

Dissertation

zur Erlangung des wissenschaftlichen Grades
Doktor rer. nat.

Reichweiteverifizierung an einem klinischen Protonenstrahl mittels Prompt Gamma-Ray Timing Methode: Eine Sensitivitätsanalyse.

Theresa Werner

geboren am 29.08.1989

TECHNISCHE UNIVERSITÄT DRESDEN
INSTITUT FÜR KERN- UND TEILCHENPHYSIK
FAKULTÄT PHYSIK

08.06.2020

Eingereicht am 08. Juni 2020

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

Zusammenfassung

Bei der Protonentherapie, welche sich als neue Therapieform für die Behandlung von Tumorerkrankungen etabliert hat, profitieren Patienten durch die spezielle Wechselwirkung geladener Teilchen mit Materie von der präzisen Dosisdeposition im Zielvolumen. Derzeitig ist es jedoch nicht möglich die Reichweite des Behandlungsstrahls während der Bestrahlung zu bestimmen. Um die Effektivität der Protonentherapie zu verbessern, wurde die Prompt Gamma-ray Timing (PGT) Methode zur in-vivo Reichweiteverifikation vorgeschlagen. Dafür wird während der Bestrahlung das zeitaufgelöste Tiefenprofil hochenergetischer Photonen gemessen, welche in Kernreaktionen des Protonenstrahls mit den Atomen im Gewebe produziert werden.

Nachdem das grundlegende Prinzip der PGT Methode in verschiedenen Experimenten überprüft wurde, liegt der derzeitige Forschungsschwerpunkt auf der Translation der Methode in die klinische Anwendung. Dafür wurde ein Prototyp eines PGT Detektorsystems im Behandlungsraum der Universitätsprotonentherapie Dresden unter Verwendung des Spot-Scanning Verfahrens (PBS) getestet und für ein klinisches Bestrahlungsregime, welches niedrige Protonenströme und kurze Bestrahlungszeiten umfasst, charakterisiert. Im Zuge der Datenanalyse wurde ein Softwareframework entwickelt, welches eine standardisierte Prozessierung für die Korrektur und Kalibrierung gemessener PGT Datensätze gewährleistet.

Außerdem wurde die Sensitivität der PGT Methode bezüglich Reichweiteänderungen eines klinischen Protonenstrahls quantitativ bestimmt. Dafür wurden Luftkavitäten verschiedener Dicken in ein Polymethylmethacrylate (PMMA) Target eingebracht und die zugehörigen PGT Spektren während der Bestrahlung mit einem zentralen Protonenstrahl gemessen.

Darüber hinaus konnte die derzeitige Präzision zur Reichweiteverifizierung mittels PGT Methode durch die Untersuchung limitierender Effekte bestimmt werden.

In weiteren Experimenten wurden die entwickelten Korrektur- und Kalibrieralgorithmen zusätzlich auf PGT Daten, welche unter Verwendung von technisch-klinischen Behandlungsplänen gemessen wurden, angewendet. Nach der Prozessierung der Primärdaten konnten die detektierten PG Ereignisse den jeweiligen PBS Spots und somit der geometrischen Position in der Bestrahlungsebene zugeordnet werden. Dadurch konnten aus den zugehörigen PGT Spektren die jeweiligen statistischen Momente extrahiert werden. Durch den Vergleich des Mittelwerts und der Standardabweichung der gemessenen Verteilungen mit Werten aus einer Referenzmessung, konnten künstlich induzierte Reichweiteänderungen im Zentrum des Phantoms identifiziert werden.

Abstract

Proton therapy has been established as an important technology used in cancer treatment. Due to the interaction behaviour of charged particles with matter, patients treated with protons benefit from the precise deposition of the dose in the tumor volume.

However, proton beams can currently not be tracked in the patient's body during the irradiation. To overcome this obstacle, the Prompt Gamma-ray Timing (PGT) method aims to reconstruct the range information of the primary protons from measured time-resolved emission profiles of promptly emitted gamma rays, which are produced along the particle track.

After verifying the concept of PGT in first proof of principle experiments current research focuses on their translation into clinical practice. Therefore a prototype of a PGT detection system was extensively tested and characterized in clinical-closed conditions comprising low beam currents and short irradiation times. The experiments were carried out in the treatment room of the Universitätsprotonentherapie Dresden using pencil beam scanning (PBS) as beam delivery technique.

In the course of the data analysis a software framework was developed, which ensures a standardized procedure for the correction and calibration of the measured PGT data sets. Additionally the sensitivity of the PGT method regarding range variations of a clinical proton beam was quantitatively determined. Therefore air cavities of defined thicknesses were placed in a polymethylmethacrylate (PMMA) Phantom and correlated PGT spectra were measured during the irradiation with a centred proton beam. Furthermore, the precision of the observed dependency was estimated by separating different limiting effects.

The developed analysis procedure was finally transferred to PGT data measured in PBS mode using clinical-structured treatment plans. After processing the primary data the PG events could be assigned to the individual PBS spots and thus to the geometric position in the irradiation plane. Thereby the correlated PGT spectra for each single spot could be generated and the respective statistical moments were extracted. By comparing the received mean and standard deviation of the measured distributions with related values of a reference measurement, it was possible to identify artificial induced range variations in the central region of the phantom.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	xi
Abbildungsverzeichnis	xiv
Tabellenverzeichnis	xv
1 Protonentherapie	1
1.1 Einführung	1
1.2 Physikalische Grundlagen	1
1.3 Bedeutung für die Strahlentherapie	2
1.4 Herausforderungen in der klinischen Implementierung	4
1.4.1 Technische Aspekte	4
1.4.2 Physikalische Eigenschaften	4
1.5 Limitierung durch Reichweiteunsicherheiten	5
1.5.1 Ursachen	6
1.5.2 Klinischer Einfluss	6
1.5.3 Reduzierung von Reichweiteunsicherheiten	7
1.6 Ziel der Arbeit	8
2 Theoretischer Hintergrund	9
2.1 Signaturen für die Reichweiteverifizierung	9
2.1.1 Eigenschaften der Positronenstrahlung	10
2.1.2 Eigenschaften der prompten Gammastrahlung	11
2.2 Methoden für die Reichweiteverifizierung	13
2.2.1 PT-PET	14
2.2.2 Prompt Gamma basierte Methoden	15
2.3 Erzeugung klinischer Protonenstrahlen	16
2.3.1 Grundprinzip des Zyklotrons	17
2.3.2 Das Isochronzyklotron Cyclone C230	18
2.4 Verfahren zur Strahlapplikation	19
2.4.1 Therapeutische Tiefendosisverteilung	20
2.4.2 Energieadaption	20
2.4.3 Passive Strahlformung	21
2.4.4 Aktive Strahlapplikation	21
2.5 Grundkonzepte der Bestrahlungsplanung	22
2.5.1 Zielvolumenerfassung	23
2.5.2 Stoßbremsvermögen	24
2.5.3 Dosisberechnung	24
2.6 Ansprüche an ein klinisches Reichweiteverifikationssystem	25
3 Reichweiteverifizierung mittels PGT Methode	27
3.1 Prinzip	27
3.2 Theoretische Grundlagen	27
3.2.1 Kinematik	27
3.2.2 PG Emissionszeitprofil	29
3.2.3 Eigenschaften von PGT Spektren	30
3.3 Klinische Translation der PGT Methode	33

3.3.1	Quantitative Reichweitebestimmung	34
3.3.2	Methodik	35
3.3.3	Technische Anforderungen	37
3.3.4	Lokale und globale Reichweiteverifizierung	37
3.3.5	PGT Detektorsystem	38
3.4	Experimentelle Vorbetrachtungen	40
3.4.1	Strategie	40
3.4.2	Bestrahlungsregime im PBS Modus	41
3.4.3	PMMA Target	42
3.4.4	PGT Datenaufnahme	43
4	Klinische Evaluierung des PGT Detektorsystems	45
4.1	Motivation und Strategie	45
4.2	Material	45
4.2.1	Experimentaufbau	45
4.2.2	Konfiguration des PGT Detektorsystems	46
4.2.3	Bestrahlungsregime	47
4.2.4	Messprogramm	48
4.3	Methoden	48
4.3.1	PGT Parameter	48
4.3.2	Analyse der Unsicherheiten	49
4.4	PGT Primärdatenanalyse	50
4.4.1	Korrektur der Verstärkungsschwankung	50
4.4.2	Energiekalibrierung	53
4.4.3	Korrektur differentieller Nichtlinearitäten	53
4.4.4	Energiefenster	56
4.4.5	Spotzuordnung	56
4.4.6	Phasenverschiebungskorrektur	58
4.4.7	Untergrundabzug	60
4.5	PGT Parameteranalyse	63
4.5.1	Qualitative Analyse	63
4.5.2	Sensitivität auf Reichweiteänderungen	67
4.5.3	Unsicherheiten der PGT Parameter	68
4.6	Diskussion	71
4.6.1	Korrektur- und Kalibrieralgorithmen	72
4.6.2	PGT Parameter	76
5	PGT Messungen im Spot-Scanning Verfahren	79
5.1	Motivation und Strategie	79
5.2	Material	79
5.2.1	Experimentaufbau	79
5.2.2	Konfiguration der PGT Detektorsysteme	80
5.2.3	Bestrahlungsregime	80
5.2.4	Messprogramm	83
5.3	Methoden	84
5.3.1	Bestimmung von Reichweiteabweichungen	84
5.3.2	Überprüfen der statistischen Signifikanz	85
5.3.3	Glättungsalgorithmus	87
5.4	Präprozessierung der PGT Primärdaten	88
5.4.1	Korrektur- und Kalibrierverfahren	88
5.4.2	Bestimmung der Anzahl an Protonen pro Spot	92
5.4.3	PGT Daten Akkumulation	92
5.4.4	Phasenoszillation	94
5.4.5	Glättungsalgorithmus	96
5.5	Differenzwerte der PGT Parameter	96
5.5.1	Qualitative Analyse	96

5.5.2	Quantitative Analyse	97
5.6	Diskussion	98
5.6.1	Präprozessierung der PGT Daten	98
5.6.2	Lokale Reichweiteanalyse	100
6	Zusammenfassung	103
7	Ausblick	107
A	Anhang	109
A.0.1	Kernreaktionen zur Entstehung PG-Strahlung	109

Abkürzungsverzeichnis

- ADC** Analog-Digital-Umsetzer (*engl. analog-to-digital converter*)
- ARM** Advanced RISC Machines
- CDF** kumulative Verteilung (*engl. cumulative distribution function*)
- CT** Computertomograph
- CTV** klinisches Zielvolumen (*engl. clinical target volume*)
- DE** Double-Escapeereignisse
- DNL** differentielle Nichtlinearitäten
- DS** Double Scattering Verfahren
- ESS** Energieselektionssystem
- FE** Photopeak (*engl. full energy peak*)
- FPGA** Field Programmable Gate Array
- FWHM** Halbwertsbreite (*engl. full width at half maximum*)
- GTV** makroskopisches Tumolvolumen (*engl. gross tumor volume*)
- IBA** Ion Beam Applications
- IMPT** intensitätsmodulierte Protonentherapie (*engl. intensity modulated proton therapy*)
- HU** Hounsfield Einheit (*engl. hounsfield unit*)
- MC** Monte Carlo
- MRT** Magnetresonanztomographie
- PBM** Protonenbunchmonitor
- PBS** Spot-Scanning Verfahren (*engl. pencil beam scanning*)
- PET** Positronen-Emissions-Tomographie
- PG** Prompt Gamma
- PGT** Prompt Gamma-ray Timing
- PGT** Phasenregelschleife (*engl. phase locked loop*)
- PT** Protonentherapie
- PT-PET** PT-Positronenemissionstomographie
- PTV** Planungszielvolumen (*engl. planning target volume*)

PMMA Polymethylmethacrylate
RF Hochfrequenz (*engl. radio frequency*)
RISC engl. Reduced Instruction Set Computer
ROI engl. region of interest
RV Reichweiteverifizierung
SE Single-Escapeereignisse
SEV Sekundärelektronenvervielfacher
SFUD homogene Einzelfelddosis (*engl. single field uniform dose*)
SNR Signal-Rausch Verhältnis
SOBP Spread-out Bragg Peak
TCP Übertragungssteuerungsprotokoll (*engl. transmission control protocol*)
TOF Flugzeit (*engl. time of flight*)
UPTD Universitätsprotonentherapie Dresden

Abbildungsverzeichnis

1.1	Relative Dosisverteilung eines Protonenstrahls in Wasser	2
1.2	Unter- bzw. Überdosierung im Zielvolumen	5
1.3	Strategien der Bestrahlungsplanung	7
2.1	Kernreaktionen zwischen Proton und Targetkern	10
2.2	Korrelation β^+ -Aktivität und Tiefendosisprofil	11
2.3	Entstehung PG Strahlung durch inelastische Streuung	11
2.4	Energiedepositionsspektrum in PMMA	12
2.5	Korrelation zwischen Tiefenprofil der PG Emission und Tiefen- dosiskurve	13
2.6	Protonentherapieanlage Dresden	17
2.7	Isochronzyklotron Cyclon C230	18
2.8	Therapeutische Tiefendosisverteilung	20
2.9	Komponenten der passiven Strahlformung	21
2.10	Schematische Darstellung des Spot-Scanning Verfahrens	22
2.11	Vergleich der Tumorkonformalität von DS und PBS	23
2.12	Zielvolumendefinition	24
3.1	Prinzip der PGT Methode	28
3.2	Korrelation der Protonenenergie, -laufzeit und -wegstrecke	29
3.3	Zeitbreite der Protonenpakete	31
3.4	Phasenbeziehungen von Protonenpaketen und RF	32
3.5	PGT Spektren für verschiedene Detektionswinkel	33
3.6	Modelle zur Untergrundanpassung	34
3.7	Methodik der klinischen RV mittels PGT Methode	36
3.8	Globale und lokale Reichweiteverifizierung	38
3.9	Komponenten des PGT Detektorsystems	39
3.10	Zählratenhistogramm eines klinischen PBS Bestrahlungsplans	41
3.11	PMMA Target	42
3.12	Signalprozessierung im U100 Spektrometer	43
4.1	Experimentaufbau im Behandlungsraum	46
4.2	PGT Detektorsystem	47
4.3	Bootstrapverfahren zur Ermittlung von Parameterunsicherheiten	49
4.4	Schritte zur Primärdatenprozessierung	50
4.5	Zählraten- und Pulsladung-Messzeit Histogramme	51
4.6	Variation des Annihilationspeaks	52
4.7	Energie-Messzeit Histogramme nach Verstärkungskorrektur	53
4.8	PG Energiespektren	54
4.9	Feinzeitspektren und zugehörige kumulative Verteilungen	55
4.10	Energie-Relativzeit-Spektrum mit zugehörigen Relativzeitspek- tren	56
4.11	Identifizierung der Spotstruktur im Zählraten-Messzeit Histo- gramm	57

4.12	Bestimmung der Flankenverschiebung	59
4.13	Flankenverschiebung aus der Phasenverschiebungskorrektur . .	60
4.14	Untergrundbestimmung in PGT Spektren	61
4.15	Parameter der Untergrundmodellierung	62
4.16	Single-Layer PGT Spektren verschiedener Protonenenergien . .	64
4.17	Single-Spot PGT Spektren verschiedener Protonenenergien . .	65
4.18	PGT Parameter der Single-Spot PGT Spektren	66
4.19	Sensitivität der PGT Parameter	67
4.20	Fluktuation des verstärkungskorrigierten Annihilationspeaks . .	69
4.21	Unsicherheit der Flankenverschiebung	70
4.22	Energieunabhängigkeit der Feinzeitkorrektur	72
4.23	Feinzeitkorrekturfunktionen verschiedener Messzeiten	73
4.24	Illustration der Phasenoszillation in Single-Spot PGT Spektren	75
5.1	Experimentaufbau im Spot-Scanning Verfahren	80
5.2	Zählratenhistogramm und Illustration des Dose Cube Bestrah-	
	lungsplans	81
5.3	Verteilung der applizierten Protonen pro Spot	82
5.4	Schematische Darstellung der PGT Differenzspektren	85
5.5	Akkumulierte Multi-Spot PGT Spektren	86
5.6	Korrigiertes PG Energiespektrum	88
5.7	Identifizierung der Bestahlungsschichten und PBS Spots . . .	89
5.8	Akkumuliertes Single-Spot PGT Spektrum	91
5.9	Protonenanzahl pro applizierten PBS Spot	92
5.10	Differenzhistogramm aus PGT Daten Akkumulation	93
5.11	Oszillation des PGT Mean Parameters	94
5.12	Oszillation des PGT Width Parameters	95
5.13	Einfluss des Glättungsalgorithmus	96
5.14	Differenzhistogramme der PGT Parameter	98
5.15	Differenzhistogramme der PGT Parameter für Multi-Spot PGT	
	Spektren	99
5.16	Sensitivität der PGT Differenzparameter	100
5.17	Phasenoszillation für verschiedene Protonenenergien	101
6.1	Phasenkorrelation zwischen PGT Daten und PBM	104
6.2	Zählratenhistogramme für verschieden Protonenenergien	105
7.1	Detektoraufsatz für PBS Snout	107

Tabellenverzeichnis

2.1	Kernreaktionen zur Entstehung prominenter PG Ereignisse . . .	12
2.2	Technische Parameter: Cyclone C230	19
3.1	Bezeichnungen der PGT Spektren	39
4.1	Parameter des Bestrahlungsregimes	47
4.2	Systematisches Messprogramm	48
4.3	Analyseparameter der Korrektur- und Kalibrieralgorithmen . . .	63
4.4	Sensitivität der PGT Parameter	68
4.5	Unsicherheiten der PGT Parameter	71
4.6	Statistische Unsicherheiten variabler Protonenanzahlen pro Spot	77
5.1	Konfigurationsparameter der PGT Detektorsysteme	80
5.2	Struktur der Bestrahlungspläne	83
5.3	Analyseparameter der Korrektur- und Kalibrieralgorithmen . . .	97

Kapitel 1

Protonentherapie

1.1 Einführung

In der Protonentherapie (PT) werden die besonderen Eigenschaften von geladenen Teilchen bei deren Wechselwirkung mit Materie zur strahlentherapeutischen Behandlung von Tumoren genutzt. Beobachtet wurde ihr charakteristisches Tiefendosisprofil erstmalig 1903 von William Henry Bragg. 43 Jahre später erkannte Robert R. Wilson das Potential der Wechselwirkung von geladenen Teilchen im menschlichen Gewebe und schlug die Anwendung für die medizinische Strahlentherapie vor (Wilson, 1946). Seit den ersten Behandlungen von Patienten unter zunächst experimentellen Bedingungen¹, bieten heute routinemäßig rund 90 Kliniken (PTCOG, 2020) eine Tumorbestrahlung mit Protonen, als Alternative zur konventionellen Therapie mit Photonen, an. Mit steigender Anzahl dieser Zentren, für die vor allem die technische Entwicklung und die damit einhergehende Verfügbarkeit kompakter und kostengünstiger Protonenbeschleuniger verantwortlich ist, gelingt es, den medizinischen Nutzen der PT durch Erfahrungsaustausch und Forschungsergebnisse stetig weiterzuentwickeln.

Im Allgemeinen, umfasst die Partikeltherapie neben Protonenbestrahlung ebenfalls die Behandlung mit schweren Ionen (z.B. Kohlenstoffionen). Aufgrund der wesentlich aufwändigeren und kostenintensiveren klinischen Implementierung, wird diese derzeit jedoch lediglich in 13 Zentren angeboten (PTCOG, 2020). Bisher bleibt es umstritten, ob die Partikel- bzw. Protonentherapie die konventionelle Tumorthherapie in Zukunft ersetzen wird. In der heutigen Onkologie dient sie nach wie vor als Erweiterung im Behandlungsspektrum von Krebserkrankungen.

1.2 Physikalische Grundlagen

Das relative Tiefendosisprofil von Protonen in Materie (Abbildung 1.1) steigt zunächst mit zunehmender Eindringtiefe langsam an (Dosisplateau), wobei es am Ende der Teilchenbahn zu einem steilen Dosisanstieg, gefolgt von einem abrupten Abfall, kommt. Für Protonen wird das Tiefendosisprofil D_x maßgeblich durch das Stoßbremsvermögen $S(E)$, welches den Energieverlust dE pro Wegstrecke dx des Teilchens der Energie E_0 beschreibt, im jeweiligen Material bestimmt (Formel 1.1). Das relative Dosismaximum (*Bragg-Maximum*) wird dabei durch das schnelle Anwachsen des Stoßbremsvermögens am Ende der

¹Lawrence Berkeley Laboratory ab 1954 (Berkeley, USA), Gustav-Werner-Institut ab 1957 (Uppsala, Schweden), Harvard Cyclotron Laboratory ab 1961 (Cambridge, USA)

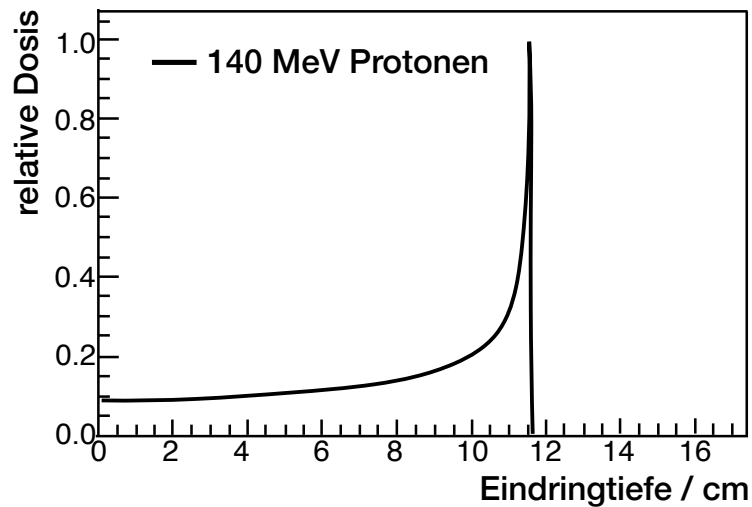


Abbildung 1.1: Relative Dosisverteilung eines 140 MeV Protonenstrahls in Wasser. Abbildung nach (Bortfeld and Schlegel, 1996).

Reichweite hervorgerufen.

$$S(E) := -\frac{dE}{dx} \quad (1.1)$$

Verantwortlich für den steigenden Energieverlust pro Wegstrecke $\frac{dE}{dx}$ ist dabei das Absinken der Protonengeschwindigkeit v_p mit zunehmender Eindringtiefe. Für therapeutische Protonen mit kinetischen Energien bis $E_p \sim 200$ MeV gilt am Ende der Wegstrecke nach Bethe-Bloch (Bethe, 1930):

$$\frac{dE}{dx} \sim \frac{1}{v_p^2} \quad (1.2)$$

Je geringer die kinetische Energie der Teilchen, umso höher ist der Energieübertrag pro Wegstrecke im Targetmaterial.

Die Position des Bragg-Maximums ist durch die mittlere Reichweite $\langle R \rangle$ der Protonen (Energie E_0) mit dem Stoßbremsvermögen dabei wie folgt verknüpft:

$$\langle R \rangle = \int_0^{E_0} \frac{1}{S(E)} dE \quad (1.3)$$

Durch die Veränderung der kinetischen Energie der Protonen (Abschnitt 2.4.2) kann demzufolge die Eindringtiefe beliebig variiert und somit das Bragg-Maximum an verschiedene Tumortiefen angepasst werden.

1.3 Bedeutung für die Strahlentherapie

Das grundlegende Ziel bei der Bestrahlung von Tumoren ist es 100% der vorgeschriebenen Dosis im Tumor zu deponieren und gleichzeitig umliegendes Gewebe maximal zu schonen. In der klinischen Praxis ist das Erreichen einer erfolgreichen Tumorkontrollrate dabei im Wesentlichen durch den unvermeidbaren Dosisbeitrag im gesunden Gewebe limitiert. Für dieses dürfen, je nach Kategorisierung, festgelegte Dosisgrenzwerte nicht überschritten werden (Paganetti, 2012a). Dadurch sollen schwere oder gar lebensbedrohliche Nebenwirkungen durch die Strahlentherapie für den Patienten vermieden werden.

Im Zuge dieser Betrachtung bieten Protonenstrahlen durch ihr charakteristisches Tiefendosisprofil, im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung mit Photonen, folgende Vorteile:

- Die definierte Reichweite im Gewebe ermöglicht es, Bereiche mit sehr niedrigen Dosisgrenzwerten (z.B. Risikoorgane) auszusparen.
- Das niedrige Dosisplateau am Anfang der Tiefendosis Kurve gewährleistet eine geringe Dosisdeposition im umliegenden Gewebe.
- Das Bragg-Maximum ermöglicht eine hohe, fokussierte Dosisdeposition im Zielvolumen.
- Die erhöhte relative biologische Wirksamkeit verspricht eine geringere zu applizierende Dosis zum Erreichen gleicher biologischer Effekte.

Der aus diesen Eigenschaften resultierende medizinische Vorteil für die klinische Anwendung wurde bei folgenden Tumorindikationen bereits bestätigt (DEGRO, 2015):

- Aderhautmelanome und Irismelanome
- Chordome und Chondrosarkome
- Pädiatrische Tumoren
- Kompliziert gelegene kurativ behandelbare Tumoren
- Tumoren bei schwangeren Patientinnen.

Vielversprechend scheint die PT besonders bei der Behandlung von Kinderkreberkrankungen zu sein (Timmermann, 2011). Aufgrund der hohen Anzahl an noch zu erwartenden Lebensjahren stellt die Entstehung von Sekundärtumoren (Rezidiven) nach der Bestrahlung ein wichtiges Kriterium für die pädiatrische Radioonkologie dar. Im Gegensatz zu konventionellen Methoden, kann mithilfe der PT die dafür notwendige Schonung von gesundem Gewebe, laut Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Radioonkologie, effizienter erreicht werden (Newhauser and Durante, 2011; Xu et al., 2008). Für die Behandlung von Tumoren bei Kindern werden deswegen fast ausschließlich Protonen eingesetzt (Timmermann, 2011; Jermann, 2015).

Dennoch ist die Überlegenheit der PT, trotz der offensichtlichen dosimetrischen Vorteile von Protonenstrahlen, lediglich für einen Teil der Tumorerkrankungen bewiesen. Einerseits fehlen aufgrund der kurzen Anwendungshistorie dafür aussagekräftige (Langzeit)-Studien bestimmter Tumorindikationen. Andererseits wird auf vergleichende Studien z.B. bei pädiatrischen Patienten aus ethischen Gründen verzichtet (Durante and Paganetti, 2016).

1.4 Herausforderungen in der klinischen Implementierung

1.4.1 Technische Aspekte

Um die Eigenschaften von Protonenstrahlung für die medizinische Anwendung bestmöglich nutzen zu können, werden komplexe PT Anlagen benötigt. Diese sind in der Anschaffung, Wartung und Instandhaltung sehr kostenintensiv und unterscheiden sich je nach Anbieter in der technischen Umsetzung.

Grundlegend bestehen diese aus einem Beschleuniger zur Erzeugung von Protonenstrahlung und anschließendem Strahlführungssystem zum Behandlungsraum (ggf. Gantry) (Abschnitt 2.3) sowie aus einem System zur Strahlapplikation für geladene Teilchenstrahlen (Abschnitt 2.4).

Zusätzlich muss im Behandlungsraum ein Positionierungssystem (Patientenliege, Röntgenröhre, Positionierungslaser usw.) die Lagerung des Patienten während der Behandlung millimetergenau gewährleisten. Voraussetzung für die Bestrahlungsplanung und zur Kontrolle der Behandlung ist außerdem der Zugang zu einem Computertomographen (CT).

Je nach Strahlapplikationstechnik sind gegebenenfalls spezielle Maschinen für die Fertigung von patientenspezifischen Komponenten erforderlich. Da durch die Bestrahlung Radioaktivität in den Materialien erzeugt werden kann, müssen diese nach jeder Bestrahlungsfraction unter Beachtung der Strahlenschutzverordnung zunächst gelagert und abschließend entsorgt werden.

Die aufwändige Kommissionierung einer PT Anlage (Akzeptanztests von technischen Komponenten, Bestimmung gerätespezifischer CT Kalibrierkurven, Basisdaten für das Bestrahlungsplanungssystem durch aufwendige dosimetrische Verfahren, usw.) führt zusätzlich zu hohen Betriebskosten (Paganetti, 2012a).

Im Gegensatz zur Photonentherapie sind die erreichbaren Feldgrößen in der PT i.A. deutlich beschränkter². Um das gesamte Targetvolumen abzudecken, müssen deshalb für bestimmte Behandlungen (z.B. Medulloblastom) große Bestrahlungsbereiche in mehrere Felder unterteilt und nacheinander bestrahlt werden. Dabei werden zusätzliche Unsicherheiten, z.B. in der erneuten Patientenpositionierung, in Kauf genommen.

Da die meisten PT Anlagen einen stabilen Behandlungsstrahl nur bis zu einer bestimmten minimalen Energiegrenze produzieren, muss bei oberflächennahen Tumoren zusätzliches Material zur Abbremsung (Verkürzung der Protonenreichweite im Gewebe) verwendet werden. Die daraus resultierende Verschlechterung der Strahlqualität verhindert vor allem eine präzise Bestrahlung kleiner Tumervolumen geringer Eindringtiefen (z.B. Aderhautmelanome) mit kommerziellen Anlagen.

1.4.2 Physikalische Eigenschaften

Im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung müssen, neben den bereits beschriebenen Vorteilen, zusätzliche physikalische Effekte bei der Bestrahlungsplanung berücksichtigt werden.

Durch elastische Streuung der Protonen an den Targetkernen (Multi Coulomb Streuung) kommt es zu einer lateralen Aufstreuung des Protonenstrahls, welche mit der Eindringtiefe ansteigt.

Des Weiteren führt die statistische Verteilung des Energieübertrags pro Wegstrecke für Protonen in Materie zu einer Verbreiterung der distalen Penumbra.

²Bestrahlungsverfahren an der UPTD: 30 cm x 40 cm (aktiv), Ø: 16 cm (passiv)

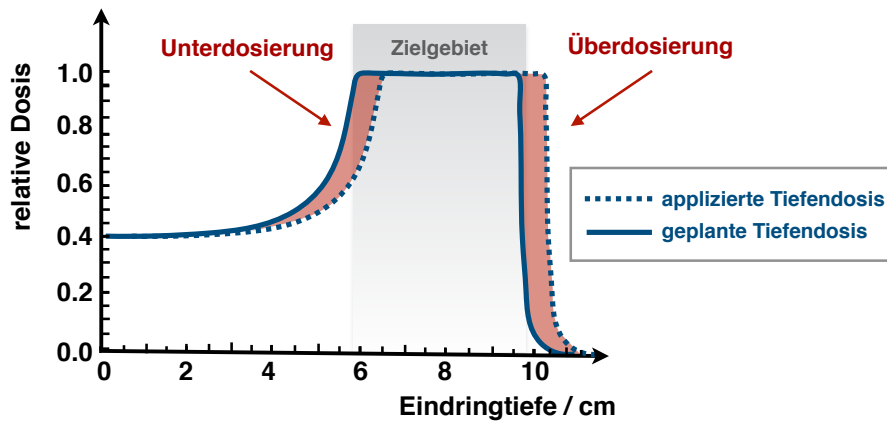


Abbildung 1.2: Eine Abweichung der Protonenreichweite führt zu einer Unter- bzw. Überdosierung im Zielvolumen.

Neben diesen Effekten hängt die Tiefendosis­kurve stark von der Dichte und Zusammensetzung des durchlaufenen Gewebes und des zugehörigen Protonenstoß­bremsvermögens ab. Dieses wird aus den dazu korrelierten linearen Schwächungskoeffizienten, welche durch die Messung mit einem CT bestimmt werden, vor der Bestrahlungsplanung ermittelt.

Außerdem werden in Kernwechselwirkungen einerseits Sekundärteilchen (Abschnitt 2.1) produziert, die im Patienten zur Dosisdeposition beitragen. Andererseits verringert sich dadurch gleichzeitig die Primärteilchendichte des Protonenstrahls.

Darüber hinaus muss bei einigen Behandlungen zusätzliches Material in den Strahlengang eingebracht werden (Kollimatoren, Kompensatoren, Reichweiteshifter), in welchem ebenfalls Sekundärstrahlung durch Kernreaktionen hervorgerufen werden kann.

Unsicherheiten, die in der zu applizierenden Dosisverteilung auftreten, sind durch die Komplexität der technischen Umsetzung sowie durch die physikalischen Eigenschaften der Strahlung vielfältig und müssen bei der Bestrahlung von Patienten berücksichtigt werden. Insbesondere der scharfe Dosisgradient am Ende der Protonenlaufbahn kann bei Fehlpositionierung den Behandlungserfolg vermindern oder sogar schwere Nebenwirkungen verursachen. Deswegen müssen vor allem potentielle Unsicherheiten in der Eindringtiefe des Protonenstrahls in der Bestrahlungsplanung berücksichtigt werden.

1.5 Limitierung durch Reichweiteunsicherheiten

Derzeitig ist es nicht möglich, den Protonenstrahl während der Behandlung im Patienten zu lokalisieren. Eine potentielle Reichweiteabweichung der Protonenlaufbahn bleibt somit bisher unentdeckt und würde zu einer Unterdosierung im Zielvolumen oder einer Überdosierung im gesunden Gewebe führen (Abbildung 1.2). Ein solches Szenario wirkt sich negativ auf die Tumorkontrollrate aus und kann darüber hinaus bei sehr starken Abweichungen (grober Fehlpositionierung des Bragg-Maximums) zu schweren Schäden gesunder Organe führen.

1.5.1 Ursachen

Ursachen für Reichweiteunsicherheiten lassen sich nach ihrem Einfluss auf die vom Bestrahlungsplanungsprogramm berechnete Dosisverteilung in zwei Gruppen einteilen:

Zur Dosisberechnung korrelierte Unsicherheiten:

- Transformationsunsicherheiten von Hounsfield Units (HU) (Abschnitt 2.5.2) in Protonenstoßbremsvermögen inklusive CT-Bildgebung (z.B. Kalibrierung, Rauschen und Artefakte, Rastergröße) und die nicht eindeutige Zuordnung von Photonenschwächungskoeffizienten verschiedener chemischer Gewebezusammensetzungen zum zugehörigen relativen Protonenstoßbremsvermögen (Andreo, 2009)
- Biologische Faktoren (Relative Biologische Wirksamkeit von Protonen im Gewebe)(Grün et al., 2013)
- Reichweiteunsicherheiten durch Gewebekomposition bzw. unzureichende Simulationsalgorithmen für die Bestrahlungsplanung (e.g. Streuung in komplexer, inhomogener Materie, Multi Coulomb Streuung an Gewebeübergängen stark unterschiedlicher Dichten)(España and Paganetti, 2010; Urie et al., 1986)

Zur Dosisberechnung unkorrelierte Unsicherheiten:

- Kommissionierungsunsicherheiten in Wasser
- Kompensatordesign (optional)
- Strahlreproduzierbarkeit/-qualität (z.B. Schärfe der Protonenenergie, Protonenfluenz) (Durante and Paganetti, 2016)
- Patientenpositionierung
- Anatomische Veränderungen in der Behandlungsperiode (z. B. An- und Abschwellungen von Gewebe (Albertini et al., 2008), Zu- und Abnahme von Gewicht, Füllen und Leeren von Hohlräumen)
- Organbewegungen (Knopf and Lomax, 2013).

1.5.2 Klinischer Einfluss

Wie wird in der klinischen Praxis trotz Reichweiteunsicherheiten gesichert, dass:

- (1) die geforderte Dosis im Tumervolumen vollständig appliziert wird, und
- (2) die Schonung von gesundem Gewebe (insbesondere Risikoorganen) gesichert wird?

Dafür werden Bestrahlungspläne so erstellt, dass sie gegen diese *robust* sind (Paganetti, 2012a), also Änderungen der Protonenreichweite innerhalb eines festgelegten Toleranzbereichs zum gleichen Ergebnis (gewünschte Tumorkontrollrate bei minimal zu erwartenden Nebenwirkungen) führen.

(1) Zum Einen werden dafür um den Tumor zusätzliche Bestrahlungsbereiche (Sicherheitssäume - *engl. margins*) definiert, welche Unsicherheiten in der Protonenreichweite kompensieren.

(2) Zum Anderen werden distale Dosiskanten direkt vor Risikoorganen durch alternative Einstrahlrichtungen vermieden.

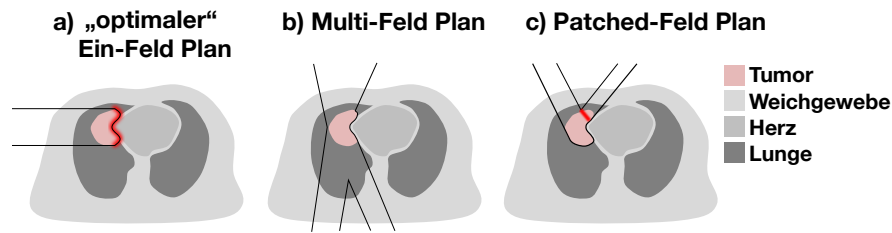


Abbildung 1.3: Eine optimale Bestrahlung (a) wird durch Reichweiteunsicherheiten des Protonenstrahls verhindert. Stattdessen müssen robuste Bestrahlungspläne mit verschiedenen Einstrahlrichtungen (b, c) und die daraus resultierende erhöhte Dosis im gesunden Gewebe in Kauf genommen werden. Abbildung nach (Knopf and Lomax, 2013).

Im Vergleich zu einer *optimalen* Planung (Abbildung 1.3 a) mit maximaler Schonung des umliegenden Gewebes (kürzeste Einstrahlrichtung zum Tumor, keine oder geringe Sicherheitssäume) führt robuste Planung (Abbildung 1.3 b,c) (alternative Einstrahlrichtung, große Sicherheitssäume) in vielen Fällen zu einer erhöhten integralen Dosis im gesunden Gewebe (Knopf and Lomax, 2013).

1.5.3 Reduzierung von Reichweiteunsicherheiten

Die aus Reichweiteunsicherheiten resultierenden Auswirkungen für die klinische Praxis (robuste Bestrahlungsplanung inkl. zusätzliche Sicherheitssäume) limitieren die Schonung von gesundem Gewebe und stehen somit im direkten Konflikt zur grundlegenden Idee der PT. Wie aus Tabelle 4 in (Durante and Paganetti, 2016) hervorgeht, tragen vor allem laterale Reichweiteunsicherheiten erheblich zur Unsicherheit bei der Dosisberechnung bei. Eine Hauptaufgabe aktueller Forschung ist neben der verbesserter **Vorhersage** deswegen die *in vivo* **Verifizierung** der Protonenreichweite.

Reichweiteunsicherheiten durch Ungenauigkeiten in der Vorhersage, z. B. bei der Bestimmung des patientenspezifischen Stoßbremsvermögens, können beispielsweise durch Messungen mit einem Dual-Energy CT (Zhu and Penfold, 2016; Möhler et al., 2018) oder mit der Möglichkeit einer klinischen Protonenradiographie gesenkt werden (Cormack and Koehler, 1976; Schulte et al., 2004). Außerdem gewährleistet eine auf Monte Carlo (MC) Simulation basierte Bestrahlungsplanung ebenfalls eine akkuratere Vorhersage und Berechnung der Dosisverteilung (Durante and Paganetti, 2016).

Neben einer Präzisierung der Reichweitevorhersage ist eine zusätzliche Kontrolle der Patientenbehandlung mittels Reichweiteverifizierung während der Bestrahlung ebenfalls wünschenswert. Dadurch könnten Reichweiteunsicherheiten evaluiert, ihre Ursachen bestimmt und diese dadurch reduziert werden. Prinzipiell gibt es dafür zwei grundlegende Vorgehensweisen. In *direkten* Methoden wird die Eindringtiefe durch Dosis- oder Teilchenflussmessungen bestimmt. Dafür müssen entweder Minidosimeter in den Patienten implantiert werden (z. B. beam probe (Mumot et al., 2010)) oder hohe Protonenenergien zur Verfügung stehen, die den Patienten durchdringen können (z. B. Protonenradiographie, -tomografie (Schneider et al., 2004)). Ausführliche Erläuterungen direkter Verfahren finden sich in (Knopf and Lomax, 2013).

Da nur bei wenigen Tumoren Implantate operativ in die Umgebung eingebracht werden können, und die maximal erzeugbaren Protonenenergien von derzeit verfügbaren, kommerziellen Protonenbeschleunigern nicht ausreichen um den Patienten vollständig zu durchdringen, sind die Anwendungsmöglich-

keiten direkter Verfahren beschränkt.

Im Weiteren werden deshalb ausschließlich *indirekte* Methoden diskutiert. Diese basieren auf der Messung verschiedener Signaturen (Abschnitt 2.1), die durch Wechselwirkungen des Protonenstrahls mit dem Patientengewebe hervorgerufen werden und zur Eindringtiefe korreliert sind.

1.6 Ziel der Arbeit

In der Bestrahlungsplanung würde eine Reduzierung von Reichweiteunsicherheiten zu kleineren Sicherheitssäumen und zur Nutzung optimaler Einstrahlrichtungen führen. Die integrale Dosis im Patienten würde somit weiter verringert, das Potential der PT effektiver ausgenutzt und ihre Vorteile gegenüber der Photonentherapie deutlicher hervorgehoben.

Darüber hinaus würde durch eine Echtzeitüberwachung der Protonenreichweite im Patienten eine Fehlpositionierung des Protonenstrahls während der Behandlung unmittelbar detektiert und somit gleichzeitig das Risiko fehlerhafter Dosisapplikationen (z.B. durch anatomischen Veränderungen) deutlich verringert.

Die Prompt Gamma-ray Timing (PGT) Methode ist eines der derzeitig untersuchten Verfahren, welche solch eine in-vivo Reichweiteverifizierung ermöglichen könnte. Im Zuge des Translationsprozesses dieser Methode steht im Fokus der vorliegenden Arbeit zunächst die Evaluation hinsichtlich technisch-klinischer Bedingungen.

Dafür werden PGT Daten bei der Bestrahlung eines PMMA Phantoms im Spot-Scanning Verfahren aufgenommen. Der Protonenstrahl wird dabei in einem klinischen Bestrahlungsregime (verschiedene Bestrahlungsschichten mit individuellen PBS Spots, Strahlstrom und Spotlängen) appliziert.

Anhand der gewonnenen PGT Spektren werden, neben der Sensitivität der PGT Methode bezüglich Reichweiteabweichungen durch Luftkavitäten, ebenfalls limitierende Faktoren erfasst und deren Einfluss auf die Präzision der Methode quantitativ bestimmt.

Des Weiteren werden die entwickelten Analysealgorithmen zur Identifizierung von Reichweiteabweichungen unter Verwendung eines klinischen Bestrahlungsregimes für die zugehörigen betroffenen PBS Spots einer Bestrahlungsebene verwendet.

Kapitel 2

Theoretischer Hintergrund

2.1 Signaturen für die Reichweiteverifizierung

In der PT wird der primäre Protonenstrahl im Körper des Patienten gestoppt. Dennoch ist es möglich seine Reichweite mittels Sekundäreffekten, welche durch Wechselwirkungen zwischen Protonen und dem Patientengewebe entstehen, indirekt zu messen. Die Eindringtiefe wird dabei in der jeweiligen Signatur „verschlüsselt“ weitergegeben und muss aus dieser anschließend dekodiert werden.

Kernreaktionen: Eine mögliche Form der Wechselwirkung, aus denen unterschiedliche Signaturen für die Reichweitebestimmung hervorgehen, sind nicht-elastische Kernreaktionen zwischen Protonen und Targetkernen. Dabei entsteht hochenergetische Sekundärstrahlung, welche den Patienten durchdringen kann (Krieger, 2001).

Bei nuklearen Wechselwirkungsprozessen können zum Beispiel sekundäre Teilchen entstehen (Abbildung 2.1 a). In der Protonentherapie können dabei lediglich aus Targetkernen Nukleonen oder Nukleonencluster herausgeschlagen werden. Im menschlichen Gewebe bedeutet dies vorwiegend eine Fragmentierung von ^{16}O (25%), ^{12}C (10%) und ^{14}N (1.5%); ausgeschlossen ist der ^1H -Anteil (63%)¹. Hauptsächlich entstehen dabei sekundäre Protonen und Neutronen, diesen nachgeordnet werden ebenfalls Deuteronen, Alphateilchen, Tritonen und ^3He -Kerne erzeugt (Krieger, 2001).

Darüber hinaus können sich Rückstoßkerne in angeregten Zuständen befinden und sich anschließend in ihren stabilen Grundzustand abregen (z.B. durch β -Zerfall, Elektroneneinfang, α -Zerfall, elektromagnetische Zerfälle). Emittieren diese beim Übergang in ihren Grundzustand elektromagnetische Strahlung und bleibt ihre Massen- und Kernladungszahl konstant, wird diese spezielle Form der Kernreaktion als inelastische Streuung bezeichnet (Abbildung 2.1 b) (Malmer, 2001).

Die prominentesten Signaturen aus Kernreaktionen, welche bereits für die Reichweiteverifizierung (RV) genutzt wurden, sind die durch Positronenemitter erzeugte β^+ -Aktivitätsverteilung (Abschnitt 2.1.1) sowie die Emissionsverteilung hochenergetischer γ -Strahlung (Abschnitt 2.1.2).

Bremsstrahlung: Beim Abbremsen schneller geladener Teilchen (einschließlich Sekundärstrahlung aus Kernreaktionen) wird im Gewebe Bremsstrahlung erzeugt. Hauptsächlich wird diese von schnellen, sekundären Elektronen produziert. In (Yamaguchi et al., 2012) wird die Korrelation zwischen gemessenen

¹Prozentangaben beziehen sich auf den Anteil im menschlichen Körper

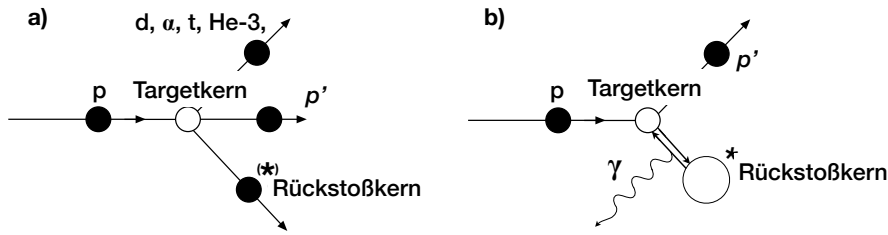


Abbildung 2.1: Durch Wechselwirkungen zwischen Protonen und Targetkernen entstehen hochenergetische Sekundärteilchen, welche zum Teil außerhalb des Patienten detektiert werden können. In diesen nicht-elastischen Prozessen (a) werden größtenteils einzelne Nukleonen (Protonen, Neutronen), aber auch Nukleonencluster (Deuteron, Alpha, Triton, He-3) erzeugt. Darüber hinaus können zusätzlich angeregte Rückstoßkerne entstehen. Eine Sonderform bilden dabei inelastische Streuungen (b), bei denen Targetkerne in einen angeregten Zustand übergehen, während die Massen- und Kernladungszahl konstant bleibt. Durch Aussendung von γ -Quanten gehen diese Kerne anschließend in den Grundzustand über.

Bremsstrahlungsspektren und der Reichweite des Protonenstrahls unter experimentellen Bedingungen gezeigt.

Makroskopische Effekte: Durch die Bestrahlung von Gewebe mit geladenen Teilchenstrahlen können ebenfalls makroskopische Effekte, wie Veränderungen in der Gewebeszusammensetzung entlang der Eindringtiefe, hervorgerufen werden (Gensheimer et al., 2010).

Außerdem werden durch den Energieeintrag der Protonen lokale Veränderungen der Temperatur im Gewebe hervorgerufen und dadurch Schallwellen erzeugt. Diese sind ebenfalls zur Position des Bragg-Maximums korreliert (Assmann et al., 2015).

2.1.1 Eigenschaften der Positronenstrahlung

In direkten oder mehrstufigen Kernreaktionen können instabile, neutronenarme Isotope auf dem Strahlweg des Protons entstehen. Einige von ihnen unterliegen dem Betazerfall, wobei es zur Aussendung eines Positrons bei der Proton-zu-Neutron Umwandlung kommt. Die emittierten Positronen annihilieren anschließend mit einem Elektron im umliegenden Gewebe und produzieren zwei Photonen, die in entgegengesetzter Richtung mit einer jeweiligen Energie von 511 keV den Patienten verlassen. In (Oelfke et al., 1996) Tabelle 1 sind die maximalen kinetischen Energien der Positronen für die wichtigsten Reaktionen gegeben. Diese betragen dabei etwa 0,96 MeV-1,73 MeV, welches einer Reichweite im Gewebe von einigen Millimetern entspricht (Berger, 2015).

In (Kraan et al, 2014) wird gezeigt, dass das Tiefendosisprofil der β^+ -Aktivität mit der Tiefendosis Kurve der Protonen korreliert und somit zur Reichweite des Protonenstrahls verknüpft ist. Ein Beispiel dieser Korrelation für die Bestrahlung eines (PMMA) Targets mit Protonen der kinetischen Energie $E_p = 140$ MeV ist in Abbildung 2.2 gegeben.

Als wichtigste Positronenemitter zur RV in der Protonentherapie zählen ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O und ^{38}K (Oelfke et al., 1996; Parodi and Enghardt, 2000). Die Halbwertszeiten dieser Isotope liegen im Bereich von 2 min-20 min. Neben diesen werden ebenfalls sehr kurzlebige Isotope wie ^{12}N ($T_{1/2} = 11$ ms), ^{29}P ($T_{1/2} = 4,1$ s) und ^{38m}K ($T_{1/2} = 0,92$ s) mit Positronenreichweiten im Bereich einiger cm produziert (Dendooven et al., 2015).

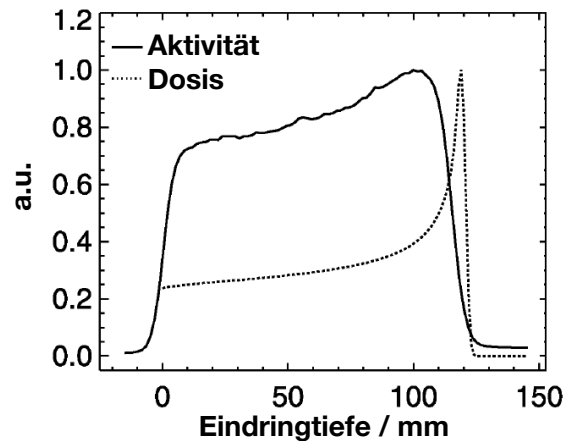


Abbildung 2.2: Rekonstruiertes Tiefendosisprofil der β^+ -Aktivität aus den gemessenen Annihilationsphotonen eines 140 MeV Protonenstrahl bei der Bestrahlung eines PMMA Phantoms. Die Korrelation zur Reichweite ist durch die zugehörige Tiefendosiskurve (gestrichelte Linie) verdeutlicht. Abbildung nach (Parodi, 2004).

2.1.2 Eigenschaften der prompten Gammastrahlung

Eine weitere Signatur, die zur RV genutzt werden kann, ist die durch Kernreaktionen produzierte hochenergetische Gammastrahlung, welche nahezu unmittelbar nach der Kernreaktion (Lebensdauer $\tau = 10^{-19}\text{s} - 10^{-9}\text{s}$) emittiert wird. Wegen der sehr kurzen Zeitskalen werden die emittierten Gammastrahlen als *prompt* bezeichnet.

Beispielhaft dafür ist in Abbildung 2.3 die schematische Anregung von ^{12}C durch eine inelastische Protonenstreuung und anschließende Abregung² durch die Aussendung eines 4,4 MeV γ -Quants gezeigt.

Die für die prompt Gamma (PG) Produktion verantwortlichen Kernreaktionen durch Protonen sind vielfältig und von der Zusammensetzung des Targetmaterials abhängig (Verbung and Seco, 2014). In Anhang A, Tabelle A.1 ist lediglich eine Auswahl für Reaktionen mit Protonen und ^{12}C bzw. ^{16}O aufgeführt. Die Energien der PG Strahlung reichen dabei bis in den Bereich von über 15 MeV, weshalb die γ -Quants den Patienten durchdringen und außerhalb detektiert werden können.

Für die PT sind vor allem PGs mit Energien bis zu 8 MeV interessant. Dieser

²mittlere Lebensdauer: $\tau = 6,11 \cdot 10^{-14}\text{s}$

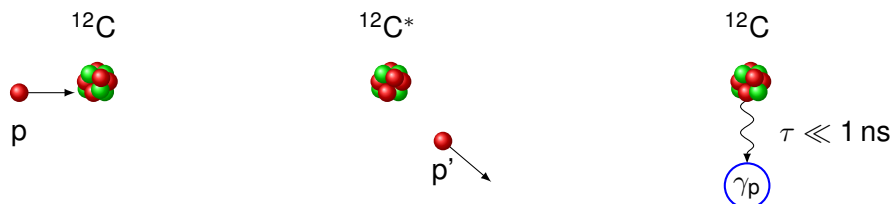


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung der Entstehung von PG Strahlung bei inelastischer Streuung eines Protons (p) mit einem C^{12} Targetkern. Das primäre Proton (links) überträgt ein Teil seiner kinetischen Energie an den Kohlenstoffkern (Mitte), welcher anschließend durch Aussendung von γ -Quants (rechts) in den Grundzustand übergeht. Abbildung nach (Hueso-González et al., 2016).

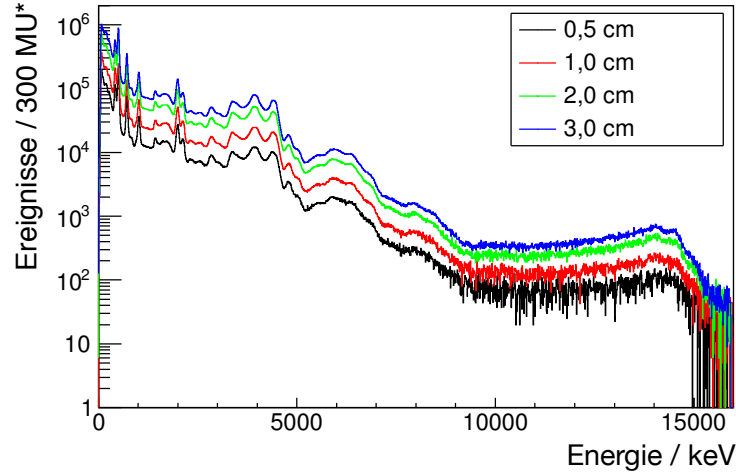


Abbildung 2.4: Energiedepositionsspektrum in einem CeBr_3 Szintillationsdetektor bei der Bestrahlung von PMMA Phantomen verschiedener Dicken (Farbkodierung) mit einem Protonenstrahl der Energie $E_p = 150$ MeV. Deutlich erkennbar sind die charakteristischen PG Energiepeaks bei 4,4 MeV und 6,1 MeV (begleitet von der jeweiligen Single- (SE) und Double-Escapeereignissen (DE)) und die maximale PG Emissionsenergie bei rund 15 MeV.

Tabelle 2.1: Kernreaktionen zur Entstehung prominenter PG Ereignisse mit den zugehörigen Zerfallszeiten nach (Kozlovsky et al., 2002).

Energie / MeV	Reaktion	Lebensdauer / s
4,439	$^{12}\text{C}(\text{p}, \text{p}')^{12}\text{C}$	$6,1 \cdot 10^{-14}$
4,439	$^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha \text{p}')^{12}\text{C}$	$6,1 \cdot 10^{-14}$
4,445	$^{12}\text{C}(\text{p}, 2\text{p}')^{11}\text{B}^*$	$5,6 \cdot 10^{-19}$
6,13	$^{16}\text{O}(\text{p}, \text{p}')^{16}\text{O}^*$	$2,7 \cdot 10^{-11}$

Bereich umfasst die diskreten Energiepeaks von 4,4 MeV und 6,1 MeV, welche einen vergleichsweise hohen Wirkungsquerschnitt aufweisen (Verburg et al., 2013). Die entsprechenden Kernreaktionen sind in Tabelle 2.1 aufgeführt.

In Abbildung 2.4 ist Verteilung der Energiedeposition detektierter Ereignisse in einem CeBr_3 Szintillationsdetektor bei der Bestrahlung verschiedener PMMA Phantome mit einem klinischen Protonenstrahl ($E_p = 150$ MeV) gezeigt. In diesem sind die diskreten PG Energiepeaks einschließlich Escapeereignisse sowie die maximale PG Energie bis 15 MeV durch den Abfall des Spektrums deutlich erkennbar.

PG Emissionsprofil

Das Tiefenprofil der PG Emission pro einfallendem Proton $g(z)$ ist durch die Anzahl emittierter PGs dN_{PG} auf einer Wegstrecke dz gegeben:

$$g(z) = \frac{dN_{\text{PG}}}{dz} (\sigma_{\text{PG}}, E_p, n) \quad (2.1)$$

Diese ist abhängig von der Protonenenergie E_p , der Zusammensetzung des Materials (Dichte der Targetkerne n) und der Wechselwirkungswahrscheinlichkeit, gegeben durch den jeweiligen Wirkungsquerschnitt der Kernwechselwirkung

* Monitor Units (MU) (Abschnitt 3.4.2)

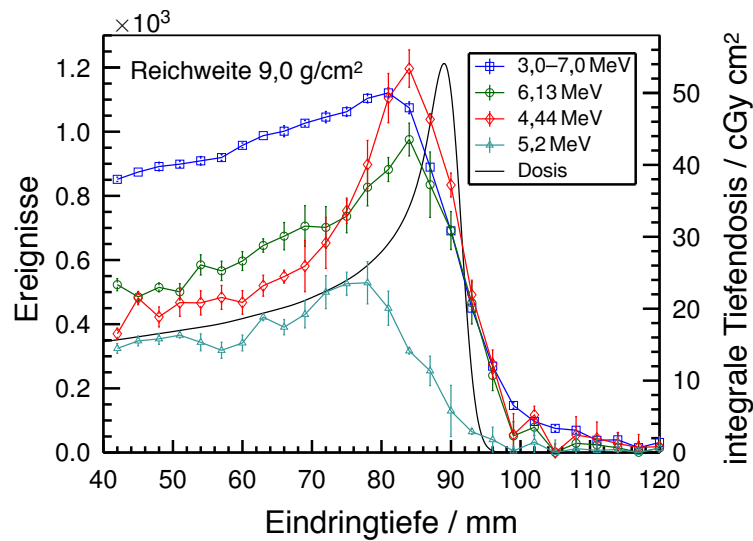


Abbildung 2.5: Die Emission charakteristischer PG Ereignisse ist mit der Tiefendosiskurve der Protonen und somit auch mit ihrer Reichweite korreliert. Die Messdaten wurden mit einer schlitzkollimierten PG Kamera bei der Protonenbestrahlung ($E_p \sim 110$ MeV) eines Wasserphantoms gemessen. Abbildung nach (Verburg et al., 2013).

zur Erzeugung von PGs σ_{PG} .

Für einen Protonenstrahl konstanter Energie mit N Protonen ergibt sich das PG Emissionsprofil $G(z)$ aus der Überlagerung aller PG Tiefenprofile $g_i(z)$:

$$G(z) = \sum_{i=1}^N g_i(z) \quad (2.2)$$

Der Zusammenhang des PG Emissionsprofils und der Dosisdeposition des Protonenstrahls wurde in (Min et al., 2006) experimentell beobachtet. Abbildung 2.5 zeigt ebenfalls anhand experimenteller Messdaten, dass die charakteristischen Tiefenprofile verschiedener PG Emissionsenergien unter kontrollierten Bedingungen (Protonenstrahl fester Energie im Wasserphantom) eindeutig mit der Eindringtiefe korreliert sind (Verburg et al., 2013).

2.2 Methoden für die Reichweiteverifizierung

Das Detektieren und Interpretieren der jeweiligen Zielsignatur bildet die Grundlage verschiedener indirekter Methoden zur RV. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Verfügbarkeit der Reichweiteinformation während (online) oder nach der Behandlung (offline), sowie die erreichbare Dimension (1D Punktmessung, 2D Bildgebung, 3D volumetrische Bildgebung).

Die **PT-Positronenemissionstomographie** (PT-PET) (offline, 3D), basiert auf Messung der β^+ -Aktivitätsverteilung, und wurde bereits zur klinischen RV eingesetzt (Abschnitt 2.2.1). Dabei wurde die Messdaten während (*in-beam*)³ oder nach (*in-room*)⁴ der Bestrahlung von Patienten aufgenommen.

³ GSI Darmstadt: (Pawelke et al., 1997; Enghardt et al., 2004c,a; Fiedler et al., 2008, 2010), HIMAC Chiba: (Iseki et al., 2003), Kashiwa Center: (Nishio et al., 2006; Miyatake et al., 2010)

⁴ HIBMC Japan: (Hishikawa et al., 2002), MGH Boston: (Parodi et al., 2007; Knopf et al., 2009), Proton Therapy Jacksonville: (Hsi et al., 2009)

Vielversprechend sind außerdem **PG basierte Methoden** (online), bei welchen in verschiedenen Ansätzen (Abschnitt 2.2.2) das Tiefenprofil der PG Emission durch eine Messung abgebildet wird, um daraus anschließend die Information über die Protonenstrahlreichweite extrahieren zu können. In ersten klinischen Tests wurde das auf einer ortsauflösenden, kollimierten PG-Kamera (Smeets, 2012) basierte Konzept bereits erfolgreich während der Patientenbestrahlung angewendet (Richter et al., 2016).

Neben diesen Methoden wurden außerdem erste Untersuchungen zur RV anhand sekundärer Ionen, die durch Wechselwirkungen des Behandlungsstrahls mit dem Gewebe entstehen, durchgeführt (Gwosch et al., 2013). Da diese vor allem durch die Fragmentierung der Projektile erzeugt werden, eignet sich die Methode jedoch vorwiegend für die Bestrahlung mit schweren Ionen wie z.B. Kohlenstoffionen.

Das Detektieren der durch den Protonenstrahl erzeugten Bremsstrahlung scheint ebenfalls für die PT Therapie ungeeignet, da diese vor allem durch sekundäre Elektronen erzeugt wird. Wie in (Amaldi and Kraft, 2005; Krämer and Kraft, 1994) gezeigt, produziert ein Kohlenstoffstrahl im Vergleich zu einem Protonenstrahl eine höhere Anzahl an sekundären Elektronen. Eine zusätzliche Herausforderung stellt außerdem die Abschwächung durch das umliegende Gewebe dar.

Das Prinzip der Ionoakustik nutzt die durch die Energiedeposition im Gewebe erzeugten Schallwellen (Takayanagi et al., 2019). Derzeitig wurden bereits erste Experimente mit homogenen Phantomen durchgeführt (Lehrack et al., 2017). Hierbei könnten jedoch bei der Bestrahlung von inhomogenen Phantomen Probleme durch Reflexionen beim Übergang zwischen Gewebeanteilen unterschiedlicher Massendichten auftreten. Ein deutlicher Vorteil dieser Methode sind die kostengünstigen Detektoren.

Die bei der Bestrahlung hervorgerufenen makroskopischen Änderungen des Gewebes können durch die hohe Ortsauflösung mittels MRT sichtbar gemacht werden (Yuan et al., 2013). Damit kann die Bestimmung der Protonenreichweite jedoch lediglich indirekt und ausschließlich nach der Bestrahlung (offline) erfolgen.

2.2.1 PT-PET

Die durch den Protonenstrahl induzierte β^+ -Aktivität kann mittels PET-Scanner durch die Messung der 511 keV Annihilationsphotonen experimentell erfasst und anschließend rekonstruiert werden. Wie in Abbildung 2.2 bereits gezeigt, ist das detektierte Signal jedoch, ähnlich wie zum PG Tiefenprofil, nicht mit dem Tiefendosisprofil identisch.

Die gemessene Verteilung wird mit der durch eine MC Simulation gewonnene Referenzverteilung verglichen (Parodi and Enghardt, 2000). Letztere basiert dabei auf dem Patientenplanungs-CT und dem daraus erstellten Bestrahlungsplan. Bei Abweichungen zwischen den β^+ -Aktivitätsverteilungen aus Simulation und Experiment kann die Bestrahlungsplanung des Patienten ggf. adaptiert werden.

Für die Erzeugung der Referenzverteilung muss dabei auf unzureichend genaue Wirkungsquerschnitte und auf Näherungen für den Strahlungstransport zurückgegriffen werden (Bauer et al., 2013). Zusätzlich ist die gemessene Verteilung durch biologische Auswaschungen des Zellmetabolismus und Blutfluss verschmiert und muss diesbezüglich korrigiert werden. Zufällige und durch Streuung erzeugte Koinzidenzen, sowie das schnelle Abklingen des Signals nach der Behandlung, sind ebenfalls große Herausforderungen (Knopf et al., 2009). Der klinische Arbeitsablauf wird durch die Dauer der Messungen mit ausreichend hoher Statistik zusätzlich verzögert. Gleichzeitig nimmt die Auswa-

schung der Aktivitätsverteilung durch biologische Prozesse während der Messung im Positronenemissionstomographen weiterhin zu.

Bei der anschließenden Analyse ist es zusätzlich notwendig, alle Abweichungen vom geplanten Behandlungsplan (Unterbrechung (Interlocks) des Protonenstrahls bei der Bestrahlung, zeitliche Verzögerungen im Therapieablauf, u.s.w.) in die Rekonstruktion zu implementieren. Bei Störungen im Behandlungsablauf oder der Bestrahlung kann sich die Auswertung dadurch erheblich verlängern und wird durch die Berücksichtigung aller potentiell aufgetretenen Störeffekte hinreichend komplex.

Darüber hinaus ist es durch die Halbwertszeiten im Bereich von Minuten offensichtlich nicht möglich, mit dieser Methode eine Echtzeitinformation der Protonenreichweite zu erhalten.

2.2.2 Prompt Gamma basierte Methoden

Compton Camera (CC): Die klassische Compton Camera besteht typischerweise aus einem Streu- und einem Absorberdetektor mit denen der Emissionsort durch Messung des jeweiligen Wechselwirkungspunkts und der Energie auf Grundlage des Comptonformalismus rekonstruiert werden kann. Dabei wird ein Bild der Quellverteilung durch Übereinanderlegen verschiedener Kegel, die durch die einzelnen Ereignisse definiert sind, erzeugt (Everett et al., 1977). Auf Grundlage dieses Prinzips wurden bereits verschiedene Systeme entwickelt (Thirolf et al., 2014; Krimmer et al., 2015; McCleskey et al., 2015; Hueso-González et al., 2014), jedoch noch nicht klinisch angewendet.

Die Effizienz dieser Systeme ist vor allem durch die begrenzte Anzahl an den für die Rekonstruktion notwendigen validen Koinzidenzereignissen beschränkt. Neben diesen, durch Comptonstreuung und anschließender Absorption gemessenen Ereignissen, werden vor allem zufällige Koinzidenzereignisse mit steigender Detektorlast detektiert (Golnik et al., 2016; Hueso-González et al., 2016, 2017). Derzeitig werden ebenfalls modifizierte CC mit z.B. mehreren Streudektoren getestet (Llosá et al., 2016).

Im Allgemeinen basieren Systeme, die zur Untersuchung dieses Prinzips eingesetzt werden, durch die hohe Granularität der Detektoren auf einer komplexen und kostenintensiven Elektronik. Diese ist somit für einen klinischen Betrieb ungeeignet.

Prompt Gamma Imaging (PGI): Beim PGI wird das Tiefenprofil der PG Emission mittels passiver Kollimation⁵ abgebildet. Ein vielversprechendes System ist derzeitig die von der Firma IBA entwickelte Schlitzkamera (Smeets et al., 2012; Perali et al., 2014), welche bereits in ersten klinischen Test angewendet wurde (Richter et al., 2016; Nenoff et al., 2017; Xie et al., 2017). Hier wird durch die Messung PGs mit Hilfe eines Wolframkollimators mittels Detektorarray ein eindimensionales Bild des PG Tiefenprofils gewonnen.

Prompt Gamma Spectroscopy (PGS): Die PGS Methode basiert auf energieaufgelösten Messungen von Intensitätsverhältnissen prominenter PG Ereignisse, welche sowohl mit der Restreichweite des applizierten Protonenstrahls als auch mit der Gewebezusammensetzung korreliert sind (Verburg and Seco, 2014). Wie bei der PGI Methode ist dazu ein Kollimator mit hoher Massendichte notwendig, welcher die Positionierung im Behandlungsraum erschwert (Hueso-González et al., 2018).

Prompt Gamma Peak Integration (PGPI): Im Gegensatz dazu wird bei der PGPI Methode ein unkollimiertes System zur Bestimmung der Reichweite anhand der Ausbeute in zeitaufgelösten PG Verteilungen benutzt (Krimmer

⁵Pinhole: (S. Seo et al., 2006), Single slit: (Smeets et al., 2012), Multiple slits: (Pinto et al., 2014)

et al., 2017).

Prompt Gamma-ray Timing (PGT): Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Konzept der Prompt Gamma-ray Timing Methode (Golnik et al., 2014), zielt ebenfalls auf eine RV durch Messungen zeitaufgelöster PG Spektren mit unkollimierten Szintillationsdetektoren ab (Pausch et al., 2016). Die dabei gemessenen charakteristischen PGT Spektren verschlüsseln die Reichweite des Protonenstrahls. Eine ausführliche Erläuterung des Prinzips der PGT Methode ist in Kapitel 3 gegeben.

Ein Vorteil hinsichtlich einer klinischen Anwendung ist, dass bei PGT Messungen, weder ein Kollimator eingesetzt werden muss, noch eine zwingend ausgezeichnete Position des Detektorsystems bezüglich der Bestrahlungsebene zu beachten ist.

Da die Korrelation zwischen dem gemessenen Tiefenprofil der PG Emission und der zugehörigen Tiefendosiskurve von der Gewebezusammensetzung und deren Wirkungsquerschnitten (Verburg and Seco, 2014), der Abschwächung im Target und dem Detektorraumwinkel (anisotrope PG Emissionsverteilung) (Shute and Baxter, 1966) abhängt, ist die Extraktion der Protonenreichweite aus experimentellen PG Messdaten jedoch keinesfalls trivial.

2.3 Erzeugung klinischer Protonenstrahlen

Das Arbeitspferd zur Erzeugung von Protonenstrahlen für die Tumorthherapie ist das von E. O. Lawrence erfundene Zyklotron (Patent: 20. Februar 1934 (Lawrence, 1932)), welches auf folgendem Grundprinzip beruht: Ein alternierendes, elektrisches Feld beschleunigt Protonen, wobei diese gleichzeitig durch die in magnetischen Feldern wirkende Lorentzkraft auf eine kreisförmige Bahn gelenkt werden.

Im Gegensatz zu Linearbeschleunigern können, durch die gekrümmten Trajektorien, Protonenstrahlen mit klinischen Energien in kompakten Beschleunigern (Durchmesser: 3,5 m - 5 m) erzeugt und zur Tumorbestrahlung genutzt werden. Heutzutage bilden moderne Weiterentwicklungen des klassischen Zyklotrons, wie z.B. das Isochronzyklotron und das Synchrozyklotron, die Grundlage kompakter Protonentherapieanlagen, welche in Kliniken oder in direkter Nähe nachgerüstet und somit in bereits vorhandene Therapiestrukturen integriert werden können. Bereits bestehende Infrastruktur zur Diagnostik (z.B. Tumorklassifikation (CT, Magnetresonanztomographie (MRT), PET-CT)) sowie Behandlungsräume zur Versorgung und Unterbringung der Patienten können somit gleichzeitig genutzt werden.

Synchrotrons für die Beschleunigung schwerer Ionen auf therapeutische Energien sind durch das große Platzbedürfnis⁶ in bestehenden Kliniken nahezu nicht nachrüstbar. Darüber hinaus ist die technische Betreuung und Wartung deutlich aufwendiger.

An Standorten wie dem HIT, Heidelberg, Deutschland sowie in der Heavy Ion Radiotherapy Facility, Chiba, Japan werden zwar nach wie vor Patienten sowohl mit Protonen als auch mit schweren Ionen behandelt, im Allgemeinen werden jedoch häufiger kompakte Protonentherapieanlagen verwendet (PTCOG, 2020).

An der Universitätsprotonentherapie Dresden (UPTD) können Patienten, neben konventioneller Bestrahlung mit Photonen, mit Protonen behandelt werden. Dafür wurde eine entsprechende Anlage an die bereits bestehende Strahlentherapie angegliedert. Der Protonenstrahl an der UPTD wird durch ein Iso-

⁶(Ø: ~ 20 m (Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT)))

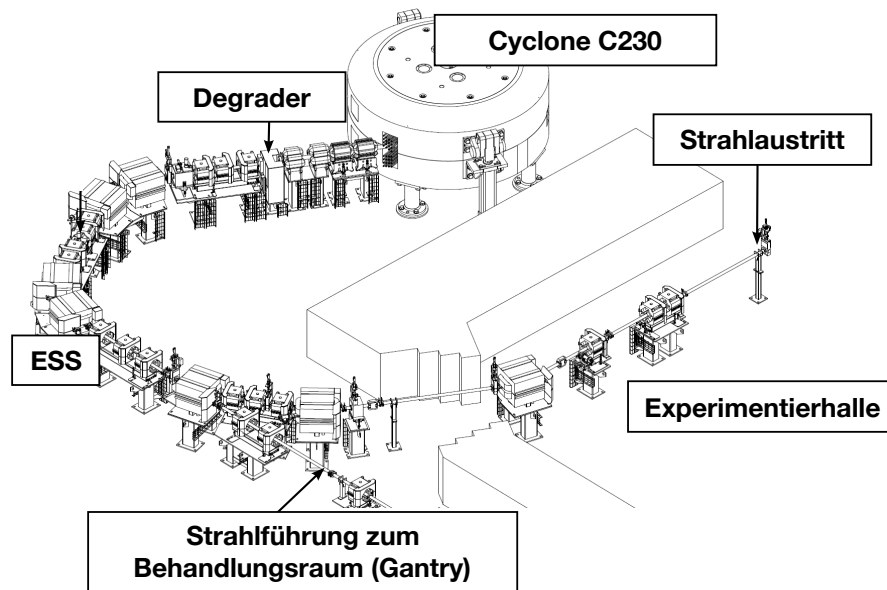


Abbildung 2.6: Schematische Darstellung der Protonentherapieanlage Dresden. Der Protonenstrahl wird durch ein Isochronenzyklotron (Cyclone C230) erzeugt, mittels Degradier auf die gewünschte Energie abgebremsen und anschließend durch das Strahlführungssystem inkl. Energiselektionssystem (ESS) zu einer Experimentierhalle oder einem Behandlungsraum geführt. Abbildung nach (IBA, 2014b).

chronenzyklotron Cyclone[®] 230 (C230) der Firma Ion Beam Applications (IBA) erzeugt (Abschnitt 2.3.2), mittels Degradier⁷ auf die gewünschte Strahlenergie abgebremsen (Abschnitt 2.4.2) und durch das Strahlführungssystem inkl. Energiselektionssystem (ESS) zu einem Behandlungsraum oder einer Experimentierhalle transportiert (Abbildung 2.6).

Der Behandlungsraum verfügt über eine isozentrische Gantry, welche Einstrahlrichtungen mit variablen Winkeln von $\pm 185^\circ$ um den Tumor des Patienten erlaubt. Darüber hinaus kann zur Erzeugung der klinisch erforderlichen Tiefendosisverteilung (Abschnitt 2.4.1) für die volumenspezifische Strahlapplikation zwischen passiver Strahlformung (Abschnitt 2.4.3) oder aktiver Strahlapplikation (Abschnitt 2.4.4) gewählt werden (IBA, 2014b).

2.3.1 Grundprinzip des Zyklotrons

Damit sich ein geladenes Teilchen im Magnetfeld auf einer Kreisbahn bewegt muss die Lorentzkraft als Zentripetalkraft wirken. Formel 2.3 verdeutlicht dabei die Abhängigkeiten zwischen Teilchengeschwindigkeit v , -ladung q , -masse m und dem Kreisradius r , sowie der Stärke des Magnetfeldes $B(r)$.

$$qvB(r) = \frac{mv^2}{r} \quad (2.3)$$

Durch die am Zyklotron angelegte konstante Hochfrequenz (RF) (*engl. radio frequency*) werden Teilchen bei jedem Umlauf periodisch beschleunigt. Durch die zunehmende Geschwindigkeit mit der sich die Teilchen im Magnetfeld bewegen, vergrößert sich bei jeder Beschleunigung der Kreisradius. Dadurch sind

⁷Die wichtigste Komponente ist ein Graphitkeil, der beliebig in den Strahlengang eingefahren werden kann.

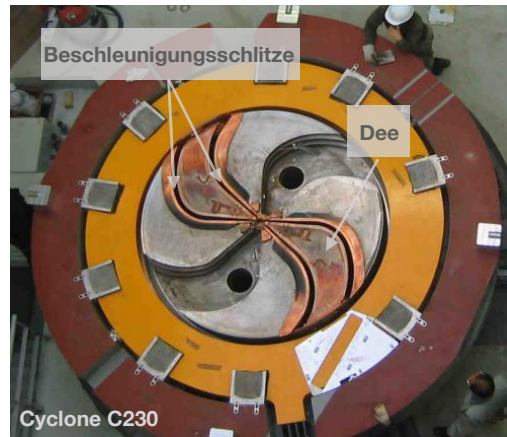


Abbildung 2.7: Im Isochronzyklotrons C230 werden Protonen aus einer Penning-Ionization-Gauge Ionenquelle bei jedem Umlauf in vier Beschleunigungsschlitzen (zwei Dees) periodisch im Wechselfeld der Hochfrequenz ($f_{\text{RF}}=106,3\text{ MHz}$) beschleunigt. Abbildung nach (D. Prieels, 2014)

die resultierenden Teilchenbahnen der Protonenpakete spiralförmige Trajektorien mit unterschiedlichen Krümmungsradien. Im klassischen Zyklotron ergibt sich dabei der spezielle Fall, dass jedes Protonenpaket, unabhängig von Geschwindigkeit und jeweiligen Kreisradius, die gleiche Umlaufzeit T_{Uml} benötigt (Formel 2.4).

$$T_{\text{Uml}} = \frac{2\pi m}{qB(r)} \quad (2.4)$$

Beim Isochronzyklotron wird die Umlauffrequenz auch für relativistische Teilchen konstant gehalten indem das Magnetfeld aufgrund der Massenzunahme nach außen ansteigt $B(r) = \gamma(r)B_0$.

Dies bedeutet, dass Protonenpakete unterschiedlicher Geschwindigkeiten mit identischer Periodizität ($f_{\text{RF}} = \text{konst.}$) auf den verschiedenen Kreisbahnen beschleunigt werden und somit ein quasi-kontinuierlicher Protonenstrahl aus dem Beschleuniger extrahiert wird (Paganetti, 2012a).

Im Gegensatz variiert beim Synchrozyklotron die Umlaufzeit in Abhängigkeit der Energie, wobei eine entsprechende Modulation der RF vorgenommen wird. Der extrahierte Protonenstrahl ist demzufolge makroskopisch gepulst (Owen et al., 2014).

Die Technische Umsetzung zur Beschleunigung geladener Teilchen auf Grundlage des Prinzips des klassischen Zyklotrons zur Erzeugung klinischer Partikelstrahlen ist sehr komplex und variiert je nach Anbieter. Ein Überblick über derzeitige verfügbare Beschleuniger ist in (Owen et al., 2014) zu finden.

2.3.2 Das Isochronzyklotron Cyclone C230

Im Folgenden werden lediglich grundlegende Mechanismen des an der UPTD verwendeten Isochronzyklotrons Cyclone C230, welche im direkten Zusammenhang mit den in der Arbeit diskutierten Experimenten stehen, benannt. Die präzise Funktionsweise sowie die Details der technischen Umsetzung werden in (Paganetti, 2012a; IBA, 2014b) ausführlich beschrieben.

Im Isochronzyklotron C230 beschleunigt eine RF von $f_{\text{RF}} = 106,3\text{ MHz}$ separate Protonenpakete im Abstand von $9,4\text{ ns}$ zu einem quasi-kontinuierlichen

Tabelle 2.2: Technische Parameter: Cyclone C230 (IBA, 2014b).

Durchmesser	\varnothing 4,3 m
Magnetfeld	$B_0 = 1,74$ T (Zentrum) $B(r_{\max}) = 2,2$ T (Extraktion)
Hochfrequenz	$f_{\text{RF}} = 106,3$ MHz
Strahlintensität	$I < 300$ nA
Beschleunigungs-/Deespannung	$U_{\text{Dee}} = 55$ kV - 150 kV
Extraktionsenergie	$E_{\text{ext}} = 230$ MeV
Phasenakzeptanz	$\phi = 40^\circ$ (Zentrum)
Pulsbreite der Protonenpakete	$\Delta t < 1$ ns (Extraktion)

Protonenstrahl. Die extrahierten Protonenpakete haben eine konstante kinetische Energie von $E_p = 230$ MeV, welche einer (maximalen) Reichweite von etwa 32 cm in Wasser entspricht (Berger, 2015).

In der zentralen Region des C230 ist dafür eine Penning-Ionenquelle integriert, welche durch Gasentladung Protonen für die anschließende Beschleunigung erzeugt. In der Ionenquelle werden dabei aus dem Filament (Anode) durch Erwärmung Elektronen emittiert, die durch eine elektrische Spannung beschleunigt werden und durch Stoßionisation mit dem eingebrachten H_2 -Gas quasi-freie Protonen erzeugen. Diese diffundieren aus der Quelle und können anschließend beschleunigt werden. Die Strahlintensität kann dabei durch den Strom, der die Erwärmung des Filaments steuert, den H_2 -Gasfluss sowie durch das elektrische Feld innerhalb der Ionenquelle gesteuert werden.

Die alternierende Hochspannung zur Beschleunigung der Protonen ist an zwei Elektroden (sogenannte „Dees“) angelegt, wobei die Bereiche zwischen den Dees auf Erdpotential liegen (Abbildung 2.7). Ein Protonenpaket, welches einen solchen Beschleunigungsschlitz in der richtigen Phase durchläuft, erfährt zwischen den Dees eine Potentialdifferenz und wird beschleunigt. Die angelegte Dee-Spannung liegt dabei im Bereich von $U_{\text{Dee}} = 55$ kV - 150 kV, wobei diese, zur Unterdrückung von Dunkelstrom, in jeder Strahlpause auf einen Referenzwert abgesenkt wird (Paganetti, 2012a).

Die wichtigsten Systemparameter des Isochronzyklotrons C230 sind in Tabelle 2.2 zusammengefasst.

Nach der Extraktion aus dem Isochronzyklotron kann zur Energiereduktion des quasi-kontinuierlichen Protonenstrahls direkt hinter dem Beschleuniger ein Graphitkeil (Degrader) soweit in den Strahlengang eingefahren werden, dass die Protonen entsprechend der angeforderten Eindringtiefe abgebremst werden.

Da die Strahlenergie nur bis zu einer minimalen Grenze⁸ durch das vorgeschaltete ESS verringert werden kann, sorgt bei oberflächennahen Tumoren zusätzliches Material im Strahlengang für eine weitere Reichweitereduzierung (Abschnitt 2.4.2).

2.4 Verfahren zur Strahlapplikation

Durch das jeweilige Verfahren zur Strahlapplikation wird der vom Beschleuniger erzeugte Protonenstrahl an das Zielvolumen des jeweiligen Behandlungsplans angepasst. Einerseits muss dafür die Energie des Protonenstrahls an die beliebige Tiefenlage des Tumors relativ zur Oberfläche bzw. die unterschiedlichen Bestrahlungsschichten angepasst werden (Abschnitt 2.4.2). Andererseits

⁸Cyclone®230: $E_{\min} = 70$ MeV (Experimentierhalle), $E_{\min} = 100$ MeV (Behandlungsraum)

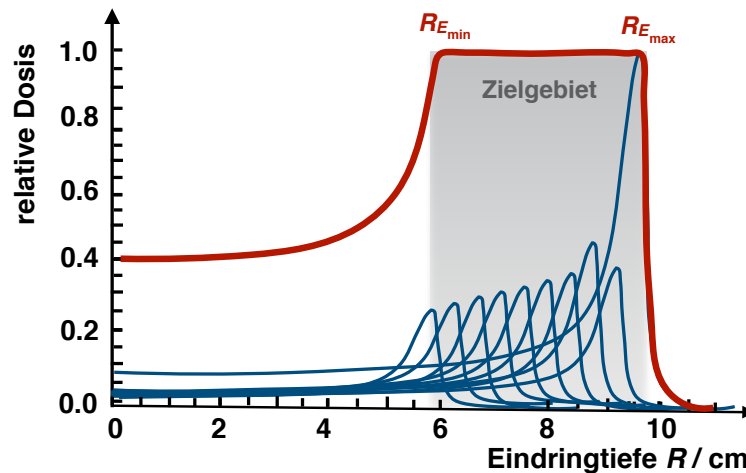


Abbildung 2.8: Durch die Überlagerung mehrerer monoenergetischer Protonenstrahlen verschiedener Intensitäten erhält man im Tumervolumen ein Dosisplateau. Die Ausdehnung der Tiefendosisverteilung im Patientengewebe wird durch die jeweilige maximale (distale Bestrahlungsebene $R_{E_{\max}}$) und minimale (proximale Bestrahlungsebene $R_{E_{\min}}$) Protonenenergie bestimmt.

wird die laterale Strahlrichtung durch passive Strahlformung (Abschnitt 2.4.3) oder aktive Scansysteme (Abschnitt 2.4.4) für irreguläre Strukturen moduliert.

2.4.1 Therapeutische Tiefendosisverteilung

Unabhängig von der technischen Realisierung der Energieadaption und Strahlanpassung wird das Zielvolumen durch eine gewichtete Überlagerung mehrerer monoenergetischer Protonenstrahlen homogen „ausgeleuchtet“ (Abbildung 2.8). Die erzeugte Tiefendosisverteilung bildet dafür innerhalb des Tumervolumens ein Dosisplateau.

Die Tiefenlage (distale Bestrahlungsebene $R_{E_{\max}}$) und Ausdehnung ($R_{E_{\min}} - R_{E_{\max}}$) der Tiefendosisverteilung werden dabei durch den verwendeten Energiebereich ($E_{\min} - E_{\max}$) eingestellt. Die Dosis wird durch die entsprechende Teilchenstromdichte der Protonen festgelegt (Krieger, 2001).

2.4.2 Energieadaption

Eine Änderung der Protonenenergie kann bei Synchrotrons unmittelbar im Beschleuniger durch die Wahl des Auslenkzeitpunktes (Variation der Anzahl von Umläufen) vorgenommen werden.

Im Gegensatz dazu kann im Zyklotron eine Energieadaption des Protonenstrahls nicht vor dem Verlassen der Maschine erreicht werden. Durch nachfolgende Komponenten im Strahlengang wird hier eine passive Energiereduktion des Protonenstrahls fester Energie erzeugt.

Die Energiereduktion des Protonenstrahls erfolgt dabei durch Stoßbremsung beim Durchdringen von Niedrig-Z-Material. In Abhängigkeit der Dicke des eingebrachten Materials wird das Bragg-Maximum der Tiefendosisverteilung somit an die jeweilige, maximal gewünschte Tiefe im Patienten angepasst. Der zurückgelegte Weg im Abbremsmaterial führt dabei gleichzeitig zur einer Energieverbreiterung (*engl. energy straggeling*) der Protonenpakete. Diese wird durch die

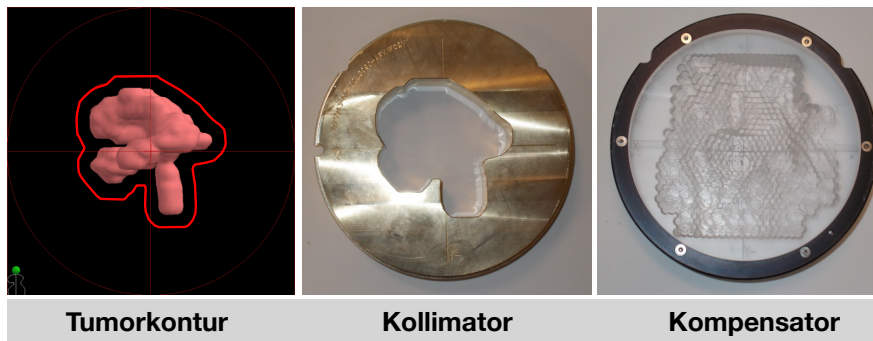


Abbildung 2.9: Bei passiver Strahlformung wird der Protonenstrahl durch individuell angefertigte Komponenten auf die Tumorkontur (a) angepasst. Dafür wird ein Kollimator (b) zur lateralen Begrenzung und ein Kompensator (c) zur Formung der distalen Tumorkontur in den Strahlengang eingesetzt. Abbildung nach (Makocki, 2017).

statistische Verteilung des Energieübertrags zwischen den Protonen und den Atomen im Absorbermaterial hervorgerufen (Paganetti, 2012a). Hierbei gilt: Je höher die geforderte Abbremsung (je geringer die geforderte Eindringtiefe) - je dicker das eingefahrene Abbremsmaterial - desto höher die erzeugte Energiebreite (Krieger, 2001).

2.4.3 Passive Strahlformung

Beim Double Scattering (DS) Verfahren an der UPTD wird durch Streuung des Protonenstrahls an zwei separaten Streuern zur lateralen Aufweitung (Feldgröße) und dem zwischengeschalteten Modulatorrad im Strahlerkopf (*engl. nozzle*) unmittelbar ein homogenes Dosisplateau, welches in diesem Zusammenhang als Spread-out Bragg Peak (SOBP) bezeichnet wird, erzeugt.

Dafür wird durch den Degradier und das ESS der Protonenstrahl zunächst auf die maximal benötigte Energie (distale Tumorkontur) angepasst. Anschließend wird der gewünschte Energiebereich (Tiefenanpassung) und die Intensität (Strahlstrom) des Protonenstrahls beim Durchdringen rotierender Stufenkeile verschieden dicker Materialien (Modulatorrad) angepasst. Das Bragg-Maximum wird dadurch periodisch an die jeweilige Tiefenlage angepasst (IBA, 2014a).

Abschließend wird zur präzisen Formung des Strahlfeldes (Abbildung 2.9 a) für jeden Patienten ein individualisierter Kollimator (Abbildung 2.9 b) zur lateralen Anpassung sowie ein Reichweitenskompensator (Abbildung 2.9 c) zur distalen Anpassung der Tumorkontur in den Strahlengang eingebracht.

2.4.4 Aktive Strahlapplikation

Wie in Abbildung 2.10 (rechts) gezeigt, wird das Zielvolumen im Spot-Scanning Verfahren (PBS) (*engl. pencil beam scanning*) in Schichten gleicher Teilchenenergien (Layer) zerlegt und zusätzlich mit einem Netz von Pixeln in diskrete Bildpunkte (Spots) unterteilt.

Im PBS befinden sich lediglich Komponenten zur lateralen Ablenkung des monoenergetischen Protonenstrahls im Strahlerkopf. Die Tiefenanpassung des Protonenstrahls wird für jede Bestrahlungsebene durch den vorgeschalteten Degradier und das ESS separat vorgenommen (Abschnitt 2.3.2), wobei der Strahlstrom am Beschleuniger für jedes Layer individuell eingestellt werden

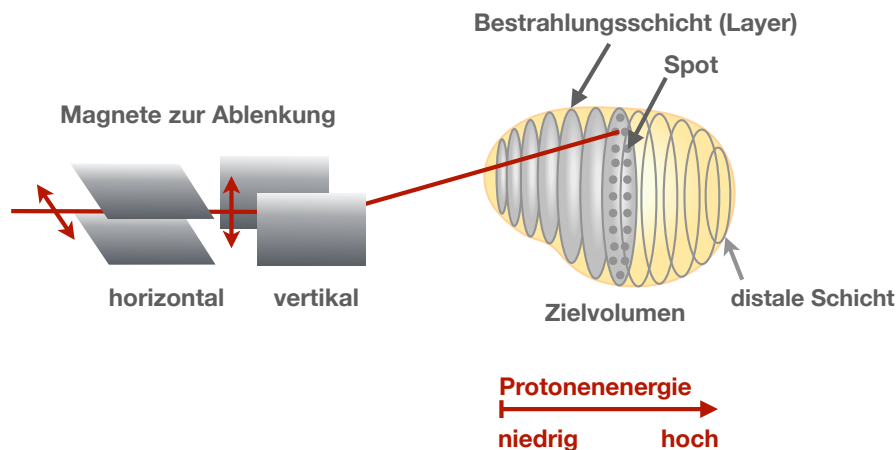


Abbildung 2.10: Beim Spot-Scanning Verfahren werden in aufeinanderfolgenden Sequenzen Protonenstrahlen verschieden fester Energien durch Ablenkmagneten über die jeweilige Bestrahlungsebene gelenkt. Innerhalb eines Layers werden dabei diskrete Positionen (Spots) mit einer beliebigen Anzahl an Protonen bestrahlt.

kann. Das „Umschalten“ der Protonenenergie zwischen den zu bestrahlenden Schichten führt dabei zu kurzen Bestrahlungspausen im Bereich weniger Sekunden.

Innerhalb einer Bestrahlungsebene wird der Strahl durch Ablenkmagneten (Abbildung 2.10 (links)) in x - und y -Richtung diskret⁹ über die festgelegten Pixel gelenkt. Die gaußförmigen Strahlenbündel überlappen dabei zwischen aufeinanderfolgenden Schichten und benachbarten Spots so, dass eine homogene Dosisdeposition im Zielvolumen entsteht. Die Protonenanzahl pro Spot (Spotstärke) wird durch die jeweilige Bestrahlungsdauer des Pixels und den Strahlstrom bestimmt (IBA, 2014a). Der Spotdurchmesser an der UPTD, gemessen in Wasser, variiert dabei mit der Eindringtiefe von etwa $\text{FWHM} = 11 \text{ mm}$ ($R = 10 \text{ cm}$) bis $\text{FWHM} = 15 \text{ mm}$ ($R = 25 \text{ cm}$) (Makocki, 2017). Zur Überwachung der Bestrahlung wird mit einer Ionisationskammer im Strahlerkopf zusätzlich die Ladung und die Position des jeweiligen Spots kontrolliert.

Wie in Abbildung 2.11 verdeutlicht, wird dabei durch die individuellen Feldgrößen für jede Tumorschicht bei aktiver Strahlapplikation, im Gegensatz zu passiven Techniken, eine hohe Tumorkonformalität gesichert.

2.5 Grundkonzepte der Bestrahlungsplanung

Für jeden Patienten wird ein individueller Bestrahlungsplan erstellt, wobei für die geplante Dosisverteilung folgende Grundprinzipien zu berücksichtigen sind:

- die gesamte Abdeckung des Tumervolumens
- eine maximale Schonung des umliegenden Normalgewebes und das Aussparen von Risikoorganen (z.B. Berücksichtigung von gewebespezifischen Dositoleranzen, maximale integrale Dosis)
- eine hohe und homogene Dosis im Zielvolumen

Aufgrund des charakteristischen Tiefendosisprofils von Protonen (Abschnitt 1.2) ist vor allem die Vorhersage des Protonenstoßbremsvermögens der Patientena-

⁹UPTD

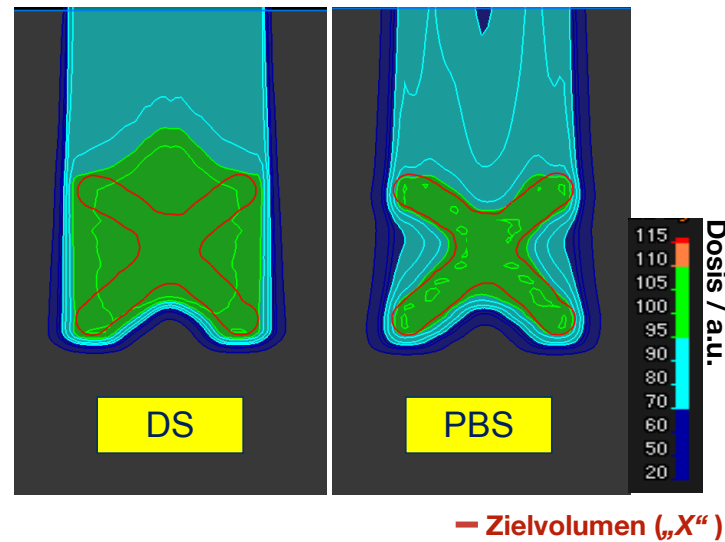


Abbildung 2.11: Im Vergleich zum Double Scattering Verfahren (DS) (links) kann beim Spot-Scanning Verfahren (PBS) (rechts) eine höhere Dosis-konformalität erreicht werden. Abbildung nach (Makocki, 2017).

anatomie essentiell für eine präzise Bestrahlungsplanung.

Detaillierte Richtlinien der Bestrahlungsplanung werden dabei, je nach technischer Ausstattung und internen Behandlungskonzepten, in jeder Klinik individuell spezifiziert. Diese unterscheiden sich zum Beispiel in der Größe des Sicherheitssaums¹⁰, den Dosisgrenzwerten für Normalgewebe, der Dosis für die Behandlung verschiedener Tumorindikationen und der speziellen Definition zur Bestimmung des Zielvolumens.

2.5.1 Zielvolumenerfassung

Zur Festlegung des Zielvolumens und zur Kennzeichnung von Risikoorganen wird durch eine CT Aufnahme die Patientenanatomie im Bereich des Tumors sichtbar gemacht. Das zu bestrahlende Zielvolumen (Abbildung 2.12) wird anschließend durch drei ineinandergestapelte Bereiche definiert (Jones, 1994):

- Innen: makroskopisches Tumervolumen (GTV) (*engl. gross tumor volume*); durch Diagnostik nachweisbares malignes Volumen
- Mitte: klinisches Zielvolumen (CTV) (*engl. clinical target volume*); GTV plus mikroskopische (nicht-sichtbare), proliferierende Tumorzellen (Tumorausbreitungsgebiet)
- Außen: Planungszielvolumen (PTV) (*engl. planning target volume*); CTV plus Sicherheitssäume zur Berücksichtigung von Bewegungen des Zielvolumens (z.B. Atmung, Peristaltik), interfraktionärer Lagerungsunsicherheiten des Patienten, dosimetrische Unsicherheiten (inklusive Reichweiteunsicherheiten) (Abschnitt 1.5)

¹⁰Die folgenden Prozentangaben beziehen sich auf die vorgeschriebene Reichweite
 UPTD: $3,5\% \pm 2\text{ mm}$, Massachusetts General Hospital: $3,5\% \pm 1\text{ mm}$, Loma Linda University Medical Center: $3,5\% \pm 3\text{ mm}$, University of Florida Health Proton Therapy Institute: $2,5\% \pm 1,5\text{ mm}$ (Paganetti, 2012b)

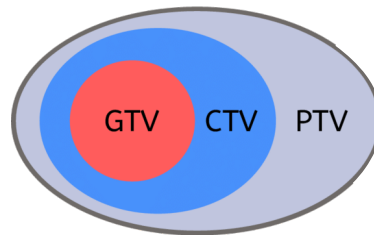


Abbildung 2.12: Das Zielvolumen ist durch das makroskopische Tumorzvolumen (GTV), Klinische- (CTV) und Planungszielvolumen (PTV) definiert. Abbildung nach (Jones, 1994).

2.5.2 Stoßbremsvermögen

Neben der Zielvolumenerfassung besteht die besondere Herausforderung bei der Erstellung des Behandlungsplans zusätzlich darin, das Protonenstoßbremsvermögen des Patientengewebes präzise vorauszusagen. Zur Bestimmung geeigneter Einstrahlrichtungen (Einstrahlwinkel) müssen die jeweiligen Protonenreichweiten, die zur Abdeckung des PTVs notwendig sind, auf Grundlage dieser mit hoher Genauigkeit bestimmt werden. Dafür werden die im CT gemessenen relativen, linearen Schwächungskoeffizienten (Einheit: Hounsfield Units) mithilfe von Kalibrierkurven in das entsprechende Stoßbremsvermögen transformiert (Paganetti, 2012a).

2.5.3 Dosisberechnung

Das Bestrahlungsplanungssystem berechnet anschließend die bestmögliche Verteilung der festgelegten integralen Dosis unter Berücksichtigung des gewählten Verfahrens zur Strahlapplikation. Dabei können, durch die rotierbare Gantry an der UPTD, verschiedene Einstrahlrichtungen hinzugezogen sowie zwischen aktiver und passiver Strahlapplikation gewählt werden. Im Allgemeinen wird die zu applizierende Dosis dabei auf 2-3 Einstrahlwinkel verteilt. Pro Einstrahlrichtung wird in diesem Zusammenhang von einem *zu applizierenden Feld* gesprochen. Die integrale Dosis wird außerdem anteilig (typische Dosis pro Fraktion 2 Gy, bezogen auf die relative biologische Wirksamkeit) auf verschiedene Behandlungstage (klinische Fraktionen) aufgeteilt.

Für das DS Verfahren muss bei der Planoptimierung u. a. darauf geachtet werden, dass der Protonenstrahl möglichst senkrecht in den Patienten eindringt. Ein geringer Abstand zwischen Strahlerkopf und Patientenoberfläche verringert zusätzlich die Aufstreuung des Protonenstrahls in Luft (Schardt et al., 2010) und sichert somit eine möglichst „scharfe“ Penumbra. Des Weiteren sollten Inhomogenitäten möglichst vermieden werden (Makocki, 2017).

Bei aktiven Scanverfahren können Bestrahlungsfelder durch die dabei mögliche Intensitätsmodulation eine homogene (SFUD) (*engl. single field uniform dose*) oder inhomogene (IMPT) (*engl. intensity modulated proton therapy*) Dosisverteilung haben. Überlagert ergeben die einzelnen Felder jedoch immer eine homogene Dosisverteilung im Zielvolumen. Darüber hinaus können sich feldspezifische Sicherheitssäume sowohl bei aktiven als auch passiven Verfahren in longitudinaler Richtung und in Abhängigkeit des Einstrahlwinkels unterscheiden (Paganetti, 2012a).

2.6 Ansprüche an ein klinisches Reichweiteverifikationssystem

Im Allgemeinen sollte ein potentiell Messsystem für die in-vivo RV den klinischen Arbeitsablauf nicht wesentlich beeinflussen. Dies bedeutet, dass es möglichst einfach im Behandlungsraum installiert werden kann und weder bei der Positionierung des Patienten noch beim Rotieren der Gantry stört bzw. mit den Komponenten zur Strahlapplikation interferiert. Wünschenswert wäre demzufolge ein kompaktes System, welches mit geringem Aufwand während der Bestrahlung zusätzlich betrieben werden kann.

Weiterhin ist es für eine zukünftige klinische Anwendung notwendig, die Reichweite des Protonenstrahls *quantitativ* aus den aufgenommenen Messdaten zu erfassen. Da eine Absolutmessung der Protonenreichweite bei indirekten RV-Methoden (Abschnitt 1.5.3) nicht möglich ist, muss dafür auf zur Eindringtiefe korrelierte Vergleichswerte zurückgegriffen werden. Im Speziellen bedeutet dies, die Bestimmung einer Reichweiteübereinstimmung/-abweichung zwischen dem zu untersuchenden „Ist-Zustand“ des Patienten der jeweiligen klinischen Fraktion und dem in der Bestrahlungsplanung festgelegten Normzustand (Referenzzustand).

Wird dabei eine Reichweiteabweichung *jenseits* vorher festgelegter Grenzwerte ermittelt, muss zunächst die Ursache dafür gefunden und die Behandlung bzw. Bestrahlungsplanung ggf. adaptiert werden.

Darüber hinaus bildet eine detektierte Übereinstimmung der Reichweiten *innerhalb* der Grenzwerte die Grundlage zur Optimierung der Bestrahlungsplanung. Wird diese mit einer hohen Präzision von wenigen Millimetern bestimmt, könnten z.B. Sicherheitssäume dementsprechend verkleinert werden. In Kombination mit einer RV in Echtzeit könnten gleichzeitig ggf. risikoreiche Einstrahlrichtungen bei der Erstellung des Bestrahlungsplans hinzugezogen werden. Beides würde zu einer weiteren Verringerung der integralen Dosis im gesunden Gewebe führen und somit die Effektivität der PT steigern.

Kapitel 3

Reichweiteverifizierung mittels PGT Methode

3.1 Prinzip

Die PGT Methode wurde erstmalig in (Golnik et al., 2014) vorgeschlagen und basiert auf Flugzeitmessungen der detektierten PGs bzw. des zur Protonenreichweite korrelierten Tiefendosisprofils der PG Emission (vgl. Abbildung 3.1).

Die gemessenen Zeitdifferenzen (Relativzeiten) zwischen dem Durchgang der Protonen durch eine Referenzebene (Start) und dem Auftreffen der PGs im Detektor (Stop) umfassen dabei die jeweilige Laufzeit des Protons bis zum Erzeugungsort des PGs, sowie die Flugzeit der PGs zum Detektor. Die charakteristische Verteilung dieser gemessenen Relativzeiten wird als **PGT Spektrum** bezeichnet.

Ein Zuwachs der Eindringtiefe bedingt dabei eine verlängerte Laufzeit der Protonen und äußert sich gleichzeitig in einer verlängerten PG Emissionszeit; und umgekehrt (Abbildung 3.2). Unterschiedliche PG Emissionsverteilungen verkürzter bzw. verlängerter Laufzeiten können demzufolge in den PGT Spektren abgebildet und somit eine relative Abweichung der Protonenreichweite im Gewebe identifiziert werden.

Die Breite des gemessenen PGT Spektrums ist dabei zu den zugehörigen PG Emissionszeitpunkten korreliert und demzufolge ein Maß für die zurückgelegte Wegstrecke der Protonen im Patienten.

Für therapeutische Protonenenergien¹ beträgt die Protonenflugzeit im Gewebe rund 1 ns - 2 ns. Diese Zeitskala projiziert sich durch die instantane Emission der PGs entlang der Protonenlaufbahn ebenfalls in die Breite der charakteristischen PGT Spektren. Aufgrund der Größenordnung dieser Protonenflugzeiten konnte das grundlegende Prinzip der PGT Methode mittels kommerzieller Detektorsysteme unter Laborbedingungen bereits verifiziert werden (Hueso-González et al., 2015; Petzoldt et al., 2016).

3.2 Theoretische Grundlagen

3.2.1 Kinematik

Die schematische Abbildung 3.1 gibt einen Überblick der für die PGT Methode wichtigen Parameter. Die zentrale physikalische Größe ist dabei die zur Ein-

¹Reichweite: 5 cm - 20 cm in Wasser

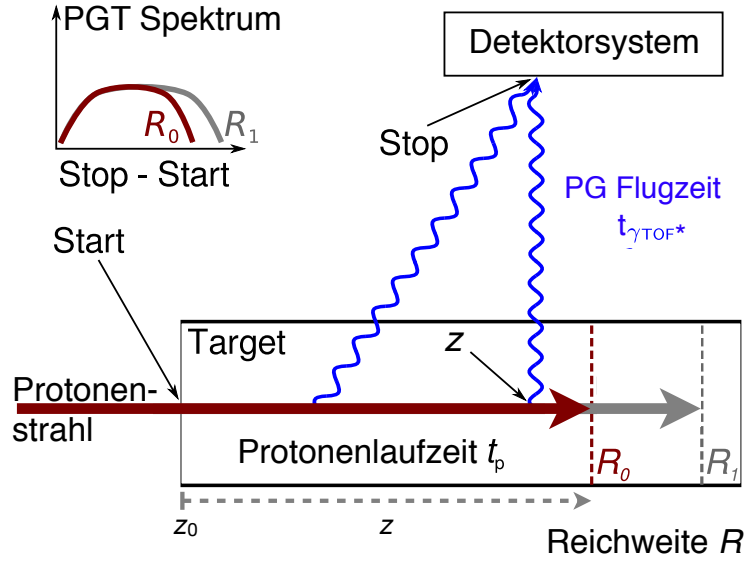


Abbildung 3.1: Durch Wechselwirkungen der Protonen mit den Targetkernen werden entlang der Protonenlaufbahn PGs produziert. Diese werden zeitaufgelöst von einem PGT Detektorsystem gemessen. Die detektierten Relativzeiten beinhalten dabei die Protonenlaufzeit im Target und die Flugzeit der PGs zum Detektor. In den zugehörigen Histogrammen der gemessenen PGT Ereignisse (PGT Spektren) ist die entsprechende Reichweite des Protonenstrahls verschlüsselt. Dabei gilt: eine verlängerte Reichweite $R_1 > R_0$ vergrößert das Emissionszeitfenster der PGs und verbreitert die gemessene Verteilung. Abbildung nach (Golnik et al., 2014).

dringtiefe korrelierte Protonenlaufzeit t_p im Gewebe. Dabei ist die zurückgelegte Wegstrecke dz und die dazu benötigte Laufzeit dt_p durch die relativistische Geschwindigkeit $v(E_p)$ wie folgt miteinander verknüpft (vgl. Abbildung 3.2):

$$\frac{dz}{dt_p} = v(E_p) = c \sqrt{1 - \left(\frac{m_0 c^2}{E_p + m_0 c^2} \right)^2} \quad (3.1)$$

Für ein Proton (Ruhemasse m_0 , Lichtgeschwindigkeit c , kinetische Energie E_p) ist die Laufzeit für eine Wegstrecke $z_0 - z$ somit gegeben durch:

$$t_p(z) = \int_{z_0}^z \frac{1}{v(E_p)} dz' \quad (3.2)$$

Die Integrationsgröße (zurückgelegte Wegstrecke oder Eindringtiefe) kann unter Beachtung folgender Zusammenhänge weiter substituiert werden:

Für ein geladenes Teilchen der Energie E ist die Änderung der Energie pro zurückgelegter Wegstrecke $\frac{dE}{dz}$ über die Massendichte $\rho(z)$ und das spezifische Stoßbremsvermögen $S(E)$ des zu durchdringenden Materials miteinander wie folgt verknüpft:

$$\frac{dE}{dz} = -\rho(z)S(E) \quad (3.3)$$

Mit zunehmender Eindringtiefe verringert sich dabei die Protonenenergie durch Wechselwirkungsprozesse im Material. Die im Punkt z verbleibende kinetische Restenergie $E_p(z)$ kann durch die Differenz der Ruheenergie E_0 und der bereits

*Flugzeit (TOF) (engl. *time of flight*)

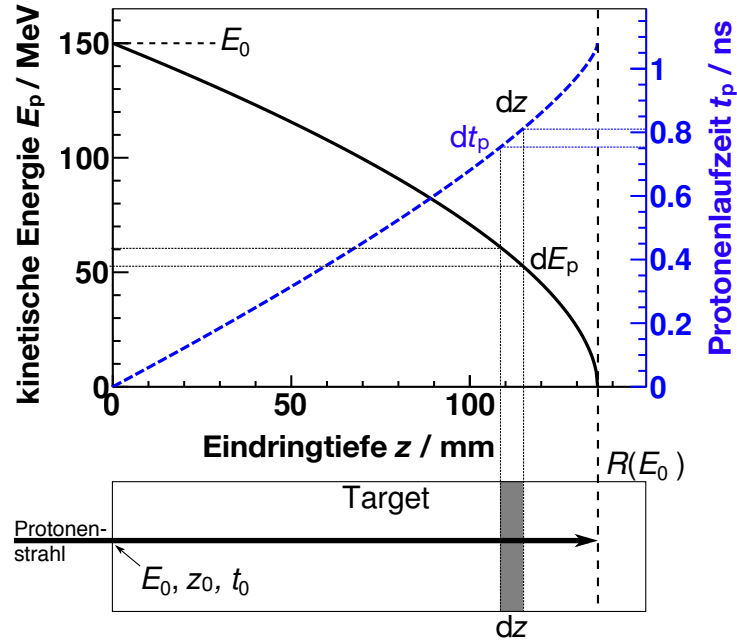


Abbildung 3.2: Dargestellt ist die kinetische Energie der Protonen E_p und die Protonenlaufzeit t_p in Abhängigkeit der Eindringtiefe z für einen Protonenstrahl einer Energie $E_p = 150$ MeV. Dieser wurde in einem homogenen PMMA Target gestoppt und das zugehörige Stoßbremsvermögen zur Berechnung der jeweiligen Protonenlaufzeit aus der NIST Datenbank (Berger, 2015) entnommen. Abbildung nach (Golnik et al., 2014).

deponierten Energie wie folgt bestimmt werden:

$$E_p(z) = E_0 - \int_{z_0}^z \rho(z') S(E(z')) dz' \quad (3.4)$$

Für die Laufzeit folgt daraus:

$$t_p(z) = \int_{E_p(z)}^{E_0} \frac{1}{v(E) \rho(z'(E)) S(E)} dE \quad (3.5)$$

In Abbildung 3.2 wird dieser Zusammenhang für einen Protonenstrahl in einem PMMA Target homogener Dichte veranschaulicht. Dabei ist deutlich zu erkennen, dass eine verlängerte Reichweite eine erhöhte Laufzeit bedingt.

3.2.2 PG Emissionszeitprofil

Das Zeitprofil der PG Emission $g_t(t_p)$ ist durch die Anzahl emittierter PGs pro einfallenden Proton dN_{PG} in einer Laufzeiteinheit dt_p definiert.

Dieses ist mit dem in Abschnitt 2.1.2 diskutierten Tiefenprofil der PG Emission $g(z)$ (Formel 2.1) wie folgt verknüpft:

$$g_t(t_p) = \frac{dN_{PG}}{dt_p} = \frac{dN_{PG}}{dz} \frac{dz}{dt_p} = g_z(z(t_p)) v(E(z(t_p))) \quad (3.6)$$

und kann als Histogramm h_t wie folgt dargestellt werden:

$$h_t(i) = \int_{t_{p,i}^-}^{t_{p,i}^+} g_t(t_p) dt_p. \quad (3.7)$$

Hier bezeichnet i den jeweiligen Bin und $t_{p,i}^-/t_{p,i}^+$ dessen untere/obere Zeitgrenze.

Analog zu Formel 2.2 ergibt sich das PG Emissionszeitprofil $G(t_p)$ für einen Protonenstrahl konstanter Energie mit N Protonen aus der Überlagerung aller PG Zeitprofile $g_i(t_p)$:

$$G(t_p) = \sum_{i=1}^N g_i(t_p) \quad (3.8)$$

Hierbei muss beachtet werden, dass bei Messungen mit realen Detektoren das PG Emissionszeitprofil $G(t_p)$ (bzw. das jeweilige Zeitprofil der PG Emission $g(t_p)$) mit einer experimentsspezifischen Funktion r_t gefaltet ist. Bei der PGT Methode wird dieses mittels PGT Spektrum $h_{\text{PGT}} = r_t * h_t$ abgebildet und daraus die entsprechende Reichweite extrahiert.

3.2.3 Eigenschaften von PGT Spektren

Die in PGT Experimenten gemessene Relativzeit Δt (Formel 3.9) stellt die Zeitdifferenz zwischen der Ankunftszeit der PGs im Detektor t_{Det} (Stop) und einer Referenzzeit t_{Ref} (Start) z.B. beim Eintritt in den Patienten bzw. in das Target dar (Abbildung 3.1).

$$\Delta t = t_{\text{Det}} - t_{\text{Ref}} \quad (3.9)$$

Üblicherweise wird für Flugzeitmessungen die RF des Beschleunigers als Referenzsignal $t_{\text{Ref}} = t_{\text{RF}}$ verwendet. Wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben, werden die Protonen im Isochronzyklotron phasenstabil beschleunigt und dementsprechend in konstanten Abständen² aus dem Beschleuniger extrahiert. Das Signal der Beschleuniger RF dient als Startsignal und stellt den Durchgang der Protonenpakete durch eine virtuelle Ebene dar. Die gemessene Detektorzeit enthält, neben der Protonenlaufzeit t_p und der PG Flugzeit (TOF) (*engl. time of flight*) vom Entstehungsort zum Detektor $t_{\gamma\text{TOF}}$ dadurch ein konstantes Offset t_{Off} , welches durch die Separation der Protonenpakete (Periodizität der Extraktion) bestimmt ist (Formel 3.10). Hier wird vorausgesetzt, dass die Protonenlaufzeit im Gewebe bei instantaner Kernabregung äquivalent zum jeweiligen PG Emissionszeitpunkt ist.

$$\Delta t = t_{\text{Det}} - t_{\text{RF}} = t_{\gamma\text{TOF}} + t_p + t_{\text{Off}} \quad (3.10)$$

Die Darstellung aller detektierten Relativzeiten in einem Histogramm h_{PGT} liefert das zugehörige PGT Spektrum. Dieses stellt eine Abbildung des gefalteten PG Emissionszeitprofils dar (Abschnitt 3.2.2), wobei die PGT Spektren durch den Einfluss von Detektor-, Strahl- und Materialeigenschaften entsprechend charakterisiert sind (Verburg and Seco, 2014). Im Folgenden werden die Relativzeiten entsprechend Formel 3.10 als $t = t_{\text{Det}} - t_{\text{RF}}$ bzw. in vereinfachter Form $t = t - t_{\text{RF}}$ bezeichnet.

Die globale Zeitaufösung $\Delta\sigma_T$ der PGT Spektren ist nach (Golnik et al., 2014) gegeben durch:

$$\Delta\sigma_T^2 = \Delta\sigma_{t,\text{Det}}^2 + \Delta\sigma_{t,\text{Bunch}}^2 \quad (3.11)$$

mit der Detektorzeitaufösung $\Delta\sigma_{t,\text{Det}}$ und der Zeitbreite der Protonenpakete $\Delta\sigma_{t,\text{Bunch}}$.

²UPTD: $T_{\text{RF}} \approx 9,4 \text{ ns}$

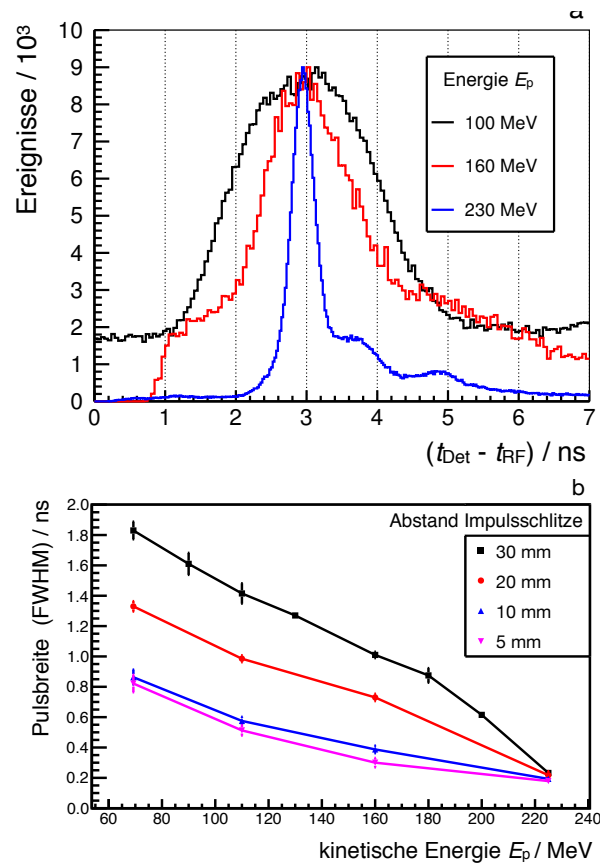


Abbildung 3.3: Oben: Durch die passive Energiereduzierung steigt die Pulsbreite der Protonenpakete. Unten: Nach dem Abbremsvorgang im Degradier kann eine Reduktion der Zeitbreite durch „Verengung“ der Impulsschlitze (Komponente des ESS) erzeugt werden. Unten: An der UPTD wurde die geringste Zeitbreite bei höchster Energie ($E_p = 230$ MeV) mit etwa 230 ps bestimmt. Abbildung a nach (Hueso-González et al., 2015) und b nach (Petzoldt et al., 2016).

Weitere Einflussfaktoren auf die gemessenen Verteilungen der Relativzeiten sind u.a. folgende:

- der Untergrund durch gestreute geladene Teilchen, Neutronen und Aktivität im Material
- die Abschwächung der PGs im Target
- die Energiebreite der Protonenpakete
- die laterale Aufstreuung des Strahls, der Detektorraumwinkel und die anisotrope PG Emission
- die Stabilität der Phasenbeziehung der Protonenpakete zwischen RF und Extraktion der Protonenpakete.

Die wichtigsten Einflüsse wurden an klinischen Beschleunigern bereits untersucht (Hueso-González et al., 2015; Petzoldt et al., 2016) und die gewonnenen Erkenntnisse werden im Folgenden zusammengefasst:

Zeitbreite der Protonenpakete: Die Zeitbreite der Protonenpakete $\Delta\sigma_{t,\text{Bunch}}$ bestimmt die Systemzeitauflösung $\Delta\sigma_T$ und variiert mit der Energie des Protonenstrahls (Abbildung 3.3 a) (Hueso-González et al., 2015).

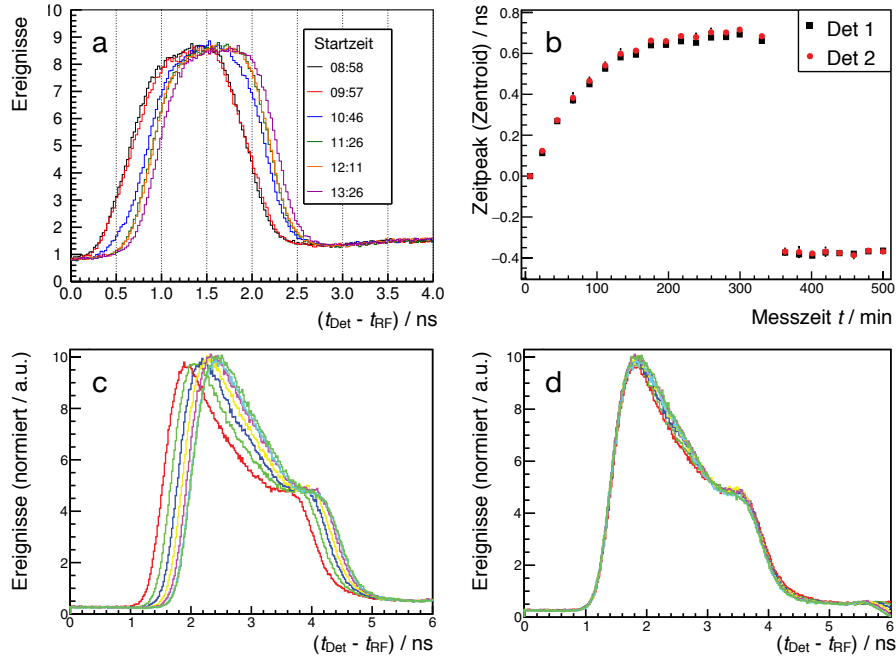


Abbildung 3.4: Die ansteigenden Flanken der PGT Spektren gleicher Messbedingungen sind auf der Zeitachse zueinander verschoben (a: Kernfysisch Versneller Instituut, Groningen, c: UPTD). Durch zeitaufgelöste Messungen gestreuter Protonen konnte anhand des Mittelwerts der zugehörigen Verteilungen (b) die Verschiebung des PGT Peaks entsprechend korrigiert werden (d). Abbildung a nach (Hueso-González et al., 2015) und b,c,d nach (Petzoldt et al., 2016).

Für die UPTD ergibt sich eine minimale Pulsbreite bei maximaler Energie von rund $\Delta\sigma_{t,\text{Bunch}} = 230 \text{ ps}$ (Abbildung 3.3 b) (Petzoldt et al., 2016). Der Grund für die energieabhängige Verbreiterung ist die passive Abbremsung der Protonen (Abschnitt 2.4.2) und die dadurch hervorgerufene Energieverschmierung der Protonenpakete. Darüber hinaus führt diese gleichzeitig zu einer Verbreiterung der Geschwindigkeitsverteilung und somit zu einer von der Länge des zurückgelegten Strahlwegs abhängigen Zeitverbreiterung.

Phasenverschiebung zwischen Protonenpaketen und Referenzsignal:

Abbildung 3.4 a zeigt PGT Spektren, die unter identischen Bedingungen (Strahlenergie, Targetmaterial, konstante Detektor- und Targetposition) gemessen wurden. Die Zeit pro Messung betrug dabei jeweils 5 min, wobei die Verteilungen in einer Zeitspanne von 270 min separat aufgenommen wurden (Hueso-González et al., 2015).

Für PGT Spektren unterschiedlicher Startzeiten ist eine Verschiebung der ansteigenden Flanke auf der Zeitachse deutlich zu sehen. Der Mittelwert verschiebt sich dabei bis zu 400 ps (Hueso-González et al., 2016)

In (Hueso-González et al., 2015) wird diese Verschiebung auf ein Abweichen (*Driften*) der Phasenbeziehung zwischen den Protonenpaketen und der Beschleuniger RF, welche gleichzeitig als Referenzsignal genutzt wird, zurückgeführt. Die zeitliche Extraktion der Protonenpakete verändert sich durch geringe Änderungen des Magnetfelds im Beschleuniger relativ zum Nulldurchgang der RF. Das in Formel 3.10 beschriebene Offset (t_{Off}) ist (für gleiche Messbedingungen) nicht länger konstant und variiert zwischen den Messungen.

Wie in Abschnitt 2.3.1 erwähnt, hängt die Umlauffrequenz der Protonen vom

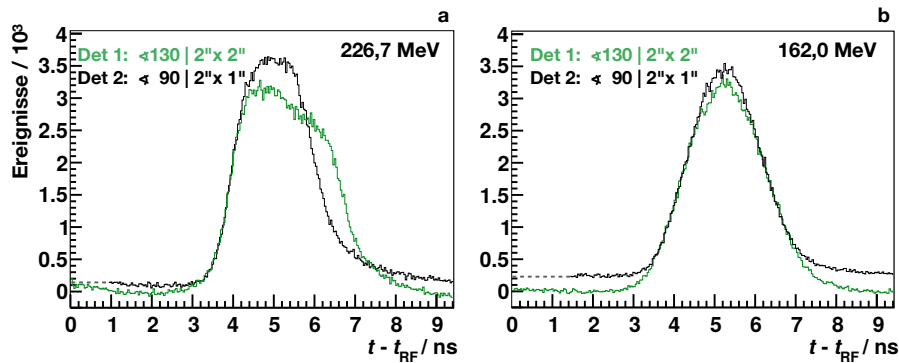


Abbildung 3.5: Links: PGT Spektren unter verschiedenen Winkeln sind durch die unterschiedlichen Laufzeiten $t_{\gamma\text{TOF}}$ zum Detektor gestaucht bzw. gestreckt (Formel 3.10). Rechts: Bei niedrigeren Protonenenergien wird dieser Effekt durch die erhöhte Zeitverbreiterung überlagert. In beiden Abbildungen ist der unterschiedliche Untergrundanteil durch die verschiedenen Positionen deutlich zu erkennen.

Magnetfeld im Isochronzyklotron ab. Geringe Änderungen der Magnetfeldstärke (z.B. durch Temperaturschwankungen) führen deshalb zu kleinen Variationen der Protonenorbitalfrequenz und erzeugen dadurch eine Phasenverschiebung bezüglich der angelegten RF. Während des Beschleunigungsprozesses summieren sich diese Phasenverschiebungen mit steigender Anzahl an Umläufen auf. Die endgültige Phasenverschiebung zwischen den Protonenpaketen und der RF bei der Extraktion aus dem Beschleuniger hängt dementsprechend stark von der Abstimmungen und Einstellung wichtiger Zyklotronparameter ab.

Dieser Effekt wurde ebenfalls an der UPTD beobachtet (Abbildung 3.4 c) und in (Petzoldt et al., 2016) ein mögliches Korrekturverfahren vorgeschlagen. Dabei wird gezeigt, dass durch individuelle Messungen der Zeitverteilung gestreuter Protonen aus dem primären Protonenstrahl und anschließender Bestimmung der jeweiligen Position des Zeitpeaks (Abbildung 3.4 b) die Lage der zugehörigen PGT Spektren im Relativzeitfenster korrigiert werden kann (Abbildung 3.4 d).

Detektororientierung: Die PGT Spektren von Detektoren mit gleichem Abstand, aber unterschiedlichen Detektionswinkeln zum Protonenstrahl, sind durch unterschiedliche Flugzeiten gestaucht bzw. gestreckt (Abbildung 3.5) und weisen aufgrund der anisotropen PG Emission (Shute and Baxter, 1966) eine unterschiedliche Anzahl in Ereignissen auf.

Untergrund: Die gemessenen PGT Spektren haben durch geladene Partikel, Neutronen und Materialaktivität einen Untergrundanteil, der einer nicht konstanten Zeitstruktur folgt (Abbildung 3.6). Dieser unterscheidet sich außerdem je nach Detektionswinkel bzw. Abstand zum Target (Abbildung 3.5).

3.3 Klinische Translation der PGT Methode

Das Ziel für die klinische Anwendung der PGT Methode ist, die verschlüsselte Reichweite des Protonenstrahls aus den gemessenen PGT Spektren quantitativ zu erfassen und gleichzeitig die geforderte klinische Präzision einer Reichweitereifizierung im Millimeterbereich zu gewährleisten.

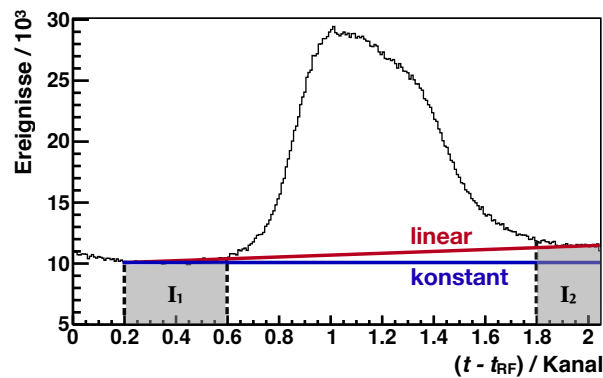


Abbildung 3.6: Die verschiedenen Anpassungsfunktionen wurden anhand der Bininhalte von zwei separaten Intervallen (I_1 , I_2) außerhalb des PGT Peaks ermittelt. Im Gegensatz zu einer konstanten Modellierungsfunktion (blau) wird der zeitlich nicht konstante Untergrundanteil durch einen linearen Fitfunktion (rot) präziser beschrieben.

Die Reichweiteinformation aus den PGT Spektren zu extrahieren ist dabei vielfältig und bei Weitem kein trivialer Prozess. Das dafür festgelegte quantitative Maß muss die klinisch geforderte Genauigkeit in seiner statistischen Signifikanz widerspiegeln, um Reichweiteabweichungen einiger Millimeter eindeutig identifizieren zu können. Die Voraussetzung dazu ist ein effektives Messsystem (Abschnitt 3.3.3 bzw. Abschnitt 3.3.5) mit dem vor allem eine hohe Anzahl PGs während der kurzen klinischen Bestrahlungszeiten detektiert werden kann.

3.3.1 Quantitative Reichweitebestimmung

Potentielle Strategien für eine quantitative Reichweitebestimmung mittels PGT Methode wurden ausführlich in (Hueso-González, 2015) diskutiert und sind nachfolgend zusammengefasst:

- *A: Vorwärtsrechnung (engl. forward calculation):* Vergleich der Form bzw. statistischer Momente der gemessenen PGT Spektren mit den zu erwartenden PGT Spektren. Letztere können, auf Grundlage des Bestrahlungsplans und der experimentellen Bedingungen, mittels analytischen Modells oder MC Simulation erzeugt werden.
- *B: Parametrische Rekonstruktion (engl. parametric reconstruction):* Parametrisierung des Tiefenprofils der PG Emission aus kontrollierten experimentellen Bedingungen und Berechnung (Vorwärtsrechnung) zugehöriger PGT Spektren für ein bestimmtes Parameterintervall. Anschließend wird das gemessene PGT Spektrum mit diesem z. B. mittels χ^2 -Test verglichen und der/das wahrscheinlichste Parameter/Parameterset bestimmt. Dadurch kann auf das zugehörige PG Tiefenprofil zurückgeschlossen werden und somit die wahrscheinlichste Reichweite bestimmt werden.
- *C: Rückwärtsrechnung (engl. backward calculation):* Rekonstruktion des PG Tiefenprofils aus dem gemessenen PGT Spektrum.

Ansatz A (Vorwärtsrechnung) erfordert eine zusätzliche Definition von Vergleichsparametern, welche die in den PGT Spektren „gespeicherte“ Reichweiteinformation „repräsentieren“. Durch einen Vergleich der jeweilig festgelegten Parameter zwischen Messung und Referenz, kann bei einer Übereinstimmung

dieser von einer planmäßigen Bestrahlung ausgegangen werden. Wird jedoch eine signifikante Abweichung durch Überschreiten vorher festgelegter Grenzwerte detektiert, sollte die Bestrahlung unterbrochen oder kontrolliert werden. Da bei dieser Methode die Eindringtiefe lediglich indirekt verifiziert wird, ist die Voraussetzung zur Festlegung entsprechender Grenzwerte bzw. für eine quantitative RV die Bestimmung einer zusätzlichen Transformationsfunktion f zur Umrechnung der aus den PGT Spektren extrahierten Parameter (z.B. Mittelwert μ , Standardabweichung σ) in die zugehörige Reichweite R des Protonenstrahls gemäß $f: \mu, \sigma \rightarrow R$. Wird das Referenzspektrum dabei, wie oben beschrieben, auf Grundlage des Bestrahlungsplans gewonnen, kann solch eine Umrechnungsvorschrift ebenfalls aus der berechneten Tiefendosisverteilung und dem zugehörigen Patientenplanungs-CT abgeleitet werden.

Bei Ansatz B (parametrische Rekonstruktion) wird die RV zwar ebenfalls indirekt über einen Parametervergleich durchgeführt, dennoch liefert diese unmittelbar, durch die direkte Verknüpfung zum Tiefenprofil der PG Emission bekannter Reichweiten, eine quantitative Reichweiteinformation.

Im Gegensatz zu den Vergleichsmethoden (A,B) kann bei Ansatz C (Rückwärtsrechnung) die Protonenreichweite am distalen Abfall des rekonstruierten Tiefenprofils der PG Emission (quasi) direkt bestimmt werden. Dabei muss natürlich der Zusammenhang zwischen der klinisch definierten Reichweite³ bzw. der Tiefendosisverteilung (vgl. Abbildung 2.5) bekannt sein.

3.3.2 Methodik

Abbildung 3.7 gibt eine Übersicht eines potentiellen Arbeitsablaufs (*engl. workflow*), der für eine PGT basierte quantitative RV in der klinischen Praxis durchgeführt werden könnte. Dieser wurde auf Grundlage der in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Methode der Vorwärtsrechnung (Ansatz A) erstellt.

Eine quantitative RV basierend auf Ansatz B (parametrische Rekonstruktion) bzw. C (Rückwärtsrechnung) wird aufgrund der komplexen Methodik (Messaufwand, theoretische Modellierung der PGT Spektren, Entfaltungsalgorithmen, u.s.w.) in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Für einen grundlegenden Überblick einer möglichen Anwendung der PGT Methode während der Patientenbestrahlung, werden zunächst die einzelnen Schritte aus Abbildung 3.7 erläutert.

1. PGT Daten: Das in dem Behandlungsraum integrierte PGT Detektorsystem misst PGT Daten während der Patientenbestrahlung in der jeweiligen klinischen Fraktion.

Für die Referenzverteilung wird das Tiefenprofil der PG Emission auf Grundlage der Bestrahlungsplanung analytisch modelliert oder durch eine MC Simulation erzeugt.

2. Prozessierung und 3. PGT Spektren Die gemessenen PGT Daten werden durch verschiedene Korrektur- und Kalibrieralgorithmen aufbereitet und unter Berücksichtigung festgelegter Analyseparameter (z.B. Energie der PG Ereignisse) die zugehörigen PGT Spektren erzeugt.

Aus den simulierten/berechneten PG Daten der Referenz werden die dazu korrelierten PGT Ereignisse unter Berücksichtigung experimentspezifischer Parameter (Detektormodell, Strahlparameter, Patientendaten u.s.w.) generiert und die entsprechenden PGT Spektren erzeugt.

³z.B. R_{90} : distale Reichweite bei 90% Dosisabfall

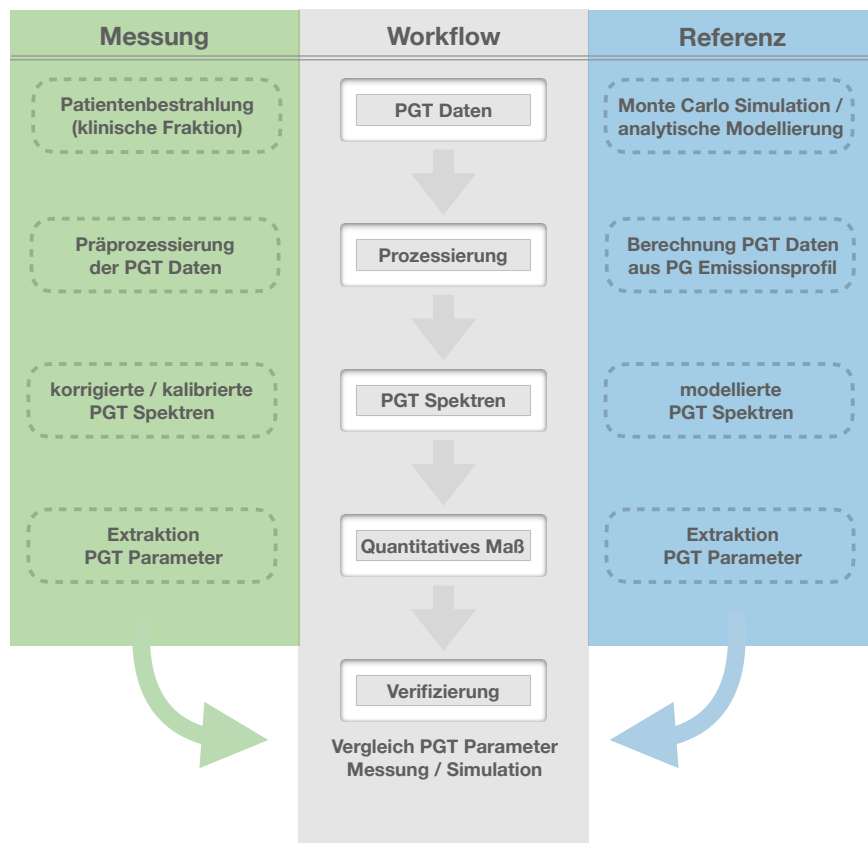


Abbildung 3.7: Methodik der klinischen RV mittels PGT Methode auf Grundlage der in Abschnitt 3.3.1 vorgestellten Vorwärtsrechnung.

4. Quantitatives Maß: Aus den PGT Spektren der jeweiligen Messung und der zugehörigen Referenz werden Vergleichsparameter (sogenannte PGT Parameter) extrahiert, welche zur Eindringtiefe des Protonenstrahls korreliert sind und somit die Reichweite verschlüsseln.

5. Verifizierung: Durch einen Vergleich der extrahierten PGT Parameter kann, unter Beachtung vorher festgelegter Grenzwerte, eine Übereinstimmung bzw. Abweichung der Reichweite des Protonenstrahls identifiziert werden.

Limitierung: Hinsichtlich des klinischen Transformationsprozesses der PGT Methode orientiert sich die Umsetzung der in Abschnitt 1.6 formulierten Zielstellung ebenfalls an der in Abbildung 3.7 gezeigten Vorgehensweise. Die dafür festgelegte spezielle Strategie zur Durchführung und Analyse der PGT Experimente wird in Abschnitt 3.4.1 diskutiert.

Derzeitig können Einflüsse einiger Effekte (z.B. Phasenverschiebung zwischen Protonenpaketen und Beschleuniger RF (Abschnitt 3.2.3)), die in vorangegangenen Experimenten beobachtet wurden, nicht (vollständig) in verfügbare Simulationen implementiert werden. Für eine Modellierung des Gesamtsystems müssen zunächst die speziellen Ursachen und Abhängigkeiten dieser Effekte in zusätzlichen Experimenten bestimmt werden, bevor eine Erzeugung von PGT Spektren auf Basis der Bestrahlungsplanung möglich ist.

In der vorliegenden Arbeit wird zur experimentellen Validierung der PGT Methode deswegen auf **gemessene Referenzverteilungen** aus kontrollierten

experimentellen Bedingungen zurückgegriffen.

Die Bestimmung einer potentiellen Reichweiteänderung anhand der damit verbundenen Verschiebung der Position der abfallenden Flanke des PGT Peaks durch eine verkürzte/verlängerte Protonenlaufzeit (Hueso-González et al., 2015) ist für die klinische Anwendung ungeeignet. Einerseits ist die Ereigniszahl durch die kurzen Bestrahlungszeiten begrenzt. Andererseits ist die Protonenlaufzeit bei klinischen Energien im Bereich der globalen Zeitauflösung der PGT Spektren. Diese wird dabei durch die erhöhte Pulsbreite der Protonenpakete dominiert und überlagert einen messbaren Effekt unbeeinflusst von einer optimalen Detektorzeitauflösung.

Aus der Simulation in (Golnik et al., 2014) geht hervor, dass sowohl der Mittelwert als auch die Standardabweichung der entsprechenden PGT Spektren, trotz der für die klinische Bestrahlung typischen Energien und der damit auftretenden globalen Zeitauflösung, sensitiv auf die Änderungen der Eindringtiefe ist. Der Vergleich der jeweiligen extrahierten statistischen Momente aus den Messungen und der Referenz kann demzufolge eine RV ermöglichen.

3.3.3 Technische Anforderungen

Folgende Anforderungen an ein potentielles PGT Detektorsystem ergeben sich aus den Eigenschaften von PGT Spektren (Abschnitt 3.2.3):

- *Systemzeitauflösung:* Die Zeitauflösung des Messsystems sollte im Bereich von $\Delta\sigma_T = 200$ ps - 250 ps liegen, da eine Systemzeitauflösung größer als die (minimale) Protonenbunchbreite bei höchster Energie zu einer zusätzlichen Verschmierung der PGT Spektren führt.
- *Energieauflösung:* Zur Untergrundreduktion müssen die im Gewebe erzeugten wichtigsten PG Emissionsereignisse (4,4 MeV und 6,1 MeV) jeweils detektiert werden. PGT Spektren, welche mit realen Detektoren gemessen werden, weisen zusätzliche Escapeereignisse (einfacher/doppelter Escapepeak) auf. Generell gilt, dass eine hohe Energieauflösung eine präzise Untergrundreduktion ermöglicht und somit gleichzeitig die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gesichert wird.
- *Durchsatz:* Nach (Hueso-González et al., 2015) ist eine Anzahl von rund 10^4 detektierten PGs im PGT Spektrum notwendig, um eine 5 mm Reichweiteänderung des Protonenstrahls und die damit verbundene Verbreiterung des PGT Spektrums (fallende Flanke des PGT Peaks) aufzulösen. Für einen durchschnittlichen Therapiespot (10^8 Protonen bestrahlt in 8 ms) sollte der Durchsatz des Systems deswegen im Bereich von $1,2 \times 10^6$ s⁻¹ liegen.
- *Dimension:* Das kompakte System muss im Behandlungsraum integriert werden können ohne mit dem Patientenpositionierungssystem oder Ähnlichen zu interferieren und den Ablauf der Bestrahlung wesentlich zu stören. Dabei bestimmt der Kompromiss aus Detektorlast und -effizienz den Abstand zum Patienten.

3.3.4 Lokale und globale Reichweiteverifizierung

Wie bereits erwähnt sollte die *horizontale* Reichweiteabweichung (senkrecht zur Bestrahlungsebene) des Protonenstrahls mit wenigen Millimetern Genauigkeit bestimmt werden. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die zu erreichende *vertikale* Auflösung der Reichweitebestimmung (Abbildung 3.8).

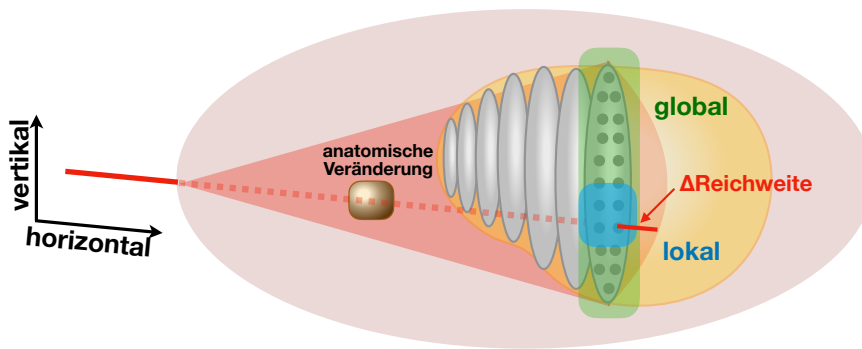


Abbildung 3.8: Die Abbildung verdeutlicht ein mögliches Szenario bei der eine anatomische Veränderung im umliegenden Gewebe zu einer lokalen Reichweiteverschiebung (blauer Bereich) führt. Eine globale Reichweiteanalyse (grüner Bereich) würde zwar eine Abweichung detektieren, der betroffene Bestrahlungsbereich kann jedoch nur durch eine lokale Analyse der PGT Daten einzelner Spots identifiziert werden.

Durch Akkumulation der zugehörigen PGT Daten aller bestrahlten Spots innerhalb einer Bestrahlungsebene (Abbildung 3.8, grüner Bereich) kann zunächst eine *globale* RV durchgeführt werden. Wird dabei eine Abweichung detektiert, kann diese durch eine *lokale* Reichweiteanalyse (Abbildung 3.8, blauer Bereich) weiter eingegrenzt werden. Dafür werden PGT Spektren einzelner Spots der jeweiligen Messung auf eine potentielle Variation der Eindringtiefe untersucht und auf diese Weise festgestellt, ob lediglich ein bestimmter Bereich der Bestrahlungsebene von einer Reichweiteverschiebung „betroffen“ ist.

Abbildung 3.8 verdeutlicht ein mögliches Szenario, bei der eine anatomische Veränderung im umliegenden Gewebe auftritt. Eine globale Reichweiteanalyse würde in diesem Fall zunächst eine Abweichung detektieren und die Variation der Eindringtiefe kann anschließend durch eine lokale Reichweiteanalyse weiter eingegrenzt werden.

Sind die gesamten Spots eines Layers gleichermaßen „betroffen“, kann dies z.B. auf eine Fehlpositionierung des Patienten hinweisen.

Die für die jeweilige Analyse (globale/lokale RV) entsprechend generierten PGT Spektren unterscheiden sich dabei offensichtlich in der Anzahl der Ereignisse (PG Ausbeute). Dies spiegelt sich ebenfalls in den Unsicherheiten der statistischen Momente (z.B. Mittelwert, Standardabweichung) der Verteilungen wieder und muss bei der quantitativen RV (statistische Signifikanz) berücksichtigt werden.

In dieser Arbeit ist eine lokale bzw. globale Reichweiteanalyse anhand der in Tabelle 3.1 aufgeführten Bezeichnungen (Präfix) (z.B. „*Single-Spot PGT Spektrum*“) gekennzeichnet.

3.3.5 PGT Detektorsystem

Der entwickelte Prototyp eines PGT Detektorsystems (Abbildung 3.9) besteht aus einem Szintillator, der optisch an einen zur Lichtauslese angeschlossenen Sekundärelektronenvervielfacher (SEV) (Hamamatsu, Typ: R13089 / R13089-100) gekoppelt ist und einem digitalen Spektrometer (U100) zur Signalauslese/-verarbeitung. Die kompakte Ausleseelektronik (\varnothing : 65 mm, Länge: $l = 155$ mm) kann durch einen 14-Pin Anschlussstecker direkt an die jeweilige Detektorkombination gesteckt werden (Pausch et al., 2016).

Tabelle 3.1: Verwendete Bezeichnungen (Präfixe) der PGT Spektren für eine globale bzw. lokale Reichweiteanalyse.

global	Umfang PGT Daten
<i>Single-Layer</i>	einzelnes Layer
<i>Multi-Layer</i>	Akkumulation identischer Layer
<i>PBS-Plan</i>	Akkumulation aller Layer (aller Spots) des jeweiligen Behandlungsplans
lokal	
<i>Single-Spot</i>	einzelner Spot
<i>Multi-Spot</i>	Akkumulation mehrerer (ggf. benachbarter) Spots

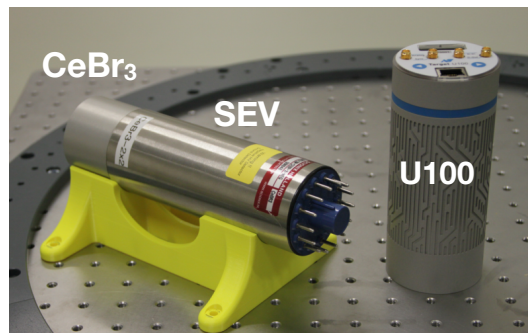


Abbildung 3.9: Der Szintillationsdetektor besteht aus einem CeBr_3 Kristall, welcher optisch an einen SEV gekoppelt ist (links). An diesen kann durch einen 14-Pin Anschlussstecker das digitale Spektrometer (U100) (rechts) zur Signalauslese und -verarbeitung direkt angeschlossen werden.

Detektormaterial: Als Szintillationskristall wird CeBr_3 in unterschiedlichen Größen ($\text{Ø} \times l$: $2'' \times 2''$ bzw. $2'' \times 1''$) verwendet. In (Roemer et al., 2015) wurde für einen $\text{Ø} \times l$: $1'' \times 1''$ CeBr_3 Kristall eine Energieauflösung von $\Delta E/E = 2,21\%$ (Halbwertsbreite (FWHM) (*engl. full width at half maximum*) bei $E = 4,4 \text{ MeV}$) bestimmt.

Die geringe Abklingzeit des Materials von rund 17 ns ermöglicht außerdem eine effektive Unterdrückung von Pile-up Ereignissen, die vermehrt bei den zu erwartenden hohen Detektorlasten während der Bestrahlung auftreten.

Elektronik: Das U100 Spektrometer wurde speziell für PGT Messungen in Zusammenarbeit mit der Firma Target Systemelektronik⁴ entwickelt. Mit diesem werden Signale mit einer Auflösung von 14 Bit und einem Analog-Digital-Umsetzer (ADC) (*engl. analog-to-digital converter*) mit bis zu 310 MHz digitalisiert. Anschließend werden die digitalen Pulse entsprechend der implementierten Firmware von einem Field Programmable Gate Array (FPGA) und nachfolgendem Advanced Reduced Instruction Set Computer (RISC) Machines (ARM) verarbeitet. Die Analysealgorithmen zur Signalverarbeitung bedingen dabei eine feste Totzeit von rund $1 \mu\text{s}$ pro Ereignis und bestimmen somit den maximalen (asymptotischen) Durchsatz von rund $1 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$.

Über einen konventionellen Ethernetanschluss, der gleichzeitig zur Stromversorgung (Power over Ethernet Standard) genutzt werden kann, wird über eine im U100 implementierten webserver-basierte Benutzeroberfläche die Steuerung

⁴Target Systemelektronik GmbH & Co. KG, Wuppertal, Deutschland

und Systemkontrolle ermöglicht.

Über diese kann z.B. die Dynodenspannung des SEV (bis zu 1500 V) mittels aktiven Spannungsteiler geregelt, Triggerschwellen gesetzt sowie Firmwareaktualisierungen vorgenommen werden. Darüber hinaus werden prozessierte Messdaten via Übertragungssteuerungsprotokoll (TCP) (*engl. transmission control protocol*) über die Ethernetverbindung bereitgestellt.

Weitere Koaxialstecker bieten u.a. die Möglichkeit ein externes Zeitsignal zur Synchronisation der ADC Abtastfrequenz in das Spektrometer einzuspeisen (Target-Systemelektronik, 2019).

3.4 Experimentelle Vorbetrachtungen

Die Experimente zur klinischen Evaluierung der PGT Methode wurden im Behandlungsraum der UPTD Dresden durchgeführt. Diese verfügt über eine isozentrische Gantry zur Protonenbestrahlung unter verschiedenen Winkeln (Abschnitt 2.3). Das Bestrahlungssystem wurde im PBS Verfahren betrieben, bei welchem die Dosis in Form von Spots über das Zielvolumen verteilt wird (Abschnitt 2.4.4).

Der Strahlerkopf wurde in horizontale Position (270°) gebracht und mit dem in Abschnitt 3.3.5 charakterisierten PGT Detektorsystem während der Bestrahlung eines PMMA Targets (Abschnitt 3.4.3) PGT Daten aufgenommen (Abschnitt 3.4.4).

3.4.1 Strategie

Auf Grundlage der in Abbildung 3.7 gezeigten Übersicht einer potentiellen quantitative RV werden für die dort aufgeführten Schritte zunächst die derzeitig zu untersuchenden Punkte für das Voranbringen des klinischen Translationsprozesses spezifiziert.

Ein wichtiger Aspekt, welcher bereits in Abschnitt 3.3.2 (Limitierung) beschrieben wurde, ist dabei, dass für derzeitige PGT Experimente auf *gemessene* PGT Referenzspektren zurückgegriffen werden muss. Im Speziellen bedeutet dies die Messung von PGT Ereignissen bei der Bestrahlung des in Abschnitt 3.4.3 beschriebenen *homogenen* PMMA Targets.

Darüber hinaus wurde für die Durchführung bzw. Analyse der in Kapitel 4 und Kapitel 5 diskutierten Experimente zunächst Folgendes festgelegt:

- **PGT Daten:** Messungen im Behandlungsraum der UPTD
 - Test des PGT Detektorsystems (Hardware) im klinischen Bestrahlungsregime
 - Festlegung zunächst auf PBS Verfahren
 - Erstellen von Bestrahlungsplänen (PLD-Dateien) mit einem klinischen Bestrahlungsplanungssystem (RayStation (Bodensteiner, 2018))
- **Analyse:** Evaluierung und Erweiterung der PGT Datenanalyse
 - Eigenschaften der PGT Datenstruktur (Zählraten, Linearität der Listmode Datensätze)
 - Identifikation der PBS Bestrahlungsstruktur (Layer, Spots) in den PGT Datensätzen
 - Korrelation der PGT Daten zur Geometrie des Zielvolumens
 - Entwicklung von Korrektur- und Kalibrieralgorithmen

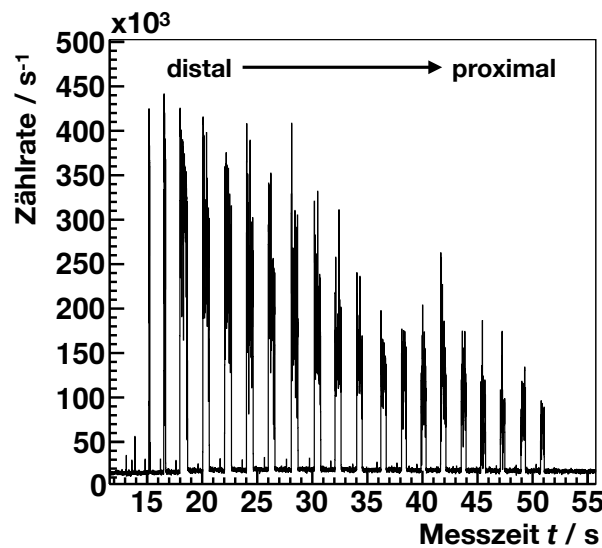


Abbildung 3.10: Zählratenhistogramm für ein separates Feld eines klinischen Behandlungsplans (Dosis: 2 Gy), gemessen mit einem PGT Detektorsystem bei der Bestrahlung eines PMMA Phantoms. Mit steigender Messzeit sinkt die Zählrate vom distalen zum proximalen Layer durch die verringerte Anzahl an applizierten Protonen pro Spot.

- **PGT Spektren:** Eigenschaften lokaler und globaler PGT Spektren
- **Quantitatives Maß:** PGT Parameter
 - Definition und Extraktion der PGT Parameter zur RV
 - Unsicherheiten und statistische Signifikanz der PGT Parameter
 - Identifizierung und Separation derzeitiger Limitierungen der PGT Methode
- **Verifikation:** Festlegung von Grenzwerten (Übereinstimmung/Abweichung)
 - Bestimmung der Sensitivität der PGT Parameter
 - Künstlich induzierte Reichweiteverschiebungen im PMMA Phantom durch Kavitäten definierter Dicke
 - Identifikation lokaler oder globaler Reichweiteverschiebungen durch Differenzmessungen
 - Referenzmessungen aus kontrollierten, experimentellen Bedingungen

3.4.2 Bestrahlungsregime im PBS Modus

Für das PBS Verfahren an der UPTD werden die Informationen des Bestrahlungsplans in sogenannten „PLD-Dateien“ für jedes Feld separat gespeichert. In diesen Dateien ist die benötigte Protonenenergie mit den zugehörigen x - und y -Positionen der Bestrahlungsspots sowie deren Intensität für jede Tumorschicht festgelegt.

Die PLD-Datei beginnt immer mit der energetisch höchsten Protonenenergie (tiefste Tumorschicht) und bestimmt somit auch die Abstrahlreihenfolge; beginnend mit der distalen bis zur proximalen Ebene. Innerhalb einer Schicht folgt der Strahl dabei in diskreten Schritten einem mäanderförmigen Pfad über alle festgelegten Bildpunkte (Spots) (vgl. Abbildung 2.10).

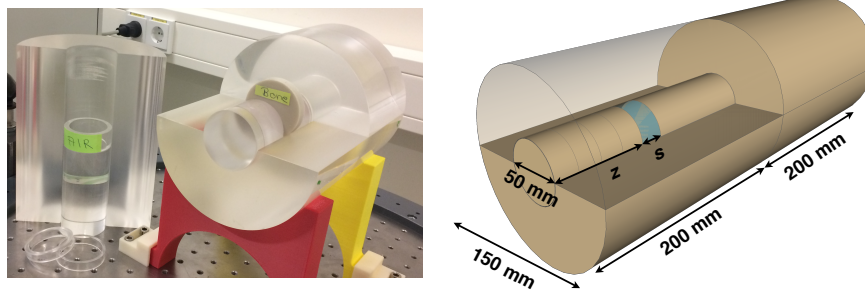


Abbildung 3.11: Das verwendete PMMA Target besteht aus zwei Phantomen (Hohlzylindern), die jeweils in der Mitte durchtrennt sind. Dadurch können zylindrische Module mit einem Durchmesser \varnothing : 50 mm und einer Dicke s in einer Tiefe z eingebracht werden.

Die Anzahl an Protonen pro Spot⁵ ist dabei in sogenannten Monitor Units (MU) systemintern verschlüsselt. MU sind ein Maß für die gemessene Ladung einer Ionisationskammer im Strahlerkopf und proportional zur Protonenanzahl pro Spot (Abschnitt 2.4.4). Der systemspezifische Kalibrierfaktor zur Umrechnung von MU in Protonenanzahl hängt dabei von der angeforderten Energie der Protonen und vom Typ der im Strahlengang eingebauten Ionisationskammer ab (IBA, 2014a).

Während der Behandlung werden die im Bestrahlungsplan (bzw. PLD-Datei) definierten MU zusätzlich kontrolliert. Zur Sicherung der korrekten Dosisapplikation wird dafür die durch den Protonenstrahl erzeugte Ladung Q_{IC} mit der Ionisationskammer überprüft bzw. gesteuert und somit die abgestrahlte Anzahl an Protonen pro Spot kontrolliert. Die aufgezeichneten Messwerte Q_{IC} werden in sogenannten Maschinenlog-Dateien für jedes bestrahlte Feld gespeichert und zusätzlich archiviert. Für die durchgeführten Experimente lässt sich damit, unter Berücksichtigung der energieabhängigen Anzahl an MU und mit Hilfe des Kalibrierfaktors der Ionisationskammer (UPTD: $1 \text{ MU} \cong 2,22 \text{ nC}$), die entsprechende Anzahl an Protonen pro Spot zusätzlich rekursiv bestimmen.

Wie in Abschnitt 1.2 beschrieben, ist der Doseintrag im proximalen Bereich der jeweiligen Tiefendosis Kurve im Vergleich zur Region um das Bragg-Maximum zwar gering, trägt aber dennoch zur deponierten Dosis bei. Für Tumorzellen bestehend aus annähernd kongruenten Schichten bedeutet dies, dass die distale Schicht somit i.A. (SFUD) die höchste Anzahl an Protonen pro Spot (höchste Anzahl an MU/Spot) für das jeweilige Bestrahlungsfeld besitzt. Dies wird durch das in Abbildung 3.10 gezeigte Zählratenhistogramm eines separaten Felds eines klinischen Behandlungsplans (Dosis: 2Gy), aufgenommen bei der Bestrahlung eines PMMA Phantoms, verdeutlicht. Die hohen Zählraten im PGT Detektorsystem zu Messbeginn spiegeln die hohe Anzahl an Ereignissen (hohe PG Produktionsrate) aufgrund der anfänglich hohen Protonenstromdichte wider.

3.4.3 PMMA Target

Wie in Abbildung 3.11 gezeigt, besteht das PMMA Target (Massendichte: $\rho_{\text{PMMA}} = 1,18 \text{ g/cm}^3$) aus zwei identischen Phantomen, die hintereinander auf dem Positionierungstisch im Strahlengang für das jeweilige Experiment entsprechend justiert wurden. Jedes Phantom kann in zwei Hälften eines Hohlzylinders zerlegt und im Inneren (in einer Tiefe z) mit zylindrischen Modulen

⁵wird auch als „Spotstärke“ bezeichnet

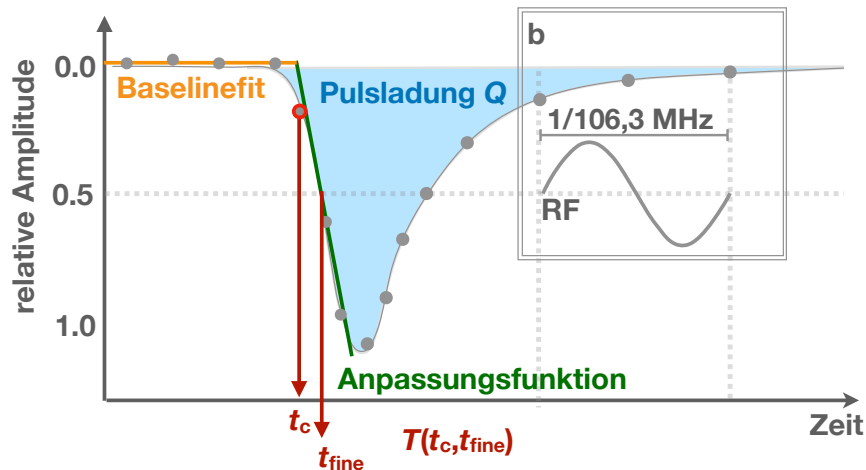


Abbildung 3.12: Schematische Darstellung der Signalprozessierung im U100 Spektrometer. Einerseits wird die Pulsladung Q durch Integration bestimmt, wobei Fluktuationen der Baseline durch Mittlung einiger Samplingpunkte vor dem Signal berücksichtigt werden. Andererseits legt der Zeitstempel $T(t_c, t_{\text{fine}})$ die Ankunftszeit des digitalen Pulses durch zwei Komponenten (Grobzeit t_c , Feinzeit t_{fine}) fest.

(\emptyset : 50 mm, Dicke s) aus verschiedenen Materialien (für Luftkavitäten in Form von Distanzringen) bestückt werden.

Auf diese Weise können definierte Reichweiteverschiebungen durch Veränderung der Massendichte entlang der Protonenlaufbahn erzeugt werden. Dies erlaubt eine systematische Untersuchung der Abhängigkeit korrelierter PGT Parameter von unterschiedlichen Eindringtiefen des Protonenstrahls im PMMA Target. Durch die Bestimmung der jeweiligen quantitativen Änderungen, hervorgerufen durch z.B. Luftkavitäten verschiedener, aber bekannter Dicke, kann die entsprechende Sensitivität verschiedener PGT Parameter bestimmt und miteinander verglichen werden.

3.4.4 PGT Datenaufnahme

Das im Kristall erzeugte Szintillationslicht wird an der Photokathode des SEVs in Elektronen „umgewandelt“, an den Dynoden stufenweise verstärkt und das erzeugte Stromsignal an das nachfolgende Spektrometer (U100) übertragen. In diesem wird das detektierte Signal zunächst mittels 14 Bit ADC mit einer Abtastrate von 212,6 MHz digitalisiert (Abbildung 3.12). Die zuständige Systemzeit wird dafür durch die als externes Referenzsignal eingespeiste Hochfrequenz des Beschleunigers ($f_{\text{RF}} = 106,3 \text{ MHz}$) bestimmt und mittels integrierter Phasenregelschleife (PLL) (*engl. phase locked loop*) an den ADC weitergeleitet. Das sinusförmige RF Signal vom Beschleuniger muss dabei in ein logisches Signal durch einen Diskriminator umgewandelt werden. Die ursprüngliche Hochfrequenz wird dabei zusätzlich durch die PLL verdoppelt ($f_{\text{RF}} = 212,6 \text{ MHz}$) und somit die Signalzeitauflösung erhöht. Durch die externe Zeitsynchronisation des ADCs werden die gemessenen Detektorsignale somit während ihrer Digitalisierung gleichzeitig mit der Mikrozeitstruktur der Protonenpakete (Extraktion aller 9,4 ns) synchronisiert.

Abschließend wird das Signal mittels FPGA analysiert und die ermittelten Werte an einen ARM Prozessor weitergeleitet. Die Messdaten können abschließend in Form von Listmode Daten über die Ethernetauslese (mittels TCP) transferiert werden.

In diesem wird für jedes detektierte Ereignis die Pulsladung Q (proportional zur deponierten Energie im Detektor) sowie der Zeitstempel T (Ankunftszeit im Detektor) erfasst. In Abbildung 3.12 sind die dafür notwendigen Parameter bzgl. der aufgenommenen Pulsform illustriert und im Folgenden beschrieben.

Baseline: Die Baseline wird durch Mittlung einiger Samplingpunkte vor dem ansteigenden Signal (Abbildung 3.12, orange) für jeden Puls separat bestimmt und somit Fluktuationen der Baseline berücksichtigt.

Pulsladung: Die Pulsladung wird durch Integration einer festen Anzahl von Baseline korrigierten Abtastpunkten berechnet und auf den zur Verfügung stehenden ADC Eingangsbereich normiert (Abbildung 3.12, blau).

Zeitbestimmung: Der Zeitstempel $T(t_c, t_{\text{fine}})$ (64 Bit) umfasst zwei Komponenten:

(1) **Grobzeit** t_c (*engl. coarse time*): An der Anzahl von vergangenen Abtastzyklen seit Systemstart bzw. Reset des digitalen Spektrometers kann zunächst die vergangene Echtzeit (Messzeit t) ermittelt werden.

(2) **Feinzeit** t_{fine} (*engl. fine time*): Die zeitliche Lage des Pulses innerhalb einer Abtastperiode ist zusätzlich durch einen 10 Bit integer Wert gegeben.

Für die präzise Bestimmung des Feinzeitstempels, wird die Pulsform des Signals durch eine lineare Anpassungsfunktion im Bereich der ansteigenden Flanke des Signals (Abbildung 3.12, grün) reproduziert.

Die dafür notwendigen Abtastpunkte werden im Bereich der halben Pulshöhe ermittelt und zur Bestimmung einer linearen Fitfunktion verwendet. Der Abszissenwert der ermittelten Anpassungsfunktion bei 50% der maximalen Pulshöhe liefert anschließend den zugehörigen Feinzeitwert t_{fine} .

Relativzeit: In den durchgeführten Messungen an der UPTD werden vom U100 Spektrometer zwei Abtastpunkte pro RF Periode gesetzt (doppelte Abtastrate zur RF (Abbildung 3.12 b)). Die Ankunftszeit des Detektorsignals bezüglich des Referenzsignals (Beschleuniger RF) (Formel 3.9) bzw. der Mikrozeitstruktur der Protonenpakete ist somit durch die 11 niederwertigen Bits (LSB) (*engl. least significant bit*) des Zeitstempels T gegeben. Die gemessenen Relativzeiten werden im Folgenden mit $t_{\text{Det}} - t_{\text{Ref}}$ bzw. $t - t_{\text{Ref}}$ bezeichnet.

Kapitel 4

Klinische Evaluierung des PGT Detektorsystems

4.1 Motivation und Strategie

Im folgenden Kapitel wird das in Abschnitt 3.3.5 vorgestellte PGT Detektorsystem unter Verwendung eines klinischen Bestrahlungsregimes getestet und die grundlegende Funktionsweise verschiedener Hardwarekomponenten charakterisiert. Grundlage dafür bildet ein elementarer PBS Bestrahlungsplan, bei welchem eine konstante Anzahl an Protonen pro Spot durch ein klinisches Bestrahlungssystem auf eine feste Position in ein PMMA Phantom gestrahlt werden.

Des Weiteren wird anhand der gemessenen PGT Datensätze die Anwendbarkeit bisheriger Methoden der PGT Datenanalyse geprüft (Abschnitt 3.2.3) und durch zusätzlich notwendige Algorithmen erweitert.

Hinsichtlich einer quantitativen RV mittels PGT Methode (Abschnitt 3.3.1) wird außerdem die Sensitivität ausgewählter PGT Parameter auf Änderungen der Protonenstrahlreichweite untersucht. Dafür werden, durch Luftkavitäten bekannter Dicke, sukzessiv definierte Reichweiteverschiebung des Protonenstrahls erzeugt, aus den korrelierten PGT Daten die jeweiligen PGT Parameter extrahiert und die entsprechenden Abhängigkeiten ermittelt.

Abschließend wird die derzeitige erreichbare Präzision der PGT Methode, unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bei der PGT Parameter Bestimmung, abgeschätzt. Dafür wird der Einfluss limitierender Faktoren ermittelt und durch Separation der einzelnen Beiträge die derzeit maßgeblichen Effekte eingeordnet.

4.2 Material

4.2.1 Experimentaufbau

Das PGT Detektorsystem wurde unter einem Winkel von $\alpha = 130^\circ$ zur Strahlachse und unter Beachtung eines ausgewogenen Verhältnisses zwischen Durchsatz und Effizienz in einem Abstand von $d = 60$ cm zur entsprechend halben Protonenreichweite $R_{1/2}$ im PMMA Target positioniert (Abbildung 4.1). Der gewählte Datendurchsatz von etwa 500 kcps entspricht dabei, unter Berücksichtigung der Totzeit, rund 50% einer Detektorlast von etwa 1 Mcps.

Zur Bestrahlung des PMMA Targets wurden zwei unterschiedliche Protonenenergien ($E_p = 162,0$ MeV bzw. $E_p = 226,7$ MeV) verwendet. Die gewählten Energien entsprechen Eindringtiefen des Protonenstrahls im PMMA von etwa $R = 151$ mm bzw. $R = 280$ mm (Berger, 2015)].

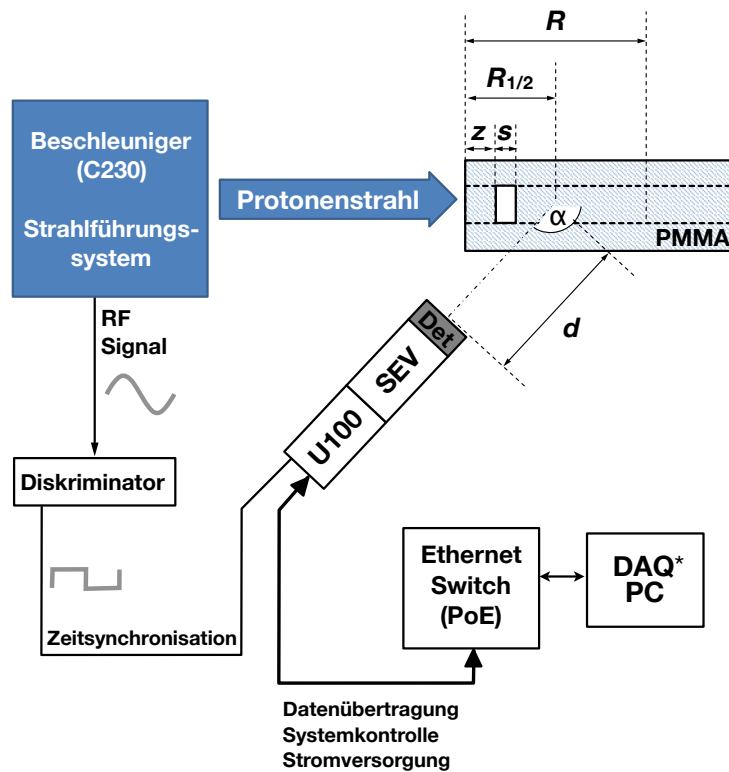


Abbildung 4.1: Schematischer Experimentaufbau im Behandlungsraum der UPTD. In das PMMA Target werden Distanzringe (\varnothing : 50 mm) unterschiedlicher Dicke s in einer Tiefe z eingesetzt und somit entsprechende Veränderungen der Massendichte entlang der Protonenlaufbahn erzeugt. Dies führt zu definierten Veränderungen der jeweiligen Eindringtiefe R der Protonenstrahlen fester Energie. Die dazu korrelierte Verteilung der PG Strahlung wird mittels PGT Detektorsystem während der Bestrahlung gemessen. Zur Zeitsynchronisation der ADC Abtastfrequenz wird das RF Signal (sinusförmig) des Isochronzyklotrons (C230) mittels Diskriminator konvertiert (logisches Rechtecksignal) und als externes Referenzsignal in das U100 Spektrometer eingespeist. Die Übertragung der Listmode-Daten (via TCP), Systemkontrolle und Stromversorgung wird über eine Ethernetverbindung bereitgestellt.

Um den Detektor auf die jeweilige halbe Reichweite $R_{1/2} = 75,5$ mm bzw. $R_{1/2} = 140$ mm auszurichten, wurde das Target zwischen den Messungen entsprechend verschoben.

4.2.2 Konfiguration des PGT Detektorsystems

Aus dem in Abschnitt 3.3.5 charakterisierten PGT Detektorsystem wurde für die klinische Validierung zunächst eine Detektorkombination mit einem ($\varnothing \times l$: 2" \times 2") CeBr₃ Szintillationskristall verwendet (Abbildung 4.2). Für dieses wurde am ElektronenLinearbeschleuniger für Strahlen hoher Brillanz und niedriger Emittanz (ELBE) des Helmholtz - Zentrums Dresden - Rossendorf mittels Bremsstrahlung (γ ELBE) (Wagner et al., 2005) eine Zeitauflösung von $\Delta T = 225$ ps¹ und durch eine ⁶⁰Co-Quelle eine Energieauflösung von $\Delta E/E = 2,5\%$ ² bestimmt. Das PGT Detektorsystem erfüllt dementsprechend die in Abschnitt 3.3.3 geforderten Voraussetzungen.

¹FWHM bei 4,5 MeV

²FWHM des 2,5 MeV Summationspeaks von ⁶⁰Co

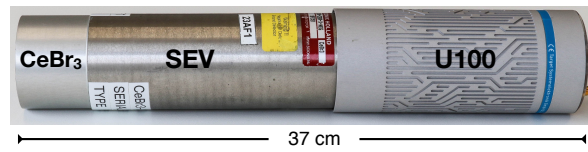


Abbildung 4.2: PGT Detektorsystem bestehend aus einem $\varnothing \times l$: $2'' \times 2''$ CeBr₃ Szintillationskristall, gekoppelt an einen SEV und ein digitales Spektrometer (U100).

Tabelle 4.1: Parameter der experimentellen Bestrahlungspläne. Gegeben ist die Anzahl an Spots N_{Spot} , die Anzahl an Layern N_{Layer} , die Gesamtanzahl an MU N_{MU} , die Anzahl an Protonen pro Spot $N_{\text{p/Spot}}$, der Strahlstrom I_{p} , die Eindringtiefe im PMMA R und die Protonenenergie E_{p} .

Position	N_{Spot}	N_{Layer}	N_{MU}	$N_{\text{p/Spot}}$	I_{p}/nA	R/mm	E_{p}/MeV
zentral	100	1	1000	$3,8 \times 10^8$	2	151	162,0
zentral	100	1	1000	$4,7 \times 10^8$	2	280	226,7

Die SEV Spannung U_{SEV} wurde auf $U_{\text{SEV}} = 844 \text{ V}$ mithilfe einer ^{22}Na Quelle so eingestellt, dass eine entsprechende Signalhöhe bis zu einer Energie von 15 MeV durch den ADC abgedeckt ist. Dies soll eine Abdeckung des gesamten PG Energiespektrums gewährleisten (Abschnitt 2.1.2). Die Datenaufnahme und -prozessierung im U100 Spektrometer erfolgt nach dem in Abschnitt 3.4.4 beschriebenen Prinzip.

4.2.3 Bestrahlungsregime

Das verwendete Bestrahlungsregime (Tabelle 4.1) umfasst jeweils 100 Spots identischer Wichtung (identische Anzahl MU/Spot), welche zentral (feste x - bzw. y -Position) für zwei unterschiedliche Protonenenergien ($E_{\text{p}} = 226,7 \text{ MeV}$ bzw. $E_{\text{p}} = 162,0 \text{ MeV}$) in das PMMA Target gestrahlt wurden. Zusammengefasst bilden alle Spots für das Strahlabgabesystem, trotz der experimentellen Struktur, formell ein Layer in der entsprechenden PLD-Datei.

Obwohl die Gesamtanzahl an MU pro Layer N_{MU} sowie der Wichtungsfaktor pro Spot für beide Energien identisch ist, variiert die Anzahl an Protonen pro Spot ($N_{\text{p/Spot}}$) durch die Energieabhängigkeit zwischen applizierten MU und der zugehörigen Anzahl an Protonen (Abschnitt 3.4.2). Dabei ergeben sich unter Berücksichtigung des Kalibrierfaktors der Ionisationskammer³ folgende Werte: $N_{\text{p/Spot}} = 3,8 \times 10^8$ für $E_{\text{p}} = 162,0 \text{ MeV}$ und $N_{\text{p/Spot}} = 4,7 \times 10^8$ für $E_{\text{p}} = 226,7 \text{ MeV}$.

Offensichtlich sind die verwendeten „Bestrahlungspläne“ nicht für die klinische Anwendung bestimmt. Dennoch generieren diese durch ihre interne Struktur ein realistisches Bestrahlungsregime. Einerseits wird die erzeugte Anzahl an Protonen pro Spot ebenfalls in der klinischen Anwendung (üblicherweise in der distalen Bestrahlungsschicht) erreicht (Smeets, 2012). Andererseits entspricht ein Strahlstrom von $I_{\text{p}} = 2 \text{ nA}$ und eine Energie von $E_{\text{p}} = 162,0 \text{ MeV}$ einem typischen klinischen Anwendungsfall.

$\times 10^6 \text{ s}^{-1}$ Die zusätzliche Energie von $E_{\text{p}} = 226,7 \text{ MeV}$ gewährleistet eine maximale Zeitauflösung der PGT Spektren (Abschnitt 3.2.3) und ermöglicht außerdem die Untersuchung des Einflusses des bei diesen Energien entstehenden hohen Neutronenuntergrunds auf die PGT Spektren.

³UPTD: $1 \text{ MU} = 2,22 \text{ nC}$

Tabelle 4.2: Systematisches Messprogramm für die im PMMA Target eingesetzten Luftkavitäten entlang des Protonenstrahls. Die Messungen sind in chronologischer Reihenfolge bezüglich der Datenaufnahme nummeriert. Die Details der jeweiligen Bestrahlungspläne für die verwendeten Protonenenergie sind in Tabelle 4.1 aufgeführt.

Energie	226,7 MeV	162,0 MeV	Kavität	
Messung	#	#	Dicke s	Tiefe z
	1, 2	15	0 mm (Referenz)	0 mm
	3	11, 12, 13, 14	20 mm	80 mm
	4	10	10 mm	90 mm
	5, 6	9	5 mm	95 mm
	7	8	0 mm (Referenz)	0 mm

4.2.4 Messprogramm

Für eine systematische Analyse der jeweiligen Abhängigkeiten der PGT Parameter von Reichweitevariationen des Protonenstrahls wurde das Target mit Luftkavitäten verschiedener Dicken $s = 20$ mm, $s = 10$ mm und $s = 5$ mm in einer jeweiligen Tiefe z (Tabelle 4.2) bestückt und korrelierte PG Ereignisse während der Bestrahlung gemessen.

Wie in Abschnitt 3.4.1 beschrieben, wird die zur relativen Reichweiteanalyse benötigte Referenzverteilung durch Messung von PGT Daten bei der Bestrahlung eines homogenen PMMA Targets für die verwendeten Energien aufgenommen. Eine Übersicht des systematischen Messprogramms ist in Tabelle 4.2 gegeben.

4.3 Methoden

4.3.1 PGT Parameter

Als Maß für die quantitative Reichweiteanalyse werden auf Grundlage der Simulationen in (Golnik et al., 2014) jeweils das erste und zweite statistische Moment aus den gemessenen PGT Spektren extrahiert. Die PGT Parameter werden dabei als **PGT Mean** (μ_{PGT}) und **PGT Width** (σ_{PGT}) bezeichnet und wie folgt berechnet:

$$\mu_{\text{PGT}} = \frac{\sum_{i=1}^N (S_i \cdot (t - t_{\text{RF}})_i)}{\sum_{i=1}^N S_i} \quad (4.1)$$

$$\sigma_{\text{PGT}} = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^N S_i} \sum_{i=1}^N (S_i \cdot (t - t_{\text{RF}})_i - \mu_{\text{PGT}})^2} \quad (4.2)$$

S_i bezeichnet dabei den Bininhalt i , $(t - t_{\text{RF}})_i$ die jeweilige Binmitte und N die Gesamtanzahl an Bins des jeweiligen Relativzeit ($t - t_{\text{RF}}$) Histogramms (PGT Spektrum).

Der PGT Mean ist dabei ein Maß für die Position des PGT Peaks im Relativzeitfenster und der PGT Width Parameter ein Maß für die Breite der PGT Verteilung.

* Datenerfassung (DAQ) (*engl. data acquisition*)

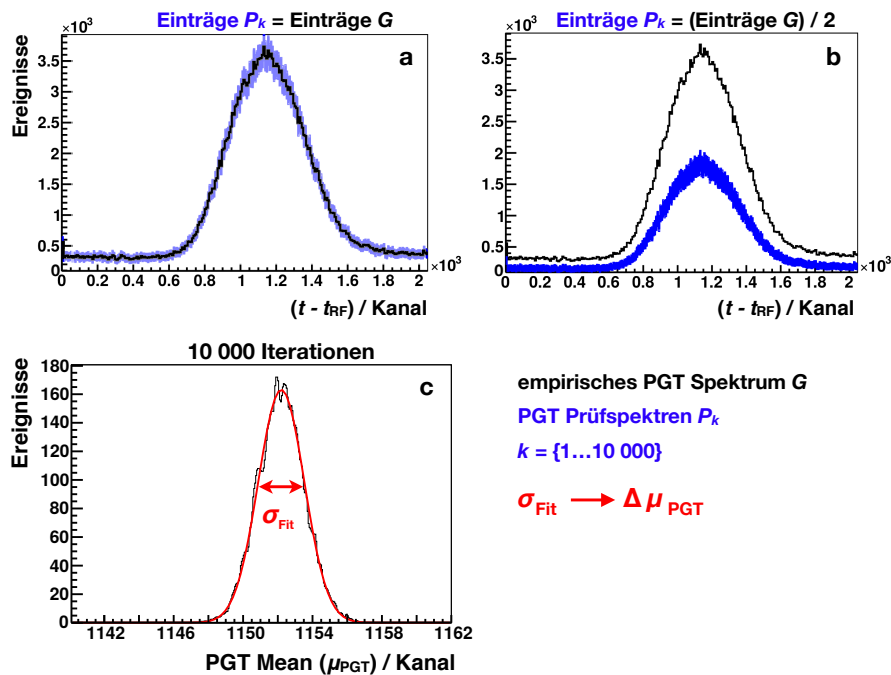


Abbildung 4.3: Aus einem empirisch gemessenen PGT Spektrum G (schwarz) werden, durch Randomisierung der jeweiligen Binwerte unter Annahme einer Poissonverteilung, Prüfspektren P_k (blau) für die jeweilige Iteration k generiert (a). Dabei kann die Anzahl an Ereignissen in den erzeugten Prüfspektren beliebig variiert werden (hier: halbiert) (b). Die Verteilung der aus den Prüfspektren ermittelten Parameter (hier: μ_{PGT}) folgt bei hinreichend vielen Iterationen N (hier: 10 000) einer Gaußverteilung (c). Die Standardabweichung des Gaußfits (rot) wird anschließend als jeweilige Unsicherheit (hier: $\Delta\mu_{\text{PGT}}$) gesetzt.

4.3.2 Analyse der Unsicherheiten

Die Unsicherheiten verschiedener Parameter (z.B. Flankenverschiebung Δp (Abschnitt 4.4.6), PGT Mean $\Delta\mu_{\text{PGT}}$, PGT Width $\Delta\sigma_{\text{PGT}}$) werden mithilfe des Bootstrapverfahrens abgeschätzt (Efron, 1979).

Zunächst wird dafür die theoretische Verteilung (unbekannt) durch das jeweilige empirische (gemessene) PGT Spektrum G repräsentiert und durch MC Simulationen ein entsprechendes Prüfspektrum P_k erzeugt. Jeder Bininhalt in P_k wird dabei um den ursprünglichen Bininhalt aus G mittels Poissonverteilung randomisiert. Somit kann in beliebig vielen Iterationen N durch Resampling der Ausgangsstichprobe G eine Set an Prüfspektren P_k ($k \in \{1 \dots N\}$) ermittelt werden.

Die Anzahl an Ereignissen in den generierten Prüfspektren kann dabei beliebig variiert werden. Anschließend wird aus jedem erzeugten PGT Prüfspektrum der zu untersuchende Parameter extrahiert und im zugehörigen Histogramm durch einen Gaußfit die jeweilige Standardabweichung σ_{Fit} als Unsicherheit gesetzt.

Abbildung 4.3 verdeutlicht dieses Verfahren für ein gemessenes Single-Layer PGT Spektrum G (schwarz) und den jeweils in $k = \{1 \dots 10^4\}$ Iterationen erzeugten PGT Prüfspektren P_k (blau). Dabei wurde in den simulierten Histogrammen die Anzahl an Ereignissen konstant gehalten (a) und halbiert (b). Abbildung 4.3 (c) zeigt beispielhaft die Verteilung aller extrahierten PGT Mean Werte μ_{PGT} aus (a), wobei die Standardabweichung des Gaußfits (rot)

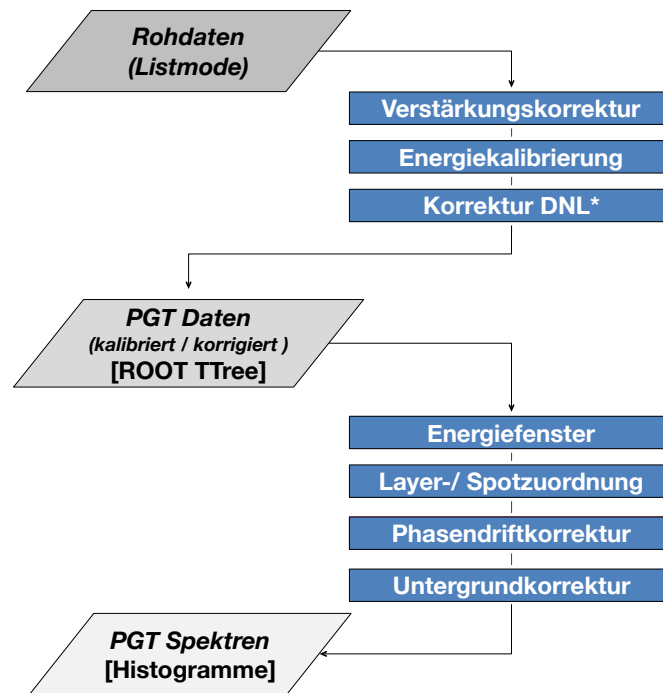


Abbildung 4.4: Überblick notwendiger Schritte zur Primärdatenprozessierung, die für die Erzeugung von PGT Spektren aus den gemessenen Rohdaten erforderlich sind.

σ_{Fit} hier anschließend als $\sigma_{\text{Fit}} \hat{=} \Delta\mu_{\text{PGT}}$ gesetzt werden kann.

4.4 PGT Primärdatenanalyse

Anhand einer ersten Analyse der gemessenen PGT Daten wurde festgestellt, dass neben den bereits beobachteten Eigenschaften (Abschnitt 3.2.3) zusätzliche Effekte auftreten, die in der Offline-Prozessierung und Datenanalyse berücksichtigt werden müssen. Abbildung 4.4 gibt einen Überblick der einzelnen Schritte, die zur Erzeugung von PGT Spektren für die anschließende Reichweiteanalyse aus den gemessenen Rohdaten (Primärdaten) notwendig sind.

Der erste Teil liefert für jedes detektierte Ereignis jeweils ein Tupel (E, T) aus dem kalibrierten Energiewert E und dem korrigierten Zeitstempel T , welche als Listmode-Datensätzen in Form von ROOT TTrees (Brun and Rademakers, 1997) gespeichert werden. Im zweiten Teil werden diese mit Hilfe von Analysealgorithmen, die speziell für die PGT Methode entwickelt wurden, zum Erzeugen der gewünschten PGT Spektren (Tabelle 3.1) genutzt. Im Folgenden werden die einzelnen Prozessierungsschritte aus Abbildung 4.4 erläutert.

4.4.1 Korrektur der Verstärkungsschwankung

Das Umschalten der Energie im PBS Verfahren erfordert kurze Strahlpausen zwischen den einzelnen Bestrahlungsebenen (Abschnitt 2.4.4 bzw. Abschnitt 2.4.2). Die einzelnen Unterbrechungen der Bestrahlung führen dabei zu enormen Schwankungen der Detektorzählrate (mehrere 100 kcps) (bzw. Detektorlast), welche im SEV kompensiert werden müssen.

Trotz der dafür im U100 Spektrometer implementierten Stabilisierung der

* differentielle Nichtlinearitäten (DNL) (Abschnitt 4.4.3)

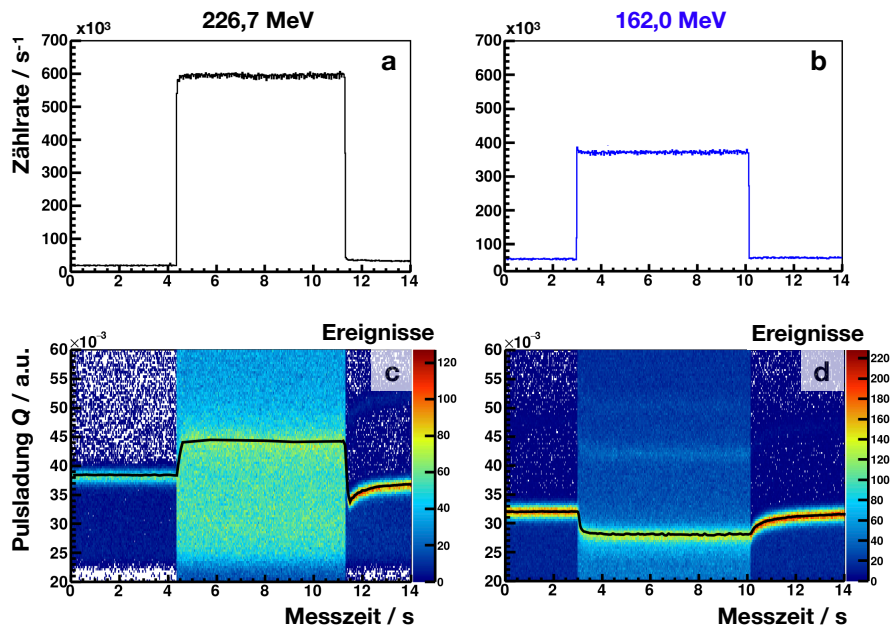


Abbildung 4.5: Oben: Variation der Zählrate vor, während und nach der Bestrahlung für die verwendeten Protonenenergien (a: $E_p = 226,7 \text{ MeV}$, b: $E_p = 162,0 \text{ MeV}$). Unten: In den jeweils zugehörigen Pulsladung-Messzeit Histogrammen (c,d) ist die Variation der Position des 511 keV Annihilationspeaks durch eine schwarze Kurve gekennzeichnet. Verwendet wurden die PGT Daten aus den Messungen Tabelle 4.2 / #7, #8.

Dynodenspannung, stellt sich eine stabile Verstärkung nach dem Anschalten des Protonenstrahls erst mit einigen hundert Millisekunden Verzögerung ein. In Abbildung 4.5 wird dieser Effekt für die verwendeten Protonenenergien von $E_p = 226,7 \text{ MeV}$ (a,c) und $E_p = 162,0 \text{ MeV}$ (b,d) bei der Bestrahlung eines einzelnen Layers (Tabelle 4.2, #7/#8) verdeutlicht. In den oberen Zählratenhistogrammen wird die Anzahl der im U100 verarbeiteten Ereignisse pro Sekunde (Durchsatz) gezeigt. Mit Beginn der Bestrahlung des Layers wird eine Zählrate von bis zu $600 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$ ($E_p = 226,7 \text{ MeV}$) und $400 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$ ($E_p = 162,0 \text{ MeV}$) erreicht.

Im Gegensatz dazu beträgt diese in den Bestrahlungspausen lediglich Werte unterhalb $100 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$. In diesen werden dabei größtenteils Untergrundeignisse, welche durch die Aktivierung des PMMA Targets entstehen, gemessen. Der dominante Anteil wird dabei durch die Positron-Elektron Annihilation mit einer Energie von 511 keV erzeugt. Die zugehörigen gemessenen Pulsladungen können in den korrelierten Q - t Histogrammen durch die hohe Anzahl an detektierten Ereignissen eindeutig identifiziert werden (Abbildung 4.5 c, d). Der jeweilige Annihilationspeak ist dabei durch eine zusätzliche Kurve (schwarz) in der Abbildung verdeutlicht. Anhand des Verlaufs dieser „Annihilationskurve“ besonders zu Bestrahlungsbeginn/-ende (Zählratensprünge) können Schwankungen im SEV von etwa 10 % zwischen den An- und Abschaltphasen des Strahls deutlich identifiziert werden. Eine solche Fluktuation der Verstärkung äußert sich in einer unerwünschten Zeitabhängigkeit zwischen ermittelter Pulsladung Q und Energiedeposition E im Detektor. Um die deponierte Energie der detektierten Ereignisse unabhängig von der jeweiligen Strahlphase („An/Aus“) aus den gemessenen Pulsladungen zu erhalten, muss diese Abhängigkeit in den PGT Daten korrigiert werden.

Dafür wird zunächst die jeweilige Abszisse (Messzeit t) in kurze Zeitintervalle (geringer als die charakteristische Reaktionskonstante der Verstärkung) zerlegt

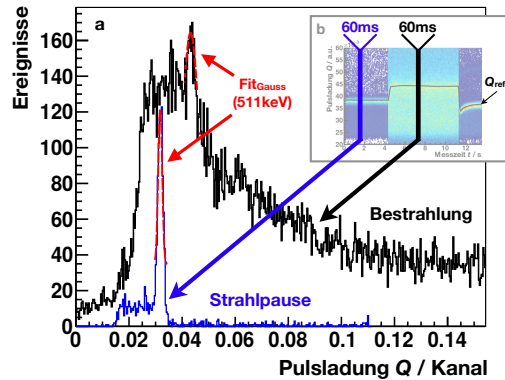


Abbildung 4.6: a: Beispielhaft ist hier ein Projektionshistogramm in der Bestrahlungsphase (schwarz) und in einer Strahlpause (blau) mit dem jeweiligen zugehörigen Gaußfit des Annihilationspeaks gezeigt. b: Zur Ermittlung der Verstärkungskorrekturfunktion wird die Position des 511 keV Annihilationspeaks aus sukzessiven Projektionshistogrammen der Pulsladung für ein entsprechendes Zeitintervall (hier: 60 ms) über die gesamte Messzeit ermittelt.

und für jeden Abschnitt ein eindimensionales Pulsladungshistogramm erzeugt. In diesem wird anschließend die jeweilige Position des Annihilationspeaks bestimmt.

In Abbildung 4.6 wird dies beispielhaft für jeweils ein Projektionshistogramm während der Bestrahlung (schwarz) und in einer Strahlpause (blau) mit der jeweiligen Anpassungsfunktion des Annihilationspeaks (rot) verdeutlicht. Da dieser unabhängig von der Strahlphase auftritt, kann aus der relativen Veränderung seiner Lage über die Messzeit eine Korrekturfunktion für auftretende Verstärkungsschwankungen gewonnen werden.

Zur Korrektur der Histogramme in Abbildung 4.5 (c,d) wurden dafür sukzessiv Projektionshistogramme (y -Achse) der Pulsladung in Zeitintervallen von jeweils 60 ms erzeugt (Abbildung 4.6 b) und mittels Gaußfit-Funktion die entsprechenden Positionen des Annihilationspeaks als Stützstellen für die Verstärkungskorrekturfunktion $Q_{511}(t)$ ermittelt.

Anschließend wird die gemessene Pulsladung Q für jedes Ereignis wie folgt korrigiert: $Q_{\text{corr}} = Q(t) \cdot (Q_{\text{ref}}/Q_{511}(t))$. Die Position des Annihilationspeaks innerhalb des letzten Zeitintervalls liefert dabei den Referenzwert Q_{ref} .

Abschließend wird die gemessene Pulsladung Q im jeweiligen ROOT TTree für jedes Ereignis durch die korrigierte Pulsladung Q_{corr} ersetzt. Nachfolgende Analysen sind somit unabhängig vom verwendeten Zeitintervall der Projektionshistogramme, welches zum Ermitteln der Verstärkungskorrekturfunktion benutzt wurde. Zur Vereinfachung wird Q_{corr} im Folgenden mit Q bezeichnet. Abbildung 4.7 zeigt, dass die Anwendung dieser Korrekturprozedur für die in Abbildung 4.5 gezeigten Messdaten u.a. zu einem zeitlich stabilen Pulsladungswert der 511 keV Annihilationsphotonen führt. Die korrigierten Histogramme sind darüber hinaus bereits energiekalibriert (Abschnitt 4.4.2) und umfassen den Energiebereich bis 5 MeV der gemessenen PGT Daten. Eine über die Bestrahlungszeit stabile Pulsladung für die dominanten PG Ereignisse wird durch die Abbildungen zusätzlich bestätigt.

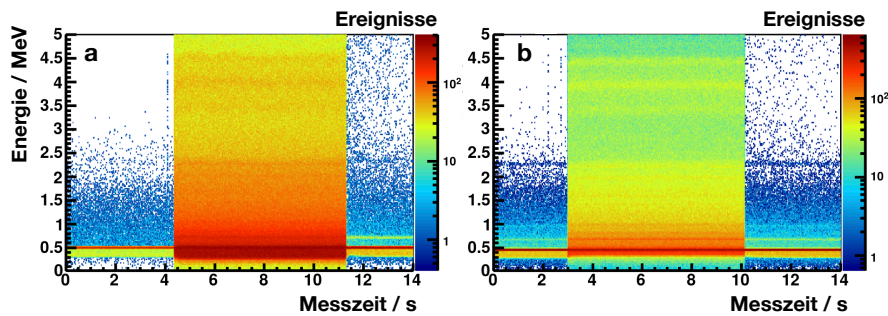


Abbildung 4.7: Verstärkungskorrigierte und energiekalibrierte Energie-Messzeit Histogramme für Strahlenergien von a: 226,7 MeV und b: 162,0 MeV der PGT Daten aus Abbildung 4.5 (c,d). Nach der Verstärkungskorrektur wird anhand prominenter PG Peaks, der 511 keV Ereignisse und dem Nullpunkt eine lineare Kalibrierfunktion bestimmt und die gemessenen Pulsladungen ereignisweise korrigiert.

4.4.2 Energiekalibrierung

Für die Bestimmung der linearen Energiekalibrierfunktion wird zunächst die Position des 511 keV Annihilationspeaks und des 4,4 MeV PG Peaks aus den zugehörigen verstärkungskorrigierten Pulsladungshistogrammen extrahiert. Neben diesen kann durch die in der U100 Firmware implementierte Baseline-Korrektur (Abschnitt 3.4.4) als zusätzliche Stützstelle die Nullpunktenergie ($Q_{\text{corr}} = 0 \mid E = 0$) zur Berechnung der linearen Anpassungsfunktion hinzugezogen werden.

Auf diese Weise wurden die in Abbildung 4.8 gezeigten Energiespektren für die verschiedenen Protonenenergien entsprechend kalibriert. Deutlich zu sehen sind die charakteristischen Strukturen für PG Messungen:

(a) Die prominenten Absorptionsereignisse der 4,4 MeV und 6,1 MeV Abrengungsenergie (vgl. Tabelle 2.1), welche von den jeweiligen Single- (SE) und Double-Escapeereignisse (DE) begleitet werden. (b) Außerdem der 2,2 MeV Peak, welcher aus der Einfangreaktion von Neutronen am Wasserstoff hervorgerufen wird (c) und der 511 keV Peak der Elektron-Positron Annihilation.

4.4.3 Korrektur differentieller Nichtlinearitäten

Die begrenzte Effektivität von Hardwarekomponenten und der Algorithmen zur Zeitbestimmung führen bei analogen sowie digitalen Techniken der Signalverarbeitung gleichermaßen zu differentiellen Nichtlinearitäten (DNL) (Pelka et al., 1997).

Diese treten ebenfalls bei der Bestimmung der Feinzeit t_{fine} (Abschnitt 3.4.4) des Detektorsignals durch die in der Firmware des U100 Spektrometers implementierten Analysealgorithmen auf.

Wie in Abschnitt 3.4.4 erläutert, wird aus mehreren Abtastpunkten auf der ansteigenden Pulsflanke eine lineare Anpassungsfunktion berechnet und die Lage des Signals als Feinzeitkomponente des Zeitstempels T in der jeweiligen Abtastperiode bestimmt.

Dabei führt die lineare Approximation einer realistischen (nicht-linearen) Pulsform zu einer geringen Abhängigkeit der ermittelten Feinzeit von der relativen Lage des digitalen Signals im ADC Abtastraster.

Deutlich werden die DNL besonders bei der Messung von Ereignissen, die bezüglich der ADC Abtastfrequenz unkorreliert auf den Detektor auftreten. Hier sind die relativen Lagen der detektierten Signale im ADC Abtastraster gleich-

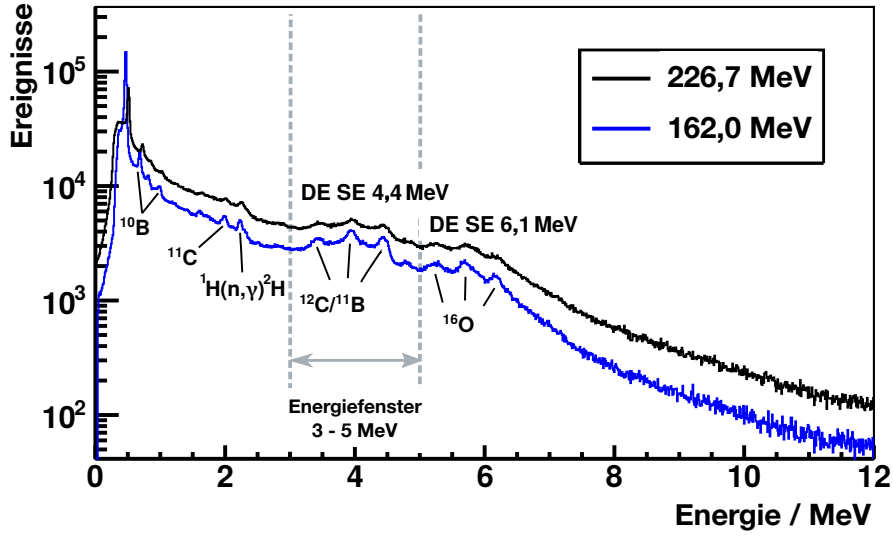


Abbildung 4.8: Kalibrierte PG Energiespektren der jeweiligen Referenzmessungen für die verwendeten Protonenenergien von $E_p = 226,7$ MeV (schwarz) und $E_p = 162,0$ MeV (blau). Deutlich zu sehen sind die jeweiligen PG Peaks mit den entsprechenden Single- (SE) und Double-Escapeereignissen (DE), die beim Übergang in den Grundzustand von ^{16}O , ^{11}B und ^{12}C entstehen (Smeets et al., 2012). Bereits angedeutet ist der für die PGT Reichweiteanalyse ausgewählte Energiebereich von 3 MeV - 5 MeV (Abschnitt 4.4.4). Die dargestellten Energiespektren enthalten die entsprechenden PGT Daten aus den Messungen #7 und #8 (Tabelle 4.2).

wahrscheinlich. Die Verteilung der Feinzeiten (10 Bit integer Wert, Definitionsbereich: $D = \{t_{\text{fine}} \in \mathbb{N} \mid 1 \leq t_{\text{fine}} \leq 1024\}$) sollte zu einer Gleichverteilung mit folgender kumulativen Verteilung (CDF)⁴ führen:

$$\text{CDF}_{\text{exp}}(i) = \sum_{k=1}^i w_{k,\text{exp}} = \frac{i}{1024} \quad (4.3)$$

i bezeichnet dabei den Binindex und $w_{k,\text{exp}}$ gibt die Wahrscheinlichkeit der jeweiligen Feinzeit $t_{\text{fine}} = k$ ($k \in D$) an (vgl. Abbildung 4.9 b (rot)).

Entgegen dieser Erwartung treten bei der Feinzeitbestimmung von zeitlich unkorrelierten Ereignissen, die während Strahlpausen gemessen wurden, bevorzugte Werte in der Intervallmitte von D auf (Abbildung 4.9 a). Die zugehörigen Feinzeitverteilungen folgen einer nicht konstanten Zeitstruktur, wobei sich die kumulative Verteilung (Abbildung 4.9 b (schwarz)) des gemessenen Feinzeitpektrums analog zu Formel 4.3 wie folgt ergibt:

$$\text{CDF}_{\text{meas}}(i) = \sum_{k=1}^i w_{k,\text{meas}} = \frac{\sum_{k=1}^i c_k}{\sum_{k=1}^{1024} c_k} \quad (4.4)$$

$w_{k,\text{meas}}$ steht hier für die Wahrscheinlichkeit den jeweiligen Feinzeitwert ($t_{\text{fine,meas}} = k$) zu messen und c_k bezeichnet den gemessenen Bininhalt im Spektrum.

⁴Bezeichnung des kumulativen Histogramms hier in Anlehnung an kumulative Verteilungsfunktion (engl. *cumulative distribution function*)

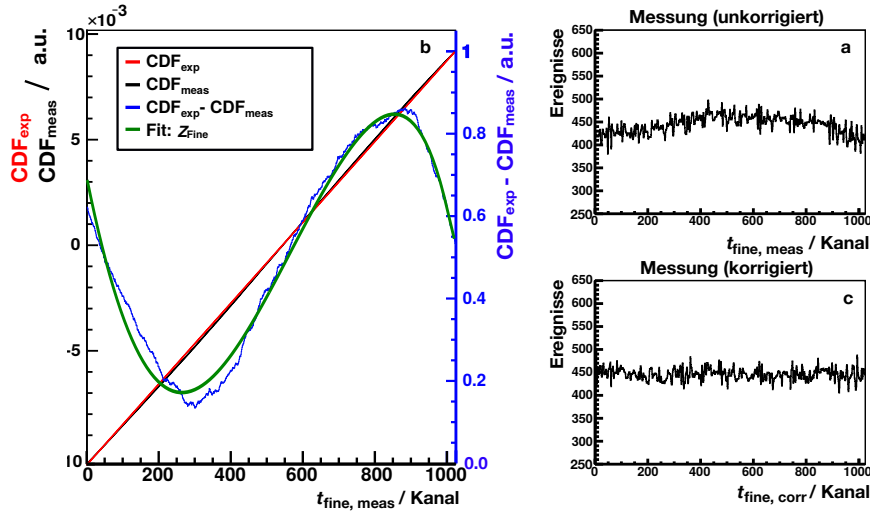


Abbildung 4.9: Auf der rechten Seite im oberen Bereich (a) ist ein gemessenes Feinzeitspektrum unkorrelierter Ereignisse, die in einer Bestrahlungspause gemessen wurden, gezeigt. Entgegen der Erwartung folgt die gemessene Verteilung aufgrund differentieller Nichtlinearitäten keiner Gleichverteilung. Auf der linken Seite (b) ist die zugehörige gemessene CDF_{meas} (schwarz) und erwartete CDF_{exp} (rot) kumulative Verteilung sowie deren Abweichung ($CDF_{\text{meas}} - CDF_{\text{exp}}$) (blau) mit zugehöriger Anpassungsfunktion Z_{fine} (grün) gezeigt. Letztere ermöglicht es, die zugehörigen Feinzeitwerte ereignisweise zu korrigieren und somit die erwartete Gleichverteilung (c) der unkorrelierten Messwerte zu erhalten.

Die beobachteten DNL in den gemessenen Feinzeitspektren können kompensiert werden, indem folgende Bedingung erfüllt ist:

$$CDF_{\text{meas}}(t_{\text{fine, meas}}) = CDF_{\text{exp}}(t_{\text{fine, corr}})$$

bzw.

$$t_{\text{fine, corr}} = 1024 \cdot CDF_{\text{meas}}(t_{\text{fine, meas}}) \quad (4.5)$$

Der Parameter $t_{\text{fine, corr}}$ bezeichnet hier den korrigierten Feinzeitwert. Zunächst wird dafür die Abweichung $CDF_{\text{exp}} - CDF_{\text{meas}}$ (Abbildung 4.9 b (blau)) bestimmt und anschließend mittels Polynomfits eine Korrekturfunktion Z_{fine} (grün) erzeugt.

Mit dieser kann durch die Bestimmung korrigierter Feinzeitwerte gemäß

$$Z_{\text{fine}}(t_{\text{fine, meas}}) = t_{\text{fine, corr}}$$

aus der gemessenen Feinzeitverteilung (Abbildung 4.9, a) eine korrigierte Verteilung gewonnen werden. Wie gewünscht führt dies zu der erwarteten Gleichverteilung für die gemessenen unkorrelierten Ereignisse (Abbildung 4.9 c). Alle gemessenen Feinzeitwerte (einschließlich Bestrahlungsperioden) wurden dafür mittels Z_{fine} ereignisweise korrigiert und analog zur Pulsladung für den entsprechenden Listmode-Datensatz im zugehörigen ROOT TTree ersetzt. Im Folgenden wird $t_{\text{fine, corr}}$ mit t_{fine} bezeichnet.

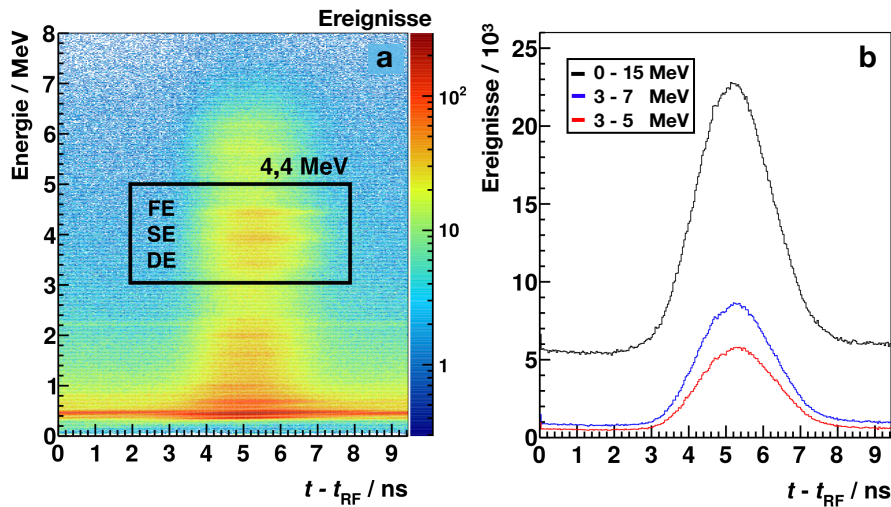


Abbildung 4.10: a: Energie-Relativzeit Histogramm für eine Referenzmessung mit Protonen der Energie $E_p = 162,0$ MeV (Tabelle 4.2, # 15). Der schwarze Rahmen markiert den verwendeten Energie- und Relativzeitbereich für die spätere Analyse. Dieser umschließt neben dem 4,4 MeV Photopeak (FE) (*engl. full energy peak*) die zugehörigen Single- (SE) und Double-Escapeereignisse (DE) der Abregung von Kohlenstoff und Bor. Deutlich sichtbar ist außerdem die unkorrelierte 2,2 MeV γ -Strahlung aus dem Neutroneneinfang an Wasserstoff. b: Durch verschiedene Energiefenster in den zugehörigen Relativzeitspektren werden einerseits Untergrundergebnisse reduziert und das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert. Andererseits verringert sich die Anzahl an validen Ereignissen im PG Peak.

4.4.4 Energiefenster

Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, weisen experimentell gewonnene PGT Spektren z.B. durch Erzeugung von Aktivität im Target oder neutroneninduzierte Reaktionen einen unkorrelierten und teilweise zeitlich verzögerten Untergrund auf.

Dieser wird vor allem in den Energie-Relativzeit Histogrammen (Abbildung 4.10 a) sowie in den zugehörigen eindimensionalen Relativzeitspektren (Projektionen auf die $t - t_{RF}$ Achse) (Abbildung 4.10 b) deutlich.

Der dominante Untergrund durch Annihilationsstrahlung sowie Neutroneneinfang am Wasserstoff wird durch einen minimalen Energiegrenzwert, durch welchen lediglich Ereignisse mit einer Energiedeposition über 2,2 MeV berücksichtigt werden, unterdrückt (vgl. Abbildung 4.8). Gammastrahlung mit einer Energie über 6,1 MeV wird zu einem Großteil durch neutroneninduzierte Reaktionen hervorgerufen. Deswegen wird für die weitere Analyse ebenfalls eine maximale Energiegrenze gesetzt. Der berücksichtigte Energiebereich ist in Abbildung 4.10 a markiert (schwarze Box) und wird durch feste Grenzwerte (minimale/maximale Energie) für die kalibrierten Energiewerte in den Listmode-Datensätzen gesetzt. PGT Spektren für die Reichweiteanalyse umfassen somit ausschließlich Ereignisse mit einer Energiedeposition zwischen 3 MeV und 5 MeV.

4.4.5 Spotzuordnung

Für eine globale bzw. lokale Reichweiteverifikation (Abschnitt 3.3.4) müssen die gemessenen PGT Daten den jeweiligen Layern bzw. Spots im jeweiligen Bestrahlungsplan zugeordnet werden. Dafür müssen die jeweilige Spotposition

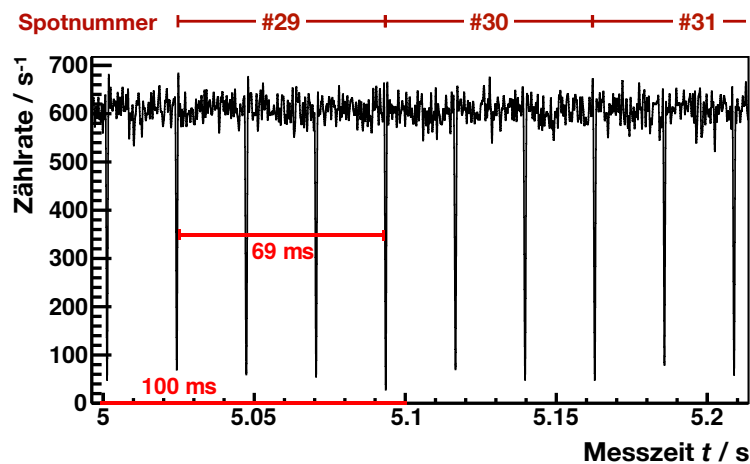


Abbildung 4.11: Zählraten-Messzeit Histogramm für die Bestrahlung der korrelierten Spots # 29 - # 31 der Messung #1 aus Tabelle 4.2. Im Vergleich zu Abbildung 4.5 kann durch die verringerte Binbreite der Zeitachse die Spotstruktur der Bestrahlung aufgelöst werden. Die jeweilige Start- und Stoppzeit kann für jeden applizierten Spot durch den Anstieg bzw. Abfall der Zählrate bestimmt werden. Durch die hohe Anzahl an Protonen pro Spot (Tabelle 5.2) werden die vordefinierten Spots vom Strahlführungssystem in je drei Sub-Spots mit einer jeweiligen Bestrahlungsdauer von rund 23 ms aufgespalten. Die „tatsächliche“ Bestrahlungsdauer eines im PBS Plan definierten Spots beträgt dementsprechend rund 69 ms.

oder der Pfad des Protonenstrahls (a) mit der Zeitstruktur der PGT Daten (b) verknüpft werden. (a) ist durch die Struktur des Behandlungsplans (Anzahl an Layern und jeweilige Spotpositionen) gegeben sowie in den jeweiligen Maschinenlog-Dateien zusätzlich aufgezeichnet. Die Periodizität der Bestrahlung (b) kann aus den gemessenen Zählratenhistogrammen bestimmt werden. Wie in Abschnitt 2.4.4 beschrieben, wird der Protonenstrahl beim PBS Verfahren innerhalb der Layer in diskreten Schritten über die jeweilige Bestrahlungsebene geführt, wobei durch die Überlagerung des ausgedehnten Strahlflecks dabei dennoch eine homogene Dosisverteilung erzeugt wird.

Diese Abstrahltechnik bedingt für die durchgeführten Messungen demnach sukzessive Strahlpausen von etwa 0,8 ms ($E_p=226,7$ MeV) bzw. etwa 0,6 ms ($E_p=162,0$ MeV) zwischen den Spots. Diese können, wie in Abbildung 4.11 dargestellt, durch einen abrupten Abfall der Zählrate identifiziert werden. Somit sind für alle Spots des Behandlungsplans individuelle Bestrahlungsintervalle bestimmbar.

Die Bestrahlungsdauer einer Spotposition kann dabei variieren. Diese ist abhängig vom jeweiligen Strahlstrom sowie der geforderten Anzahl an Protonen pro Spot. Hier ist zu beachten, dass Spotstärken, welche einen maximalen Grenzwert überschreiten (hohe Anzahl an MU/Spot bzw. Spotstärke), durch das Bestrahlungssystem intern in mehrere „Portionen“ aufgeteilt werden können. Diese Aufspaltung einzelner Spots kann zu einer zusätzlichen Sub-Spotstruktur im gemessenen Zählratenhistogramm führen. Die Information über eine potentielle, zusätzliche Diskretisierung (Sub-Spotstruktur) während der Bestrahlung kann dabei aus den Maschinenlog-Dateien gewonnen werden. Dort wird die tatsächliche Anzahl an abgestrahlten „Elementen“ erfasst und fortlaufend nummeriert. Aus dem Vergleich der Anzahl an Elementen und der Anzahl an Spots im Bestrahlungsplan kann demzufolge evaluiert werden, ob solch eine Aufspaltung stattgefunden hat. Ist dies wie im durchgeführten Experiment der Fall, muss anschließend ermittelt werden, welche Spots wie aufge-

teilt werden. Dafür werden die Maschinenlog-Dateien benötigt. In diesen wird zusätzlich zu jedem abgestrahlten Element die Stromstärke in den Ablenkmagneten (Abbildung 2.10) aufgezeichnet. Ist diese im horizontalen/vertikalen Ablenkmagnet für zwei aufeinanderfolgende Elemente konstant, bleibt der Protonenstrahl an derselben Position. Daraus können die von einer Aufspaltung „betroffenen“ vordefinierten Spots identifiziert werden.

Unter Berücksichtigung der tatsächlich abgestrahlten Spotstruktur kann schließlich für jeden Spot eine Start- und Stoppzeit durch den Abfall bzw. Anstieg der Zählrate (Werte zwischen Sub-Spots werden ignoriert) extrahiert werden. In dem für das Experiment verwendeten PBS Plan werden die vordefinierten Spots in je drei Sub-Spots aufgeteilt. Für den im Experiment verwendeten Plan (100 vordefinierte Spots) wurde dort eine Sub-Spotstruktur von insgesamt 300 Elementen aufgeführt. Wie in Abbildung 4.11 für eine Protonenenergie von $E_p = 226,7$ MeV gezeigt, äußert sich dies in den zugehörigen Zählratenhistogrammen durch Sprünge im Abstand von 23 ms (Analog für $E_p = 162,0$ MeV mit 23,5 ms). Das entsprechende Zeitintervall pro Spot beträgt durch die identische Anzahl an MU pro Spot demzufolge jeweils 69 ms ($E_p = 226,7$ MeV) bzw. 70,5 ms ($E_p = 162,0$ MeV).

Die individuellen Zeitintervalle werden durch einen Sortieralgorithmus als Funktion der Grobzeit t_c (Abschnitt 3.4.4) der entsprechenden Spotnummer im jeweiligen PGT Datensatz zugeordnet.

Single-Spot PGT Spektren für die lokale Reichweiteanalyse enthalten demzufolge nur die Ereignisse, deren Grobzeit in dem entsprechenden Zeitintervall der entsprechenden Spotbestrahlung liegen und somit zum vordefinierten Spot im PBS Plan korreliert sind und im gewünschten Energiefenster (Abschnitt 4.4.4) liegen. Natürlich können einzelne Single-Spot bzw. Multi-Spot PGT Spektren zu PBS-Layer bzw. PBS-Plan PGT Spektren beliebig akkumuliert werden.

4.4.6 Phasenverschiebungskorrektur

Wie in Abschnitt 3.4.4 beschrieben, wird als Referenzsignal die RF des Beschleunigers (C230) als externes Zeitsignal in das PGT Detektorsystem eingespeist und somit eine Synchronisierung der digitalen Signale zur Extraktion (Mikrozeitstruktur) der Protonenpakete ermöglicht. Dieses Startsignal stellt dabei den Durchgang durch eine virtuelle Ebene (z.B. den Targetanfang) dar (Abschnitt 3.2.3, Abbildung 3.1). Wird die Position des Targets (Eindringebene der Protonen) zwischen einzelnen Messungen in PGT Experimenten nicht verändert, sollte der Eindringzeitpunkt in das PMMA Target bezüglich der Referenzzeit im Idealfall demzufolge konstant bleiben. Gleichzeitig würde die PG Produktion für gleiche Protonenenergien immer zum gleichen Referenzzeitpunkt beginnen. Durch die zeitliche Synchronisation, würde die ansteigende Flanke des PGT Peaks in den zugehörigen PGT Spektren somit immer an der gleichen Position auf der Relativzeitachse liegen.

Dem entgegen zeigen Experimente (Abschnitt 3.2.3) Verschiebungen des PGT Peaks auf der Relativzeitachse bei konstanten Messbedingungen (Targetposition, Detektorposition, Protonenenergie, u.s.w.), welche durch das Abweichen der Phasenbeziehung zwischen Protonenpaketen und der Beschleuniger RF (Referenzsignal) hervorgerufen werden (Abschnitt 3.2.3).

Für die PGT Methode muss vor allem der Einfluss dieses Effekts auf den jeweiligen Mittelwert der PGT Spektren und somit auf die entsprechenden PGT Parameter (Formel 4.1) berücksichtigt werden. Potentielle Änderungen der statistischen Momente in den gemessenen Verteilungen, welche nicht durch eine Reichweiteverschiebung hervorgerufen werden, sondern beschleunigerspezifische Ursachen haben, könnten ansonsten zu Fehlinterpretationen bei der RV führen.

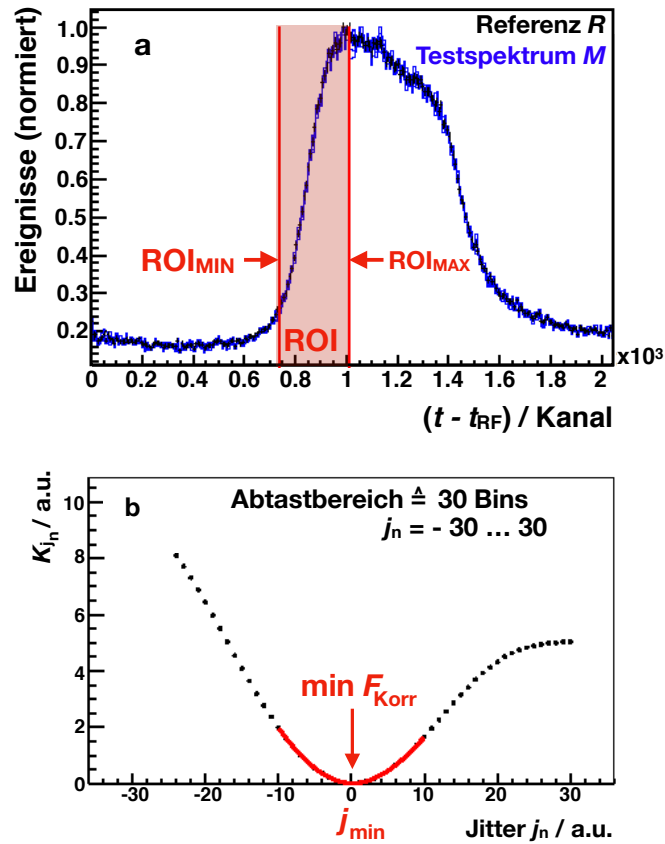


Abbildung 4.12: Oben: Innerhalb eines vordefinierten Bereichs (ROI) wird der jeweilige Korrelationskoeffizient K_{j_n} zwischen einer Referenzmessung (blau) und einer Testmessung (schwarz) in Abhängigkeit von der jeweiligen Verschiebung j_n nach Formel 4.6 berechnet. Unten: Der jeweils ermittelte Korrelationswert pro Iteration n wird über die zugehörige Verschiebung j_n aufgetragen, wobei das Minimum ($\min F_{\text{Korr}}(j_n) = j_{\text{min}}$) der Anpassungsfunktion (rot) die Flankenverschiebung p bestimmt.

In dem durchgeführten Experiment äußern sich diese Variationen durch eine Verschiebung der ansteigenden Flanke des PGT Peaks. Der Referenzzeitpunkt an dem die Protonen in das Target eindringen (Beginn PG Produktion) ist für vergleichbare PGT Spektren nicht mehr konstant, sondern abhängig von der Phasenverschiebung (vgl. Abbildung 3.4 c).

Unter kontrollierten Messbedingungen (konstante Targetposition) können die ansteigenden Flanken der PGT Peaks jedoch analytisch auf die gleiche Position bezüglich der Relativzeitachse verschoben werden, um die Abweichung durch Schwankungen der Phasenbeziehung auszugleichen. Zur Korrektur der Messungen wird dabei wie folgt vorgegangen:

Für eine feste Energie wird eine der durchgeführten Messungen als Referenzmessung festgelegt (z.B. Bestrahlung des homogenen PMMA Targets) und im zugehörigen PGT Spektrum R ein Bereich (ROI) (*engl. region of interest*) definiert, welcher die jeweiligen Bininhalte r_i um die ansteigende Flanke des PGT Peaks umfasst (Abbildung 4.12 a). Das PGT Spektrum der Testmessung M mit Bininhalten m_i wird anschließend um eine integer Nummer an Bins j_n („Jitter“) entlang der Relativzeitachse verschoben.

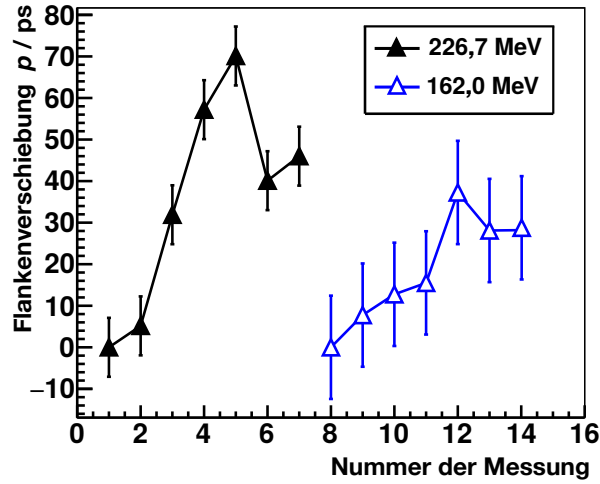


Abbildung 4.13: Flankenverschiebungen p in chronologischer Reihenfolge der Messungen für die jeweiligen Protonenenergien $E_p = 226,7$ MeV (schwarz) und $E_p = 162,0$ MeV (blau).

Pro Iteration n ($n \in \mathbb{N}$) wird j_n dabei um „eins“ erhöht ($j_{n+1} = j_n + 1$) bis ein angemessener Bereich um den Anfangsbereich des PGT Peaks „abgetastet“ ist. Für jede Iteration wird dabei der jeweilige Korrelationskoeffizient K_{j_n} in der festgelegten ROI zwischen dem Referenzspektrum R und dem um j_n verschobenen Testspektrum M wie folgt berechnet:

$$K_{j_n} = \frac{\left(\sum_{i=ROI_{\min}}^{ROI_{\max}} r_i \cdot m_{i-j_n} \right)}{\sqrt{\left(\sum_{i=ROI_{\min}}^{ROI_{\max}} r_i^2 \right) \cdot \left(\sum_{i=ROI_{\min}}^{ROI_{\max}} m_{i-j_n}^2 \right)}} \quad (4.6)$$

Alle Punkte (j_n, K_{j_n}) werden als Funktionswerte $K_{j_n}(j_n)$ aufgetragen und mit einer Polynomfunktion $F_{K_{\text{Korr}}}$ (rot) gefittet (Abbildung 4.12 b). Das Minimum der Anpassungsfunktion $\min F_{K_{\text{Korr}}}(j_n) = j_{\min}$ gibt die beste Korrelation (Übereinstimmung) zwischen der ansteigenden Flanke des Referenz- und Testspektrums mit der zugehörigen Verschiebung j_{\min} an. Demzufolge liegen die PGT Peaks von R und M *innerhalb der ROI* bei einer Verschiebung um j_{\min} am besten übereinander bzw. haben die geringste Abweichung zueinander.

Mit dieser Methode wurden für die durchgeführten Messungen (Tabelle 4.2) alle Flankenverschiebungen p (entspricht j_{\min} der jeweiligen Messung umgerechnet in Picosekunden) bestimmt. Diese sind in Abbildung 4.13 für die jeweiligen Energien $E_p = 226,7$ MeV (schwarz) und $E_p = 162,0$ MeV (blau) in chronologischer Reihenfolge der Messungen dargestellt. Die Bestimmung der gegebenen Unsicherheiten der gezeigten Datenpunkte wird in Abschnitt 4.5.3 erläutert.

In den aufgenommenen PGT Messdaten wird die entsprechende Verschiebung direkt von den Relativzeitwerten in den jeweiligen Listmode-Datensätzen abgezogen. Hier muss darauf geachtet werden, dass Diskretisierungseffekte durch Addition einer Zufallszahl aus einer Gleichverteilung vermieden werden.

4.4.7 Untergrundabzug

Neben einer Einschränkung des Energiebereichs für die gemessenen PGT Daten (Abschnitt 4.4.4), werden Untergrundereignisse in den PGT Spektren durch ein Relativzeitfenster, welches den PGT Peak umschließt, zusätzlich unterdrückt (Abbildung 4.14 grün).

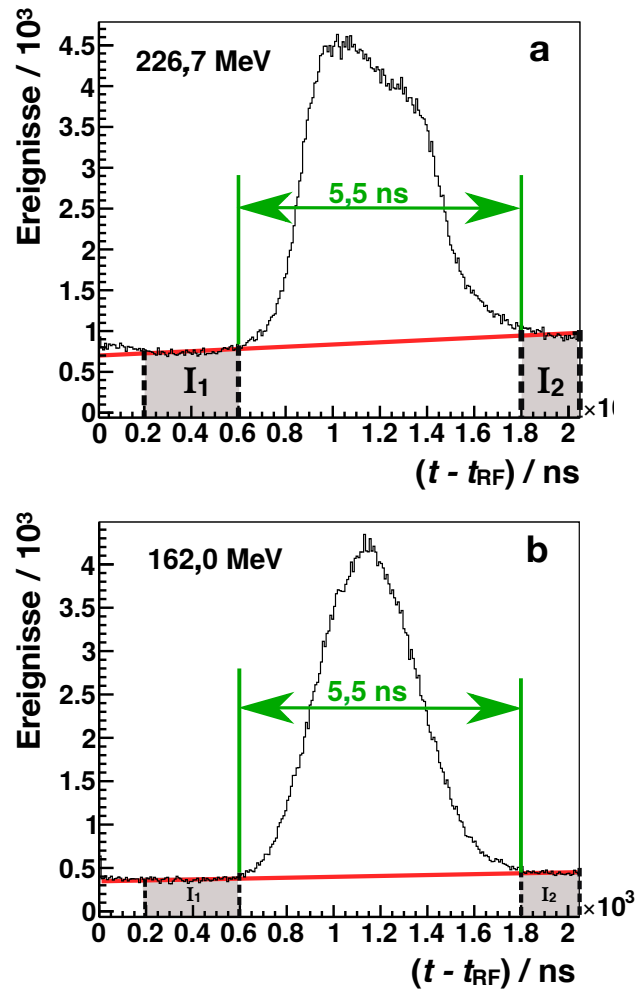


Abbildung 4.14: Multi-Spot PGT Spektren (Spots #30 - #100) für eine Protonenenergie von a) $E_p = 226,7 \text{ MeV}$ (Tabelle 4.2 / #1) und b) $E_p = 162,0 \text{ MeV}$ (Tabelle 4.2 / #15). Das Relativzeitfenster von $5,5 \text{ ns}$ umschließt den jeweiligen PGT Peak. Zur Modellierung des zeitlich nicht-linearen Untergrundanteils wird eine lineare Funktion (rot) unter Berücksichtigung der jeweiligen grau schraffierten Randbereiche (I_1, I_2) ermittelt.

Dennoch bleibt dabei ein zeitlich nicht konstanter Untergrundanteil in den PGT Spektren erhalten (Abschnitt 3.2.3). Zur Abschätzung dieses nicht „konstanten“ Anteils im PGT Peak wird als Untergrundmodell eine lineare Anpassungsfunktion eingeführt (Abbildung 4.14 rot).

Dafür werden zunächst Intervalle (I_1, I_2) im Relativzeitspektrum „außerhalb“ des PGT Peaks definiert, die im Wesentlichen Untergrundereignisse enthalten. In diesen werden die jeweiligen Bininhalte bestimmt und anschließend als Stützstellen der linearen Anpassungsfunktion verwendet. Somit kann das Untergrundoffset B_0 sowie der Anstieg b aus der Korrekturfunktion bestimmt werden. Der Untergrundanteil B_i für den jeweiligen Bin i ist damit gegeben durch:

$$B_i = B_0 + b \cdot i \quad (4.7)$$

und kann binweise im PGT Spektrum abgezogen werden.

Abbildung 4.15 zeigt die Parameter (a: Offset B_0 , b: Anstieg b) der jeweiligen Korrekturfunktionen für einzelne Single-Spot PGT Spektren (Tabelle

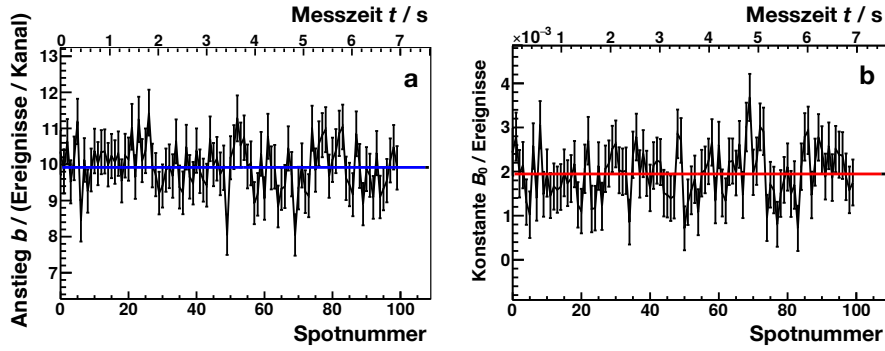


Abbildung 4.15: a: Offset B_0 und b: Anstieg b der linearen Untergrundanpassungsfunktionen aus den 100 Single-Spot PGT Spektren der Messung (Tabelle 4.2/#1) in Abhängigkeit der Spotnummer (untere Abszisse) bzw. der zugehörigen Messzeit (obere Abszisse). Ein Fit der extrahierten Werte ergab ein durchschnittliches Untergrundoffset von $\overline{B_0} = (9,92 \pm 0,06)$ Ereignisse und ein -Anstieg von $\overline{b} = (1,95 \pm 0,05) \times 10^{-3}$ Ereignisse/Kanal, wobei diese über die gesamte Messung als konstant angesehen werden können.

4.2/#1). Die gegebenen Spotnummern folgen dabei der Abstrahlreihenfolge, wobei die zusätzliche Abszisse (oben) die dazu korrelierte Messzeit angibt. Innerhalb eines Layers bleibt das jeweilige Offset ($\overline{B_0} = (9,92 \pm 0,06)$ Ereignisse) sowie der Anstieg ($\overline{b} = (1,95 \pm 0,05) \times 10^{-3}$ Ereignisse/Kanal) für alle Single-Spot PGT Spektren der Messung nahezu konstant.

Nach der Untergrundkorrektur können abschließend PGT Spektren für die weitere Reichweiteanalyse generiert werden. Aus diesen lassen sich analog zu Formel 4.1 und Formel 4.2 die PGT Parameter unter Berücksichtigung des jeweiligen Untergrundanteils (Formel 4.7) wie folgt berechnen. Hier bezeichnet i den jeweiligen Bin der unteren (l) bzw. oberen (r) Grenze des Relativzeitfensters.

$$\mu_{\text{PGT}} = \frac{\sum_{i=l}^r ((S_i - B_i) \cdot (t - t_{\text{RF}})_i)}{\sum_{i=l}^r (S_i - B_i)} \quad (4.8)$$

$$\sigma_{\text{PGT}} = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=l}^r (S_i - B_i)} \sum_{i=l}^r ((S_i - B_i) \cdot (t - t_{\text{RF}})_i - \mu_{\text{PGT}})^2} \quad (4.9)$$

Tabelle 4.3: Parameter der Korrektur- und Kalibrieralgorithmen für die Analyse der PGT Spektren.

Zeitintervalle für Verstärkungskorrektur	$\Delta t_{\text{Projektionen}} = 60 \text{ ms}$
Energiewerte zur Energiekalibrierung	$E_0 = 0; E_1 = 511 \text{ keV}; E_2 = 4,4 \text{ MeV}$
Energiefenster	$\Delta E_{\text{PGT}} = 3,0 \text{ MeV} - 5,0 \text{ MeV}$
Phasenverschiebungskorrektur ROI	$\text{ROI}_{226,7 \text{ MeV}} = 3,44 \text{ ns} - 4,35 \text{ ns}$ $\text{ROI}_{162,0 \text{ MeV}} = 2,97 \text{ ns} - 4,58 \text{ ns}$
Abtastbereich	$\{j_n \in \mathbb{Z} \mid -30 \leq j_n \leq 30\}$
Relativzeitfenster	$\Delta(t - t_{\text{RF}})_{\text{PGT}} = 2,75 \text{ ns} - 8,26 \text{ ns}$
Intervalle für Untergrundmodell	$I_1 = 0,91 \text{ ns} - 2,75 \text{ ns}$ $I_2 = 8,26 \text{ ns} - 9,43 \text{ ns}$

4.5 PGT Parameteranalyse

Unter Anwendung der in Abschnitt 4.4 vorgestellten Korrektur- und Kalibrieralgorithmen werden PGT Spektren aus den gemessenen PGT Primärdaten für die nachfolgende Analyse generiert. Zur Übersicht sind in Tabelle 4.3 die dafür verwendeten Analyseparameter zusammengefasst. Auf eventuelle Abweichungen in der Prozedur für einzelne PGT Spektren wird in der nachfolgenden Diskussion an entsprechender Stelle explizit hingewiesen.

4.5.1 Qualitative Analyse

Single-Layer PGT Spektren

Abbildung 4.16 zeigt die jeweiligen Single-Layer PGT Spektren (100 Spots) für die verwendeten Protonenenergien von 226,7 MeV (a) und 162,0 MeV (b) für Messungen mit Luftkavitäten der Dicke $s_1 = 5 \text{ mm}$, $s_2 = 10 \text{ mm}$ und $s_3 = 20 \text{ mm}$ sowie eine zugehörige Referenzmessung (homogenes PMMA Target).

In den jeweiligen Histogrammen sind die in (Hueso-González et al., 2015) bereits beschriebenen charakteristischen Strukturen in den PGT Spektren, welche durch die eingesetzten Luftkavitäten erzeugt werden, deutlich erkennbar.

Einerseits ist für die höhere Protonenenergie Abbildung 4.16 a im Bereich der Relativzeit von $(t - t_{\text{RF}}) = 5,6 \text{ ns}$ eine Einkerbung des PGT Spektrums und somit eine verringerte Anzahl an detektierten PG Ereignissen sichtbar. Beim Durchdringen der Kavität werden aufgrund der niedrigeren Massendichte von Luft ($\rho_{\text{Luft}} = 0,0012 \text{ g/cm}^3$) im Vergleich zum umliegenden Material ($\rho_{\text{PMMA}} = 1,18 \text{ g/cm}^3$) weniger PGs durch den Protonenstrahl produziert (Abschnitt 2.1.2). Die Lage der Einkerbung auf der Relativzeitachse ist dabei zur Position der Luftkavität im Target (Tiefe z) korreliert.

Die kurzzeitige Absenkung der PG Produktion, durch die in Abschnitt 3.2.3 diskutierten ansteigende Zeitverbreiterung der Protonenpakete und der damit verringerten Zeitauflösung der PGT Spektren, ist für die geringere Protonenenergie hingegen nicht ersichtlich.

Andererseits äußert sich die durch die Luftkavität hervorgerufene verlängerte Reichweite des Protonenstrahls in einer Verbreiterung der gemessenen PG

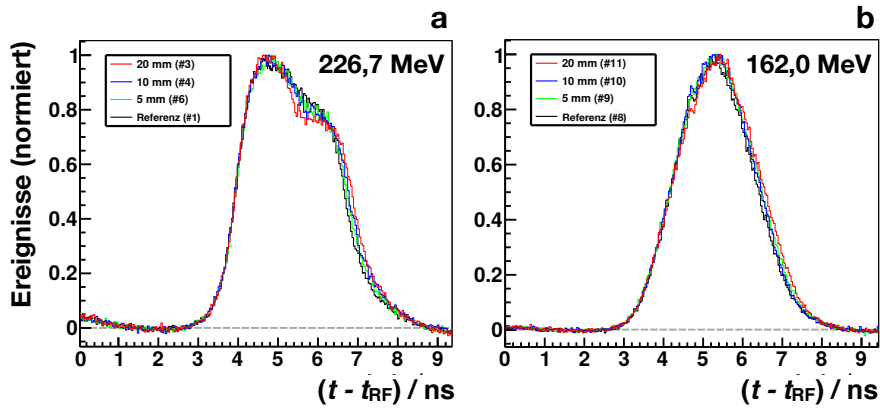


Abbildung 4.16: Single-Layer PGT Spektren (100 Spots) für die verwendeten Protonenenergien a: $E_p = 226,7$ MeV und b: $E_p = 162,0$ MeV. Die Verteilungen mit eingesetzten Luftkavitäten wurden bezüglich der Referenzmessung des homogenen PMMA Targets (schwarz) so verschoben, dass die ansteigenden Flanken jeweils übereinander liegen (Abschnitt 4.4.6). Zusätzlich wurden die PGT Spektren auf das entsprechende Maximum normiert.

Spektren. Mit zunehmender Dicke der Kavität verlängert sich zum einen das PG Emissionszeitfenster. Zum anderen vergrößert sich für PGs, die am Ende der Protonenlaufbahn produziert werden, die Flugzeit zum Detektor. Dadurch wird die hintere (abfallende) Flanke des PGT Peaks systematisch zu höheren Relativzeiten verschoben.

Trotz der vergrößerten Pulsbreiten sind diese Verschiebungen ebenfalls in den PGT Spektren der geringeren Protonenenergie deutlich sichtbar (Abbildung 4.16 b).

Hier ist anzumerken, dass die Unterschiede in den abfallenden Flanken des PGT Peaks erst nach der Korrektur der Flankenverschiebung (Abschnitt 4.4.6) für die jeweiligen Protonenenergien sichtbar gemacht werden konnten. In PGT Spektren, welche aus unkorrigierten PGT Daten erzeugt werden, wird dieser Effekt durch die Verschiebung des PGT Peaks (Abschnitt 3.2.3) überlagert.

Single-Spot PGT Spektren

Im Vergleich zu den Single-Layer PGT Spektren verdeutlicht Abbildung 4.17 die wesentlich geringere Anzahl an PG Ereignissen in den entsprechenden Single-Spot PGT Spektren. Für die verwendeten Protonenenergien ist exemplarisch jeweils eine Referenzmessung (schwarz) und ein Single-Spot PGT Spektrum mit einer im PMMA Target eingesetzten Luftkavität ($s = 20$ mm) (rot) gezeigt.

Eine Phasenverschiebungskorrektur auf Grundlage dieser PGT Spektren kann hier nicht durchgeführt werden. Eine Anwendung der in Abschnitt 4.4.6 vorgestellten Prozedur für zwei Referenzmessungen ($E_p = 226,7$ MeV, Messung # 1, # 2) liefert Unsicherheiten der Flankenverschiebung von $\Delta p = 30 - 40$ ps (Abschnitt 4.5.3). Diese liegen deutlich über den in Abschnitt 4.5.2 diskutierten Verschiebungen durch die Luftkavität.

Da die Bestrahlungszeiten eines klinischen Layers nur wenige Sekunden betragen (vgl. Abbildung 3.10) und die beobachteten Phasenverschiebungen auf einer Zeitskala von mehreren Minuten auftreten (Petzoldt et al., 2016), wird im Folgenden die entsprechende Flankenverschiebung p deshalb anhand der Single-Layer PGT Spektren für die jeweilige Messungen bestimmt und ent-

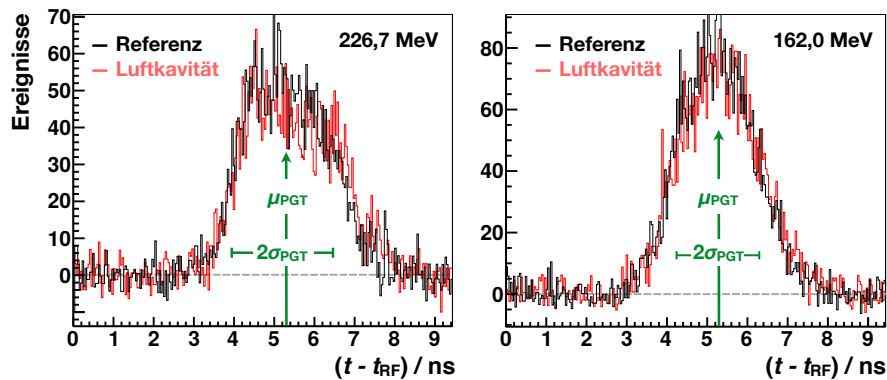


Abbildung 4.17: Vergleich einer Referenzmessung (schwarz) mit zugehöriger Messung mit eingesetzter Luftkavität der Dicke $s = 20$ mm (rot). Dargestellt ist ein jeweiliges Single-Spot PGT Spektren (Spot #60) für eine Protonenenergie von a) 226,7 MeV und b) 162,0 MeV. Für die lokale Reichweiteanalyse werden aus diesen die jeweiligen PGT Parameter (μ_{PGT} , σ_{PGT}) extrahiert.

sprechend auf die Single-Spot PGT Spektren übertragen.

Des Weiteren sind die durch Luftkavitäten erzeugten Merkmale (verringerte PG Produktion, Verbreiterung der Verteilung) durch die geringe Ereigniszahl hier rein visuell nicht erkennbar. Darüber hinaus wurde in (Hueso-Gonzalez et al., 2015) bereits gezeigt, dass für die Identifizierung einer verlängerten Reichweite eines Protonenstrahls im PMMA durch eine 5 mm Luftkavität anhand der abfallenden Flanke des PGT Peaks etwa 7×10^6 Ereignisse im PGT Spektrum notwendig sind. Dementsprechend liefert eine ausschließliche Analyse der Spektrenform für klinische Single-Spot PGT Spektren keinesfalls ein eindeutiges Ergebnis potentieller Reichweiteunterschiede. Ergänzend verdeutlicht dies, dass für die lokale Reichweiteanalyse deshalb zwingend die in Abschnitt 4.3.1 definierten PGT Parameter hinzugezogen werden müssen.

PGT Parameter

Die Abbildung 4.18 veranschaulicht den jeweiligen PGT Mean (Formel 4.1) und PGT Width (Formel 4.2) für die jeweiligen Protonenenergien von $E_p = 226,7$ MeV (links) und $E_p = 162,0$ MeV (rechts) in Abhängigkeit der Spotnummer. Dargestellt sind die extrahierten Werte (μ_{PGT} , σ_{PGT}) einer Referenzmessung (homogenes PMMA Target) (schwarz) und einer Messung mit eingesetzter 20 mm Luftkavität (rot). Die zusätzliche Abszisse (oberhalb) gibt ergänzend die dazu korrelierte Messzeit t an.

Die Flankenverschiebung zur Korrektur der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Phasenverschiebungen wurde hier aus den zugehörigen Single-Layer PGT Spektren der jeweiligen Messung bestimmt und die einzelnen Single-Spot PGT Spektren um den entsprechenden Wert verschoben.

Wie erwartet (Golnik et al., 2014) spiegelt sich die durch die Luftkavität induzierte Verlängerung der Protonenreichweite ebenfalls in der Änderung der jeweiligen statistischen Parameter wider. Die jeweiligen Werte der Messung mit Luftkavität sind zu denen der Referenzmessung verschoben. Auffällig ist hier vor allem die unerwartete Oszillation des PGT Mean Parameters zu Beginn der Messungen (Abbildung 4.18 a, b). In den ersten 1,5-2 s (blau staffierter Bereich) ist deutlich eine Schwankung mit dem Verhalten ei-

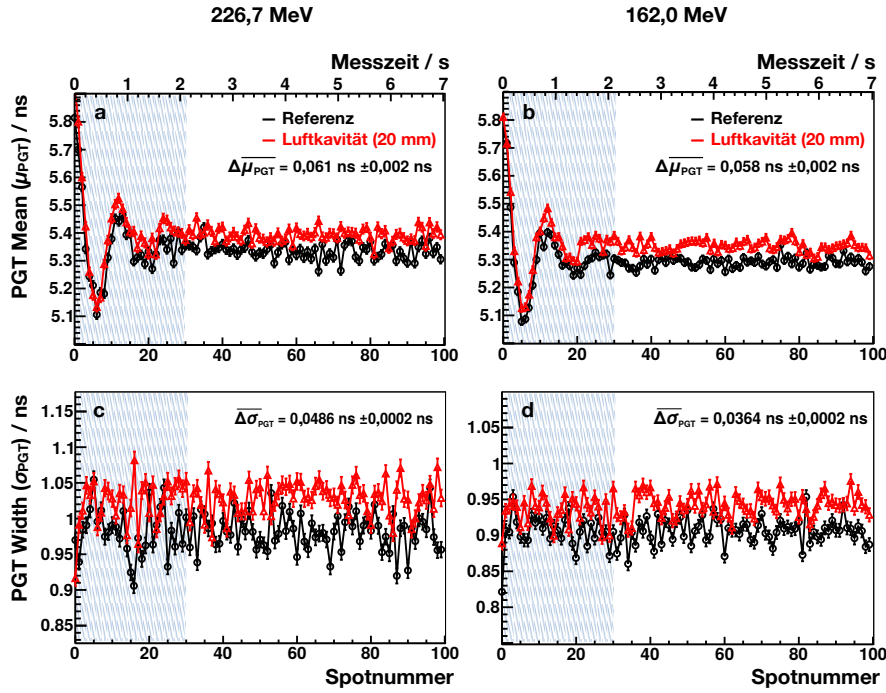


Abbildung 4.18: Dargestellt ist der PGT Mean (a, b) und PGT Width Parameter (c, d), extrahiert aus den jeweiligen 100 Single-Spot PGT Spektren einer Referenzmessung (schwarz) und einer Messung mit eingesetzter Luftkavität ($s = 20$ mm) (rot). Die gegebenen Spotnummern folgen dabei der Abstrahlreihenfolge, wobei die zusätzliche Abszisse (oberhalb) die dazu korrelierte Messzeit angibt. Aufgrund der Oszillation des PGT Mean Parameters zu Beginn der Messung (etwa 2 s, blau schraffierter Bereich) wurde für die verwendeten Protonenenergien (links: 226,7 MeV, rechts: 162,0 MeV) der Mittelwert $\Delta\overline{\mu}_{\text{PGT}}$ und $\Delta\overline{\sigma}_{\text{PGT}}$ für die letzten abgestrahlten Spots #30- #100 bestimmt. Der PGT Width Parameter wird dabei von der beobachteten Oszillation weniger beeinflusst und ist mit Ausnahme der ersten #2- #3 Spots robuster.

ner gedämpften Schwingung zu erkennen. Dies deutet auf eine wechselseitige Verschiebung der PGT Peak Position zu Messbeginn bezüglich der Relativzeitachse in den sukzessiven Single-Spot PGT Spektren hin.

Offensichtlich übersteigt die Amplitude der gedämpften Schwingung dabei deutlich die durch die Luftkavität induzierte Änderung des PGT Mean Parameters. Für die Bestimmung der Differenzwerte ($\Delta\mu_{\text{PGT}}$, $\Delta\sigma_{\text{PGT}}$) wurde deshalb der Durchschnitt aus den extrahierten Werten der „stabilen“ Spots #30- #100 gebildet.

Dabei ergaben sich Differenzwerte von $\Delta\overline{\mu}_{\text{PGT}} = 0,061 \text{ ns} \pm 0,002 \text{ ns}$ für eine Protonenenergie von $E_p = 226,7 \text{ MeV}$ und $\Delta\overline{\mu}_{\text{PGT}} = 0,058 \text{ ns} \pm 0,002 \text{ ns}$ für eine Protonenenergie $E_p = 162,0 \text{ MeV}$. Diese liegen um eine Größenordnung unter dem beobachteten maximalen Amplitudenwert ($A_{\mu_{\text{Ampl}}} \sim 0,6 - 0,7 \text{ ns}$).

Für die zugehörigen PBS Spots zu Beginn der Messungen verhindert diese enorme Abweichung eine zuverlässige Abschätzung des PGT Mean Parameters bzw. des PGT Mean Differenzwerts. Dementsprechend ist eine Identifizierung möglicher lokaler Reichweiteänderungen für diesen Bereich derzeit nicht möglich.

Im Gegensatz dazu bleibt der PGT Width Parameter während der gesamten Messung weitgehend stabil. Lediglich für einzelne Werte zu Beginn der Messung verringert sich dieser um etwa 0,1 ns. Analog zum PGT Mean wurden die

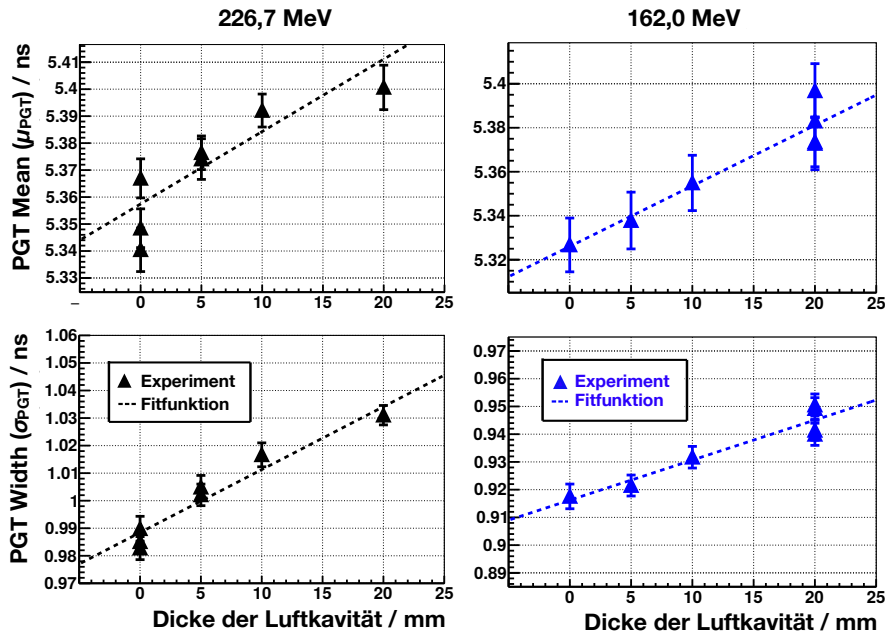


Abbildung 4.19: Gezeigt sind die Abhängigkeiten der PGT Parameter von den im Target eingesetzten Luftkavitäten verschiedener Dicke. Die jeweiligen Werte des PGT Mean Parameters (oben) und PGT Width Parameters (unten) wurde aus den zugehörigen Multi-Spot PGT Spektren (Spot #30 - #100) für die in Tabelle 4.2 aufgeführten Messungen extrahiert (links: $E_p = 226,7$ MeV, rechts: $E_p = 162,0$ MeV). Mit steigender Dicke der Luftkavität (verlängerte Eindringtiefe im Target) verbreitert sich dabei die Verteilung (Anstieg PGT Width) wobei gleichzeitig der PGT Mean zu höheren Relativzeiten verschoben wird.

jeweiligen Differenzwerte von $\Delta\overline{\sigma_{\text{PGT}}} = 0,0486 \text{ ns} \pm 0,0002 \text{ ns}$ ($E_p = 226,7$ MeV) und $\Delta\overline{\sigma_{\text{PGT}}} = 0,0364 \text{ ns} \pm 0,0002 \text{ ns}$ ($E_p = 162,0$ MeV) aus den Werten für Spot #30 - #100 bestimmt.

4.5.2 Sensitivität auf Reichweiteänderungen

Aufgrund der beobachteten Oszillation des PGT Mean Parameters (Abschnitt 4.5.1) werden für die folgende Analyse zur Bestimmung der Sensitivität der PGT Parameter für alle aufgeführten Messungen in Tabelle 4.2 Multi-Spot PGT Spektren erzeugt. Diese enthalten eine reduzierte Anzahl an PGT Daten für die Bestrahlung von Spot #30 - #100. Dies gewährleistet, dass die Sensitivität der PGT Parameter zunächst unabhängig vom Einfluss der Schwankungen zu Beginn der Messungen ermittelt werden kann.

In Abbildung 4.19 ist die Abhängigkeit der aus diesen Verteilungen⁵ extrahierten PGT Parametern (μ_{PGT} , σ_{PGT}) und der Dicke der eingesetzten Luftkavitäten dargestellt. Die Bestimmung der für die Datenpunkte angegebenen Unsicherheiten wird in Abschnitt 4.5.3 erläutert.

Durch die systematisch verlängerte Eindringtiefe und somit verlängerte Laufzeit der Protonen im Target, verbreitert sich das damit verknüpfte PG Emissionszeitfenster und gleichzeitig verlängert sich die Flugzeit der PGs zum Detektor am Ende der Reichweite. Dies wiederum führt zu einer Verbreiterung

⁵Akkumulierte PGT Daten aus den letzten abgestrahlten 70 Spots

Tabelle 4.4: Sensitivität der PGT Parameter auf die durch Luftkavitäten erzeugte Verlängerung der Eindringtiefe des Protonenstrahls. Der jeweilige Anstieg wurde mithilfe einer linearen Anpassungsfunktion aus den ermittelten Werten in Abbildung 4.19 bestimmt.

Energie E_p	Anstieg / (ps · cm ⁻¹)	Energie E_p	Anstieg / (ps · cm ⁻¹)
162,0 MeV	μ_{PGT} 27,6 ± 0,6	226,7 MeV	μ_{PGT} 26,8 ± 0,4
	σ_{PGT} 14,4 ± 0,2		σ_{PGT} 22,8 ± 0,2

des PGT Peaks (Anstieg PGT Width), wobei gleichzeitig der PGT Mean zu höheren Relativzeitwerten verschoben wird.

Die jeweiligen Anpassungsfunktionen (gestrichelte Linien) verdeutlichen, die beobachteten linearen Abhängigkeiten zwischen der Dicke der eingesetzten Luftkavität und den jeweiligen PGT Parametern. Diese kann durch den jeweiligen Anstieg der Anpassungsfunktionen quantifiziert werden (Tabelle 4.4). Für die verwendeten Protonenenergien steigt der PGT Mean um (2,7-2,8) ps/mm nahezu übereinstimmend an. Im Gegensatz dazu nimmt die Verbreiterung der Verteilung für $E_p = 226,7$ MeV um 1,4 ps/mm und für $E_p = 162,0$ MeV um 2,3 ps/mm unterschiedlich zu.

4.5.3 Unsicherheiten der PGT Parameter

Zur Evaluierung der Präzision, die derzeit für die Reichweiteverifizierung mittels PGT Methode erreicht werden kann, wurden die systematischen und statistischen Unsicherheiten der PGT Parameter abgeschätzt.

Einerseits hängen die entsprechenden Messunsicherheiten $\Delta\mu_{\text{PGT}}$ bzw. $\Delta\sigma_{\text{PGT}}$ der PGT Parameter von der Anzahl der Ereignisse im jeweiligen PGT Spektrum ab. Andererseits müssen die Beiträge der Unsicherheiten der angewendeten Korrektur- und Kalibrieralgorithmen abgeschätzt und deren Einfluss auf die ermittelten PGT Parameter bestimmt werden.

Die einzelnen Beiträge werden dabei wie folgt zusammengefasst:

- A Die Unsicherheit des Energiefensters unter Berücksichtigung der Verstärkungskorrektur und Energiekalibrierung.
- B Die Unsicherheit der Verschiebung des PGT Peaks durch die Phasenverschiebungskorrektur.
- C Die Unsicherheit der Anzahl der Ereignisse im PGT Spektrum unter Berücksichtigung des Untergrundmodells.

Diese werden nachfolgend separat diskutiert, wobei die jeweils ermittelten Werte in Tabelle 4.5 gegeben sind und die entsprechenden Unsicherheiten für die in Abbildung 4.19 gezeigten Datenpunkte liefern.

A: Trotz der in Abschnitt 4.4.1 angewendeten Verstärkungskorrektur verbleibt eine geringe Fluktuation des 511 keV Peaks, welche durch den angewendeten Algorithmus nicht kompensiert werden kann. Dies führt zu einer unzureichenden Energiekalibrierung und damit schließlich zu einer Variation des Energiefensters, welches die Auswahl der gemessenen Ereignisse im jeweiligen PGT Spektrum beeinflusst. Um die Unsicherheit dafür abzuschätzen wurde die gesamte Analyse zum Ermitteln der PGT Parameter mit jeweils veränderten Energiefenster durchgeführt.

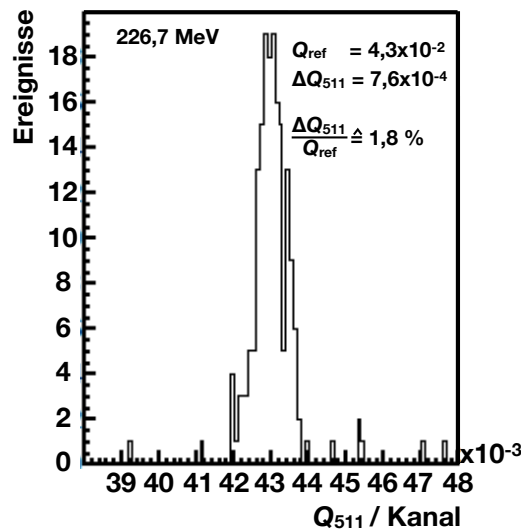


Abbildung 4.20: Zur Ermittlung der Unsicherheit des Energiefensters wurde die verbleibende Fluktuation des Annihilationspeaks Q_{511} nach Anwendung der Verstärkungskorrektur in den zugehörigen Pulsladungshistogrammen ermittelt (Abschnitt 4.4.1). In der Abbildung sind diese exemplarisch für Messung # 7 gezeigt. Die relative Abweichung (Breite der Verteilung) zum Referenzwert $\Delta Q_{511}/Q_{\text{ref}}$ liefert dabei die jeweilige Unsicherheit des Energiefensters.

Zur Festlegung der zusätzlichen Bereiche für die Energieauswahl wurde die verbleibende Streuung der bereits verstärkungskorrigierten Position des Annihilationspeaks für die verwendeten Energien ermittelt und die jeweilige Abweichung zur Referenzposition Q_{ref} ⁶ bestimmt.

Abbildung 4.20 zeigt dafür beispielhaft ein Histogramm der ermittelten Pulsladungswerte der Annihilationsereignisse Q_{511} für Messung # 7 nach Anwendung der Verstärkungskorrektur. Aus der Breite dieser Verteilung kann die relative Abweichung zum Referenzwert $\Delta Q_{511}/Q_{\text{ref}}$ bestimmt werden.

Durchschnittlich ergab sich dabei eine relative Abweichung von $\Delta Q_{511}/Q_{\text{ref}} = \pm 2\%$ für $E_p = 226,7 \text{ MeV}$ und $\Delta Q_{511}/Q_{\text{ref}} = \pm 0,5\%$ für $E_p = 162,0 \text{ MeV}$. Dies entspricht einem, minimalen/maximalen Energiefenster von 2,94 MeV-4,90 MeV und 3,06 MeV - 5,10 MeV bzw. 2,99 MeV - 4,98 MeV und 3,02 MeV - 5,03 MeV.

Die höhere Fluktuation für $E_p = 226,7 \text{ MeV}$ und somit größere Unsicherheit des Energiefensters wird dabei u.a. durch die verringerte Ereigniszahl im Annihilationspeak im Vergleich zur geringeren Energie von $E_p = 162,0 \text{ MeV}$ hervorgerufen (vgl. Abbildung 4.8).

Hier ist anzumerken, dass die gewählte Breite der Zeitintervalle, in der die Position des Annihilationspeaks bestimmt wird, hauptsächlich zu Beginn der Bestrahlung und dem damit verbundenen steilen Anstieg der Verstärkungskurve einen wesentlichen Beitrag zur Unsicherheit bei der Energiekalibrierung beiträgt. Da dieser Bereich aufgrund der dort ebenfalls auftretenden Phasenoszillation bei der Analyse ausgeschlossen wurde, kann die dadurch erzeugte Variation des Energiefensters jedoch vernachlässigt werden.

B: Durch die in Abschnitt 4.4.6 ermittelte Korrektur der Phasenverschiebung wird der PGT Peak um die ermittelte Flankenverschiebung p im Relativzeit-

⁶Peakposition im letzten Zeitintervall (Abschnitt 4.4.1)

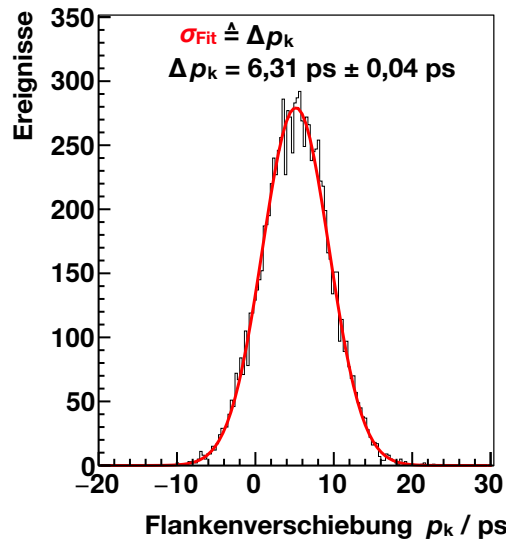


Abbildung 4.21: Die Verteilung der mit Hilfe des Bootstrapverfahrens einer Monte-Carlo Simulation ermittelten Flankenverschiebungen p_k für die Messung #9 in Tabelle 4.2. Die Standardabweichung σ_{p_k} des Gaußfits (rot) wird als entsprechende Unsicherheit $\Delta p = \sigma_{p_k}$ für die ermittelten PGT Datenpunkte in Abbildung 4.12 gesetzt.

fenster verschoben und dadurch die Bestimmung der PGT Parameter, insbesondere des PGT Mean Wertes, beeinflusst.

Die zugehörige Unsicherheit der Flankenverschiebung Δp wird nach dem in Abschnitt 4.3.2 erläuterten Prinzip bestimmt. Für jedes PGT Spektrum mit eingesetzter Luftkavität wird dafür jeweils ein Set an PGT Prüfspektren erzeugt und die entsprechende Flankenverschiebung zur zugehörigen Referenzmessung bestimmt (Abschnitt 4.4.6). Abbildung 4.21 zeigt beispielhaft die in $k = 10^4$ ($k \in \mathbb{N}$) Iterationen gewonnene Verteilung der auf diese Weise ermittelten Werte p_k für Messung #9. Diese wird anschließend durch einen Gaußfit approximiert (Abbildung 4.21 rot) und dessen Standardabweichung σ_{Fit} als jeweilige Unsicherheit der Flankenverschiebung $\sigma_{\text{Fit}} = \Delta p$ gesetzt.

C: Die Unsicherheit der Untergrundbestimmung hängt hauptsächlich von der durch die Messung begrenzten Anzahl an detektierten Ereignissen in den für den Algorithmus ausgewählten Intervallen ab (Abschnitt 4.4.7). In diesen ist die Fluktuation der jeweiligen Binnhalte maßgeblich für die Genauigkeit der Korrekturfunktion.

Durch die anschließende Subtraktion des dabei ermittelten Untergrundanteils vom gemessenen PGT Spektrum wird, neben der Form der Verteilung, gleichzeitig die Anzahl der Ereignisse in den für die Bestimmung der PGT Parameter erzeugten PGT Spektren beeinflusst.

Analog zur Bestimmung der Unsicherheit der Phasenverschiebungskorrektur (B) werden zur Abschätzung der Unsicherheit in $k = 10^4$ ($k \in \mathbb{N}$) Iterationen aus den gemessenen PGT Spektren entsprechende Prüfspektren generiert, der jeweilige Untergrund mittels linearen Modells bestimmt und von diesen jeweils abgezogen.

Anschließend werden aus jedem untergrundkorrigierten Prüfspektrum die zugehörigen PGT Parameter (μ_{PGT_k} , σ_{PGT_k}) extrahiert und jeweils ein Histogramm für den PGT Mean und PGT Width Parameter erzeugt (vgl. Abbildung 4.3 a, c). Die jeweilige Verteilung wird anschließend durch einen Gaußfit approximiert und die zugehörige Standardabweichung σ_{Fit} als Unsicherheit

Tabelle 4.5: Unsicherheiten der PGT Parameter.

$E_p = 226,7 \text{ MeV}$	$\Delta\mu_{\text{PGT}} / \text{ps}$	$\Delta\sigma_{\text{PGT}} / \text{ps}$	$\Delta R_\mu / \text{mm}$	$\Delta R_\sigma / \text{mm}$
A: Energiefenster	2,1	0,8	0,8	0,4
B: Korrektur der Phasenverschiebung	6,4	1,4	2,4	0,6
C: Ereignisanzahl (inkl. Untergrund)	3,1	2,6	1,2	1,1
Total	7,4	3,1	2,8	1,3

$E_p = 162,0 \text{ MeV}$	$\Delta\mu_{\text{PGT}} / \text{ps}$	$\Delta\sigma_{\text{PGT}} / \text{ps}$	$\Delta R_\mu / \text{mm}$	$\Delta R_\sigma / \text{mm}$
A: Energiefenster	0,4	0,4	0,1	0,3
B: Korrektur der Phasenverschiebung	11,9	2,1	4,3	1,5
C: Ereignisanzahl (inkl. Untergrund)	2,7	2,4	1,0	1,7
Total	12,2	3,2	4,4	2,3

$\sigma_{\text{Fit}} = \Delta\mu_{\text{PGT}}$ bzw. $\sigma_{\text{Fit}} = \Delta\sigma_{\text{PGT}}$ gesetzt. Im Zuge dieses Verfahrens werden dabei gleichzeitig die statistischen Messunsicherheiten erfasst.

In Tabelle 4.5 sind die einzelnen Beiträge als Mittelwerte aus den Multi-Spot PGT-Spektren⁷ der einzelnen Messungen gegeben.

Mit der in Tabelle 4.4 ermittelten Abhängigkeiten (Anstieg der linearen Anpassungsfunktion) lassen sich diese für die verwendeten Energien in entsprechende Unsicherheiten der Reichweiteverschiebungen in Luft umrechnen.

4.6 Diskussion

Mit besonderem Fokus auf die klinische Translation wurde durch die Analyse des durchgeführten Experiments ein Softwareframework sowohl für die Prozessierung von PGT Daten als auch zur Erweiterung der PGT Datenanalyse entwickelt.

Dieses beinhaltet eine standardisierte Prozedur für die Stabilisierung der SEV Verstärkung, ein Verfahren zur Energiekalibrierung und die Korrektur differentieller Nichtlinearitäten für die gemessenen PGT Daten. Außerdem wurden bereits angewendete Analyseverfahren um ein Modell zur Untergrundanpassung, einen Algorithmus zur Korrektur der Phasenverschiebung sowie einen Sortieralgorithmus zum Zuordnen der PGT Daten zu den korrelierten PBS Spots erweitert.

Neben einer qualitativen Analyse der gemessenen PGT Spektren wurde sowohl die Sensitivität der korrelierten PGT Parameter auf durch Luftkavitäten induzierte Reichweiteverschiebungen als auch verschiedene Beiträge derzeitiger Limitierungen der PGT Methode quantitativ erfasst.

Die folgende Diskussion beschränkt sich dabei auf die wichtigsten Ergebnisse der durchgeführten Analyse.

⁷summierte PGT Daten aus den letzten abgestrahlten 70 Spots (Abschnitt 4.5.2)

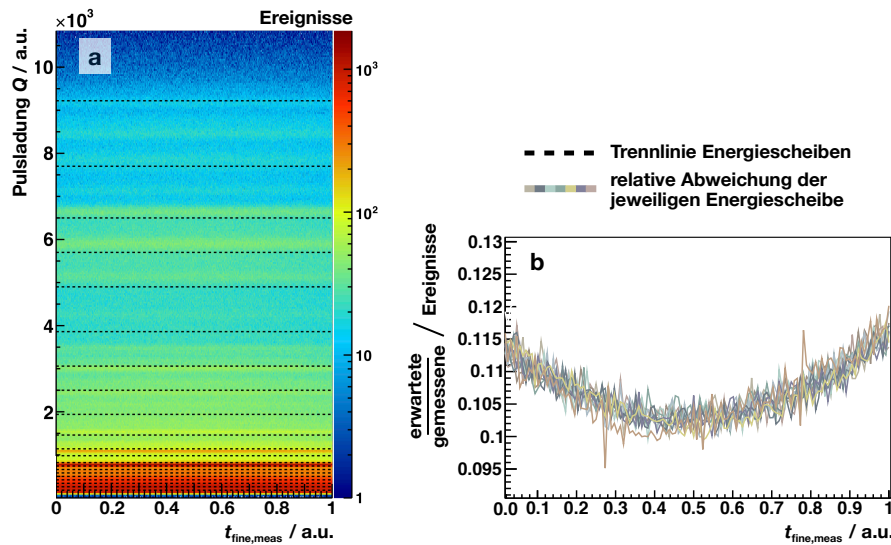


Abbildung 4.22: Links: Zum Test der Feinzeitkorrektur auf Energieunabhängigkeit wurde eine Messung unkorrelierter Ereignisse mit einer Energiedeposition über 6,1 MeV durchgeführt und das erhaltene Pulsladung-Feinzeit Histogramm in Bereiche konstanter Ereignisanzahl zerlegt (schwarze Trennlinie). Rechts: Anschließend wurde die Abweichung zwischen den zu erwartenden und gemessenen Ereignissen für die jeweiligen Feinzeitwerte bestimmt. Dabei ergibt sich eine Übereinstimmung der entsprechenden Abweichung, woraus sich eine allgemeine Korrekturfunktion für die verschiedenen Bereiche ergibt. Der gemessene Feinzeitwert ist hier jeweils normiert $t_{\text{fine}} = t_{\text{fine, meas}}/1024$ dargestellt.

4.6.1 Korrektur- und Kalibrieralgorithmen

Verstärkungsschwankungen und Energiekalibrierung: Die beobachteten Verstärkungsschwankungen durch die erhebliche Variation der Detektorlast zu Beginn der Bestrahlung konnten durch eine ereignisweise Korrektur der gemessenen Pulsladungen kompensiert werden. In den resultierenden Energiespektren sind die prominenten PG Ereignisse deutlich sichtbar und somit die Definition eines festen Energiefensters zur Untergrundunterdrückung möglich. Der entwickelte Korrekturalgorithmus ist vor allem hinsichtlich einer klinischen Bestrahlung zwingend erforderlich. Die dafür verwendeten PBS Bestrahlungspläne umfassen dabei verschiedene Layer mit unterschiedlichen Protonenenergien und Spotstärken. In diesem Fall können die daraus resultierenden, individuellen Variationen der Detektorlast zwischen den jeweiligen Bestrahlungsschichten zukünftig separat ausgeglichen werden.

Feinzeitkorrektur: Die in den PGT Daten auftretenden DNL konnten ebenfalls durch eine ereignisweise Korrektur der gemessenen Feinzeiten ausgeglichen werden. Die dafür notwendige Korrekturfunktion wird dabei anhand unkorrelierter Untergrundeignisse, welche vor bzw. nach der Bestrahlung aufgenommen werden, bestimmt. Wie aus Abbildung 4.7 hervorgeht, umfassen diese dabei hauptsächlich eine Energiedeposition bis etwa 2,5 MeV, wobei der dominierende Anteil bei 511 keV durch Annihilationsereignisse gebildet wird. Da die, auf diese Weise, ermittelte Korrekturfunktion, ebenfalls auf Ereignisse mit einer Energiedeposition von bis zu 15 MeV angewendet wird und somit auf jeweils Pulsformen mit deutlich höheren Amplituden, wurde der Algorithmus zusätzlich auf Energieunabhängigkeit geprüft.

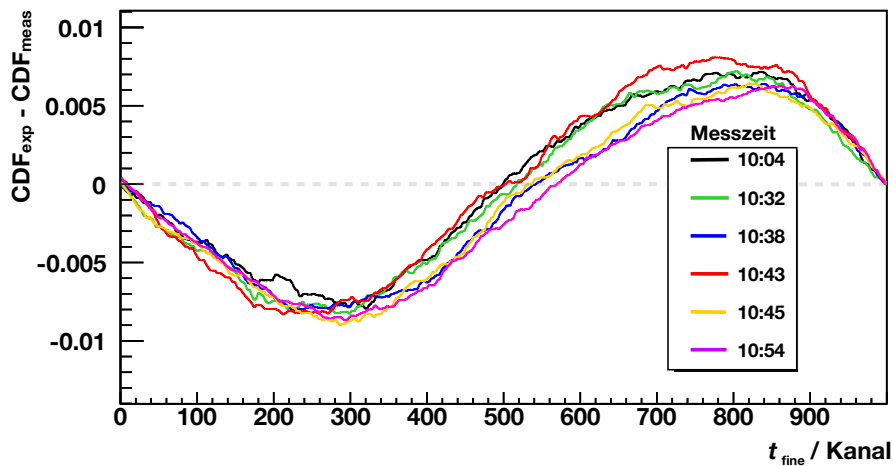


Abbildung 4.23: Die zu verschiedenen Messzeiten bestimmten Feinzeitkorrekturfunktionen sind nahezu identisch (p -Wert $\ll 10^{-5}$).

Abbildung 4.22 a zeigt dafür das Pulsladung-Feinzeit Histogramm⁸ der gemessenen Ereignisse während einer PMMA Bestrahlung mit einer Protonenenergie von $E_p = 160,0$ MeV. Im Gegensatz zu PGT Messungen wurde dabei die Systemzeit des U100 Spektrometers jedoch nicht mit der Beschleunigerhochfrequenz synchronisiert, sondern mit einer internen Abtastfrequenz von 212 MHz betrieben. Alle gemessenen Ereignisse (einschließlich PGs) werden somit zeitlich unkorreliert detektiert.

Aus dem gemessenen Pulsladung-Feinzeit Histogramm wurden anschließend eindimensionale Projektionen entlang der Feinzeitachse in aufsteigender Reihenfolge der zugehörigen Pulsladung so generiert, dass jedes einen separaten Energiebereich unterschiedlicher Breite umfasst. Die Gesamtanzahl an Ereignissen wurde dabei auf jeweils 10 000 beschränkt. In Abbildung 4.23 a sind die verschiedenen Bereiche zusätzlich durch schwarze Trennlinien gekennzeichnet. Von den auf diese Weise gewonnenen Feinzeitspektren wurde anschließend die Abweichung zwischen den erwarteten Ereignissen (Gleichverteilung) zu gemessenen Ereignissen für die entsprechenden Feinzeitwerte bestimmt und eine Übereinstimmung für die verschiedenen Energiebereiche festgestellt (Abbildung 4.23 b). Die beobachteten DNL sind somit unabhängig von der Amplitude des gemessenen Signals. Die untersuchte Energieunabhängigkeit konnte somit bestätigt und die Vorgehensweise der entwickelten Methode zur Feinzeitkorrektur dahingehend verifiziert werden. Hierbei sollte jedoch beachtet werden, dass für veränderte Pulsformen eine Energieabhängigkeit derzeit nicht ausgeschlossen werden kann.

Darüber hinaus deuten vorläufige Analysen darauf hin, dass die notwendige Korrekturfunktion für verschiedene Messzeiten identisch und damit eine spezifische Eigenschaft des jeweiligen U100 Spektrometers ist (Abbildung 4.23). In diesem Fall könnte der Korrekturalgorithmus durch eine entsprechende globale Lookup-Tabelle weiter vereinfacht werden.

Untergrunddiskriminierung: Neben einem Energiefenster und einem Relativzeitfenster in den PGT Spektren wurde die bisherige Untergrundunterdrückung durch ein lineares Modell zur Untergrundsubtraktion erweitert. Dafür wird in jedem Single-Spot PGT Spektrum der Untergrundanteil entsprechend modelliert und abgezogen.

⁸Normierung: $t_{\text{fine}} = t_{\text{fine, meas}}/1024$

Bei der Implementierung dieser Routine für zukünftige Analysen könnte das Offset sowie der Anstieg des linearen Untergrundmodells innerhalb eines Layers dabei als konstant angesehen werden (Abbildung 4.14). Demzufolge könnte die jeweilige Untergrundkorrektur für die einzelnen Messungen an den entsprechenden Single-Layer PGT Spektren durchgeführt und somit auch hier eine weitere Vereinfachung vorgenommen werden.

Das für die Analyse benutzte Energiefenster umfasst lediglich den Bereich zwischen 3 MeV und 5 MeV, da das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) für einen ausgedehnteren Energiebereich sinkt. Für das PBS-Plan PGT Spektrum einer Referenzmessung (Tabelle 4.2 #8) ergibt sich beispielsweise ein höheres SNR für 3 MeV - 5 MeV von etwa $SNR = 5,3$ im Vergleich zu 3 MeV - 7 MeV mit etwa $SNR = 5,0$.

Phasenverschiebung: Als ein Hauptproblem der PGT Messungen kann aufgrund der durchgeführten Analyse die instabile Phasenbeziehung zwischen der Extraktion der Protonenpakete und der Beschleunigerhochfrequenz des Zyklotrons betrachtet werden. Da letztere als Referenzsignal für die PGT Messungen verwendet wird, beeinflusst dieser Effekt die PGT Spektren und somit im Speziellen die zugehörigen statistischen Momente bzw. PGT Parameter der gemessenen Verteilungen.

Die Phasenverschiebungen rufen dabei u.a. eine Verschiebung der ansteigenden Flanke des PGT Peaks hervor, wobei der PGT Mean Parameter dadurch maßgeblich beeinflusst wird. Die beobachteten Verschiebungen und die damit korrelierten Schwankungen der extrahierten PGT Mean Werte liegen im Bereich einiger zehn Picosekunden (vgl. Abbildung 4.13) und können, unter Beachtung der in Tabelle 4.4 ermittelten Sensitivität, zu Fehlinterpretation bei der RV von mehreren cm führen. Dieser Effekt muss deswegen zwingend im Zuge der PGT Datenanalyse korrigiert werden.

Dafür wurde ein Algorithmus angewendet, welcher die Verschiebung der entsprechenden Messung mit Luftkavität bezüglich einer Referenzmessung anhand der ansteigenden Flanke des PGT Peaks analytisch bestimmt. Die daraus ermittelte Flankenverschiebung wird anschließend zur Korrektur der PGT Spektren verwendet.

Die Robustheit des Algorithmus ist dabei hauptsächlich von der Anzahl der Ereignisse in der ansteigenden Flanke des PGT Peaks abhängig. Je glatter das Histogramm innerhalb der festgelegten ROI ist, umso genauer kann die Flankenverschiebung bestimmt werden. Da die beobachteten Phasenverschiebungen auf einer Zeitskala von Minuten auftreten (vgl. Abbildung 3.4 b), können für die Korrektur der jeweiligen PGT Datensätze die entsprechenden PBS-Plan bzw. Single-Layer PGT Spektren verwendet werden. Hinsichtlich einer lokalen RV kann der auf diese Weise ermittelte Wert anschließend zur Korrektur der Single-Spot PGT Spektren, welche eine deutlich geringere Ereigniszahl aufweisen, verwendet werden.

Die Unsicherheit des Algorithmus könnte in zukünftigen Experimenten z.B. durch den gleichzeitigen Einsatz mehrerer PGT Detektorsysteme und die damit verbundene Steigerung der Anzahl an detektierten PG Ereignissen weiter reduziert werden. Bei einem späteren Übergang zum Vergleich der gemessenen PGT Spektren mit einer entsprechenden Modellierung kann zusätzlich die Ereigniszahl des durch die Simulation gewonnenen Referenzspektrums deutlich gesteigert werden. Dies verspricht ebenfalls eine Erhöhung der Genauigkeit des Algorithmus.

Phasenoszillation: Ein zur Phasenverschiebung ähnlicher Effekt ist die beobachtete Oszillation des PGT Mean Parameters für die jeweils ersten Single-Spot PGT Spektren zu Beginn der Bestrahlung. Dabei schwankt dieser in den ersten 2 s der Bestrahlung im Bereich einiger hundert Picosekunden (vgl. Ab-

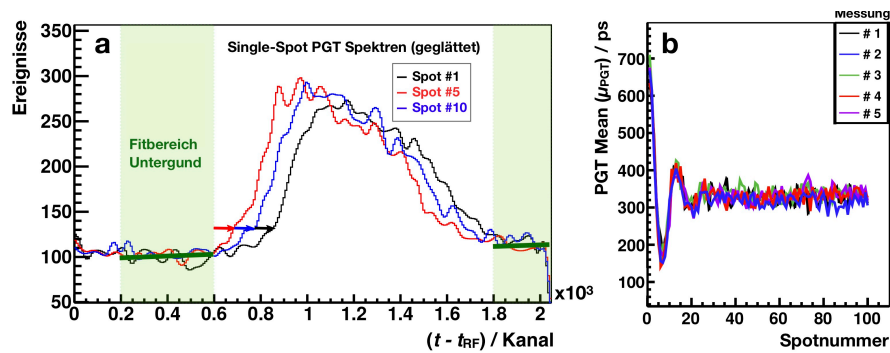


Abbildung 4.24: Links: Anhand dieser Darstellung soll die Oszillation der Single-Spot PGT Spektren zu Beginn der Bestrahlung illustriert werden. Durch die Variation der Lage des PGT Peaks im Relativzeitfenster wird gleichzeitig die relative Lage zu den festen Intervallen für die Untergrundbestimmung beeinflusst. Dies wirkt sich vor allem auf die Bestimmung des PGT Width Parameters aus, da dadurch unterschiedliche Anteile des PGT Peaks am Rand „abgeschnitten“ werden. Rechts: Die aus den Single-Spot PGT Spektren extrahierten PGT Mean Werte für verschiedene Messzeiten zeigen nahezu das gleiche Verhalten der Amplitude und Dämpfungskonstante. Hierbei ist zu beachten, dass die jeweiligen Kurven durch Korrektur des entsprechenden Offsets übereinandergelegt wurden.

bildung 4.18).

Im Gegensatz dazu beeinflusst dieser Effekt den PGT Width Parameter nur geringfügig. Dieser zeigt sich somit deutlich robuster gegenüber den beobachteten Oszillationen.

Eine Korrektur der damit verbundenen Oszillation der PGT Peak Position in Analogie zur Phasenverschiebungskorrektur kann momentan nicht durchgeführt werden, da die Single-Spot PGT Spektren eine zu geringe Anzahl an Ereignissen in der ansteigenden Flanke des PGT Peaks haben (Abbildung 4.17). Ein Test zur Berechnung der Flankenverschiebung ergab eine Unsicherheit von $\Delta p = 30 \text{ ps} - 40 \text{ ps}$, welche einer Verschiebung durch eine 20 mm Luftkavität entspricht und somit nicht die gewünschte Präzision liefert.

Wie oben beschrieben, ändert sich die Position des PGT Peaks in den Single-Spot PGT Spektren. Dadurch variiert gleichzeitig die relative Lage der ansteigenden/abfallenden Flanke des Peaks bezüglich des *festen* Relativzeitfensters, welches zur Untergrundkorrektur um den Peak definiert wird (Abbildung 4.24 a). Somit werden unterschiedliche Anteile am Rand des PGT Peaks „abgeschnitten“ und dadurch die Bestimmung der PGT Parameter, insbesondere des PGT Width Wertes, verfälscht. Demzufolge könnte die Implementierung eines *variablen* Relativzeitfensters den Einfluss der Phasenoszillation vor allem für den PGT Width Parameter vorerst reduzieren.

Wie in Abbildung 4.24 b deuten erste Analysen außerdem darauf hin, dass die Dämpfungskonstante und Amplitude der PGT Mean Oszillation für unterschiedliche Messzeiten innerhalb einer Messkampagne konstant ist. Die Phasenoszillation könnte in diesem Fall durch eine entsprechende Anpassungsfunktion reproduziert werden. Mit Hilfe dieser könnte der Einfluss auf die Bestimmung des PGT Mean Parameters im Zuge der PGT Datenanalyse zumindest analytisch korrigiert werden. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass die Korrekturfunktionen für unterschiedliche Messkampagnen (bzw. Bestrahlungsfraktionen) durchaus unterschiedlich sein können.

Grundsätzlich wurde der Einfluss der Phasenoszillation auf die Bestimmung der jeweiligen PGT Parameter in der durchgeführten Analyse ausgeschlossen, indem die jeweils ersten 30 bestrahlten PBS Spots und die zugehörigen PGT Daten vernachlässigt wurden.

Spotzuordnung: Der entwickelte Sortieralgorithmus erlaubt eine Zuordnung der PGT Daten zum zugehörigen PBS Spot im entsprechenden Bestrahlungsplan und ermöglicht somit eine Bestimmung von lokalen Reichweiteabweichungen. Dabei wurde festgestellt, dass unter Umständen eine durch das Strahlabgabesystem zusätzliche Sub-Spotstruktur auftritt. Diese kann durch den entwickelten Algorithmus jedoch identifiziert werden. Hinsichtlich einer zukünftigen klinischen Anwendung, bei der komplexe Volumen bestrahlt werden, ist diese Zuteilung obligatorisch.

4.6.2 PGT Parameter

Sensitivität: Nach der Kalibrier- und Korrekturprozedur der gemessenen PGT Primärdaten und unter Ausschluss der ersten 30 Spots aufgrund der beobachteten Phasenoszillationen, konnte die Abhängigkeit der PGT Parameter von der Dicke der eingesetzten Luftkavität experimentell quantifiziert werden. Dafür wurden die entsprechenden PGT Parameter (μ_{PGT} , σ_{PGT}) für die verschiedenen Messungen bestimmt und durch eine lineare Anpassungsfunktion die jeweilige Sensitivität ermittelt.

Dabei zeigt sich, dass die Änderung des PGT Mean Parameters nahezu unabhängig von der verwendeten Protonenenergie ist. Im Gegensatz dazu wird der PGT Width Parameter durch die energieabhängige Variation der Pulsbreite der Protonenpakete erheblich beeinflusst. Für die klinisch relevantere Energie reduziert sich die Sensitivität dabei erheblich und ist im Vergleich zur Sensitivität des PGT Mean Parameters deutlich geringer. Gleichzeitig ist jedoch die ermittelte Unsicherheit des PGT Mean Parameters höher als die des PGT Width Parameters.

Hinsichtlich einer zukünftigen lokalen RV ist der geringe Einfluss der Phasenoszillation auf den PGT Width Parameter ein deutlicher Vorteil.

In (Golnik et al., 2014) wurde auf Grundlage einer Simulation die Variation der jeweiligen statistischen Momente durch eine in einem PMMA Phantom induzierte Luftkavität für einen 150 MeV Protonenstrahl mit $\Delta\mu_{\text{PGT}} = 40 \text{ ps/cm}$ und $\Delta\sigma_{\text{PGT}} = 18 \text{ ps/cm}$ vorhergesagt. Die durch das durchgeführte Experiment ermittelte Abhängigkeit für den PGT Width Parameter ordnet sich dabei in den vorhergesagten Bereich ein. Der Wert des PGT Mean Parameters zeigt im Experiment hingegen eine reduzierte Abhängigkeit.

Einerseits wurde für die Modellierung ein vereinfachtes Modell der PG Emission benutzt. Das verwendete simBox Model geht dabei von einer gleichmäßigen PG Emission für den Protonenstrahl im PMMA aus, während beim Durchdringen der Luftkavität keine PGs emittiert werden. Andererseits wurde in der Simulation eine Detektorposition von 90° (Experiment: 130°) angenommen. Wie in Abbildung 3.5 gezeigt, beeinflusst die unterschiedliche Geometrie (z.B. Flugzeit der PGs zum Detektor) zusätzlich das gemessene PGT Spektrum.

Darüber hinaus wurden die jeweiligen Werte in (Golnik et al., 2014) auf Grundlage der simulierten PG Tiefendosisverteilung der PG Emission ohne Berücksichtigung bestimmter Detektoreigenschaften bestimmt. Da diese im Experiment jedoch einen weiteren Einfluss auf die PGT Spektren haben, können z.B. die spezifischen Eigenschaften des PGT Detektorsystems zu zusätzlichen Abweichungen führen.

Tabelle 4.6: Auf einer MC Simulation basierende statistische Unsicherheiten für eine Protonenenergie von $E_p = 162,0$ MeV unter Variation der Anzahl an Protonen N_p .

N_p	Daten	$\Delta\mu_{\text{PGT}} / \text{ps}$	$\Delta\sigma_{\text{PGT}} / \text{ps}$	$\Delta R_\mu / \text{mm}$	$\Delta R_\sigma / \text{mm}$
$2,7 \times 10^{10}$	Layer	2,7	2,4	1,0	1,7
$3,8 \times 10^8$	Spot	28,5	20,1	10,3	14,0
$1,0 \times 10^8$	1 Spot	44,2	39,7	16,0	27,6
$8,0 \times 10^8$	1 Spot (8 Det)	15,7	14,4	5,7	9,9
$3,2 \times 10^9$	4 Spots, (8 Det)	7,5	7,1	2,7	4,9

Die geringe Sensitivität der jeweiligen PGT Parameter verdeutlicht dabei die hohe Präzision der Zeitmessungen im Bereich weniger Picosekunden, die zur Anwendung der PGT Methode notwendig ist.

Jegliche Effekte, welche die Relativzeitmessungen beeinflussen bzw. Auswirkungen auf das PGT Spektrum haben und nicht durch eine Variation der Eindringtiefe hervorgerufen werden, müssen mit hoher Genauigkeit (2 ps - 4 ps) bestimmt werden, um eine Reichweiteänderung von 1 - 2 mm eindeutig zu identifizieren. Dazu zählen vor allem die Phasenverschiebungen und -oszillationen der Protonenpakete bzgl. des Referenzsignals. Des Weiteren ist es notwendig die Anzahl an Ereignissen in den PGT Spektren zu erhöhen, um statistische Unsicherheiten und die ebenfalls damit verbundenen Unsicherheiten durch die entsprechenden entwickelten Korrekturalgorithmen zu senken. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass z.B. die potentielle Änderung detektorspezifischer Eigenschaften oder der Detektorposition in zukünftigen Experimenten einen Einfluss auf die jeweilige Sensitivität der PGT Parameter haben kann.

Unsicherheiten: Basierend auf den Unsicherheitsabschätzungen (Tabelle 4.5) und der jeweiligen Empfindlichkeit der Steigungsparameter (Tabelle 4.4), die aus den experimentellen Daten abgeleitet wurde, können grundlegende Herausforderungen zur Translation der PGT Methode für die klinische Anwendung identifiziert und die erreichbare Präzision bei der Reichweitebestimmung beurteilt werden.

Als größter limitierender Faktor wurde dabei für den PGT Mean Parameter die Unsicherheit der Phasenverschiebungskorrektur identifiziert, während die Genauigkeit des PGT Width Parameters vor allem durch die begrenzte Ereignisanzahl in den PGT Spektren beschränkt ist.

Im Gegensatz zu den ermittelten Unsicherheiten der PGT Parameter aus den analysierten Multi-Spot PGT Spektren (Tabelle 4.5), ergaben vorläufige Abschätzungen, dass bei Single-Spot PGT Spektren die statistischen Unsicherheiten für beide PGT Parameter deutlich dominieren. Dafür vergleicht Tabelle 4.6 die Unsicherheiten der PGT Parameter für eine unterschiedliche Anzahl an Protonen. Die Abschätzungen basieren dabei auf MC Simulationen, welchen die in den durchgeführten Experimenten gemessenen PGT Daten zugrunde liegen. Hierbei wurde sich auf die klinisch relevantere Protonenenergie von $E_p = 162,0$ MeV beschränkt. Die erste Zeile gibt die Werte für ein gemessenes Single-Spot PGT Spektrum mit der dazugehörigen Anzahl an Protonen an. Nachfolgende Werte richten sich nach den in der klinischen Anwendung verwendeten Protonenanzahlen (Smeets, 2012; Pausch et al., 2018).

Die statistischen Unsicherheiten ergaben Werte von rund 44 ps (PGT Mean) bzw. 40 ps (PGT Width) für ein Single-Spot PGT Spektrum eines starken, klinischen PBS Spots, wobei sich diese gemäß Tabelle 4.4 in Reichweiteunsicherheiten von 16 mm - 28 mm transformieren lassen.

Darüber hinaus deuten die Abschätzungen, selbst für den gleichzeitigen Einsatz mehrerer Detektoren, lediglich auf eine zu erreichende Genauigkeit von rund 6 mm - 10 mm hin (Tabelle 4.6, Zeile 4). Eine zusätzliche Möglichkeit zur Steigerung der Präzision, welche ebenfalls in anderen RV-Verfahren Anwendung findet (Nenoff et al., 2017), stellt das Zusammenfassen der gemessenen Daten einzelner PBS Spots dar. Bei einer Vervierfachung der Ereigniszahl durch Spotaggregation (bzw. einer entsprechenden Optimierung des Detektordurchsatzes) könnte damit eine Genauigkeit von rund 3 mm (Tabelle 4.6 Zeile 5) erreicht werden. Hier wird allerdings vorausgesetzt, dass die systematischen Unsicherheiten ebenfalls deutlich reduziert werden.

Kapitel 5

PGT Messungen im Spot-Scanning Verfahren

5.1 Motivation und Strategie

Im folgenden Kapitel werden Reichweiteverschiebungen eines im PBS Verfahren applizierten Protonenstrahls durch PGT Differenzmessungen identifiziert. Dafür wurden klinisch-technische Bedingungen durch Bestrahlungspläne mit variablen Spotpositionen sowie Spotstärken geschaffen und die zugehörigen PGT Daten unter Verwendung von vier PGT Detektorsystemen während der Bestrahlung gemessen.

Die quadratische Bestrahlungsebene sowie die unterschiedlichen Detektorpositionen ermöglichen dabei eine systematische Untersuchung zur PGT Datenakkumulation einzelner Spots bzw. zur Glättung der ermittelten Differenzwerte innerhalb des Zielgebiets.

Zusätzlich ermöglicht die wiederholte Bestrahlung der vordefinierten Zielebene eine Evaluierung der statistischen Signifikanz der PGT Parameter bzw. ihrer Differenzwerte in Abhängigkeit der Anzahl an detektierten PGs.

Im Zuge der Analyse werden zusätzlich die in Kapitel 4 vorgestellten Korrektur- und Kalibrieralgorithmen auf die zugehörigen PGT Daten für variable Spotpositionen bzw. -stärken übertragen sowie die in vorangegangenen Experimenten beobachteten Effekte und ermittelte Sensitivität der PGT Parameter auf durch Luftkavitäten induzierte Reichweiteverschiebungen verglichen.

5.2 Material

5.2.1 Experimentaufbau

Wie das in Kapitel 4 diskutierte Experiment, wurden die folgenden Messungen ebenfalls im Behandlungsraum der UPTD durchgeführt (Abbildung 5.1 a). Der Strahlerkopf wurde auf einen Winkel von 270° (horizontale Position) eingestellt und das Bestrahlungssystem im PBS Modus betrieben. Um PGT Spektren unter verschiedenen Raumwinkeln zu messen, wurden vier PGT Detektorsysteme (Det 1 - Det 4) mit paarweise unterschiedlichen Kristallgrößen gleichzeitig verwendet (Tabelle 5.1). Diese befanden sich dabei in derselben horizontalen Ebene und wurden auf etwa die halbe Protonenreichweite $R/2$ ¹ im homogenen PMMA Target ausgerichtet (Abbildung 5.1 b). Die entsprechenden Winkel α und Abstände d sind in Tabelle 5.1 aufgeführt.

¹ $R/2 \approx 14$ cm ($E_p = 226,7$ MeV), $R/2 \approx 8$ cm ($E_p = 162,0$ MeV)

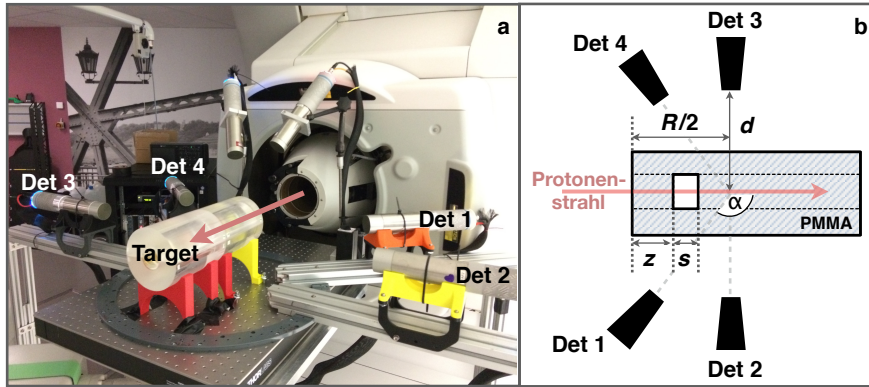


Abbildung 5.1: Photographie (links) und Skizze (rechts) des Aufbaus im Behandlungsraum der UPTD. Das PMMA Target wurde mit zwei unterschiedlichen Bestrahlungsplänen mit einer jeweiligen Protonenenergie von $E_p = 162,0$ MeV und $E_p = 226,7$ MeV bestrahlt. Dabei wurden Reichweiteunterschiede durch Luftkavitäten unterschiedlicher Dicke s erzeugt und die korrelierten PGT Daten mit 4 PGT Detektorsystemen (Det 1-Det 4) aufgenommen.

Tabelle 5.1: Konfigurationsparameter der PGT Detektorsysteme.

Bezeichnung	$\varnothing \times$ Länge	Winkel α	Abstand d / cm	U_{SEV} / V
Det 1	2" \times 2"	-130°	60	844
Det 2	2" \times 1"	90 °	50	860
Det 3	2" \times 1"	90 °	50	840
Det 4	2" \times 2"	130°	60	1011

5.2.2 Konfiguration der PGT Detektorsysteme

Analog der Datenaufnahme im Kapitel 4 wurde jedem detektierten Ereignis ein 64 Bit Zeitstempel T und integrierte Pulsladung Q (Energiedeposition im Detektor) zugeordnet. Gleichermaßen wird als Referenzsignal (Systemstartzeit) die zur Extraktion der Protonenpakete synchronisierte Beschleunigerhochfrequenz ($f_{RF}=106,3$ MHz) verwendet. Diese wird als externes Zeitsignal in den U100 eingespeist und bestimmt somit die ADC-Samplingfrequenz des Spektrometers (Abschnitt 3.4.4). Die gemessenen PGT Primärdaten werden in Form von Listmode-Datensätzen ausgelesen und gespeichert.

Die jeweils angelegten Hochspannungen U_{SEV} der einzelnen Detektoren sind in Tabelle 5.1 gegeben.

5.2.3 Bestrahlungsregime

Zunächst wurde ein sogenannter *Dose Cube Plan* mit dem Bestrahlungsplanungsprogramm RayStation (Bodensteiner, 2018) für die Bestrahlung eines kubischen Volumens von $(80 \times 80 \times 80)$ mm in einem Wasserphantom erstellt. Eine schematische Darstellung des Dose Cube Plans ist in Abbildung 5.2 a gezeigt.

Zur Positionierung der distalen Kontur des Zielvolumens (grün) in einer Wassertiefe von $R_{Wasser,max} = (18,09 \pm 0,05)$ cm ist eine Protonenenergie von $E_p = 162,0$ MeV erforderlich. Demzufolge ergibt sich eine minimale Protonenenergie von $E_p = 116,0$ MeV (lila) mit einer Eindringtiefe von $R_{Wasser,min} = (10,09 \pm 0,05)$ cm.

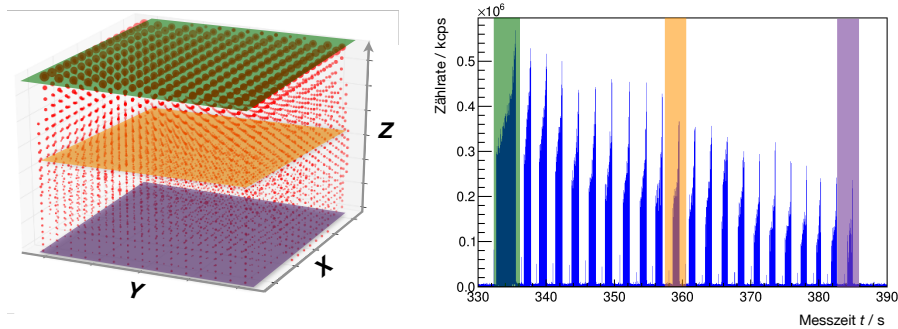


Abbildung 5.2: Links: Schematische Darstellung des Dose Cube Plans. Die Punkte verdeutlichen die Spotposition, wobei der Durchmesser die Spotstärke repräsentiert. Die farblich gekennzeichneten Bestrahlungsebenen können im zugehörigen Zählratenhistogramm (rechts) zugeordnet werden. Dabei sinkt die Zählrate kontinuierlich mit der Messzeit (von der distalen zur proximalen Schicht) ab.

Der erstellte Bestrahlungsplan umfasst zwei Felder mit einer integralen Dosis von 2 Gy (SFUD: je 1 Gy pro Feld). Dies entspricht einer Gesamtanzahl von 8030 MU und wird durch 235 unterschiedlich gewichtete Spots variabler Positionen über das Zielvolumen verteilt. Die geometrische Lage der Spots im Bestrahlungsvolumen ist dabei durch die roten Punkte in Abbildung 5.2 a verdeutlicht, wobei der Durchmesser dieser gleichzeitig die unterschiedlichen Spotstärken veranschaulicht.

Im zugehörigen Zählratenhistogramm (Abbildung 5.2 b), welches während der Bestrahlung des PMMA Targets aufgenommen wurde, sind die insgesamt 22 Bestrahlungsschichten des Dose Cube Plans deutlich erkennbar.

Auffällig ist hier, dass die Zählrate mit abnehmender Eindringtiefe des Protonenstrahls deutlich sinkt. Die Abstrahlreihenfolge beginnt dabei mit der distalen Schicht (höchste Protonenenergie) bis zur proximalen Schicht (niedrigste Protonenenergie). Wie in Abschnitt 3.4.2 beschrieben, muss bei der Bestrahlungsplanung der Dosiseintrag der Protonen höherer Reichweiten für alle bereits durchdrungenen, vorangegangenen Bestrahlungsschichten berücksichtigt werden. Dies hat zur Folge, dass sich mit abnehmender Eindringtiefe die durchschnittliche Anzahl an Protonen pro Spot verringert bzw. die durchschnittlichen Spotstärken mit fortschreitenden Layern abnehmen. Wie in Abschnitt 2.1.2 beschrieben, führt die verringerte Anzahl an applizierten Protonen pro Spot gleichzeitig zu einer verminderten PG Produktion, welche zur sinkenden Zählrate korreliert ist.

Dies wird ebenfalls in Abbildung 5.3 durch die unterschiedlichen Verteilungen der Anzahl an Protonen pro Spot N_p / Spot zwischen der distalen (blau) und den proximalen (schwarz) Bestrahlungsschichten verdeutlicht. Quantitativ führt dieser Effekt zu einer durchschnittlich geringeren Anzahl an Protonen pro Spot von rund $N_p / \text{Spot} \approx 0,5 \times 10^8$ der proximalen Schichten im Vergleich zur distalen Schicht mit $N_p / \text{Spot} \approx 1,5 \times 10^8$ bis $N_p / \text{Spot} \approx 3,0 \times 10^8$.

Zur Durchführung des Experiments wurde lediglich die *tiefliegendste (distale)* Schicht mit der höchsten Protonenenergie aus dem berechneten Dose Cube Plan extrahiert und zur Bestrahlung verwendet. Dieses Vorgehen wurde aus folgender Überlegung motiviert:

Wie in Abbildung 3.8 verdeutlicht kann eine anatomische Veränderung zu einer lokalen Reichweiteverschiebung des Protonenstrahls führen. Tritt der spezielle Fall ein, dass diese *innerhalb* des Zielvolumens liegt, sind offensichtlich lediglich die Spots in den *dahinter* liegenden Schichten höherer Eindringtiefen betrof-

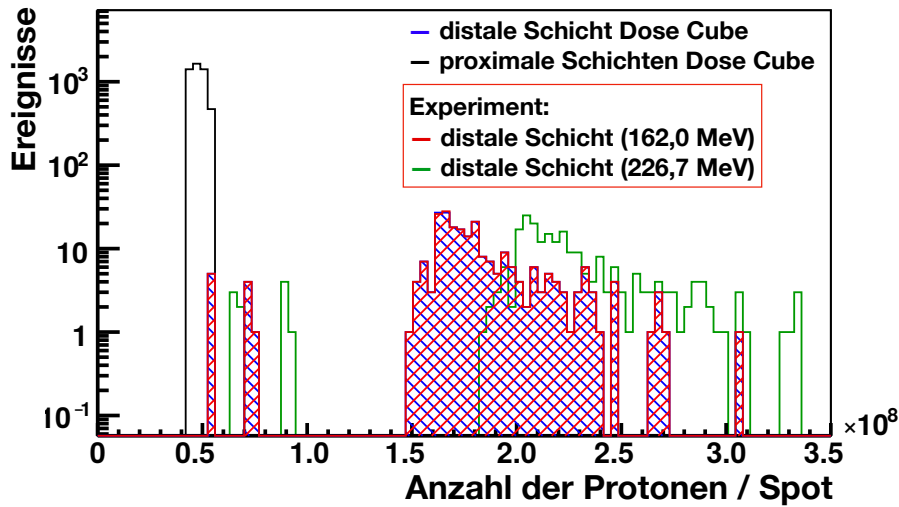


Abbildung 5.3: Die Verteilung der Anzahl an Protonen pro Spot für verschiedene Bestrahlungspläne. Die rote ($E_p = 162,0$ MeV) und grüne Kurve ($E_p = 226,7$ MeV) zeigt die Verteilung der Anzahl an Protonen pro Spot für die im Experiment verwendeten Bestrahlungsschichten. Zur distalen Schicht des Dose Cube Plans (blau) kann dabei die geringste Protonenenergie zugeordnet werden. Die Anzahl an Protonen pro Spot für die proximalen (schwarz) Schichten des Dose Cube Plans ist im Vergleich deutlich geringer.

fen.

In jedem Fall, also unabhängig von der Lage der anatomischen Veränderung bezüglich des Protonenpfads, enthalten die korrelierten PGT Daten der Spots in der *distalen* Schicht in solch einem Szenario stets die Informationen über potentielle Reichweiteänderungen. Darüber hinaus verspricht die bereits diskutierte erhöhte Anzahl an Protonen pro Spot der distalen Schicht eine erhöhte PG Ausbeute und somit einen geringere statistische Messunsicherheit bei der Bestimmung der PGT Parameter. Im Vergleich zur ursprünglich geplanten Eindringtiefe in Wasser verringert sich durch die erhöhte Massendichte des im Experiment verwendeten PMMA Targets zusätzlich die maximale Eindringtiefe auf $R_{\text{PMMA}} = (15,70 \pm 0,05)$ cm.

Analog zum ersten Experiment in Kapitel 4 wurde außerdem ein zweiter Bestrahlungsplan mit der maximal verfügbaren Reichweite in Wasser von $R_{\text{Wasser}} = (32,15 \pm 0,05)$ cm erstellt, indem die Protonenenergie auf $E_p = 226,7$ MeV entsprechend adaptiert wurde. Die zugehörige Eindringtiefe im PMMA Target ergibt sich zu $R_{\text{PMMA}} = (27,99 \pm 0,05)$ cm. Die Größe der Zielebene, die jeweiligen Spotstärken sowie die Gesamtanzahl an MU wurde dabei für den zusätzlichen Plan beibehalten. Dies ermöglicht somit einen Vergleich des Einflusses energieabhängiger Strahlparameter (z.B. Energie- und Zeitbreite der Protonenpakete) auf die gemessenen PGT Spektren.

Die Struktur der verwendeten Bestrahlungspläne ist in Tabelle 5.2 zusammengefasst.

In Abbildung 5.3 sind, neben den bereits diskutierten, ursprünglich geplanten Anzahl an Protonen pro Spot, zusätzlich die Verteilungen der verwendeten Bestrahlungspläne gegeben (rot: $E_p = 162,0$ MeV, grün: $E_p = 226,7$ MeV), wobei die Verteilung der höheren Energie nach rechts verschoben ist.

Tabelle 5.2: Parameter des Bestrahlungsplans mit der Gesamtanzahl an MU N_{MU} , der Anzahl an Spots pro Layer N_{Spot} , der durchschnittlichen Anzahl der Protonen pro Spot $\overline{N}_{\text{p}}/\text{Spot}$, Protonenenergie E_{p} und damit korrelierte Reichweite im PMMA Target R .

#	N_{MU}	N_{Spot}	$\overline{N}_{\text{p}}/\text{Spot}$	E_{p}/MeV	R/cm
C1	8030	235	$\sim 1,78 \times 10^8$	162,0	15,70
C2	8030	235	$\sim 2,25 \times 10^8$	226,7	27,99

Da lediglich die Protonenenergie bei der Erstellung des zusätzlichen Bestrahlungsplans erhöht wurde, steigt durch die Energieabhängigkeit zwischen MU und Anzahl an Protonen (Abschnitt 3.4.2) diese um etwa 30% an. Dies spiegelt sich bei einer identischen Gesamtanzahl an MU und gleichen Spotstärken demzufolge in einer höheren Anzahl an Protonen pro Spot wider.

Auffällig ist bereits hier, dass jeweils 10 Spots des entsprechenden distalen Layers eine vergleichsweise geringe Anzahl an Protonen pro Spot ($0,5 - 1,0 \times 10^8$) aufweisen.

Zum Test der statistischen Signifikanz der PGT Parameter umfasst der entsprechende Bestrahlungsplan im Experiment 22 mal die jeweilige distale Bestrahlungsschicht, welche demnach mehrfach identisch hintereinander abgestrahlt wird.

5.2.4 Messprogramm

Wie im vorangegangenen Experiment, wurden Luftkavitäten verschiedener Dicken s wie folgt an verschiedenen Stellen im Target positioniert: $z = 8 \text{ cm}$ ($s = 20 \text{ mm}$), $z = 9 \text{ cm}$ ($s = 10 \text{ mm}$), $z = 9,5 \text{ cm}$ ($s = 0,5 \text{ mm}$) (Abbildung 5.1 b). In der ersten Messcampagne wurde die Dicke der eingebrachten Luftkavität sukzessiv erhöht und zunächst jeweils die maximal verfügbare Energie ($E_{\text{p}} = 226,7 \text{ MeV}$) abgestrahlt. Als Referenzmessungen wurden dabei PGT Daten bei der Bestrahlung des homogenen PMMA Targets zu Beginn und am Ende der jeweiligen Messcampagne aufgenommen.

Anschließend wurde auf die geringere Energie ($E_{\text{p}} = 162,0 \text{ MeV}$) umgeschaltet und analog alle Messungen für die verschiedenen Kavitäten inklusive Referenzmessungen wiederholt.

5.3 Methoden

5.3.1 Bestimmung von Reichweiteabweichungen

Wie aus der Übersicht in Abbildung 3.7 hervorgeht, zielt eine RV mittels PGT Methode auf einen Vergleich der jeweiligen PGT Parameter zwischen einem Referenz- und einem Messzustand ab. In Abschnitt 4.5.2 wurde dafür zunächst die Sensitivität des PGT Mean (Formel 4.1) und des PGT Width (Formel 4.2) Parameters bezüglich systematisch induzierter Reichweiteverschiebungen gezeigt.

Basierend auf diesen Erkenntnissen werden im Folgenden die Differenzwerte Δ PGT Mean (Formel 5.1) und Δ PGT Width (Formel 5.2) der PGT Parameter untersucht. Wie in Abschnitt 3.3.2 beschrieben wird der jeweilige Referenzwert dafür zurzeit aus einem *gemessenen* Referenzspektrum ermittelt.

$$\Delta \text{ PGT Mean} : \Delta \mu_{\text{PGT}} = \mu_{\text{PGT}}(\text{Ref}) - \mu_{\text{PGT}}(\text{Kav}) \quad (5.1)$$

$$\Delta \text{ PGT Width} : \Delta \sigma_{\text{PGT}} = \sigma_{\text{PGT}}(\text{Ref}) - \sigma_{\text{PGT}}(\text{Kav}) \quad (5.2)$$

Ref: Messung mit homogenen PMMA Target (Referenz)

Kav: Messung mit eingesetzter Luftkavität

Zur Analyse der induzierten Reichweiteabweichungen werden zunächst die jeweiligen PGT Parameter für jeden Spot i des Bestrahlungsplans aus den zugehörigen Single-Spot bzw. Multi-Spot PGT Spektren der Referenzmessung ($\mu_{\text{PGT}}(\text{Ref})_i$, $\sigma_{\text{PGT}}(\text{Ref})_i$) und den entsprechenden Messungen mit eingesetzter Luftkavität ($\mu_{\text{PGT}}(\text{Kav})_i$, $\sigma_{\text{PGT}}(\text{Kav})_i$) extrahiert. Anschließend wird die Differenz ($\Delta\mu_{\text{PGT},i}$, $\Delta\sigma_{\text{PGT},i}$) für jeden Spot bestimmt.

Die qualitative Darstellung dieser Differenzwerte bezüglich der Bestrahlungsebene und somit die im Experiment nachzuweisenden lokalen Reichweiteverschiebungen veranschaulicht das schematische Modell in Abbildung 5.4. In den 2-dimensionalen Histogrammen gibt die x - und y -Achse die geometrische Spotposition in der Bestrahlungsebene und die z -Achse den zum jeweiligen Spot gehörigen Differenzwert ($\Delta\mu_{\text{PGT},i}$ bzw. $\Delta\sigma_{\text{PGT},i}$) an. Pro Messung wird dementsprechend ein Histogramm für den PGT Mean Parameter und ein Histogramm für den PGT Width Parameter gewonnen.

Da die Luftkavität deutlich vor der jeweiligen maximalen Eindringtiefe der Protonenstrahlen positioniert ist, wird diese vollständig durchdrungen (vgl. Abbildung 5.1). Die Projektion der geometrischen Position der Luftkavität in die Bestrahlungsebene ist in Abbildung 5.4 durch einen schwarzen Kreis ($\varnothing = 5$ cm) verdeutlicht. Dieser umschließt die Spotposition in der Mitte der Zielebene und markiert demzufolge die durch die Luftkavität beeinflussten PBS Spots bzw. die korrelierten Single-Spot PGT Spektren.

Da der Durchmesser der Kavitäten und die Abmessung der bestrahlten Zielebene für die verwendeten Protonenenergien jeweils gleich ist, ist das Ensemble von Spots, für die lokale Reichweiteänderungen zu erwarteten sind, für beide Bestrahlungspläne identisch.

Im Idealfall, sollten die induzierten, lokalen Reichweiteänderungen dabei durch von null verschiedene Differenzwerte $\Delta\mu_{\text{PGT}} \neq 0$ bzw. $\Delta\sigma_{\text{PGT}} \neq 0$, welche lediglich innerhalb des Kreises auftreten, identifiziert werden können. Außerhalb des Kreises sollte keine Veränderung der entsprechenden PGT Parameter ($\Delta\mu_{\text{PGT}} = 0$ bzw. $\Delta\sigma_{\text{PGT}} = 0$) auftreten. Optisch wird dies durch eine Farbskala unterstützt, welche für die jeweilige Messung keine (rot) und die maximale (blau) Abweichung zur Referenz entsprechend kodiert.

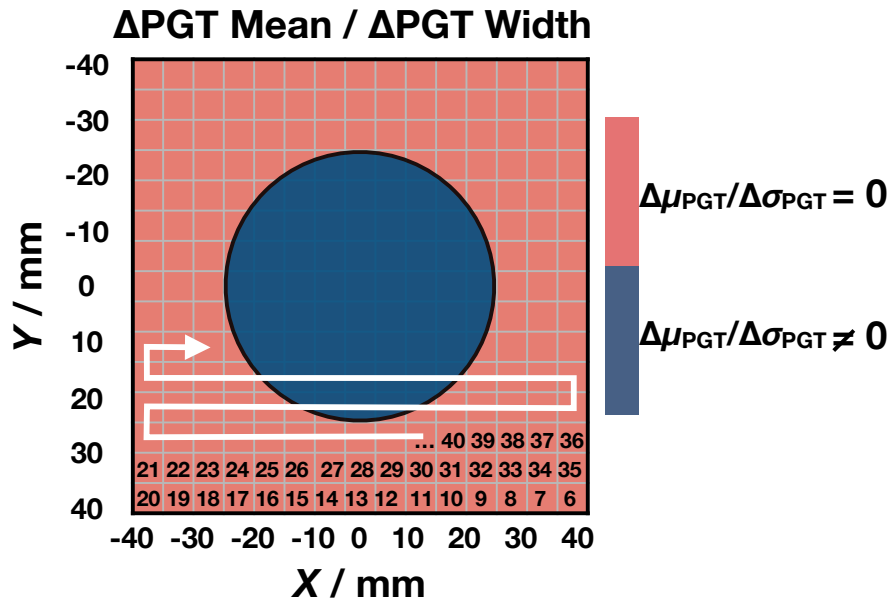


Abbildung 5.4: Schematische Darstellung der Differenzhistogramme für die lokale Reichweiteanalyse. Der Differenzwert im inneren Bereich weicht durch die eingesetzte Luftkavität von den Werten im äußeren Bereich ab.

Offensichtlich kann speziell für die Randbereiche der Kavität aus den experimentellen Messdaten keine scharfe Abgrenzung zwischen den jeweiligen Bereichen erfolgen. Hier bestimmt die geometrische Auflösung der Spots² sowie der Einstrahlwinkel des Protonenstrahls (Pfad im PMMA Target) die Verschmierung der Differenzwerte beim Übergang von Luftkavität zu PMMA.

Des Weiteren führen Unterschiede der detektierten Ereigniszahl in den Single-Spot PGT Spektren zu statistischen Schwankungen der extrahierten PGT Parameter. Die Anzahl detektierter PGs pro Spot verändert sich beispielsweise periodisch mit der Abstrahlreihenfolge der Spots. Der Pfad des Protonenstrahls ist in Abbildung 5.4 durch entsprechende Spotnummern und einen weißen Pfeil gekennzeichnet. Dabei wird ersichtlich, dass der relative Abstand des Protonenstrahls zum Detektor (periodisch) variiert. Darüber hinaus variieren die vordefinierten Spotstärken und somit die applizierte Anzahl an Protonen pro Spot.

5.3.2 Überprüfen der statistischen Signifikanz

Aufbauend auf den Erkenntnissen aus Kapitel 4 sollen ebenfalls die Messunsicherheiten der jeweiligen Differenzwerte $\Delta(\Delta\text{PGT Mean})$, $\Delta(\Delta\text{PGT Width})$ untersucht werden. In Tabelle 4.6 wurde gezeigt, dass eine hohe Ereigniszahl in den Single-Spot PGT Spektrum gewährleistet werden muss, um die entsprechenden Unsicherheiten soweit zu verringern, dass eine Reichweiteabweichung im Bereich einiger Millimeter eindeutig auf „Spotlevel“ identifiziert werden kann. Um dies anhand der durchgeführten Experimente zu evaluieren, kann die Ereigniszahl für ein Single-Spot PGT Spektrum durch zwei unterschiedliche Ansätze entsprechend variiert bzw. erhöht werden:

²UPTD: 9 mm - 16 mm (Makocki, 2017)

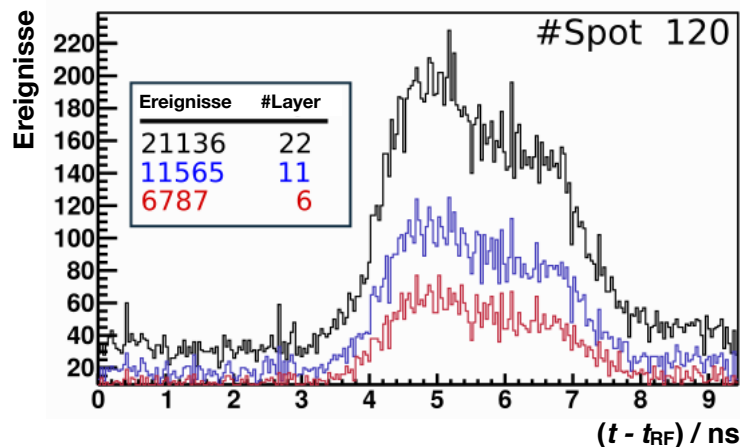


Abbildung 5.5: Durch Akkumulation der PGT Daten identischer Layer können für die applizierten PBS Spots jeweils Multi-Spot PGT Spektren mit entsprechend erhöhter Ereignisanzahl generiert werden. In der Abbildung sind diese exemplarisch für Spotnummer #120 mit einer Protonenenergie von $E_p = 226,7$ MeV gezeigt.

1. Akkumulation der PGT Daten identischer Layer:

Ansatz 1: Wie in Abschnitt 5.2.3 beschrieben, umfasst jede Messung PGT Daten, welche während der sequenziellen Bestrahlung von 22 identischen Layern detektiert wurden. Dies ermöglicht es, die zugehörigen PGT Daten *identischer* Spotnummern zu akkumulieren (Abbildung 5.5). Für jeden Spot kann somit ein entsprechendes Multi-Spot PGT Spektrum mit bis zu 22-facher Ereignisanzahl generiert werden.

2. Akkumulation der PGT Daten verschiedener PGT Detektorsysteme:

Ansatz 2: Da gleichzeitig mehrere PGT Detektorsysteme im Experiment verwendet wurden, können die zugehörigen PGT Daten identischer Spotnummern aus den jeweiligen PGT Datensätzen extrahiert und beliebig akkumuliert werden. Hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass

- die Detektoren unter unterschiedlichen Winkeln und Abständen positioniert sind,
- der Protonenstrahl einen mäanderförmigen Weg im Zielvolumen beschreibt und somit zu periodischen Schwankungen in der Zählrate führt,
- Detektoren mit unterschiedlichen Kristallgrößen verwendet werden.

Zum einen führt dies zu unterschiedlichen Flugzeiten der PGs zum jeweiligen Detektor und somit zu Stauchungen bzw. Streckungen der korrelierten PGT Spektren (Abschnitt 3.2.3). Zum anderen variieren die jeweiligen Detektorzählraten und somit die Anzahl der Ereignisse im entsprechenden PGT Spektrum. Darüber hinaus charakterisieren die jeweiligen detektorspezifischen Eigenschaften (z.B. Zeit- und Energieauflösung, Detektoreffizienz) die entsprechenden PGT Spektren der unterschiedlichen PGT Detektorsysteme. Eine Akkumulation der detektierten PG Ereignisse direkt aus den Listmode-Datensätzen zu einem „universellen“ PGT Spektrum ist demnach ohne zusätzliche Korrekturen nicht möglich.

Stattdessen wird für die nachfolgende Analyse für jeden Detektor zunächst ein separates Set an Single-Spot PGT Spektren generiert, aus welchen die jeweiligen PGT Parameter extrahiert und die entsprechenden Abweichungen zur

Referenzmessung gemäß Formel 5.1 bzw. Formel 5.2 berechnet werden. Aus den einzelnen Differenzwerten pro Spot und pro Detektor ($n=4$) wird anschließend für die jeweilige Spotnummer i ($i=1\dots 235$) der Durchschnittswert gebildet (Formel 5.3 und 5.4) und zur weiteren Analyse verwendet.

$$\overline{\Delta\mu_{\text{PGT}_i}} = \frac{\sum_{\text{Det}=1}^n \Delta\mu_{\text{PGT}_i, \text{Det}}}{n} \quad (5.3)$$

$$\overline{\Delta\sigma_{\text{PGT}_i}} = \frac{\sum_{\text{Det}=1}^n \Delta\sigma_{\text{PGT}_i, \text{Det}}}{n} \quad (5.4)$$

Ansatz 1 eignet sich vor allem zur Quantifizierung statistischer Unsicherheiten über einen großen Bereich der Ereigniszahl pro PGT Spektrum. Außerdem müssen geometrische und detektorspezifische Einflüsse auf die unterschiedlichen PGT Detektorsysteme dabei zunächst nicht berücksichtigt werden. Prinzipiell kann für diese Methode die Anzahl der berücksichtigten Layer für die PGT Daten Akkumulation mit der Anzahl verwendeter (einheitlicher) PGT Detektorsysteme gleichgesetzt werden.

Da innerhalb einer klinischen Fraktion jedes Layer ausschließlich einmal abgestrahlt wird, verdeutlicht Ansatz 2 zusätzlich einen realistischeren Anwendungsfall der PGT Methode und die damit verbundenen Herausforderungen.

5.3.3 Glättungsalgorithmus

Für die Analyse von Reichweiteabweichungen mittels der in Abschnitt 5.3.1 beschriebenen Histogramme wird zusätzlich ein Glättungsalgorithmus (Formel 5.5 bzw. 5.6) verwendet. Wie in Abbildung 5.4 veranschaulicht, sind im Idealfall zwei diskrete Differenzwerte innerhalb bzw. außerhalb der Kavität für den jeweiligen statistischen Parameter ($\Delta\mu_{\text{PGT}}$, $\Delta\sigma_{\text{PGT}}$) zu erwarten.

Benachbarte Spots innerhalb eines Bereiches (außerhalb/innerhalb der Luftkavität) sollten demzufolge gleiche Differenzwerte aufweisen. Potentielle statistische Fluktuationen können dabei vermindert werden, indem das gewichtete Mittel ($\overline{\Delta\mu_{\text{PGT}_i}}$ bzw. $\overline{\Delta\sigma_{\text{PGT}_i}}$) für jede Spotnummer i ($i=1\dots 235$) unter Berücksichtigung der Differenzwerte umliegender Spots und einem Wichtungsfaktor w wie in Formel 5.5 bzw. Formel 5.6 berechnet wird. Darüber hinaus wird der Grenzbereich zwischen den durch die Luftkavität beeinflussten und den außen liegenden Spots deutlicher abgegrenzt.

$$\overline{\Delta\mu_{\text{PGT}_i}} = \frac{\sum_{\text{Nachbar}=1}^8 w \Delta\mu_{\text{PGT}_{\text{Nachbar}}} + \Delta\mu_{\text{PGT}_i}}{\sum_{\text{Nachbar}=1}^8 w_{\text{Nachbar}} + 1} \quad (5.5)$$

$$\overline{\Delta\sigma_{\text{PGT}_i}} = \frac{\sum_{\text{Nachbar}=1}^8 w \Delta\sigma_{\text{PGT}_{\text{Nachbar}}} + \Delta\sigma_{\text{PGT}_i}}{\sum_{\text{Nachbar}=1}^8 w_{\text{Nachbar}} + 1} \quad (5.6)$$

Für die Berechnung werden dabei die jeweils angrenzenden Differenzwerte für den entsprechenden Spot hinzugezogen. Demzufolge wird der eingeschlossene Wert mit insgesamt acht umliegenden Werten gemittelt. Eine Ausnahme bilden dabei die Spots an den Randbereichen der Bestrahlungsebene. Für diese wird, je nach Lage, eine geringere Anzahl entsprechend der angrenzenden Spots verwendet.

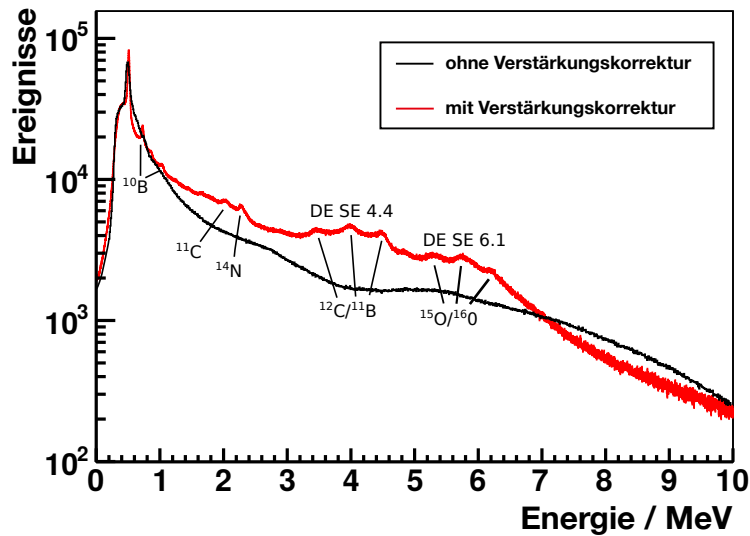


Abbildung 5.6: Durch Variationen der Detektorlast zwischen der Bestrahlung der einzelnen Layer muss das gemessene Energiespektrum (schwarz) hinsichtlich Verstärkungsschwankungen im SEV korrigiert werden (rot). Dies ermöglicht eine Identifizierung prominenter PG Peaks mit ihren jeweiligen Single- (SE) und Double- Escapeereignissen (DE). Für die anschließende Energiekalibrierung wurden die Ereignisse des Annihilationspeaks (511 keV), die 4,44 MeV Ereignisse und der Nullpunkt benutzt.

5.4 Präprozessierung der PGT Primärdaten

Die in Abschnitt 4.4 vorgestellten Korrektur- und Kalibrieralgorithmen werden zunächst auf die gemessenen PGT Listmode-Datensätze nach der im Schaubild 4.4 festgelegten Reihenfolge angewendet.

5.4.1 Korrektur- und Kalibrierverfahren

Verstärkungskorrektur und Energiekalibrierung:

Die zeitabhängige Verstärkung des PGT Detektorsystems (Abschnitt 4.4.1), führt, wie in Abbildung 5.6 gezeigt, zu einem verschmierten Energiespektrum (schwarz) der gemessenen PGT Primärdaten. Die Bestrahlungspausen zwischen den einzelnen Layern des Behandlungsplans bedingen, durch die jeweils unterschiedliche Detektorzählrate (bzw. -last) von etwa 50 kcps bis zu 600 kcps (vgl. Abbildung 5.7) eine Schwankung der Verstärkung.

In den unkorrigierten Energiespektren ist deswegen lediglich der Annihilationspeak sichtbar. Um die zu erwartenden PG Peaks für eine anschließende Energiekalibrierung der gemessenen Spektren zu identifizieren, müssen die gemessenen Pulsladungen Q zunächst ereignisweise korrigiert werden.

Dafür wird, wie in Abschnitt 4.4.1 beschrieben, eine Verstärkungskorrekturfunktion aus dem Verlauf der 511 keV-Peakposition über die Messzeit bestimmt. In den korrigierten Energiespektren sind anschließend die jeweiligen PG Ereignisse deutlich erkennbar und können, neben dem Nullpunkt, zur Berechnung einer linearen Anpassungsfunktion für die Energiekalibrierung benutzt werden. In Abbildung 5.6 ist ein auf diese Weise gewonnenes, verstärkungskorrigiertes Energiespektrum (rot) beispielhaft gezeigt.

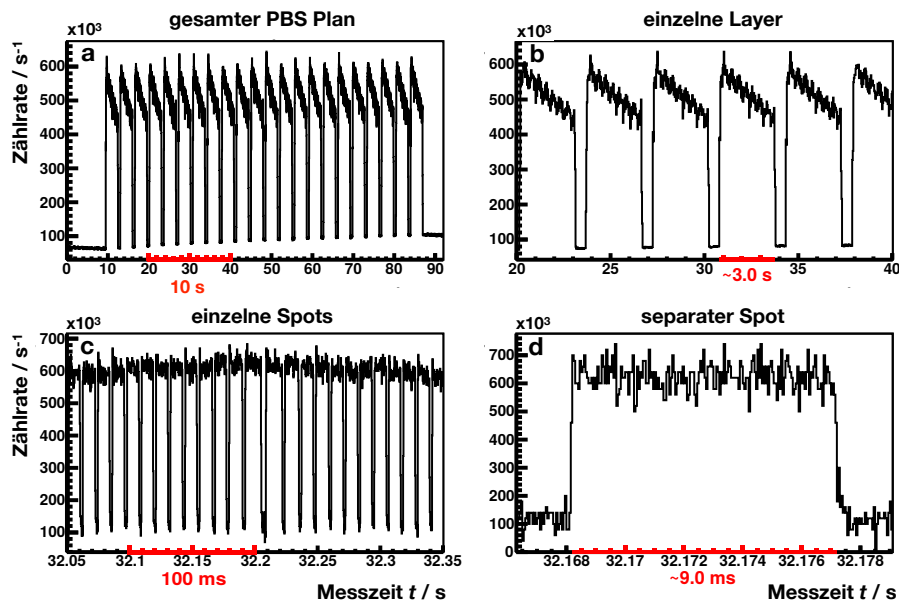


Abbildung 5.7: Das Zählratenhistogramm über die Messzeit ermöglicht die „Zerlegung“ der gemessenen PGT Daten bis auf Spotlevel. Dabei wurde von (a) zu (d) jeweils in die Messzeitachse gezoomed. Die einzelnen Layer (a,b) und Spots (c,d) können durch den abrupten Abfall der Zählrate identifiziert werden. Dies ermöglicht die Zuteilung der entsprechenden PG Ereignisse zu der im Bestrahlungsplan definierten Spotsequenz und gleichzeitig die Zuordnung zur geometrischen Spotposition in der Zielebene.

Feinzeitlinearisierung:

Zur Korrektur DNL bei der Feinzeitbestimmung wurde für jede Messung eine individuelle Korrekturfunktion nach dem in Abschnitt 4.4.3 erläuterten Vorgehen ermittelt. Die dafür notwendigen zeitlich unkorrelierten Ereignisse, welche durch die Aktivierung des Materials im Zuge der Bestrahlung entstehen, wurden jeweils vor bzw. nach der Bestrahlung des PMMA Targets aufgenommen.

Energiefenster:

In den energiekalibrierten Listmode-Datensätzen wird ein Energiefenster zwischen 3 MeV - 5 MeV gesetzt.

Spotzuordnung:

Abbildung 5.7 zeigt beispielhaft verschiedene Zählratenhistogramme einer Referenzmessung ($E_p = 226,7 \text{ MeV}$), welche für die Zuordnung der gemessenen PGT Daten zu den jeweiligen Layern bzw. Spots benutzt werden. Zur Veranschaulichung sind verschiedene Messzeitintervalle mit jeweils unterschiedlich breiten Zeitbins (x -Achse) gezeigt. Aus diesen können folgende Informationen gewonnen werden:

- a) Anzahl der abgestrahlten Layer:
22 Bestrahlungsschichten
- b) Bestimmung des Zeitintervalls bzw. Dauer für eine Bestrahlungsschicht:
etwa 3,0s für $E_p = 226,7 \text{ MeV}$
etwa 2,0s für $E_p = 162 \text{ MeV}$
- c) Identifizierung der Spots in jedem Layer:
235 Spots je Layer
- d) Bestimmung des jeweiligen Zeitintervalls bzw. Dauer eines Spots:
etwa 9,0 ms für $E_p = 226,7 \text{ MeV}$
etwa 8,5 ms für $E_p = 162 \text{ MeV}$

Die Spotnummern werden dabei in chronologischer Abstrahlreihenfolge vergeben. Die Energie des Protonenstrahls, die geometrische Position in der Bestrahlungsebene, sowie die Spotstärke kann anschließend aus den zugehörigen PLD-Dateien des jeweiligen Bestrahlungsplans entnommen werden (Abschnitt 3.4.2).

Abschließend werden die gewonnenen Informationen (Spotnummer, Position (x,y) , Spotstärke, Start-/Stoppzeit) in Form von ROOT TTrees für die nachfolgende Analyse gespeichert. Für das durchgeführte Experiment können dabei insgesamt

$$235 \text{ Spots} \times 22 \text{ Layers} = 5170 \text{ Single-Spot PGT Spektren} \\ (\text{pro Messung und pro PGT Detektorsystem})$$

erzeugt und entsprechend akkumuliert werden.

Wie in Abbildung 5.4 angedeutet, beschreibt der Protonenstrahl während der Bestrahlung einen mäanderförmigen Pfad. Dies bedingt eine Variation der jeweiligen Detektorzählrate innerhalb einer Bestrahlungsschicht und führt je nach Detektorposition zu einer charakteristischen Struktur der Zählratenhistogramme. Wie in Abbildung 5.7 b zu sehen, nimmt diese innerhalb eines Layers ab, wobei zusätzlich eine „gezackte“ Modulation auftritt.

Einerseits sinkt die Zählrate mit jeder abgestrahlten „Spotspalte“ durch die kontinuierliche Entfernung des Protonenstrahls. Detektoren in gegenüberliegender Position zeigen dabei gegenteiliges Verhalten. Andererseits entsteht eine periodische Substruktur, welche sich an den jeweiligen Enden der Bestrahlungsebene wiederholt und das Zählratenhistogramm innerhalb eines Layers moduliert.

Korrektur der Phasenverschiebung:

Die in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Phasenverschiebungen zwischen der Ankunftszeit der Protonenpakete und dem Referenzsignal werden mithilfe der summierten PBS-Plan PGT Spektren für jede Messung individuell korrigiert. Wie in Abschnitt 4.4.6 beschrieben, werden dafür die jeweiligen ansteigenden Flanken der PGT Peaks aus Messungen mit integrierter Luftkavität und Referenzmessung in mehreren Iterationen übereinander geschoben und die entsprechende Verschiebung bei bestmöglicher Übereinstimmung ermittelt. Die gemessenen Relativzeitwerte der Listmode-Datensätze werden mit dieser Verschiebung ereignisweise korrigiert.

Im Gegensatz dazu kann die in Abschnitt 4.5.1 beschriebene Oszillation zu Beginn der Bestrahlung für die einzelnen Single-Spot PGT Spektren auf diese Weise nicht korrigiert werden. Dies geht bereits aus den dort aufgeführten Abschätzungen der Unsicherheiten hervor. Die geringe Ereigniszahl in der ansteigenden Flanke des PGT Peaks und das damit verbundene Signalauschen

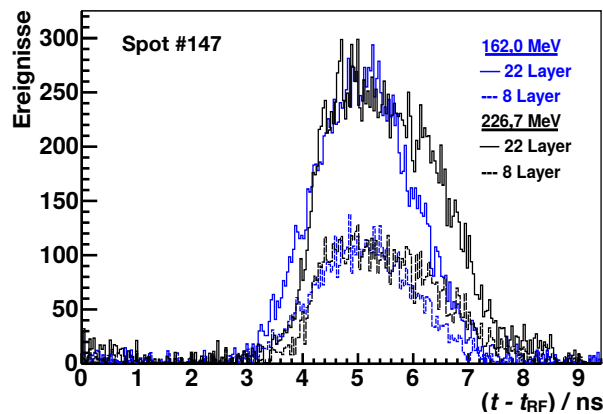


Abbildung 5.8: Multi-Spot PGT Spektren der Spotnummer # 147 für eine Protonenenergie von $E_p = 162,0$ MeV (blau) und $E_p = 226,7$ MeV (schwarz). Für jede Energie ist dabei jeweils ein Multi-Spot PGT Spektrum mit zweiundzwanzigfacher (durchgezogene Linie) bzw. achtfacher (gestrichelte Linie) Ereigniszahl gezeigt.

verhindert eine Bestimmung mit der geforderten Präzision im Bereich weniger ps.

Darüber hinaus wurde zusätzlich Ansatz 1 (Abschnitt 5.3.2) getestet: Da pro Messungen 22 Mal ein identisches Layer abgestrahlt wurde, ist es möglich die zu identischen Spots (gleiche Spotnummer) korrelierten PGT Daten innerhalb einer Messung zu summieren (vgl. Abbildung 5.8). Trotz der auf diese Weise erzeugten höheren Ereignisanzahl pro Spektrum verhindern nach wie vor Fluktuationen in der ansteigenden Flanke des PGT Peaks ein Abgleichen der jeweiligen Positionen im Relativzeitspektrum. Infolgedessen können die beobachteten Oszillationen der PGT Parameter nicht eliminiert werden und müssen als Unsicherheit in der nachfolgenden Datenanalyse berücksichtigt werden.

Untergrundkorrektur:

Für alle erzeugten Single-Spot PGT Spektren wurde ein lineares Untergrundmodell gemäß Abschnitt 4.4.7 berechnet. Grundlage dafür bilden zwei getrennte Intervalle von $I_1 = 0,91$ ns - $2,75$ ns bzw. $I_2 = 8,26$ ns - $9,43$ ns außerhalb des PGT Peaks im jeweiligen Relativzeitspektrum. Anschließend wurde der Untergrund für jedes Single-Spot PGT entsprechend abgezogen. Zur zusätzlichen Untergrunddiskriminierung werden in der nachfolgenden Analyse nur Ereignisse innerhalb des um den PGT Peaks definierten Relativzeitfensters von $\Delta(t - t_{RF})_{PGT} = 2,5 - 7,8$ ns berücksichtigt.

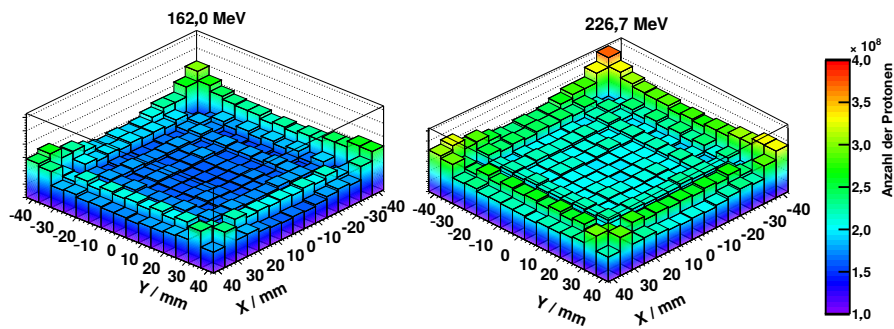


Abbildung 5.9: Gezeigt ist die Anzahl an Protonen pro Spot (z -Achse) für die jeweilige geometrische Position der PBS Spots (x/y -Achse) für ein einzelnes Layer der entsprechenden Protonenenergie. Die unterschiedlichen Spotstärken führen dabei zu $1,0 \times 10^8$ bis zu $4,0 \times 10^8$ applizierten Protonen pro Spot, wobei die ersten und letzten fünf Spots aufgrund der deutlich geringeren Spotstärke vernachlässigt werden.

5.4.2 Bestimmung der Anzahl an Protonen pro Spot

Abbildung 5.9 zeigt die örtliche Spotverteilung (x/y -Achse) und die zugehörige Anzahl an Protonen pro Spot (z -Achse) der jeweilig bestrahlten Zielebene (links: 162 MeV, rechts: 226,7 MeV) für ein einzelnes Layer der in Abschnitt 5.2.3 diskutierten Bestrahlungspläne.

Die im Strahlerkopf integrierte Ionisationskammer misst die jeweilige Ladung pro Spot, welche anschließend aus den Maschinenlog-Dateien entnommen (Abschnitt 3.4.2) und damit die Anzahl an Protonen pro Spot berechnet werden kann.

Die im Experiment gemessene Anzahl an Protonen pro Spot variiert je nach Spotstärken und Protonenenergie von $1,43 \times 10^8$ bis $2,68 \times 10^8$ für 162,0 MeV und $1,86 \times 10^8$ bis $3,39 \times 10^8$ für 226,7 MeV.

In Abbildung 5.9 ist dabei deutlich die erhöhte Anzahl an Protonen an den äußeren Begrenzungen der Bestrahlungsebene zu erkennen.

Hier ist anzumerken, dass für die ersten (# 1-5) und letzten (# 231-235) fünf Spots sehr geringe Spotstärken in der Bestrahlungsplanung definiert wurden (vgl. Abbildung 5.3). Zusätzlich wurden diese außerhalb der quadratischen Zielebene positioniert.

Von den insgesamt 235 Spots des jeweiligen Layers werden diese deshalb in der nachfolgenden Analyse vernachlässigt und lediglich die Spots mit Spotnummer # 6-# 230 berücksichtigt.

5.4.3 PGT Daten Akkumulation

In Abbildung 5.10 sind beispielhaft die jeweiligen 2-dimensionalen Differenzhistogramme der PGT Parameter (links: Δ PGT Mean, rechts: Δ PGT Width) für eine Messung mit einer Luftkavität ($s = 20$ mm) und einer Protonenenergie von $E_p = 162,0$ MeV dargestellt. Um zunächst die charakteristischen Strukturen dieser Histogramme unter möglichst geringem Einfluss statistischer Fluktuationen zu verdeutlichen, wurden dafür PGT Daten aus zwei gegenüberliegenden Detektoren (Det 2, Det 3) akkumuliert (Abschnitt 5.3.2 Ansatz 2). Hier wurden jeweils Multi-Spot PGT Spektren (22 Layer) für jeden Spot berücksichtigt und der entsprechende Differenzwert ($\Delta\mu_{\text{PGT}}$, $\Delta\sigma_{\text{PGT}}$) ermittelt.

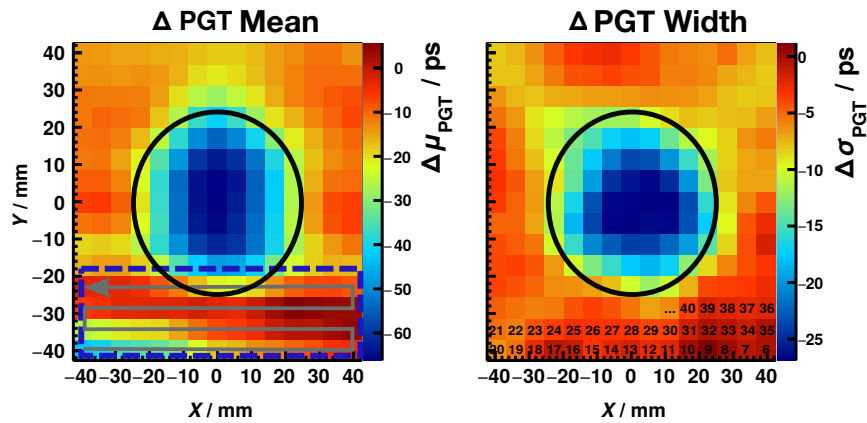


Abbildung 5.10: Die x - und y -Achse gibt die jeweilige Position des PBS Spots in der bestrahlten Ebene an. Die z -Achse repräsentiert den jeweiligen Differenzwert $\Delta \mu_{\text{PGT}}$ (links) und $\Delta \sigma_{\text{PGT}}$ (rechts) für akkumulierte PGT Daten von zwei gegenüberliegenden PGT Detektorsystemen. Der Einfluss der eingesetzten Luftkavität ($\phi = 50$ mm, $s = 20$ mm) auf die entsprechenden Single-Spot PGT Spektren im Zentrum der bestrahlten Ebene führt zu höheren Differenzwerten (blau) im Vergleich zu den äußeren PBS Spots. Der graue Pfeil skizziert den mäanderförmigen Pfad des Protonenstrahls während der Bestrahlung, wobei die zugehörige Spotsequenz im rechten Histogramm angedeutet ist. Die Phasenoszillation des Δ PGT Mean Parameters, welche bereits in vorherigen Experimenten beobachtet wurde, ist für die ersten PBS Spots zu Beginn der Bestrahlung deutlich sichtbar (blaue Box).

Wie erwartet, erzeugt die eingesetzte Luftkavität innerhalb der schwarzen Umrahmung eine deutliche Abweichung des jeweiligen Differenzwertes. Im Gegensatz dazu gibt es in der äußeren Region bis auf statistische Fluktuationen keine Abweichung der PGT Parameter zwischen Referenzmessung und Messung mit Luftkavität (vgl. Abbildung 5.4).

Ein Ausnahme bilden die ersten ermittelten Differenzwerte für Δ PGT Mean (blaue Umrahmung). Der graue Pfeil und die Nummerierungen deuten dabei den Verlauf der Bestrahlung an. Ähnliche Oszillationen wurden bereits im vorangegangenen Experiment (Abschnitt 4.5.1) beobachtet und treten hier ebenfalls in den ersten Sekunden der Bestrahlung auf.

Im Gegensatz dazu ist dieses Verhalten für den Δ PGT Width Parameter zunächst nicht sichtbar.

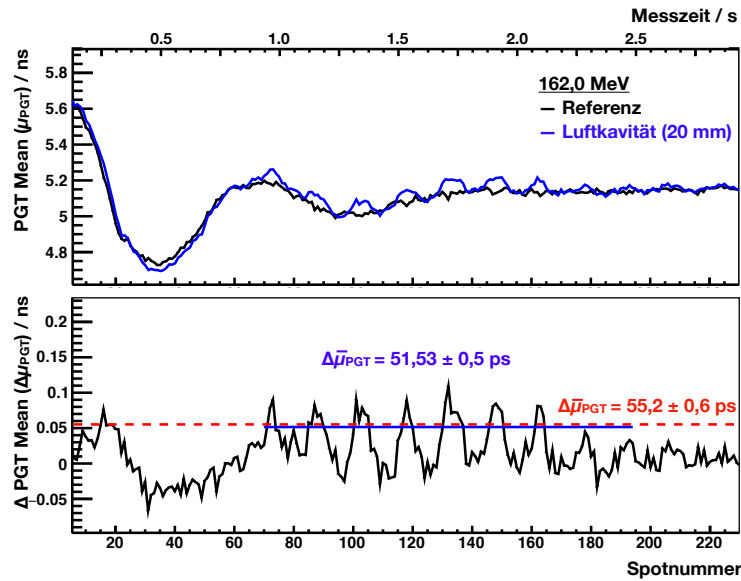


Abbildung 5.11: Oben: Die Oszillation des PGT Mean Parameters wird jeweils in den ersten 2s der Bestrahlung zu Anfang jedes abgestrahlten Layers beobachtet. Die sinusartige Struktur der blauen Kurve (zwischen Messzeit: 1 s - 2 s bzw. Spot # 80 - # 170) wird durch das Abrastern des Zielvolumens und das damit periodische Durchdringen der Luftkavität hervorgerufen. Die Spotnummer auf der x -Achse ist dabei in der Abstrahlreihenfolge aufgetragen. Unten: Die Differenz Δ PGT Mean aus Referenzmessung und Messung mit Luftkavität ergab einen Durchschnittswert von $\overline{\Delta}$ PGT Mean = 51,53 ps (blaue Linie) für die von der Luftkavität beeinflussten Spots. Dieser Wert reproduziert die durch das vorangegangene Experiment ermittelte Sensitivität von Δ PGT Mean = 52,0 ps (rote Linie). Für die ersten Spots, welche nicht im Bereich der Luftkavität liegen, wird die Oszillation des PGT Mean Parameters durch Differenzwertbildung nicht vollständig ausgeglichen.

5.4.4 Phasenoszillation

Zur quantitativen Analyse dieser Oszillation zeigt Abbildung 5.11 (oben) die zugehörigen PGT Mean Werte aufgetragen über der Spotnummer (untere Abszisse) und der Messzeit (obere Abszisse) für die zugehörige Referenzmessung (schwarz) und der Messung mit Luftkavität (blau). Dabei ist die Oszillation in den ersten 1 s - 2 s der Messung deutlich erkennbar, wobei die Amplitude von $A_{\mu_{\text{Amp}}}$ \sim 800 ps vergleichbar mit den Ergebnissen aus Abschnitt 4.5.1 ist. Außerdem spiegelt die sinusförmige Struktur der blauen Kurve zwischen Spot #70 und Spot #190 (graue Box) die mäanderförmige Bewegung des Strahls und das abwechselnde Durchdringen der Luftkavität des Protonenstrahls wider.

Wie aus der Darstellung des Residuums in Abbildung 5.11 (unten) hervorgeht, wird die Phasenoszillation durch Differenzbildung zwischen den PGT Mean Werten nicht vollständig kompensiert.

Im Gegensatz dazu beeinflusst dieser Effekt den PGT Width Parameter nur geringfügig (Abbildung 5.12 oben). Dabei weicht der absolute Wert lediglich für die ersten vier Spots um rund 50 ps vom Durchschnittswert ab. Ein deutlicher Vorteil zeigt sich hier außerdem bei der Bildung des Differenzwerts, da der Effekt dabei ausgeglichen wird (Abbildung 5.12 unten).

Durch die jeweiligen Abbildungen wird außerdem ersichtlich, dass die von der

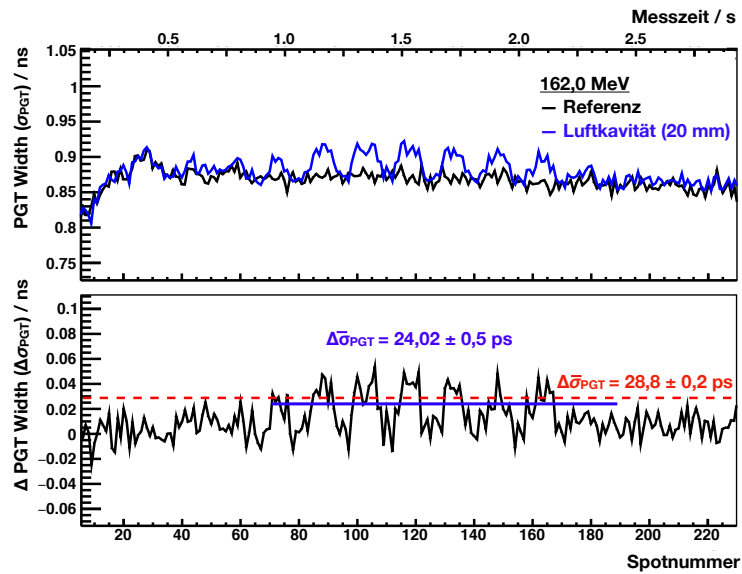


Abbildung 5.12: Oben: Der PGT Width Parameter zeigt sich deutlich robuster gegenüber der beobachteten Oszillation. Hier werden lediglich die ersten 4 Spots beeinflusst, wobei der Effekt bei Differenzwertbildung (unten) vollständig kompensiert wird. Analog zu Abbildung 5.11 sind die jeweiligen durchschnittlichen Differenzwerte in der Abbildung gegeben.

Oszillation besonders stark „betroffenen“ Spots im durchgeführten Experiment *außerhalb* der Luftkavität liegen. Die ermittelten durchschnittlichen Differenzwerte sind dementsprechend weitgehend unabhängig von diesem Effekt. Diese wurde dabei ausschließlich für die Spots innerhalb der schwarzen Umrahmung ermittelt und ergaben $\Delta \bar{\mu}_{\text{PGT}} = 51,53 \text{ ps}$ bzw. $\Delta \bar{\sigma}_{\text{PGT}} = 24,04 \text{ ps}$ und liegen dicht an den aus Abschnitt 4.5.2 zu erwartenden Werten für die entsprechenden PGT Parameter $\Delta \bar{\mu}_{\text{PGT}} = 55,20 \text{ ps} \pm 0,6 \text{ ps}$ bzw. $\Delta \bar{\sigma}_{\text{PGT}} = 28,80 \text{ ps} \pm 0,2 \text{ ps}$.

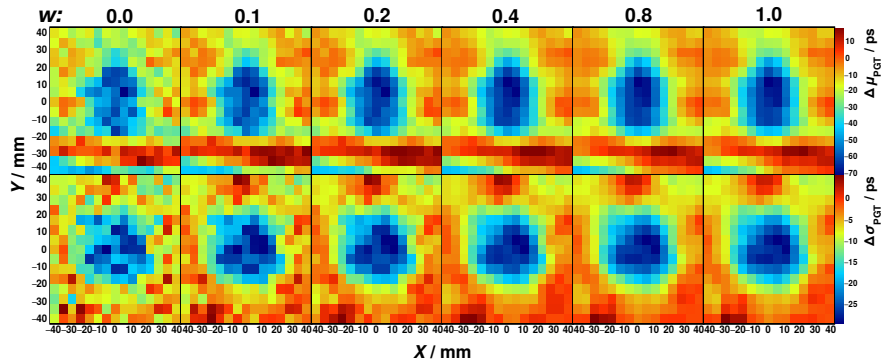


Abbildung 5.13: Gezeigt ist der Einfluss verschiedener Wichtungsfaktoren w des Glättungsalgorithmus auf die jeweiligen Differenzhistogramme Δ PGT Mean (obere Reihe) und Δ PGT Width (untere Reihe). Zur Verringerung statistischer Fluktuationen wurde das gewichtete Mittel unter Beruckichtigung benachbarter Spots gebildet. Die PGT Spektren wurden jeweils aus einer Referenzmessung und einer Messung mit eingesetzter Luftkavität ($s = 20$ mm) bei einer Protonenenergie von $E_p = 162,0$ MeV gemessen.

5.4.5 Glättungsalgorithmus

Abbildung 5.13 verdeutlicht beispielhaft die Anwendung des in Gleichung 5.5 bzw. Gleichung 5.6 definierten Glättungsalgorithmus für verschiedene Wichtungsfaktoren w (von links nach rechts: $w = 0,0; 0,1; 0,2; 0,4; 0,8; 1,0$) für die jeweiligen 2-dimensionalen Differenzhistogramme der PGT Parameter (obere Reihe: Δ PGT Mean, untere Reihe: Δ PGT Width). Für beide Differenzparameter führt das Glättungsverfahren zu einer deutlicheren Kontur zwischen den Spots die durch die Luftkavität beeinflusst werden und den äußeren Unbeeinflussten. Gleichzeitig werden statistische Fluktuationen sichtbar reduziert. Für die nachfolgende Analyse wird ein Wichtungsfaktor von $w = 0,4$ gesetzt.

5.5 Differenzwerte der PGT Parameter

Die im vorangegangenen Abschnitt 5.4 definierten Parameter sind in Tabelle 5.3 zusammengefasst und wurden für die nachfolgende Analyse verwendet.

5.5.1 Qualitative Analyse

Zur qualitativen Analyse sind in Abbildung 5.14 jeweils der Δ PGT Mean (oberer Block) und Δ PGT Width (unterer Block) für die verschiedenen Protonenenergien von $E_p = 226,7$ MeV (jeweils erste Zeile) und $E_p = 162,0$ MeV (jeweils zweite Zeile) dargestellt. Die Dicke der Luftkavität wurde von links nach rechts dabei von $s = 20$ mm, $s = 10$ mm bis $s = 5$ mm reduziert.

Mithilfe der Farbskala kann im Zentrum der jeweiligen Histogramme eine Abweichung (blau) der Differenzwerte durch den Einfluss der jeweiligen Luftkavität identifiziert werden. Dabei bleibt trotz der erhohnten Zeitbreite der Protonenpakete für die geringere Energie ($E_p = 162,0$ MeV) (vgl. Abbildung 3.3) die Sensitivität beider PGT Parameter erhalten.

Ein für die klinische Anwendung realistisches Szenario ist eine Messung mit insgesamt 8 PGT Detektorsystemen. In Anlehnung daran sind in Abbildung 5.15

Tabelle 5.3: Parameter der Korrektur- und Kalibrieralgorithmen für die folgende Analyse der PGT Spektren.

Zeitintervalle für Verstärkungskorrektur	$\Delta t_{\text{Projektionen}} = 60 \text{ ms}$
Energiewerte zur Energiekalibrierung	$E_0 = 0; E_1 = 511 \text{ keV}; E_2 = 4,4 \text{ MeV}$
Energiebereich	$\Delta E_{\text{PGT}} = 3,0 \text{ MeV} - 5,0 \text{ MeV}$
Phasenverschiebungskorrektur ROI	$\text{ROI}_{226,7 \text{ MeV}} = 3,44 \text{ ns} - 4,35 \text{ ns}$ $\text{ROI}_{162,0 \text{ MeV}} = 2,97 \text{ ns} - 4,58 \text{ ns}$
Abtastbereich	$\{j_n \in \mathbb{Z} \mid -30 \leq j_n \leq 30\}$
Relativzeitfenster	$\Delta(t - t_{\text{RF}})_{\text{PGT}} = 2,75 \text{ ns} - 8,26 \text{ ns}$
Intervalle Untergrundmodell	$I_1 = 0,91 \text{ ns} - 2,75 \text{ ns}$ $I_2 = 8,26 \text{ ns} - 9,43 \text{ ns}$

die Differenzhistogramme für eine Protonenenergie von $E_p = 226,7 \text{ MeV}$ aus 8 übereinandergelegten Layern gezeigt (Abschnitt 5.3.2, Ansatz 1). Trotz der verminderten Anzahl an Ereignissen in den jeweiligen Multi-Spot PGT Spektren, ist die verlängerte Reichweite durch die jeweils eingesetzten Luftkavitäten auch hier sichtbar. Im Vergleich zu den Histogrammen in Abbildung 5.14 nehmen jedoch statistische Fluktuationen in den jeweiligen Bereichen deutlich zu.

5.5.2 Quantitative Analyse

Für die quantitative Analyse werden in Abbildung 5.16 die jeweiligen Differenzwerte ($\Delta \mu_{\text{PGT}}, \Delta \sigma_{\text{PGT}}$) mit der in Abschnitt 4.5.2 ermittelten Sensitivität der PGT Parameter verglichen (gestrichelte Linie).

Die Datenpunkte entsprechen dabei dem Mittelwert der Differenzwerte, welche durch die eingesetzte Luftkavität beeinflusst werden und dementsprechend innerhalb der schwarzen Umrahmung liegen. Zur Bestimmung des Mittelwerts wurden jeweils Multi-Spot PGT Spektren erstellt, welche die summierten Ereignisse aus 22 Layern (Dreieck) bzw. 8 Layern (Kreis) enthalten (Abschnitt 5.3.2 Ansatz 1).

Die gegebenen Unsicherheiten wurden für jeden Messpunkt aus der Streuung der individuellen Differenzwerte für die zugehörigen Spots innerhalb der Luftkavität ermittelt.

Die Differenzwerte $\Delta \text{PGT Mean}$ und $\Delta \text{PGT Width}$ reproduzieren dabei sowohl für die Akkumulation von 22 Layer als auch für die geringere Anzahl an 8 Layern die im vorangegangenen Experiment beobachtete Abhängigkeit.

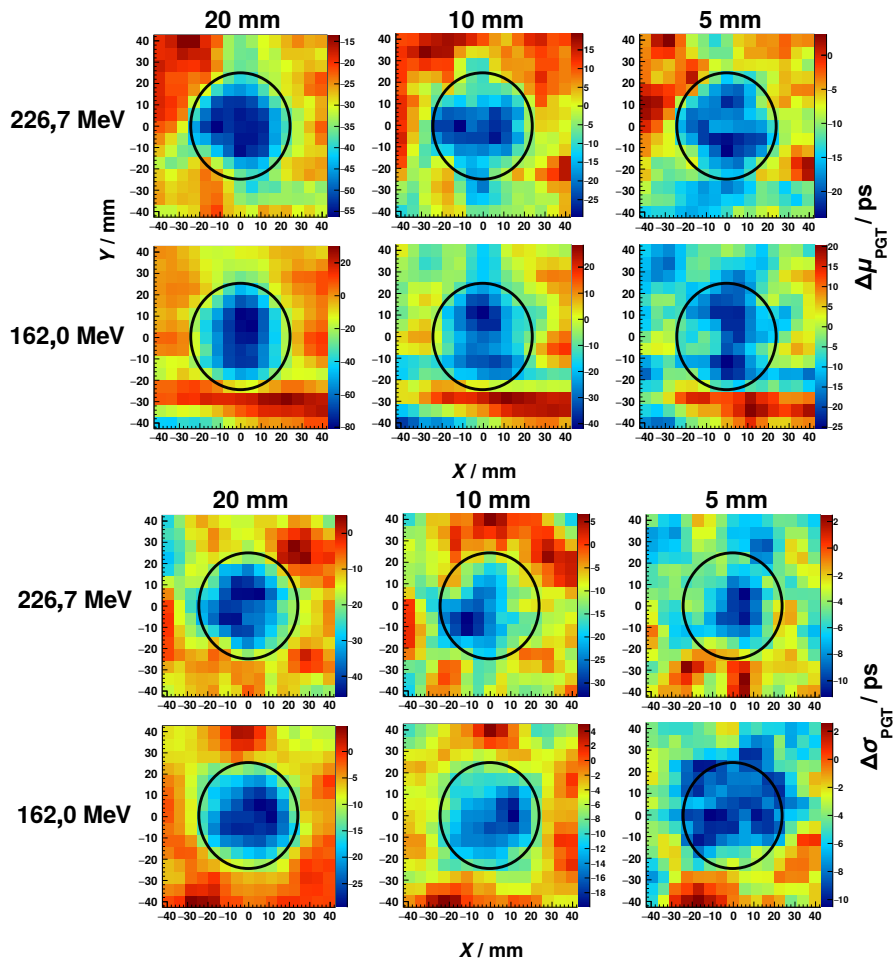


Abbildung 5.14: Von links nach rechts können die jeweiligen Luftkavitäten (20 mm, 10 mm, 5 mm) durch die abweichenden Differenzwerte $\Delta \mu_{\text{PGT}}$ Mean (oben) und $\Delta \mu_{\text{PGT}}$ Width (unten) klar identifiziert werden. Der schwarze Kreis verdeutlicht dabei zusätzlich die Position der Kavität bezüglich der Bestrahlungsebene.

5.6 Diskussion

5.6.1 Präprozessierung der PGT Daten

Anhand des durchgeführten Experiments konnte die Anwendbarkeit der in Kapitel 4 entwickelten Korrektur- und Kalibrieralgorithmen auf PGT Daten, welche unter technisch-klinischen Bedingungen gemessen wurden, gezeigt werden.

Nach der Korrektur der gemessenen Primärdaten bezüglich Verstärkungsschwankungen (inkl. Energiekalibrierung) und DNL, ermöglichte die Anwendung des Sortieralgorithmus unter Einbeziehung der Maschinenlog-Dateien eine Zuordnung der gemessenen PGT Daten zur geometrischen Position der applizierten Spots in der Bestrahlungsebene. Das entwickelte Verfahren bildet damit die Grundlage für eine lokale Reichweiteanalyse und liefert gleichzeitig die Voraussetzung zur Analyse der Messdaten bei der Bestrahlung komplexer Volumen in zukünftigen Experimenten.

Zur Korrektur der Phasenverschiebungen wurden die summierten PBS-Plan PGT Spektren zur Ermittlung der Flankenverschiebung und anschließenden Korrektur verwendet. Vorteilhaft ist dabei die hohe Anzahl an Ereignissen in

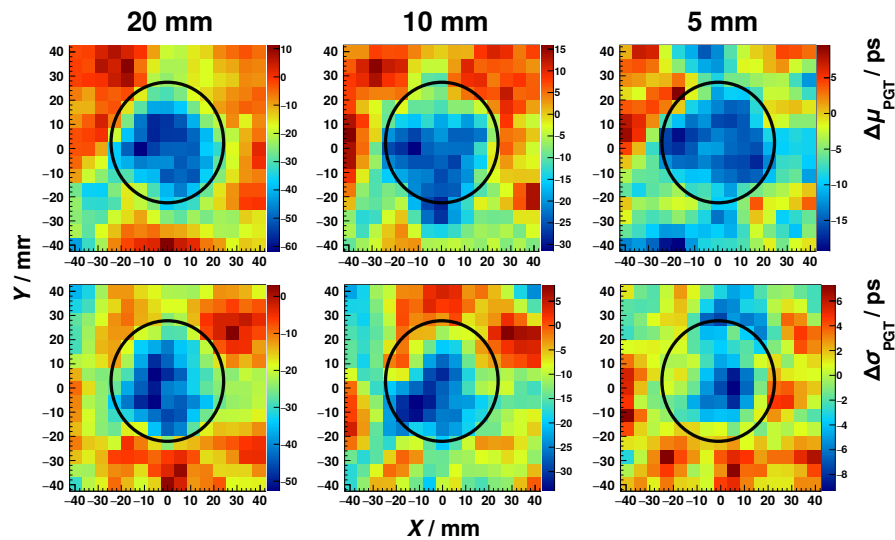


Abbildung 5.15: Der Δ PGT Mean (oben) und der Δ PGT Width Parameter (unten) wurden jeweils aus akkumulierten PGT Daten aus 8 identischen Layern extrahiert. Trotz der verminderten Ereignisanzahl kann die eingesetzte Luftkavität im Zentrum identifiziert werden.

der ansteigenden Flanke und die damit verbundene Reduzierung statistischer Unsicherheiten.

Im Gegensatz dazu konnten die Phasenoszillationen durch die geringe Ereignisanzahl in den entsprechenden Single-Spot PGT Spektren, wie bereits durch das vorangegangene Experiment zu erwarten war, nicht korrigiert werden. Die durch diesen Effekt hervorgerufenen Schwankungen des PGT Mean Parameters zu Beginn der Bestrahlung sind ebenfalls in den Differenzhistogrammen deutlich sichtbar. Bereits geringe Abweichungen des Offsets zwischen Referenzmessung und Messung mit Luftkavität spiegeln sich als „Störsignal“ in den Differenzwerten wider und können zu Fehlinterpretationen bei der RV führen. Der PGT Width Parameter hingegen bleibt, wie erwartet, von der Phasenoszillation weitgehend unbeeinflusst und kann darüber hinaus bei der Differenzwertbildung vollständig kompensiert werden.

Ein Hinweis darauf, dass die beobachtete Oszillation nicht durch das Verhalten des PGT Detektorsystems, sondern durch die Funktionsweise des C230 Isochronzyklotrons erzeugt wird, liefert einerseits der Vergleich der extrahierten PGT Mean Parameter verschiedener PGT Detektorsysteme (SEV Spannung, Größe des Szintillationskristall, Seriennummer PMT/U100) bei zusatztlich unterschiedlichen Messbedingungen (Protonenenergie, Winkel zur Strahlachse, Zählrate).

Abbildung 5.17 zeigt, dass bei diesen gleichwertige PGT Mean Schwankungen mit nahezu identischer Zeitkonstante gemessen wurden. Darüber hinaus bestätigt insbesondere die Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Protonenenergien, dass die Phasenoszillation innerhalb einer Messcampagne als konstant angesehen werden kann und somit eine potentielle analytische Korrektur ermöglicht. Andererseits wurden derartige Oszillationen an einem makroskopisch gepulsten Photonenstrahl (Bremsstrahlung) des ELBE Beschleunigers bei vergleichbaren Lastschwankungen nicht beobachtet (Rinscheidt, 2016).

Die in Abschnitt 4.4.1 diskutierten Verstärkungsschwankungen können demzufolge als mögliche Ursache ausgeschlossen werden.

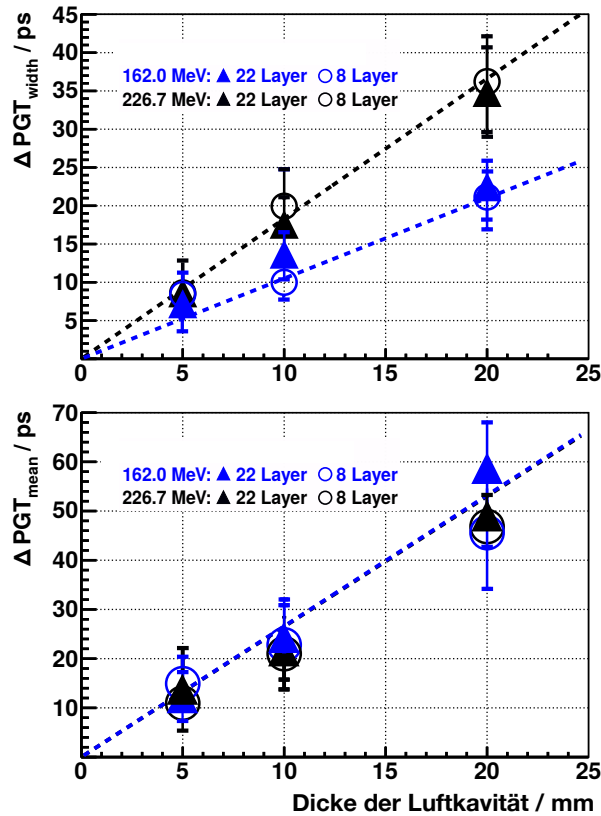


Abbildung 5.16: Die jeweiligen Abhängigkeiten der Differenzparameter Δ PGT Mean (oben) und Δ PGT Width (unten) von der Dicke der eingesetzten Luftkavitäten reproduzieren die erwartete Sensitivität aus dem vorangegangenen Experiment (gestrichelte Linie). Die statischen Parameter wurden für die entsprechenden Multi-Spot PGT Spektren (Dreieck: 22 Layer, Kreis: 8 Layer) als Durchschnittswert aus den durch die Luftkavität beeinflussten Spots gebildet (Werte innerhalb der schwarzen Umrahmung).

5.6.2 Lokale Reichweiteanalyse

Des Weiteren konnten erstmalig systematische Reichweiteabweichungen eines klinischen Protonenstrahls im PBS Verfahren durch PGT Messungen identifiziert werden. In den korrelierten Differenzhistogrammen der entsprechenden PGT Parameter ist die durch Luftkavitäten induzierte Verlängerung der Protonenlaufbahn sowohl für den PGT Mean Parameter als auch für den PGT Width Parameter, deutlich sichtbar. Die ermittelten Differenzwerte bestätigen dabei die im vorangegangenen Experiment bestimmte Abhängigkeit.

Für die klinisch relevante Energie von $E_p = 162,0$ MeV bleibt dabei trotz passiver Energiereduktion des Beschleunigers und der damit verbundenen Verbreiterung der Zeit- und Energiebreite der Protonenpakete die Sensitivität gegenüber den Reichweiteverschiebungen erhalten.

Darüber hinaus ermöglichte der gleichzeitige Einsatz mehrerer PGT Detektorsysteme die Akkumulation von PGT Daten identischer Messungen. Dadurch wurde eine Steigerung der Ereignisanzahl in den jeweiligen Multi-Spot PGT Spektren und damit gleichzeitig eine Verringerung der statistischen Fluktuationen der jeweiligen PGT Parameter erreicht (vgl. Abbildung 5.10).

Durch die quantitative Auswertung der jeweiligen Differenzwerte konnte die im vorangegangenen Experiment ermittelte Sensitivität der PGT Parameter be-

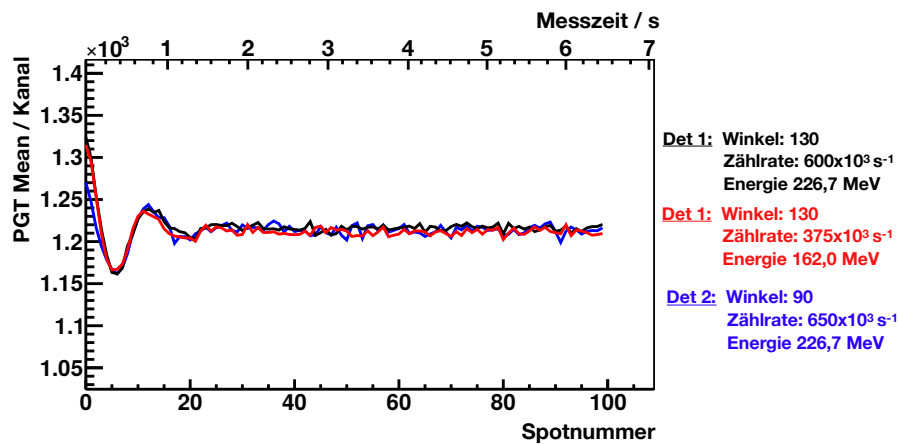


Abbildung 5.17: Die Amplitude sowie Dämpfungskonstante der Oszillation des PGT Mean Parameters zeigen sich für verschiedene PGT Detektorsysteme inkl. unterschiedlicher Messbedingungen nahezu konstant. Für die dargestellten Kurven wurde dabei jeweils eine Korrektur des Offsets vorgenommen.

züglich Luftkavitäten unterschiedlicher Dicke bestätigt werden. Dabei erscheint die starke Abhängigkeit des PGT Mean Parameters zunächst vorteilhaft, wird jedoch gleichzeitig durch die Phasenverschiebung und -oszillation erheblich beeinflusst. Der PGT Width Parameter verhält sich dahingegen zwar robuster, weist jedoch eine geringere Abhängigkeit auf und ist somit experimentell schwer mit der gewünschten Präzision erfassbar.

Eine besondere Herausforderung stellt hier erneut die Anzahl der gemessenen PG Ereignisse dar. Zum einen ist diese durch die sehr kurzen Bestrahlungszeit beschränkt. Zum anderen hängt diese von der Detektorposition ab, wobei durch die Bewegung des Protonenstrahls über das Zielvolumen zusätzlich Unterschiede in der Zählrate zwischen den einzelnen PGT Detektorsystemen auftreten. Hier können jedoch gegenüberliegende PGT Detektorsysteme die Unterschiede in der Zählrate durch den variablen Abstand zum momentanen Bestrahlungspunkt „ausgleichen“.

Kapitel 6

Zusammenfassung

Nachdem das Prinzip der RV mittels PGT Methode zunächst unter experimentellen Bedingungen umfangreich untersucht und ein Prototyp eines PGT Detektorsystems entwickelt wurde, liegt der Fokus für die klinische Translation derzeit in einem Test der entwickelten Hardware und in der Evaluierung bisheriger Methoden und Analyseprozeduren hinsichtlich klinischer Bedingungen. Außerdem muss im Hinblick auf eine quantitative RV die Sensitivität der PGT Methode auf Reichweiteänderungen des Protonenstrahls bestimmt werden.

Dafür wurden PGT Daten in einem klinischen Bestrahlungsregime gemessen und durch die Anwendung entsprechender Kalibrier- und Korrekturalgorithmen für die PGT Datenanalyse aufbereitet.

Anschließend konnten die Abhängigkeiten der untersuchten PGT Parameter ($\Delta \mu_{\text{PGT}}$, $\Delta \sigma_{\text{PGT}}$) auf durch Luftkavitäten induzierte Reichweiteverschiebungen des Protonenstrahls im

PMMA Target quantitativ bestimmt und die zugehörigen Unsicherheiten ermittelt werden.

Darüber hinaus konnten durch PGT Differenzmessungen im PBS Verfahren Änderungen der Eindringtiefe des Protonenstrahls durch eingesetzte Luftkavitäten mittels lokaler Reichweiteanalyse identifiziert werden.

Eine besondere Herausforderung bei einer potentiellen Anwendung der PGT Methode sind die beobachteten Phasenverschiebungen und -oszillationen zwischen den Protonenpaketen und dem Referenzsignal. Der Einfluss auf den Wert des PGT Mean Parameters übersteigt dabei die zu erwartende Änderung bei einer Abweichung der Reichweite von einigen Millimetern um mehrere Größenordnungen.

Im Gegensatz dazu wird der PGT Width Parameter dadurch zwar weniger stark beeinflusst, weist jedoch gleichzeitig eine geringere Sensitivität hinsichtlich der Protonenstrahlreichweite auf und muss mit dementsprechend hoher Präzision bestimmt werden.

Die jeweiligen Effekte tragen zusätzlich einen erheblichen Teil zu den auftretenden Unsicherheiten bei und limitieren dadurch die PGT Methode hinsichtlich der für die klinische Anwendung geforderten Genauigkeit von 1 - 2 mm.

Zur Korrektur der Änderungen der Phasenbeziehung zwischen den Protonenpaketen und der RF des Beschleunigers sollte die Phasenverschiebung bzw. -oszillation z.B. durch einen zusätzlichen Protonenbunchmonitor (PBM) erfasst werden (Petzoldt et al., 2016). Die dafür verwendete derzeitige offline Korrektur durch eine Verschiebung der ansteigenden Flanken des PGT Peaks ist für die klinische Anwendung ungeeignet. Im Hinblick auf eine lokale Reichweiteanalyse bedingt dieser durch die geringe Anzahl an Ereignissen in den zu-

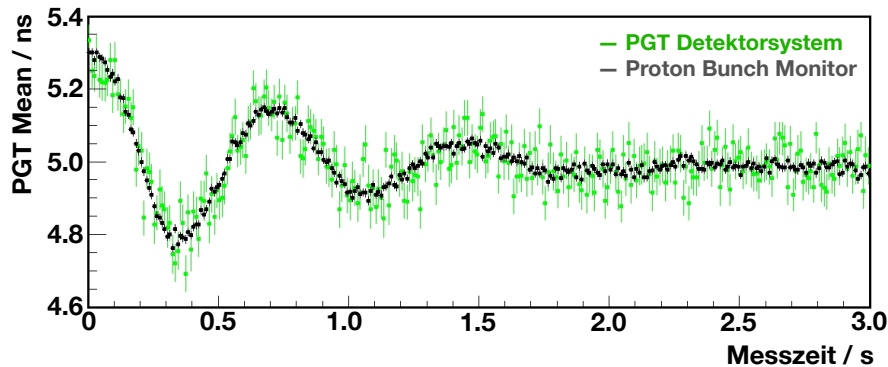


Abbildung 6.1: Die zeitaufgelöste Messung der Protonenpakete des Behandlungsstrahls mit Hilfe einer Szintillationsfaser ist eindeutig zum PGT Mean Parameter der zugehörigen PGT Spektren korreliert und bietet somit eine potentielle Möglichkeit zur Korrektur der PGT Peak Position in zukünftigen Experimenten.

gehörigen Single/Multi-Spot PGT Spektren zum einen eine hohe Unsicherheit. Zum anderen ist die Definition der dafür notwendigen ROI, also der Bereich auf der ansteigenden Flanke des PGT Peaks in dem die Übereinstimmung der Position im Relativzeitfenster für alle Messungen vorausgesetzt wird, nicht eindeutig festgelegt. Eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ist somit nur sehr bedingt möglich.

Dennoch verdeutlichen die auf diese Weise ermittelten Flankenverschiebungen sowie die auf Spotniveau beobachteten Schwankungen der PGT Parameter zu Beginn der Bestrahlung die Anforderungen an einen potentiellen PBM.

Die durch die Phasenverschiebungen erzeugten „Langzeitabweichungen“ müssen dabei auf einer Zeitskala von Minuten detektiert werden, wobei die Phasenoszillationen in einer Zeitspanne von 1-2 Sekunden auftreten. Wie aus der ermittelten Abhängigkeit der PGT Parameter, insbesondere die des PGT Mean Werts, hervorgeht sollte dabei eine Genauigkeit im Bereich von 2-3 ps erreicht werden.

Ein potentieller PBM auf Grundlage einer Szintillationsfaser zeigte bereits in ersten Proof-of-Principle Experimenten, dass durch eine zeitaufgelöste Messung der applizierten Protonen eine eindeutige Korrelation zur Phasenoszillation in den PGT Spektren bestimmt werden kann. Abbildung 6.1 zeigt dafür jeweils den ermittelten PGT Mean Wert aus gemessenen PGT Spektren (grün) im Vergleich zur Relativzeit der entsprechend gleichzeitig detektierten Protonen im PBM.

Eine Alternative zu diesem Verfahren könnte eine integrierte Pickup-Elektrode bieten, welche die Phase der Protonenpakete entlang der Strahlführung direkt misst (Timmer et al., 2006).

Darüber hinaus hängt die zu erreichende Präzision erheblich von der Anzahl der gemessenen PG Ereignisse in den entsprechenden PGT Spektren ab. Hierbei hat sich gezeigt, dass der Einsatz mehrerer PGT Detektorsysteme, eine Akkumulation von PGT Daten ermöglicht und somit statistische Unsicherheiten bei der Bestimmung der PGT Parameter gesenkt werden können.

In zukünftigen Experimenten kann zusätzlich die Zählrate der PGT Detektorsysteme für die geringere Energie deutlich erhöht werden. Diese lag lediglich bei rund $350 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$ (Abbildung 6.2). Durch z.B. eine Verdopplung der Zählrate könnte auf diese Weise die statistische Unsicherheiten der PGT Parameter weiter verringert werden.

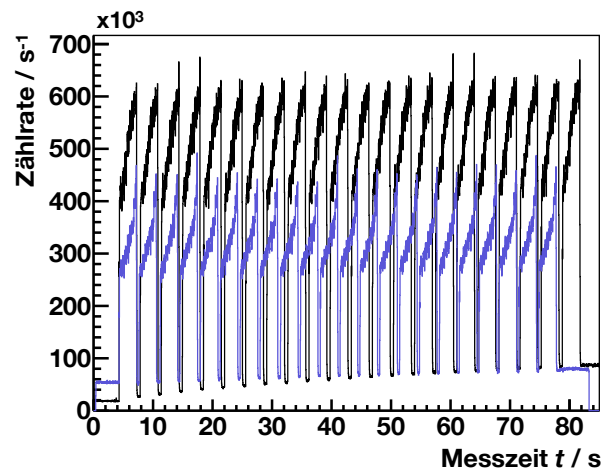


Abbildung 6.2: Die Zählrate der klinisch relevanten Protonenenergie $E_p = 162,0 \text{ MeV}$ (blau) ist mit etwa $350 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$ deutlich geringer als die der Energie $E_p = 226,7 \text{ MeV}$ (schwarz) mit etwa $500 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$ und kann in zukünftigen Experimenten erhöht werden.

Wie aus Abbildung 4.14 abgeleitet werden kann, ist das Signal-Rausch-Verhältnis für die Energie von $E_p = 162,0 \text{ MeV}$ größer. Dies lässt vermuten, dass für noch geringere klinische Energien ebenfalls eine höhere Anzahl an PG detektiert werden kann. Besonders „geeignet“ scheint demnach die Bestrahlung von Tumoren in geringer Tiefe, bei welchen gleichzeitig eine hohe Dosis appliziert wird. Darüber hinaus sollte der Abstand des PGT Detektorsystems zum Patienten z.B. anhand von Simulationen so optimiert werden, dass die mögliche Detektorlast ausgeschöpft ist.

Kapitel 7

Ausblick

Die entwickelten Korrektur- und Kalibrierverfahren sowie die durch die PGT Datenanalyse gewonnenen Ergebnisse bieten eine Grundlage für zukünftige Experimente unter realistischen, klinischen Bedingungen. Dabei sollten zunächst PGT Daten bei der Bestrahlung von Phantomen mit klinischen Bestrahlungsplänen unter Verwendung mehrerer PGT Detektorsysteme aufgenommen werden. Somit kann unter anderem die lokale Reichweiteanalyse an komplexen Volumen und klinischen Protonenanzahlen pro Spot untersucht werden. Dafür wurde bereits ein spezieller Aufsatz („PGT Krone“) für Messungen mit 8 PGT Detektorsystemen gefertigt und für einen ersten Test im Behandlungsraum der UPTD montiert (Abbildung 7.1).

Ein besonderer Fokus sollte außerdem auf der Entwicklung eines geeigneten PBM liegen. Damit können die beobachteten Phaseninstabilitäten zwischen den Protonenpaketen und der Beschleuniger RF bestimmt und somit eine Korrektur der gemessenen PGT Daten ermöglicht werden.

Hinsichtlich einer klinischen Anwendung der PGT Methode ist vor allem die Entwicklung geeigneter Simulationsverfahren für die Vorhersage der PG Emission eine zentrale Aufgabe.

Einerseits können dann die in weiteren Experimenten ermittelten Ergebnisse an Stelle von Differenzmessungen mittels Simulationsdaten evaluiert werden. Außerdem ermöglicht dies, neben der Methode der Vorwärtsrechnung, auch die Untersuchung der parametrischen Rekonstruktion sowie der Rückwärtsrechnung als quantitative Reichweiteverifikation.

Andererseits bilden Simulationen unter Berücksichtigung des Bestrahlungsplans die Grundlage, um die direkte Korrelation zwischen dem Tiefenprofil

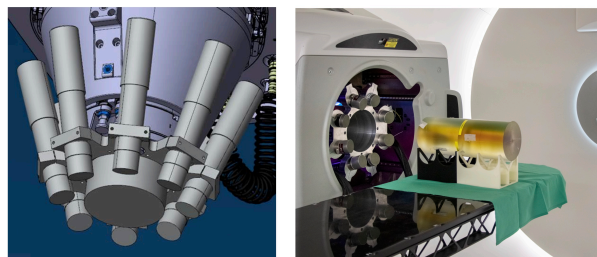


Abbildung 7.1: Links: Die entwickelte „PGT Krone“ ermöglicht eine gleichzeitige Messung mit 8 PGT Detektorsystemen, welche direkt an der Bestrahlungsanlage montiert werden können. Rechts: Die PGT Krone wurde bereits in einem ersten Proof-of-Principle Experiment an der UPTD verwendet.

der PG Emission und dem Tiefendosisprofil bzw. der Reichweite der Protonen im Gewebe zu ermitteln.

Zur Erhöhung der Präzision der PGT Methode ist darüber hinaus außerdem eine Kombination verschiedener PG Konzepte denkbar. Dabei könnte z.B. der Ansatz der PGPI Methode durch Auswertung der detektierten PG Ereignisse in den entsprechenden PGT Spektren hinzugezogen werden. Ein Detektorsystem, welches neben präzisen Zeitmessungen, ebenfalls die für die PGS Methode notwendigen spektroskopischen Eigenschaften aufweist bzw. orts aufgelöste Messungen für die PGI Methode ermöglicht (Pausch et al., 2018), könnte zusätzlich einen erheblichen Fortschritt in der PG basierten Reichweiteverifikation klinischer Protonenstrahlen bieten.

Anhang A

Anhang

A.0.1 Kernreaktionen zur Entstehung PG-Strahlung

Tabelle A.1: Auswahl an Kernreaktionen zwischen Protonen und ^{12}C bzw. ^{16}O , in welchen PG Strahlung produziert wird (Kozlovsky et al., 2002).

Energie / MeV	Übergang	Kernreaktion	Halbwertszeit / s
0.718	$^{10}\text{B}^{*0.718} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{12}\text{C}(p, x)^{10}\text{B}^{*}$	1.0×10^{-9}
		$^{12}\text{C}(p, x)^{10}\text{C}(\epsilon)^{10}\text{B}^{*}$	27.8
1.022	$^{10}\text{B}^{*1.740} \rightarrow ^{10}\text{B}^{*0.718}$	$^{16}\text{O}(p, x)^{10}\text{B}^{*}$	1.0×10^{-9}
		$^{12}\text{C}(p, x)^{10}\text{B}^{*}$	7.5×10^{-15}
		$^{16}\text{O}(p, x)^{10}\text{B}^{*}$	7.5×10^{-15}
1.436	$^{10}\text{B}^{*2.154} \rightarrow ^{10}\text{B}^{*0.718}$	$^{12}\text{C}(p, x)^{10}\text{B}^{*}$	1.5×10^{-12}
1.635	$^{14}\text{N}^{*3.948} \rightarrow ^{14}\text{N}^{*2.313}$	$^{16}\text{O}(p, x)^{14}\text{N}^{*}$	6.9×10^{-15}
1.885	$^{15}\text{N}^{*7.155} \rightarrow ^{15}\text{N}^{*5.270}$	$^{16}\text{O}(p, 2p)^{15}\text{N}^{*}$	1.2×10^{-15}
2.000	$^{11}\text{C}^{*2.000} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{12}\text{C}(p, x)^{11}\text{C}^{*}$	1.0×10^{-14}
2.035	$^{15}\text{O}^{*7.276} \rightarrow ^{15}\text{O}^{*5.241}$	$^{16}\text{O}(p, x)^{15}\text{O}^{*}$	4.9×10^{-13}
2.124	$^{11}\text{B}^{*2.125} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{12}\text{C}(p, 2p)^{11}\text{B}^{*}$	5.5×10^{-15}
2.154	$^{10}\text{B}^{*2.154} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{12}\text{C}(p, x)^{10}\text{B}^{*}$	1.5×10^{-12}
2.313	$^{14}\text{N}^{*2.313} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{16}\text{O}(p, x)^{14}\text{N}^{*}$	9.8×10^{-14}
2.742	$^{16}\text{O}^{*8.872} \rightarrow ^{16}\text{O}^{*6.130}$	$^{16}\text{O}(p, p')^{16}\text{O}^{*}$	1.8×10^{-13}
2.794	$^{14}\text{N}^{*5.106} \rightarrow ^{14}\text{N}^{*2.313}$	$^{16}\text{O}(p, x)^{14}\text{N}^{*}$	4.4×10^{-12}
2.804	$^{11}\text{C}^{*4.804} \rightarrow ^{11}\text{C}^{*2.000}$	$^{12}\text{C}(p, d)^{11}\text{C}^{*}$	$< 7.6 \times 10^{-15}$
2.868	$^{10}\text{B}^{*3.587} \rightarrow ^{10}\text{B}^{*0.718}$	$^{12}\text{C}(p, x)^{10}\text{B}^{*}$	1.0×10^{-13}
3.684	$^{13}\text{C}^{*3.685} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{16}\text{O}(p, x)^{13}\text{C}^{*}$	1.6×10^{-15}
3.853	$^{13}\text{C}^{*3.854} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{16}\text{O}(p, x)^{13}\text{C}^{*}$	1.2×10^{-11}
4.438	$^{12}\text{C}^{*4.439} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{12}\text{C}(p, p')^{12}\text{C}^{*}$	6.1×10^{-14}
		$^{16}\text{O}(p, x)^{12}\text{C}^{*}$	6.1×10^{-14}
4.444	$^{11}\text{B}^{*4.445} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{12}\text{C}(p, 2p)^{11}\text{B}^{*}$	5.6×10^{-19}
4.804	$^{11}\text{C}^{*4.804} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{12}\text{C}(p, d)^{11}\text{C}^{*}$	$< 7.6 \times 10^{-15}$
5.105	$^{14}\text{N}^{*5.106} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{16}\text{O}(p, x)^{14}\text{N}^{*}$	6.3×10^{-12}
5.180	$^{15}\text{O}^{*5.181} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{16}\text{O}(p, x)^{15}\text{O}^{*}$	$< 4.9 \times 10^{-14}$
5.240	$^{15}\text{O}^{*5.241} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{16}\text{O}(p, x)^{15}\text{O}^{*}$	3.3×10^{-12}
5.269	$^{15}\text{N}^{*5.270} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{16}\text{O}(p, 2p)^{15}\text{N}^{*}$	2.6×10^{-12}
5.298	$^{15}\text{N}^{*5.299} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{16}\text{O}(p, 2p)^{15}\text{N}^{*}$	1.2×10^{-14}
6.129	$^{16}\text{O}^{*6.130} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{16}\text{O}(p, p')^{16}\text{O}^{*}$	2.7×10^{-11}
6.175	$^{15}\text{O}^{*6.176} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{16}\text{O}(p, x)^{15}\text{O}^{*}$	$< 2.3 \times 10^{-14}$
6.322	$^{15}\text{N}^{*6.324} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{16}\text{O}(p, 2p)^{15}\text{N}^{*}$	1.0×10^{-15}
6.337	$^{11}\text{C}^{*6.339} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{12}\text{C}(p, x)^{11}\text{C}^{*}$	$< 1.1 \times 10^{-13}$
6.476	$^{11}\text{C}^{*6.478} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{12}\text{C}(p, x)^{11}\text{C}^{*}$	$< 8.7 \times 10^{-15}$
6.741	$^{11}\text{B}^{*6.743} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{12}\text{C}(p, 2p)^{11}\text{B}^{*}$	4.3×10^{-20}
6.790	$^{11}\text{B}^{*6.792} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{12}\text{C}(p, 2p)^{11}\text{B}^{*}$	5.6×10^{-19}
6.916	$^{16}\text{O}^{*6.917} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{16}\text{O}(p, p')^{16}\text{O}^{*}$	6.8×10^{-15}
7.115	$^{16}\text{O}^{*7.117} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{16}\text{O}(p, p')^{16}\text{O}^{*}$	1.2×10^{-14}
7.299	$^{15}\text{N}^{*7.301} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{16}\text{O}(p, 2p)^{15}\text{N}^{*}$	1.4×10^{-16}
15.10	$^{12}\text{C}^{*15.11} \rightarrow \text{g.s.}$	$^{12}\text{C}(p, p')^{12}\text{C}^{*}$	1.5×10^{-17}

Literaturverzeichnis

- Albertini F, Bolsi A, Lomax AJ, Rutz HP, Timmerman B, and Goitein G. 2008. Sensitivity of intensity modulated proton therapy plans to changes in patient weight. *Radiotherapy and Oncology*, 86(2):187–194. doi: 10.1016/j.radonc.2007.11.032. URL <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.11.032>.
- Amaldi U and Kraft G. 2005. Radiotherapy with beams of carbon ions. *Rep Prog Phys*, 68:1861–1882. doi: 10.1088/0034-4885/68/8/R04.
- Andreo P. 2009. On the clinical spatial resolution achievable with protons and heavier charged particle radiotherapy beams. *Physics in Medicine and Biology*, 54(11):N205–N215. doi: 10.1088/0031-9155/54/11/n01. URL <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/54/11/N01>.
- Assmann W, Kellnberger S, Reinhardt S, Lehrack S, Edlich A, Thirolf PG, Moser M, Dollinger G, Omar M, Ntziachristos V, and Parodi K. 2015. Ion-acoustic characterization of the proton Bragg peak with submillimeter accuracy. *Medical Physics*, 42(2):567–574. doi: doi:10.1118/1.4905047. URL <https://doi.org/10.1118/1.4905047>.
- Bauer J, Unholtz D, Kurz C, and Parodi K. 2013. An experimental approach to improve the Monte Carlo modelling of offline PET/CT-imaging of positron emitters induced by scanned proton beams. *Physics in Medicine and Biology*, 58(15):5193–5213. doi: 10.1088/0031-9155/58/15/5193. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/58/15/5193>.
- Berger M. 2015. ESTAR, PSTAR, and ASTAR: Computer Programs for Calculating Stopping-Power and Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions (version 1.2.3). National Institute of Standards and Technology. URL <http://physics.nist.gov/Star>.
- Bethe H. 1930. Zur Theorie des Durchgangs schneller Korpuskularstrahlen durch Materie. *Annalen der Physik*, 397(3):325–400. doi: 10.1002/andp.19303970303. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/andp.19303970303>.
- Bodensteiner D. 2018. RayStation: External beam treatment planning system. *Medical Dosimetry*, 43(2):168–176. doi: 10.1016/j.meddos.2018.02.013. URL <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2018.02.013>.
- Bortfeld T and Schlegel W. 1996. An analytical approximation of depth - dose distributions for therapeutic proton beams. *Physics in Medicine and Biology*, 41(8):1331. URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/41/i=8/a=006>.
- Brun R and Rademakers F. 1997. ROOT - An Object Oriented Data Analysis Framework. *Nucl Inst and Meth in Phys Res, A* 389:81–86.
- Cormack AM and Koehler AM. 1976. Quantitative proton tomography preliminary experiments. *Physics in Medicine and Biology*, 21(4):560–569.

- doi: 10.1088/0031-9155/21/4/007. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/21/4/007>.
- D Prieels ea. 2014. Impact of beam characteristics an Prompt Gamma Camera Design. Technical report, Ion Beam Applications.
- DEGRO. 2015. Stellungnahme zur Strahlentherapie mit Protonen in Deutschland. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie eV.
- Dendooven P, Buitenhuis T, Diblen F, Heeres P, Biegun A, Fiedler F, Goethem M, Graaf E, and Brandenburg S. 2015. Short-lived positron emitters in beam-on PET imaging during proton therapy. *Physics in medicine and biology*, 60:8923–8947. doi: 10.1088/0031-9155/60/23/8923.
- Draeger E, Mackin D, Peterson S, Chen H, Avery S, Beddar S, and Polf JC. 2018. 3D prompt gamma imaging for proton beam range verification. *Physics in Medicine and Biology*, 63(3):035019. URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/63/i=3/a=035019>.
- Durante M and Paganetti H. 2016. Nuclear physics in particle therapy: a review. *Reports on Progress in Physics*, 79(9):096702. doi: 10.1088/0034-4885/79/9/096702.
- Efron B. 1979. Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife. *Ann Statist*, 7(1):1–26. doi: 10.1214/aos/1176344552. URL <https://doi.org/10.1214/aos/1176344552>.
- Enghardt W, Crespo P, Fiedler F, Hinz R, Parodi K, Pawelke J, and Pönisch F. 2004a. Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET. *Nucl Instr Meth A* 525(2004), 284 - 288, 525. doi: 10.1016/j.nima.2004.03.128.
- Enghardt W, Crespo P, Fiedler F, Hinz R, Parodi K, Pawelke J, and Pönisch F. 2004b. Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 525(1):284 – 288. ISSN 0168-9002. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nima.2004.03.128>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900204004218>. Proceedings of the International Conference on Imaging Techniques in Subatomic Physics, Astrophysics, Medicine, Biology and Industry.
- Enghardt W, Parodi K, Crespo P, Fiedler F, Pawelke J, and Pönisch F. 2004c. Dose quantification from in-beam positron emission tomography. *Radiotherapy and Oncology*, 73:S96–S98. doi: 10.1016/S0167-8140(04)80024-0. URL [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(04\)80024-0](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(04)80024-0).
- España S and Paganetti H. 2010. The impact of uncertainties in the CT conversion algorithm when predicting proton beam ranges in patients from dose and PET-activity distributions. *Physics in Medicine and Biology*, 55(24):7557–7571. doi: 10.1088/0031-9155/55/24/011. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/55/24/011>.
- Everett DB, Fleming JS, Todd RW, and Nightingale JM. 1977. Gamma-radiation imaging system based on the Compton effect. *Electrical Engineers, Proceedings of the Institution of*, 124(11):995–. doi: 10.1049/piee.1977.0203.
- Fiedler F, Priegnitz M, Jülich R, Pawelke J, Crespo P, Parodi K, Pönisch F, and Enghardt W. 2008. In-beam PET measurements of biological half-lives of ^{12}C irradiation induced β^+ -activity. *Acta Oncologica*, 47(6):1077–1086. doi: 10.1080/02841860701769743. URL <https://doi.org/10.1080/02841860701769743>.

- Fiedler F, Shakirin G, Skowron J, Braess H, Crespo P, Kunath D, Pawelke J, Pönisch F, and Enghardt W. 2010. On the effectiveness of ion range determination from in-beam PET data. *Physics in Medicine and Biology*, 55(7):1989–1998. doi: 10.1088/0031-9155/55/7/013. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/55/7/013>.
- Gensheimer MF, Yock TI, Liebsch NJ, Sharp GC, Paganetti H, Madan N, Grant PE, and Bortfeld T. 2010. In Vivo Proton Beam Range Verification Using Spine MRI Changes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics*, 78(1):268–275. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.11.060. URL <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.11.060>.
- Golnik C, Bemmerer D, Enghardt W, Fiedler F, Hueso-González F, Pausch G, Römer K, Rohling H, Schöne S, Wagner L, and Kormoll T. 2016. Tests of a Compton imaging prototype in a monoenergetic 4.44 MeV photon field—a benchmark setup for prompt gamma-ray imaging devices. *Journal of Instrumentation*, 11(06):P06009. URL <http://stacks.iop.org/1748-0221/11/i=06/a=P06009>.
- Golnik C, Hueso-González F, Müller A, Dendooven P, Enghardt W, Fiedler F, Kormoll T, Roemer K, Petzoldt J, Wagner A, and Pausch G. 2014. Range assessment in particle therapy based on prompt gamma-ray timing measurements. *Physics in Medicine and Biology*, 59(18). URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/59/i=18/a=5399>.
- Grün R, Friedrich T, Krämer M, Zink K, Durante M, Engenhardt-Cabillic R, and Scholz M. 2013. Physical and biological factors determining the effective proton range. *Medical Physics*, 40(11):111716. doi: 10.1118/1.4824321. URL <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.4824321>.
- Gwosch K, Hartmann B, Jakubek J, Granja C, Soukup P, Jäkel O, and Martišíková M. 2013. Non-invasive monitoring of therapeutic carbon ion beams in a homogeneous phantom by tracking of secondary ions. *Physics in Medicine and Biology*, 58(11):3755–3773. doi: 10.1088/0031-9155/58/11/3755. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/58/11/3755>.
- Hishikawa Y, Kagawa K, Murakami M, Sakai H, Akagi T, and Abe M. 2002. Usefulness of positron-emission tomographic images after proton therapy. *International Journal of Radiation Oncology *Biology *Physics*, 53(5):1388–1391. doi: 10.1016/S0360-3016(02)02887-0. URL [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)02887-0](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02887-0).
- Hsi WC, Indelicato DJ, Vargas C, Duvvuri S, Li Z, and Palta J. 2009. In vivo verification of proton beam path by using post-treatment PET/CT imaging. *Medical Physics*, 36(9Part1):4136–4146. doi: 10.1118/1.3193677. URL <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.3193677>.
- Hueso-González F. 2015. Nuclear methods for real-time range verification in proton therapy based on prompt gamma-ray imaging. PhD thesis, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden.
- Hueso-González F, Enghardt W, Fiedler F, Golnik C, Janssens G, Petzoldt J, Priels D, Priegnitz M, Römer KE, Smeets J, Stappen FV, Wagner A, and Pausch G. 2015. First test of the prompt gamma ray timing method with heterogeneous targets at a clinical proton therapy facility. *Physics in Medicine and Biology*, 60(16):6247. URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/60/i=16/a=6247>.

- Hueso-González F, Fiedler F, Golnik C, Kormoll T, Pausch G, Petzoldt J, Römer KE, and Enghardt W. 2016. Compton Camera and Prompt Gamma Ray Timing: Two Methods for In Vivo Range Assessment in Proton Therapy. *Frontiers in Oncology*, 6:80. doi: 10.3389/fonc.2016.00080. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4829070/>.
- Hueso-González F, Golnik C, Berthel M, Dreyer A, Enghardt W, Fiedler F, Heidel K, Kormoll T, Rohling H, Schöne S, Schwengner R, Wagner A, and Pausch G. 2014. Test of Compton camera components for prompt gamma imaging at the ELBE bremsstrahlung beam. *Journal of Instrumentation*, 9(05):P05002. URL <http://stacks.iop.org/1748-0221/9/i=05/a=P05002>.
- Hueso-González F, Pausch G, Petzoldt J, Roemer K, and Enghardt W. 2017. Prompt Gamma Rays Detected With a BGO Block Compton Camera Reveal Range Deviations of Therapeutic Proton Beams. *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, 1.
- Hueso-González F, Rabe M, Ruggieri TA, Bortfeld T, and Verburg JM. 2018. A full-scale clinical prototype for proton range verification using prompt gamma-ray spectroscopy. *Physics in Medicine & Biology*, 63(18):185019. doi: 10.1088/1361-6560/aad513. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/aad513>.
- IBA. 2014a. Clinical User's Guide- Proton Therapy System.
- IBA. 2014b. Maintenance Manual - Proton Therapy System.
- Iseki Y, Mizuno H, Futami Y, Tomitani T, Kanai T, Kanazawa M, Kitagawa A, Murakami T, Nishio T, Suda M, Urakabe E, Yunoki A, and Sakai H. 2003. Positron camera for range verification of heavy-ion radiotherapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 515:840–849. doi: 10.1016/j.nima.2003.07.005.
- Janssen F, Landry G, Lopes PC, Dedes G, Smeets J, Schaart DR, Parodi K, and Verhaegen F. 2014. Factors influencing the accuracy of beam range estimation in proton therapy using prompt gamma emission. *Physics in Medicine and Biology*, 59(15):4427. URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/59/i=15/a=4427>.
- Jermann M. 2015. Particle Therapy Statistics in 2014. *International Journal of Particle Therapy*, 2(1):50–54. doi: 10.14338/IJPT-15-00013. URL <https://doi.org/10.14338/IJPT-15-00013>.
- Jones D. 1994. ICRU Report 50—Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. *Medical Physics*, 21(6):833–834. doi: 10.1118/1.597396. URL <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.597396>.
- Knoll G. 2010. *Radiation Detection and Measurement*. 4th edition, Wiley.
- Knopf A, Parodi K, Bortfeld T, Shih HA, and Paganetti H. 2009. Systematic analysis of biological and physical limitations of proton beam range verification with offline PET/CT scans. *Physics in Medicine and Biology*, 54(14):4477. URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/54/i=14/a=008>.
- Knopf AC and Lomax A. 2013. In vivo proton range verification: a review. *Physics in Medicine and Biology*, 58(15):R131. URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/58/i=15/a=R131>.

- Knopf AC, Parodi K, Paganetti H, Bortfeld T, Daartz J, Engelsman M, Liebsch N, and Shih H. 2011. Accuracy of Proton Beam Range Verification Using Post-Treatment Positron Emission Tomography/Computed Tomography as Function of Treatment Site. *International Journal of Radiation Oncology *Biology *Physics*, 79(1):297–304. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.017. URL <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.02.017>.
- Kong Y, Pausch G, Romer KE, Kreuels A, Herbach CM, Neuer MJ, Lentering R, and Stein J. 2010. Linearization of Gamma Energy Spectra in Scintillator-Based Commercial Instruments. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 57:1430–1434.
- Kozlovsky B, Murphy RJ, and Ramaty R. 2002. Nuclear Deexcitation Gamma-Ray Lines from Accelerated Particle Interactions. *The Astrophysical Journal Supplement Series*, 141(2):523–541. doi: 10.1086/340545. URL <http://dx.doi.org/10.1086/340545>.
- Kraan AC, Battistoni G, Belcari N, Camarlinghi N, Cirrone GAP, Cuttone G, Ferretti S, Ferrari A, Pirrone G, Romano F, Sala P, Sportelli G, Straub K, Tramontana A, Del Guerra A, and Rosso V. 2014. Proton range monitoring with in-beam PET: Monte Carlo activity predictions and comparison with cyclotron data. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics*, 30(5):559–569. doi: 10.1016/j.ejmp.2014.04.003. URL <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2014.04.003>.
- Krämer M and Kraft G. 1994. Calculations of heavy-ion track structure. *Radiation and Environmental Biophysics*, 33(2):91–109. doi: 10.1007/BF01219334. URL <https://doi.org/10.1007/BF01219334>.
- Krieger H. 2001. *Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz*, volume 3. Auflage. B.G. Teubner Verlag.
- Krimmer J, Angellier G, Balleyguier L, Dauvergne D, Freud N, Hérault J, Létang JM, Mathez H, Pinto M, Testa E, and Zoccarato Y. 2017. A cost-effective monitoring technique in particle therapy via uncollimated prompt gamma peak integration. *Applied Physics Letters*, 110(15):154102. doi: 10.1063/1.4980103. URL <https://doi.org/10.1063/1.4980103>.
- Krimmer J, Ley JL, Abellan C, Cachemiche JP, Caponetto L, Chen X, Dahoumane M, Dauvergne D, Freud N, Joly B, Lambert D, Lestand L, Létang J, Magne M, Mathez H, Maxim V, Montarou G, Morel C, Pinto M, Ray C, Reithinger V, Testa E, and Zoccarato Y. 2015. Development of a Compton camera for medical applications based on silicon strip and scintillation detectors. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 787:98 – 101. ISSN 0168-9002. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nima.2014.11.042>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900214013308>. New Developments in Photodetection NDIP14.
- Lawrence EO. 1932. Method and apparatus for the acceleration of ions. United States Patent Office.
- Lehrack S, Assmann W, Bertrand D, Henrotin S, Hérault J, Heymans V, Stappen FV, Thirolf PG, Vidal M, de Walle JV, and Parodi K. 2017. Submillimeter ionoacoustic range determination for protons in water at a clinical synchrocyclotron. *Physics in Medicine & Biology*, 62(17):L20–L30. doi: 10.1088/1361-6560/aa81f8. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/aa81f8>.

- Llosá G, Trovato M, Barrio J, Etxebeste A, Muñoz E, Lacasta C, Oliver JF, Rafecas M, Solaz C, and Solevi P. 2016. First Images of a Three-Layer Compton Telescope Prototype for Treatment Monitoring in Hadron Therapy. *Frontiers in Oncology*, 6:14. ISSN 2234-943X. doi: 10.3389/fonc.2016.00014. URL <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2016.00014>.
- Loeffler JS and Durante M. 2013. Charged particle therapy: Optimization, challenges and future directions. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 10.
- Lopes PC, Bauer J, Salomon A, Rinaldi I, Tabacchini V, Tessonnier T, Crespo P, Parodi K, and Schaart DR. 2016. First in situ TOF-PET study using digital photon counters for proton range verification. *Physics in Medicine and Biology*, 61(16):6203. URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/61/i=16/a=6203>.
- Makocki S. 2017. Prinzipien der Partikeltherapieplanung.
- Malmer CJ. 2001. ICRU Report 63. Nuclear Data for Neutron and Proton Radiotherapy and for Radiation Protection. *Medical Physics*, 28(5):861–861. doi: doi:10.1118/1.1369116. URL <https://doi.org/10.1118/1.1369116>.
- McCleskey M, Kaye W, Mackin D, Beddar S, He Z, and Polf J. 2015. Evaluation of a multistage CdZnTe Compton camera for prompt gamma imaging for proton therapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 785:163 – 169. ISSN 0168-9002. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nima.2015.02.030>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900215002193>.
- Min CH, Kim CH, Youn MY, and Kim JW. 2006. Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy. *Applied Physics Letters*, 89(18):183517. doi: 10.1063/1.2378561. URL <https://doi.org/10.1063/1.2378561>.
- Miyatake A, Nishio T, Ogino T, Saijo N, Esumi H, and Uesaka M. 2010. Measurement and verification of positron emitter nuclei generated at each treatment site by target nuclear fragment reactions in proton therapy. *Medical Physics*, 37(8):4445–4455. doi: 10.1118/1.3462559. URL <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.3462559>.
- Möhler C, Russ T, Wohlfahrt P, Elter A, Runz A, Richter C, and Greilich S. 2018. Experimental verification of stopping-power prediction from single- and dual-energy computed tomography in biological tissues. *Physics in Medicine & Biology*, 63(2):025001. doi: 10.1088/1361-6560/aaa1c9. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/aaa1c9>.
- Monahan J, Raboy S, and Trail C. 1961. Measurement of the energy of the gamma radiation from neutron capture by hydrogen. *Nuclear Physics*, 24(3):400 – 411. ISSN 0029-5582. doi: [https://doi.org/10.1016/0029-5582\(61\)90407-2](https://doi.org/10.1016/0029-5582(61)90407-2). URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0029558261904072>.
- Mumot M, Algranati C, Hartmann M, Schippers JM, Hug E, and Lomax AJ. 2010. Proton range verification using a range probe: definition of concept and initial analysis. *Physics in Medicine and Biology*, 55(16):4771–4782. doi: 10.1088/0031-9155/55/16/010. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/55/16/010>.

- Nenoff L, Priegnitz M, Janssens G, Petzoldt J, Wohlfahrt P, Trezza A, Smeets J, Pausch G, and Richter C. 2017. Sensitivity of a prompt-gamma slit-camera to detect range shifts for proton treatment verification. *Radiotherapy and Oncology*, 125(3):534 – 540. ISSN 0167-8140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.10.013>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814017326531>.
- Newhauser WD and Durante M. 2011. Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 11(6):438–448. doi: 10.1038/nrc3069. URL <https://doi.org/10.1038/nrc3069>.
- Nishio T, Ogino T, Nomura K, and Uchida H. 2006. Dose-volume delivery guided proton therapy using beam on-line PET system. *Medical Physics*, 33(11):4190–4197. doi: 10.1118/1.2361079. URL <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.2361079>.
- Oelfke U, Lam GK, and Atkins MS. 1996. Proton dose monitoring with PET: quantitative studies in Lucite. *Physics in Medicine and Biology*, 41(1):177–196. doi: 10.1088/0031-9155/41/1/013. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/41/1/013>.
- Owen H, MacKay R, Peach K, and Smith S. 2014. Hadron accelerators for radiotherapy. *Contemporary Physics*, 55(2):55–74. doi: 10.1080/00107514.2014.891313. URL <https://doi.org/10.1080/00107514.2014.891313>.
- Paganetti H. 2012a. *Proton Therapy Physics*. CRC Press.
- Paganetti H. 2012b. Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. *Physics in Medicine and Biology*, 57(11):R99–R117. doi: 10.1088/0031-9155/57/11/R99. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374500/>.
- Parodi K. 2004. On the feasibility of dose quantification with in-beam PET data in radiotherapy with ^{12}C and proton beams. PhD thesis, Technische Universität Dresden.
- Parodi K. 2016. On- and off-line monitoring of ion beam treatment. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A Accelerators Spectrometers Detectors and Associated Equipment*, 809:113–119.
- Parodi K and Enghardt W. 2000. Potential application of PET in quality assurance of proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 45(11):N151–N156. doi: 10.1088/0031-9155/45/11/403. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/45/11/403>.
- Parodi K, Paganetti H, Shih HA, Michaud S, Loeffler JS, DeLaney TF, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Fischman AJ, Knopf A, and Bortfeld T. 2007. Patient study of in vivo verification of beam delivery and range, using positron emission tomography and computed tomography imaging after proton therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 68(3):920–934. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.063. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17544003>.
- Pausch G, Berthold J, Enghardt W, Römer K, Straessner A, Wagner A, Werner T, and Kögler T. 2018. Detection systems for range monitoring in proton therapy: Needs and challenges. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. ISSN 0168-9002. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nima.2018.09.062>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900218312063>.

- Pausch G, Petzoldt J, Berthel M, Enghardt W, Fiedler F, Golnik C, Hueso-González F, Lentering R, Römer K, Ruhnau K, Stein J, Wolf A, and Kormoll T. 2016. Scintillator-Based High-Throughput Fast Timing Spectroscopy for Real-Time Range Verification in Particle Therapy. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 63(2):664–672. doi: 10.1109/TNS.2016.2527822.
- Pawelke J, Enghardt W, Haberer T, Hasch BG, Hinz R, Kramer M, Lauckner E, and Sobiella M. 1997. In-beam PET imaging for the control of heavy-ion tumour therapy. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 44(4):1492–1498.
- Pelka R, Kalisz J, and Szplet R. 1997. Nonlinearity correction of the integrated time-to-digital converter with direct coding. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 46(2):449–453. ISSN 1557-9662. doi: 10.1109/19.571882.
- Perali I, Celani A, Bombelli L, Fiorini C, Camera F, Clementel E, Henrotin S, Janssens G, Prieels D, Roellinghoff F, Smeets J, Stichelbaut F, and Stappen FV. 2014. Prompt gamma imaging of proton pencil beams at clinical dose rate. *Physics in Medicine and Biology*, 59(19):5849. URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/59/i=19/a=5849>.
- Petzoldt J, Roemer KE, Enghardt W, Fiedler F, Golnik C, Hueso-González F, Helmbrecht S, Kormoll T, Rohling H, Smeets J, Werner T, and Pausch G. 2016. Characterization of the microbunch time structure of proton pencil beams at a clinical treatment facility. *Physics in Medicine and Biology*, 61(6):2432. URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/61/i=6/a=2432>.
- Pinto M, Dauvergne D, Freud N, Krimmer J, Letang JM, Ray C, Roellinghoff F, and Testa E. 2014. Design optimisation of a TOF-based collimated camera prototype for online hadrontherapy monitoring. *Physics in Medicine and Biology*, 59(24):7653. URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/59/i=24/a=7653>.
- Pönisch F, Parodi K, Hasch BG, and Enghardt W. 2004. The modelling of positron emitter production and PET imaging during carbon ion therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 49(23):5217–5232. doi: 10.1088/0031-9155/49/23/002. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/49/23/002/meta>.
- PTCOG. 2020. Particle therapy facilities in operation. Particle Therapy Co-Operative Group. URL <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>.
- Richter C, Pausch G, Barczyk S, Priegnitz M, Keitz I, Thiele J, Smeets J, Stappen FV, Bombelli L, Fiorini C, Hotoiu L, Perali I, Prieels D, Enghardt W, and Baumann M. 2016. First clinical application of a prompt gamma based in vivo proton range verification system. *Radiotherapy and Oncology*, 118(2):232 – 237. ISSN 0167-8140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.01.004>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814016000074>.
- Rinscheidt A. 2016. Characterisation of a fast timing and energy spectroscopy system for real-time range verification in particle therapy. Masterarbeit.
- Roemer K, Pausch G, Bemmerer D, Berthel M, Dreyer A, Golnik C, Hueso-González F, Kormoll T, Petzoldt J, Rohling H, Thirof P, Wagner A, Wagner L, Weinberger D, and Fiedler F. 2015. Characterization of scintillator crystals for usage as prompt gamma monitors in particle therapy. *Journal of Instrumentation*, 10(10):P10033. URL <http://stacks.iop.org/1748-0221/10/i=10/a=P10033>.

- S Seo K, Kim CH, and W Kim J. 2006. Comparison of titanium hydride (TiH₂) and paraffin as neutron moderator material in a prompt gamma scanning system. *Journal of the Korean Physical Society*, 48:855–858.
- Schardt D, Elsässer T, and Schulz-Ertner D. 2010. Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits. *Reviews of Modern Physics - REV MOD PHYS*, 82:383–425. doi: 10.1103/RevModPhys.82.383.
- Schneider U, Besserer J, Pemler P, Dellert M, Moosburger M, Pedroni E, and Kaser-Hotz B. 2004. First proton radiography of an animal patient. *Medical Physics*, 31(5):1046–1051. doi: 10.1118/1.1690713. URL <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.1690713>.
- Schulte R, Bashkirov V, Tianfang Li, Zhengrong Liang, Mueller K, Heimann J, Johnson LR, Keeney B, Sadrozinski HF, Seiden A, Williams DC, Lan Zhang, Zhang Li, Peggs S, Satogata T, and Woody C. 2004. Conceptual design of a proton computed tomography system for applications in proton radiation therapy. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 51(3):866–872. ISSN 1558-1578. doi: 10.1109/TNS.2004.829392.
- Shute G and Baxter A. 1966. Angular correlations for ¹²C. Overlapping resonances and the missing 52 level in ¹³N. *Nuclear Physics*, 83(2):460 – 480. ISSN 0029-5582. doi: [https://doi.org/10.1016/0029-5582\(66\)90584-0](https://doi.org/10.1016/0029-5582(66)90584-0). URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0029558266905840>.
- Smeets J. 2012. Prompt gamma imaging with a slit camera for real time range control in particle therapy. PhD thesis, Free University of Brussels.
- Smeets J, Roellinghoff F, Prieels D, Stichelbaut F, Benilov A, Busca P, Fiorini C, Peloso R, Basilavecchia M, Frizzi T, Dehaes JC, and Dubus A. 2012. Prompt gamma imaging with a slit camera for real-time range control in proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 57(11):3371. URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/57/i=11/a=3371>.
- SYF Chu LE and Firestone R. 1999. WWW Table of Radioactive Isotopes, version 2.0 edition. URL <http://nucleardata.nuclear.lu.se/nucleardata/toi/>.
- Takayanagi T, Uesaka T, Kitaoka M, Unlu MB, Umegaki K, Shirato H, Xing L, and Matsuura T. 2019. A novel range-verification method using ionoacoustic wave generated from spherical gold markers for particle-beam therapy: a simulation study. *Scientific Reports*, 9(1):4011. doi: 10.1038/s41598-019-38889-w. URL <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38889-w>.
- Target-Systemelektronik. 2019. Technical-Data-U100. URL <https://target-sg.com/u100.html>.
- Thirolf P, Lang C, Aldawood S, vd Kolff HG, Maier L, Schaart DR, and Parodi K. 2014. Development of a Compton Camera for Online Range Monitoring of Laser-Accelerated Proton Beams via Prompt-Gamma Detection. *EPJ Web of Conferences*, 66:11036. doi: 10.1051/epjconf/20146611036. URL <https://doi.org/10.1051/epjconf/20146611036>.
- Timmer J, Röcken H, Stephani T, Baumgarten C, and Geisler A. 2006. Automated cyclotron tuning using beam phase measurements. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 568(2):532 – 536. ISSN 0168-9002. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nima.2006.08.005>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900206013581>.

- Timmermann B. 2011. Positionspapier der GPOH, DEGRO und APRO zur Partikeltherapie bei Kindern. DEGRO.
- Urie M, Goitein M, Holley WR, and Chen GTY. 1986. Degradation of the Bragg peak due to inhomogeneities. *Physics in Medicine and Biology*, 31(1):1–15. doi: 10.1088/0031-9155/31/1/001. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/31/1/001>.
- Verburg JM, Riley K, Bortfeld T, and Seco J. 2013. Energy- and time-resolved detection of prompt gamma-rays for proton range verification. *Physics in Medicine and Biology*, 58(20):L37–L49. doi: 10.1088/0031-9155/58/20/L37. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/58/20/L37>.
- Verburg JM and Seco J. 2014. Proton range verification through prompt gamma-ray spectroscopy. *Physics in Medicine and Biology*, 59(23):7089–7106. doi: 10.1088/0031-9155/59/23/7089. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/59/23/7089>.
- Wagner A, Beyer R, Erhard M, Dönauf F, Grosse E, Hartmann A, Junghans AR, Käubler L, Kosev K, Mallion S, Nair C, Nankov N, Rusev G, Schilling KD, Schulze W, and Schwengner R. 2005. The new bremsstrahlung facility at the superconducting electron accelerator ELBE. *Journal of Physics G: Nuclear and Particle Physics*, 31(10):S1969. URL <http://stacks.iop.org/0954-3899/31/i=10/a=112>.
- Wilson RR. 1946. Radiological Use of Fast Protons. *Radiology*, 47(5):487–491. doi: 10.1148/47.5.487. URL <https://doi.org/10.1148/47.5.487>. PMID: 20274616.
- Xie Y, Bentefour EH, Janssens G, Smeets J, Stappen FV, Hotoiu L, Yin L, Dolney D, Avery S, O’Grady F, Prieels D, McDonough J, Solberg TD, Lustig RA, Lin A, and Teo BKK. 2017. Prompt Gamma Imaging for In Vivo Range Verification of Pencil Beam Scanning Proton Therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 99(1):210 – 218. ISSN 0360-3016. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.027>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301617308489>.
- Xu XG, Bednarz B, and Paganetti H. 2008. A review of dosimetry studies on external-beam radiation treatment with respect to second cancer induction. *Physics in Medicine and Biology*, 53(13).
- Yamaguchi M, Torikai K, Kawachi N, Shimada H, Satoh T, Nagao Y, Fujimaki S, Kokubun M, Watanabe S, Takahashi T, Arakawa K, Kamiya T, and Nakano T. 2012. Beam range estimation by measuring bremsstrahlung. *Physics in Medicine and Biology*, 57(10):2843–2856. doi: 10.1088/0031-9155/57/10/2843. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/57/10/2843>.
- Yuan Y, Andronesi OC, Bortfeld TR, Richter C, Wolf R, Guimaraes AR, Hong TS, and Seco J. 2013. Feasibility study of in vivo MRI based dosimetric verification of proton end-of-range for liver cancer patients. *Radiotherapy and Oncology*, 106(3):378–382. doi: 10.1016/j.radonc.2013.01.016. URL <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.01.016>.
- Zhu J and Penfold SN. 2016. Dosimetric comparison of stopping power calibration with dual-energy CT and single-energy CT in proton therapy treatment planning. *Medical Physics*, 43(6):2845–2854. doi: 10.1118/1.4948683. URL <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.4948683>.

Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Die Arbeit wurde unter der wissenschaftlicher Betreuung von Prof. Dr. Wolfgang Enghardt und Dr. Guntram Pausch am National Center for Radiation Research in Oncology, OncoRay, Dresden, angefertigt.

Name
Ort, Datum