	3
20	135.921	0.816	0	65.081	0.218	-	0.824	7
0	7.798	0.720	0	37.554	0.126	-	0.916	7
1.1 <i>R</i>	12.356	0.517	0	22.420	0.075	-	0.940	4
1.2 <i>R</i>	23.207	0.385	0	35.489	0.131	-	0.813	7
1.3 <i>R</i>	31.393	0.277	0	59.842	0.220	-	0.443	15

Tabelle A.17: Datenbasis für die Yields von ^{10}C in PE bei ^{12}C -Bestrahlung.

E_{Rest} (AMeV) bzw. Tiefe	$a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	$\Delta a \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol}} \right)$	$\Delta b \left(\frac{10^{-3}}{\text{IP mol AMeV}} \right)$	r^2	ΔY (%)
330	-51.127	0.185	-	-	-	-
320	-33.482	0.142	-	-	-	-
310	-33.034	0.143	-	-	-	-
300	-26.058	0.123	-	-	-	-
290	-40.168	0.164	6.531	0.019	0.987	5
280	-33.981	0.146	6.368	0.019	0.984	5
270	-34.230	0.150	6.368	0.019	0.985	4
260	-22.171	0.119	9.263	0.029	0.896	14
250	-24.016	0.129	11.586	0.036	0.866	16
240	-18.599	0.112	14.027	0.043	0.769	20
230	-14.992	0.103	14.923	0.046	0.712	20
220	-8.239	0.082	15.170	0.047	0.603	19
210	-8.448	0.083	13.455	0.042	0.665	17
200	-11.361	0.094	12.562	0.039	0.745	15
190	-11.082	0.095	14.239	0.044	0.700	16
180	-13.275	0.105	17.483	0.054	0.656	20
170	-20.760	0.131	20.852	0.064	0.674	24
160	-13.458	0.123	12.733	0.043	0.736	26
150	-21.802	0.168	14.482	0.048	0.800	28
140	-21.909	0.187	14.148	0.047	0.839	22
130	-24.426	0.218	10.451	0.035	0.928	15
120	-19.761	0.222	5.580	0.019	0.979	5
110	-16.755	0.234	11.440	0.038	0.926	10
100	-1.543	0.197	20.635	0.069	0.730	15
90	20.980	0.118	20.323	0.068	0.501	14
80	56.111	0	7.127	-	-	17
70	55.477	0	7.200	-	-	20
60	49.017	0	6.860	-	-	26
50	40.666	0	6.532	-	-	24
40	30.288	0	4.846	-	-	24
20	22.678	0	6.416	-	-	36
0	1.346	0.050	7.552	0.025	0.570	20
1.1 R	-0.717	0.046	6.199	0.021	0.625	22
1.2 R	3.608	0.021	4.500	0.017	0.447	14
1.3 R	3.272	0.016	3.210	0.012	0.484	12

Tabelle A.18: Mittlerer relativer Fehler ΔY für die ^{11}C -, ^{10}C -, ^{15}O - sowie ^{13}N -Yield-Vorhersage in PMMA bei ^{12}C -Bestrahlung.

$E_{\text{Rest}}(\text{AMeV})$ bzw. Tiefe	$\Delta Y(^{11}\text{C})$ (%)	$\Delta Y(^{10}\text{C})$ (%)	$\Delta Y(^{15}\text{O})$ (%)	$\Delta Y(^{13}\text{N})$ (%)
330	7	5	8	34
320	5	1	3	80
310	7	5	6	37
300	4	17	6	45
290	13	12	20	98
280	11	15	15	230
270	13	12	18	70
260	11	9	14	81
250	10	6	13	61
240	9	15	15	91
230	10	10	17	45
220	9	14	15	123
210	9	15	19	41
200	11	18	18	107
190	11	20	19	118
180	10	12	20	36
170	8	15	16	69
160	14	17	14	44
150	11	26	11	50
140	10	17	8	65
130	12	16	11	51
120	15	9	13	32
110	17	17	12	46
100	19	14	12	93
90	20	11	12	40
80	15	9	11	249
70	10	9	15	229
60	7	14	18	51
50	10	16	19	300
40	16	16	13	170
20	18	14	14	59
0	12	11	10	164
1.1 <i>R</i>	15	14	13	64
1.2 <i>R</i>	12	21	10	138
1.3 <i>R</i>	8	12	11	69

B Zusammenfassung der in der Literatur vorhandenen experimentellen totalen Reaktionsquerschnitte

Aus der Datenbank EXFOR (EXFOR 2011) wurden die nichtelastischen Wirkungsquerschnitte für die Reaktion der in Kapitel 4.2.3 behandelten Fragmente mit ^{12}C und ^{16}O zusammengestellt. Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst. Nur für Protonen, Deuterium und Alpha-Teilchen sind Reaktionsquerschnitte mit diesen beiden Targetatomen vorhanden, sowie ein Querschnitt für ^6Li mit ^{12}C ($E = 228 \text{ MeV}$, $\sigma = 1.157 \text{ b}$, $\Delta\sigma = 0.031 \text{ b}$, Fukuda *et al.* 1999). Für die Reaktion der anderen Fragmente sowie für ^7Li sind keine Literaturwerte zu finden.

Tabelle B.1: Totale Reaktionsquerschnitte für die Reaktion von Protonen mit ^{12}C . Die Daten stammen aus [1] Dicello und Igo 1970, [2] Wilkins und Igo 1963, [3] Pollock und Schrank 1965, [4] Makino *et al.* 1964, [5] Menet *et al.* 1971, [6] Gooding 1959, [7] Menet *et al.* 1969, [8] Meyer *et al.* 1960, [9] Ingemarsson *et al.* 1999, [10] Auce *et al.* 2005, [11] Kirkby und Link 1966, [12] Taylor und Wood 1961, [13] Renberg *et al.* 1972, [14] Trzaska *et al.* 1991, [15] Jaros *et al.* 1978.

E (MeV)	σ (b)	$\Delta\sigma$ (b)	Referenz	E (MeV)	σ (b)	$\Delta\sigma$ (b)	Referenz
9.88	0.195	0.047	[1]	99.1	0.245	0.0069	[11]
9.94	0.229	0.019	[2]	100	0.275	0.021	[10]
10.16	0.332	0.019	[2]	119	0.237	0.007	[10]
10.2	0.181	0.053	[1]	137	0.353	0.007	[12]
10.4	0.434	0.058	[1]	141	0.222	0.005	[10]
10.72	0.318	0.061	[1]	158	0.212	0.004	[10]
13.51	0.207	0.039	[1]	180	0.211	0.003	[10]
13.77	0.38	0.043	[1]	231	0.2152	0.0054	[13]
14.54	0.324	0.042	[1]	231	0.218	0.0054	[13]
14.79	0.235	0.04	[1]	345	0.2188	0.0051	[13]
16.48	0.382	0.032	[3]	345	0.2195	0.0053	[13]
17.41	0.343	0.024	[1]	464	0.2285	0.0051	[13]
19.46	0.401	0.024	[1]	464	0.2317	0.0051	[13]
29.0	0.418	0.018	[4]	552	0.2292	0.0054	[13]
30.0	0.447	0.02	[5]	552	0.2328	0.005	[13]
34.0	0.445	0.02	[6]	800	0.186	0.004	[14]
40.0	0.371	0.011	[5]	870	0.3647	0.0008	[15]
49.5	0.345	0.013	[5]	870	0.3645	0.003	[15]
60.0	0.293	0.012	[7]	1600	0.176	0.004	[14]
60.8	0.31	0.013	[5]	2100	0.3775	0.0008	[15]
61.0	0.2	0.013	[8]	2100	0.379	0.003	[15]
65.5	0.296	0.008	[9]	10440	0.363	0.0024	[15]
81.0	0.279	0.01	[10]	25200	0.384	0.003	[15]

Tabelle B.2: Totale Reaktionsquerschnitte für die Reaktion von Protonen mit ^{16}O . Die Daten stammen aus [1] Carlson *et al.* 1975, [2] Ingemarsson *et al.* 1999, [2] Taylor und Wood 1961.

E (MeV)	σ (b)	$\Delta\sigma$ (b)	Referenz	E (MeV)	σ (b)	$\Delta\sigma$ (b)	Referenz
18.8	0.531	0.018	[1]	34.0	0.461	0.012	[1]
19.9	0.529	0.017	[1]	34.2	0.462	0.012	[1]
20.9	0.524	0.016	[1]	34.2	0.475	0.017	[1]
22.0	0.535	0.015	[1]	34.2	0.481	0.016	[1]
22.8	0.524	0.015	[1]	34.6	0.494	0.017	[1]
22.8	0.547	0.015	[1]	34.8	0.481	0.013	[1]
23.9	0.53	0.015	[1]	34.9	0.468	0.012	[1]
24.1	0.553	0.014	[1]	35.0	0.477	0.017	[1]
24.7	0.548	0.017	[1]	35.4	0.464	0.017	[1]
24.7	0.55	0.021	[1]	35.8	0.462	0.017	[1]
24.8	0.552	0.015	[1]	35.9	0.466	0.012	[1]
24.8	0.536	0.015	[1]	36.2	0.471	0.017	[1]
25.6	0.524	0.018	[1]	36.6	0.459	0.017	[1]
26.6	0.517	0.014	[1]	36.8	0.445	0.012	[1]
27.5	0.521	0.021	[1]	36.9	0.452	0.013	[1]
27.6	0.503	0.014	[1]	37.0	0.451	0.015	[1]
27.6	0.505	0.018	[1]	37.4	0.461	0.015	[1]
28.2	0.506	0.021	[1]	37.8	0.451	0.015	[1]
28.6	0.508	0.021	[1]	37.8	0.461	0.011	[1]
29.0	0.499	0.02	[1]	38.2	0.445	0.014	[1]
29.5	0.507	0.02	[1]	38.6	0.453	0.015	[1]
29.7	0.509	0.019	[1]	38.7	0.446	0.011	[1]
29.7	0.503	0.019	[1]	39.0	0.441	0.015	[1]
29.8	0.507	0.02	[1]	39.4	0.45	0.014	[1]
30.2	0.499	0.02	[1]	39.4	0.443	0.015	[1]
30.4	0.492	0.012	[1]	39.6	0.464	0.011	[1]
30.6	0.487	0.014	[1]	39.8	0.451	0.012	[1]
30.6	0.498	0.019	[1]	39.8	0.446	0.015	[1]
31.0	0.49	0.019	[1]	40.2	0.453	0.015	[1]
31.1	0.49	0.013	[1]	43.1	0.426	0.013	[1]
31.4	0.491	0.019	[1]	43.1	0.444	0.013	[1]
31.8	0.49	0.018	[1]	43.2	0.432	0.012	[1]
32.2	0.49	0.018	[1]	46.1	0.432	0.012	[1]
32.6	0.487	0.018	[1]	46.1	0.418	0.012	[1]
32.9	0.483	0.013	[1]	46.3	0.418	0.013	[1]
33.0	0.48	0.018	[1]	47.7	0.418	0.012	[1]
33.4	0.486	0.018	[1]	65.5	0.365	0.015	[2]
33.8	0.479	0.017	[1]	138.0	0.493	0.01	[3]

Tabelle B.3: Totale Reaktionsquerschnitte für die Reaktion von Deuterium mit ^{12}C . Die Daten stammen aus [1] Budzanowski *et al.* 1963, [2] Auce *et al.* 1996, [3] Jaros *et al.* 1978.

E (MeV)	σ (b)	$\Delta\sigma$ (b)	Referenz	E (MeV)	σ (b)	$\Delta\sigma$ (b)	Referenz
12.8	0.658	0.086	[1]	1740	0.6175	0.0082	[3]
37.9	0.836	0.024	[2]	4200	0.617	0.003	[3]
65.5	0.678	0.015	[2]	4200	0.63	0.014	[3]
97.4	0.6	0.017	[2]	10440	0.6115	0.0035	[3]
1740	0.625	0.005	[3]	25200	0.644	0.0035	[3]

Tabelle B.4: Totale Reaktionsquerschnitte für die Reaktion von Deuterium mit ^{16}O . Die Daten stammen aus [1] Auce *et al.* 1996.

E (MeV)	σ (b)	$\Delta\sigma$ (b)	Referenz
37.9	0.962	0.027	[1]
65.5	0.811	0.019	[1]
97.4	0.726	0.021	[1]

Tabelle B.5: Totale Reaktionsquerschnitte für die Reaktion von Alpha-Teilchen mit ^{12}C . Die Daten stammen aus [1] Ingemarsson *et al.* 2000, [2] Jaros *et al.* 1978.

E (MeV)	σ (b)	$\Delta\sigma$ (b)	Referenz	E (MeV)	σ (b)	$\Delta\sigma$ (b)	Referenz
69.6	0.961	0.039	[1]	3480	0.805	0.015	[2]
117.2	0.804	0.031	[1]	8400	0.835	0.005	[2]
163.9	0.741	0.058	[1]	8400	0.83	0.015	[2]
192.4	0.698	0.028	[1]	10440	0.79	0.007	[2]
3480.0	0.82	0.013	[2]	25200	0.826	0.0059	[2]

Tabelle B.6: Totale Reaktionsquerschnitte für die Reaktion von Alpha-Teilchen mit ^{16}O . Die Daten stammen aus [1] Ingemarsson *et al.* 2000.

E (MeV)	σ (b)	$\Delta\sigma$ (b)	Referenz
69.6	1.052	0.08	[1]
117.2	0.973	0.062	[1]
163.9	0.895	0.1	[1]
192.4	0.85	0.058	[1]

Literaturverzeichnis

Abe M (2007) Charged particle radiotherapy at the Hyogo Ion Beam Medical Center: Characteristics, technology and clinical results. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* 83:151–163.

Agostinelli S, Allison J, Amako K, Apostolakis J, Araujo H, Arce P, Asai M, Axen D, Banerjee S, Barrand G, Behner F, Bellagamba L, Boudreau J, Broglia L, Brunengo A, Burkhardt H, Chauvie S, Chuma J, Chytracsek R, Cooperman G, Cosmo G, Degtyarenko P, Dell'Acqua A, Depaola G, Dietrich D, Enami R, Feliciello A, Ferguson C, Fesefeldt H, Folger G, Foppiano F, Forti A, Garelli S, Giani S, Giannitrapani R, Gibin D, Cadenas JJG, González I, Abril GG, Greeniaus G, Greiner W, Grichine V, Grossheim A, Guatelli S, Gumplinger P, Hamatsu R, Hashimoto K, Hasui H, Heikkinen A, Howard A, Ivanchenko V, Johnson A, Jones FW, Kallenbach J, Kanaya N, Kawabata M, Kawabata Y, Kawaguti M, Kelner S, Kent P, Kimura A, Kodama T, Kokoulin R, Kossov M, Kurashige H, Lamanna E, Lampén T, Lara V, Lefebure V, Lei F, Liendl M, Lockman W, Longo F, Magni S, Maire M, Medernach E, Minamimoto K, de Freitas PM, Morita Y, Murakami K, Nagamatu M, Nartallo R, Nieminen P, Nishimura T, Ohtsubo K, Okamura M, O'Neale S, Oohata Y, Paech K, Perl J, Pfeiffer A, Pia MG, Ranjard F, Rybin A, Sadilov S, Salvo ED, Santin G, Sasaki T, Savvas N, Sawada Y, Scherer S, Sei S, Sirotenko V, Smith D, Starkov N, Stoecker H, Sulkimo J, Takahata M, Tanaka S, Tcherniaev E, Tehrani ES, Tropeano M, Truscott P, Uno H, Urban L, Urban P, Verderi M, Walkden A, Wander W, Weber H, Wellisch JP, Wenaus T, Williams DC, Wright D, Yamada T, Yoshida H, Zschesche D (2003) G4 – a simulation toolkit. *Nucl. Instr. Meth. A* 506(3):250–303.

Allison J, Amako K, Apostolakis J, Araujo H, Dubois PA, Asai M, Barrand G, Capra R, Chauvie S, Chytracsek R, Cirrone GAP, Cooperman G, Cosmo G, Cuttone G, Daquino G, Donszelmann M, Dressel M, Folger G, Foppiano F, Generowicz J, Grichine V, Guatelli S, Gumplinger P, Heikkinen A, Hrivnacova I, Howard A, Incerti S, Ivanchenko V, Johnson T, Jones F, Koi T, Kokoulin R, Kossov M, Kurashige H, Lara V, Larsson S, Lei F, Link O, Longo F, Maire M, Mantero A, Mascialino B, McLaren I, Lorenzo P, Minamimoto K, Murakami K, Nieminen P, Pandola L, Parlati S, Peralta L, Perl J, Pfeiffer A, Pia M, Ribon A, Rodrigues P, Russo G, Sadilov S, Santin G, Sasaki T, Smith D, Starkov N, Tanaka S, Tcherniaev E, Tome B, Trindade A, Truscott P, Urban L, Verderi M, Walkden A, Wellisch

- J, Williams D, Wright D, Yoshida H (2006) Geant4 developments and applications. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 53(1):270–278.
- Attanasi F, Belcari N, Camarda M, Cirrone GAP, Cuttone G, Del Guerra A, Di Rosa F, Lanconelli N, Rosso V, Russo G, Vecchio S (2008a) Preliminary results of an in-beam PET prototype for proton therapy. *Nucl. Instr. Meth. A* 591(1):296–299.
- Attanasi F, Belcari N, Camarda M, Guerra AD, Moehrs S, Rosso V, Vecchio S, Lanconelli N, Cirrone G, Rosa FD, Russo G (2008b) Experimental validation of the filtering approach for dose monitoring in proton therapy at low energy. *Physica Med* 24(2):102–106.
- Attanasi F, Belcari N, Moehrs S, Rosso V, Vecchio S, Cirrone GAP, Cuttone G, Lojacono P, Romano F, Lanconelli N, Del Guerra A (2010) Characterization of an in-beam PET prototype for proton therapy with different target compositions. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 57(3):1563–1569.
- Attanasi F, Knopf A, Parodi K, Paganetti H, Bortfeld T, Rosso V, Guerra AD (2011) Extension and validation of an analytical model for in vivo PET verification of proton therapy - a phantom and clinical study. *Phys. Med. Biol.* 56(16):5079–5098.
- Auce A, Carlson RF, Cox AJ, Ingemarsson A, Johansson R, Renberg PU, Sundberg O, Tibell G (1996) Reaction cross sections for 38, 65, and 97 MeV deuterons on targets from ^9Be to ^{208}Pb . *Phys. Rev. C* 53(6):2919–2925.
- Auce A, Ingemarsson A, Johansson R, Lantz M, Tibell G, Carlson RF, Shachno MJ, Cowley AA, Hillhouse GC, Jacobs NM, Stander JA, van Zyl JJ, Fortsch SV, Lawrie JJ, Smit FD, Steyn GF (2005) Reaction cross sections for protons on ^{12}C , ^{40}Ca , ^{90}Zr , and ^{208}Pb at energies between 80 and 180 MeV. *Phys. Rev. C* 71(6):064606.
- Barshay S, Dover CB, Vary JP (1974) The validity of the factorization hypothesis for nucleus-nucleus cross sections at high energies. *Phys. Lett. B* 51:5–8.
- Barshay S, Dover CB, Vary JP (1975) Nucleus-nucleus cross sections and the validity of the factorization hypothesis at intermediate and high energies. *Phys. Rev. C* 11(2):360–369.
- Bathelt B, Kehr E, Kraft G, Lenz G, Weyrather WK (2001) Radiation biology with Li ions. In: *Max-Planck-Institut für Kernphysik, Tätigkeitsbericht 1999/2000*. Max-Planck-Institut für Kernphysik Heidelberg, S. 223–224.
- Battistoni G, Muraro S, Sala PR, Cerutti F, Ferrari A, Roesler S, Fassò A, Ranft J (2007) The FLUKA code: Description and benchmarking. In: Albrow M, Raja R (Hrsg) *AIP Conference Proceeding*, Vol. 896. S. 31–49. Proceedings of the Hadronic Shower Simulation Workshop 2006, Fermilab 6.–8. September 2006.

- Bauer J, Unholtz D, Sommerer F, Combs S, Debus J, Haberer T, Herfarth K, Welzel T, Parodi K (2011) First clinical experience of PET-based in-vivo treatment verification at HIT. In: *2011 – Medizinische Physik, Abstracts*. S. 44. 3 Ländertagung der ÖGMP, DGMP und SGSMP, Wien, 28.09.–01.10.2011.
- Bennett GW, Archambeau JO, Archambeau BE, Meltzer JI, Wingate CL (1978) Visualization and transport of positron emission from proton activation in vivo. *Science* 200:1151–1153.
- Bernier J, Hall EJ, Giaccia A (2004) Radiation oncology: A century of achievements. *Nat. Rev. Cancer* 4:737–747.
- Böhlen TT, Cerutti F, Dosanjh M, Ferrari A, Gudowska I, Mairani A, Quesada JM (2010) Benchmarking nuclear models of FLUKA and GEANT4 for carbon ion therapy. *Phys. Med. Biol.* 55(19):5833–5847.
- Bradt HL, Peters B (1950) The heavy nuclei of the primary cosmic radiation. *Phys. Rev.* 77:54–70.
- Brahme A (2006) Recent developments of light ion therapy. *Radiother. Oncol.* 78(Suppl. 1):21–22.
- Brahme A (2010) Optimal use of light ions for radiation therapy. *Radiol. Sci.* 53(8-9):35–61.
- Budzanowski A, Freindl L, Grotowski K, Rzeszutko M, Slapa M, Szmider J, Hodgson PE (1963) Elastic scattering and total reaction cross-sections for the interaction of 12.8 MeV deuterons with ^{12}C , ^{58}Ni , ^{60}Ni and ^{209}Bi nuclei. *Nucl. Phys.* 49:144–160.
- Carlson RF, Cox AJ, Nimmo JR, Davison NE, Elbakr SA, Horton JL, Houdayer A, Sourkes AM, van Oers WTH, Margaziotis DJ (1975) Proton total reaction cross sections for the doubly magic nuclei ^{16}O , ^{40}Ca , and ^{208}Pb in the energy range 20–50 MeV. *Phys. Rev. C* 12(4):1167–1175.
- Dicello JF, Igo G (1970) Proton total reaction cross sections in the 10–20 MeV range: Calcium-40 and Carbon-12. *Phys. Rev. C* 2(2):488–499.
- van Elmpt W, McDermott L, Nijsten S, Wendling M, Lambin P, Mijnheer B (2008) A literature review of electronic portal imaging for radiotherapy dosimetry. *Radiother. Oncol.* 88(3):289–309.
- Enghardt W (2005) *Positronen-Emissions-Tomographie für die Qualitätssicherung der Ionenstrahl-Therapie von Tumoren*. Habilitationsschrift, Technische Universität Dresden, Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften, Dresden.

- Enghardt W, Crespo P, Fiedler F, Hinz R, Parodi K, Pawelke J, Pönisch F (2004a) Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET. *Nucl. Instr. Meth. A* 525(1-2):284–288.
- Enghardt W, Debus J, Haberer T, Hasch BG, Hinz R, Jäkel O, Krämer M, Lauckner K, Pönisch F (1999) Positron emission tomography for quality assurance of cancer therapy with light ion beams. *Nucl. Phys. A* 654(1):1047c–1050c.
- Enghardt W, Fromm WD, Geissel H, Keller H, Kraft G, Magel A, Manfraß P, Münzenberg G, Nickel F, Pawelke J, Schardt D, Scheidenberger C, Sobiella M (1992) The spatial distribution of positron-emitting nuclei generated by relativistic light ion beams in organic matter. *Phys. Med. Biol.* 37(11):2127–2131.
- Enghardt W, Parodi K, Crespo P, Fiedler F, Pawelke J, Pönisch F (2004b) Dose quantification from in-beam positron emission tomography. *Radiother. Oncol.* 73(Suppl. 2):S96–S98.
- España S, Paganetti H (2010) The impact of uncertainties in the CT conversion algorithm when predicting proton beam ranges in patients from dose and PET-activity distributions. *Phys. Med. Biol.* 55(24):7557–7571.
- España S, Zhu X, Daartz J, Fakhri GE, Bortfeld T, Paganetti H (2011) The reliability of proton-nuclear interaction cross-section data to predict proton-induced PET images in proton therapy. *Phys. Med. Biol.* 56(9):2687–2698.
- EXFOR (2011) Experimental Nuclear Reaction Data (EXFOR / CSISRS), bereitgestellt durch IAEA Nuclear Data Section, Wien [Abruf: 03.11.2011] URL: <http://www.nndc.bnl.gov/exfor/exfor00.htm>.
- Fassò A, Ferrari A, Ranft J, Sala PR (2005) FLUKA: a multi-particle transport code. CERN-2005-10. INFN/TC_05/11, SLAC-R-773.
- Fiedler F (2008) *Anwendung des in-beam PET Therapiemonitorings auf Präzisionsbestrahlungen mit Helium-Ionen*. Dissertation, Technische Universität Dresden, Dresden. FZD-494.
- Fiedler F, Crespo P, Parodi K, Sellesk M, Enghardt W (2006) The feasibility of in-beam PET for therapeutic beams of ^3He . *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 53(4):2252–2259.
- Fiedler F, Dersch U, Golnik C, Kormoll T, Müller A, Rohling H, Schöne S, Enghardt W (2011) The use of prompt gamma-rays for in-vivo dosimetry at therapeutic proton and ion beams. IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 23.–29.10.2011, Valencia, Spanien.

- Fiedler F, Kunath D, Priegnitz M, Enghardt W (2012) Online irradiation control by means of PET. In: Linz U (Hrsg) *Ion Beam Therapy: Fundamentals, Technology, Clinical Applications*. Springer, Heidelberg, S. 527–543.
- Fiedler F, Priegnitz M, Jülich R, Pawelke J, Crespo P, Parodi K, Pönisch F, Enghardt W (2008) In-beam PET measurements of biological half-lives of ^{12}C irradiation induced β^+ -activity. *Acta Oncol.* 47(6):1077–1086.
- Filipenko O, Schardt D, Spielberger B, Wang JF, Weyrather WK (2003) Radiation biology with light ions. In: *Max-Planck-Institut für Kernphysik, Progress Report 2001/2002*. Max-Planck-Institut für Kernphysik Heidelberg, S. 204.
- Fokas E, Kraft G, An H, Engenhardt-Cabillic R (2009) Ion beam radiobiology and cancer: Time to update ourselves. *Biochim. Biophys. Acta* 1796(2):216–229.
- Fukuda M, Mihara M, Fukao T, Fukuda S, Ishihara M, Ito S, Kobayashi T, Matsuta K, Minamisono T, Momota S, Nakamura T, Nojiri Y, Ogawa Y, Ohtsubo T, Onishi T, Ozawa A, Suzuki T, Tanigaki M, Tanihata I, Yoshida K (1999) Density distribution of ^8B studied via reaction cross sections. *Nucl. Phys. A* 656(2):209–228.
- Geant4 Collaboration (2011) Geant4 Physics lists – Use cases [Abruf: 03.11.2011] URL: http://geant4.cern.ch/support/proc_mod_catalog/physics_lists/useCases.shtml.
- Geissel H, Weick H, Scheidenberger C, Bimbot R, Gardès D (2002) Experimental studies of heavy-ion slowing down in matter. *Nucl. Instr. Meth. B* 195:3–54.
- Gellert W, Küstner H, Hellwich M, Kästner H (Hrsg) (1965) *Kleine Enzyklopädie Mathematik*. VEB Bibliographisches Institut, Leipzig.
- Golnik C, Dersch U, Fiedler F, Kormoll T, Rohling H, Enghardt W (2011) A pair production upgrade for a compton imager for in-vivo dosimetry at therapeutic proton and ion beams. IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 23.-29.10.2011, Valencia, Spanien.
- Gooding TJ (1959) Proton total reaction cross sections at 34 MeV. *Nucl. Phys.* 12(3):241–248.
- Grubbe EH (1933) Priority in the therapeutic use of x-rays. *Radiol.* 21(2):156–162.
- Gunzert-Marx K (2004) *Nachweis leichter Fragmente aus Schwerionenreaktionen mit einem BaF_2 -Teleskop-Detektor*. Dissertation, Technische Universität Darmstadt, Darmstadt.
- Hall EJ, Giaccia AJ (2006) *Radiobiology for the Radiologist*. 6. Aufl. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA.

- Hasch BG (1996) *Die physikalischen Grundlagen einer Verifikation des Bestrahlungsplanes in der Schwerionen-Tumorthherapie mit der Positronen-Emissions-Tomographie*. Dissertation, Technische Universität Dresden, Dresden.
- Herrmann T, Baumann M, Dörr W (2006) *Klinische Strahlenbiologie*. 2. Aufl. Urban & Fischer, Elsevier, München.
- Hishikawa Y, Kagawa K, Murakami M, Sakai H, Akagi T, Abe M (2002) Usefulness of positron-emission tomographic images after proton therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 53(5):1388–1391.
- Hsi WC, Indelicato DJ, Vargas C, Duvvuri S, Li Z, Palta J (2009) In vivo verification of proton beam path by using post-treatment PET/CT imaging. *Med. Phys.* 36(9):4136–4146.
- Hüfner J (1985) Heavy fragments produced in proton-nucleus and nucleus-nucleus collisions at relativistic energies. *Phys. Rep.* 125(4):129–185.
- IAEA (2001) Charged Particle Cross-Section Database for Medical Radioisotope Production: Diagnostic Radioisotopes and Monitor Reactions. International Atomic Energy Agency, Wien. URL: <http://www-nds.iaea.org/medical>. S. 281 (IAEA-TECDOC-1211).
- IAEA (2006) Applying Radiation Safety Standards in Radiotherapy. International Atomic Energy Agency, Wien (Safety Reports Series No. 38).
- Ibanez IL, Bracalente C, Molinari BL, Palmieri MA, Policastro L, Kreiner AJ, Burlon AA, Valda A, Navalesi D, Davidson J, Davidson M, Vazquez M, Ozafran M, Duran H (2009) Induction and rejoining of DNA double strand breaks assessed by H2AX phosphorylation in melanoma cells irradiated with proton and lithium beams. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 74(4):1226–1235.
- ICRP (2007) ICRP Publication 103 – The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annex B. *Annals of the ICRP* 37(2-4):247–320.
- ICRU (1992) Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU Report 46).
- ICRU (1993) Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU Report 49).
- ICRU (2010) ICRU Report 84 – Reference Data for the Validation of Doses from Cosmic-Radiation Exposure of Aircraft Crew, Kapitel 2: Definitions of Quantities and Terms. *Journal of the ICRU* 10(2):9–11.

- Inaniwa T, Kohno T, Tomitani T, Sato S (2008) Monitoring the irradiation field of ^{12}C and ^{16}O SOBP beams using positron emitters produced through projectile fragmentation reactions. *Phys. Med. Biol.* 53(3):529–542.
- Ingemarsson A, Nyberg J, Renberg PU, Sundberg O, Carlson RF, Auce A, Johansson R, Tibell G, Clark BC, Kurth Kerr L, Hama S (1999) Reaction cross sections for 65 MeV protons on targets from ^9Be to ^{208}Pb . *Nucl. Phys. A* 653(4):341–354.
- Ingemarsson A, Nyberg J, Renberg PU, Sundberg O, Carlson RF, Cox AJ, Auce A, Johansson R, Tibell G, Khoa DT, Warner RE (2000) New results for reaction cross sections of intermediate energy α -particles on targets from ^9Be to ^{208}Pb . *Nucl. Phys. A* 676(1-4):3–31.
- Iseki Y, Kanai T, Kanazawa M, Kitagawa A, Mizuno H, Tomitani T, Suda M, Urakabe E (2004) Range verification system using positron emitting beams for heavy-ion radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 49(14):3179–3195.
- Iseki Y, Mizuno H, Futami Y, Tomitani T, Kanai T, Kanazawa M, Kitagawa A, Murakami T, Nishio T, Suda M, Urakabe E, Yunoki A, Sakai H (2003) Positron camera for range verification of heavy-ion radiotherapy. *Nucl. Instr. Meth. A* 515(3):840–849.
- Janek S, Svensson R, Jonsson C, Brahme A (2006) Development of dose delivery verification by PET imaging of photonuclear reactions following high energy photon therapy. *Phys. Med. Biol.* 51(22):5769–5783.
- Jaros J, Wagner A, Anderson L, Chamberlain O, Fuzesy RZ, Gallup J, Gorn W, Schroeder L, Shannon S, Shapiro G, Steiner H (1978) Nucleus-nucleus total cross sections for light nuclei at 1.55 and 2.89 GeV/c per nucleon. *Phys. Rev. C* 18(5):2273–2292.
- Kabuki S, Ueno K, Kurosawa S, Iwaki S, Kubo H, Miuchi K, Fujii Y, Kim D, Kim J, Kohara R, Miyazaki O, Sakae T, Shirahata T, Takayanagi T, Terunuma T, Tsukahara Y, Yamamoto E, Yasuoka K, Tanimori T (2009) Study on the use of electron-tracking compton gamma-ray camera to monitor the therapeutic proton dose distribution in real time. In: *Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC), 2009 IEEE*. S. 2437–2440.
- Kanazawa M, Kitagawa A, Kouda S, Nishio T, Torikoshi M, Noda K, Murakami T, Suda M, Tomitani T, Kanai T, Futami Y, Shinbo M, Urakabe E, Iseki Y (2002) Application of an RI-beam for cancer therapy: In-vivo verification of the ion-beam range by means of positron imaging. *Nucl. Phys. A* 701(1-4):244–252.
- Karol PJ (1975) Nucleus-nucleus reaction cross sections at high energies: Soft-spheres model. *Phys. Rev. C* 11(4):1203–1209.
- Kempe J, Gudowska I, Brahme A (2007) Depth absorbed dose and LET distributions of therapeutic ^1H , ^4He , ^7Li and ^{12}C beams. *Med. Phys.* 34(1):183–192.

- Kirkby P, Link WT (1966) Faraday-cup measurement of proton total reaction cross sections at 100 MeV. *Can. J. Phys.* 44(8):1847–1862.
- Knopf A, Parodi K, Bortfeld T, Shih HA, Paganetti H (2009) Systematic analysis of biological and physical limitations of proton beam range verification with offline PET/CT scans. *Phys. Med. Biol.* 54(14):4477–4495.
- Kormoll T, Fiedler F, Schöne S, Wüstemann J, Zuber K, Enghardt W (2011) A Compton imager for in-vivo dosimetry of proton beams – A design study. *Nucl. Instr. Meth. A* 626-627:114–119.
- Kraft G (2000) Tumor therapy with heavy charged particles. *Prog. Part. Nucl. Phys.* 45(Suppl. 2):S473–S544.
- Krane K (1988) Nuclear Properties. In: *Introductory Nuclear Physics*. Rev. Ed. John Wiley & Sons, Inc., New York, S. 44–59.
- Kunath D, Kluge T, Pawelke J, Priegnitz M, Enghardt W (2009) In-beam and off-beam PET measurements of target activation by megavolt x-ray beams. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 56(1, Part 1):57–65.
- Langmack KA (2001) Portal imaging. *Br. J. Radiol.* 74(885):789–804.
- Lauckner K (1999) *Entwicklung eines iterativen 3D Rekonstruktionsverfahrens für die Kontrolle der Tumorbehandlung mit Schwerionen mittels der Positronen-Emissions-Tomographie*. Dissertation, Technische Universität Dresden, Dresden. FZR-264.
- Lauckner K, Enghardt W, Hinz R, Freyer R (1998) Ein 3D MLE-Algorithmus für die Positronen-Emissions-Tomographie während der Strahlentherapie mit Schwerionen. *Bio-med. Technik* 43(S1):28–29.
- Lecchi M, Fossati P, Elisei F, Orecchia R, Lucignani G (2008) Current concepts on imaging on radiotherapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 35(4):821–837.
- Leo W (1994) *Techniques for nuclear and particle physics experiments*. Springer, Berlin.
- Litzenberg DW, Roberts DA, Lee MY, Pham K, Molen AMV, Ronningen R, Becchetti FD (1999) On-line monitoring of radiotherapy beams: Experimental results with proton beams. *Med. Phys.* 26(6):992–1006.
- Llacer J (1988) Positron emission medical measurements with accelerated radioactive ion beams. *Nucl. Sci. Appl.* 3:111–131.
- Llacer J, Chatterjee A, Alpen EL, Saunders W, Andreae S, Jackson HC (1984) Imaging by injection of accelerated radioactive particle beams. *IEEE T. Med. Imaging.* 3(2):80–90.

- Llacer J, Chatterjee A, Jackson HC, Lin JC, Zunzunegui MV (1979) An imaging instrument for positron emitting heavy ion beam injection. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 26(1):634–647.
- Makino MQ, Waddell CN, Eisberg RM (1964) Total reaction cross sections for 29 MeV protons. *Nucl. Phys.* 50:145–156.
- Mayer-Kuckuk T (1970) Kernreaktionen. In: *Physik der Atomkerne*. B.G. Teubner, Stuttgart, S. 188–226.
- McNaught AD, Wilkinson A (Hrsg) (1997) *IUPAC – Compendium of Chemical Terminology (The “Gold Book”)*. 2. Aufl. Blackwell Scientific Publications, Oxford. URL: <http://goldbook.iupac.org>. ISBN 0-9678550-9-8.
- Menet JJH, Gross EE, Malanify JJ, Zucker A (1969) Total reaction cross-section measurements with 60 MeV protons. *Phys. Rev. Lett.* 22(21):1128–1131.
- Menet JJH, Gross EE, Malanify JJ, Zucker A (1971) Total-reaction-cross-section measurements for 30–60 MeV protons and the imaginary optical potential. *Phys. Rev. C* 4(4):1114–1129.
- Meyer V, Eisberg RM, Carlson RF (1960) Total reaction cross sections of several nuclei for 61 MeV protons. *Phys. Rev.* 117(5):1334–1336.
- Miyatake A, Nishio T, Ogino T (2011) Development of activity pencil beam algorithm using measured distribution data of positron emitter nuclei generated by proton irradiation of targets containing ^{12}C , ^{16}O , and ^{40}Ca nuclei in preparation of clinical application. *Med. Phys.* 38(10):5818–5829.
- Miyatake A, Nishio T, Tachikawa T, Yamada M (2009) Simulation system of positron emitter nuclei distribution in a patient body using target elemental activity pencil beam algorithm in proton therapy. PTCOG 48 Meeting, 28.09.-01.10.2009, Heidelberg, Germany.
- Mizuno H, Tomitani T, Kanazawa M, Kitagawa A, Pawelke J, Iseki Y, Urakabe E, Suda M, Kawano A, Iritani R, Matsushita S, Inaniwa T, Nishio T, Furukawa S, Ando K, Nakamura YK, Kanai T, Ishii K (2003) Washout measurement of radioisotope implanted by radioactive beams in the rabbit. *Phys. Med. Biol.* 48(15):2269–2281.
- Möckel D, Müller H, Pawelke J, Sommer M, Will E, Enghardt W (2007) Quantification of β^+ activity generated by hard photons by means of PET. *Phys. Med. Biol.* 52(9):2515–2530.
- Nénot JC (2009) Radiation accidents over the last 60 years. *J. Radiol. Prot.* 29:301–320.
- Nishio T, Miyatake A, Inoue K, Gomi-Miyagishi T, Kohno R, Kameoka S, Nakagawa K, Ogino T (2008) Experimental verification of proton beam monitoring in a human body

- by use of activity image of positron-emitting nuclei generated by nuclear fragmentation reaction. *Radiol. Phys. Technol.* 1:44–54.
- Nishio T, Miyatake A, Ogino T, Nakagawa K, Saijo N, Esumi H (2010) The development and clinical use of a beam on-line PET system mounted on a rotating gantry port in proton therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 76(1):277–286.
- Nishio T, Ogino T, Nomura K, Uchida H (2006) Dose-volume delivery guided proton therapy using beam on-line PET system. *Med. Phys.* 33(11):4190–4197.
- NIST (2009) PSTAR – Stopping-Power and Range Tables for Protons. Database of the National Institute of Standards and Technology (NIST) [Aktualisiert: 05.10.2010, Abruf: 05.07.2011] URL: <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/PSTAR.html>.
- Oelfke U, Lam GKY, Atkins MS (1996) Proton dose monitoring with PET: Quantitative studies in Lucite. *Phys. Med. Biol.* 41(1):177–196.
- Paans AMJ, Schippers JM (1993) Proton therapy in combination with PET as monitor: A feasibility study. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 40(4):1041–1044.
- Parodi K, Bortfeld T (2006) A filtering approach based on Gaussian-powerlaw convolutions for local PET verification of proton radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 51(8):1991–2009.
- Parodi K, Crespo P, Eickhoff H, Haberer T, Pawelke J, Schardt D, Enghardt W (2005a) Random coincidences during in-beam PET measurements at microbunched therapeutic ion beams. *Nucl. Instrum. Meth. A* 545(1-2):446–458.
- Parodi K, Enghardt W (2000) Potential application of PET in quality assurance of proton therapy. *Phys. Med. Biol.* 45(11):N151–N156.
- Parodi K, Enghardt W, Haberer T (2002) In-beam PET measurements of β^+ radioactivity induced by proton beams. *Phys. Med. Biol.* 47(1):21–36.
- Parodi K, Paganetti H, Shih HA, Michaud S, Loeffler JS, DeLaney TF, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Fischman AJ, Knopf A, Bortfeld T (2007) Patient study of in vivo verification of beam delivery and range, using positron emission tomography and computed tomography imaging after proton therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 68(3):920–934.
- Parodi K, Pönisch F, Enghardt W (2005b) Experimental study on the feasibility of in-beam PET for accurate monitoring of proton therapy. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 52(3):778–786.
- Paul H, Schinner A (2003) Empirical stopping power tables for ions from ${}^3\text{Li}$ to ${}^{18}\text{Ar}$ and from 0.001 to 1000 MeV/nucleon in solids and gases. *At. Data Nucl. Data Tables* 85(2):377–452.

- Pawelke J, Enghardt W, Haberer T, Hasch BG, Hinz R, Krämer M, Lauckner K, Sobiella M (1997) In-beam PET imaging for the control of heavy-ion tumour therapy. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 44(4, Part 1):1492–1498.
- Pollock RE, Schrank G (1965) Proton total reaction cross sections at 16.4 MeV. *Phys. Rev.* 140(3B):B575–B585.
- Pönisch F, Enghardt W, Lauckner K (2003) Attenuation and scatter correction for in-beam positron emission tomography monitoring of tumour irradiations with heavy ions. *Phys. Med. Biol.* 48(15):2419–2436.
- Pönisch F, Parodi K, Hasch BG, Enghardt W (2004) The modelling of positron emitter production and PET imaging during carbon ion therapy. *Phys. Med. Biol.* 49(23):5217–5232.
- Pouliot J (2007) Megavoltage imaging, megavoltage cone beam CT and dose-guided radiation therapy. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 40:132–142.
- Priegnitz M, Fiedler F, Kunath D, Laube K, Enghardt W (2012) An experiment-based approach for predicting positron emitter distributions produced during therapeutic ion irradiation. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 59(1):77–87.
- Priegnitz M, Fiedler F, Kunath D, Laube K, Parodi K, Sommerer F, Enghardt W (2008a) A novel approach for predicting the positron emitter distributions produced during therapeutic ion irradiation. In: *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2008. NSS '08. IEEE*. S. 4516–4519.
- Priegnitz M, Möckel D, Parodi K, Sommerer F, Fiedler F, Enghardt W (2008b) In-beam PET measurement of ${}^7\text{Li}^{3+}$ irradiation induced β^+ -activity. *Phys. Med. Biol.* 53(16):4443–4453.
- Pshenichnov I, Botvina A, Mishustin I, Greiner W (2010) Nuclear fragmentation reactions in extended media studied with Geant4 toolkit. *Nucl. Instr. Meth. B* 268(6):604–615.
- Pshenichnov I, Larionov A, Mishustin I, Greiner W (2007) PET monitoring of cancer therapy with ${}^3\text{He}$ and ${}^{12}\text{C}$ beams: a study with the GEANT4 toolkit. *Phys. Med. Biol.* 52(24):7295–7312.
- Remmele S, Hesser J, Paganetti H, Bortfeld T (2011) A deconvolution approach for PET-based dose reconstruction in proton radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 56(23):7601–7619.
- Renberg PU, Measday DF, Pepin M, Schwaller P, Favier B, Richard-Serre C (1972) Reaction cross sections for protons in the energy range 220–570 MeV. *Nucl. Phys. A* 183(1):81–104.

- RKI (2010) *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe.* Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Berlin.
- Robert C, Lestand L, Montarou G, Pauna N, Force P, Buvat I (2011) Optimization of GATE/Geant4 hadronic models for in-beam PET dose monitoring in carbon ion therapy. PTCOG 50 Meeting, 08.-14.05.2011, Philadelphia, USA.
- Schardt D, Elsässer T, Schulz-Ertner D (2010) Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits. *Rev. Mod. Phys.* 82(1):383–425.
- Schneider W, Bortfeld T, Schlegel W (2000) Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions. *Phys. Med. Biol.* 45(2):459–478.
- Schuff JA, Policastro L, Duran H, Kreiner AJ, Mazal A, Molinari BL, Burlon A, Debray ME, Kesque JM, Somacal H, Stoliar P, Valda A, Bernaola OA, de la Hoz AP, Saint-Martin G, O'Connor S, Davidson J, Davidson M, Naab F, Ozafran MJ, Vazqueza ME, Caneva S, Delacroix S, Favaudon F, Henry Y, Nauraye C, Brune E, Gautier C, Habrand JL, Palmieri M, Ruffolo M (2002) Relative biological effectiveness measurements of low energy proton and lithium beams on tumor cells. *Nucl. Instr. Meth. B* 187(3):345–353.
- Schulz-Ertner D, Karger CP, Feuerhake A, Nikoghosyan A, Combs SE, Jäkel O, Edler L, Scholz M, Debus J (2007a) Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordomas. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 68(2):449–457.
- Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Hof H, Didinger B, Combs SE, Jäkel O, Karger CP, Edler L, Debus J (2007b) Carbon ion radiotherapy of skull base chondrosarcomas. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 67(1):171–177.
- Science (1957) News of Science: Pioneer in x-ray therapy. *Science* 125(3236):18–22.
- Serber R (1947) Nuclear reactions at high energies. *Phys. Rev.* 72(11):1114–1115.
- Shakirin G, Braess H, Fiedler F, Kunath D, Laube K, Parodi K, Priegnitz M, Enghardt W (2011) Implementation and workflow for PET monitoring of therapeutic ion irradiation: a comparison of in-beam, in-room, and off-line techniques. *Phys. Med. Biol.* 56(5):1281–1298.
- Sihver L, Kanai T (1992) Energy loss, range and fluence distributions, total reaction and projectile fragment production cross sections for proton-nucleus and nucleus-nucleus interactions. NIRS-M-87, HIMAC-002.
- Sihver L, Mancusi D (2009) Present status and validation of HIBRAC. *Radiat. Meas.* 44(1):38–46.

- Sihver L, Tsao CH, Silberberg R, Barghouty AF, Kanai T (1996) Calculations of depth-dose distributions, cross sections and momentum loss. *Adv. Space Res.* 17(2):105–108.
- Sihver L, Tsao CH, Silberberg R, Kanai T, Barghouty AF (1993) 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(3):1225–1236.
- Silberberg R, Tsao CH (1990) Spallation processes and nuclear interaction products of cosmic rays. *Phys. Rep.* 191(6):351–408.
- Sobolevsky N (2008) Shield – Multipurpose hadron transport code [Aktualisiert: 12.01.2011, Abruf: 03.11.2011] URL: www.inr.ru/shield.
- Sommerer F, Cerutti F, Parodi K, Ferrari A, Enghardt W, Aiginger H (2009) In-beam PET monitoring of mono-energetic ^{16}O and ^{12}C beams: experiments and FLUKA simulations for homogeneous targets. *Phys. Med. Biol.* 54(13):3979–3996.
- SSK (2010) Physikalisch-technische Qualitätssicherung in der Strahlentherapie - Vorschläge zur Prüfung des gesamten Behandlungssystems. Empfehlung der Strahlenschutzkommission. Kapitel 5 & 7.
- StrlSchV (2001) Strahlenschutzverordnung vom 20. Juli 2001. §§80-86.
- Taylor AE, Wood E (1961) Proton scattering from light elements at 142 MeV. *Nucl. Phys.* 25:642.
- Tillner F (2011) Tiefendosisverteilung für 6 MV Photonen am Siemens Artiste bei einer Feldgröße von $10 \times 10 \text{ cm}^2$ und einem Quellen-Oberflächen-Abstand von 90 cm, gemessen im Wasser-Phantom. Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie. Persönliche Mitteilung.
- Tobias CA, Chatterjee A, Smith AR (1971) Radioactive fragmentation of N^{7+} ion beam observed in a beryllium target. *Phys. Lett. A* 37(2):119–120.
- Tomitani T, Pawelke J, Kanazawa M, Yoshikawa K, Yoshida K, Sato M, Takami A, Koga M, Futami Y, Kitagawa A, Urakabe E, Suda M, Mizuno H, Kanai T, Matsuura H, Shinoda I, Takizawa S (2003) Washout studies of ^{11}C in rabbit thigh muscle implanted by secondary beams of HIMAC. *Phys. Med. Biol.* 48(7):875–889.
- Trzaska M, Pelte D, Lemaire MC, Alard JP, Augerat J, Bachelier D, Bastid N, Boyard JL, Cavata C, Charmensat P, Cugnon J, Dupieux P, Gorodetzky P, Gosset J, Hennino T, Jourdain JC, Le Merdy A, L'Hote D, Lucas B, Marroncle J, Montarou G, Parizet MJ, Poitou J, Quassoud D, Radvanyi P, Ramstein B, Rahmani A, Roy-Stephan M, Valette

- O, Vandermeulen J, Zupranski P (1991) Excitation of the $\Delta(1232)$ -resonance in proton-nucleus collisions. *Z. Phys. A, Hadrons Nucl.* 340(3):325–331.
- Urakabe E, Kanai T, Kanazawa M, Kitagawa A, Noda K, Tomitani T, Suda M, Iseki Y, Hanawa K, Sato K, Shimbo M, Mizuno H, Hirata Y, Futami Y, Iwashita Y, Noda A (2001) Spot scanning using radioactive ^{11}C beams for heavy-ion radiotherapy. *Jpn. J. Appl. Phys.* 40(Part 1, No. 4A):2540–2548.
- Valk PE, Bailey DL, Townsend DW, Maisey MN (Hrsg) (2003) *Positron Emission Tomography – Basic Science and Clinical Practice*. Springer, London.
- Vecchio S, Attanasi F, Belcari N, Camarda M, Cirrone GAP, Cuttone G, Di Rosa F, Lanconelli N, Moehrs S, Rosso V, Russo G, Del Guerra A (2009) A PET prototype for “in-beam” monitoring of proton therapy. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 56(1):51–56.
- Vynckier S, Derreumaux S, Richard F, Bol A, Michel C, Wambersie A (1993) Is it possible to verify directly a proton-treatment plan using positron emission tomography? *Radiother. Oncol.* 26(3):275–277.
- Weick H (2011) Atima [Abruf: 03.11.2011] URL: <http://www-linux.gsi.de/~weick/atima/>.
- Wilkins BD, Igo G (1963) 10 MeV proton reaction cross sections for several elements. *Phys. Rev.* 129(5):2198–2206.
- Wilson RR (1946) Radiological use of fast protons. *Radiology* 47(5):487–491.

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die durch ihre Unterstützung zum guten Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle gebührt mein Dank Herrn Prof. Wolfgang Enghardt für die Herausgabe dieses Themas und die umfangreiche fachliche Betreuung. Ihm danke ich für immer wieder neue richtungsweisende Denkanstöße, wertvolle fachliche Hinweise und die stetige Motivation.

Weiterhin schulde ich meinen Dank den Direktoren des Institutes für Strahlenphysik des HZDR Herrn Prof. Thomas Cowan und Herrn Prof. Ulrich Schramm, sowie den früheren Institutsdirektoren Herrn Prof. Eckart Grosse und Herrn Prof. Burkhard Kämpfer, für die Möglichkeit der Durchführung meiner Doktorarbeit in diesem Institut und die Bereitstellung der erforderlichen Arbeitsmittel.

Meinen besonderen Dank möchte ich meinen Kollegen Frau Dr. Fine Fiedler, Frau Dr. Daniela Kunath, Frau Kristin Laube sowie Frau Dr. Katia Parodi vom HIT Heidelberg für die umfassende Unterstützung bei der Durchführung der Experimente und für die zahlreichen fachlichen Diskussionen aussprechen.

Des Weiteren bin ich Herrn Dr. Florian Sommerer dankbar für die Durchführung der FLUKA-Simulationen zur Bestimmung der Tiefendosisverteilung von Lithiumionen. Für die fachliche Hilfestellung bei mathematischen Problemen bedanke ich mich bei Herrn Dr. Mario Helm vom OncoRay Dresden.

Den Kollegen der Biophysik-Gruppe des GSI sowie des HIT Heidelbergs möchte ich meinen Dank bekunden für die Unterstützung bei den experimentellen Arbeiten. Insbesondere möchte ich hier Herrn Dr. Stephan Brons, Herrn Dr. Peter Heeg, Herrn Dr. Michael Krämer und Herrn Dr. Dieter Schardt nennen. Dem Team des GSI-Beschleunigers danke ich für die Bereitstellung des Ionenstrahls mit den erforderlichen Energien und Intensitäten.

Mein Dank geht außerdem an alle jetzigen und früheren Kollegen der Abteilung Strahlungsphysik des HZDR sowie den Gruppen der Medizinischen Strahlenphysik, der Laser Radioonkologie und der In-vivo Dosimetrie für neue Strahlenarten des OncoRay Dresden. Besonders danken möchte ich Frau Dr. Elke Beyreuther, Herrn Christian Golnik, Herrn Stephan Helmbrecht, Herrn Dr. Volker Hietschold, Frau Dr. Cordelia Hoinkis, Herrn Thomas Kormoll, Frau Lydia Laschinsky, Frau Elisabeth Leßmann, Herrn Andreas Müller, Frau Melanie Oepelt, Herrn Dr. Jörg Pawelke, Herrn Christian Richter, Frau Heide Rohling, Herrn Sebastian Schöne, Herrn Dr. Georgy Shakirin, Herrn Falk Tillner sowie Herrn Dr. Wolfgang Wagner für die angenehme und freundliche Arbeitsatmosphäre und die vielen Diskussionen in unterschiedlichen wissenschaftlichen Fachrichtungen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mir immer wieder fröhliche Abwechslung geschenkt haben. Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie, die mich ständig unterstützt und begleitet hat. Ganz besonders dankbar bin ich meinem Mann, der mir während der Promotionszeit den Rücken für die Arbeit frei gehalten hat und mir durch seine Liebe und Zuwendung immer wieder Kraft gegeben hat. Von unendlicher Dankbarkeit erfüllt bin ich auch meinem Kind gegenüber, welches mich durch sein fröhliches Wesen auch den größten Stress vergessen lassen hat.

Kurzfassung

Die Strahlentherapie zur Behandlung von Tumorerkrankungen hat seit ihrer Einführung Ende des 19. Jahrhunderts eine außerordentliche Entwicklung durchlaufen. Diese führt hin zu einer stetigen Erhöhung der Präzision der Bestrahlungen. Einer der neuesten Ansätze in der Strahlentherapie ist die Bestrahlung mit Ionen, zurzeit insbesondere Protonen und Kohlenstoffionen. Aufgrund ihrer hervorragenden physikalischen und biologischen Eigenschaften ermöglichen Ionen eine hohe Tumorkonformalität bei verbesserter Schonung des umliegenden gesunden Gewebes. Die Ionentherapie eignet sich besonders für tiefliegende Tumoren in der Nähe von strahlensensitiven Risikoorganen.

Um das Potenzial dieser Hochpräzisionstherapie optimal nutzen zu können, ist ein hohes Maß an Kontrolle erforderlich. Die durch die Ionen applizierte Dosisverteilung ist sehr empfindlich gegenüber Dichteveränderungen im durchstrahlten Gewebe. Dadurch können Ungenauigkeiten bei der Patientenpositionierung oder anatomische Veränderungen im durchstrahlten Gewebe sowie zufällige Fehler in der Bestrahlungsplanung und -durchführung zu erheblichen Abweichungen der tatsächlichen von der geplanten Dosisverteilung führen. Mögliche Folge ist eine Unterdosierung im Tumor, verbunden mit einer Überdosierung im gesunden Gewebe.

Das bisher einzige klinisch eingesetzte Verfahren zur *in vivo* Überwachung der Dosisapplikation bei Ionenbestrahlungen ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Wie die zunehmende Anzahl klinischer Installationen zeigt, gewinnt diese Methode stetig an Bedeutung. Während der Bestrahlung entstehen im Gewebe neben anderen instabilen Nukliden auch Positronenemitter. Bei deren Kernumwandlung wird ein Positron (β^+ -Teilchen) frei, welches mit einem Elektron des Gewebes annihiliert. Dieser Prozess ist von der Emission von meist zwei Annihilationsphotonen im Winkel von etwa 180° und einer Energie von je 511 keV begleitet. Mit in Koinzidenz geschalteten Detektoren können diese Photonen gemessen werden. Durch eine Rekonstruktion ist es anschließend möglich, die Verteilung der β^+ -Aktivität zu bestimmen.

Die gemessene Aktivitätsverteilung kann nicht direkt mit der geplanten Dosisverteilung verglichen werden, da diese beiden Verteilungen in unterschiedlichen physikalischen Prozessen ihren Ursprung haben. Durch eine Simulation auf Grundlage der Bestrahlungsplanung, des

zeitlichen Ablaufs der Bestrahlung und unter Berücksichtigung sämtlicher relevanter physikalischer Prozesse ist eine Vorhersage der erwarteten Aktivitätsverteilung möglich. Basierend auf diesem Vergleich kann die Bestrahlung qualitativ bewertet und kontrolliert werden, sowie Abweichungen von der geplanten Dosis quantitativ abgeschätzt werden.

Die Simulation der erwarteten Aktivitätsverteilung erfordert die genaue Kenntnis der Wirkungsquerschnitte aller zu Positronenemittern führenden Kernreaktionen zwischen den einfallenden Ionen sowie den entstehenden Sekundärteilchen und den Atomen des Gewebes. Nur für wenige dieser Reaktionen liegen jedoch Messdaten der Wirkungsquerschnitte im benötigten Energiebereich und mit der erforderlichen Genauigkeit vor. Wirkungsquerschnitte, die bisher nicht gemessen wurden, werden in Simulationen häufig mit intrinsischen Modellen verschiedener Monte-Carlo-Programme oder durch semi-empirische Parametrisierungen modelliert. Insbesondere für andere Ionen außer Kohlenstoffionen und Protonen weisen diese Modelle oft eine unzureichende Genauigkeit auf. Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine Vorhersage der ionenstrahlinduzierten Positronenemitterverteilung ohne Modellierung von Wirkungsquerschnitten. Diese Vorhersage beruht auf in Referenzmaterialien gemessenen tiefenabhängigen Positronenemitter-Yields, mit welchen durch geeignete Linearkombination die Verteilung der Positronenemitter in beliebigen Materialien bekannter Stöchiometrie vorausgerechnet werden kann.

Es ist davon auszugehen, dass neben den schon bestehenden Therapien mit Kohlenstoffionen und Protonen auch andere Ionen im klinischen Interesse steigen. Insbesondere Lithiumionen weisen hier aufgrund ihrer physikalischen und radiobiologischen Eigenschaften ein großes Potenzial auf. Auch für Bestrahlungen mit diesen Ionen ist ein Monitoring der Therapie höchst erstrebenswert. In der vorliegenden Arbeit wird zunächst die prinzipielle Anwendbarkeit der PET-Methode bei Lithiumbestrahlungen untersucht. Dafür wurden Targets aus Wasser, Graphit, Polyethylen (PE) und Polymethylmethacrylat (PMMA) mit monoenergetischen, nadelförmigen Lithiumionenstrahlen bestrahlt. Mit während der Bestrahlung (in-beam) durchgeführten PET-Messungen wurde die durch diese Ionen induzierte dosisbezogene Aktivitätsdichte bestimmt und mit analog durchgeführten Kohlenstoffionenbestrahlungen verglichen. Es zeigt sich, dass die durch Lithiumionen induzierte dosisbezogene Aktivitätsdichte etwas höher ist als die durch Kohlenstoffionen induzierte. Das bedeutet, dass mit einer für die Überwachung der Bestrahlung ausreichend hohen Signalstärke gerechnet werden kann. Allerdings ist das Bestrahlungsmontoring bei Lithiumionen erschwert, da diese anders als Kohlenstoffionen nicht zu Positronenemittern fragmentieren können. Daher entfällt der bei Kohlenstoffbestrahlungen charakteristische Projektilfragmentpeak kurz vor dem Ende der Ionenreichweite. Zudem ist kein linearer Zusammenhang zwischen der Reichweite der Lithiumionen und dem Abfall der distalen Kante der Aktivität ersichtlich, wie es beispielsweise für Protonen beobachtet werden kann. Daher ist eine genaue Simulation der erwarteten Aktivi-

tätsverteilung für ein erfolgreiches Monitoring unumgänglich.

Aus den PET-Messungen bei den oben beschriebenen experimentellen Lithium- und Kohlenstoffbestrahlungen wurden tiefenabhängige Positronenemitter-Yields für die einzelnen Materialien und Eingangsenergien der Projektionen bestimmt. Diese wurden mit Monte-Carlo-Simulationen (GEANT4 und POSGEN) verglichen. Es zeigt sich für die am häufigsten entstehenden Positronenemitter (^{11}C in Graphit bei Kohlenstoffbestrahlungen und ^{15}O in Wasser bei Lithiumbestrahlungen) eine relativ gute Übereinstimmung. Bei den weniger häufig vorkommenden Positronenemittern jedoch treten größere Abweichungen zwischen Monte-Carlo-Simulation und Messung auf.

Die tiefenabhängigen Positronenemitter-Yields in den Materialien Wasser, Graphit und PE dienen dem Aufbau einer Referenzdatenbasis. Die gemessenen Daten wurden als Stützstellen für eine geeignete Interpolation verwendet, so dass Vorhersagen für alle therapielevanten Eingangsenergien möglich sind. Anhand dieser Referenzdatenbasis erfolgte eine exemplarische Vorhersage der Positronenemitterverteilung in PMMA sowie in verschiedenen inhomogenen Targets, welche mit gemessenen Daten verglichen wurde. Für die inhomogenen Targets, welche aus zwei bis drei Materialschichten bestehen, sowie für eine PMMA-Bestrahlung mit Kohlenstoffionen zweier Eingangsenergien wurden außerdem die erwarteten Aktivitätsverteilungen aus den vorhergesagten Positronenemitter-Yields berechnet und mit den Messungen verglichen. Für die vorhergesagten Positronenemitterverteilungen ergeben sich im Wesentlichen Abweichungen von den Messungen von unter 20%. Die Abweichungen bei den Aktivitätsverteilungen liegen zwischen 3% und 12%. Damit konnte gezeigt werden, dass das entwickelte Yield-Konzept für die Vorhersage der Positronenemitterverteilung bei Ionenbestrahlungen geeignet ist und eine gute Übereinstimmung mit experimentellen Daten liefert.

Der klinische Einsatz der Methode bei Patientenbestrahlungen erfordert eine hohe räumliche Auflösung der Yield-Daten. Dafür muss in weiterführenden Arbeiten eine Bestimmung der Yields für die Referenzdatenbasis mit hoher Tiefenauflösung durchgeführt werden. Zudem ist eine Erweiterung der Referenzdatenbasis auf die Elemente Kalzium, Phosphor und Stickstoff notwendig, welche für das PET-Monitoring im Weichgewebe vernachlässigt werden können, in Knochengewebe jedoch berücksichtigt werden müssen.

Das Yield-Konzept bietet die Möglichkeit der Vorhersage von Ionenstrahlinduzierten Positronenemitterverteilungen ohne die genaue Kenntnis aller relevanten Wirkungsquerschnitte. Die Methode kann auf weitere therapierelevante Ionen übertragen werden und ist eine geeignete Alternative zur aufwendigen Messung von partiellen Wirkungsquerschnitten.

Abstract

Radiation therapy for treatment of tumors has been developed remarkably since its first application at the end of the 19th century. Large progress has been made towards more precise irradiation. For curative tumor therapy, the application of ion beams, in particular protons and carbon ions, is of growing importance. Due to their favorable physical and biological properties ions allow for irradiation with high tumor conformality and reduced damage of the surrounding normal tissue. Ion beam therapy is especially well-suited for deep-seated tumors in close vicinity of radiosensitive organs at risk. However, in order to take advantage of this high precision a consequent monitoring of the dose delivery is essential. The ion induced dose distribution is very sensitive to density changes in the irradiated tissue. Thus, inaccuracies in patient positioning and anatomical changes as well as unexpected errors in treatment planning and irradiation may result in critical deviations from the planned dose distribution. This can lead to overdosage in the normal tissue and insufficient dose in the tumor.

Up to now, positron emission tomography (PET) is the only *in vivo* method in clinical use for monitoring the dose deposition in ion beam therapy. As shown by the increasing number of clinical installations, this method becomes more and more important. During the irradiation among others positron emitters are produced in the tissue. These instable nuclides disintegrate and a positron (β^+ -particle) is formed which annihilates with an electron of the tissue. Usually two annihilation photons, each with an energy of 511 keV, are emitted under an angle of nearly 180°. Measuring these photons in coincidence allows for a reconstruction of the β^+ -activity.

However, the measured activity distribution cannot be compared directly with the prescribed dose distribution since they originate from different physical processes. With simulations on the basis of the patient treatment plan, the time course of irradiation and all relevant physical processes, a prediction of the expected activity distribution is possible. This predicted activity distribution can be compared with the measurement in order to allow for a qualitative validation of the irradiation and a quantitative estimation of potential dose deviations.

Simulation of the expected activity distribution requires the exact knowledge of the cross sections of all reactions between primary as well as secondary particles and the atoms of the tissue leading to positron emitters. Only a few of these cross sections have been measured in

the required energy range so far. Therefore, in simulations often intrinsic models of Monte Carlo programs or semi-empirical parametrization are used if no measured data are available. Especially for ions other than protons or carbon ions these models exhibit insufficient accuracy. The aim of this thesis is the prediction of ion beam induced positron emitter distribution without modeling of cross section data. This prediction is based on depth-dependent positron emitter yields measured in reference materials. With these data the positron emitter distribution in any material of known stoichiometry can be calculated by means of an appropriate linear combination.

Besides the therapy with protons and carbon ions it is assumed that in the future further ions will raise in clinical interest. Especially lithium ions exhibit a great potential due to their favorable physical and radiobiological properties. Also for these ions a PET monitoring is highly desirable. In this thesis the feasibility of the PET method for irradiation with lithium ions is investigated. Targets of water, graphite, polyethylene (PE) and polymethyl methacrylate (PMMA) have been irradiated with monoenergetic, pencil-like beams of lithium ions. During the irradiation (in-beam) PET measurement has been performed. The ion beam induced dose related activity density has been determined and compared with analog carbon ion irradiations. It is shown that the lithium ion induced dose related activity density is slightly higher than the carbon ion induced one. Thus, the signal intensity can be expected to be sufficient for a PET monitoring of the irradiation. However, lithium irradiation monitoring is more complicated since in contrast to carbon ions lithium cannot fragment into positron emitting nuclides. Therefore, lithium induced β^+ -activity distributions do not exhibit a projectile fragment peak shortly before the end of the ion range, which is characteristic for instance for carbon irradiation. Furthermore, there is no linear correlation between the range of the ions and the distal fall-off of the activity as it can be found in proton irradiation. Thus, a precise simulation of the expected activity distribution is essential for a successful monitoring.

From the PET measurements of the experimental lithium and carbon irradiation depth dependent positron emitter yields have been determined for each target material and ion entrance energy. They have been compared with Monte Carlo simulations (GEANT4 and POSGEN). For the most abundant positron emitters (^{11}C in graphite for carbon irradiation and ^{15}O in water for lithium irradiation) the simulated results are in accordance with the experiments. However, for less abundant positron emitters larger deviations exist between measurement and Monte Carlo simulation.

The depth-dependent positron emitter yields in water, graphite and PE are used for establishing a reference database. The measured data serve as sampling points for a dedicated interpolation allowing for prediction of yields for all therapy-relevant entrance energies. With this reference database a prediction of positron emitter distributions in PMMA targets as well

as in several inhomogeneous targets, consisting of a stack of up to three different materials, is performed and compared with respective measurements. Furthermore, from these predictions the expected activity distribution is calculated for the inhomogeneous targets. The deviation between measured and predicted positron emitter yields is in general less than 20%. For the activity distributions these deviations are in the range of 3% to 12%. The developed yield concept delivers consistency with experimental data and thus, is applicable for predicting ion beam induced positron emitter distributions.

Clinical implementation of the yield concept requires high spatial resolution of the reference database. Therefore, in future investigations the determination of yields with enhanced depth resolution is necessary. Furthermore, the extension of the reference database towards the elements calcium, potassium and nitrogen is required. For PET monitoring of soft tissue these elements can be neglected but play a more important role in bone tissue and, therefore, have to be included.

The developed yield concept allows for a prediction of ion beam induced positron emitter distribution without the exact knowledge of all relevant cross sections. The method is applicable to further therapy-relevant ions and turns out to be a convenient alternative to the rather extensive measurement of partial cross sections.

Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens

1. Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.
2. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten: Prof. Dr. W. Enghardt, Dr. F. Fiedler, Dr. M. Helm, Dr. D. Kunath, Dr. K. Parodi, Dr. F. Sommerer.
3. Weitere Personen waren an der geistigen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.
4. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.
5. Die Inhalte dieser Dissertation wurden in folgender Form veröffentlicht:
 - Priegnitz M, Fiedler F, Kunath D, Laube K, Parodi K, Sommerer F, Enghardt W (2008) A novel approach for predicting the positron emitter distributions produced during therapeutic ion irradiation. In: *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2008. NSS '08. IEEE*, S. 4516–4519.
 - Priegnitz M, Möckel D, Parodi K, Fiedler F, Sommerer F, Enghardt W (2008) In-beam PET monitoring of phantom irradiation with ${}^7\text{Li}$ -ions. In: *GSI Scientific Report 2007*. Gesellschaft für Schwerionenforschung Darmstadt, S. 381.
 - Priegnitz M, Möckel D, Parodi K, Sommerer F, Fiedler F, Enghardt W (2008) In-beam PET measurement of ${}^7\text{Li}^{3+}$ irradiation induced β^+ -activity. *Phys. Med. Biol.* 53(16):4443–4453.

- Priegnitz M, Fiedler F, Kunath D, Laube K, Parodi K, Enghardt W (2010) Prediction of positron emitter distributions produced during ^7Li irradiation. In: *GSI Scientific Report 2009*. GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung Darmstadt, S. 497.
 - Priegnitz M, Enghardt W, Laube K, Schöne S, Fiedler F (2011) Estimations of positron emitter distributions from experimental yields. In: *GSI Scientific Report 2010*. GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung Darmstadt, S. 469.
 - Priegnitz M, Fiedler F, Kunath D, Laube K, Enghardt W (2011) An experiment-based approach for predicting positron emitter distributions produced during therapeutic ion irradiation. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, DOI 10.1109/TNS.2011.2172629, im Druck.
6. Ich bestätige, dass ich die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden anerkenne.

Dresden, 13. Dezember 2011

Marlen Priegnitz

Hiermit bestätige ich die Einhaltung der folgenden aktuellen gesetzlichen Vorgaben im Rahmen meiner Dissertation (Nicht angekreuzte Punkte sind für meine Dissertation nicht relevant.)

- das zustimmende Votum der Ethikkommission bei Klinischen Studien, epidemiologischen Untersuchungen mit Personenbezug oder Sachverhalten, die das Medizinproduktegesetz betreffen
- die Einhaltung der Bestimmungen des Tierschutzgesetzes
- die Einhaltung des Gentechnikgesetzes
- die Einhaltung von Datenschutzbestimmungen der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus.

Dresden, 13. Dezember 2011

Marlen Priegnitz