

TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DRESDEN

Analyse von Pencil Beam Bestrahlungen für die Reichweitenkontrolle in der Protonentherapie mittels Prompt Gamma Timing

Bachelor-Arbeit
zur Erlangung des Hochschulgrades
Bachelor of Science
im Bachelor-Studiengang Physik

vorgelegt von

Jonathan Berthold
geboren am 31.03.1993 in Dresden

Institut für Kern- und Teilchenphysik
Fachrichtung Physik
Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften
Technische Universität Dresden
2015

Eingereicht am 21. Dezember 2015

1. Gutachter: Prof. Dr. A. Straessner
2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. W. Enhardt

Betreuer: Johannes Petzoldt

Zusammenfassung

Protonen kommen in der Strahlentherapie aufgrund ihrer endlichen Reichweite und ihrer lokalisierbaren Energieabgabe im Bragg-Peak zum Einsatz. Fehlerquellen bewirken jedoch eine Unsicherheit in der Reichweite der Strahlung. Deswegen wird unter anderem anhand prompter Gammastrahlung versucht verschiedene Methoden zur Reichweitenkontrolle zu entwickeln. Prompt Gamma Timing (PGT) ist ein aktueller Ansatz, der die Transitzeit der Protonen durch das Gewebe ausnutzt, um Rückschlüsse auf die Reichweite der Protonen zu ziehen. Das Grundprinzip von Prompt-Gamma-Timing wurde in Messungen schon ausreichend überprüft. Auf dem Weg zum Einsatz in der Protonentherapie muss die Funktionsfähigkeit der Prompt-Gamma-Timing-Methode unter klinischen Behandlungsbedingungen jedoch noch erprobt werden. In dieser Arbeit wurden Einflüsse auf die Prompt-Gamma-Timing-Methode während einer Pencil-Beam-Scanning (PBS) Bestrahlung anhand von Messungen in der Universitäts Protonen Therapie Dresden (UPTD) untersucht. Dabei wurde eine Analyse-Software entwickelt, welche die Zeitspektren von prompter Gammastrahlung Layer- und Spot-basiert zur Verfügung stellt. Weiterführende Auswertungen dieser Spektren konnten zeigen, dass man bei einer Statistik von circa 10^4 prompten Gamma-Quanten je starkem PBS-Spot, welche bei klinischer Dosis mit vier Detektoren erreicht werden sollte, für Veränderungen der geometrischen Lage der Spots innerhalb eines Layers sensibel ist. Mit dieser Arbeit wird die Analyse von PGT-Daten aus PBS Bestrahlungen vereinfacht und es werden neue Impulse für die weitere Auswertung solcher Daten gegeben.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Krebstherapie mit Ionenstrahlung	3
2.1	Reichweiteproblem in der Protonentherapie	3
2.2	Prompte Gammastrahlung	5
2.3	Prompt-Gamma-Timing Methode	6
2.4	Pencil-Beam-Scanning	8
3	Messungen mit der Prompt-Gamma-Timing Methode	9
3.1	Technische Umsetzung	9
3.2	„Dose Cube“ Messungen	13
4	Entwicklung einer Analysesoftware	15
4.1	Datendarstellung und Datenstruktur	15
4.2	Algorithmus zur Spot-Erkennung	19
4.3	Auswertungsmethoden zur weiteren Datenanalyse	22
5	Auswertung der Messdaten	25
5.1	Diskussion der Layer und Spot PGT-Daten	25
5.2	Auswirkung der Detektorgeometrie	30
5.3	Ausblick auf weitere Auswertungsmethoden	32
6	Zusammenfassung	35
A	Literaturverzeichnis	37
B	Anhang	41

1 Einleitung

Für die Protonentherapie wird als wichtigste Eigenschaft die endliche Reichweite des Protonenstrahls ausgenutzt. Somit bleibt hinter dem Tumor liegendes, gesundes Gewebe von der Strahlung verschont. Jedoch ist es bislang, aufgrund von Fehlerquellen in der Planungsphase und der Applikation des Protonenstrahls, nicht möglich den Tumors millimetergenau zu bestrahlen, weshalb ein meist mehrere Millimeter umfassender Sicherheitssaum um das Tumorgewebe gelegt wird (Paganetti, 2012b). Wenngleich also die Krebstherapie mit Protonen an vielen Einrichtungen weltweit zur Routine geworden ist, so sind ihre Behandlungsmethoden dennoch stets Gegenstand aktueller Forschung. Im Mittelpunkt steht dabei die Optimierung der Dosisdeposition im Tumorgewebe durch eine direkte Überwachung während der Strahlanwendung. In den letzten Jahren hat sich hierbei ein neuer Forschungsbereich für die Detektion sogenannter prompter Gammastrahlung aufgetan. Die Entstehung dieser hochenergetischen Photonen im Gewebe ist auf nukleare Reaktionen zurückzuführen, welche wiederum von der Wechselwirkung der Protonen im Gewebe ausgelöst werden. Da die Produktion prompter Gammastrahlung mit der Dosisdeposition der Protonen korreliert ist, wird versucht, diese Photonen mit verschiedenen Kamerasystemen orts aufgelöst zu detektieren. Jedoch hat das breite und hochenergetische Spektrum der prompten Photonen zur Folge, dass die messtechnische Erfassung komplex ist. Eine weitere Eigenschaft der Abstrahlung solcher Gamma-Quanten ist deren spezifische Zeitstruktur. Diese resultiert aus der Transitzeit der Protonen im Gewebe und deren Wirkungsquerschnitte verschiedener Wechselwirkungen in Abhängigkeit ihrer Energie. In einem neuen Ansatz von Golnik u. a. (2014) wurde untersucht und gezeigt, dass auch diese Zeitstruktur der Emission der prompten Gammastrahlung Informationen über die Reichweite der Protonen und ihrer Dosisdeposition im Gewebe enthält. Dabei zeichnet sich eine höhere Reichweite im Gewebe durch eine längere Transitzeit der Protonen aus und bewirkt damit eine Verbreiterung des Zeitspektrums. Prompt-Gamma-Timing (PGT) nennt sich das davon abgeleitete Messverfahren, welches die Grundlage für die vorliegende Arbeit darstellt.

Mit der PGT-Methode wurden Messungen von Bestrahlungen mit klinischer Dosis im sogenannten Pencil-Beam-Scanning (PBS) Modus an Kunststoff-Targets durchgeführt. Im PBS-Modus wird der Protonenstrahl durch ein System von Magneten abgelenkt und damit punktweise in verschiedenen Tiefen auf das Gewebe gerichtet. Die gemessenen Daten sind sehr umfangreich, weshalb eine manuelle Sichtung schwierig ist. Für die Auswertung und weitere Erforschung wird deshalb eine Analysesoftware für die PBS-Pläne benötigt.

Ziel der Softwareentwicklung ist die erste Analyse von PGT-Daten, die auf PBS-Bestrahlungen basieren. Dabei ist die Hauptaufgabe die Visualisierung der Messdaten sowie die Erkennung der abgestrahlten Punkte in den jeweiligen Eindringtiefen. Für weitere Analysen sollten man diese Ergebnisse ausgegeben können. Außerdem sollten einfache Auswertungsmethoden wie bspw. die Datenzusammenfassung von PGT-Spektren und die Bestimmung von Schwerpunkt und Varianz eines PGT-Spektrums durchführbar sein.

In einer ersten Auswertung der Messdaten sollen Einflussfaktoren auf die PGT-Methode in einer PBS-Bestrahlung untersucht werden. Das Hauptaugenmerk liegt auf Veränderungen der PGT-Spektren aufgrund der Geometrie der Strahlanwendung und der Detektoren. Damit soll diese Arbeit zum Verständnis der PGT-Methode im PBS-Modus beitragen und Hinweise auf die Weiterentwicklung des Messverfahrens liefern.

2 Krebstherapie mit Ionenstrahlung

Die Strahlentherapie ist eine wichtige Behandlungsmethode in der Krebsbekämpfung geworden. Dabei werden die Krebszellen durch die Bestrahlung direkt vernichtet, indem die hochenergetische Strahlung die Zell-DNA über Ionisation und atomare Wechselwirkungen zerstört. Zur Quantifizierung der Strahlungsbelastung führt man die vom Gewebe absorbierte Energie (Joule) pro Masse (Kilogramm) als Dosis (Gray) ein. Neben der Photonenbestrahlung ist Therapie mit Ionenstrahlung (vor allem Protonen und Kohlenstoffionen) eine wichtige Behandlungsmethode geworden, die sehr im Interesse der Forschung steht. Der wohl hervorstechendste Unterschied zwischen Protonen- und Photonenstrahlung ist die endliche Reichweite der Protonenstrahlung. Während der Photonenstrahl seine Energie, dem Intensitätsverlauf der einzelnen Photonen folgend, exponentiell abfallend im Gewebe verteilt, verlieren die Protonen ihre Energie näherungsweise indirekt proportional zu ihrer Geschwindigkeit, weil sie hauptsächlich elektromagnetisch mit den Hüllenelektronen wechselwirken. Damit geben sie den Großteil ihrer Energie erst nach einer gewissen Reichweite im Gewebe ab. Dieses Verhalten wird anhand der Bethe-Bloch-Gleichung (Formel 2.1) deutlich, welche den Energieverlust $\frac{dE}{dx}$ von schweren Teilchen der Masse $m_0 \gg$ Elektronenmasse m_e und Ladungszahl z in Materie beschreibt. Das Maximum der sogenannten Bragg-Kurve, die den örtlichen Verlauf der Energieabgabe pro Weglänge beschreibt, wird als Bragg-Peak bezeichnet. In Abbildung 2.1 ist die Bragg-Kurve für Protonen dargestellt. (Paganetti, 2012a), (Kraan, 2015)

$$\frac{dE}{dx} \approx -4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 z^2 \frac{Z}{A} \frac{1}{\beta^2} \left(\frac{1}{2} \ln \left(\frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I} \right) - \beta^2 - \frac{\delta}{2} \right) \quad (2.1)$$

r_e : klassischer Elektronenradius	A : atomare Masse des absorb. Materials
Z : Ladungszahl des absorb. Materials	I : Charakteristische Ionisationskonstante
N_A : Avogadrozahl	β : Geschwindigkeit des Teilchens
γ : Lorentz-Faktor der Teilchens	δ : Korrektur durch Dichteeffekte

2.1 Reichweiteproblem in der Protonentherapie

Die Protonentherapie zeichnet sich vor allem durch die Möglichkeit zur genauen Dosisdeposition im Patienten aus. Sowohl die endliche Reichweite als auch die über die Energie steuerbare Tiefe des Bragg-Peaks im Gewebe machen die Protonentherapie zu einer vielversprechenden Behandlungsmethode gegen Krebs. Insbesondere trifft dies im Hinblick auf Behandlungen zu,

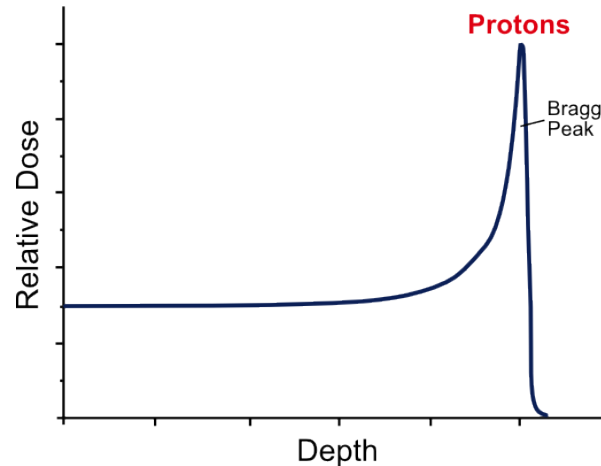


Abbildung 2.1: Relative Dosisdeposition über der Eindringtiefe für Protonen. Der Verlauf der relativen Dosis über die Eindringtiefe ist durch die Energieabgabe der Protonen pro Weglänge (Bragg-Kurve) beschrieben. (MedBunker)

bei denen das dahinter liegende Gewebe (z.B. kritische Organe) so wenig wie möglich durch Strahlenexposition geschädigt werden darf. Um eine homogene Dosisverteilung im bestrahlten Gewebe zu erzielen, müssen mehrere Bragg-Peaks gewichtet und zu einem „Spread out Bragg Peak“ (SOBP) aufsummiert werden, wie es in Abbildung 2.2 demonstriert ist. Auf der anderen

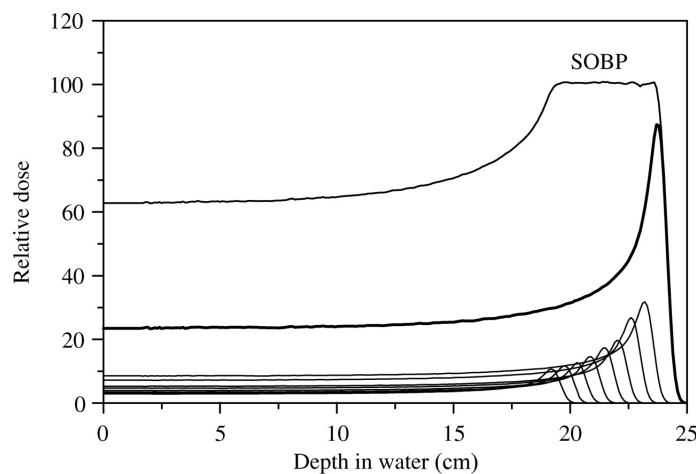


Abbildung 2.2: Veranschaulichung der Summe von gewichteten Bragg-Kurven unterschiedlicher Energien zu einem „Spread out Bragg Peak“ (SOBP). (Oxford University)

Seite ist es jene Genauigkeit der Dosisdeposition, die dafür sorgt, dass die Protonentherapie anfälliger für kleinste Fehler und Störungen ist. Weniger problematisch ist es dabei, die Strahlenergie exakt einzustellen. Diese wird an modernen Anlagen mit einer Genauigkeit von bis zu einem Prozent geregelt (Petzoldt u. a., eingereicht 2015). Vielmehr fallen nach Smeets (2012) die Ungenauigkeiten zweier anderer Kategorien ins Gewicht:

1. Berechnungsfehler der Dosis (bis zu 5 mm):

Diese Kategorie meint insbesondere die Ungenauigkeiten der Bildgebung bei der auf

Röntgenstrahlung basierten Computertomographie (CT) sowie den Umrechnungsfehler von CT-Maßeinheiten (Hounsfield Unit) in Proton-Maßeinheiten (Stopping Power).

2. Unterschiede zwischen Behandlungsplanung und Bestrahlungsergebnis (bis zu 10 mm): Diese Kategorie meint Unsicherheiten in der Ausrichtung und Positionierung des Patienten, Organbewegungen während der Behandlung (z.B. durch Atmung), sowie anatomische Veränderungen die bspw. aus Gewichtsänderungen, Schrumpfung des Tumors oder Hohlräumausfüllungen (z.B. bei Schnupfen) resultieren können.

Häufig wird deshalb um das eigentliche Tumervolumen ein Sicherheitssaum von etwa 3,5% der Reichweite zuzüglich einiger Millimetern gelegt, um zu verhindern, dass der Tumor unzureichend bestrahlt wird (Paganetti, 2012b). Um die Vorteile der Protonen- gegenüber der Photonentherapie ausnutzen zu können, ist man bestrebt, zukünftig Reichweitenkontrolle im Bereich weniger Millimeter und Überwachung der Dosisdeposition in Echtzeit zu etablieren.

2.2 Prompte Gammastrahlung

Bei der Frage nach der Reichweitenkontrolle von Protonenstrahlung werden eine Vielzahl von Ansätzen verfolgt. Da die Protonen vollständig im Gewebe gestoppt werden, können nur sekundäre Teilchen bei der Überprüfung betrachtet werden. Beim Eindringen in das Zielgewebe stoßen die Protonen auf Atomkerne, wodurch bei diesen eine Kernreaktion ausgelöst wird (Abbildung 2.3). Der angeregte Kern kann sich prompt über die Emission von Gammastrahlung abregen (Zeitskala $< 10^{-9}$ s). Diese Strahlung ist mit der Dosisdeposition der Protonen korreliert und besitzt typischerweise eine Energie bis 7 MeV.

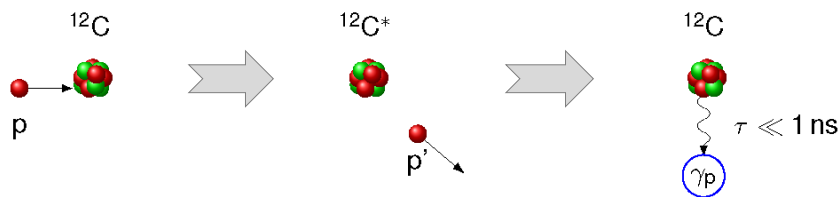


Abbildung 2.3: Entstehung prompter Gammastrahlung am Beispiel von angeregtem Kohlenstoff. Ein Proton kollidiert mit einem ^{12}C Atom, sodass dieses angeregt wird. Beim Übergang in den Grundzustand innerhalb der Zerfallszeit τ erfolgt die Aussendung eines hochenergetischen γ -Quants. (Pausch, 2015)

Da das menschliche Gewebe zu großen Teilen aus Kohlenwasserstoff und Sauerstoff besteht, kann man markante charakteristische Linien der folgenden Reaktionen erkennen: 2,0 MeV aus $^{12}\text{C}(\text{p},\text{x})^{11}\text{C}^*$, 4,4 MeV aus $^{12}\text{C}(\text{p},\text{p}')^{12}\text{C}^*$, $^{16}\text{O}(\text{p},\text{x})^{12}\text{C}^*$ und 6,129 MeV aus $^{16}\text{O}(\text{p},\text{p}')^{16}\text{O}^*$ (Smeets, 2012). Wie man in Abbildung 2.4 erkennt, entsteht durch die Kernreaktionen ein großer Untergrund (z.B. Neutronen, elastisch gestreute Protonen, Positronen, Gammastrahlung aus dem Neutroneneinfang $^1\text{H}(\text{n},\gamma)^2\text{H}$), welcher bei der Analyse der Spektren stört.

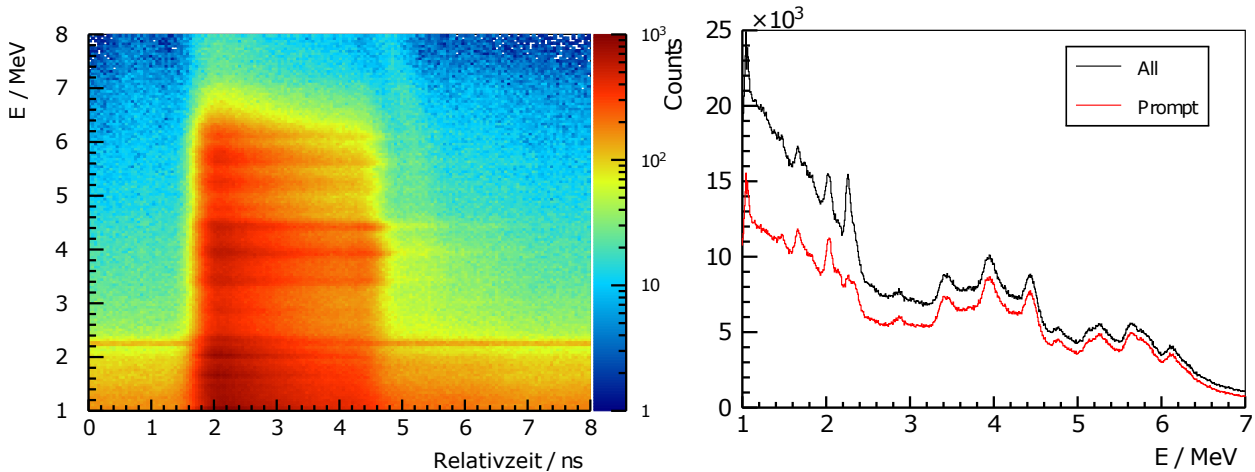


Abbildung 2.4: Links: Energie über Relativzeit Spektrum aus der Protonenbestrahlung eines Kunststoff-Phantoms. (Angepasst von Hueso-González u. a. (2015)) **Rechts:** Energiespektrum von prompter Gammastrahlung. Dafür wurde über das Energie Relativzeit Spektrum ein Zeitfilter gelegt. Man erkennt jeweils die Vollenergie-Peaks der markanten Linien und z.T. Single- und Double-Escape-Peaks. (mit freundlicher Genehmigung von F. Hueso-González)

Im Prinzip sollte die Messung der hochenergetischen Photonen aus der prompten Kernabregung die Reichweitenkontrolle in Echtzeit ermöglichen. Dies wird dadurch begünstigt, dass aufgrund der niedrigen Wechselwirkungswahrscheinlichkeit von hochenergetischen Photonen mit dem umliegenden Gewebe die prompte Gammastrahlung fast vollständig im betrachteten Raumwinkel detektiert werden kann (Petzoldt u. a., eingereicht 2015). Die Ausbeute an prompter Gammastrahlung ist jedoch gering, sodass nur durch etwa jedes zehnte Proton ein solches Photon erzeugt wird (Smeets, 2012). Maßgeblich für diese Art der Reichweitenkontrolle sind die Detektionsmechanismen. Derzeit wird an verschiedenen Verfahren geforscht, um ein auf prompter Gammastrahlung basierendes, bildgebendes Verfahren (Prompt Gamma Imaging) zu entwickeln. In der Literatur wurden bereits verschiedene Kamerasysteme eingeführt, wie bspw. die Schlitz-Kamera (Smeets, 2012) oder die Compton-Kamera (Kormoll u. a., 2011). Auch ein ortsauflösendes System mit energie- und zeitbasierter Untergrundminimierung an einem einem Schlitz-Kollimator wurde vorgestellt (Verburg u. a., 2013). Diese Systeme sind sehr komplex und nicht Gegenstand dieser Arbeit.

2.3 Prompt-Gamma-Timing Methode

Die Prompt-Gamma-Timing (PGT) Methode nutzt die messbare Transitzeit von Teilchen in der Bestrahlungstherapie bis zu deren Wirkungsort. Diese Transitzeit beträgt, im Falle von Protonen mit einer in der Therapie üblichen Reichweite von 5-20 cm, in etwa 1-2 ns (Golnik u. a., 2014). Mit einem System zur Detektion von Gammastrahlung ist es möglich, die Zeit-

differenz zwischen einem Referenzsignal t_{ref} und der Ankunft der prompten Gammastrahlung am Detektor zu messen. Das Referenzsignal kann eine beliebige Referenzebene sein, die von dem Proton-Bündel passiert wird. Diese Zeitdifferenz beinhaltet demnach die Flugzeit des Protons von der Referenzebene bis zum Ort der Emission der prompten Gammastrahlung, also maßgeblich die Transitzeit der Protonen durch das Material t_p . Außerdem trägt noch die Flugzeit der emittierten prompten Gammastrahlung zum Detektor $t_{\gamma\text{TOF}}$ zur Zeitdifferenz bei. Die so entstehende Verteilung wird nach Golnik u. a. (2014) als Prompt-Gamma-Time (PGT) Spektrum bezeichnet (Abbildung 2.5). Da die maximale Transitzeit der Protonen von der Reichweite abhängt, kann man auf diese anhand des PGT-Spektrums zurück schließen.

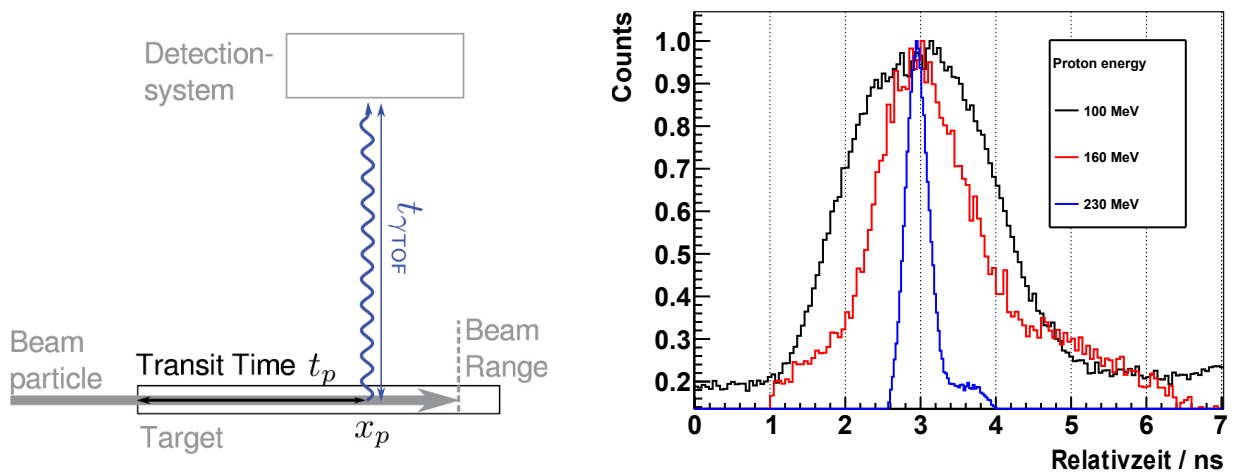


Abbildung 2.5: Links: Skizze vom Aufbau eines Gammastrahlen Detektionssystem bei Bestrahlung eines Targets mit konstanter Strahlenergie und somit Reichweite. Die Referenzebene bildet hier der Eintritt des Protons in das Target. Das Proton emittiert am Ort x_p prompte Gammastrahlung. Das Detektorsystem misst die Zeitdifferenz $t_p + t_{\gamma\text{TOF}} - t_{\text{ref}}$ und somit das PGT-Spektrum. (Golnik u. a., 2014) **Rechts:** PGT-Spektren zu drei unterschiedlichen Strahlenergien mit einem dünnen Target (< 1 cm), sodass der Strahl nicht im Material gestoppt wird. Die Spektren sind im Schwerpunkt normiert und übereinandergelegt. (Hueso-González u. a., 2015)

Den größten Effekt auf die Form des PGT-Spektrums hat die Transitzeit t_p , jedoch auch der Einfluss der Flugzeiten der prompten Gammastrahlung $t_{\gamma\text{TOF}}$ muss durch die Position des Detektor zur Strahlrichtung bestimmt werden (Golnik u. a., 2014). Bei einer erhöhten Reichweite der Protonen steigt die maximale Transitzeit und deshalb verschiebt sich der Schwerpunkte in der Verteilung der Zeitdifferenz (PGT-Spektrum). Eine größere Transitzeit bedeutet außerdem, dass es ein größeres Zeitintervall gibt, in welchem prompte Gammastrahlung emittiert wird. Dadurch wird die Verteilung zusätzlich verbreitert. Diese Auswirkungen werden laut Golnik u. a. (2014) auch dann noch anhand der Momente der Verteilung deutlich, wenn diese unter Einbeziehung der zeitlichen Ausdehnung der Protonen-Bündel und der Zeitauflösung des Detektors verschmiert.

2.4 Pencil-Beam-Scanning

Patienten werden im Verlauf einer Protonentherapie mehrfach bestrahlt. Je nach Art, Größe und Lage des Tumors, durchläuft ein Patient eine gewisse Anzahl an Behandlungseinheiten, den sogenannten Fraktionen. In einer Fraktion wird eine Patient oftmals nacheinander von zwei bis drei Feldern bestrahlt, deren einzelne Dosis in der Größenordnung von 1 Gray (Gy) liegt. Damit meint man, dass der Patient aus verschiedenen Richtungen bestrahlt wird, um die Dosis auf das vor dem Tumor liegende, gesunde Gewebe breiter zu verteilen. Bei der Behandlungsmethode Pencil-Beam-Scanning (PBS) wird die Deposition der Dosis einzig durch die Ablenkung der Protonen in einer Anordnung von Magnetfeldern erreicht. Dabei wird das Tumolvolumen in zur bestrahlten Oberfläche parallele Schichten (Layer) aufgeteilt. Innerhalb eines Layers gibt es gerasterte Punkte (Spots), die mithilfe der Ablenkmagneten abgestrahlt werden. Der Bestrahlungsplan (Layer, Spots) wird anhand eines Planungs-CT (pCT), welche die Gewebezusammensetzung analysiert, erstellt. Mit der Forderung der uniformen Dosisverteilung im Tumor ergibt sich aus komplexen Berechnung, unter Einbeziehung des Verlaufs der Bragg-Kurve, die Dosisdeposition je Spot (Paganetti und Bortfeld, 2005). Um die Behandlungszeit auf ein Minimum zu reduzieren, erfolgt die Abstrahlreihenfolge in einer optimierten Laufzeit, die von den Parametern Strahlstrom und den Strömen durch die Ablenkmagnete in x- und y-Richtung abhängt (Marchand u. a., 2000). Die Optimierungsalgorithmen sind nicht öffentlich, es kann aber in der Regel mit einem mäanderförmigen Weg gerechnet werden.

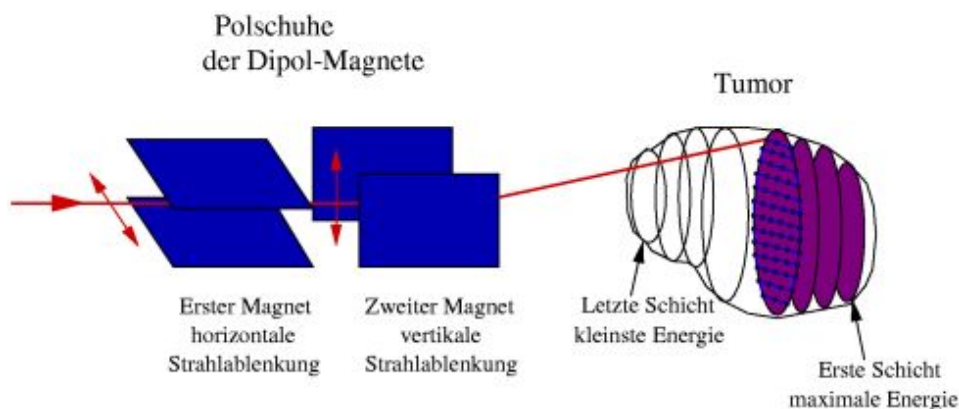


Abbildung 2.6: PBS eines Tumolvolumens. Durch die Abfolge von Ablenkmagneten wird der Protonenstrahl in seiner x- und y-Position ausgerichtet. Dabei behält er seine ursprüngliche Form bei, sodass das Tumolvolumen punktgenau abgerastert werden kann. Das hinterste bzw. distale Layer wird immer zuerst bestrahlt und die Strahlenergie anschließend sukzessive bis zum vordersten Layer reduziert. (Rhön-Klinikum AG)

Ein entscheidender Vorteil der PBS-Bestrahlung, ist eine gewisse Unabhängigkeit von bestrahlten Feldern, da der Bestrahlungsplan computersimuliert wird und keine mechanischen Bauteile angefertigt werden müssen. Dafür gibt es eine größere Anfälligkeit für Ungenauigkeiten, die durch Organbewegungen oder die Atmung verursacht werden (Khan, 2010).

3 Messungen mit der Prompt-Gamma-Timing Methode

Die Prompt-Gamma-Timing Methode besitzt das Potential zur Echtzeit Reichweitenkontrolle in der In-vivo Dosimetrie. Jedoch ist die Methode bisher nur unter nicht-klinischen Bedingungen getestet worden (geringere Strahlströme, hohe Dosen), sodass sich nicht sagen lässt, inwiefern ein klinischer Einsatz möglich ist. Erste Messungen von PBS-Plänen unter klinischen Bedingungen sollen dazu dienen, die Methode zu verifizieren und besser zu verstehen. Weitere Auswertungsschritte sollen dazu beitragen, das Messverfahren zu optimieren.

3.1 Technische Umsetzung

Ein kurzer Einblick in die Gegebenheiten am Protonenbeschleuniger soll es erleichtern, die Anforderungen an ein PGT-Messsystem nachzuvollziehen. In der Univeritäts Protonen Therapie Dresden (UPTD) wird mit einem Proteus 235 Proton Therapie System von der Firma Ion Beam Applications (IBA) aus Belgien gearbeitet. In Abbildung 3.1 ist der Aufbau der Anlage schematisch dargestellt. Das Zyklotron C230 beschleunigt die Protonen konstant auf 230 MeV, was in Wasser ungefähr einer Reichweite von 32 cm entspricht. Die Beschleunigerfrequenz des Zyklotrons ist fix und liegt bei etwa 106 MHz. Das entspricht in etwa einem Abstand von 9.43 ns pro Protonenbündel. Über ein Strahlrohr wird der Protonenstrahl in den Behandlungsraum (Gantry Treatment Room, GTR2) oder den Experimentalraum verteilt. Die Gantry ist eine Maschine, die 360° um den Patienten rotieren kann. Für die Behandlung muss die Energie jedoch reduziert werden, was im sogenannten Degradier passiert. Der Degradier ist ein keilförmiges Bauelement, das in den Strahlengang geschoben wird, wodurch die Protonen bei der Wechselwirkung mit dem Material an Energie verlieren. Die Wechselwirkung im Degradier ruft eine statistische Verbreiterung der Energieverteilung des Protonenbündel hervor. Diese kann im Energy Selection System (ESS) durch die sogenannte Momentum Limiting Slit Opening (Spaltöffnung zur Impulsselektion) teilweise reduziert werden. Nichtsdestotrotz herrscht eine Energieverteilung im Protonenbündel, d.h. einige Protonen haben eine höhere kinetische Energie und sind schneller als andere. Dadurch läuft das Bündel zeitlich gesehen auseinander. Diese Ausdehnung des Protonenbündels ist besonders für die PGT-Methode relevant, da das PGT-Spektrum durch die Bündelbreite verschmiert wird. (Petzoldt u. a., eingereicht 2015)

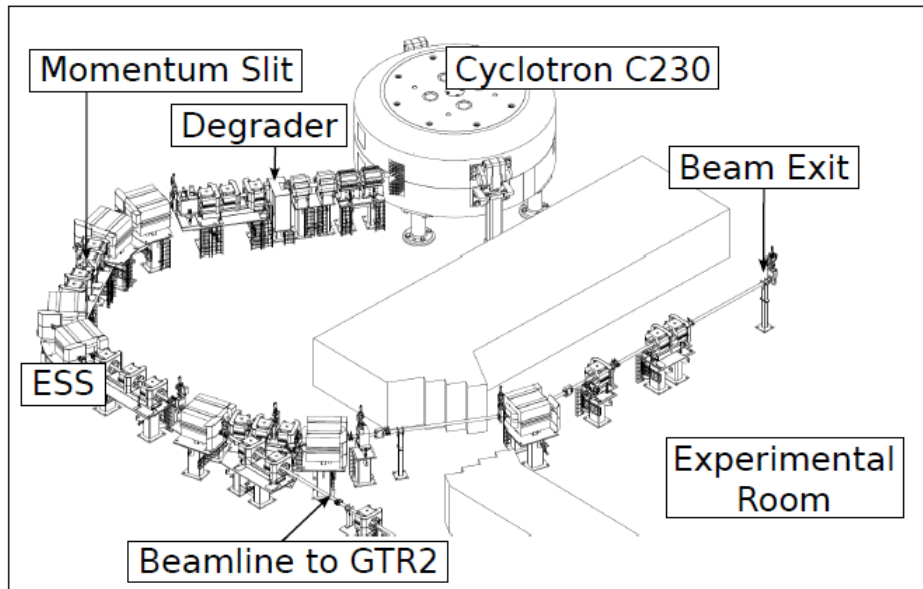


Abbildung 3.1: Skizze von der Beschleunigeranlage an der UPTD Einrichtung. Der Protonenstrahl wird im Zyklotron mit einer konstanten Energie von 230 MeV erzeugt, im Degradator kann die Strahlenergie heruntergeregelt werden. Durch den Impulsspalt und das Energie-Selektions-System (ESS) werden Protonen gefiltert. Über Strahlrohre wird der Protonenstrahl dann an die unterschiedlichen Räume verteilt. (Petzoldt u. a., eingereicht 2015)

Mit diesen technischen Gegebenheiten am Zyklotron und der Theorie zum PBS lassen sich technische Voraussetzungen formulieren, damit die PGT Methode funktionieren kann. Das Detektorsystem sollte nach Pausch u. a. (angenommen 2015) folgenden Anforderungen genügen:

1. Die intrinsische Zeitauflösung sollte kleiner als die zeitliche Strahlaufweitung von typischerweise 1-2 ns sein. Besser noch sollte sie die kleinste zeitliche Bündelbreite von 200 ps (FWHM) bei der maximalen Energie des Beschleunigers bei 230 MeV nicht überschreiten, da hier der Einfluss auf die totale Zeitauflösung gegeben ist durch die quadr. Summe der Abweichungen: $(\Delta t)^2 = (\Delta t_{\text{Bündel}})^2 + (\Delta t_{\text{Detektor}})^2$ (Petzoldt u. a., eingereicht 2015).
2. Eine gute Energieauflösung würde die Identifizierung von Linien im Spektrum prompter Gammastrahlung und damit die Selektion der relevanten Messdaten unterstützen.
3. Bei starken PBS-Spots werden in klinischer Applikation innerhalb von 8-10 ms um die 10^8 Protonen abgestrahlt. Um die gewünschte Statistik von 10^4 Events im PGT-Spektrum zu erreichen, benötigt man einen Durchsatz von 1,2 Mcps¹. Eine Limitierung zeichnet sich insbesondere durch die elektronischen Verarbeitungsrate ab.
4. Der Szintillationskristall sollte, unter Einbeziehung des Untergrunds, schnell genug abklingen, um einzelne Events bei einem realen Durchsatz von mehreren Mcps aufzulösen.

¹„Counts per second“ (cps) ist die Maßeinheit für Ereignisrate

5. Trotz hoher Schwankungen der Energiedeposition im Szintillator, aufgrund der Abläufe beim PBS, sollte ein stabiler Verstärkungsfaktor des Photomultipliers gewährleistet werden.
6. Die Messelektronik für den klinischen Anwendungsbereich sollte kompakt und leicht bedienbar sein. Außerdem wäre es nützlich die Datenakquisition direkt im List-Mode bereitzustellen, um spotweise die PGT-Spektren zu erhalten. Als wichtigster Bestandteil muss die Zeit direkt in Synchronisation zum Referenztakt gemessen werden oder als Taktfrequenz des Messgerätes selbst dienen.

Das Szintillationsmaterial Cerbromid (CeBr_3) besitzt die benötigten Eigenschaften. Es zeichnet sich durch eine geringe Anstiegszeit ($<1\text{ns}$), eine schnelle Abklingzeit ($17\text{-}24\text{ns}$), eine hohe Lichtausbeute und somit sehr gute Energieauflösung (4% bei 1MeV) aus. (Roemer u. a., 2015). Eine optimale Zeitauflösung von $120\text{-}150\text{ ps}$ (FWHM) bei Energien von ^{60}Co wurde bereits mit einem CeBr_3 -Kristall vom Durchmesser $1'' \times 1''$ gemessen (Pausch u. a., angenommen 2015). Die Entwicklung der Messelektronik wurde von der Firma *Target* übernommen, deren Prototypen für Messungen am UPTD zur Verfügung standen. Die erste Sichtung aktueller Messungen am Elektronstrahl der Einrichtung ELBE am Helmholtz-Forschungszentrum Dresden-Rossendorf hat für Energien $> 2\text{ MeV}$ bei Verwendung eines $2'' \times 1''$ CeBr_3 -Detektors für deren serienreife Elektronik „U100“ eine Zeitauflösung von circa 250 ps (FWHM) gezeigt. Das ist etwas schlechter als in vorangegangenen Messungen der Prototypen (Abbildung 3.2), genügt aber dennoch den Anforderungen.

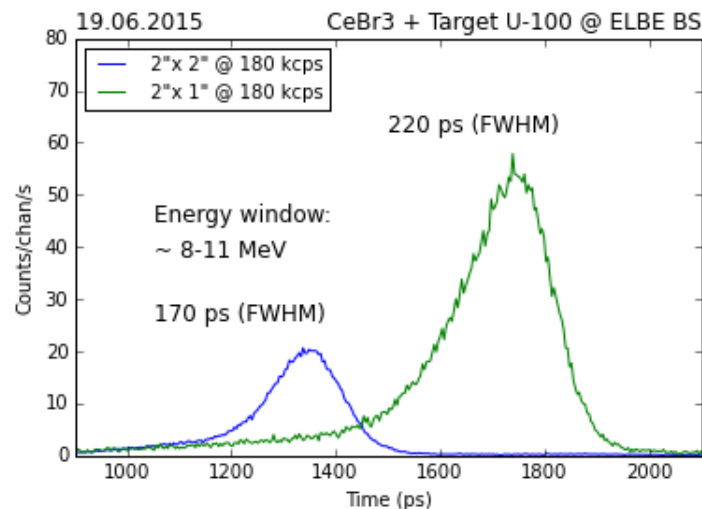


Abbildung 3.2: Messung der internen Zeitauflösung des „U100“ an ELBE. Zum Einsatz kamen je ein $2'' \times 1''$ und $2'' \times 2''$ CeBr_3 -Kristall. (Pausch u. a., angenommen 2015), (Stein)

Aus den Messungen von Pausch u. a. (angenommen 2015) ging auch hervor, dass dieses digitale Spektrometer einen Durchsatz von mehr als 600 kcps ohne Qualitätsverluste bei der Spektroskopie liefert. Die Messelektronik wird als standardmäßige 2-Zoll Steckeinheit mit einer 14 Pin

PMT-Base an den, mit dem Szintillator verbundenen, Photo Multiplier gesteckt. Der „U100“ soll zukünftig mit einer grundsätzlich neuen Stabilisierung arbeiten, sodass Temperatureffekte des Photo Multipliers oder Verschiebungen durch hohe Zählraten kompensiert werden. Der Aufbau und weitere Hardwaredetails des „U100“ sind in Abbildung 3.3 skizziert.

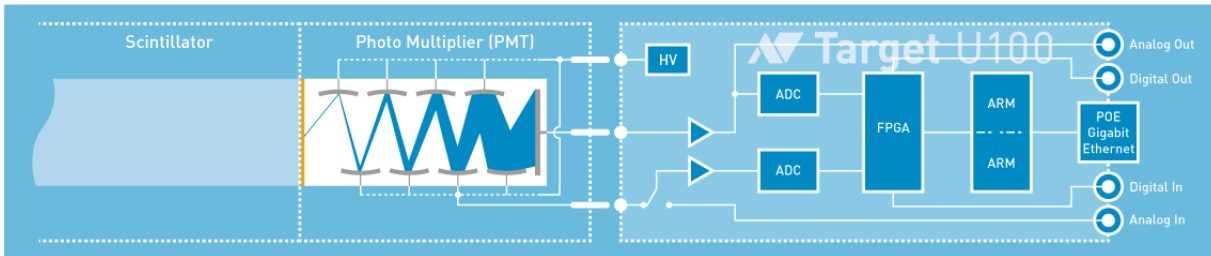


Abbildung 3.3: Skizze der Detektoreinheit mit der Messelektronik „U100“ von *Target*. Gezeigt ist die Verschaltung der Hardware innerhalb des Messgeräts und die Kommunikation mit dem Photo Multiplier (PMT). (Stein)

Der „U100“ ist ein digitales Spektrometer, das analoge Messsignale über einen ADC digitalisiert. Diese Ereignisdaten werden mit einem Zeitstempel versehen, welcher aus einer externen Clock stammen kann. Für die Messungen am UPTD ist das Referenzsignal für die Clock des „U100“ die konstante Zyklotronfrequenz von etwa 106 MHz. Mit einem zwischengeschalteten Rechteck-Signalerzeuger wird diese an das Gerät gekoppelt, welches dann mit dieser Taktfrequenz arbeitet. Wie in Abbildung 3.4 gezeigt, kann der „U100“ über eine Ethernetverbindung angesteuert werden, um bspw. die Hochspannung (HV) für den Photo Multiplier zu regeln oder die elektronische Triggerschwelle anzupassen. Die im nächsten Absatz beschriebenen Messreihen wurden alle mit einer Triggerschwelle von ungefähr 1 MeV aufgenommen.

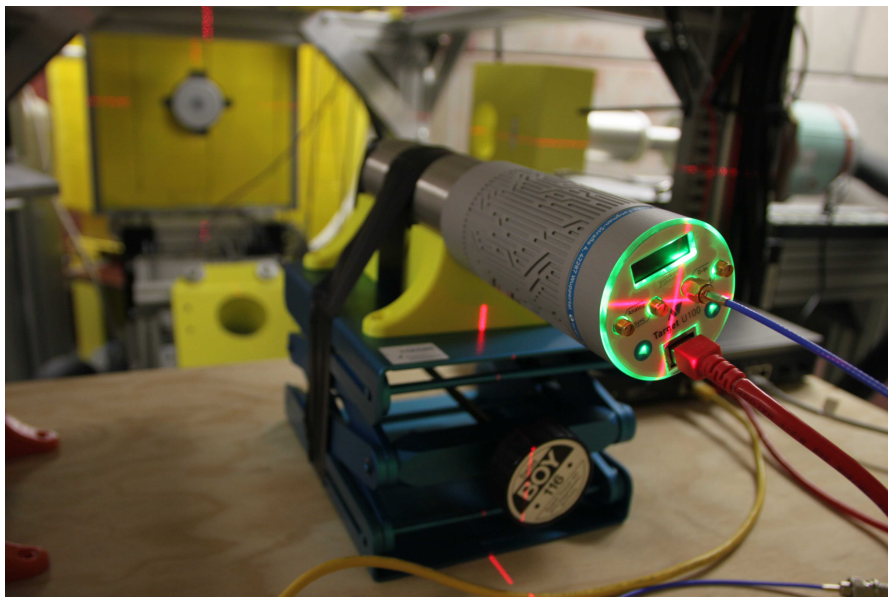


Abbildung 3.4: Foto eines experimentellen Aufbaus mit „U100“ an ELBE.

3.2 „Dose Cube“ Messungen

Um das in Abschnitt 3.1 beschriebene Messsystem unter klinischen Bedingungen zu testen, wurden im Behandlungsraum GTR2 des UPTD verschiedene Messungen im PBS-Modus durchgeführt. Die dort gesammelten Daten dienen als Grundlage für diese Bachelorarbeit. Das Experiment fand unter der Fragestellung statt, ob es möglich sei, im direkten Vergleich einzelner oder mehrerer Spots, einen Reichweitenunterschied des Protonenstrahls anhand der PGT-Spektren zu erkennen. Daraus leiten sich für diese Arbeit folgende Hauptaufgaben ab:

1. Die Zuordnung der im List-Mode gesammelten Daten zu den einzelnen Spots des abgestrahlten PBS-Plans.
2. Die Auswertung der PGT-Spektren und der Vergleich von Spots innerhalb einer PBS-Bestrahlung und zwischen PBS-Bestrahlungen verschiedener Zusammensetzungen des Targets.

Als Zielvolumen ist im verwendeten PBS-Plan ein Würfel mit einer Kantenlänge von 8 cm definiert, weswegen der Plan als „Dose Cube“ bezeichnet wird. Um Veränderungen in der Gewebezusammensetzung zu simulieren, wird ein Target mit variabler Füllmöglichkeit verwendet. Wie in Abbildung 3.5 dargestellt, ist dieses ein Hohlzylinder (Durchmesser 20 cm) aus PMMA (Polymethylmethacrylat $C_5H_8O_2$, Dichte: $1,19 \frac{g}{cm^3}$), dessen innerer Hohlraum (Durchmesser 5 cm) beliebig mit verschiedenen Materialien gefüllt werden kann. In diesem Experiment kamen als Füllmaterialien PMMA, das Knochenimitat SB3 Bone Coritcal (Helmbrecht u. a., 2015) bzw. Luft-Kavitäten zum Einsatz.

Zum Zeitpunkt der Messung standen Prototypen der „U100“ Messgeräte zur Verfügung, welche als Kennung die fortlaufende Nummerierung P0006 und P0007 tragen. Als Szintillator wurde jeweils ein $2'' \times 1''$ CeBr₃-Kristall verwendet. Der experimentelle Aufbau ist in Abbildung 3.5 gezeigt. Die Geometrie ist ein wichtiger Aspekt der PGT-Methode, da die Ausrichtung des Detektors zum Strahl – stromauf- und stromabwärts zur Strahlrichtung (Definition bei Hueso-González u. a. (2015)) – signifikante Einflüsse auf das PGT-Spektrum hat. Die Detektoreinheit P0006 befand sich senkrecht zum Strahl in einem Abstand von 400 ± 2 mm, wohingegen die Detektoreinheit P0007 unter einem Winkel von 130° zur Strahlrichtung (d.h. stromaufwärts) in einem Abstand von 350 ± 2 mm aufgestellt war. Der Abstand bezieht sich auf den Mittelpunkt des im Target abgestrahlten „Dose Cube“. Beide Einheiten standen in der Ebene $y = 0$. Um einer klinischen Behandlung nahe zu kommen, wurde mit einer Strahlenergie von 162 MeV für das distale Layer gearbeitet (Reichweite in Wasser: 18 cm, PMMA: 15,8 cm (NIST)). In Tabelle 3.1 sind alle Messreihen der beiden Detektoren zusammengetragen. Für die Auswertung sind wegen der erhöhten Statistik besonders diejenigen Reihen interessant, in denen der Plan mehrmals hintereinander auf das selbe Target abgestrahlt wurde.

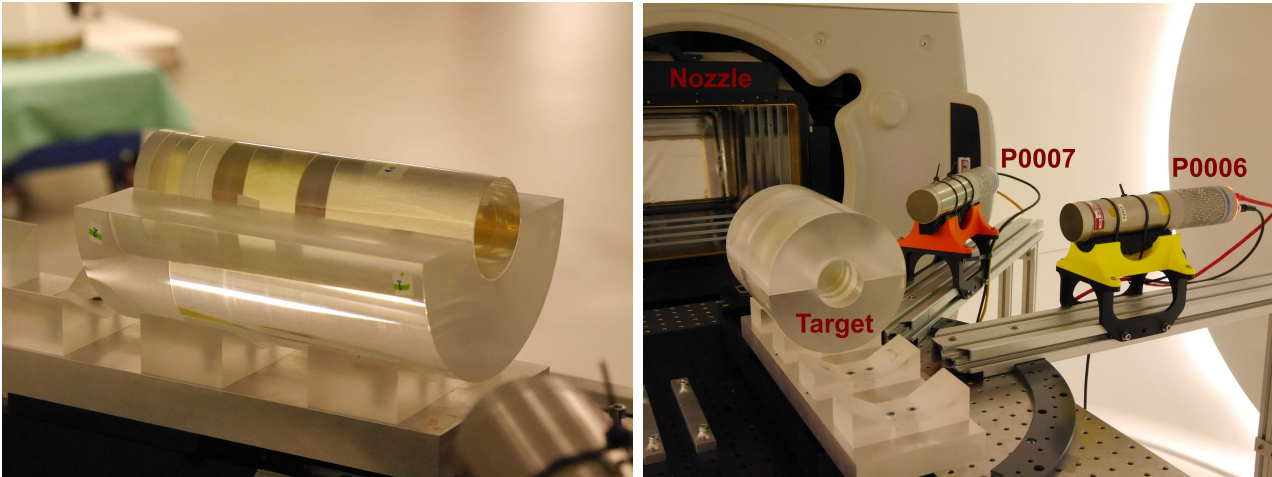


Abbildung 3.5: PBS-Messungen in der Gantry. **Links:** Foto vom unteren Teil des PMMA-Hohlzylinders mit verschiedenen Füllscheiben. **Rechts:** Foto des experimentellen Aufbaus für die Messung. Man erkennt im Hintergrund den Strahlregler (Nozzle).

Tabelle 3.1: Übersicht der aufgenommenen Messreihen.

Einheit	Zusammensetzung des Targets	Dosis [Gy]	Pläne ²
P0006	PMMA mit 1 cm Luft-Kavität in einer Tiefe von 11 cm	1	1
	PMMA mit 1 cm Luft-Kavität in einer Tiefe von 14 cm	1	2
	PMMA mit 2 cm SB3 Knochen in einer Tiefe von 11 cm	1	5
	PMMA mit 5 mm Luft-Kavität in einer Tiefe von 11 cm	1	4
	volles PMMA	1	5
	PMMA mit 1 cm Luft-Kavität in einer Tiefe von 11 cm	5	1*
	PMMA mit 1 cm Luft-Kavität in einer Tiefe von 14 cm	5	1
	volles PMMA	5	1
P0007	PMMA mit 1 cm Luft-Kavität in einer Tiefe von 11 cm	1	2
	PMMA mit 1 cm Luft-Kavität in einer Tiefe von 14 cm	1	1
	PMMA mit 2 cm SB3 Knochen in einer Tiefe von 11 cm	1	4
	PMMA mit 5 mm Luft-Kavität in einer Tiefe von 11 cm	1	5
	volles PMMA	1	5
	PMMA mit 1 cm Luft-Kavität in einer Tiefe von 11 cm	5	2
	PMMA mit 1 cm Luft-Kavität in einer Tiefe von 14 cm	5	1
	volles PMMA	5	1

² Gibt die Anzahl der vollständigen Abstrahlungen des betrachteten PBS-Plans wieder. Oftmals sind aber noch Teile weiterer Abstrahlungen diese Plans aufgezeichnet.

* nicht komplett abgestrahlt

4 Entwicklung einer Analysesoftware

In den vorangegangenen Kapiteln wurden die Grundlagen von PGT sowie die messtechnische Umsetzung in einer PBS-Bestrahlung erörtert. Im nicht-klinischen Bereich konnte eine Reichweitenkontrolle mittels PGT bereits ausreichend verifiziert werden ((Hueso-González u. a., 2015), (Schumann u. a., 2015)). Auf dem Weg zur medizinischen Anwendung dieser Methode steht die Leitfrage, ab welcher Statistik es möglich ist, Reichweitenunterschiede bestimmter Größenordnungen zu erkennen (Hueso-González u. a., 2015). Es obliegt also dem Experiment zu überprüfen, welches Potential diese Messmethode in der PBS-Bestrahlung entfalten kann. Da in einem PBS-Plan durchaus einige tausend Spots abgestrahlt werden – beim „Dose Cube“ sind es 5298 – bedarf es der Entwicklung einer Auswertungssoftware, die zuverlässig PGT-Spektren Spot- und Layer-basiert darstellen und analysieren kann. Hierbei besteht die wichtigste Aufgabe darin, die gemessenen Daten zu selektieren und mit dem theoretischen Bestrahlungsplan zu verknüpfen. Das bedeutet im Einzelnen, die Layer und vor allem die Spots zu erkennen, diesen die entsprechenden Messwerte zuzuordnen und als PGT-Spektren darzustellen. In einem weiteren Schritt können dann interne oder externe Auswertungsmethoden zum Einsatz kommen. Um der Leitfrage nachzugehen, hat ein weiterer Schwerpunkt des Programms auf der Zusammenfassung bzw. Akkumulation von Daten zu liegen, da mit einer geringen Anzahl von Messereignissen, also insgesamt einer schlechten Statistik, für einzelne Spots gerechnet wird (Pausch u. a., angenommen 2015). Die Auswertungssoftware sollte eine Grundlage für die Verarbeitung von Messreihen bieten, um die Weiterentwicklung des PGT-Messverfahrens voranzubringen.

4.1 Datendarstellung und Datenstruktur

Die Datenstruktur ist noch nicht final, sodass in der hier vorliegenden Arbeit nur auf die Datenstrukturen eingegangen wird, die während und unmittelbar nach Fertigstellung der Auswertungssoftware verwendet wurden. Der Datendarstellung liegt die Programmiersprache Python zu Grunde, in welcher die Auswertungssoftware „PGT_analysis“ vollständig programmiert wurde. Programmierung in Python ist leicht verständlich, da die Syntax sich sehr an der gesprochenen Sprache orientieren. Die Variablen in Python brauchen keine Typdeklaration, wodurch die Überschreibung vereinfacht wird. Über einfache Befehle kann man einzelne oder mehrere Element aus Arrays und Listen abrufen oder verändern. Das Programm „PGT_analysis“

operiert mit diesen Strukturen bei einer Vielzahl der Datenverarbeitungsprozesse und bei der Datendarstellung. Wichtig zu bemerken ist, dass „PGT_analysis“ eine interaktive Software ist und Nutzereingaben sofort vom Programm verarbeitet werden. Dazu benötigt es eine graphische Nutzeroberfläche (GUI), die durch das Python-Modul *TKinter* erzeugt wurde. Weiterhin ist die komplette Software als eine Klasse mit verschiedenen Funktionen aufgebaut, um die Interaktion durch die graphische Oberfläche zu erleichtern. Das Problem dieser Programmierweise ist, dass man keine zusätzlichen Auswertungsskripte verwenden kann, ohne sie im Quelltext des Programms zu implementieren. Deshalb gibt es eine Möglichkeit zur Ausgabe der analysierten Daten, wie sie in Abschnitt 4.3 erläutert ist. Die Programmoberfläche ist am Ende dieses Kapitels in Abbildung 4.7 dargestellt. Die aktuelle Version der Software ist auf einer CD-Rom im Anhang Kapitel B mit gereicht.

Das Programm „PGT_analysis“ liest insgesamt drei verschiedenen Dateitypen ein. Dazu gehören die PLD-Dateien (.pld), welche den theoretischen Bestrahlungsplan wiedergeben. Weiterhin gibt es noch PBS-Dateien (.csv), welche die Maschinenparameter und somit auch die Information über die tatsächliche Abstrahlungsreihenfolge der Spots beinhalten. Die eigentlichen Messdateien liegen in einem Textformat (.txt) vor und enthalten die drei wichtigen Messgrößen Energie, Relativzeit und Gesamtzeit.

Die für jeden Tumor individuell erstellten PLD-Dateien liefern Informationen über Lage und Dosis der Spots, sowie der Energie der Layer. In Abbildung 4.1 ist der PLD Plan für den „Dose Cube“ dargestellt. Diese Daten werden an den Beschleuniger übertragen, der je abgestrahltem

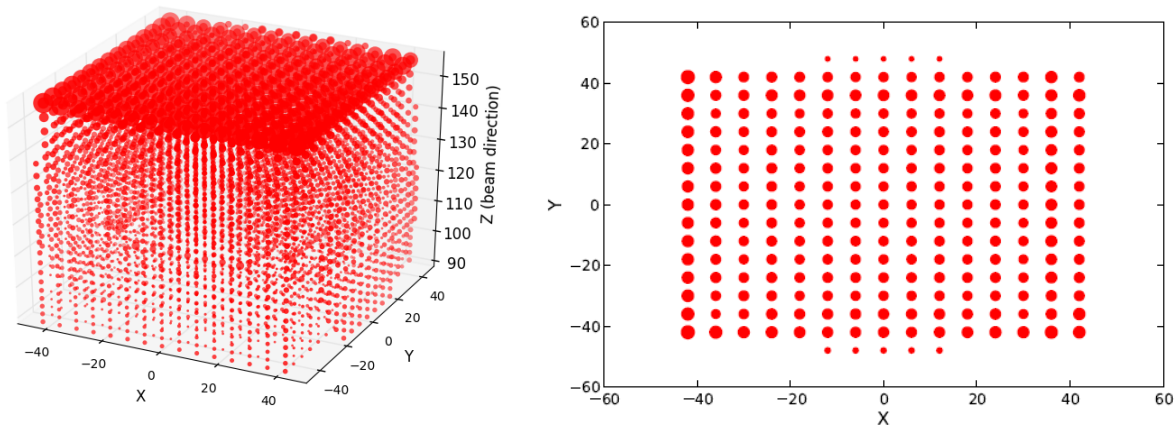


Abbildung 4.1: Darstellung der Spots des PBS-Plans im Raum (**links**) und für Layer 1 in der Ebene (**rechts**). Der Radius der Spots ist proportional zur durch den Protonenstrahl deponierten Ladung. Unter Zuhilfenahme des Bragg-Peaks erhält man so eine homogene Dosisverteilung des bestrahlten Targets. Die Koordinaten der Achsen skalieren in Millimetern. Die z-Komponente berechnet sich als Funktion der Energie und des Materials (PMMA). Dafür wurde die Datenbank von NIST verwendet.

Layer eine PBS-Datei erzeugt, welche alle Maschinenparameter, wie beispielsweise Ablenkströme der Magneten, Strom des Protonenstrahls, Bestrahlungsdauer etc., enthält. Außerdem wird vor jedem Layer mit einem Teststrahl geringer Dosis die richtige Applikation überprüft. Als

wichtigste Information geht aus den PBS-Dateien die Abstrahlreihenfolge der einzelnen Spots hervor, die sich von der Auflistung der Spots in den PLD-Dateien in der Regel unterscheidet. Mit welchem Verfahren die Abfolge der Spots optimiert wird, ist nicht öffentlich bekannt. Deshalb bleibt vorerst nur die Möglichkeit einer Rekonstruktion anhand der Ergebnisse, welche in Form der PBS-Dateien vorliegen. In dem Programm „PGT_analysis“ wurde sich für eine Betrachtung der Ablenkströme der Magnete entschieden. Hierbei gilt zu beachten, dass die x- und y-Richtung, im Vergleich zur den PLD-Dateien, vertauscht sind. Außerdem besitzt der Strom meist einen leichten Offset. Trotzdem ist es möglich mit einem einfachen Sortieralgorithmus die Spotnummer (ID) aus der PBS-Datei den Orten der Spots in der PLD-Datei zuzuordnen, indem man pro Layer jeweils erst nach x-Werten und anschließend nach y-Werten sortiert¹. Diese Zuordnung möchte man vornehmen, da die PLD Daten die tatsächlichen Ortskoordinaten, im Bezug auf das Isozentrum, enthalten und man dadurch Veränderungen im PGT-Spektrum örtlich einordnen kann. In Abbildung 4.2 ist der Sortieralgorithmus anhand eines Beispiels verdeutlicht.

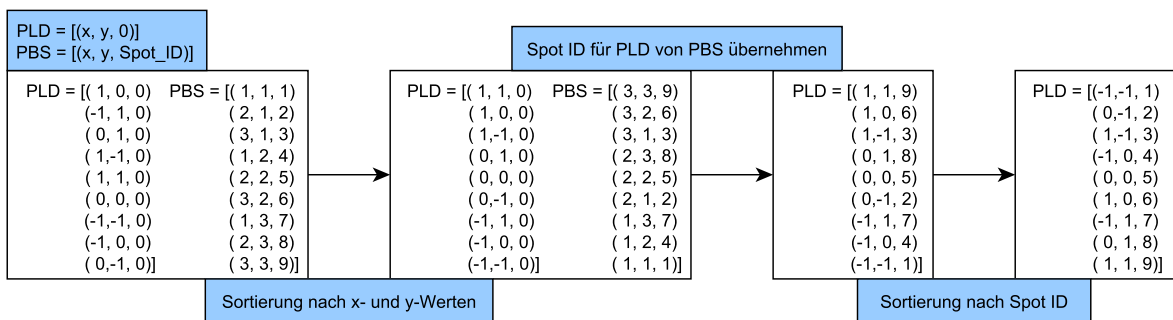


Abbildung 4.2: Sortierverfahren zwischen PLD- und PBS-Datei. Das abgebildete Sortierverfahren zeigt, wie die PLD Daten mit den PBS Daten verknüpft werden können, wenn in den PBS Daten ein unbekannter Offset existiert. Ergebnis ist ein Array mit nach Abstrahlreihenfolge sortierter PLD Daten. Auch bei konstanten Streckungs- oder Dehnungsfaktoren funktioniert diese Methode.

Bei den vorliegenden PBS Daten besteht jedoch das Problem, dass der Strom für eine konstanten Ebene leicht schwankt (schätzungsweise bis zu einem Prozent). Es gibt Methoden für eine eindeutige Zuordnung, sollte man den Offset der Stroms kennen oder bestimmen können. Wenn man jedoch einen freien Parameter in der Zuordnung zulässt, so kann man die erste Methode dennoch anwenden. Dafür werden die Komponenten des Strom mit einem Faktor multipliziert und von diesem Produkt nur der ganzzahlige Anteil als Koordinate weiterverwendet. Gesucht ist der *PBS Factor* bei welchem das Abstrahlmuster vom PBS des „Dose Cube“ auftritt. Durch Ausprobieren findet man, dass die Sortierung für einen *PBS Factor* von z.B. 15 funktioniert. Das Ergebnis der Sortierung ist in Abbildung 4.3 gezeigt. Man kann verifizieren, dass die Layer mit steigender y-Komponente und oszillierender x-Komponente abgestrahlt wer-

¹In der internen Forschungsabteilung von IBA wird ähnlich vorgegangen.

den. Dieser Wert für den *PBS Factor* sollte dann auch für Pläne gültig sein, deren theoretische

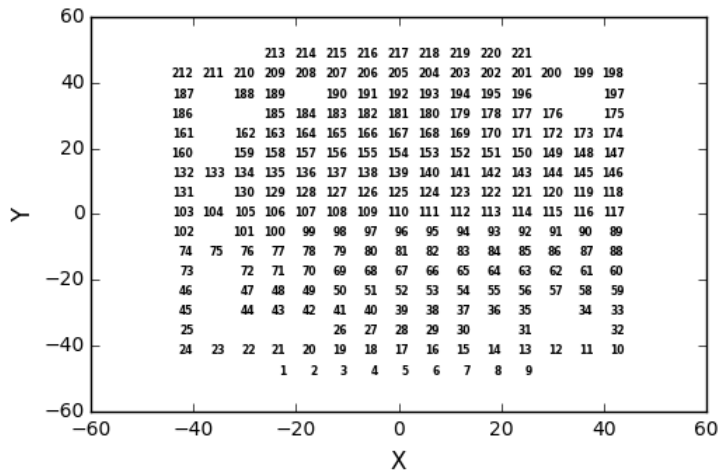


Abbildung 4.3: Abstrahlreihenfolge der Spots im PBS-Plan für Layer 2. Die Koordinaten der Achsen skalieren in Millimetern.

Abstrahlreihenfolge nicht wie beim „Dose Cube“ bekannt ist. Insofern dürfte die Kalibrierung des *PBS Factor* anhand der PBS Daten für ein System von Ablenkmagneten nur einmal nötig sein. Allerdings kann man auch noch andere Kenngrößen in den PBS-Dateien finden, anhand welcher es möglich ist, die Sortierung vorzunehmen. In Zukunft sollten die PBS-Dateien in Absprache mit dem Betreiber der Protonenanlage noch einmal genau diskutiert werden, um den Ablauf der PBS-Bestrahlungen besser zu verstehen.

Während der Abstrahlung eines PBS-Behandlungsplans wird die prompte Gammastrahlung mithilfe des in Kapitel 3 beschriebenen Aufbaus gemessen. Die dazu erstellte Software schreibt im sogenannten List-Mode die gemessenen Daten in eine Text-Datei. Für die drei Messgrößen dieser Daten sind einige Messpunkte in Tabelle 4.1 aufgeführt.

Energiekanal	Relativzeit	Gesamtzeit
21622	2033	2176177801027569
27465	1390	2176177802767726
19728	1651	2176177803200115
5479	1779	2176177806122739

Tabelle 4.1: Beispiel für Messpunkte aus einer Messdatei.

Die Energie ist nicht kalibriert, sodass die Ausgabe in Kanälen erfolgt. Man kann jedoch trotzdem anhand der 2D-Darstellung Energie-über-Relativzeit ein sinnvolles Energiefenster zur Auswertung der PGT-Spektren finden und im Programm einstellen. Die Anzahl der Energiekanäle ist in den List-Mode Einstellungen anpassbar beträgt bei allen vorliegenden Messungen 65000. Für die Relativzeit wurde bei der betrachteten Messung als Referenz die Zyklotronfrequenz verwendet. Je Nulldurchlauf der Zyklotronfrequenz zählt das Gerät intern 1024 Ticks. Eine Periode ist dementsprechend durch 2048 Ticks charakterisiert. Die Relativzeit wird als eine

Ganzzahl gespeichert, die wiedergibt, zu welchem Tick das Event gemessen wurde. Aus diesen Werten lassen sich bei der Analyse die PGT-Spektren erzeugen. Die Gesamtzeit ist ebenso ein Zähler, der mit jedem Tick um eine Ganzzahl steigt. Der Zähler wird aktiviert, sobald das Messgerät angeschaltet wird. Mithilfe der Frequenz kann man diese Zeitwerte wieder in eine reale Zeit umrechnen und die Events in einem Zählrate-Histogramm über die wahre Messzeit darstellen. Anhand dessen ist es möglich, die Messdaten dem theoretisch abgestrahlten Plan zuzuordnen. Für diese Zuordnung benötigt man zunächst alle Event Daten einer Messung. Zur Auswertung der PGT-Spektren werden aus den Eventdaten Histogramme erzeugt, die dann extern abgespeichert werden können.

4.2 Algorithmus zur Spot-Erkennung

Die Grundlage für die Analyse der PGT-Spektren bildet eine zuverlässige und effiziente Erkennung der Spots einer PBS-Bestrahlung anhand des Zählrate-Histogramms der Ereignisdaten. Die gewählte Methode ist hierbei eine konstante Schwelle der Zählrate, nach welcher die Histogramm-Daten gescannt werden. Wird der Schwellwert der Zählrate in zwei aufeinanderfolgenden Bins überschritten, markiert dies den Anfang eines Spots. Wenn der Wert wieder unterschritten wird, so hat man, im zeitlichen Verlauf gesehen, das Ende dieses Spots erreicht. Die zweite mögliche Methode die Spots zu bestimmen wäre es, den Anstieg zweier aufeinanderfolgender Punkte im Histogramm mit ebenso einer konstanten Schwelle für den Anstieg der Zählrate zu vergleichen. Für das Programm wurde jedoch die Methode mit einer konstanten Zählratenschwelle implementiert. Falls allerdings in Zukunft Messungen auftreten sollten, deren Spots nicht mit diesem Algorithmus erkannt werden können, so kann man gegebenenfalls noch auf eine weitere Bestimmungsmethode zurückgreifen. Zusätzlich könnte man noch die, von der Triggerschwelle der Elektronik abhängige, Untergrundzählrate abziehen, um Fehlerkennungen zu reduzieren und den Algorithmus zu beschleunigen.

Zunächst einmal stellt sich die Frage, ab welcher zeitlichen Binbreite es überhaupt möglich ist, zwei aufeinanderfolgende Spots aufzulösen. Aus den vorliegenden Messreihen zu PBS-Abstrahlungen (siehe Tabelle 3.1) hat sich ergeben, dass eine Binbreite von etwa 0,5 ms in der Regel alle Spots zuverlässig auflöst. Manchmal jedoch, insbesondere bei einer niedrigen Energieschwelle oder einer erhöhten Gesamtdosis, muss die Binbreite etwas nach oben oder unten korrigiert werden. Die Erfahrung hat gezeigt, dass diese Korrektur lediglich um einen Faktor zwei bis drei zu erfolgen hat. Dies liegt zum einen daran, dass man bei einer zu großen Binbreite die Spots zeitlich nicht mehr trennen kann. Außerdem muss natürlich beachtet werden, dass bei einem zu feinen Binning die Datenverarbeitung an ihre Grenzen gerät. Deshalb besitzt das Programm eine Grenze für die maximalen Binanzahl einer eingelesenen PGT-Datei, die als internen Parameter bei einer Million Bins liegt und damit in etwa einer Messzeit von 8 Minuten entspricht. Für eine künftige Online-Monitoring-Software ist es demnach sinnvoll

mit einem beschränkten Zeitfenster zu arbeiten bzw. kann versucht werden die Aufnahme der Daten direkt an die Maschine zu koppeln, um somit den Spot-Erkennungsalgorithmus obsolet zu machen.

Die Sichtung der Daten hat weiterhin gezeigt, dass man für einen vollständig abgestrahlten Plan in der Regel keine konstante Zählratenschwelle finden kann, um alle Spots zu erkennen. Das liegt daran, dass die Dosis einzelner Spots von Layer zu Layer stark variiert. Innerhalb eines Layers scheint es jedoch in den meisten Fällen möglich, eine konstante Schwelle zu finden, da die deponierte Dosis in den einzelnen Spots nicht stark variiert. Diese Erkenntnis ist in den Algorithmus zur Spot-Erkennung eingeflossen, welcher in Abbildung 4.4 veranschaulicht ist und im Folgenden noch etwas ausführlicher betrachtet wird.

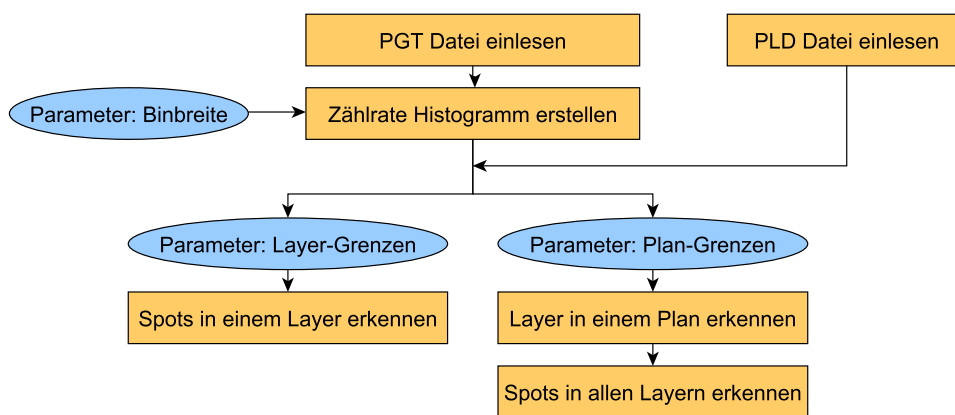


Abbildung 4.4: Algorithmus zur Spot-Erkennung. (Rechteck: interne Algorithmen mit internen Parametern; Oval: Nutzereingabe als externe Parameter; Pfeil: valider Abschluss des vorangegangenen Schritts ist Bedingung für den weiteren Analyseschritt)

Ausgangspunkt für die Spot-Erkennung ist das erfolgreiche Einlesen einer PLD- und PGT-Datei. Anhand des abgebildeten Zählrate-Histogramms macht der Nutzer eine Eingabe, welchen Behandlungsplan bzw. welches Layer eines Behandlungsplans er analysieren möchte. Bei der PBS-Bestrahlung eines Feldes erkennt man recht deutlich, wo die einzelnen Layer liegen, da es etwas Zeit benötigt, um den Degradier (siehe Abbildung 3.1) mechanisch in den Strahlengang zu schieben. Zwischen zwei Layern liegt also immer eine gewisse Zeitspanne (1-2 s), in welchem die Zählrate bis auf den Untergrund absinkt. In Abbildung 4.5 ist beispielhaft ein Zählrate-Histogramm dargestellt.

In seltenen Fällen kann es während der Bestrahlung zu Unterbrechungen in der Strahlapplikation kommen, wie es in Abbildung 4.6 zu sehen ist. In diesem Fall ist die Erkennung eines Bestrahlungsplans natürlich schwieriger und der Layer-Erkennungsalgorithmus wird fehlschlagen, sodass man an dieser Stelle nur auf die Analyse der einzelnen Layer zurückgreifen kann. In einem letzten Schritt müssen die aus dem Zählrate-Histogramm gewonnenen zeitlichen Grenzen der Spots wieder dem eigentlichen Datensatz zugeordnet werden, denn nur dieser enthält die gesuchten Informationen zu den PGT-Spektren der einzelnen Spots. Dies geschieht über

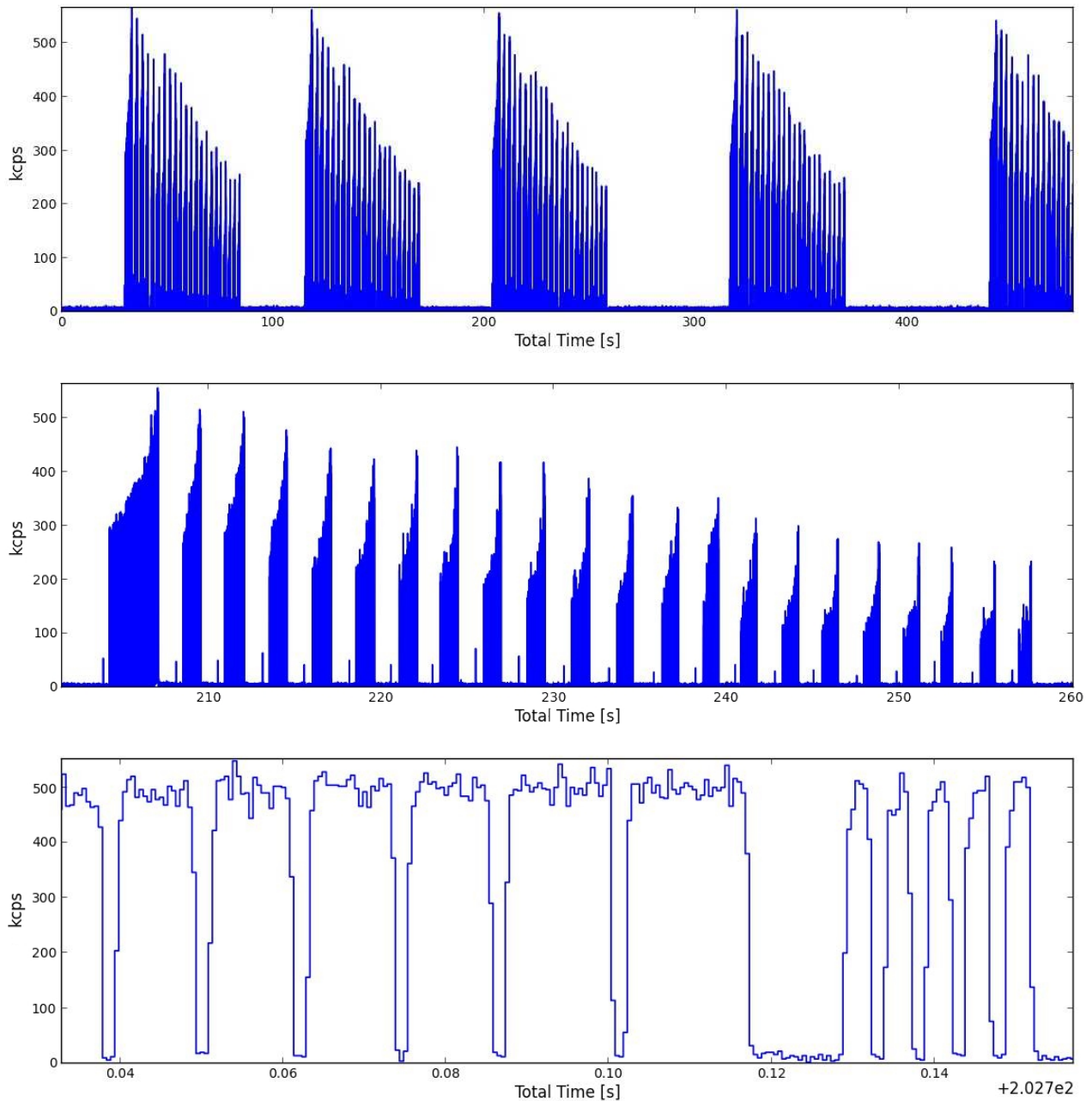


Abbildung 4.5: Zählrate-Histogramm der von Detektoreinheit P0006 gemessenen prompten Gamma-Photonen bei PBS-Abstrahlung des „Dose Cube“. Bestrahlt wurde ein PMMA-Target mit einer 5 mm Luft-Kavität in einer Tiefe von 11 cm. Die Event Triggerschwelle der Energie lag bei ungefähr 1 MeV. **Oben:** Zählrate-Histogramm mit der fast vollständigen Abstrahlung von fünf „Dose Cube“ PBS-Plänen. Die Grenzen der Pläne sind durch den zeitlichen Abstand und den wiederkehrenden Verlauf der Zählrate eines Plans eindeutig erkennbar. **Mitte:** Zoom auf den dritten PBS-Bestrahlungsplan. Man erkennt die 22 einzelnen Layer des „Dose Cube“ sowie den Testschuss vor jedem Layer. Zuerst wird das distale Layer bestrahlt, in welchem die höchste Dosis deponiert wird. Die Verringerung der Dosis zur kürzeren Reichweite hin wird anhand der abnehmenden Breite und der sich verringernden, durchschnittlichen Zählrate je Layer deutlich. **Unten:** Die letzten Spots des ersten Layers. Erkennbar ist die deutliche Trennung der Spots durch das abrupte Absinken der Zählrate. Die Unterschiede in der Fläche unter den Spots lassen Rückschlüsse auf die Dosisdeposition durch den Protonenstrahl zu.

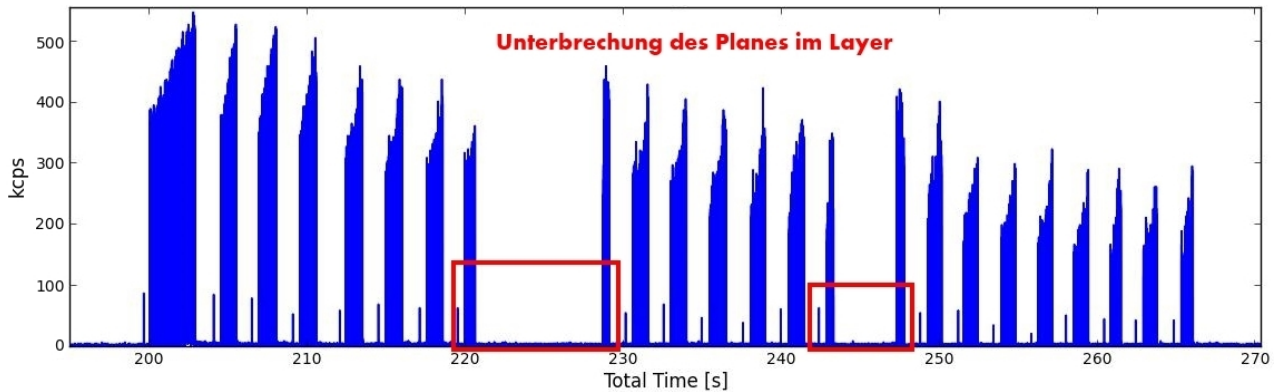


Abbildung 4.6: Zählrate-Histogramm der Abstrahlung eines PBS-Plans mit Unterbrechungen innerhalb der Layer.

einen Vergleich der in einer Liste gespeicherten Gesamtzeit der Datenpunkte mit den Spotgrenzen. Da die Spotgrenzen auf den jeweiligen Bingrenzen liegen, also vom Binning abhängen, und somit nicht zwangsläufig ein Datenpunkt mit dieser Gesamtzeit existiert, muss eine Zuordnungstoleranz von einer Binbreite eingearbeitet sein. So werden iterativ Anfangs- und Endindex für jeden Spots gefunden und gespeichert. Die Zuordnung der benötigten Energie- und Relativzeit-Werte erfolgt über diese Indizes, da in allen drei Listen ein Index für den selben Datenpunkt steht.

4.3 Auswertungsmethoden zur weiteren Datenanalyse

Nachdem man die PGT-Daten mit dem vorliegenden Programm graphisch darstellen und dem Bestrahlungsplan zuordnen kann, sind die beiden nächsten Entwicklungsschritte die Ausgabe der Daten zur Weiterverwendung, sowie die Implementation weiterführender Analysemethoden, darunter insbesondere die Zusammenfassung von Daten. Es war eine Zielstellung für der Entwicklung des Programms „PGT_analysis“, PBS-Daten sortiert zur Verfügung zu stellen, sodass man damit zukünftig Auswertungsmechanismen schneller gestalten kann. Einige Auswertungsmöglichkeiten werden in diesem Abschnitt noch erläutert und teilweise im nächsten Kapitel an den vorliegenden Daten getestet. Welche Methode dann tatsächlich im klinischen Bereich zuverlässig angewandt werden kann, lässt sich nur durch eine genaue Untersuchung der vorliegenden, als auch weiterer PGT-Daten erarbeiten, die in dieser Arbeit nicht geliefert werden kann.

Die Grundlage der weiterführenden Auswertung bilden die PGT-Spektren jedes einzelnen Spots eines PBS-Plans. Im Programm gibt es die Möglichkeit, alle zugeordneten Daten in eine ROOT-Datei zu exportieren. ROOT ist ein Software Framework, welches Funktionen zur Verarbeiten großer Datenmengen, zur statistischen Analyse sowie zur Visualisierung bietet. Es basiert hauptsächlich auf der Programmiersprache C++, kann aber auch, wie das vorliegende Programm bestätigt, gut in Python eingebunden werden (CERN, Brun und Rademakers

(1997)). In diese Datei wird für jeden zugeordneten Spot und jedes analysierte Layer ein Ordner mit den drei Histogrammen Energie, Relativzeit und Energie-über-Relativzeit gespeichert. Damit die Datei nicht zu groß wird und sich die Rechenzeit verringert, sind die Energie-Bins auf eine Anzahl von 1300 beschränkt. Es besteht mit diesen Daten die Möglichkeit Auswertungsskripte unabhängig vom Analyseprogramm „PGT_analysis“ auszuführen.

Im Programm selbst wurden zwei Analysemethoden implementiert. Die erste Methode ermöglicht es, beliebige Spots zusammenzufassen, wohingegen die zweite Methode identische Spots aus unterschiedlichen Abstrahlungen des selben Planes summiert. Datenzusammenfassungen dienen in der Auswertung zur Erhöhung der Statistik, da einzelne Spots, aufgrund des statistischen Rauschens, vermutlich noch keinen messbaren Unterschied in der Reichweite zeigen. Man wird aufgrund der geringen Statistik einzelner Spots (bei gegebener Geometrie der Detektoren weit weniger als 10^4 Ereignisse) nicht mit einer qualitativen Analyse der Form des PGT-Spektrums ansetzen können, wie sie bei Hueso-González u. a. (2015) nachzulesen ist. Stattdessen ist die Auswertung von PGT-Daten quantitativ über die Momente der PGT-Verteilungen als realisierbar einzuschätzen.

Wie in dem Schnappschuss der Programmoberfläche in Abbildung 4.7 gezeigt, gibt es auch die Möglichkeit, eine konstante Untergrundrate abzuziehen. Jedoch ist die Zeitstruktur des Untergrunds für ausgedehnte Targets im Allgemeinen nicht konstant, sodass dieser Teil für die Auswertung der Daten noch ausbaufähig ist (Hueso-González u. a., 2015).

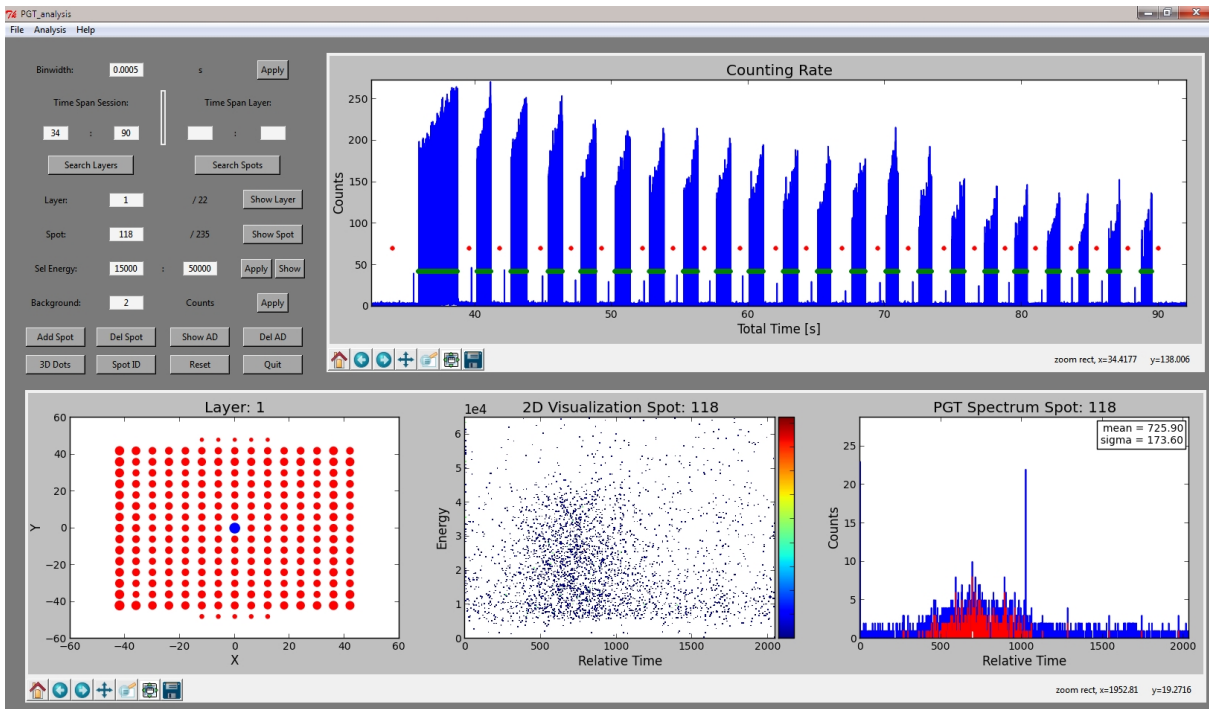


Abbildung 4.7: Darstellung der Programmoberfläche von „PGT_analysis“ mit abgeschlossener Sortierung zwischen PBS und PLD Daten sowie einer vollständig durchgeführter Layer- und Spot-Analyse. Im oberen linken Teil befindet sich die Eingabefläche. Rechts davon ist das Zählrate-Histogramm gezeigt. Die grünen und roten Punkte markieren die zeitliche Lage der Spots bzw. Trennung der Layer. Im unteren Darstellungsteil sind von links nach rechts die Projektion der Layer in der x-y-Ebene, das 2D-Energie-Relativzeit-Histogramm und das PGT-Spektrum der ausgewählten Daten dargestellt. Zu sehen ist hier die Analyse des blau markierten Spots mit Spotnummer 118 des ersten Layers vom „Dose Cube“. Die roten Histogrammbalken im PGT-Spektrum folgen aus dem Abzug eines konstanten Untergrunds.

5 Auswertung der Messdaten

Die Auswertung der vorliegenden Messdaten von der PBS-Bestrahlung eines „Dose Cube“ ist ein Teil, der in dieser Arbeit grundlegend diskutiert werden soll. Hierbei stehen weniger konkrete Ergebnisse im Vordergrund, sondern die Tatsache, ob und wie die Auswertung der PGT-Spektren Ergebnisse liefern kann, die für die klinische Anwendung wichtig sind. Das Hauptproblem bei der Analyse der Spektren ist, dass eine Detektoreinheit bei der klinischen Bestrahlungsdosis eines Feldes pro Spot nur eine sehr geringe Anzahl an Ereignissen detektieren kann. Deshalb wird in den nachfolgenden Ausführungen das Hauptaugenmerk auf das distale Layer des „Dose Cube“ gelegt, weil dieses mit den meisten Protonen bestrahlt wird und somit die höchste Anzahl an Ereignissen besitzt.

5.1 Diskussion der Layer und Spot PGT-Daten

Zunächst lohnt es sich einen Blick auf die PGT-Spektren einzelner Layer zu werfen. Dabei addieren sich die PGT-Spektren der einzelnen Spots eines Layers. Bei niedrigeren Energien ist die Transitzeit der Protonen im Material kürzer, sodass die Emission prompter Gammastrahlung in einem kürzeren Zeitintervall stattfindet. Daraus würde folgen, dass bei ausreichender Statistik die PGT-Spektren der Layer mit sinkender Reichweite im Gewebe immer schmaler werden. Die Breite der Layer hängt jedoch nicht ausschließlich von der Energie des Protonenstrahls ab. Auch die Bunchbreite nimmt bei niedrigen Energien zu und verschmiert das Spektrum. Um die PGT-Spektren verschiedener Layer miteinander vergleichen zu können, muss man zunächst ihre Schwerpunkte übereinanderlegen. Trotz der größer werdenden statistischen Unsicherheiten mit steigender Layerzahl, zeigt Abbildung 5.1, dass keine Variation der Breite der Layer erkennbar ist, obwohl Layer 1 zu einer Energie von 162 MeV und Layer 22 zu einer Energie von 116 MeV korrespondiert. Das Zunehmen der Unsicherheiten ist ein Effekt der abnehmenden Anzahl von Ereignissen, da zur kürzeren Reichweite hin die Dosis reduziert wird. Aus Abbildung 5.2 geht hervor, dass die Spotanzahl und Statistik der dargestellten Layer sich zwar unterscheiden, jedoch die maximale x- und y-Ausdehnung in etwa gleich bleibt. Daraus kann man bei Vernachlässigung des Einflusses der Bunchbreite schlussfolgern, dass die Schwerpunkte der PGT-Spektren der einzelnen Spots sich innerhalb eines Layer stark verschieben. Das könnte erklären, warum die Reduktion der Halbwärtsbreite bei niedriger werdenden Strahlenergie, keinen maßgeblichen Einfluss auf das PGT-Spektrum eines ganzen Layer hat. Damit zeigt sich

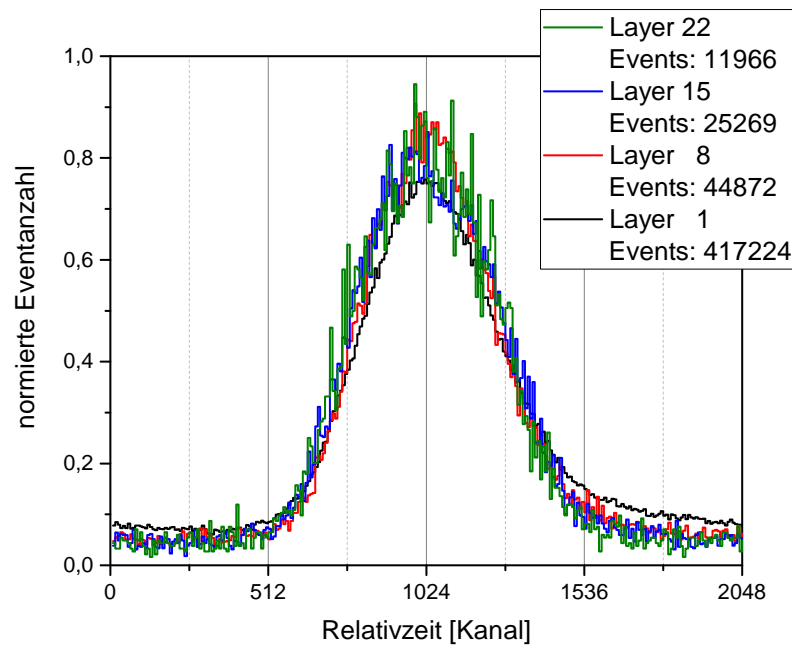


Abbildung 5.1: PGT-Spektren kompletter Layer. Anhand von Daten der Einheit P0007 einer PMMA-Bestrahlung wurden ausgewählte Layer auf die Fläche ihrer PGT-Spektren normiert und im Schwerpunkt übereinander gelegt und unter einem Offset dargestellt. Das Energiefenster liegt bei 15 – 40 k Kanälen (circa 3,5 - 9 MeV).

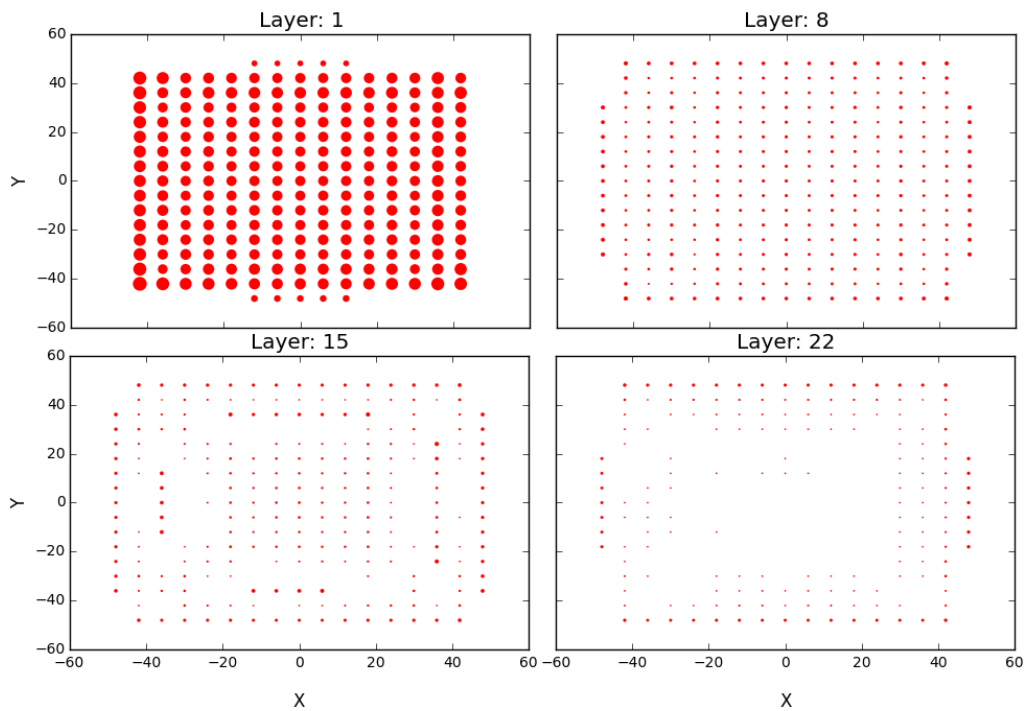


Abbildung 5.2: Darstellung der Lage der einzelnen Spots der in Abbildung 5.1 betrachteten Layer. Die Punktgröße ist proportional zur durch den Protonenstrahl deponierten Ladung. Die Achsen skalieren in Millimetern.

jedoch, dass die Betrachtung vieler Spots bzw. gesamter Layer, trotz ihrer passablen Statistik, ohne Korrekturen und der Einbeziehung der Bunchbreite des Strahls, keine Bestimmungsmöglichkeit bietet, Reichweitenunterschiede des Protonenstrahls im Gewebe festzustellen.

Nachdem es nicht gelungen ist von den PGT-Spektren ganzer Layer auf die Reichweite des Protonenstrahls zurück zuschließen, soll dies nun anhand einzelner Spots versucht werden. Obigen Ausführungen zufolge, gibt es Hinweise darauf, dass Verschiebungen des Schwerpunkts der PGT-Spektren der einzelnen Spots in einem Layer existieren. Allerdings ist nicht bekannt, ob eine Korrelation mit der Lage des Spots im Layer erkennbar ist. In der nachfolgenden Analyse wurde der Schwerpunkt des gesamten PGT-Spektrums sowie die Standardabweichung bestimmt. Soweit nicht anderes angegeben, wird mit einem Energiefenster von 13000 – 30000 Kanälen gearbeitet, was ungefähr einer Energie von bis 3 - 7 MeV entspricht. Dadurch kann der Untergrund stark reduziert werden, sodass man sensibler für die prompte Gammastrahlung im PGT-Spektrum wird. Der statistische Fehler des Schwerpunkts (Mittelwert) ergibt sich aus der Standardabweichung und der Anzahl der gemessenen Events im Energiefenster:

$$\Delta\mu = \frac{\sigma}{\sqrt{N}} \quad (5.1)$$

Beim „Dose Cube“ würde eine Korrelation der Spots mit der Position des Schwerpunktes ihrer PGT-Spektren am besten im distalen Layer deutlich werden, weil dort am meisten Events auf einen Spot kommen. Wie aus Tabelle 3.1 hervorgeht, wurde der „Dose Cube“ in den Target-Konfigurationen „volles PMMA“, „5 mm Luftkavität“ und „2 cm Knochenmaterial“ jeweils mindestens vier mal nacheinander abgestrahlt. Das erste Layer ist teilweise sogar bis zu sechs mal vorhanden. Um die Statistik zu erhöhen werden die PGT-Spektren der unterschiedlichen Abstrahlungen aufsummiert und ausgewertet. Dadurch können statistische Unsicherheiten reduziert werden. In Abbildung 5.3 kann man erkennen, dass sich eine Oszillation des Mittelwerts abzeichnet. Je mehr Pläne aufsummiert werden, desto klarer wird der Verlauf des Schwerpunkts und die Unsicherheiten reduziert sich. Während man bei einem Plan die Oszillation nur erahnen kann, so bildet sie sich bereits ab zwei Plänen deutlich heraus. Nach vier Plänen ändert sich der Verlauf der Oszillation nur noch marginal und kann daher als stabil bezeichnet werden. Abbildung 5.4 bestätigt noch einmal, dass die Oszillation nicht auf statistisches Unsicherheiten zurückzuführen ist, sondern auf eine reale physikalische Veränderung hinweist. Es ist deswegen interessant, die Amplitude der Oszillation zu beleuchten. Zwischen aufeinanderfolgenden Maxima und Minima liegt in etwa ein Unterschied von 30 zu 40 Bins, wobei die reale Zeitdauer eines Bins T_{Bin} sich aus dem Referenzsignal errechnen lässt:

$$T_{Bin} = \frac{1}{\text{Binanzahl pro Periode} \cdot \text{Frequenz}} = \frac{1}{2048 \cdot 106 \text{ MHz}} \approx 4,6 \text{ ps} \quad (5.2)$$

Demnach liegen die Schwankungen in einem Zeitbereich von ungefähr 140 bis 180 ps. Die Ursache der Schwankung stammt aus dem Wegunterschied, den Protonen im Material und die

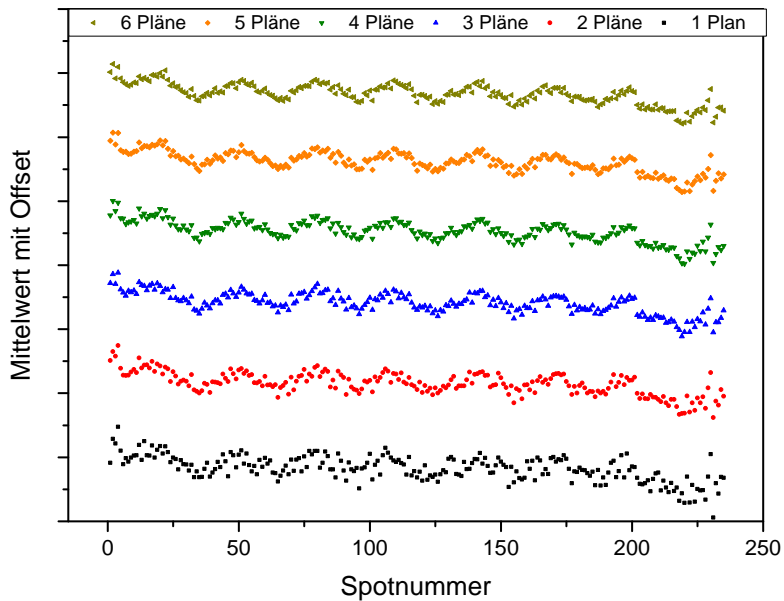


Abbildung 5.3: Verlauf der Schwerpunkte der PGT-Spektren über die Abstrahlreihenfolge für das distale Layer des „Dose Cube“ bei einem vollen PMMA Target und der Messung mit Detektoreinheit P0006. Der Energiebereich liegt bei 13 – 30 k Kanälen.

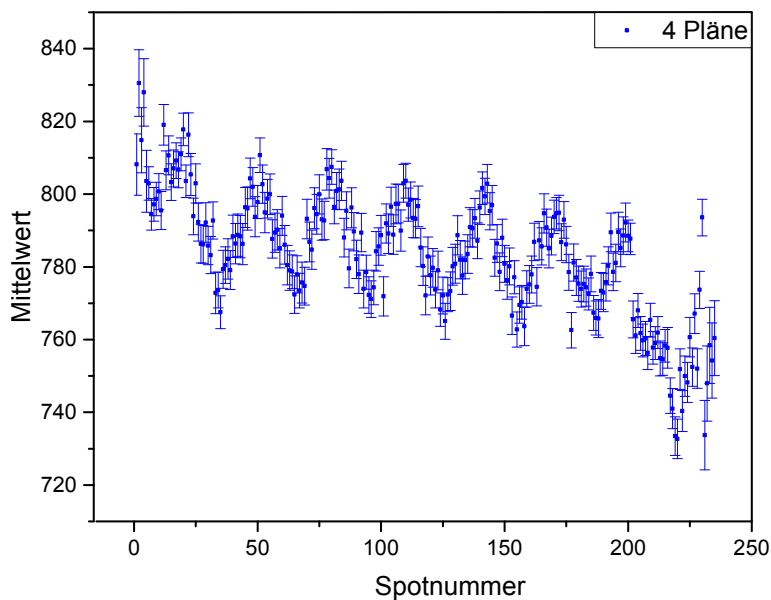


Abbildung 5.4: Schwerpunktverlauf der PGT-Spektren über die Abstrahlreihenfolge für das distale Layer des „Dose Cube“ bei einem vollen PMMA Target. Es ist die Summe von vier Plänen dargestellt, die mit der Detektoreinheit P0006 gemessen wurden. Der Energiebereich liegt bei 13 – 30 k Kanälen.

Photonen zum Detektor haben. Ein Detektor reicht noch nicht aus, um den Verlauf des Protonenstrahls im distalen Layer zurückverfolgen. Allerdings ist die Abstrahlreihenfolge der Spots und die Zusammensetzung des Targets bekannt, sodass man anhand der vorliegenden Daten eine Verifikation des abgestrahlten Plans möglich scheint. Darüber soll die Amplitude der Oszillation Aufschluss geben.

Wie in Abschnitt 4.1 beschrieben, werden die Spots eines Layers des „Dose Cube“ nach steigenden y -Werten und oszillierenden x -Werten abgestrahlt, sodass die Bestrahlungszeit für das Layer optimiert ist. Die Detektoreinheiten befinden sich konstant in der Ebene $y = 0$. Betrachtet wird im Folgenden nur die Detektoreinheit P0006, welche senkrecht zur z -Achse in der Mitte des „Dose Cube“ ausgerichtet ist (siehe Abschnitt 3.2). Zur Vereinfachung wird angenommen, dass der Lichtweg nach der Emission der Gammastrahlung in Ebenen zu konstantem z -Wert liegt. Dadurch ergibt sich für prompte Gammastrahlung, die in einer Ebene konstanten y -Wertes direkt an den Orten der Spots des distalen Layers erzeugt wird, ein Wegunterschied von maximal $\Delta s = 84$ mm (siehe Abbildung 4.1). Weiterhin kann angenommen werden, dass die Gammastrahlung sich in etwa mit Lichtgeschwindigkeit $c \approx 3 \cdot 10^8 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ durch das Gewebe zum Detektor ausbreitet. Die Zeitdifferenz Δt ergibt sich mit einer Gleichung der Mechanik:

$$\Delta t = \frac{\Delta s}{v} = \frac{\Delta s}{c} = 280 \text{ ps} \quad (5.3)$$

Der Weglängenunterschied der Protonen vom Ablenkmagnet bis zum Target hat in dieser Vereinfachung aufgrund der Symmetrie keinen Einfluss auf den Relativzeitunterschied der beiden außenliegenden Spots in einer Ebene mit konstantem y -Wert. Prinzipiell gibt es jedoch schon eine Abhängigkeit vom Weg der Protonen, die durch den Ablenkwinkel der Protonen bestimmt werden kann.

Theoretisch sollte man also in der Ankunftszeit zweier entfernter Spots in einer Ebene mit konstantem y -Wert, was dem Fall des Aufeinanderfolgens von Maximum und Minimum im Verlauf des Schwerpunkts entspricht, eine Differenz um die 280 ps erhalten. Verglichen mit der Messung ist dieser Wert etwas größer, liegt aber zumindest in der gleichen Größenordnung. Damit kann man sagen, dass die in Abbildung 5.4 dargestellte Oszillation auf die Variation des Lichtweges durch die Abstrahlreihenfolge zurückzuführen ist. Ursachen für die Abweichung des gemessenen Wertes liegen zum einen in den vereinfachten Annahmen der Modellrechnung. Zum anderen könnte es sein, dass durch die Zeitauflösung der Detektoreinheit, die in dieser Größenordnung liegt, die Bestimmung des Schwerpunktes aus der gesamten Verteilung der einzelnen PGT-Spektren kleineren Schwankungen ausgesetzt ist, als die Position des Maximums der Verteilung.

Auf dem Weg zur klinische Anwendung scheint vorerst nicht der absolute Zeitwert relevant, sondern zunächst einmal die Tatsache, dass man bei Bekanntheit der Spotabfolge und der Zusammensetzung des Targets, die geometrische Variation durch das Abstrahlmuster wiedererkennen kann. Umgekehrt würde das bedeuten, dass es potentiell möglich scheint, Unterschiede

im Verlauf einer Bestrahlung zum theoretischen Bestrahlungsplan festzustellen. Der Mittelwert der PGT-Spektren hängt jedoch von der Phasenrelation zwischen Zyklotronfrequenz und Protonen Bündel ab. Diese variiert auf großen Zeitskalen (ein Tag) mitunter bei kleinsten Änderung der Magnetstroms des Zyklotrons (Hueso-González u. a., 2015). Umso wichtiger ist es, dass ein solcher Verlauf auch in der davon unabhängigen Breite der Verteilung, welche durch die Standardabweichung charakterisiert werden kann, erkennbar ist (Abbildung 5.7 im nächsten Kapitel). Des Weiteren ist eine Zunahme der Standardabweichung mit zunehmender Abstrahlung eines Layers wahrzunehmen. In Anbetracht dessen, würde es sich deshalb für weitere Auswertungen lohnen, die lastabhängige Energiekalibrierung der Kanäle durchzuführen, um das Energiefenster für die Analyse zu optimieren.

5.2 Auswirkung der Detektorgeometrie

Die bisherige Auswertung der PGT-Spektren von Spots beschränkte sich auf die Detektoreinheit P0006. Von Interesse könnten jedoch Unterschiede zwischen zwei Einheiten sein, welche die prompte Gammastrahlung unter verschiedenen Winkeln detektieren.

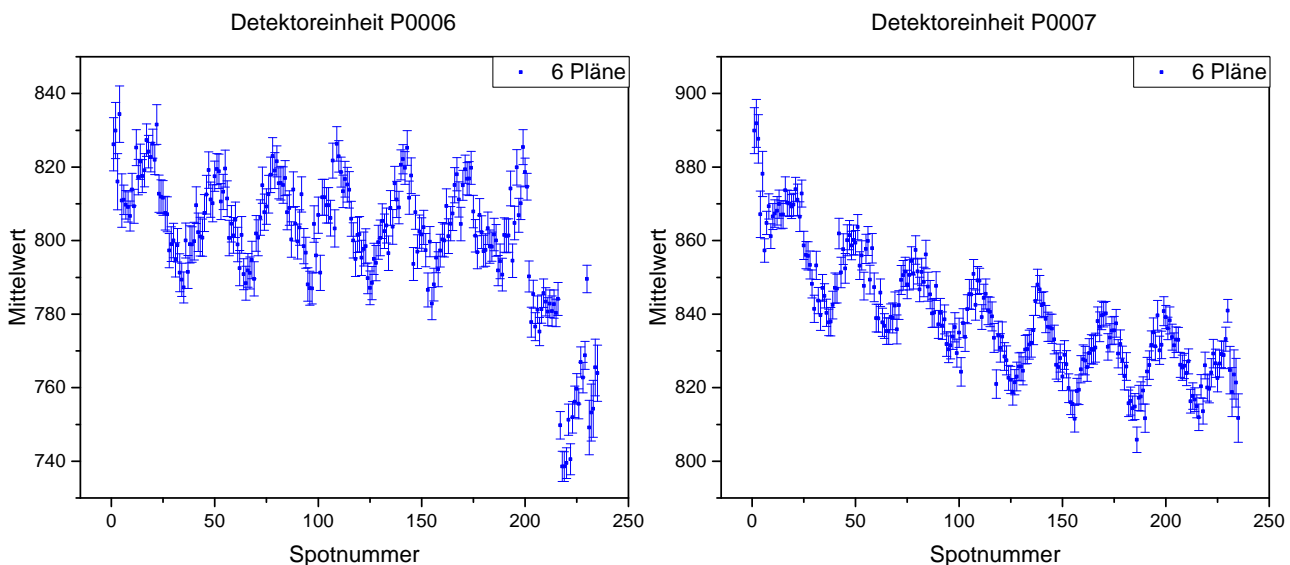


Abbildung 5.5: Verlauf des Schwerpunkts über die Abstrahlreihenfolge. In beiden Graphen ist für das distale Layer des „Dose Cube“ bei einem vollen PMMA Target der Verlauf des Schwerpunkts der PGT-Spektren für die Summe von sechs Plänen dargestellt. Das Energiefenster liegt bei 15 – 40 k Kanälen (circa 3,5 - 9 MeV)

Betrachtet man in Abbildung 5.5 den Verlauf des Mittelwerts im Fortschreiten der Spotabstrahlung, so stellt man fest, dass bei der Detektoreinheit P0007 die steigenden und fallenden Flanken vom Abstrahlmuster des Layers auch in den höheren Spotnummern klar erkennbar bleiben. Außerdem folgen die Minima und Maxima mit zunehmender Abstrahlung im Layer einem fallenden Verlauf. Bei Betrachtung der Geometrie, sollte man erwarten, dass die Maxima

im Verlauf der Mittelwerte einer nach oben geöffneten Parabel folgen, da sich die Detektoren in der Ebene $y = 0$ befanden. Der gemessene Verlauf könnte z.B. dann entstehen, wenn sich aufgrund zunehmender Last am Detektor, die Kalibrierung der Energie ändert und das gewählte Energiefenster in der Auswertung nicht angepasst wird. Eine Ursache für die Unterschiede zwischen den Einheiten könnte sein, dass der Detektor P0006 später im Layer mehr prompten Gammastrahlung gemessen hat, als erwartet. Die Abbildung 5.6 liefert Hinweise für diese These, da dort die Eventanzahl für Einheit P0006 in etwa ab der Spotnummer 200 wesentlich höher ist als für Einheit P0007. Die Abbildung zeigt zudem die Abweichung zum Verlauf der geplanten Dosis der einzelnen Spots. In beiden Fällen nimmt die Produktionsrate etwas zu.

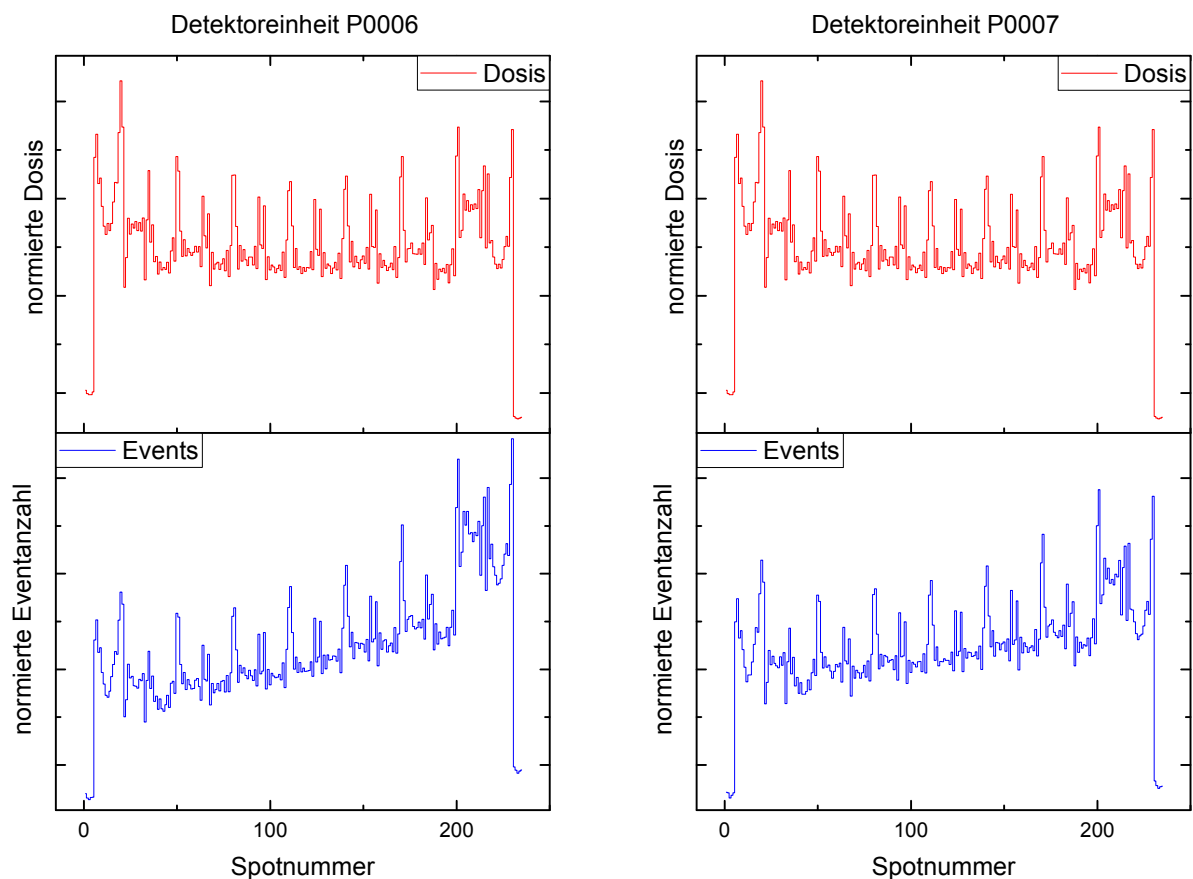


Abbildung 5.6: Eventanzahl pro Spot. In beiden Graphen ist für das distale Layer des „Dose Cube“ bei einem vollen PMMA Target der Verlauf der normierten Eventanzahl der einzelnen Spots dargestellt. Zum Vergleich darüber jeweils die theoretisch erwartete Anzahl an Ereignissen anhand der normierten Dosis aus der PLD-Datei. Das Energiefenster liegt bei 15 – 40 k Kanälen (circa 3,5 - 9 MeV)

Weitere Experimente müssen Aufschluss darüber geben, warum sich die Produktionsrate erhöht und warum es hierbei scheinbar eine Winkelabhängigkeit gibt. Es könnte sich dabei auch als sinnvoll erweisen, die Genauigkeit der Ladungsdeposition beim PBS mit den theoretischen Daten zu überprüfen. Vergleichbare Messungen dazu liegen bei Marchand u. a. (2000) vor.

Es lohnt sich, auch einen Blick auf den Verlauf der Standardabweichung zu werfen. In Abbildung 5.7 wird wieder der oszillierende Verlauf deutlich. Stromab- und Stromaufwärtseffekte können anhand der Standardabweichung der gesamten Verteilung nicht untersucht werden, da die beiden Detektoreinheiten sich nicht im gleichen Abstand zum Target befanden und somit unterschiedliche Anzahlen von Ereignissen gemessen haben. Allerdings ist die Tatsache bemerkenswert, dass der Trend im Verlauf der Standardabweichungen unter den Detektoreinheiten ähnlich ist, im Gegensatz zum Verlauf der Mittelwerte. Davon kann man ableiten, dass die Geometrie wohl doch keinen entscheidenden Einfluss auf die Verläufe der Mittelwerte genommen hat und es notwendig ist, nach anderen Ursachen zu suchen.

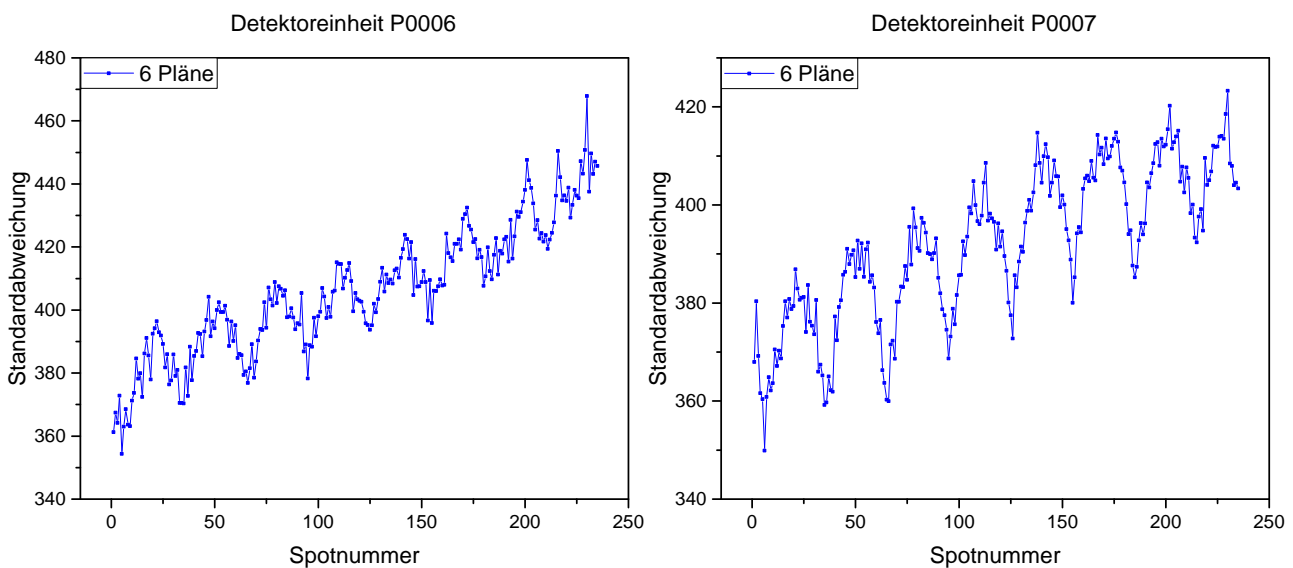


Abbildung 5.7: Verlauf der Standardabweichung über die Abstrahlreihenfolge. In beiden Graphen ist für das distale Layer des „Dose Cube“ bei einem vollen PMMA Target der Verlauf der Standardabweichung der PGT-Spektren für die Summe von sechs Plänen dargestellt. Die Verbindungslinien zwischen den Punkten dienen der Hervorhebung des Verlaufs. Das Energiefenster liegt bei 15 – 40 k Kanälen (circa 3,5 - 9 MeV)

5.3 Ausblick auf weitere Auswertungsmethoden

Mit den hier eingeführten Auswertungsmethoden konnten schon erste Ergebnisse formuliert werden, die das Potential von PGT bestätigen konnten. Nichtsdestotrotz bedarf es noch besserer Auswertungsmechanismen, um Reichweitenunterschiede deutlich zu machen. Eines der großen Probleme ist der zeitlich nicht konstante Untergrund im PGT-Spektrum. In der bisherigen Auswertung wurden die Momente immer über die gesamte Verteilung bestimmt. Daran erkennt man natürlich auch eine Verschiebungen, jedoch benötigt man, auch im Hinblick auf Transformationen zurück in den Ortsraum, die exakte Position von Peaks im PGT-Spektrum.

Deshalb reicht es auch nicht aus, nur den Untergrund abzuscheiden, sondern es wird zudem notwendig sein, exakte Anpassungsfunktionen für die Verteilung zu finden.

Weiterhin konnte die Zusammenfassung von Spots mit bisherigen Auswertungsmethoden immer nur innerhalb eines Layers erfolgen, da die Relativzeitmessung von der Protonengeschwindigkeit abhängt, welche durch die Energie der Protonen gegeben ist. Eine Möglichkeit, auch Spots zwischen verschiedenen Layern zu vergleichen, hat man nur dann, wenn die ansteigenden Flanken, die bis zu einem bestimmten Punkt bei allen Layern ungefähr ähnlich verlaufen sollte, übereinander liegen. Außerdem ermöglicht das Übereinanderlegen der ansteigenden Flanken bei PGT-Spektren einzelner Spots, dass man trotz möglicher Phasenverschiebungen zwischen Protonenbündel und Zyklotronfrequenz, die Differenz zweier verschiedener Abstrahlungen bilden kann, um Unterscheide aufzuzeigen (Petzoldt u. a., eingereicht 2015). Vorteil der Differenzbildung ist, dass man für jede Art von Dichteveränderungen sensibel ist. Grundlage dafür bildet die quantitative Formveränderung der PGT-Spektren in Abhängigkeit des Dichteprofiles des bestrahlten Körpers, wie es in Hueso-González u. a. (2015) nachgewiesen wurde. Die Erhöhung der Produktionsrate von prompter Gammastrahlung kann auch an den vorliegenden Daten belegt werden. In Abbildung 5.8 sind die Abweichungen der Ereignisanzahl pro Spot von einer Luft-Kavität und einem Knocheneinschub mit der PMMA-Referenzmessung dargestellt. Um die Gesamtheit der prompten Gammastrahlung zu erfassen, wurde keine Einschränkung der Ereignisse durch ein Energiefenster gewählt. In dieser Abbildung erkennt man, dass eine erhöhte Produktionsrate immer genau dann auftritt, wenn der Strahl einen Spot trifft, der innerhalb des 5 cm breiten, runden Knocheneinschubs liegt. Im direkten Vergleich mit der Luft-Kavität, in welcher die Erzeugungsrate von prompter Gammastrahlung fast null ist, sticht die Abweichung deutlich hervor. Daraus folgt, dass für die Feststellung von Reichweitenunterschieden einzelner Spots zu einer Referenzmessung nicht nur das PGT-Spektrum betrachtet werden darf, sondern in jedem Fall auch die Ereignisanzahl.

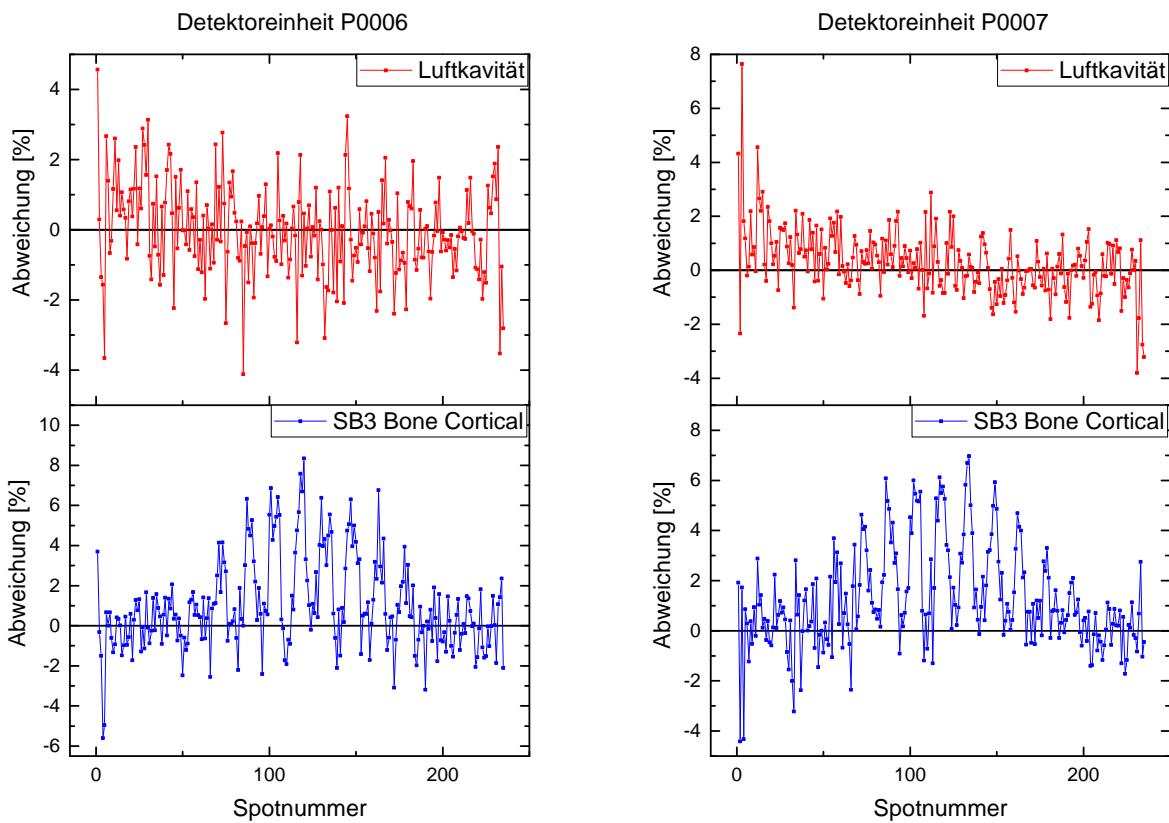


Abbildung 5.8: Abweichung der Ereignisanzahl über die Abstrahlreihenfolge ausgewählter Messungen für das distale Layer des „Dose Cube“ zur Referenzmessung eines vollen PMMA-Blocks für die Summe von vier Plänen. Die Verbindungslinien zwischen den Punkten dienen der Hervorhebung des Verlaufs.

6 Zusammenfassung

In Rahmen dieser Bachelorarbeit konnte die Software „PGT_analysis“ entwickelt werden, welche PGT-Messdaten aus PBS-Bestrahlungen entsprechend der Abstrahlreihenfolge zuordnen und darstellen kann. Den wichtigste Teil bildet hierbei die Layer-Spot-Erkennung, welche die Messpunkte filtert und in eine vorgegebene Layer-Spot-Struktur sortiert. Weiterführende Auswertungsmethoden des Programms beschäftigen sich mit der Analyse von PGT-Spektren und der Zusammenfassung mehrerer PGT-Spektren zur Minimierung von statistischem Unsicherheiten. Für eine tiefer greifende Analyse der Layer-Spot-Daten sollten in Zukunft noch komplexere numerische Methoden zum Einsatz kommen. Insbesondere wird deutlich, dass der zeitlich nicht konstante Untergrund in den PGT-Spektren eliminiert werden sollte.

Die Diskussion bisheriger Ergebnisse hat gezeigt, dass mit 10^4 Events an prompter Gammastrahlung für starke PBS-Spots, geometrische Veränderung des Strahlenverlaufs der Protonen zum Detektor innerhalb eines Layers mit Ausdehnung von etwa 8×8 cm wahrnehmbar sind. Diese äußern sich in den PGT-Spektren durch eine Verschiebung des Schwerpunkts und einer Veränderung der Breite der Verteilung. Deshalb ist eine Zusammenfassung der PGT-Spektren von Spots innerhalb eines Layers nur unter Berücksichtigung der Lage dieser möglich. Bei gegebenem Aufbau kann diese Statistik für vier Detektoren erhalten werden. Bei der Zusammenfassung der Detektordaten für das PGT-Spektrum muss in jedem Fall wieder die Geometrie berücksichtigt werden. Weiterhin wurde der Einfluss des Dichteprofiles vom Gewebes auf die Produktionsrate von prompter Gammastrahlung gezeigt, welcher bei der Auswertung von PGT-Spektren unbedingt beachtet werden muss.

Anhand dieser Ergebnisse wird deutlich, dass die PGT-Methode im PBS-Modus prinzipiell anwendbar ist und man sie auch zur Reichweitenkontrolle in Echtzeit hinzuziehen kann. Eine präzise ortsaufgelöste Dosisdeposition kann jedoch vorerst nicht erwartet werden, weshalb die Anwendung sich zunächst auf den Abgleich mit Referenzmessungen beschränken wird. Mithilfe verlässlicher Simulationen könnte in Zukunft aber auch die Rücktransformation der Zeitspektren in Ortsprofile erreicht werden.

Das Messsystem und die Messelektronik scheinen soweit ausgereift zu sein, sodass die klinische Anwendung hauptsächlich von Simulationen und der Aufbereitung der Daten abhängt. Die optimale Positionierung der Detektorsysteme sollte jedoch trotzdem weiterhin experimentell untersucht werden, da in der Auswertung noch ungeklärte Phänomene aufgetreten sind.

A Literaturverzeichnis

- [Brun und Rademakers 1997] BRUN, R ; RADEMAKERS, F: ROOT — An object oriented data analysis framework. In: *Nucl Instr Meth Phys Res A* 389 (1997), S. 81–86. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016890029700048X>
- [CERN] CERN: *ROOT Data Analysis Framework*. – URL <https://root.cern.ch/>
- [Golnik u. a. 2014] GOLNIK, C ; HUESO-GONZÁLEZ, F u. a.: Range assessment in particle therapy based on prompt γ -ray timing measurements. In: *Phys Med Biol* 59 (2014), S. 5399–5422. – URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/59/i=18/a=5399>
- [Helmbrecht u. a. 2015] HELMBRECHT, S ; KUESS, P u. a.: Systematic analysis on the achievable accuracy of PT-PET through automated evaluation techniques. In: *Zeitschrift für Medizinische Physik* 25 (2015), Nr. 2, S. 146. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939388914000993>. – ISSN 0939-3889
- [Hueso-González u. a. 2015] HUESO-GONZÁLEZ, F ; ENGHARDT, W u. a.: First test of the prompt gamma ray timing method with heterogeneous targets at a clinical proton therapy facility. In: *Phys Med Biol* 60 (2015), S. 6247–6272. – URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/60/i=16/a=6247>
- [Khan 2010] KHAN, F M.: *The physics of radiation therapy*. 4. Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010. – 521–522 S
- [Kormoll u. a. 2011] KORMOLL, T ; FIEDLER, F u. a.: A Compton imager for in-vivo dosimetry of proton beams - A design study. In: *Nucl Instr Meth Phys Res A* 626-627 (2011), S. 114–119. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900210022709>
- [Kraan 2015] KRAAN, A C.: Range verification methods in particle therapy: underlying physics and Monte Carlo modeling. In: *Front Oncol* 5 (2015), S. 150. – URL <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2015.00150>
- [Marchand u. a. 2000] MARCHAND, B ; PRIEELS, D ; BAUVIR, B: IBA proton pencil beam scanning: an innovative solution for cancer treatment. In: *Proceedings of EPAC 2000*, URL <https://accelconf.web.cern.ch/accelconf/e00/PAPERS/WEP4B20.pdf>, 2000. – Vienna, Austria

- [MedBunker] MEDBUNKER: *Terapia adronica: bombardiamo il cancro con le particelle pesanti!*. – URL <http://medbunker.blogspot.de/2013/12/terapia-adronica-bombardiamo-il-cancro.html>
- [NIST] NIST: *pstar stopping-power and range table for protons*. – URL <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/PSTAR.html>. – National Institute of Standards and Technology, U.S. Department of Commerce
- [Paganetti 2012a] PAGANETTI, H (Hrsg.): *Proton therapy physics*. CRC Press, Taylor and Francis Group, 2012
- [Paganetti 2012b] PAGANETTI, H: Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. In: *Phys Med Biol* 57 (2012), Nr. 11, S. R99. – URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/57/i=11/a=R99>
- [Paganetti und Bortfeld 2005] PAGANETTI, H ; BORTFELD, T: *Medical Radiology Series*. Bd. New Technologies in Radiation Oncology: *Proton Beam Radiotherapy-The State of the Art*. Heidelberg : Springer Verlag, 2005. – URL <http://www.aapm.org/meetings/05AM/pdf/18-4016-65735-22.pdf>
- [Pausch 2015] PAUSCH, G: *Prompt-Gamma Based Range Verification in Particle Therapy*. CMI Symposium in Groningen, The Netherlands. November 2015
- [Pausch u. a. angenommen 2015] PAUSCH, G ; PETZOLDT, J u. a.: *Scintillator-Based High-Throughput Fast Timing Spectroscopy for Real-Time Range Verification in Particle Therapy*. angenommen 2015. – angenommen von Trans Nucl Sci 2015
- [Petzoldt u. a. eingereicht 2015] PETZOLDT, J ; ROEMER, K E. u. a.: *Characterization of the microbunch time structure of proton pencil beams at a clinical treatment facility*. eingereicht 2015
- [Roemer u. a. 2015] ROEMER, K ; PAUSCH, G u. a.: Characterization of Scintillator Crystals for Usage as Prompt Gamma Monitors in Particle Therapy. In: *JINST* 10 (2015), Nr. 10, S. P10033. – URL <http://stacks.iop.org/1748-0221/10/i=10/a=P10033>
- [Schumann u. a. 2015] SCHUMANN, A ; PETZOLDT, J u. a.: Simulation and experimental verification of prompt gamma-ray emissions during proton irradiation. In: *Phys Med Biol* 60 (2015), Nr. 10, S. 4197. – URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/60/i=10/a=4197>
- [Smeets 2012] SMEETS, J: *Prompt gamma imaging with a slit camera for real time range control in particle therapy*, Université Libre de Bruxelles, Dissertation, 2012
- [Stein] STEIN, J: *Target U100*. – URL <http://target-sg.com/de/u100.html>

- [Oxford University] OXFORD UNIVERSITY: *Journal of the ICRU*. – URL <http://jicru.oxfordjournals.org/content/7/2/11/F4.large.jpg>
- [Rhön-Klinikum AG] RHÖN-KLINIKUM AG: *Technik*. – URL http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_ptz/15342.html
- [Verburg u. a. 2013] VERBURG, J M. ; RILEY, K ; BORTFELD, T ; SECO, J: Energy- and time-resolved detection of prompt gamma-rays for proton range verification. In: *Phys Med Biol* 58 (2013), S. L37–L49. – URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/58/i=20/a=L37>

Alle Hyperlinks wurden am 15.12.2015 auf ihre Funktionsfähigkeit und Quellverweise geprüft.

B Anhang

CD-Rom mit aktueller Version des Programms „PGT_analysis“

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich diese Arbeit im Rahmen der Betreuung am Institut für Kern- und Teilchenphysik ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst und alle Quellen als solche gekennzeichnet habe.

Jonathan Berthold

Dresden, Dezember 2015