

Physikalische Qualitätssicherung einer Strahlführung für *in vitro* Experimente mit Protonenstrahlen

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

vorgelegt von

Lena Schreiner geboren am 11.08.1994 in Oelsnitz/Vogtland

Institut für Kern- und Teilchen Physik Fachrichtung Physik Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften Technische Universität Dresden 2016

Eingereicht am 27. Juni 2016

1. Gutachter: Prof. Dr. Arno Straessner

2. Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Enghardt

Kurzfassung

Hintergrund und Ziel: Zur Erweiterung des experimentellen Repertoires der Protonenanlage am Oncoray wurde ein Setup zur Strahlaufweitung entworfen und aufgebaut, das eine Bestrahlung mit klinisch relevanter Dosisverteilung erlaubt. Ziel dieser Arbeit ist die physikalische Qualitätssicherung zur Vorbereitung des Setups für strahlenbiologische Experimente.

Materialien und Methoden: Das Lynx ermöglichte schnelle Aufnahmen der lateralen Dosisiverteilung. Die präzise Aufnahme der Dosisverteilung sowohl lateral als auch in der Tiefe zur Strahlfeldcharakterisierung erfolgten mittels einer Flachkammer im Wasserphantom. Darauf aufbauend wurden relative und absolute Tiefen in einem Phantom zur Zellbestrahlung mittels einer Zylinderkammer aufgenommen. Es erfolgte die Absolutdosimetrie im Zellphantom in Abhängigkeit der Monitor Kammer am Strahlaustritt.

Ergebnisse: Es wurden Näherungsfunktionen erstellt, die die Abhängigkeit des lateralen Dosisanstiegs von der lateralen Position des zweiten Streuers erfassen.

Die laterale Dosisverteilung war im gewünschten Bereich von $10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$ homogen $(\Delta D < 10^{-3} \text{ mm}^{-1})$. Die Reproduzierbarkeit in Form und Tiefe der Tiefendosisverteilung entlang der zentralen Strahlachse wurde bestätigt. Es wurde eine lineare Abnahme der Reichweite und eine Zunahme des SOBP Anstieges mit zunehmenden Radius ausgehend von der zentralen Strahlachse festgestellt.

Es wurde eine Messpunktverschiebung der Zylinderkammer von -1,4 mm ermittelt. Es existierte noch keine verlässliche Methodik zur Bestimmung der absoluten Tiefenposition innerhalb des Wasserphantoms bei horizontaler Nutzung. Die absolute Dosis im Zellphantom in Abhängigkeit der Monitor Einheiten unterlag Schwankungen durch Temperatur- und Druckänderungen sowie geringen Verzögerungen der Strahlabschaltung und Stromschwankungen. Ein 96 Well Plate erfuhr durch Positionierung im SOBP eine homogene Bestrahlung. Die Feldausdehnung erfasste jedoch nicht dessen volle Breite.

Ausblick Mit der Implementierung der Näherungsfunktionen in eine Auswertungssoftware parallel zur Lynxmessung kann künftig die systematische Positionierung des zweiten Streuers im lateralen Feld während des Aufbaus erfolgen.

Die Stärken des produzierten Feldes sind die laterale Homogenität sowie die Reproduzierbarkeit der Tiefendosisverteilung. Um einen uniformen Verlauf der Tiefendosiskurven entlang der lateralen Ausdehnung zu erreichen, kann auf Basis der gesammelten Daten ein an das Setup angepasster, radialsymmetrischer Reichweitenkompensator entwickelt werden. Die Bestimmung der absoluten Tiefenposition im Wasserphantom bei horizontaler Nutzung erfordert die Vermessung der WET der Tankwand in weiteren Experimenten.

Das Zellphantom ist nach den erfolgten Dosimetriemessungen bereit für den Einsatz in strahlenbiologischen Experimenten. Erste *in vitro* Bestrahlungen fanden bereits statt. Als potentielle Alternative offenbarte sich das 96 Well Plate. Dabei sollten jedoch die Reihen 1, 2 und 12 ausgelassen werden.

Abstract

Background and Purpose: A radiation field shaping device was designed and built at the proton therapy facility at Oncoray to expand the experimental repertoire, producing a clinically relevant dose distribution for irradiation. This thesis intends to provide a routine for physical Quality Assurance to prepare this setup for radiobiological experiments.

Material and Methods: A Lynx device offered fast recordings of lateral dose distribution. Lateral and depth-dose distribution were measured precisely with a plane parallel ion chamber inside a waterphantom. Based on this data relative and absolute depth-dose distribution were recorded with a cylindrical ionization chamber inside a cellphantom, constructed for cell irradiation. It was measured absolute dose inside the cellphantom depending on the monitor chamber's signal at the beam exit.

Results: There were generated fit functions, that comprise lateral dose distribution slope's dependence on the lateral position of the second scatterer.

The lateral dose distribution reached a homogeneous area ($\Delta D < 10^{-3} \text{ mm}^{-1}$) within a desired width of $10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$. The form and range of the depth-dose distribution along the central beam axis were repeatable. However, there were a linear decrease of range and an increase of the SOBP's slope with rising distance from the central beam axis. It was determined the displacement of the cylindrical ionization chamber's reference point of -1,4 mm to obtain absolute depth inside the cellphantom. It has not existed a reliable strategy to determine absolute dose was influenced by changes of temperature and air pressure and further by small delays of beam stopping and changes in current.

A 96 well plate placed in the SOBP was homogeneously provided with dose. Though, the beam field's size was too small to irradiate the entire width.

Conclusions: Implementing the fit functions of the second scatterer's position within an analysis software connected to Lynx measurements offers methodical positioning of the second scatterer while installing the setup. The produced field's strengths are the homogeneous lateral dose distribution and the repeatable depth-dose distribution. To achieve a uniform depth-dose distribution along different lateral axis, a radially symmetric range compensator can be constructed based on the evaluated data. Determining absolute depth position inside the waterphatom in horizontal application requires the measurement of the wall's WET in further experiments.

After performing dosimetry the cellphantom is prepared for application in radiobiological experiments. First *in vitro* irradiation experiments were already done. Alternatively, a 96 well plate appears to be an opportunity for this purpose. Though, the rows 1, 2 and 12 should be skipped.

Inhaltsverzeichnis

1	Einl	eitung		1					
	1.1	Motiv	ation und Ziel	1					
	1.2	Grund	llagen	2					
		1.2.1	Grundbegriffe der Dosimetrie	2					
		1.2.2	Wechselwirkung von Protonen mit Materie	3					
	1.3	Setup	und Bauteile	9					
		1.3.1	Die Streuer	9					
		1.3.2	Der Ridge Filter	10					
		1.3.3	Die Kollimatoren	10					
		1.3.4	Setup und Aufbauprozedur	12					
2	Mat	erialen	und Methoden	14					
	2.1	Messa	pparaturen	14					
		2.1.1	Lynx	14					
		2.1.2	Wasserphantom	14					
		2.1.3	Ionisationskammern	15					
	2.2	Syster	natische Positionsänderung des zweiten Streuers	16					
	2.3	Chara	kterisierung des Strahlungsfeldes im Wasserphantom	16					
		2.3.1	Aufnahme von Tiefendosiskurven	16					
	2.4	Anwer	ndung des Setups zur Zellbestrahlung	17					
		2.4.1	Zellphantom	17					
		2.4.2	Dosimetrie im Zellphantom	17					
		2.4.3	Radiographische Untersuchung eines 96 Well Plates	19					
3	Res	ultate	und Auswertung	20					
	3.1	3.1 Fehleranalyse der Positionierung des zweiten Streuers							
		3.1.1	Variation der vertikalen Position	20					
		3.1.2	Variation der horizontalen Position	21					
	3.2	Dosim	etrische Charakterisierung des Strahlungsfeldes	24					
		3.2.1	Laterale Dosisverteilung	24					
		3.2.2	Eigenschaften der Tiefendosisverteilung	25					

	3.3	Absolute Tiefen-Dosis Bestimmung im Zellphantom	32
		3.3.1 Absolute Tiefe im Zellphantom	32
		3.3.2 Absolute Dosis im Zellphantom	34
	3.4	Radiographische Auswertung des 96 Well Plates	36
4	Zus	ammenfassung und Ausblick	39
Α	Abs	chätzung der Messungenauigkeiten	42
	A.1	Abschätzung der Ungenauigkeit der absoluten Positionierung im Wasserphantom	42
		A.1.1 Unsicherheit der Bestimmung relativer Abstände im Wasserphantom für	
		Aufnahmen verschiedener Messtage	43
	A.2	Fehlerabschätzung WEPL Bestimmung PMMA	43
	A.3	Abschätzung der Positionsungenauigkeit im Zellphantom	44
		A.3.1 Absolute Tiefe der Flachkammer im Zellphantom	44
		A.3.2 Relative Abstände der Tiefendosiskurven von Flachkammer und Zylin-	
		derkammer im Zellphantom	45
		A.3.3 Vergleich von absoluten Tiefendosiskurven im Wasserphantom und Zell-	
		phantom	45
	A.4	Fehlerabschätzung der applizierten Dosis im Zellphantom	46
В	Para	ameter des aufgebauten Setups	48
	B.1	Aufbauparameter der Streuvorrichtung	48
	B.2	Strahlquerschnitt	50
С	Ken	nwerte der Tiefendosiskurven	51
D	Lite	raturverzeichnis	53
Ał	obildu	ungsverzeichnis	55
Ta	belle	nverzeichnis	56

1 Einleitung

1.1 Motivation und Ziel

In Deutschland erkrankten im Jahr 2012 nach Schätzungen des Robert Koch Instituts 252.060 Männer und 225.890 Frauen an Krebs. Die Zahl wächst an, wobei die Prognose für 2016 bei 266.800 Neuerkrankungen bei den Männern und 231.900 bei den Frauen liegt [1]. Mit 230 771 Todesfällen im Jahr 2014 stellte Krebs die zweit häufigste Todesursache dar [2].

Neben der Chemotherapie und operativer Entfernung stützt sich die Behandlungsmethodik auch auf die Strahlentherapie. Der Einsatz hochenergetischer Teilchenstrahlung führt zur Wechselwirkung der Teilchen mit dem bestrahlten Gewebe. In Folge dessen entstehen Schäden an der DNA der betroffen Zelle, die in Abhängigkeit der applizierten Dosis durch zelleigene Reparationsmechanismen nicht mehr behoben werden können. Dies führt zum Verlust ihrer Funktionalität und Lebensfähigkeit [3]. Diese Wirkungsweise unterscheidet jedoch nicht zwischen gutartigen und bösartigen Zellen. Der Vorteil von Bestrahlung mit schweren, geladenen Teilchen, wie der Protonenstrahlung, gegenüber der Photonenstrahlung liegt in der endlichen Reichweite der Protonen und der Ausbildung eines Dosismaximums weniger Millimeter Breite kurz vor dem Stillstand, dem sogenannten Bragg Peak. Dadurch ist es möglich, umliegendes Normalgewebe durch geringere Strahleneinwirkung zu schonen. Eine höhere relative biologische Wirksamkeit (RBW) bezüglich der Schädigung des Tumorgewebes wird insbesondere bei Ionen beobachtet [3].

Um das gesamte Tumorvolumen zu erfassen, wird das Dosismaximum dreidimensional aufgeweitet. Häufig verwendete Methoden zur Formierung des Protonenstrahls sind das Pencil Beam Scanning oder der Einsatz eines Doppelstreusystems mit Reichweitenmodulation [4]. Die Protonentherapie ist auf Grund der benötigten Protonenbeschleuniger und der Gantry-Technik wesentlich teurer als ein Bestrahlungsgerät für die Röntgentherapie. Die Vorteile der Protonenbestrahlung hinsichtlich der präzise formbaren Dosisverteilung bergen jedoch großes Potential für eine Behandlung mit geringeren Nebenwirkungen. Die volle Ausschöpfung dieses Potentials erfordert die tiefer gehende Erforschung der Wirkung von Protonenstrahlung im menschlichen Gewebe inklusive der RBW sowie die Weiterentwicklung präziser Reichweitenmodulation und bildgebender Verfahren. Um die beiden Aspekte der Forschung und des wirtschaftlichen Gesichtspunktes zu vereinbaren, wurde am Oncoray im zur Therapie anliegenden Experimentierraum ein Doppelstreusystem für eine horizontale Protonenstrahlführung für strahlenbiologische Experimente entwickelt [5]. Es zeichnet sich aus durch sein robustes und kostengünstiges Design.

Das Ziel dieser Arbeit ist die physikalische Qualitätssicherung des Setups für den künftigen Einsatz in *in vitro* Zellbestrahlungsexperimenten. Erster Bestandteil ist die Analyse fehleranfälliger Schritte innerhalb der Aufbauprozedur. Weiterhin wird das produzierte Strahlfeld dosimetrisch charakterisiert. Hierfür werden laterale Ausdehnung und die Tiefendosisverteilung untersucht. Abschließend erfolgen erste dosimetrische Messungen innerhalb eines Zellphantoms, als künftige Methode zur Zellbestrahlung. Außerdem wird die Bestrahlung eines 96 Well Plate's als eine alternative *in vitro* Methodik dazu auf Eignung überprüft.

1.2 Grundlagen

1.2.1 Grundbegriffe der Dosimetrie

Der Ausgangspunkt für die Vergleichbarkeit der Wirkung von Strahlung ist die Größe der Dosis D. Sie ist definiert als der Energieübertrag dE auf das Massenelement dm in einem Volumenelement dV. Die Einheit ist ein Gy (Gray).

$$D = \frac{\mathrm{d}E}{\mathrm{d}m} \qquad \qquad [D] = 1\,\mathrm{Gy} = 1\,\frac{\mathrm{J}}{\mathrm{kg}} \tag{1.1}$$

Die Dosis ist bei festem Energiespektrum des Teilchenstrahls proportional zur Teilchenzahl N, die in die Großkreisfläche dA eintritt. Diese Größe nennt sich Fluenz Φ mit der Einheit

$$[\Phi] = 1 \,\mathrm{cm}^{-2}.\tag{1.2}$$

Der Proportionalitätsfaktor ist das Massenbremsvermögen $\frac{S}{a}$:

$$D = \int_0^\infty \frac{S(E)}{\rho} \Phi(E) \, \mathrm{d}E \tag{1.3}$$

Die Aufnahme der Dosis ist zu unterscheiden nach relativer und absoluter Dosismessung. Die Dosismessung durch beispielsweise eine Ionisationskammer erfolgt durch die Messung eines Ladungsstroms (vergleiche 2.1.3). Innerhalb eines kammerspezifischen Dosisbereichs ist dieser proportional zur applizierten Dosis. Diese Proportionalität ermöglicht die Aufnahme der relativen Dosis, mit der die Dosisverteilungen charakterisiert werden können. Für biologische Strahlungsexperimente ist die Bestimmung der absoluten Dosis entscheidend, um eine Aussage über die biologische Wirkung zu treffen. Dies erfordert die genaue Kenntnis des Proportionalitätsfaktors zwischen applizierter Dosis und dem Messeffekt.

1.2.2 Wechselwirkung von Protonen mit Materie

In diesem Kapitel werden die bedeutenden Prozesse zur Formung des Bragg Peaks durch Protonen eingeführt. Diese sind charakterisiert durch das Massenbremsvermögen des Materials, die Streuung sowie der Kernwechselwirkung. Auf Grund des hohen Anteils von Wasser im menschlichen Gewebe wird dieses häufig bei der Dosimetrie im klinischen Bereich sowie in Zellexperimenten als Referenzmaterial verwendet.

Massenbremsvermögen

Beim Durchdringen der geladenen Protonen in Materie der Dicke dx entsteht durch die elektromagnetische Wechselwirkung mit Elektronen ein Verlust an kinetischer Energie. Theoretisch beschrieben wird dies durch die Bethe-Bloch Formel. Im klinischen Bereich zwischen 3...300 MeV wird das Massenbremsvermögen, skaliert auf die Materialdichte ρ , definiert:

$$\frac{S}{\rho} = -\frac{1}{\rho} \frac{\mathrm{d}E}{\mathrm{d}x} \tag{1.4}$$

$$= 4\pi N_A \frac{Z}{A} \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0}\right)^2 \frac{z^2}{m_e \beta^2 c^2} \left\{ \ln\left(\frac{W_m}{I}\right) - \beta^2 \right\} \frac{\text{MeV} \cdot \text{g}}{\text{cm}^2}$$
(1.5)

$$W_m = \frac{2m_{\rm e}c^2\beta^2}{1-\beta^2} \tag{1.6}$$

$$\beta = \frac{v_0}{c} \tag{1.7}$$

$$m_{\rm e} = 0.511 \, \frac{\rm MeV}{\rm c^2}$$
 (1.8)

wobei N_A die Avogadro Konstante, e die Elementarladung, m_e die Ruhemasse des Elektrons, c die Lichtgeschwindigkeit und ϵ_0 die Dielektrizitätskonstante sind. Weitere Korrekturen, wie Schalen- und Dichtekorrekturen können in diesem Energiebereich vernachlässigt werden [4]. Die Ordnungszahl Z und die Massenzahl A sind vom Material abhängig. Die maßgeblichen Eigenschaften des Protons sind die Eingangsgeschwindigkeit v_0 , sowie dessen Ladung z = 1 e. W_m beschreibt den maximalen Energieverlust bei Kollision eines einfallenden Teilchens mit einem freien Elektron mit der Ruheenergie $m_ec^2 = 0,511$ MeV. I ist die mittlere Anregungsenergie des Materials. Die einzelnen Terme haben folgenden Einfluss:

- Z · ¹/_{I(Z)}: In Abbildung 1.1 (S. 4) ist das Massenbremsvermögen für verschiedene Materialen unter Wechselwirkung mit Protonen dargestellt. Für Elemente mit geringerer Ordnungszahl Z, wie Aluminium mit Z = 13, ist diese höher, als für höhere Z, z. B. für Blei mit Z = 82.
- $\frac{1}{\beta^2} \cdot \ln(W_m(\beta))$: Im Bereich klinischer Energien zwischen 3...300 MeV steigt das Massenbremsvermögen mit sinkender Energie an (Abbildung 1.1, S. 4).



Abbildung 1.1: Hier ist der Verlauf des Energieverlustes pro Längeneinheit in Abhängigkeit der Energie eines einlaufenden Protons bei Eintritt in verschiedene Materialien doppellogarithmisch aufgetragen [6].

Die Reichweite ergibt sich theoretisch durch Integration über S von Anfangs- bis Endenergie. Da die Bremsung eines Teilchenstrahls aber durch viele einzelne Stoßprozesse erfolgt, existiert eine Breite um die mittlere Reichweite R_0 , wie sie in Abschnitt 1.2.2 definiert wird.

Streuung

Neben dem Energieverlust durch Bremsung erfahren die Protonen Streuung am Coulombpotential des Atomkerns. Durch die hohe Zahl der Streuereignisse bildet sich durch den statistischen Effekt eine Winkelverteilung aus, welche durch Molière (1948)[7], Bethe (1952) [8] und Highland (1975) mathematisch beschrieben wurden. Letzterer verfolgte die Absicht einen für die experimentelle Nutzung leicht zugänglichen Zusammenhang zu formulieren. Nach diesem gleiche die Verteilung im Zentrum einer Gaußverteilung, liefe aber ab dem 5% Level nicht gaußförmig in die Breite. Highland interpretiert den Streuwinkel $\Theta_{\frac{1}{e}}$ als Breite der Gaußkurve, bei der die Intensität gemäß Formel (1.9), auf $\frac{1}{e}$ abgefallen ist [9].

$$\sqrt{\left\langle \Theta_{\frac{1}{e}} \right\rangle^2} = \frac{E_s}{p \cdot \beta c} \sqrt{\frac{L}{L_R}} \left(1 + 0.125 \log_{10} \left(\frac{L}{0.1L_R} \right) \right) \tag{1.9}$$

Die Konstante E_S gibt Highland mit 17,5 MeV an. Die Größen p und βc sind der Impuls und die Geschwindigkeit des einfallenden Teilchens im Laborsystem. Die charakteristischen Materialgrößen sind die Dicke L und die Strahlungslänge L_R . Letztere nimmt mit höherem Z ab, beispielsweise besitzen die Elemente Aluminium und Blei eine Strahlungslänge von $L_{R,Al} = 24,0111 \frac{\text{g}}{\text{cm}^2}$ bzw. $L_{R,Pb} = 6,63688 \frac{\text{g}}{\text{cm}^2}$ (vgl. [10], S. 828, Tabelle III.6). Blei erzielt somit einen stärkeren Streueffekt und weitet den Strahl stärker auf als Aluminium. Das Massenbremsvermögen und die Streufähigkeit eines Materials verhalten sich in ihrer Abhängigkeit von Z also entgegengesetzt. Materialien mit geringem Z bremsen stärker als diese mit hoher Ordnungszahl. Materialien mit hohem Z streuen dafür stärker.

Wechselwirkung mit dem Atomkern

Eine weitere Art der Wechselwirkung von Protonen mit Materie ist die Kernwechselwirkung durch inelastische oder nichtelastische Stöße.

Bei nichtelastischen Stößen von Primärteilchen an Atomkernen ist die kinetische Energie nicht erhalten, die Differenzenergie führt zur Anregung des Kerns (inelastische Streuung), Kernspaltung oder -umwandlung [4]. Dadurch kommt es zur Ausbildung von Sekundärteilchen, welche in Abhängigkeit der Teilchenart und -energie zusätzliche Dosis applizieren. Sie unterscheiden sich von Primärteilchen vor allem durch ihre große Winkelverteilung, die zu einem größeren Raumwinkel der Energieabgabe des Strahls führt.

Für Systeme zur Strahlfeldformierung werden Materialien unterschiedlicher Ordnungszahl verwendet, wie Aluminium oder Blei. Hier entstehen bei Durchtritt des Protonenstrahls vor allem sekundäre Protonen, Neutronen, Gammastrahlung sowie α -Teilchen[11]. Betrachtet man dabei den prozentualen Anteil der übertragenen Energie E_{rel} eines Protonenstrahls an der Eingangsenergie 150 MeV (wie in Tabelle 1.1 am Beispiel von ¹⁶O, S. 5), erhalten sekundäre Protonen und Neutronen den größten Energieanteil, welche eine zusätzliche Strahlenbelastung darstellen.

						0	- []
Art	р	d	$^{3}\mathrm{He}$	α	n	γ	Rückstoßfragmente
E_{rel} / %	57	1,6	0,2	$2,\!9$	20	16	1,6

Tabelle 1.1: Relativer Energieübertrag von einlaufenden Protonen bei 150 MeV auf ausgewählte Sekundärteilchen bei nichtelastischer Streuung an 16 O [4].

Nach Eintritt der Sekundärteilchen ins Target klingt die applizierte Dosis nach einer charakteristischen Reichweite von einigen Zentimetern ab. Gleichzeitig erzeugen diese Teilchen und der eintretende Protonenstrahl innerhalb des Targets weitere Sekundärteilchen. Das sogenannte longitudinale Gleichgewicht tritt ein [4].

Der Bragg Peak

Der Bragg Peak beschreibt die Tiefendosisverteilung eines ausgedehnten, quasi-monoenergetischen Protonenstrahls in Wasser [4]. Das Verständnis der genannten Wechselwirkungen von Protonen mit Materie ermöglicht es, seine charakteristische Form, wie in Abbildung 1.2 (S. 6) dargestellt, zu erklären.



Abbildung 1.2: Schematische Darstellung eines Bragg Peaks mit Hinweisen zur Formgebung. Basis entnommen aus [4].

Der Anstieg der Dosis und die Ausbildung des Peaks entstehen durch die Energieabhängigkeit des Massenbremsvermögens, wie in Formel (1.5)(S. 3) angegeben und in Abbildung 1.1 (S. 4) erkennbar. Im hier betrachteten klinisch relevanten Energiebereich von 3 MeV bis 300 MeV wird das Teilchen umso stärker gebremst, je mehr Energie es verliert. Die mittlere Reichweite R_0 wird anhand einer Fluenzmessung definiert als die Eindringtiefe, bei der die Fluenz 50 % der Anfangsfluenz beträgt [12].

Die verwendete Einheit

$$[R_0] = 1 \frac{g}{cm^2} \tag{1.10}$$

beschreibt eine dichtekorrigierte Reichweite, die materialunabhängig ist. Die im klinischen Bereich experimentell zugänglichere Methode ist die Dosismessung innerhalb eines Wassertanks. Die zu R_0 äquivalente Wassertiefe d_{80} ist die Tiefe, bei der 80% der Dosis nach dem Maximum des Bragg Peaks erreicht sind. Der Wert von d_{80} hängt von der Energie ab, jedoch nicht von der Energiebreite des einlaufenden Teilchenstrahls. Letzteres verändert den Anstieg um diesen Punkt.

Die Breite des Peaks oder die distale Kante (engl. "distal edge") sind definiert als die Tiefendifferenz

$$d_{20} - d_{80} = 1.3 \cdot (\sigma_{\rm RS}^2 - \sigma_{\rm Beam}^2)^{\frac{1}{2}}$$
(1.11)

wobei d_{20} analog zu d_{80} die Tiefe ist, bei der die Dosis nach dem Maximum auf 20 % abgefallen ist. σ_{Beam} ist die Energiebreite des Strahls und $\sigma_{\text{RS}} \sim R_0$ die zur Reichweite proportionale

Streuung (engl. "range straggeling") Mit der Strahlenergie nehmen die Reichweite und der Streueffekt ab. Der Peak wird höher und schärfer.

Die Wechselwirkungen mit dem Kern durch nichtelastische Stöße haben einen geringen Einfluss auf die Form der Kurve. Bei Eintritt aus Luft in das deutlich dichtere Wasser gibt es einen kurzen Anstieg der Dosis durch die Bildung von Sekundärteilchen (engl. "nuclear buildup"). Der weitere Anstieg ist jedoch durch das longitudinale Gleichgewicht limitiert, so dass der weitere Verlauf die abgegebene Energie der Sekundärteilchen mit beinhaltet. Durch die meist kürzere Reichweite der Sekundärteilchen nehmen Höhe und Schärfe des Peaks ab.

Durch Streuung wird das eintretende Feld mit zunehmender Eindringtiefe aufgeweitet. Gemäß dem Abstandsquadratgesetz fällt die Fluenz $s\Phi$ mit $\frac{1}{r^2}$ ab [13]. Die geringe Teilchenzahl in der Tiefe vermindert die Ausbildung eines Bragg Peaks. Durch die Wahl eines hinreichend großflächigen Strahls findet im Inneren eines Querschnittsflächenelements dA ein Teilchenausgleich statt. Durch Streuung treten gleichzeitig Teilchen in das Flächenelement dA ein. Dieser Zustand wird transversales Gleichgewicht genannt.

Die laterale Dosisverteilung des aufgeweiteten Strahls wird mittels der Größen W_{50} und W_{90} charakterisiert. Sie geben die Breite zwischen den Punkten an, bei denen die relative Dosis bezüglich des Maximums auf 50% bzw. 90% gesunken ist.

SOBP und Reichweitenmodulation

Für die Therapie von Tumoren oder für die Bestrahlung von ausgedehnten Zellproben ist es wünschenswert, im Zielvolumen gleichmäßig Dosis zu applizieren. Dafür werden N Bragg Peaks unterschiedlicher Reichweite R_i geeignet mittels Gewichtungsfaktoren w_i überlagert, um eine homogene Tiefendosiskurve der Reichweite R mit steiler distaler Kante zu erhalten. Diese Überlagerung wird im englischen "Spread Out Bragg Peak" (SOBP) genannt:

$$SOBP(R) = \sum_{i=1}^{N} w_{i} \cdot BP(R_{i})$$
(1.12)

Eine Überlagerung von 16 Bragg Peaks unterschiedlicher Reichweite ist in Abbildung 1.3 A (S. 8) dargestellt. Um eine homogene Verteilung über die gesamte Tiefe zu erhalten, nimmt die Gewichtung der Peakintensität bezogen auf das SOBP-Plateau zu, wobei der distale Peak am stärksten gewichtet wird. Der räumliche Abstand zwischen den einzelnen Peaks ist äquidistant. Bei Verringerung der Peakanzahl nimmt die Breite W_{90} des Plateaus ab, zu sehen in Abbildung 1.3 B. Gleichzeitig sinkt das Eingangs- zu Peak Dosisverhältnis.

Die Berechnung der Gewichtungsfunktion erfolgt in der Praxis numerisch durch Optimierungsalgorithmen. Abbildung 1.3 D stellt dar, dass durch unterschiedliche Gewichtung entweder die Homogenität des SOBP oder der Abfall der distalen Kante optimiert werden kann. Dabei ist die Gewichtung der letzten beiden distalen Peaks zueinander entscheidend, letzterer bestimmt die Form der distalen Kante des SOBP.

Die Bedeutung der richtigen Reichweitenmodulation bzw. Energiemodulation ist in Abbildung 1.3 C zu erkennen mit dem beispielhaften optimalen Peakabstand von 6 mm. Im Allgemeinen ist dieser optimale Abstand abhängig von der Strahlenergie. Ein zu großer Abstand zwischen den einzelnen Peaks erzeugt ein entsprechend geriffeltes Abbild im SOBP, ein geringerer Abstand als nötig verbessert die Homogenität kaum.

Für die praktische Umsetzung der Energiemodulation gibt es verschiedene Möglichkeiten. Neben der technisch aufwändigen Variante, die Protonen noch vor Verlassen des Beschleunigers in der Energie zu variieren, werden im klinischen und experimentellen Bereich auch sogenannte Range Shifter innerhalb der Nozzle verwendet. Häufig genutzte Varianten sind das Range Modulator Wheel oder der Ridge Filter, auf welchen in Abschnitt 1.3.2 eingegangen wird. Das Grundprinzip ist gleich: Der Strahl trifft auf Material, welches schrittweise in der Dicke variiert. Mit zunehmender Dicke wird gemäß Massenbremsvermögen eine Verkürzung der Reichweite erzeugt, während gleichzeitig die Breite eines Schrittes abnimmt, um die Protonenfluenz und damit die Gewichtung jener Peaks zu verringern.



Abbildung 1.3: Abgebildet sind SOBPs einer Reichweite von $10 \frac{g}{cm^2}$ bei Überlagerung von max. 16 Bragg Peaks. A: Überlagerung gewichteter Bragg Peaks zur Erzeugung eines homogenen SOBP über die volle Tiefe. B: Abhängigkeit des Eingangs- zu Peak Verhältnisses zur Peak-Anzahl unter Angabe der Plateaubreite des 90% Wertes bezogen auf die Eindringtiefe. C: Einfluss unpassender Energiemodulation. D: Optimierung mit Konzentration auf Homogenität oder Distaler Kante [4].

Korrekturfaktor WET

Zur Bestimmung der absoluten Eindringtiefe in Gewebe wird Wasser auf Grund seines hohen Anteils in Zellen als Referenzmaterial gewählt. Im Experiment muss dabei berücksichtigt werden, dass der Strahl zusätzlich Materialien anderer Dichte mit anderem Bremsvermögen einer Dicke *d* durchdringt, wie beispielsweise die Wand des Wassertanks oder das umschließende Material der Ionisationskammer. Dort ändert sich die Energieabgabe pro Längeneinheit, womit die Eindringtiefe verändert wird. Um die tatsächliche Reichweite der Protonen zu bestimmen, muss die Materialdicke um einen Korrekturfaktor angepasst werden. Dieser Faktor heißt "wasseräquivalente Weglänge" (engl. "Water Equivalent Path Length", WEPL). Die wasseräquivalente Dicke (engl. "Water Equivalent Thickness", WET) weist dem Material die Dicke zu, die an Wasser hätte durchdrungen werden müssen, um denselben Energieverlust zu erfahren.

1.3 Setup und Bauteile

Die Einbeziehung der genannten Wechselwirkungen mit Materie ermöglicht das Verständnis der vorliegenden Streuvorrichtung für passive Doppelstreuung, die aus einem gaußförmigen Strahl ein homogenes Strahlungsfeld sowohl lateral als auch in der Tiefe erzeugt. Die einzelnen Bauteile werden in diesem Kapitel beschrieben.

1.3.1 Die Streuer

Zur Erzeugung eines lateral homogenen Strahlungsfeldes werden im fertigen Setup zwei Streuer verwendet. Der erste Streuer besteht aus einer homogenen Bleifolie. Durch die hohe Ordnungszahl Z = 82 ermöglicht das Material eine starke Aufweitung im Zusammenspiel mit einem geringen Bremsvermögen. Wie in Formel (1.9) beschrieben, bleibt die Intensität aber annähernd gaußverteilt. Die Homogenisierung erwirkt der zweite Streuer. Der schematische Aufbau ist in Abbildung 1.4 (S. 10) zu sehen. Er besteht aus drei Schichten. Die große Bleifolie mit Durchmesser D_1 und Dicke x_1 weitet den gesamten Strahl weiter auf. Die kleine Folie in der Mitte mit dem Durchmesser D_2 streut die Protonen zusätzlich aus der Mitte nach außen und flacht den Gaußpeak ab. Da die Protonen an dieser Stelle mehr Material durchdringen, werden sie in Abhängigkeit der Eingangsenergie stärker gebremst. Die unerwünschte Energieinhomogenität wird mit der letzten Schicht des Streuers ausgeglichen. Dies ist eine Schicht aus Polymethylmethacrylat (PMMA), dessen Dicke x_3 dem Bremsvermögen der kleinen Bleifolie äquivalent ist. Sie hat den Durchmesser D_2 . Aus der Mitte ist ein rundes Stück der Größe der kleinen Bleifolie entfernt.

Die ursprüngliche Halterung der beiden verwendeten Streuer ermöglicht nur eine Variation in der lateralen Ebene in der Höhe mit einer Genauigkeit von 0,5 mm. Auf Grund der notwendigen Präzision der Platzierung des zweiten Streuers im Strahl wurde für diesen eine neue Halterung installiert (Abbildung 1.5, S. 11). Diese ermöglicht eine Positionsvariation jeweils entlang einer der drei Raumrichtungen bezüglich des Strahls mit einer Genauigkeit von 0,01 mm.



Abbildung 1.4: Schematischer Aufbau des zweiten Streuers, bestehend aus zwei unterschiedlich großen Bleifolien und einer PMMA Schicht. Zur Verfügung gestellt durch Anne Dreyer.

1.3.2 Der Ridge Filter

Die Aufgabe der Energiemodulation zur Erzeugung eines homogenen SOBP übernimmt der Ridge Filter. Im Setup wird ein Modell mit parallelen, bezüglich des Strahls horizontalen Ridges verwendet, zu sehen in Abbildung 1.6 links (S. 11). Das Material ist Aluminium. Ein Ridge besteht aus mehreren Stufen analog der in Abschnitt 1.2.2 beschriebenen Form: Die dickste Stufe in der Mitte verkürzt die Reichweite am stärksten, ist aber gleichzeitig die schmalste und gibt diesem Peak die geringste Gewichtung. In Abbildung 1.6 rechts ist die Geometrie eines Ridges des verwendeten Ridge Filters dargestellt. Der Ridge Filter ist optimiert für eine bestimmte Energiemodulation der Protonenreichweite.

1.3.3 Die Kollimatoren

Zwei aus Messing bestehende Kollimatoren schließen das Setup ab. Sie schneiden das laterale Feld jeweils aus, indem sie die auftreffenden Protonen bis zu einer material- und dickeabhängigen Maximalenergie absorbieren. Diese Aufgabe würde auch ein einzelner Kollimator am Ende des Setups erfüllen. Durch Kernwechselwirkungen entsteht bei der Absorption jedoch eine hohe Neutronenzahl, welche die im Target applizierte Dosis verstärkt. Dieser Effekt wird reduziert durch die Nutzung von zwei Kollimatoren. Das zweite Bauteil am Ende der Vorrichtung gibt dem Feld seine abschließende Form. Der erste Kollimator mit kleinerer Fläche, in Abbildung



Abbildung 1.5: Links: Alte Haltevorrichtung des zweiten Streuers mit der Möglichkeit der systematischen Höhenvariation. Rechts: Neue Haltevorrichtung mit Mikrometer Schrauben zur Bewegung entlang der x-, y- und z- Achse.



Abbildung 1.6: Links: Fotografie des genutzten Ridge Filters. Recht: Schema eines Ridges mit Angabe der Reichweitenmodulation ΔR . Zu erkennen sind die einzelnen Stufen und der symmetrische Aufbau [5].

1.7 (S. 12) zu sehen, schneidet die äußeren Protonen ab, welche gemäß dem Strahlensatz die Öffnung des zweiten Kollimators nicht passieren würden.

Abbildung 1.7: Fotografie des ersten Kollimators.

1.3.4 Setup und Aufbauprozedur

Die Fertigungsparamter der Bauteile und deren Positionierung zur Erzeugung eines homogenen Feldes der lateralen Ausdehnung von 10 cm × 10 cm für einen gaußförmigen Protonenstrahl der Energie 150 MeV wurden vor der Installation anhand des Formalismus von Takada [14], mit dem Programm SHIELD-HIT12A Monte Carlo Simulation simuliert und optimiert [5]. Die Parameter des benutzten Setups sind in Tabelle B.1 (S. 49) zusammengefasst. Es bildet den Ausgangspunkt zur Analyse des Strahlungsfeldes.

Das Schema des Setups ist in Abbildung 1.8 (S. 13) zu sehen. Die einzelnen Elemente werden in Analogie zur optischen Bank auf einem Schienensystem auf zwei in der Höhe variierbaren Tischen aufgestellt. Die Füße der Tische werden anhand von Markierungen auf dem Boden positioniert und können separat eingestellt werden, bis durch Kontrolle mittels Wasserwaage eine parallele Ausrichtung erreicht wird. Unterstützt wird die Ausrichtung durch ein an den Wänden befestigtes Lasersystem, welches auf das Strahlrohr ausgerichtet ist. Zu Beginn wird der erste Streuer in den Strahlverlauf eingebracht und durch eine Stellschraube montiert. Mittels des Lasersystems werden die Höhe und die Tischposition bei abgedunkelten Raumlicht anhand von Markierungen am Rahmen des Streuers auf den Strahlausgang eingestellt. Dieses Vorgehen ist für alle folgenden Elemente zu wiederholen. Besondere Aufmerksamkeit erfordert die Positionierung des zweiten Streuers, da dieser durch seinen speziellen Aufbau maßgeblich die laterale Homogenität beeinflusst. Weiterhin kann das Aufstellen der Kollimatoren durch ihr Gewicht eine Absenkung der hinteren Schiene verursachen, welche korrigiert werden muss.

Abbildung 1.8: Schema des Setups: 1: Strahlausgang mit Monitor Kammer (blau), 2: erster Streuer, 3: zweiter Streuer in neuer Halterung, 4: Halterung des Ridge Filters, 5: erster Kollimator, 6: zweiter Kollimator. Die Messapparatur Lynx steht auf einem dritten Tisch. 8. und 9.: Mobiler Laser und festes, auf den Strahlengang ausgerichtetes Lasersystem. Zu letzterem gehört ein weiterer Laser senkrecht dazu angebracht an der Wand hinter dem Lynx.

2 Materialen und Methoden

2.1 Messapparaturen

2.1.1 Lynx

Um nach dem Aufbau des Setups einen schnellen Eindruck der lateralen Dosis zu erhalten, wird ein Lynx System von IBA Dosimetry benutzt. Das Lynx beinhaltet einen Szintillator, welcher durch das Auftreffen der Protonen Licht erzeugt. Das ausgesandte Licht trifft auf einen Spiegel und wird anschließend von einer CCD Kamera aufgenommen. Dieser Aufbau vermeidet die direkte Positionierung der Kamera im Strahlverlauf.

Das Lynx wird auf einem dritten Tisch auf Strahlhöhe installiert, mit einem Rechner verbunden und mittels Desktop Remote Verbindung gesteuert. Um das Lynx nicht zu beschädigen, wird bei zunächst geringem angefordertem Strom $I_{Cyclo} = 20 \text{ nA}$ überprüft, in welchem Bereich das gemessene Signal bezüglich der maximalen Anzeige liegt. Mit dem Ziel eines Signals von etwa 80% des Maximums wird der Strom vor der nächsten Bildaufnahme erhöht. Anschließend wird unter Betrachtung der Dosisverteilung in x - und y - Richtung die Homogenität geprüft. Bei Auftreten einer Intensitätserhöhung muss der zweite Streuer in Richtung der Erhöhung entlang der horizontalen und vertikalen Achsen geschoben werden. Zuvor ist zu beachten, dass die Kamera das Bild über einen Spiegel und damit um 180° verdreht aufnimmt. Dies wird iterativ wiederholt, bis die gewünschte Homogenität erreicht ist.

2.1.2 Wasserphantom

Das zur Aufnahme von Tiefendosiskurven genutzte Wasserphantom BluePhantom² der Firma IBA Dosimetry bietet ein mit Wasser befüllbares Messvolumen von $480 \text{ mm} \times 480 \text{ mm} \times 410 \text{ mm}$ $(L \times W \times H)$ [15]. Der Tank ist nach oben hin geöffnet, am oberen Rand ist umschließend eine Schiene befestigt. An dieser befindet sich eine Querstrebe, an die je nach Geometrie der Ionisationskammer eine Haltevorrichtung angebracht werden kann. Die Halterung der Querstrebe kann mittels Joystick sowie mittels Steuerungsprogramm in x-, y- und z- Richtung entlang der Achsen mit einer Herstellergenauigkeit von 0,1 mm bewegt werden [15]. Damit erfolgt die Aufnahme von Dosiskurven in die Tiefe und in laterale Richtung.

Für die Ausrichtung des Phantoms auf Strahlhöhe wird erneut das Lasersystem als Referenz eingesetzt. Dazu wird der zum Wasserphantom gehörende Hubtisch für die grobe Höheneinstellung benutzt. Für die Feineinstellung werden die Räder direkt unter dem Tank betätigt. Abschließend wird die Lage der Schienen mit einer Wasserwaage überprüft. Für die Auswertung einer Referenzkurve im Wasserphantom müssen mehrere Korrekturen vorgenommen werden. Durch den Aufbau des Strahlrohrs durchdringt der Strahl zunächst die Tankwand. Des Weiteren gibt es eine Messpunktverschiebung der Ionisationskammer in Abhängigkeit der Wand und der Geometrie. Beides muss mittels dem richtigen WET berücksichtigt werden.

2.1.3 lonisationskammern

Die Messung der Dosiskurven in Phantomen erfolgt hier mittels Ionisationskammern. Die mit Gas gefüllten Sonden arbeiten prinzipiell wie ein Plattenkondensator, der mit Gleichspannung betrieben wird. Durch ionisierende Strahlung erfolgt im Füllvolumen eine Ladungstrennung in Elektronen und Ionen, die je nach angelegter Spannung von den Elektroden angezogen werden und als elektrisches Signal registriert werden. Ionisationskammern arbeiten im Proportionalitätsbereich, so dass der ausgelesene Strom um einen Kammer für die spezifischen Konversionsfaktor proportional zur applizierten Dosis ist. Der Messeffekt ist dabei abhängig von Füllgas, dessen Eigenschaften wie Temperatur und Druck oder der Teilchenart, mit der bestrahlt wird. Deren Einfluss muss mittels verschiedener Korrekturen berücksichtigt werden [13].

Entsprechend dem Strahlquerschnitt muss die Größe der Kammer gewählt werden. Auf Grund des transversalen Gleichgewichtes, beschrieben in Abschnitt 1.2.2, wird für einen aufgeweiteten Strahl eine Ionisationskammer kleiner Fläche verwendet.

Für die Durchführung der Experimente werden die Advanced Markus Flachkammer sowie die Zylinderkammer Semiflex 31010 der Firma PTW verwendet.

Monitor Kammer

Vor biologischen Zellexperimenten muss die absolute Dosis am Bestrahlungsort gemessen werden. Dies kann bei der Benutzung des zur Verfügung stehenden Zellphantoms (Abschnitt 2.4.1) nicht gleichzeitig erfolgen. Um während der Bestrahlung ein Maß für die Dosis zu erhalten, wird das Signal der Ionisationskammer am Strahlausgang, der Monitor Kammer, abgelesen. Die Einheit ist beliebig gesetzt auf 1 MU. Die MU (Monitor Units) ist proportional zur applizierten Dosis für eine feste Position und einen bestimmten Strahlquerschnitt. Allerdings wird das Signal der Ionisationskammer nicht für schwankende Druck- und Temperaturverhältnisse korrigiert.

2.2 Systematische Positionsänderung des zweiten Streuers

Die Untersuchung des Einflusses der Position des zweiten Streuers erfolgte mittels der Lynx Kamera. Zunächst wurde die Position des Streuers für die optimale Homogenität in horizontale sowie in vertikale Richtung eingestellt, gemäß dem Verfahren, wie es in Abschnitt 2.1.1 dargelegt wurde. Die Schraubenpositionen wurden als Nullpunkt vermerkt. Anschließend wurde die Position des Streuers systematisch jeweils in horizontale (x -) und vertikale (y -) Richtung in positive und negative Richtung variiert. Zwischen den Messreihen der vertikalen Variation und der horizontalen Variation erfolgte die Installation einer neuen Haltevorrichtung.

2.3 Charakterisierung des Strahlungsfeldes im Wasserphantom

2.3.1 Aufnahme von Tiefendosiskurven

Für die Charakterisierung des Strahlungsfeldes und zur Messung von Referenzdaten wurden Kurven relativer Dosis mit dem Wasserphantom bei einem Strom von $I_{\text{Cyclo}} = 50 \text{ nA}$ aufgenommen. Dafür wurden zwei Advanced Markus Flachkammern verwendet. Nach dem Einbau der Messkammer in das Phantom wurde die zweite als Referenzkammer am ersten Kollimator proximal befestigt. Vor Beginn der Messung wurde der Tiefennullpunkt im Phantom bestimmt und in die Auswertungssoftware übertragen. Hierfür wurde ein Block bekannter Dicke an die Tankwand gepresst und die Messkammer direkt herangefahren, so dass sie den Block ohne Druck berührte.

Zuerst wurde zur Übersicht eine Dosiskurve über die gesamte Tiefe des Phantoms im Zentrum aufgenommen. Danach folgten Messungen horizontal und vertikal in der zuvor abgeschätzten Mitte des SOBP. Die Festlegung der mittleren Strahlachse erfolgte durch die symmetrische Ausrichtung anhand des jeweiligen W_{50} Wertes. Für die mittlere Strahlachse wurde eine weitere Tiefendosiskurve aufgenommen, diesmal im Bereich des SOBP bis zum endgültigen Abklingen. Die Normierung der Kurve erfolgte innerhalb der Steuerungs- und Auslesesoftware des Wasserphantoms und wurde für die nachfolgenden Tiefendosismessungen beibehalten. Die Normierungsposition im SOBP wurde abgeschätzt.

Im weiteren Verlauf der Messung wurde das laterale Feld, wie in Abbildung 2.1 (S. 17) zu sehen, punktweise abgefahren und Tiefendosiskurven im jeweils gleichen Tiefenintervall aufgenommen. Diese Messungen wurden für den um 180° gedrehten Ridge Filter wiederholt.

Für die Bestimmung des WET für verschiedene PMMA Platten, wurden diese jeweils vor dem Wasserphantom aufrecht stehend positioniert und eine Dosiskurve entlang der zentralen Strahlachse aufgenommen.

Abbildung 2.1: Skizze der lateralen Messpunkte für die Aufnahme der Tiefendosiskurven

2.4 Anwendung des Setups zur Zellbestrahlung

2.4.1 Zellphantom

Um das Setup auf die Nutzung zur Zellbestrahlung vorzubereiten, wurden zwei unterschiedliche Konstruktionen zur Zellpositionierung verwendet und im Strahlungsfeld untersucht. Das Zellphantom wurde speziell für die Zellbestrahlung in Flaschen entwickelt. Der Querschnitt ist in Abbildung 2.2 (S. 18) links schematisch und rechts als Fotografie dargestellt. Es existieren zwei Positionen um die Flaschen einzubringen. In einer zusätzlichen Halterung mit drei Löchern für Dosismessungen kann eine Zylinderkammer angebracht werden, so dass sich ihr Mittelpunkt auf gleicher Höhe befindet, wie die Innenwand der Zellflasche. Dort befinden sich in befüllten Flaschen auch die Zellen. Die Zylinderkammer innerhalb dieser Halterung ist in Abbildung 2.3 (S. 18) skizziert.

2.4.2 Dosimetrie im Zellphantom

Für die Bestrahlung von Zellen ist es für die Auswertung notwendig, die absolute Dosis zu kennen, die diese erfahren haben. Des Weiteren wird die absolute Tiefenposition des SOBP im benutzten Phantom benötigt, um einen geeigneten Bestrahlungsort festzulegen.

Vor Beginn einer Messreihe wurde zunächst ein Nullabgleich vollzogen.

Zur Bestimmung der absoluten Tiefe der Zellposition wurde die Flachkammer in die Zellflasche mit Kammerhalterung eingebaut und in die Vorrichtung dem Strahl zugewandt eingebracht. Da diese Konstellation statisch ist, wurde die Eindringtiefe des Protonenfeldes durch das Einbringen der untersuchten PMMA Platten in aufrechter Position direkt vor dem Phantom variiert. Mit jedem Schritt wurde die Dosis gemessen. Diese Messung wurde für beide Flaschenhalte-

Abbildung 2.2: Links: Querschnitt des untersuchten Zellphantoms. Die untere Seite stellt die proximale Seite dar. Dick umrahmt wird die Flaschenposition angedeutet. Die Wanddicke beträgt 0,1 mm. Darin können Zellflaschen bestrahlt werden. Stattdessen kann eine Halterung mit drei Bohrungen eingebaut werden, in die eine Zylinderkammer zur Dosismessung angebracht wird. Rechts: Fotografie des Zellphantoms mit befüllten Flaschen. Der Strahl tritt von schräg links ein. Der Querschnitt wurde zur Verfügung gestellt von Dr. Michael Schürer, die Fotografie von Dr. Stephan Helmbrecht.

Abbildung 2.3: Schematische Darstellung der benutzten Zylinderkammer in der Halterung. Die Maße der Halterung sind der Zeichnung 2.2 (S. 18) von Dr. Michael Schürer entnommen, die Maße der Zylinderkammer der Technischen Daten sind mit * gekennzeichnet und entstammen der Firma PTW [16]. Alle Werte sind in mm angegeben.

rungen durchgeführt. Anschließend wurde die Flachkammer entfernt und die Zylinderkammer in der Haltevorrichtung auf Position der Flasche eingebaut und die Messreihe wiederholt. Diese wird in zukünftigen Zellexperimenten vor der Bestrahlung die am Zellort applizierte Dosis messen. Während der Messung blieben die Einstellungen für die Korrekturfaktoren bezüglich Temperatur und Druck der Ionisationskammern gleich.

Danach erfolgte die MU Kalibrierung zur Bestimmung der absoluten Dosis am Bestrahlungsort. Die Messung erfolgte nach Einstellung des anzufordernden Stroms I_{Cyclo} . Es wurden die angeforderten MU variiert. Nachdem die gemessene MU am Strahlaustritt diesen Wert erreicht hatte, wurde der Strahl automatisch abgeschaltet. Für verschiedene angeforderte MU wurden die MU am Strahlausgang und die Dosis innerhalb des Zellphantoms gemessen.

2.4.3 Radiographische Untersuchung eines 96 Well Plates

Als eine weitere Möglichkeit für die Zellbestrahlung wurden 96er Mikrotiterplatten (engl. "96 Well Plate") im Strahlungsfeld untersucht. Diese aus Kunststoff bestehenden Platten sind gekennzeichnet durch eine bestimmte Anzahl voneinander abgetrennter Mulden. Die Bestrahlung eines Well Plates erfordert eine homogene Dosis in allen mit Zellen befüllten Mulden. Untersucht wurde ein mit einer phosphatgepufferten Salzlösung (engl. "Phosphate-buffered saline" , PBS) befülltes 96 Well Plate der Firma Corning, wie es in Abbildung 2.4 (S. 19) zu sehen ist. Um die geeignete Tiefe im Feld abzuschätzen, wurde das Lynx als Messgerät verwendet. Die Platte wurde mit den verschlossenen Muldenöffnungen in Richtung des Strahlausgangs auf einem Hubtisch aufgestellt. Die Mulden waren mit der Flüssigkeit PBS gefüllt. Direkt davor wurden zunächst 11 PMMA Platten der Dicke $d \simeq 7,75$ mm positioniert. Um eine Veränderung der Tiefenposition zu erreichen, wurden schrittweise einzelne Platten entfernt. Die Bestrahlung erfolgte bei $I_{Cyclo} = 50$ nA.

Abbildung 2.4: Foto des untersuchten mit PBS befüllten 96 Well Plates. Die Reihen sind von links nach rechts von 1 bis 12 durchnummeriert und von oben nach unten mit den Buchstaben A bis H gekennzeichnet. Die Mulden 6 und 7 der Reihe H waren während der Bestrahlung nicht befüllt. Mulde 8 ist nachträglich ausgelaufen.

3 Resultate und Auswertung

3.1 Fehleranalyse der Positionierung des zweiten Streuers

3.1.1 Variation der vertikalen Position

Beim Aufbau der Streuvorrichtung für ein Bestrahlungsexperiment ist die präzise Positionierung des zweiten Streuers für die laterale Homogenität entscheidend. Wie in Abschnitt 1.3.1 erläutert, besitzt er im Strahlquerschnitt einen inhomogenen Aufbau, um die Intensitätsverteilung des Strahls gleich zu verteilen. Die aufgenommene Dosis wurde zunächst auf das Maximum normiert. Der auf Homogenität untersuchte Bereich des lateralen Feldes ist hier jeweils definiert als das Feld von 10 cm Breite um den lateralen Mittelpunkt der Breite W_{50} . In Abbildung 3.1 (S. 21) ist der Einfluss einer vertikalen Auslenkung des zweiten Streuers auf den Anstieg A_y der Dosisverteilung in vertikale Richtung erkennbar. Ausgehend von der Grundposition, in Abbildung 3.1 links zu sehen, nimmt der Anstieg der Dosiskurve mit zunehmender Auslenkung zu und erreicht bei maximaler Auslenkung $\Delta y = -12 \,\mathrm{mm}$ in negative y-Richtung den Wert $-0.00549 \,\mathrm{mm^{-1}}$ (Abbildung 3.1 rechts). In positive y-Richtung bei $\Delta y = 12 \,\mathrm{mm}$ beträgt der Anstieg 0,00546 mm⁻¹. Das Dosismaximum verschiebt sich analog in negative oder positive y-Richtung. Außerdem nimmt die Linearität der Steigung mit zunehmender Auslenkung ab. Die Symmetrie des zweiten Streuers spiegelt sich im punktsymmetrischen Verhalten der Anstiegsänderung wieder, wie in Abbildung 3.2 (S. 22) zu sehen. Durch die Auslenkung des Streuers trifft das Maximum des Gaußbündels mit wachsender Breite außerhalb der mittleren Bleifolie auf. Die Form des Gaußbündels dominiert mit zunehmender Auslenkung die Form des austretenden Strahls und die Linearität des Anstieges nimmt ab. Um die Streuerposition in der Praxis schnell und gezielt variieren zu können, wurden die Daten nach der Methode der kleinsten Quadrate zunächst mit einem Polynom dritter Ordnung angenähert. Die ist in Abbildung 3.2 gezeichnet, die Fitparameter dazu lauten:

$$A_y = a \cdot \Delta y^3 + b \cdot \Delta y^2 + c \cdot \Delta y + d \tag{3.1}$$

$$a = (-1,34 \cdot 10^{-6}) \,\mathrm{mm}^{-4} \tag{3.2}$$

$$b = (2,01 \cdot 10^{-6}) \,\mathrm{mm}^{-3} \tag{3.3}$$

$$c = (6,36 \cdot 10^{-4}) \,\mathrm{mm}^{-2} \tag{3.4}$$

$$d = (-3,99 \cdot 10^{-4}) \,\mathrm{mm}^{-1} \tag{3.5}$$

Abbildung 3.1: Verlauf der vertikalen Dosisintensität am Mittelpunkt der lateralen Dosis. Oben zu sehen ist die Ausgangsposition für $\Delta y = 0 \text{ mm}$, unten, zum Vergleich, der Intensitätsverlauf für $\Delta y = -12 \text{ mm}$. Der ursprüngliche Homogenitätsbereich ist in schwarz skizziert.

3.1.2 Variation der horizontalen Position

Die Auswertung der Positionsvariation des zweiten Streuers in x-Richtung erfolgte analog der Auswertung für die Positionsvariation in y-Richtung. Bei maximaler Auslenkung von $\Delta x = 10$ cm erreichte der Dosisantstieg A_x in positive Richtung einen Wert von 0,00509 mm⁻¹, in negative Richtung einen Wert von $-0,00484 \text{ mm}^{-1}$. Letzteres ist in Abbildung 3.3 (S. 23) rechts dargestellt im Vergleich zur Grundposition links. Die Änderung der Beträge der Anstiege zwischen maximaler Auslenkung in positive und negative x-Richtung beträgt 4,9%. Im Vergleich dazu ist die Änderung der Anstiegsbeträge für die maximale Auslenkung in positive und negative y-Richtung mit einem Wert von 0,6% deutlich geringer. Ursächlich dafür könnte die Asymmetrie der Strahlquerschnittes (Abbildung B.1, S. 50) sein.

Auch für die Verschiebung in x-Richtung wurden die Daten mit einem Polynom dritten Grades

Abbildung 3.2: Positionsänderung des zweiten Streuers in vertikaler Richtung. Die Messwerte sind als Punkte mit Fehlerbalken dargestellt. Als durchgezogene Linie ist der Fit eines Polynoms dritter Ordnung zu sehen. Die Daten wurden vor der Installation der neuen Haltevorrichtung aufgenommen.

angenähert (Abbildung 3.4, S. 24). Die Fitparameter lauten:

$$A_x = a \cdot \Delta x^3 + b \cdot \Delta x^2 + c \cdot \Delta x + d \tag{3.6}$$

$$a = (-1,88 \cdot 10^{-6}) \,\mathrm{mm}^{-4} \tag{3.7}$$

$$b = (-2,37 \cdot 10^{-7}) \,\mathrm{mm}^{-3} \tag{3.8}$$

$$c = (6,76 \cdot 10^{-4}) \,\mathrm{mm}^{-2} \tag{3.9}$$

$$d = (1,02 \cdot 10^{-4}) \,\mathrm{mm}^{-1} \tag{3.10}$$

Die geringen Fehlerbalken der horizontalen Positionsvariation im Vergleich zur Aufnahme der Daten der vertikalen Variation (Abbildung 3.2, S. 22) verdeutlichen die Präzision in der Positionierung, die mit der Installation der neuen Streuerhalterung gewonnen wurde.

Die parallele Auswertung des Plateauanstieges während des Aufbaus der Strahlführung mittels einer Lynxaufnahme ermöglicht die systematische Optimierung der Homogenität des lateralen Feldes durch die Variation der Position des zweiten Streuers entsprechend der beiden Näherungsfunktionen. In der Annahme einer geringen Abweichung der Position vom Optimum ist dabei in erster Näherung besonders der lineare Faktor c von Bedeutung.

Abbildung 3.3: Verlauf der horizontalen Dosisintensität am Mittelpunkt der lateralen Dosisverteilung. Oben: Dargestellt ist die Ausgangsposition für $\Delta x = 0$ mm. Schwarz dazu ist das gewünschte Plateau eingezeichnet. Unten: Intensitätsverlauf für $\Delta x = -10$ mm.

Abbildung 3.4: Als Punkte mit Fehlerbalken sind die Messwerte der Positionsänderung des zweiten Streuers in horizontaler Richtung dargestellt. Als durchgezogene Linie ist der Fit eines Polynoms dritter Ordnung zu sehen. Die Messungen erfolgten nach Installation der neuen Streuerhalterung, so dass die Messungenauigkeit der Positionierung gegenüber der Datenaufnahme davor deutlich verringert ist (vergleiche Abschnitt 1.3.1).

3.2 Dosimetrische Charakterisierung des Strahlungsfeldes

3.2.1 Laterale Dosisverteilung

Für die Charakterisierung des lateralen Feldes werden die Daten zunächst mittels des Savitzky-Golay Verfahrens 1. Ordnung geglättet. Anschließend werden die Kurven auf den Mittelwert des lateralen Plateauzentrums normiert. Ausgehend vom Mittelpunkt der W_{50} Breite wird das Plateau hier definiert als das Feld der Breite 10 cm. Die Kurven in Abbildung 3.5 (S. 25) wurden in einer Tiefe von 112 mm aufgenommen. Sie sind achsensymmetrisch zum Mittelpunkt des Plateaus. Die dazugehörigen Kennwerte sind in Tabelle 3.1 (S. 24) aufgelistet. Das laterale Plateau weist einen verschwindenden Anstieg mit Werten $\Delta D < 10^{-3}$ mm⁻¹ auf. Die Verteilung kann in der Tiefe des SOBP (Abschnitt 3.2.2) als homogen betrachtet werden. Der W_{90} Wert von 119 mm der horizontalen Breite und 118 mm der vertikalen Breite bezeugt die Umsetzung einer homogenen Dosis innerhalb eines Bereiches von 10 cm × 10 cm. Der Anstieg zwischen dem W_{90} und dem W_{50} beträgt auf beiden Seiten etwa 4 $\frac{\%}{mm}$.

	W50 $/\mathrm{mm}$	W90 / mm	Anstieg / mm^{-1}
horizontal	129	119	0,0002
vertikal	129	118	0,0000

Tabelle 3.1: Kennwerte der lateralen Dosiskurven mit den Breiten W_{50} , W_{90} und dem Anstieg des Plateaus in einer Tiefe von 112 mm.

Abbildung 3.5: Im Wasserphantom gemessene Feldverteilung in horizontaler (blau) und vertikaler (grün) Richtung in einer Tiefe von 112 mm.

3.2.2 Eigenschaften der Tiefendosisverteilung

Eine Auswahl der im Wasserphantom stichpunktartig aufgenommenen Tiefendosiskurven (Positionen entsprechend Abbildung 2.1, S. 17) ist in Abbildung 3.6 (S. 26) zu sehen. Dafür wurden die Werte für beide Ausrichtungen des Ridge Filters zusammen genommen, indem die Ridges einmal dem Strahl und einmal dem Phantom zugewandt waren. Zunächst wurde das 95% Plateau (SOBP Länge) der relativen Dosis bezüglich des Maximums gebildet. Die Tiefendosiskurven wurden jeweils normiert auf den Mittelwert des Plateauzentrums. Die Form der distalen Kante der Kurven scheint übereinzustimmen. Jedoch sind Unterschiede in der Reichweite und dem Anstieg des SOBP-Plateaus zu erkennen.

Der Ausgangspunkt zur Bestimmung der absoluten Tiefe stellte der bestimmte Tiefennullpunkt z dar. Die Methodik wurde in Abschnitt 2.3.1 beschrieben. Zu der WET der Tankwand des Phantoms WET_{Wand} wurde die bekannte Dicke der benutzten Blöcke d_{Block} addiert. Zu diesem berechneten Messnullpunkt kam die Messpunktverschiebung der Flachkammer M_{Markus} hinzu:

$$z = WET_{Wand} + d_{Block} + M_{Markus}$$
(3.11)

$$= (79.6 \pm 0.8) \,\mathrm{mm} \tag{3.12}$$

Die Fehlerrechnung zur Bestimmung des Tiefennullpunktes erfolgte in Abschnitt A.1. Um das Verhalten der Kurven zu quantifizieren wurden auch diese mit dem Savitzky-Golay

Abbildung 3.6: Im Wasserphantom gemessene Tiefendosiskurven entlang verschiedener Tiefenachsen, parallel zur Strahlachse. Angegeben ist der Abstand in x - und y - Richtung von der zentralen Strahlachse.

Verfahren in erster Ordnung geglättet. Sie wiesen im Mittel eine SOBP Breite von $(2,05\pm0,01)$ cm. Dieser Wert schwankt um etwa 0,7%. Der Anstieg der Distalen Kante betrug im Mittel $(-0,1386\pm0,0006) \frac{1}{\text{mm}}$ und besaß eine geringe Schwankung von 0,4%.

Verteilung der Reichweite R_{80} in der lateralen Ebene

Als weiteres charakteristisches Merkmal wurde der Wert R_{80} des SOBP in Abhängigkeit der lateralen Position untersucht. Die Notation entspricht hier dem d_{80} Wert, welcher in Abschnitt 1.2.2 eingeführt wurde. In Abbildung 3.7 (S. 27) ist eine lineare Abnahme des Wertes R_{80} mit zunehmenden Betrag des Abstandes von der zentralen Strahlachse zu erkennen, angenähert durch einen linearen Fit nach der Methode der kleinsten Quadrate. Der geringste Messwert von $R_{80} = 115,52 \text{ mm}$ liegt bei einem Radius von 70,71 mm und einem Winkel von 315° vor, der äußersten Ecke des $10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$ Feldes unten links. Eine klare Winkelabhängigkeit in lateraler Betrachtung lässt sich nicht feststellen. Vergleicht man die Messpunkte, die für den Ridge Filter bei 0° und 180° aufgenommen wurden, kann die Messung im Rahmen der Messungenauigkeit der Positionierung der Ionisationskammer von $\pm 0,1 \text{ mm}$ als unabhängig von der Ausrichtung des Ridge Filters angenommen werden.

Als eine mögliche Ursache für die Abnahme des R_{80} Wertes wurde die geometrische Verschiebung durch den Eintritt der Protonen unter einem Winkel θ betrachtet. Der Winkel θ wurde unter Verwendung der Setuplänge von $l = 1500 \,\mathrm{mm}$ und dem radialen Abstand zur Strahlachse

Abbildung 3.7: Abhängigkeit des Wertes R_{80} bezüglich des Radius in der lateralen Ebene. Die Winkelauflösung erfolgt nach dem mathematisch positiven Sinn. Die Kreuze entsprechen den Werten des Ridge Filters bei 0°, die "+" Symbole den Werten bei 180°.

berechnet. Unter der Annahme, dass die Protonen alle mit gleicher Energie ins Wasser eintraten, besaß die schräge Eindringtiefe denselben Betrag wie die Eindringtiefe auf der Strahlachse. Mittels dieser Referenz wurde unter Berücksichtigung des Eintrittswinkels jeweils von einem parallelen Anteil auf einen längeren schrägen Anteil zurückgerechnet.

Wäre allein der geometrische Effekt für die Abnahme der Eindringtiefe verantwortlich, würde der Anstieg für die korrigierten Werte des linearen Fits waagerecht werden. Dies ist, wie in Abbildung 3.8 (S. 28) dargestellt, nicht der Fall.

Ein Punkt, der in der Berechnung nicht berücksichtigt wurde, war die Position der virtuellen Quelle. Die Streuer wirken in Analogie zur Optik wie eine Zerstreuungslinse. Aus Sicht des Phantoms rückt die virtuelle Quelle näher heran. Die zu berücksichtigende verringerte Setuplänge würde zu einem größeren Eintrittswinkel und einer stärkeren Korrektur führen. Des Weiteren traf die Annahme, dass die Protonen in erster Näherung lateral mit gleicher Energie eintreten offenbar nicht zu. Erstens trat der Strahl in das Setup mit einer gewissen Energiebreite ein. Danach wurde er durch die Streuer aufgeweitet und bei Durchtreten weiterer Materie zusätzlich gestreut, wie beim Durchdringen des Ridge Filters und der Tankwand. Gemäß Formel (1.9) gilt für den Streuwinkel $\Theta \sim \frac{1}{p \cdot \beta c}$. Die Teilchen geringerer Energie, also geringerer Geschwindigkeit βc und geringerem Impuls p, wurden stärker gestreut. Somit fand eine Entmischung der Teilchen mit sinkender Energie nach außen statt, was die Reichweitenabnahme erklären würde.

Abbildung 3.8: Darstellung der R_{80} Werte über den Radius mit linearem Fit an die Messwerte (grün) sowie der lineare Fit der zurückgerechneten Werte unter Berücksichtigung des Eintrittwinkels (blau).

Anstieg des SOBP in Abhängigkeit der lateralen Position

Als weiteres Kriterium für die Charakterisierung des Feldes wurde der Anstieg des SOBP in Abhängigkeit seiner lateralen Position nach demselben Vorgehen wie für das R_{80} Verhalten untersucht. Die Daten wurden in Abbildung 3.9 (S. 29) über dem Radius aufgetragen, aufgelöst nach Winkel und Ridge Filter Einstellung.

Einerseits war der Anstieg ebenfalls unabhängig von der Ausrichtung des Ridge Filters. Auch eine eindeutige Winkelabhängigkeit im lateralen Feld war nicht zu erkennen. Allerdings nahm der SOBP Anstieg zwischen Zentralachse und Außenposition um etwa 50% zu (vgl. Tabelle C.1, S. 51). Wie in Abbildung 3.10 (S. 30) zu sehen, behielt der Anstieg des SOBP seine lineare Form mit zunehmendem Radius bei.

Die einzelnen Bragg Peaks erfuhren am Rand des Feldes eine suboptimale Gewichtung. Möglicherweise war die Energie und gleichzeitig die Reichweite der hinteren Peaks zu gering. Eine zu geringe Reichweite der intensivsten Bragg Peaks am äußeren Rand des Feldes wäre konsistent mit einer Energieentmischung, wie bei der Auswertung des R_{80} Wertes diskutiert.

Eine weitere Uberlegung bezog sich auf den Eintritt in den Ridge Filter unter einem gewissen Winkel θ durch die vorherige Strahlaufweitung. Die Längenveränderung ist gemäß Pythagoras proportional zu $\frac{1}{\cos \theta}$. Durch einen größeren Eintrittswinkel nimmt der Weg durch das Material maximal um einen Faktor von $\sqrt{2}$ für $\theta = 45^{\circ}$ zu. Durch die Geometrie eines Ridges nimmt der

Abbildung 3.9: Anstieg des SOBP aufgetragen über dem Radius, aufgelöst nach lateralem Winkel in positiven Umlaufsinn. Auch hier entsprechen die Kreuze den Werten des Ridge Filters bei 0° und die "+" Symbole den Werten bei 180°.

Shift für Protonen niedriger Energien stärker zu, als für große Energien. Zum einen würde die Breite des SOBP zunehmen. Zum anderen würde der höchste Peak überbetont werden [17]. Diese Effekte waren für den betrachteten lateralen Bereich jedoch nur schwach erkennbar.

Reproduzierbarkeit

Der Aufbau von Messapparaturen und die Ausrichtung des Streuers erfordert Präzision und ist Quelle einer gewissen Ungenauigkeit bei dem Vergleich von Datensätzen verschiedener experimenteller Anordnungen. Abbildung 3.11 (S. 31) zeigt die Tiefendosiskurven an zwei verschiedenen Experimentiertagen. Sie wurden jeweils aufgenommen im Wasserphantom mit der Advanced Markus Flachkammer auf der Strahlachse. Für den Vergleich erfolgte zunächst die Bestimmung des relativen Abstandes. Ausgangspunkt dafür war der Bezug zum internen Koordinatensystem des Wasserphantoms. Einerseits wurde an beiden Messtagen jeweils der Tiefennullpunkt $z_{0, \text{ Joystick}}$ festgelegt (Abschnitt 3.2.2). Zusätzlich wurde die Anzeige des absoluten Messnullpunktes MP0 vermerkt. Dies war die vorderste Position, den die Kammer anfahren konnte. Der Messbeginn lag an beiden Tagen um den gleichen Shift versetzt bezüglich des Tiefennullpunktes. Der Referenzpunkt der Kurven zur Berechnung der relativen Tiefe z_{rel} war jeweils der MP0:

$$z_{\rm rel} = z_{0,\rm Jovstick} - MP0 + Shift + M_{\rm Markus}$$
(3.13)

Abbildung 3.10: Tiefendosiskurven auf der Zentralachse (oben) und an der äußersten, rechten unteren Position x = 50 mm, y = -50 mm (unten) mit linearem Fit an den SOBP (rot) und an die distale Kante (grün).

Die Differenz der Tiefe x der Kurven, gemessen an den beiden R_{50} Werten, betrug 0,4 mm. Die Kurve vom 21.03.16 lag hier tiefer (Abbildung 3.11, S. 31). Es wurde außerdem berücksichtigt, dass die Differenz zwischen MP0 und $z_{0,\text{Joystick}}$ an diesem Tag 0,2 mm größer war, als am 28.04.16. Insgesamt ergab sich eine Differenz von:

$$(0,2\pm0,2) \,\mathrm{mm}$$
 (3.14)

Die Unsicherheit wurde in Abschnitt A.1.1 berechnet.

Die Kurvendifferenz kann im Rahmen der Messungenauigkeiten begründet werden. Die Form der Tiefendosiskurven sowie deren Tiefe wurden reproduziert. Die SOBP Länge betrug am 28.04.16 21,0 mm, am 21.03.16 20,9 mm. Der Anstieg der distalen Kante betrug jeweils -0.145 mm^{-1} und -0.142 mm^{-1} . Die Werte von 28.04.2016 sind in Tabelle C.2 (S. 52) zu finden.

Abbildung 3.11: Die Tiefendosiskurven wurden an zwei unterschiedlichen Tagen im Wasserphantom aufgenommen. Es musste jeweils die Messapparatur aufgebaut sowie die Positionierung des zweiten Streuers durchgeführt werden. Die Differenz der Kurven betrug dabei 0,4 mm.

3.3 Absolute Tiefen-Dosis Bestimmung im Zellphantom

3.3.1 Absolute Tiefe im Zellphantom

WEPL Bestimmung von PMMA Platten

Für das Zellphantom mit statischer Halterung der Ionisationskammer (Abbildung 2.2, S. 18) wurden zur Tiefenmodulation PMMA Platten benutzt. Für die Bestimmung der einzelnen WEPL wurden bezüglich einer Referenzkurve auf der zentralen Strahlachse die Differenzen der R_{50} Werte zur jeweiligen Kurve einer Platte verwendet (Tabelle 3.2, S. 32). Es lagen zwei verschiedenen Plattentypen vor, so dass für beide Gruppen abschließend je ein gemittelter WEPL Wert berechnet wurde:

Gruppe 1:
$$1,142 \pm 0,018$$
 (3.15)

Gruppe 2:
$$1,163 \pm 0,012$$
 (3.16)

Die Berechnung der Messungenauigkeit Δ WEPL wurde im Anhang, Abschnitt A.2 durchgeführt.

Dicke / mm	${ m Dicke_{Wasser}}\/~{ m mm}$	WEPL	Δ WEPL	Kommentar
7,73	8,81	$1,\!140$	0,018	Gr. 1, Nr. 1
7,74	8,81	$1,\!138$	0,018	Gr. 1, Nr. 2
7,75	8,89	$1,\!147$	0,018	Gr. 1, Nr. 3
10,25	$11,\!81$	$1,\!152$	0,014	Gr. 2, Nr. 12
9,80	$11,\!36$	$1,\!159$	$0,\!014$	Gr. 2, Nr. 27
4,50	5,23	$1,\!162$	0,031	Gr. 2, Nr. 19
4,50	5,22	$1,\!161$	$0,\!031$	Gr. 2, Nr. 22
$4,\!55$	$5,\!36$	$1,\!179$	$0,\!031$	Gr. 2, Nr. 23

Tabelle 3.2: Ergebnisse der WEPL Bestimmung verschiedener PMMA Platten.

Messpunktverschiebung der Zylinderkammer

Zur Bestimmung der Messpunktverschiebung der Zylinderkammer gegenüber der Zellposition wurden die Daten verglichen mit den Aufnahmen der Flachkammer. Das Phantom ist der Art entworfen wurden, dass der Zellort in einer wasseräquivalenten Tiefe von 103,46 mm liegt. Der Mittelpunkt der Zylinderkammer liegt in derselben Ebene. Die Geometrie der Zylinderkammer und die Halterung aus PMMA erfordern jedoch die Bestimmung eines effektiven Messpunktes. Durch die Rundung wird die Dosis in unterschiedlichen Tiefen aufgenommen und darüber gemittelt. Die Werte werden mittig stärker gewichtet. Der effektive Messpunkt wird proximal um $0.75 \cdot R_i$ verschoben [18]. Entgegengesetzt wirkt die WEPL Korrektur der PMMA Halterung sowie die Wandstärke der Zylinderkammer selbst. Die gemittelte Dicke der Halterung wurde angenommen mit 3,5 mm und der WEPL von 1,163, die Wandstärke der Kammer beträgt 0,7 mm und ihre WET 0,79 mm. Das Ergebnis dieser theoretischen Überlegungen beträgt:

Messpunktverschiebung _{theo} =
$$-1,40 \,\mathrm{mm}$$
 (3.17)

Die Tiefe der gemessenen Daten müsste um den Wert 1,40 mm verringert werden. Die Kurve wird zur Strahlquelle hin verschoben.

Um die Messpunktverschiebung der Zylinderkammer innerhalb der Zellphantomhalterung zu bestimmen, wurde zunächst angenommen, dass sich der Messpunkt in derselben wasseräquivalenten Tiefe befindet, wie die Zellposition. Anstelle von Zellkulturflaschen wurde dort eine Flachkammer eingesetzt. Für die wasseräquivalente Tiefe ihres effektiven Messpunktes musste die Verschiebung $M_{\text{Markus}} = 1,06 \text{ mm}$ addiert werden. Die Daten der Flachkammer der rechten und linken Position wurden dafür gemittelt. Die Werte der linken Position waren etwa 0,5% niedriger als rechts, was mit der Asymmetrie des Strahls erklärbar ist (Abbildung B.1, S. 50). Unter diesen Annahmen wurden die aufgenommenen Daten der Zylinderkammer anhand des Wertes R_{50} mit dem gleichen Wert der Flachkammer verglichen. Die Auswertung der Kurven, siehe Abbildung 3.12 links, (S. 34), ergab eine Messpunktverschiebung bezüglich der Flachkammer von:

$$Messpunktverschiebung_{exp} = R_{50, Markus} - R_{50, Semiflex}$$
(3.18)

$$= (-1.4 \pm 0.3) \,\mathrm{mm} \tag{3.19}$$

Die Kurve der Zylinderkammer muss damit um -1,4 mm in der Tiefe korrigiert werden. Dieser Wert stimmt gut mit dem theoretischen Wert überein. Die Abschätzung der Messunsicherheit erfolgte in Abschnitt A.3.2.

Die bestimmte Messpunktverschiebung der Zylinderkammer bezüglich der Zellposition in einer wasseräquivalenten Tiefe von 103,46 mm kann genutzt werden, um die absolute Dosis an dieser Position zu bestimmen.

Vergleich der absoluten Tiefen im Zellphantom und Wasserphantom

In Abbildung 3.12 (S. 34) rechts wurden die Tiefendosiskurven, aufgenommen mit Hilfe der Advanced Markus Flachkammer, im Zellphantom und im Wasserphantom verglichen. Der Abstand wurde ermittelt anhand der Differenz des jeweiligen Wertes R_{50} der absoluten Tiefen-

Abbildung 3.12: Links: Vergleich der Tiefendosiskurven der Advanced Markus Flachkammer (schwarz) und der Semiflex Zylinderkammer (grün) im Zellphantom. Rechts: Vergleich der Tiefendosiskurven aufgenommen mit der Advanced Markus Flachkammer jeweils im Zellphantom (schwarz) und im Wasserphantom an unterschiedlichen Tagen (blau und rot).

dosiskurven:

$$(-3,0\pm0,8)$$
 mm Vergleich zum 21.03.16 (3.20)

$$(-2,6\pm0,8)$$
 mm Vergleich zum 28.04.16 (3.21)

Die Abschätzung der Unsicherheit erfolgte in Abschnitt A.3.3. Die Kurvendifferenz lag nicht im Rahmen der Messungenauigkeiten.

Die Maße des Zellphantoms sind sehr genau bekannt und dessen Unsicherheiten gering. Im Gegensatz dazu existiert derzeit keine verlässliche Methode zur Bestimmung der absoluten Tiefe im Wasserphantom bei horizontaler Nutzung. Eine nicht bekannte Unsicherheit ist die WET der aus PMMA bestehenden Tankwand. Die tatsächliche Dicke und WEPL sind nicht bekannt. Für die Bestimmung der absoluten Tiefe des SOBP ist deshalb eine Messung innerhalb des Zellphantoms gegenüber dem Wasserphantom vorzuziehen. Das Wasserphantom eignet sich bei horizontalem Strahleintritt durch die präzise Positionierung der Ionisationskammer besonders für relative Messungen, wie sie z. B. für die WEPL Bestimmung der PMMA Platten durchgeführt wurde. Für absolute Tiefenmessungen im Wasserphantom sollte zuvor die WET der Wassertankwand vermessen werden.

3.3.2 Absolute Dosis im Zellphantom

Da während der Bestrahlung keine Messung der Dosis D_{soll} am Ort der Zellen stattfinden kann, sondern nur die Messung der zugehörigen Monitoreinheiten (MU_{soll}) am Strahlaustritt, wurde

der Zusammenhang zwischen den beiden Größen durch Bestimmung eines Kalibrierungsfaktors A hergestellt. Dafür wurde bei einem angeforderten Strom von $I_{\text{Cyclo}} = 77 \text{ nA}$ mittels Zylinderkammer im Zellphantom in einer Tiefe von 103,46 mm die Dosis D_{mess} für verschiedene gemessene MU_{mess} aufgenommen. D_{mess} wurde bei einer Temperatur von T = 21,6 °C und einem Luftdruck von p = 1008,6 hPa gemessen. Die Werte der Dosis wurden für Temperatur, Druck und Strahlqualität mit einem Faktor k = 1,037 korrigiert. Für die verschiedenen Werte der Messung i wurde jeweils das Verhältnis gebildet. Diese Verhältnisse A_i wurden für die Messreihe anschließend gemittelt und damit A bestimmt:

$$A_i = \frac{D_{\text{mess}}}{\text{MU}_{\text{mess}}} \tag{3.22}$$

$$A = \frac{D_{\text{soll}}}{\text{MU}_{\text{soll}}} \tag{3.23}$$

$$= (23,96 \pm 0,01) \,\frac{\mathrm{mGy}}{\mathrm{MU}} \tag{3.24}$$

Bei der Messung konnte der Wert der angeforderten $MU_{angefordert}$ vorgegeben werden. Sobald dieser Wert am Strahlaustritt registriert wurde, wurde der Strahl automatisch abgeschaltet. Durch Verzögerungen der Verarbeitung des Signals und der Abschalttechnik entstand jedoch eine Differenz zwischen der angeforderten MU und der am Strahlaustritt gemessenen MU. Dieser Überlauf wurde bei jeder Messung zur Bestimmung des Faktors A bestimmt. Auch dafür wurde anschließend der Mittelwert gebildet. Der Mittelwert des Überlaufs floss in die Berechnung der Abhängigkeit der applizierten Dosis D_{soll} von $MU_{angefordert}$ ein:

$$D_{\text{soll}} = A \cdot (\text{MU}_{\text{angefordert}} + \ddot{\text{U}}\text{berlauf})$$
(3.25)

wobei der Überlauf im Mittel Überlauf= $(1,39 \pm 0,03)$ MU betrug. Bei einer $MU_{angefordert} = 40,35$ MU betrug nach dieser Rechnung die in dieser Tiefe applizierte Dosis D_{soll} :

$$D_{\rm soll} = (1000 \pm 30) \,\mathrm{mGy}$$
 (3.26)

Die Berechnung der Unsicherheiten erfolgte in Abschnitt A.4. Die größten Unsicherheiten stellten die Vernachlässigung zusätzlicher Korrekturen des Dosissignals der Zylinderkammer dar sowie die Schwankung des Überlaufs innerhalb der Messzeit. Vor einer Bestrahlung von Zellen sollten weitere Korrekturwerte bekannt sein und berücksichtigt werden. Die Schwankungen der Differenz zwischen den angeforderten MU und den gemessenen MU sind einerseits bedingt durch Schwankungen des ankommenden Stroms I_{Nozzle} sowie vom Betrag des Stromes selbst. Durch Stabilisierung dieser Stromschwankungen könnte die Kalibrierung für einen festen Strom I_{Cvclo} erfolgen.

Zusätzlich ist der Faktor A temperatur- und druckabhängig. Die Kalibrierung muss bei auffälli-

gen Schwankungen dieser Größen wiederholt werden. Der Experimentierraum, in dem sich das Streusetup befindet, ist klimatisiert und es wird angenommen, dass für mögliche Temperaturdifferenzen $\Delta T \leq 1$ K gilt. Bei Wechsel von Wetterfronten und Druckgebieten können jedoch starke Druckschwankungen entstehen. Bei einer relativen Schwankung von $\frac{\Delta p}{p} = 2\%$ und der maximalen angenommenen Temperaturschwankung von $\Delta T = 1$ K würde die Schwankung $\frac{\Delta D_{\text{soll}}}{D_{\text{soll}}}$ etwa 5% betragen.

3.4 Radiographische Auswertung des 96 Well Plates

Als alternative Methode zur Zellbestrahlung im aufgeweiteten Feld des Setups wurde ein 96 Well Plate der Firma Corning auf Eignung überprüft. Um eine geeignete wasseräquivalente Tiefenposition zu bestimmen, wurden die Lynxaufnahmen aus Abbildung 3.13 (S. 38) qualitativ ausgewertet, indem die relative Dosis mittels einer Farbskala quantifiziert wurde. Die erste Aufnahme (Abbildung 3.13 oben) zeigt das Well Plate hinter 9 PMMA Scheiben der Gruppe 1 der Dicke 7,75 mm. Die mit PBS befüllten Näpfchen (gelb) sind deutlich von nicht befüllten Bereichen (magenta) zu unterscheiden, besonders durch die beiden nicht befüllten Mulden in der Mitte der untersten Reihe zu erkennen. Da PBS eine höhere WEPL besitzt, als die luftgefüllten Bereiche, befinden sich die Protonen nach dem Durchdringen der befüllten Bereiche in einer tieferen wasseräquivalenten Position, als nach Durchdringen von unbefüllten Stellen. Die Dosis steigt hier mit der wasseräquivalenten Tiefe an. Das Plate lässt sich somit vor dem SOBP lokalisieren. Die äußersten vertikalen Reihen (1 und 12) liegen außerhalb des lateralen Feldes von $10 \,\mathrm{cm} \times 10 \,\mathrm{cm}$. Am Farbkontrast ist zu erkennen, dass diese eine geringere Dosis erfahren als die Mulden im homogen ausgeleuchteten Zentrum. Dieser Effekt tritt in abgeschwächter Form auch in Reihe 2 auf. Jedoch befindet sich das Plate auch nicht ganz mittig im Feld. Bei einer geringen Verschiebung nach rechts würde sich dieser Effekt links verringern und rechts verstärken. Für die folgende Aufnahme (Abbildung 3.13 Mitte) wurde im Strahlengang eine Platte derselben Art hinzugefügt (10 Platten). Der Kontrast zwischen befüllten und unbefüllten Bereichen ist sehr gering. Zu erkennen sind die Ränder der Muldenwände. Das Plate befindet sich im SOBP, so dass ein geringer Tiefenunterschied keine signifikante Änderung des Dosisanstiegs zur Folge hat. Die Dosis ist gleichmäßig verteilt, mit Ausnahme der Reihen 1, 2 und 12. Hier ist die Dosis ebenfalls geringer als in den anderen Reihen. Die letzte Aufnahme (Abbildung 3.13 unten) wurde mit einer weiteren PMMA Platte im Strahlgang (11 Platten) aufgenommen. Deutlich zu erkennen ist die Umkehrung des Farbkontrastes gegenüber der Lynxaufnahme vor dem SOBP (9 PMMA Platten). Die befüllten Näpfchen (magenta) weisen eine geringere Dosis als nicht befüllte Bereiche (gelb) auf. Der Dosisanstieg mit der wasseräquivalenten Eindringtiefe ist negativ, das Plate befindet sich in der distalen Kante. Der homogene Bereich ist stark auf das obere Zentrum des Plates und darüber hinaus konzentriert. Die vertikalen Reihen 1, 2, 3, 11 und 12 sowie die horizontalen Reihen G und H erfahren eine deutlich geringere Dosis. Eine Verschiebung nach oben würde diesen Effekt in den unteren Reihen aufheben.

Zusammenfassend ist die Anwendung des 96 Well Plates zur Zellbestrahlung im vorhandenen Feld prinzipiell möglich. Um eine möglichst homogene Ausleuchtung zu erreichen eignet sich besonders die Position im SOBP (10 PMMA Platten). Allerdings ist die Feldausdehnung zu klein, um die horizontale Komponente des Plates gänzlich zu erfassen, so dass die homogene Bestrahlung bis zum Rand nicht möglich ist. Um das 96 Well Plate trotzdem für strahlenbiologische Experimente zu nutzen, sollten die Reihen 1, 12 und eine weitere Randreihe ungenutzt bleiben.

Abbildung 3.13: Dargestellt sind die Lynx Aufnahmen eines 96 Well Plates in verschiedenen Tiefen des Strahlungsfeldes. Von oben nach unten: Position vor dem SOBP (9 Platten), Position im SOBP (10 Platten), Position hinter SOBP, in der distalen Kante (11 Platten). Bis auf die Mulden 6 und 7 in Reihe H sind diese mit PBS befüllt. Zu erkennen sind Luftblasen in Form von Punkten innerhalb der Flüssigkeit.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Inhalt dieser Arbeit ist die Charakterisierung und physikalische Qualitätssicherung einer Doppelstreuvorrichtung für Protonenstrahlen im Experimentierraum des Oncoray. Dieses wurde entwickelt und aufgebaut zur Erzeugung klinisch relevanter Dosisverteilungen für den Einsatz in strahlenbiologischen Experimenten [5].

Das robuste Design ermöglichte die wiederholte schnelle Installation des Setups und die Erarbeitung der Aufbauprozedur. Das Setup wurde auf fehleranfällige Schritte innerhalb dieser Prozedur untersucht, welche in einer Störung der lateralen Feldhomogenität resultierten. Als ursächlicher Freiheitsgrad wurde die laterale Positionierung des zweiten Streuers untersucht, welcher durch seinen inhomogenen Aufbau maßgeblich für die Homogenisierung der lateralen Strahlfeldkomponente verantwortlich ist. Es wurde die Abhängigkeit des Anstieges der lateralen Dosisverteilung von der lateralen Streuerposition mittels Lynx ermittelt. Die Daten ermöglichten die Erstellung von Näherungsfunktionen, welche zukünftig genutzt werden können, um die laterale Streuerposition während des Aufbaus systematisch anzupassen. Dies erfordert die Implementierung einer Analysesoftware, die parallel zu Lynxmessungen den Anstieg der lateralen Dosisverteilung verschiedung ermittelt und den Näherungsfunktionen entsprechend die notwendige Verschiebung des zweiten Streuers ausgibt.

Die dosimetrische Charakterisierung des Strahlfeldes erfolgte mit Hilfe eines Wasserphantoms. Es wurde die laterale Dosisverteilung in der Tiefe des SOBP von 112 mm aufgenommen. Diese wies einen vernachlässigbaren Dosisanstieg von $\Delta D < 10^{-3}$ mm⁻¹ innerhalb einer Ausdehnung von 10 cm × 10 cm auf. Das Feld klang mit 4 %mm⁻¹ ab. Des Weiteren erfolgten Aufnahmen von Tiefendosiskurven entlang verschiedener Achsen parallel zur zentralen Strahlachse. Die Untersuchung der Reichweite mittels des R_{80} Wertes ergab eine lineare Abnahme mit zunehmendem Abstand von der zentralen Strahlachse. Weiterhin wies auch der Dosisanstieg des SOBP-Plateaus eine radiale Abhängigkeit auf und nahm für den maximalen Abstand von der Strahlachse um fast 50 % zu. Eine eindeutige Abhängigkeit zusätzlich vom Quadranten, in dem sich die jeweilige Tiefenachse befand, konnte nicht festgestellt werden. Beide Effekte könnten durch eine zu geringe Energie der Protonen am Rand des Strahlungsfeldes verursacht worden sein, entstanden durch eine Energieentmischung während der Streuung zur Strahlfeldformierung. Auf Grundlage der linearen Näherung der R_{80} Abhängigkeit vom Abstand zur Strahlachse wurde in der Werkstatt des Oncorays ein erster Prototyp eines Reichweitenkompensators gefertigt. In folgenden Experimenten kann dieser für die erneute Analyse der Tiefendosisver-

teilung verwendet werden sowie die Optimierung des Kompensators erfolgen. Ziel ist es, über die gesamte Feldbreite eine gleichmäßige Reichweite und Form bezüglich distaler Kante und SOBP-Plateau zu erreichen.

Für den Einsatz des Setups in *in vitro* Experimenten wurden verschiedene Anordnungen für die Zellpositionierung im Strahl dosimetrisch untersucht. Innerhalb eines Zellphantoms erfolgte die Dosismessung mit einer Zylinderkammer, deren Mittelpunkt sich in der Tiefe des Zellortes befand. Auf Grund der Zylindergeometrie und der Kammerhalterung wich der effektive Messpunkt von dieser Position ab. Zur Bestimmung der Messpunktverschiebung wurde eine Tiefendosiskurve, aufgenommen mittels der Zylinderkammer, verglichen mit einer Referenzkurve, aufgenommen durch eine Flachkammer. Es ergab sich eine Verschiebung um -1,4 mm in Richtung des Strahlaustritts. Mit Hilfe der genau bekannten Maße des Zellphantoms sowie der ermittelten Messpunktverschiebung kann die absolute wasseräquivalente Tiefe der zur Bestrahlung verwendeten Zellkulturflaschen bestimmt werden. Im Gegensatz dazu existierte noch keine Strategie zur präzisen Bestimmung der absoluten Tiefe im Wasserphantom bei horizontalem Strahleintritt. Die größte Unsicherheit wurde in der Unkenntnis der wasseräquivalenten Dicke der Wasserphantomtankwand vermutet. Die Stärke des Wasserphantoms in dieser Anordnung stellten die Messungen der Feldform und die Messung relativer Abstände dar.

Weiterhin erfolgte die Absolutdosimetrie innerhalb des Zellphantoms. Zur Bestimmung der absoluten applizierten Dosis am Ort der Zellkulturflaschen erfolgte die Bestimmung eines Kalibrierungsfaktors des Dosissignals der verwendeten Zylinderkammer im Zellphantom in Abhängigkeit des Monitorsignals am Strahlaustritt. Dieser Kalibrierungsfaktor war abhängig von Temperatur und Druck. Für den Fall von Schwankungen der Temperatur von 1K im klimatisierten Experimentierraum und Druckschwankungen von mehr als 2% sollte eine erneute Kalibrierung vorgenommen werden. Des Weiteren existierte eine Differenz zwischen den angeforderten Monitor Einheiten und den am Strahlaustritt gemessenen. Die Ursache dieser Differenz könnte in der Geschwindigkeit Signalverarbeitung liegen. Die Differenz war abhängig vom Strom und den Schwankungen des Stroms. Dessen Stabilisierung würde die Unsicherheit der Dosis bei Kalibrierung bei einem festen Strom verringern. Als alternative Methode für in vitro Experimente in Zellkulturflaschen wurde ein mit PBS befülltes 96 Well Plate untersucht. Dafür wurde es im Strahlungsfeld positioniert. Es erfolgte eine Variation der Tiefe durch zusätzliches Aufstellen von PMMA Platten vor dem Plate. Die Aufnahmen der Dosisverteilung erfolgten mit dem Lynx und wurden qualitativ ausgewertet. Daraus ging hervor, dass eine homogene Bestrahlung in der Tiefe des SOBP-Plateaus erfolgte. Für das untersuchte Well Plate Modell war das hier untersuchte laterale Feld jedoch zu klein. Der Einsatz eines 96 Well Plates erschien bei Auslassen von 3 Randreihen oder bei Verwendung eines kleineren Well Plates möglich.

Die beschriebenen Ergebnisse dienen der dosimetrischen Vorbereitung und Durchführung von strahlenbiologischen Experimenten. Erste Experimente, unter anderem mit dem Zellphantom, fanden bereits statt.

A Abschätzung der Messungenauigkeiten

A.1 Abschätzung der Ungenauigkeit der absoluten Positionierung im Wasserphantom

Die Festlegung der absoluten Tiefe z einer Dosiskurve im Wasserphantom wurde in Abschnitt 3.2.2 (S. 25) beschrieben. In diesem Abschnitt soll die Unsicherheit Δz der absoluten Position abgeschätzt werden. Für diese gilt:

$$z = WET_{Wand} + d_{Block} + M_{Markus}$$
(A.1)

$$\Delta z = \sqrt{\Delta \text{WET}_{\text{Wand}}^2 + \Delta d_{\text{Block}}^2} \tag{A.2}$$

wobei WET_{Wand} die WET der Tankwand des Wasserphantoms ist, als Produkt aus der WEPL_{Wand} = 1,19⁻¹ und der Dicke der Wand d_{Wand} = 14,43 mm. Die Dicke der benutzten Blöcke zur Abstandsbestimmung zwischen Wand und Flachkammer ist d_{Block} = 61,4 mm. M_{Markus} = 1,06 mm ist die Messpunktverschiebung der genutzten Advanced Markus Flachkammer.

Die Unsicherheit Δ WET auf die Abmessung der WET ist beeinflusst durch statistische Schwankungen der Wanddicke und der WEPL. Die Messung der Wanddicke konnte auf Grund des Aufbaus nur an verschiedenen Positionen der oberen Kante erfolgen. Diese ergaben eine Schwankung von $\Delta d_{\text{Wand,stat}} = 0,1$ mm. Bezogen auf die Ergebnisse der WEPL Bestimmung in Abschnitt 3.3.1 wurde deren statistische Ungenauigkeit auf Δ WEPL = 2% abgeschätzt. Zusätzlich entsteht bei der Vermessung der Wanddicke ein systematischer Fehler. Die Abmessung der Wassertankkante war durch das angebrachte Schienensystem erschwert, so dass für diesen Fehler $\Delta d_{\text{Wand, sys}} = 0,2$ mm gewählt wurde. Auch der verwendete Wert der Blockdicke unterliegt statistischen und systematischen Abweichungen. Erstere setzen sich zusammen aus der Präzision der Kammerpositionierung von 0,1 mm [15] und der Abmessung der Blockdicke, welche um 0,2% schwankte. Der systematische Fehler entsteht beim Heranfahren der Kammer an die Blöcke. Zum einen werden diese per Hand an die Tankwand gehalten. Dies kann dazu führen, dass diese nicht ebenmäßig anliegen. Problematisch ist weiterhin das exakte Anfahren

¹Private Diskussion mit Dr. Armin Lühr

der Kammer, so dass diese ohne Druck anliegt. Die vorhandene geringe Flexibilität der Halterung führte häufig zu einem Nachrücken der Kammer, nachdem die Blöcke entfernt wurden. Diese Effekte wurden abgeschätzt mit $\Delta d_{\text{Block}} = 0.2 \text{ mm}.$

Diese Abschätzungen ergeben für die Unsicherheit der absoluten Tiefe, getrennt nach statischer und systematischer Unsicherheit:

$$\Delta z = 0.4 \,\mathrm{mm} + 0.4 \,\mathrm{mm} \tag{A.3}$$

$$= 0.8 \,\mathrm{mm} \tag{A.4}$$

A.1.1 Unsicherheit der Bestimmung relativer Abstände im Wasserphantom für Aufnahmen verschiedener Messtage

Bei der Überprüfung der Reproduzierbarkeit wurden zwei Tiefendosiskurven an verschiedenen Messtagen bezüglich ihrer relativen Tiefe $z_{1, 2}$ zum während der Messung bestimmten absoluten Messnullpunkt MP0 verglichen (Abschnitt 3.2.2). Die relative Tiefe z_i einer Kurve wurde gemäß Formel (3.13) berechnet. Der Kurvenvergleich erfolgte durch Differenzbildung x der jeweiligen R_{50} Werte mit dem Fehler Δx gemäß Gaußscher Fehlerfortpflanzung:

$$x = z_1 - z_2 \tag{A.5}$$

$$\Delta x = \sqrt{\Delta z_1^2 + \Delta z_2^2} \tag{A.6}$$

Für den Fehler der relativen Tiefe einer Kurve i gilt:

$$\Delta z_i = \sqrt{\Delta MP0_i^2 + \Delta z_{0,i}^2 + \Delta Shift_i^2}$$
(A.7)

wobei $z_{0,i}$ der jeweils bestimmte Tiefennullpunkt ist und der Shift_i den Messbeginn relativ dazu beschreibt. Alle drei Größen unterliegen der Präzision des Anfahrens der Kammer von 0,1 mm [15]. Entsprechend kann für die Abweichung des relativen Abstandes berechnet werden:

$$\Delta z_1 = \Delta z_2 \tag{A.8}$$

$$\Delta x = \sqrt{6} \cdot 0.1 \,\mathrm{mm} \tag{A.9}$$

$$= 0.2 \,\mathrm{mm} \tag{A.10}$$

A.2 Fehlerabschätzung WEPL Bestimmung PMMA

Die WEPL_i einer PMMA Platte wurde als Verhältnis des jeweiligen WET_i und der Materialdicke d_i bestimmt. Die Materialdicke einer Platte wurde an mehreren Punkten vermessen. Diese wies eine statistische Schwankung $\frac{\Delta d}{d} = 0.2\%$ auf. Die WET wurde aus der Differenz x der R_{50} Werte zwischen der Kurve mit der jeweiligen PMMA Platte im Strahlgang und einer Referenzkurve ohne PMMA berechnet. Beide wurden im Wasserphantom am selben Tag aufgenommen. Die Unsicherheit der Positionierung der Ionisationskammer beträgt für beide Kurven 0,1 mm [15]. Dies verursacht eine Unsicherheit Δx auf die Abstandsbildung. Anschließend wurde für N Platten einer PMMA Sorte mit den zugehörigen WEPL_i Werten der Mittelwert WEPL_{Mittel} gebildet. Gemäß der Gaußschen Fehlerfortpflanzung wurde folgende Rechnung durchgeführt:

$$WEPL_{Mittel} = \frac{1}{N} \sum_{i}^{N} WEPL_{i}$$
(A.11)

$$\Delta \text{WEPL}_{\text{Mittel}} = \frac{1}{N} \cdot \sqrt{\sum_{i}^{N} (\Delta \text{WEPL}_{i})^{2}}$$
(A.12)

$$WEPL_i = \frac{WET_i}{d_i} \tag{A.13}$$

$$\frac{\Delta \text{WEPL}_i}{\text{WEPL}_i} = \sqrt{\left(\frac{\Delta \text{WET}_i}{\text{WET}_i}\right)^2 + \left(\frac{\Delta d}{d}\right)^2} \tag{A.14}$$

$$\Delta WET_i = \Delta x = \sqrt{2} \cdot 0.1 \,\mathrm{mm} \tag{A.15}$$

A.3 Abschätzung der Positionsungenauigkeit im Zellphantom

A.3.1 Absolute Tiefe der Flachkammer im Zellphantom

Die systematische Ungenauigkeit Δz bei der absoluten Tiefenbestimmung z der Flachkammerposition im Zellphantom folgt maßgeblich aus dessen Abmessung sowie der Ungenauigkeit des verwendeten WEPL Wertes. Die Abweichung des Eintrittfensters a beträgt $\Delta a = 0.05$ mm, die des Abstandes b von Fenster bis Wand der Flachkammer $\Delta b = 0.1$ mm.² Die Maße des Zellphantoms sind in Abbildung 2.2 (S. 18) zu finden. Für das Eintrittsfenster wurde die bestimmte WEPL der PMMA Sorte der Gruppe 2 (siehe Formel (3.16), S. 32) sowie deren Unsicherheit Δ WEPL verwendet. Die Unsicherheit wurde folgendermaßen abgeschätzt:

$$z = a \cdot \text{WEPL} + b \tag{A.16}$$

$$= 103,46 \,\mathrm{mm}$$
 (A.17)

$$\Delta z = \sqrt{(\text{WEPL} \cdot \Delta a)^2 + (a \cdot \Delta \text{WEPL})^2 + \Delta b^2}$$
(A.18)

$$= 0.2 \,\mathrm{mm.}$$
 (A.19)

²Angaben des Konstrukteurs Dr. Michael Schürer

A.3.2 Relative Abstände der Tiefendosiskurven von Flachkammer und Zylinderkammer im Zellphantom

Für die Bestimmung der Messpunktverschiebung der Zylinderkammer M_{Semiflex} wurde zunächst angenommen, dass sich der Mittelpunkt der Zylinderkammer in selber wasseräquivalenter Tiefe z = 103,46 mm befindet, wie die Wand der Flachkammer. Die aufgenommene Kurve der Zylinderkammer weist in dieser Hinsicht die selbe Messungenauigkeit $\Delta z = 0,2 \text{ mm}$ auf (Abschnit A.3.1), wie die Kurve der Flachkammer. Hinzu kommt eine Unsicherheit ΔG der Daten der Zylinderkammer durch deren Geometrie. Der Messwert wird gemittelt über verschiedene Tiefen auf Grund der Rundung, wobei die Daten proximal stärker gewichtet werden. Hierfür erfolgte eine graphische Abschätzung $\Delta G = 0,05 \text{ mm}$ durch Vergleich der Reichweitenänderung der distalen Kante Kurven der Flachkammer und der Zylinderkammer um den jeweiligen Wert R_{50} . Es wurde zur Bestimmung von M_{Semiflex} die Differenz der jeweiligen Werte $R_{50,i}$ gebildet, welche durch die genannten Unsicherheiten eine Fehler $\Delta R_{50,i}$ aufweist:

$$M_{\text{Semiflex}} = R_{50, \text{ Markus}} - R_{50, \text{ Semiflex}} \tag{A.20}$$

$$\Delta M_{\rm Semiflex} = \sqrt{\Delta R_{50, \,\, {\rm Markus}^2} + \Delta R_{50, \,\, {\rm Semiflex}^2}} \tag{A.21}$$

$$\Delta R_{50, \text{ Markus}} = |\Delta z| \tag{A.22}$$

$$\Delta R_{50, \text{ Semiflex}} = \sqrt{\Delta z^2 + \Delta G^2} \tag{A.23}$$

$$= 0.3 \,\mathrm{mm} \tag{A.24}$$

A.3.3 Vergleich von absoluten Tiefendosiskurven im Wasserphantom und Zellphantom

Der Abstand x der Tiefendosiskurven entlang der zentralen Strahlachse im Wasserphantom und im Zellphantom wurde bestimmt durch Differenzbildung der jeweiligen absoluten Tiefenpositionen des Wertes R_{50} . Es wurde der Maximalfehler Δx anhand der Unsicherheiten auf die jeweiligen absoluten Positionen $\Delta R_{50,i}$ (Abschnitt A.1 und A.3.1) abgeschätzt:

$$x = R_{50,\text{Wasserphantom}} - R_{50,\text{Zellphantom}} \tag{A.25}$$

$$\Delta z = \sqrt{\Delta R_{50,\text{Wasserphantom}}^2 + \Delta R_{50,\text{Zellphantom}}^2}$$
(A.26)

$$= 0.8 \,\mathrm{mm}$$
 (A.27)

A.4 Fehlerabschätzung der applizierten Dosis im Zellphantom

Die Abschätzung der Ungenauigkeit ΔD_{soll} auf die gewünschte applizierte Dosis von $D_{\text{soll}} = 1000 \text{ mGy}$ für eine angeforderte MU von MU= 40,35 erfolgte mittels Gaußscher Fehlerfortpflanzung. Ausgehend von der umgestellten Formel (3.23) (S. 35) wurde folgendes berechnet:

$$\frac{\Delta D_{\text{soll}}}{D_{\text{soll}}} = \sqrt{\left(\frac{\Delta A}{A}\right)^2 + \left(\frac{\Delta \text{MU}_{\text{soll}}}{\text{MU}_{\text{soll}}}\right)^2} \tag{A.28}$$

wobei sowohl eine Ungenauigkeit auf den Kalibrierungsfaktor A als auch auf die zu messenden MU_{soll} vorlagen. Gemäß Formel (3.25) (S. 35) bestand eine statistische Ungenauigkeit $\frac{\Delta MU_{soll}}{MU_{soll}}$ durch die Bildung des Mittelwertes des gemessenen Überlaufs. Aus dem selben Grund existierte auch eine statistische Unsicherheit auf den Kalibrierungsfaktor A. Für eine Zufallsgröße X wurde der Fehler auf den Mittelwert $\Delta \bar{X}$ folgendermaßen berechnet:

$$\Delta \bar{X} = \frac{\sigma_X}{\sqrt{N}} \tag{A.29}$$

$$= \sqrt{\frac{1}{N(N-1)} \sum_{i}^{N} (X_i - \bar{X})}$$
(A.30)

wobei für N = 7 Messungen die Schwankungen der Einzelmessungen $\sigma_A = 0.03 \frac{\text{mGy}}{\text{MU}}$ und $\sigma_{\text{Überlauf}} = 0.07 \text{ MU}$ betrugen.

Der Faktor A wies auch eine systematische Unsicherheit $\Delta A_{\rm sys}$ auf. Während der Messzeit von etwa 30 min traten eine Temperaturschwankung $\Delta T = 0.4$ K und Schwankungen des Luftdruckes $\Delta p = 0.5$ hPa auf. Diese verursachten eine Unsicherheit $\Delta D_{\rm mess}$ auf die gemessene Dosis $D_{\rm mess}$ durch die Korrektur mit dem Faktor k und ihrer Unsicherheit Δk . Abgesehen von der Strahlqualität wurden innerhalb der Messreihe weitere Korrekturfaktoren nicht berücksichtigt. Es entstand eine weitere Unsicherheit $\frac{\Delta k_{\rm Korr}}{k_{\rm Korr}}$, die auf etwa 1% abgeschätzt wurde. Die systematische Abweichung von A wurde wie folgt berechnet:

$$\frac{\Delta A_{\rm sys}}{A} = \left| \frac{\Delta D_{\rm mess}}{D_{\rm mess}} \right| \tag{A.31}$$

$$\frac{\Delta D_{\text{mess}}}{D_{\text{mess}}} = \left|\frac{\Delta k}{k}\right| \tag{A.32}$$

$$\frac{\Delta k}{k} = \sqrt{\left(\frac{\Delta T}{T}\right)^2 + \left(\frac{\Delta p}{p}\right)^2 + \left(\frac{\Delta k_{\text{Korr}}}{k_{\text{Korr}}}\right)^2} \tag{A.33}$$

Unter diesen Annahmen ergibt sich eine relative Abweichung der applizierten Dosis von:

$$\frac{\Delta D_{\text{soll}}}{D_{\text{soll}}} = 3.0\% \tag{A.34}$$

Für die hypothetisch betrachteten Schwankungen $\Delta T = 1 \text{ K}$ und $\Delta p = 25 \text{ hPa}$ betrug diese relative Unsicherheit 4,7 %.

B Parameter des aufgebauten Setups

B.1 Aufbauparameter der Streuvorrichtung

Während der Bearbeitungszeit erfolgte die Fertigung und Installation einer neuen Haltevorrichtung für den zweiten Streuer, die es ermöglicht, die Position jeweils entlang der drei Raumachsen kontrolliert in Schritten von 0,01 mm zu verschieben. Im Unterschied zu Abbildung 1.5 (S. 11) sollte der Streuer an der obersten Reihe der Halterung festgeschraubt sein, um die Position mit den Schrauben innerhalb des dynamischen Bereichs einstellen zu können. Der Abstand zwischen ersten und zweiten Streuer beträgt weiterhin 430 mm. Die Ausgangsposition der Schraube in *x*-Richtung beträgt in dieser Konfiguration 14,5 mm. Die Skala in *y*-Richtung ist derzeit durch die obere Platte verdeckt. Die Ausgangsposition ist markiert.

Beam:	
${ m H\ddot{o}he}~/~{ m mm}~^{**}$	240,0
Postion / mm	-89,0
laterale Breite / mm	$\sigma_x = \sigma_y = 6$
Energie / MeV	150,0
${\bf Energiebreite,\ Gau \$ \ / \ MeV}$	$1,\!6$
Scatterer I:	
Position Fuß / mm	0,0
Höhe Stellschraube / mm	37,5
Fläche im Feld / mm $ imes$ mm	81×81
${\rm Foliendicke\ Blei}\ /\ {\bf mm}\ ^{*}$	3,1
Scatterer II:	
Position Fuß / mm	430,0
Höhe Stellschraube / mm	39,0
Fläche im Feld / $\dot{\mathrm{mm}} \times \mathrm{mm}$	81×81
Dicke große Bleifolie / mm*	0,7
Durchmesser große Bleifolie / mm^*	170,0
Foliendicke kleine Bleifolie / mm^*	3,3
$\operatorname{Durchmesser} \mathrm{kleine} \operatorname{Bleifolie}/\mathrm{mm}^*$	37,4
Dicke PMMA $/ \text{ mm}^*$	17,1
${\rm Durchmesser~PMMA}~/~{\rm mm}~^*$	160,0
RiFi:	
Material	Aluminium
Position Fuß / mm	$630,\!0$
Höhe Stellschraube / mm (verkehrt herum)	32,5
Querschnittsfläche / mm \times mm	120×120
Basisdicke / mm (Wandstärke unter Filter)	3,0
max. Dicke Ridge / mm	$13,\!4$
${\it Breite \ pro \ Ridge \ / \ mm}$	5,0
Anzahl Ridges	24
Anzahl Stufen	$50,\!0$
Ausrichtung Ridges	horizontal
Winkel bzgl Beam / °	180,0

Tabelle B.1: Parameter des aufgebauten Setups als Grundlage für ein homogenes Strahlungsfeld von $10 \,\mathrm{cm} \times 10 \,\mathrm{cm}$ für Protonen der Energie $150 \,\mathrm{MeV}$.

^{*} Zur Verfügung gestellt von Anne Dreyer ^{**} Unterkante Schiene bis horizontale Markierung eines Kollimators

Kollimator I:	
Material	Messing
Tiefe $/ \mathrm{mm}$	33,0
Position / mm	$828,\!0$
Höhe Unterkante Schiene $/ \text{ mm}$	$140,\!0$
Fläche Prägung , horizontal \times vertikal / mm \times mm	$77,5 \times 77,0$
Kollimator II:	
Material	Messing
Tiefe $/ \mathrm{mm}$	33,0
Position / mm	1500,0
Höhe Unterkante Schiene $/ \text{ mm}$	$140,\!0$
Fläche Prägung , horizontal \times vertikal / mm \times mm	$115,0 \times 115,5$
Abstand Boden Schiene:	
vor Scatterer I / mm	1027,0
zwischen RiFi und Kollimator I / mm	1027,0
hinter Kollimator II / mm	$1027,\!0$
Fußgröße / mm	79,5

 Tabelle B.2:
 Fortsetzung von Tabelle B.1

B.2 Strahlquerschnitt

Der aus dem Strahlrohr austretende Strahl weist eine Asymmetrie bezüglich der vertikalen Strahlachse auf. Die Dosis links der Achse ist geringer, wie in der Aufnahme B.1 zu sehen.

Abbildung B.1: Aufnahme des Strahlquerschnittes vor dem ersten Streuer mit einem ETB Film. Der Strahl weist eine Asymmetrie bezüglich der vertikalen Achse auf.

C Kennwerte der Tiefendosiskurven

Tabelle C.1: Kennwerte der ausgewerteten Tiefendosiskurven, aufgenommen mit der Advanced Markus Flachkammer im Wasserphantom am 21.03.2016, angegeben für die jeweilige Position der Kammer im lateralen Feld durch Radius und Winkel bezüglich der lateralen Strahlachse.

Radius	Winkel	R50	R80	R90	sobpSlope	sobpWidth	DistalEdgeSlope
/mm	/ °	$/\mathrm{mm}$	$/ \mathrm{mm}$	/ mm	$/ \mathrm{mm}^{-1}$	$/ \mathrm{mm}$	$/ {\rm mm}^{-1}$
0,00	0	$118,\!52$	$116,\!32$	115,22	0,0017	$21,\!00$	-0,1402
$0,\!00$	0	118,52	$116,\!32$	115,22	0,0017	$21,\!40$	-0,1395
$0,\!00$	0	$118,\!62$	$116,\!32$	115,22	0,0014	$21,\!80$	-0,1444
$25,\!00$	0	118,42	$116,\!22$	115, 12	0,0019	$21,\!00$	-0,1411
$25,\!00$	90	118,42	$116,\!22$	$115,\!02$	0,0013	$20,\!60$	-0,1391
$25,\!00$	0	118,42	$116,\!22$	$115,\!02$	0,0019	$21,\!20$	-0,1379
$25,\!00$	90	118,42	$116,\!22$	$115,\!02$	0,0014	$21,\!10$	-0,1385
$35,\!36$	45	$118,\!32$	$116,\!12$	$114,\!92$	0,0014	$20,\!60$	-0,1375
$35,\!36$	225	118,42	$116,\!12$	$114,\!92$	0,0010	20,70	-0,1363
$35,\!36$	135	$118,\!32$	$115,\!92$	114,72	0,0016	$20,\!00$	-0,1341
$35,\!36$	315	$118,\!32$	$116,\!12$	$115,\!02$	0,0014	$21,\!30$	-0,1391
$35,\!36$	45	$118,\!32$	$116,\!12$	$114,\!92$	0,0015	$20,\!80$	-0,1387
$50,\!00$	0	118,22	$115,\!92$	$114,\!82$	0,0015	$21,\!00$	-0,1417
$50,\!00$	180	$118,\!02$	115,72	$114,\!62$	0,0024	$20,\!50$	-0,1326
$50,\!00$	90	$118,\!02$	$115,\!82$	$114,\!62$	0,0020	$21,\!10$	-0,1392
$50,\!00$	270	$118,\!02$	115,72	$114,\!62$	0,0025	$20,\!60$	-0,1378
$50,\!00$	0	118, 12	$115,\!92$	$114,\!92$	0,0022	$20,\!60$	-0,1421
$50,\!00$	180	118, 12	115,72	114,72	0,0020	$20,\!80$	-0,1327
$50,\!00$	90	$118,\!02$	115,72	$114,\!62$	0,0016	$20,\!80$	-0,1359
$50,\!00$	270	$118,\!02$	$115,\!82$	$114,\!62$	0,0024	$20,\!80$	-0,1376
70,71	45	$117,\!92$	$115,\!62$	$114,\!62$	0,0036	$20,\!00$	-0,1405
70,71	225	$117,\!82$	$115,\!62$	$114,\!42$	0,0036	$18,\!50$	-0,1354
70,71	135	$117,\!82$	$115,\!52$	$114,\!42$	0,0027	$19,\!30$	-0,1346
$70,\!71$	315	117,72	$115,\!62$	114,42	0,0037	$19,\!10$	-0,1466
70,71	45	$117,\!92$	$115,\!62$	114,52	0,0036	$19,\!90$	-0,1401
70,71	225	$117,\!82$	$115,\!52$	114,52	0,0043	19,70	-0,1378
70,71	135	$117,\!82$	$115,\!62$	114,52	0,0031	$19,\!80$	-0,1374
70,71	315	117,72	$115,\!52$	$114,\!32$	0,0036	$19,\!20$	-0,1420

Für die Prüfung auf Reproduzierbarkeit wurden erneut Tiefendosiskurven entlang ausgewählter lateraler Positionen im Wasserphantom am 28.04.16 aufgenommen. Die Kennwerte sind in Tabelle C.2 (S. 52) zusammengefasst.

$\frac{\rm Radius}{/\rm mm}$	$\stackrel{ m Winkel}{/\circ}$	$ m R50\/mm$	R80 / mm	R90 / mm	$\frac{\rm sobpSlope}{\rm / \ mm^{-1}}$	${ m sobpWidth} \ / { m mm}$	$\begin{array}{c} {\rm DistalEdgeSlope} \\ / \ {\rm mm^{-1}} \end{array}$
0,00	0	118,22	116,02	114,72	0,00152	$21,\!0$	-0,145
$10,\!00$	0	118, 12	$115,\!92$	$114,\!82$	$0,\!00152$	$21,\!1$	-0,137
$10,\!00$	90	118, 12	$115,\!82$	$114,\!82$	$0,\!00157$	$21,\!2$	-0,137
$14,\!14$	45	118, 12	$115,\!82$	114,72	0,00153	$20,\!8$	-0,142
70,71	135	$117,\!42$	$115,\!12$	$114,\!02$	$0,\!00357$	$19,\!3$	-0,136
$70,\!71$	315	$117,\!22$	$115,\!12$	$114,\!02$	0,00355	19,7	-0,143

Tabelle C.2: Kennwerte der ausgewerteten Tiefendosiskurven vom 28.04.2016, aufgenommen analog zu Tabelle C.1.

D Literaturverzeichnis

- Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland 2011/2012, 2015.
- [2] Todesursachen in Deutschland 2014, dec 2015.
- [3] Held KD, Kawamura H, Kaminuma T, Paz AES, Yoshida Y, Liu Qand Willers H, and Takahashi A. Effects of charged particles on human tumor cells. Front. Oncol. 6:23, 2016.
- [4] Harald Paganetti. Proton therapy physics. CRC Press, 2011.
- [5] Stephan Helmbrecht, Michael Baumann, Wolfgang Enghardt, Fine Fiedler, Mechthild Krause, and Armin Lühr. A robust and cost-effective proton double-scattering system for experimental purposes. Eingereicht.
- [6] http://dedx.au.dk/; icru report 49, 73, 09.06.2016, 15:50 Uhr.
- [7] Gert Moliere. Theorie der Streuung schneller geladener Teilchen II Mehrfach-und Vielfachstreuung. Zeitschrift für Naturforschung A, 3(2):78–97, 1948.
- [8] HA Bethe. Moliere's theory of multiple scattering. *Physical Review*, 89(6):1256, 1953.
- [9] Virgil L. Highland. Some practical remarks on multiple scattering. Nuclear Instruments and Methods, 129(2):497 – 499, 1975.
- [10] Yung-Su Tsai. Pair production and bremsstrahlung of charged leptons. Rev. Mod. Phys., 46:815–851, Oct 1974.
- [11] http://www.oecd-nea.org/janisweb/book/protons/o16/mt28/renderer/315, 05.06.2016, 18:26 Uhr.
- [12] Bernard Gottschalk. On the characterization of Spread-Out Bragg Peaks and the definition of depth and modulation. Technical report, technical report 28APR03 available at http://huhepl. harvard. edu/gottschalk, 2003.
- [13] Hanno Krieger. Strahlungsmessung und Dosimetrie, volume 2. Springer, 2013.
- [14] Yoshihisa Takada. Dual-ring double scattering method for proton beam spreading. Japanese Journal of Applied Physics, 33(1R):353, 1994.

- [15] http://www.iba-dosimetry.com/complete-solutions/radiotherapy/relativedosimetry/blue-phantom-2, 20.05.2016, 16:25.
- [16] http://www.ptw.de/2247.html, 20.05.2016; 16:25.
- [17] Takafumi Nakagawa and Kiyoshi Yoda. A method for achieving variable widths of the spread-out bragg peak using a ridge filter. *Medical Physics*, 27(4):712–715, 2000.
- [18] O Jäkel, G H Hartmann, P Heeg, and D Schardt. Effective point of measurement of cylindrical ionization chambers for heavy charged particles. *Physics in Medicine and Biology*, 45(3):599, 2000.

Abbildungsverzeichnis

1.1	Massenbremsvermögen in Abhängigkeit der Energie eines einlaufenden Protons $\ .$	4
1.2	Schema des Bragg Peaks	6
1.3	Abhängigkeit des SOBP von den Parametern der Reichweitenmodulation	8
1.4	Schema des zweiten Streuers	.0
1.5	Haltevorrichtungen des zweiten Streuers	.1
1.6	Fotografie und Schema des Ridge Filters 1	.1
1.7	Fotografie des ersten Kollimators 1	2
1.8	Schema des Setups	.3
2.1	laterale Messpositionen	7
2.2	Querschnitt und Foto des Zellphantoms	.8
2.3	Querschnitt der Halterung der Zylinderkammer im Zellphantom	.8
2.4	Foto des 96 Well Plates	9
3.1	Verlauf der vertikalen Dosisintensität bei vertikaler Positionsvariation des zweiten	
	Streuers	!1
3.2	Vertikale Positionsänderung zweiter Streuer	22
3.3	Verlauf der horizontalen Dosisintensität bei horizontaler Positionsvariation des zwei-	
	ten Streuers	23
3.4	Horizontale Positionsänderung zweiter Streuer	24
3.5	Laterale Feldverteilung	25
3.6	Tiefendosisverteilung 2	26
3.7	Abhängigkeit der R_{80} vom Radius im lateralen Feld $\ldots \ldots \ldots \ldots \ldots \ldots \ldots 2$	27
3.8	Geometrische Korrektur des R_{80}	28
3.9	Anstieg des SOBP in Abhängigkeit der lateralen Position	29
3.10	Formvergleich des SOBP Anstieges	0
3.11	Tiefendosiskurven im Wasserphantom an verschiedenen Messtagen	1
3.12	Vergleich der benutzten Ionisationskammern und der absoluten Tiefe in den Phan-	
	tomen	4
3.13	Lynx Aufnahmen des 96 Well Plates	8
B.1	Aufnahme des Strahlquerschnittes	60

Tabellenverzeichnis

1.1	Energieübertrag von Protonen auf Sekundärteilchen	5
3.1	Kennwerte laterale Dosis	24
3.2	WEPL Bestimmung PMMA	32
B.1	Setupparameter	49
B.2	Fortsetzung von Tabelle B.1	50
С.1	Kennwerte Tiefendosis, aufgenommen am 21.03.2016	51
C.2	Kennwerte Tiefendosis, aufgenommen am 28.04.2016	52

Erklärung

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

Lena Schreiner Dresden, Juni 2016