**Wissenschaftlicher Abschlußbericht zum Fördervorhaben 06DR 825**

# PET in der Schwerionen-Tumortherapie

Wolfgang Enghardt
Forschungszentrum Rossendorf e.V.
Institut für Kern- und Hadronenphysik

## 1. Aufgabenstellung

Die wissenschaftlich-technische Aufgabenstellung bestand darin, die Methode der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) für das Monitoring von Tumorbestrahlungen mit schweren Ionen in die klinische Praxis einzuführen, an die daraus resultierenden Spezifikationen anzupassen, um schließlich ihren Nutzen für die klinische Anwendung zu bewerten [1].

## 2. Ausgangssituation

Bei Beginn der Patientenbehandlungen an der experimentellen Schwerionen-Therapieanlage der GSI war PET als Verfahren uneingeschränkt arbeitsfähig und zwar in seinen drei essentiellen Komponenten:

(1) dem in den Bestrahlungsplatz integrierten Positronen Emissions Tomographen [2], steuerbar vom medizinischen Kontrollpult aus und die zugehörige on-line Datenverarbeitung, eine Workstation zur Kontrolle des Tomographen und eine leistungsfähige Mehrprozessor-Workstation zur Bearbeitung zeitaufwändiger Rekonstruktions- und Simulationsrechnungen [3, 4];

(2) ein spezielles, der Geometrie der in-beam Positronenkamera und der beim PET Therapiemonitoring typischen geringen Zählstatistik angepasstes tomographisches Rekonstruktionsverfahren auf der Basis des Maximum Likelihood Algorithmus [5, 6, 7];

(3) ein Monte Carlo Code zur Vorhersage der bei der Bestrahlung im Targetvolumen erzeugten $ß^+$-Aktivitätsverteilung aus der Bestrahlungsplanung [7, 8].

## 3. Ablauf des Vorhabens

Die Anwendung und vor allem die Weiterentwicklung des PET-Therapiemonitorings war naturgemäß stets eingebunden in den Fortschritt des Gesamtprojektes der experimentellen Schwerionentherapie bei der GSI Darmstadt. Die PET-Methode wurde hier weltweit erstmalig in die klinische Anwendung überführt, so dass nicht auf Erfahrungen anderer Gruppen zurückgegriffen werden konnte. Vielmehr waren die gewonnenen Erkenntnisse rasch für die klinische Anwendung umzusetzen. Schließlich stellten sich bereits nach relativ kurzer Zeit recht vielversprechende Behandlungsergebnisse ein [9, 10], so dass die praktische Umsetzung des Vorschlages [11] zur Errichtung einer klinischen Schwerionen Therapieanlage in Angriff genommen werden konnte. Dies erforderte methodische Arbeiten zur Entwicklung eines in-beam Positronen Emissions Tomographen, welcher mit einer rotierenden Strahlführung kombiniert werden soll.
Aus allen diesen Gründen resultieren gewisse Abweichungen von der Vorhabenbeschreibung. Der zeitliche Ablauf, des Projektes wird im Folgenden dargestellt:

- Entwicklungsarbeiten [4, 12] in Vorbereitung der Aufnahme von Patientenbestrahlungen (Kopplung der Beschleunigersteuerung mit der PET-Datenakquisition, Ausarbeitung von Methoden der Qualitätssicherung, Erstellung von Software zur Überwachung des Messprozesses und zur Darstellung der Messergebnisse). 4/97 – 12/97
- Untersuchungen zum metabolisch bedingten Auswaschen der bei der Bestrahlung erzeugten $ß^+$-Radioaktivität zunächst an Hand von Daten und Tierexperimenten [4], später an Hand von Patientendaten [13]. 9/97 – 06/02
- Während der Laufzeit des Vorhabens wurden insgesamt 144 Patienten bestrahlt. Mit Ausnahme von 2 der Patienten, wo wegen einer außergewöhnlichen Tumorposition die Patienten nicht in die Öffnung der Positronenkamera passten (bei späteren Patienten mit ähnlicher anatomischer Situation wurde dieser Umstand bei der

Bestrahlungsplanung berücksichtigt) wurden die Bestrahlungsfraktionen mittels PET überwacht, was in einer Gesamtzahl von 5074 PET-Aufnahmen führte. 12/97 – 06/02

- Entwicklung einer leistungsfähigen interaktiven Software zur Durchführung der retrospektiven Dosislokalisation. Damit erfolgt die Darstellung von Dosisverteilungen und sowohl der gemessenen als auch der aus der Bestrahlungsplanung voraus berechneten ß$^+$-Aktivitätsverteilungen in Korrelation zu den die anatomischen Informationen enthaltenden Röntgen-Computertomogrammen (CT) in den üblichen Schnittrichtungen (frontal, transversal, sagittal). 12/97 – 12/98
- Nutzung der zunehmenden Leistungsfähigkeit von Computern zur Erhöhung der Genauigkeit der Vorhersage von Positronenemitter-Verteilungen aus der Bestrahlungsplanung: Genaue Modellierung der Ausbreitung von Positronen und Annihilationsphotonen auf der Basis von Röntgen-Computertomogrammen, die im April 2002 für die klinische Nutzung frei gegeben wurden [12]. 1/99 – 4/02
- Ausarbeitung einer Schwächungskorrektur basierend auf Röntgen-Computertomogrammen der Patienten und des Postioniersystems [7, 12]. 1/99 – 6/01
- Integration einer Streukorrektur in das tomographische Rekonstruktionsverfahren [7, 12]. 1/99 - 4/02
- Experimentelle Untersuchungen zur Korrektur von PET Daten gegen zufällige Koinzidenzen in schnell fluktuierenden ?-Strahlungsfeldern mit dem Ziel der Erhöhung der Zählstatistik beim PET-Therapiemonitoring [14]. 1/01 – 6/02
- Theoretische [15] und experimentelle [16] Untersuchungen zum Potenzial der in-situ PET für die Kontrolle der Protonentherapie. 10/99 – 6/02
- Erarbeitung eines interaktiven Verfahrens zur Quantifizierung von lokalen Abweichungen der applizierten Dosis vom Bestrahlungsplan [17]. 1/00 – 6/02
- Theoretische [18] und experimentelle [19, 20, 21] Studien zur Eignung neuartiger Detektoren bestehend aus dem anorganischen Szintillatormaterial Lutetium Oxyorthosilikat und Avalanche Photodioden Matrizen für das PET-Therapiemonitoring. 1/02 - 6/02

## 4. Darstellung der Ergebnisse

### 4.1. Statistik der behandelten Patienten

In der Zeit zwischen Dezember 1997 bis Juni 2002 wurden 144 Patienten behandelt. Dabei wurden mehr als 5000 PET-Aufnahmen gemacht und am Tage der Aufnahme ausgewertet. Die behandelten Tumorarten sind vor allem Chordome, Chondrosarkome, adenoidzystische Karzinome und anaplastische maligne Meningeome im Kopf/Hals-Bereich [9, 10]. In geringem Umfange wurden Patienten mit Chordomen im Beckenbereich behandelt. Im Hinblick auf PET ist dazu anzumerken, dass der vorhandene Tomograph zum Monitoring der im Beckenbereich typischen großen Bestrahlungsfelder nicht ausgelegt ist. Ungeachtet dessen konnte auch hier die Maximalreichweite der Kohlenstoffionen mit PET vermessen werden.

### 4.2. Logistische Aspekte des klinischen Einsatzes des PET-Therapiemonitorings

PET wurde so in die strahlentherapeutische Behandlung integriert, dass es praktisch zu keinem zeitlichen Mehraufwand bei der Patientenbehandlung führt. Deswegen konnte jede Bestrahlung mit PET monitoriert werden (insgesamt mehr als 5000 Messungen). Für jede PET-Messung wird aus dem Bestrahlungsplan und dem zeitlichen Ablauf der Bestrahlung die ß$^+$-Aktivitätsverteilung vorausberechnet und mit der aus den Messdaten rekonstruierten verglichen. Diese aufwändigen Rechnungen erfolgten zunächst auf einer Workstation SGI Power Challenge mit 6 Prozessoren R8000 und einer Peak Performance von 1.8 GFLOPS. Bei bis zu etwa 10 an einem Tage bestrahlten Patienten konnte die Auswertung aller an einem Tage aufgenommenen PET-Scans bis zum folgenden Morgen und somit vor Beginn der nächsten Bestrahlungsfraktion abgeschlossen und dem behandelnden Arzt vorgelegt werden. Nach Implementieren einer genauen Modellierung der Ausbreitung von Positronen und Photonen im Gewebe und der tomographischen Rekonstruktion mit Streukorrektur sowie bei mehr als 10 behandelten Patienten am Tage war dies nicht mehr zu garantieren. Deswegen wurde die Software auf dem Zentralcomputer des FZR bestehend aus 42 Prozessoren des Typs Xeon (2 GHz) portiert. Seit

April 2001 ist dieses System in Betrieb und sichert, dass die für die Auswertung erforderlichen Rechenergebnisse bereits ca. 1 Stunde nach der Bestrahlung vorliegen. Dieses insgesamt nahezu reibungslose Einpassen der PET-Kontrolle in den Bestrahlungsablauf hat sicher die Akzeptanz durch die behandelnden Radioonkologen wesentlich befördert.

4.3. Therapierelevante Ergebnisse der PET-Anwendung

Durch das PET-Monitoring werden folgende Informationen verfügbar [22]:
(1) Die Lage der Dosisverteilung in-situ;
(2) Aussagen zur Stabilität der Dosisapplikation über den gesamten Zeitraum einer fraktionierten Bestrahlung (bis zu 20 Einzelfraktionen);
(3) Maximalreichweite der Primärprojektile.

Daraus wurden folgende für die Optimierung und Erhöhung der Präzision der Kohlenstofftherapie wesentliche Schlüsse gezogen bzw. Entwicklungen abgeleitet:
(1) PET ist ein von der Strahlführung völlig unabhängiges und zuverlässiges System zur Verifikation der Stabilität der Dosisapplikation.
(2) Systematische Abweichungen bezüglich der Maximalreichweite der Ionen zwischen gemessenen und aus der Bestrahlungsplanung errechneten ß$^{+}$-Aktivitätsverteilungen, die bei Feldern großer radiologischer Tiefe in stark inhomogenen Zielvolumina in den Strahlzeiten des Jahres 1998 beobachtet wurden, initiierten präzise Reichweitemessungen für Gewebe bei der GSI [23]. Die auf dieser Basis vorgenommenen Modifikationen der Reichweitekalibrierung, die der Bestrahlungsplanung zu Grunde liegt, führten dazu, dass die 1998 beobachteten Überreichweiten von bis zu 7 mm danach bei vergleichbaren therapeutischen Situationen nicht mehr auftraten, nachdem im März 1999 aus der Analyse der PET-Daten noch ein systematischer Planungsfehler aufgedeckt werden konnte, in dessen Folge Überreichweiten der $^{12}$C-Ionen zwischen 2 und 3 mm hervorgerufen wurden. Diese deutlich gesteigerte Präzision der Therapie führte im Februar 2000 erstmals zur Behandlung von Tumoren, wo der Strahl unmittelbar vor Erreichen eines Risikoorgans (Hirnstamm) zu stoppen hatte.
(3) Trotz sorgfältiger Bestrahlungsplanung und hohem technischen Aufwand bei der Lagerung der Patienten, unterliegt die bei der Bestrahlung realisierte Teilchenreichweite deutlichen Fluktuationen, die einerseits durch Positionierunsicherheiten im Bereich von 1 mm und andererseits durch Änderung des körperlichen Zustandes über den einige Wochen umfassenden Zeitraum zwischen den diagnostischen Untersuchungen für die Bestrahlungsplanung und dem Abschluss der Behandlung hervorgerufen werden können. Bei den fast ausschließlich durchgeführten Behandlungen im Bereich der Schädelbasis sind solche Änderungen vor allem durch das Anschwellen der Nasenschleimhäute unter der Strahlentherapie und das Füllen von Nasennebenhöhlen mit Sekret sowie durch das Abschwellen von Gewebe im Bereich einer chirurgischen Verkleinerung der Tumormasse kurz vor der Radiotherapie gegeben. Wegen der wohldefinierten Teilchenreichweite können dadurch dramatische Änderungen der Dosisverteilung hervorgerufen werden. Mit zunehmender Erfahrung bei der Interpretation der PET-Bilder gelingt es, diese Änderungen, die zufällig und in ihrem Ausmaß vom Radiotherapeuten nicht vorhersehbar sind, aufzudecken. Es ist wahrscheinlich die bisher in ihren Konsequenzen für die Bestrahlungsplanung weitreichendste Erkenntnis, die aus der PET-Installation bei GSI gewonnen wurde, dass auch bei höchster technischer Präzision der Bestrahlungsplanung und der Dosisapplikation die Ionenreichweite in Abhängigkeit von den anatomischen Gegebenheiten in erheblichem Maße (bis 10 mm) unsicher sein kann.

4.4. Quantifizierung lokaler Abweichungen der Dosisverteilung vom Bestrahlungsplan

Aus dem unter 4.3. zum Aufdecken von zufälligen d. h. nicht vorhersehbaren Änderungen der Bestrahlungssituation durch Positionierfehler oder Änderung des Zustandes des Patienten Gesagtem ergibt sich sofort die Anforderung, die Auswirkung solcher Änderungen auf die Dosisverteilung mit Hilfe der PET-Daten zu quantifizieren. Der unmittelbar nahe liegende Weg, nämlich das inverse Problem der Bestimmung der Dosis aus der ß$^{+}$-Aktivitätsverteilung zu lösen, erwies sich als nicht gangbar: Wegen der geringen Zählstatistik beim PET-Therapiemonitoring und des komplizierten Zusammen-

hanges zwischen der Dosis und dem Messsignal der Positronenkamera ist das genannte inverse Problem sehr schlecht konditioniert und nicht lösbar unter der Randbedingung, dass ein relativer Fehler der Dosisberechnung von mehr als 10% unter praktisch klinischen Gesichtspunkten nicht akzeptabel ist. Deswegen wurde ein interaktives Verfahren entwickelt [17], dessen Ablauf wie folgt ist:

(1) Aus dem visuellen Vergleich der aus der Bestrahlungsplanung vorher gesagten und der gemessenen ß$^+$-Aktivitätsverteilung wird eine Hypothese zu der Ursache einer beobachteten Unregelmäßigkeit abgeleitet.
(2) Entsprechend dieser Hypothese (Positionierfehler, Veränderung der Gewebsdichte im Zielvolumen) wird das vorliegende Planungs-Computertomogramm verändert, die daraus resultierende Veränderung der ß$^+$-Aktivitätsverteilung berechnet und somit die Gültigkeit der Hypothese bewertet. Gegebenenfalls ist dieser Schritt mehrfach zu absolvieren.
(3) Auf Basis des manipulierten Planungs-CT und der Steuerdaten des Beschleunigers wird eine neue Dosisverteilung berechnet, welche mit der geplanten zu vergleichen ist.

### 4.5. Biologisches Washout der Positronenemitter

$^{11}$C ist das bei der Bestrahlung von organischem Material mit $^{12}$C am häufigsten erzeugte ß$^+$-radioaktive Nuklid [24]. Seine Halbwertzeit ist mit 20.3 min die längste aller bei Bestrahlungen in relevantem Maße erzeugten Positronenemitter. Die Oberschenkelmuskel der Ratte [4] und des Hasen [25, 26] zeigen eine biologisch bedingte Halbwertzeit von ca. 100 s. Somit wird das durch den Stoffwechsel bedingte Auswaschen primär die $^{11}$C-Verteilung beeinflussen. Nach [27] sind die Endpunkte der Chemie heißer $^{11}$C-Atome in Wasser vor allem frei diffusible Verbindungen, wie $^{11}CO_2$ und $^{11}$CO, die mit dem Blutstrom ausgewaschen werden sollten. Diese Vermutung konnte im März 1999 experimentell bestätigt werden, indem ein bei der GSI behandelter Patient mit einem Hirntumor im DKFZ einer PET-Perfusionsstudie mit dem frei diffusiblen Flusstracer $H_2{}^{15}O$ unterzogen wurde. Die Deformation der während der Therapie für diesen Patienten gewonnenen ß$^+$-Aktivitätsverteilung durch das lokal unterschiedliche Washout im Gehirn konnte mittels der bekannten lokalen Blutflusswerte korrigiert werden. Jedoch ist diese Methode wegen des erheblichen Aufwandes und der zusätzlichen Patientenbelastung praktisch nicht durchführbar. In einem nächsten Schritt wurden die aus dem Therapiemonitoring vorliegenden Daten simultan in Orts- und Zeitbereich analysiert [13], um in Abhängigkeit vom Gewebetyp effektive biologische Halbwertszeiten der Positronen-Radioaktivität zu bestimmen. Prinzipiell ist dieses Verfahren möglich, liefert jedoch wegen der geringen Zählstatistik beim PET-Therapiemonitoring zu unsichere Resultate. Abschließend sei hierzu angemerkt, dass nach Abschluss des Vorhabens diese Problematik im Rahmen einer Diplomarbeit erneut bearbeitet wird. Dabei ist es das Ziel, die Analyse im Ortsraum so zu generalisieren, dass die effektiven biologischen Halbwertszeiten aus den PET-Scans von unterschiedlichen Bestrahlungsfeldern und insbesondere auch von unterschiedlichen Patienten abgeleitet werden können, was bei dem Umfang des vorliegenden Datenmaterials das Problem der Zählstatistik lösen sollte. Die Bearbeitung der Diplomarbeit erfolgt bis zum August 2003.

### 4.6. Schwächungskorrektur, Streukorrektur

Die Schwächungskorrektur bei der tomographischen Rekonstruktion erfolgt auf der Basis der immer vorliegenden Röntgen-Computertomogramme des Zielvolumens (Planungs-CT). Es stellte sich heraus, dass zuverlässige Rekonstruktionsergebnisse bei Bestrahlungen im Halsbereich nur dann erreichbar sind, wenn auch der schwächende Einfluss von Patientenliege und stereotaktischer Halterung mit berücksichtigt wird. Deshalb wurde ein Verfahren zur automatischen, geometrisch korrekten Kombination von Patienten-CT und einer dreidimensionalen Verteilung der linearen Schwächungskoeffizienten der Lagerungshilfen entwickelt [7, 12]. Nach dessen erfolgreichem praktischen Test und Einführung in die klinische Praxis kann das Problem der Schwächungskorrektur als gelöst betrachtet werden. In einem nächsten Schritt wurde das gleiche Verfahren benutzt, um in das tomographische Rekonstruktionsverfahren eine Streukorrektur zu implementieren. Wegen der bereits im Abschnitt 4.2. angesprochenen zeitlichen Randbedingungen für die PET-Auswertung wurde die Streukorrektur nicht auf der Basis einer umfassenden Monte Carlo Simulation des Photonentransportes im Patienten (was allgemein als der „Gold-Standard“

für die Behandlung der Schwächungskorrektur in PET angesehen wird), sondern in der Einfach-Streu-Näherung nach [28] ergänzt durch ein Monte Carlo Verfahren zur Bestimmung des Anteils gestreuter an der Gesamtzahl der registrierten Koinzidenzen gelöst.

4.7. Korrektur der PET-Daten gegen zufällige Koinzidenzen

Im nuklearmedizinischen PET-Tracer Imaging hat sich zur Korrektur der PET-Daten gegen zufällige Koinzidenzen das wohl bekannte Verfahren der verzögerten Koinzidenzen durchgesetzt. Auch an dem Positronen Emissions Tomographen bei der GSI ist dieses Verfahren implementiert, indem sowohl prompte als auch um 128 ns verzögerte Koinzidenzen in einem jeweils 12 ns breitem Koinzidenzzeitfenster registriert werden. Leider ist dieses Verfahren zur Korrektur der PET-Daten, welche während der Strahlextraktion aufgenommen werden, völlig ungeeignet, weil der Strahlstrom eine mit der Beschleuniger-Hochfrequenz variierende und damit energieabhängige Mikrostruktur aufweist [29], die sich in einer ähnlichen Zeitstruktur des Flusses der ?-Strahlung am Orte der Positronenkamera äußert [14]. Wegen der ungenügenden Korrektur gegen zufällige Koinzidenzen werden bisher alle während der Strahlextraktion gemessenen Daten verworfen. Auf der Basis der Messungen [14, 29] wird gegenwärtig eine Methode der Korrektur von PET Daten, die bei schnell veränderlichen Photonenflüssen gemessen werden, gegen zufällige Koinzidenzen ausgearbeitet. Eine erfolgreiche Implementierung kann die Zählstatistik der PET-Aufnahmen um etwa den Faktor 2 erhöhen.

4.8. Die Verallgemeinerung des PET Therapiemonitoring auf weitere Ionenarten

Auf Grund der vorliegenden positiven Erfahrungen soll die klinische Schwerionen-Therapieanlage, welche am Standort Heidelberg errichtet wird [11] mit PET ausgerüstet werden. Diese Anlage ist für das gesamte Spektrum therapeutisch relevanter Ionen ($^{1}$H ... $^{16}$O) ausgelegt. Deshalb ist das PET-Monitoring auf dieses Projektilspektrum zu erweitern. ein erster Schritt wurde im Rahmen dieses Vorhabens getan, indem erstmals die durch Protonen in organischen Targets erzeugte Verteilung an Positronenemittern gemessen wurde [16]. Ferner wurde gezeigt, dass auf der Basis bewerteter Fragmentierungsquerschnitte der Reaktionen $^{12}$C(p, pn)$^{11}$C und $^{16}$O (p, pn)$^{15}$O die gemessenen räumlichen Verteilungen sehr gut reproduziert werden können. Schließlich wurde experimentell das Ergebnis aus [15] bestätigt, wonach bei Protonenbestrahlungen wenigstens die dreifache Aktivität im Vergleich zur Kohlenstoffbestrahlung eines vergleichbaren Feldes mit gleicher biologisch effektiver Dosis produziert wird. Diese Ergebnisse legen für PET ein ähnliches Potential für Protonentherapie wie im Falle von Kohlenstoffionen (s. 4.3. und 4.4.) nahe. Beginnend im Jahre 2002 wurden diese Arbeiten auch auf Heliumstrahlen ausgedehnt.

4.9. Untersuchung neuartiger Photonendetektoren für PET

Die in 4.8. bereits angesprochene Ausrüstung einer klinischen Ionentherapie-Anlage mit PET beinhaltet eine spezielle technische Herausforderung: Der Positronen Emissions Tomograph ist mit einer rotierenden Ionenstrahlführung (Gantry) zu kombinieren. Eine Machbarkeitsstudie [30, 31] zeigt, dass wegen des außerordentlich eingeschränkten Platzes an einer Gantry basierten Strahlführung und wegen der Forderung nach einem PET-Scanner mit großem Raumwinkel, kompakte PET-Detektoren sehr wünschenswert sind. Eine Lösung des Problems ist wahrscheinlich möglich, wenn neuartige Szintillationsdetektoren aus Lutetium Oxyorthosilikat (LSO) zum Einsatz kommen. Optimal im Sinne der Platzersparnis wäre deren Kopplung mit Avalanche Photodioden zur Lichtauslese. Diese technische Lösung wird möglich, weil LSO gegenüber dem traditionell für PET angewandten anorganischen Szintillator Bismut Germanat (BGO) bei ungefähr gleicher Nachweisempfindlichkeit für Annihilationsquanten eine um den Faktor fünf höhere Fluoreszenz-Lichtausbeute und eine um den Faktor zehn schnellere Fluoreszenz-Zeitkonstante aufweist. Im Bereich des nuklearmedizinischen Tracer-Imaging findet LSO bereits weiten Einsatz [32, 33, 34]. Diese Erfahrungen sind jedoch für eine Entscheidung zur Verwendung dieses Szintillatormaterials für das Therapiemonitoring nicht hinreichend, weil nicht ausgeschlossen werden kann, ob das Szintillatormaterial bei Einsatz am Teilchenstrahl aktiviert wird und sich somit die für die bildgebenden Eigenschaften relevanten Parameter (Energie, Zeit- und Ortsauf-

lösung) verschlechtern. Um dies zu studieren wurde eine sehr kleine Positronenkamera aufgebaut. Sie besteht aus 2 Detektoren aus jeweils 32 LSO-Kristallen ($2 \times 2 \times 15$ mm³), welche in $4 \times 8$ Anordnung auf eine Lawinen Photodioden Matrix S8550 der Fa. Hamamatsu lichtleitend geklebt wurden [20]. Mit Hilfe einer konventionellen Fast-Slow Koinzidenzenschaltung können Energiespektren aller 64 Kristalle sowie das Koinzidenzzeitspektrum erfasst werden [35]. Die Apparatur wurde im Jahre 2002 in Kollaboration mit dem Department of Nuclear Electronics (Direktor: Marek Moszynski) des Soltan Institutes for Nuclear Studies, Otwock-Swierk, Polen, aufgebaut, im Dezember 2002 am Strahl des Schwerionen-Synchrotrons der GSI getestet, nochmals überarbeitet, um schließlich im April 2003 zur Datennahme eingesetzt zu werden. Obwohl außerhalb der Laufzeit des Vorhabens liegend soll das wesentliche Ergebnis dieser Experimente mitgeteilt werden, weil die Apparatur ein Stück weit aus Mitteln des Vorhabens finanziert wurde: Nach einer Teilchenzahl an $^{12}$C Ionen, die etwa dem 1000-fachen einer üblichen Therapiefraktion entspricht, wurden nur marginale und darüber hinaus reversible Verschlechterung von Energie-, Zeit- und Ortsauflösung gefunden [21] deren Einfluss auf die bildgebenden Eigenschaften von LSO-basierten Systemen vernachlässigt werden kann. LSO ist also ein für in-beam PET geeigneter Szintillator.

## 5. Zusammenfassung

Im Rahmen des hier beschriebenen Vorhabens wurden erstmals radioonkologische Behandlungen mit Schwerionenstrahlen in-situ mit Hilfe von PET kontrolliert. Damit ergibt sich die einzigartige Möglichkeit, Abweichungen zwischen Bestrahlungsplanung und tatsächlicher Dosisapplikation zu visualisieren, wodurch die Präzision der Schwerionenbestrahlungen bei GSI deutlich verbessert werden konnte. Das PET-Verfahren erweist sich als zuverlässig und beeinträchtigt den Behandlungsablauf nur in geringem Maße.
Wegen des erheblichen biologischen Washouts der während der Bestrahlung erzeugten ß$^+$-Aktivität ist die im Rahmen dieses Vorhabens erstmals realisierte Lösung eines in-beam PET-Scanners das einzig praktikable Verfahren zum Erreichen einer hohen Nachweiseffektivität durch Minimieren des Einflusses des biologischen Washouts und durch Detektion kurzlebiger Positronenemitter. Wegen der Sensitivität für anatomische Veränderungen während der fraktionierten Behandlung sollte die in-situ PET-Kontrolle von erheblichem Interesse für die Protonentherapie sein.
Mit Blick auf die im Bau befindliche klinische Ionentherapieanlage in Heidelberg und deren Ausrüstung mit PET wurde das Studium von Positronenemitter-Verteilungen begonnen, die bei der Therapie mit $^4$He-Strahlen auftreten. Ferner wurde experimentell gezeigt, dass der neuartige und mittlerweile in konventionellen PET Tracer Imaging wegen seiner hohen Fluoreszenzlicht-Ausbeute und der schnellen Fluoreszenzlicht-Abklingzeit wohl etablierte anorganische Szintillator LSO auch für das PET-Therapiemonitoring geeignet ist.

**Literatur**


[1] G. Gademann: Einrichtung einer experimentellen Strahlentherapie und klinische Studien, Antrag auf Förderung durch das BMFT, 1994 (unveröffentlicht)

[2] J. Pawelke, L. Byars, W. Enghardt, W.D. Fromm, H. Geissel, B.G. Hasch, K. Lauckner, P. Manfraß, D. Schardt, M. Sobiella: The investigation of different cameras for in-beam PET; Phys. Med. Biol. 41 (1996) 279

[3] R. Hinz, W. Enghardt, B.G. Hasch, K. Lauckner, J. Pawelke, M. Sobiella, R. Freyer: Simultankontrolle der Strahlentherapie mit Schwerionen durch Positronen Emissions Tomographie; Biomedizinische Technik 43/1 (1998) 30

[4] R. Hinz: Beiträge zur Einführung der Positronen Emissions Tomographie bei der Schwerionen Tumortherapie; Dissertationsschrift, TU Dresden 2000, FZ Rossendorf, Wiss.-Tech. Ber. FZR-286 (2000)

[5] K. Lauckner, W. Enghardt, R. Hinz, R. Freyer: Ein 3D MLE-Algorithmus für die Positronen Emissions Tomographie während der Strahlentherapie mit Schwerionen; Biomedizinische Technik 43/1 (1998) 28

[6] K. Lauckner: Entwicklung eines iterativen 3D Rekonstruktionsverfahrens für die Kontrolle der Tumorbehandlungen mit Schwerionen mittels der Positronen Emissions Tomographie; Dissertationsschrift, TU Dresden, 1999, FZ Rossendorf, Wiss.-Tech. Ber. FZR-264 (1999)

[7] F. Pönisch, W. Enghardt, K. Lauckner: Attenuation and scatter correction for in-beam PET monitoring of tumour irradiations with heavy ions; Phys. Med. Biol. (Im Druck)

[8] B.G. Hasch: Die physikalischen Grundlagen einer Verifikation der Bestrahlungsplanes in der Schwerionen Tumortherapie mit der Positronen Emissions Tomographie; Dissertationsschrift, TU Dresden, 1996

[9] J. Debus, T. Haberer, D. Schulz-Ertner, O. Jäkel, F. Wenz, W. Enghardt, W. Schlegel, G. Kraft, M. Wannenmacher: Bestrahlung von Schädelbasistumoren mit Kohlenstoffionen bei der GSI: Erste klinische Ergebnisse und zukünftige Perspektiven; Strahlenther. Onkol. 176 (2000) 211

[10] D. Schulz-Ertner, T. Haberer, O. Jäkel, C. Thilmann, M. Krämer, W. Enghardt, G. Kraft, M. Wannenmacher, J. Debus: Radiotherapy for chordomas and low-grade chondrosarcomas of the skull base with carbon ions; Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 53 (2002) 36

[11] K.D. Groß, M. Pavlvic (Eds.): Proposal for a dedicated ion beam facility for cancer therapy; Radiologische Universitätsklinik Heidelberg, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Gesellschaft für Schwerionenforschung Darmstadt in cooperation with Forschungszentrum Rossendorf, 1998

[12] F. Pönisch: Optimierung der Positronen Emissions Tomographie bei der Schwerionentherapie auf der Basis von Röntgentomogrammen; Dissertationsschrift, TU Dresden, 2003, FZ Rossendorf, Wiss.-Tech. Ber. FZR-378 (2003)

[13] C. Kausch, W. Enghardt: The evaluation of carbon ion therapy PET data within the time domain; Scientific Report 2001, GSI Darmstadt, GSI 2002-1 (2002) 176

[14] K. Parodi, P. Crespo, W. Enghardt, T. Haberer, J. Pawelke, D. Schardt: The time dependence of the ?-ray intensity seen by an in-beam PET monitor; FZ Rossendorf, Wiss.-Tech. Ber. FZR 372 (2003) 75

[15] K. Parodi, W. Enghardt: Potential application of PET in quality assurance of proton therapy; Phys. Med. Biol. 45 (2000) N151

[16] K. Parodi, W. Enghardt, T. Haberer: In-beam PET measurements of ß$^+$ radioactivity induced by proton beams; Phys. Med. Biol. 47 (2002) 21

[17] K. Parodi, W. Enghardt: An interactive approach for local dose quantification from in-beam PET data; GSI Scientific Report 2001, GSI 2002-1 (2002) 171

[18] K. Lauckner, P. Crespo, W. Enghardt, J. Pawelke, G. Kraft: An LSO-based scanner for in-beam PET; A feasibility study: 2000 IEEE Nuclear Science Symposium, Oct. 2000, Lyon, France, Conference Record, p. 14–51

[19] M. Kapusta, P. Crespo, D. Wolski, W. Enghardt: Hamamatsu S8550 APD arrays for high-resolution scintillator matrices readout; Nucl. Instr. Meth. A504 (2003) 139

[20] P. Crespo, M. Kapusta, K. Heidel, L. Heinrich, J. Hutsch, J. Pawelke, M. Sobiella, D. Wolski, W. Enghardt, M. Moszynski: Position sensitive photon detectors of Lutetium Oxyorthosilicate crystals coupled to avalanche photodiode arrays; FZ Rossendorf, Wiss.-Tech. Ber. FZR-372 (2003) 79

[21] P. Crespo, M. Kapusta, J. Pawelke, M. Moszynski, W. Enghardt: First in-beam PET imaging with LSO/APD-array detectors; Summary of a contribution to the 2003 IEEE Medical Imaging Conference (submitted)

[22] W. Enghardt, J. Debus, T. Haberer, B.G. Hasch, R. Hinz, O. Jäkel, M. Krämer, K. Lauckner, J. Pawelke, F. Pönisch: The routine PET monitoring of tumour therapy with $^{12}$C ions; FZ Rossendorf, Wiss.-Tech. Ber. FZR-271 (1998) 89

[23] O.B. Geiß, D. Schardt, M. Krämer, B. Voss, G. Kraft: Correlation between CT number and water equivalent thickness; GSI Scientific Report 1998, GSI 99-1 (1999) 133

[24] J. Pawelke, W. Enghardt, T. Haberer, B.G. Hasch, R. Hinz, M. Krämer, K. Lauckner, M. Sobiella: In-beam PET imaging for the control of heavy ion tumour therapy; IEEE Trans. Nucl. Sci, 44 (1997) 1992

[25] T. Tomitani, J. Pawelke, M. Kanazawa, K. Yoshikawa, K. Yoshida, M. Sato, A. Takami, M. Koga, Y. Futami, T. Murakami, A. Kitagawa, E. Urakabe, M. Suda, T. Kanai, H. Matsuura, I. Shimoda, S. Takizawa: Metabolic studies of $^{11}$C in rabbit thigh muscle implanted by secondary beam of HIMAC; Japan. Journ. Med. Phys. 19 (1999) 192

[26] T. Tomitani, J. Pawelke, M. Kanazawa, K. Yoshikawa, K. Yoshida, M. Sato, A. Takami, M. Koga, Y. Futami, A. Kitagawa, E. Urakabe, M. Suda, H. Mizumo, T. Kanai, H. Matsuura, , I Shimoda, S. Takizawa: Washout studies of $^{11}$C in rabbit thigh muscle implanted by secondary beams of HIMAC; Phys. Med. Biol. 48 (2003) 875

[27] B. Nebeling: Reaktionen von $^{11}$C-Rückstoßatomen mit $H_2O$; Report KFA Jülich, JÜL – 1973, 195

[28] C. C. Watson, D. Newport, M.E. Casey: A single scatter simulation technique for scatter correction in 3D PET; Proc. Int. Meeting on Fully Three Dimensional Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine, Aix-les-Bins, 1995, p. 215

[29] K. Parodi, W. Enghardt, H. Eickhoff, T. Haberer, P. Moritz, P. Forck, A. Peters: Possible effect of carbon ion beam microstructure on in-beam PET measurements at GSI Darmstadt; FZ Rossendorf, Wiss.-Tech. Ber. FZR-319 (2001) 97

[30] W. Enghardt, P. Crespo, W. Bourgeois, A. Winter: A technical feasibility study for a PET therapy monitor combined with a rotating beam delivery; FZ Rossendorf, Wiss.-Tech. Ber. FZR-372 (2003)

[31] A. Winter: Entwurf der PET-Kameraführung; Abschlussbericht, Institut für Energetik und Umwelt gGmbH, Dresden, 2003

[32] Y.C. Tai, A. Chatziioamuou, S. Siegel, J. Young, D. Newport, R.N. Goble, R.E. Nutt, S.R. Cherry: Performance evaluation of the micro PET P4: a PET system dedicated to animal imaging; Phys. Med. Biol. 46 (2001) 1845

[33] B.J. Pichler, F. Bernecker, G. Boning, M. Rafecas, W. Pimpl, M. Schwaiger, E. Lorenz, S. I. Ziegler: A 32-channel LSO matrix coupled to a monolithic 4 x 8 APD array for high resolution PET; IEEE Trans. Nucl. Sci. 48 (2001) 1391

[34] W.F. Jones, J. Reed, J. Evermann, P. Luk, T. Gremillon, B. Castleberry, E. Breeding, M. Musrock, J. Young, M. Overbay, M. Schmand, R. Powers, J. Moyers, K. Baher, B. Bendrien: First time measurement of transaxial resolution for a new high sensitivity PET prototype using 5 LSO panel detectors; IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Norfolk, Nov. 2002, Conference Records

[35] P. Crespo, J. Pawelke, W. Enghardt: A CAMAC data acquisition system for multi parameter measurements; FZ Rossendorf, Wiss.-Tech. Ber. FZR-372 (2003) 80