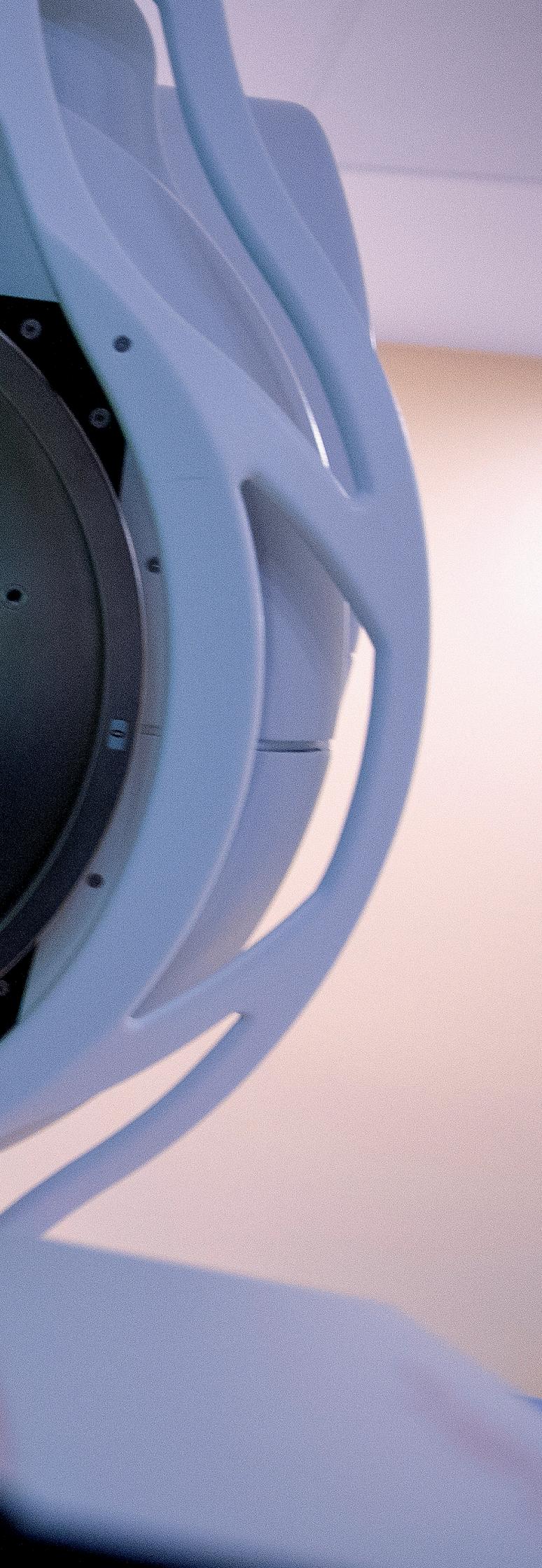


Technik auf höchstem Niveau: Krebstherapie ist ohne Linearbeschleuniger nicht mehr denkbar.

Cutting-edge technology: modern cancer treatment would be unthinkable without linear accelerators.



# Auf der Suche nach der richtigen Dosis

## Looking for the Right Dose

Björn Poppe, Kay C. Willborn, Hui Khee Looe, Ndimofor Chofofor

Die Strahlentherapie ist eine der drei Säulen zur Behandlung von Krebs, neben der Chirurgie und medikamentösen Therapien. Doch wie gelingt es, den Körper möglichst wenig zu belasten? Oldenburger Wissenschaftler forschen seit zehn Jahren an Messgeräten, die die Verteilung der Strahlendosen im Körper erfassen. Nun ist es ihnen gelungen, ein Verfahren zu entwickeln, das weltweit Standards in der Strahlenforschung setzt.

Together with surgery and drug therapies, radiation therapy is one of the three cornerstones in the treatment of cancer. But how to ensure that the strain on the patient's body is kept to a minimum? Scientists at Oldenburg have spent ten years researching devices that measure the distribution of radiation in the body. Now they have developed a procedure that is setting global standards in radiation research.



Tumor im Kreuzfeuer: Wissenschaftler begutachten die Dosisverteilung der Strahlen  
 Tumour under attack: scientists examine the radiation dose distribution.

Strahlentherapie bedeutet stets eine Gratwanderung: Sie muss die hochenergetischen ionisierenden Strahlen so dosieren, dass möglichst viel Tumorgewebe zerstört und das gesunde Gewebe geschont wird. Dazu bedarf es präziser Informationen über den Tumor und seinen Stoffwechsel. Man gewinnt sie unter anderem in aufwendigen mathematischen Berechnungen und durch verschiedenste bildgebende Verfahren. Meist sind es dabei Medizin-Physiker, die die jeweilige Strahlentherapie planen und in enger Partnerschaft mit den Medizinern zusammen arbeiten. Sie haben Methoden entwickelt, mit

### Das Ziel: Nebenwirkungen der Strahlentherapie deutlich reduzieren

denen sich die Verteilung der jeweiligen Strahlendosis vorausberechnen lässt – in einem dreidimensionalen, computertomographisch erstellten Modell des Körpers. Diese Methode gehört mittlerweile zum Standard in jeder Strahlentherapie. Zur Therapie eignen sich alle Strahlungen, die in der Lage sind, in den Körper einzudringen und dort einen Teil ihrer Energie durch Ionisation von Atomen zu deponieren. Als Ionisation bezeichnet man einen Prozess, bei dem ein Elektron aus einem Atom heraus gestoßen wird und das Atom als positiv geladenes Ion zurückbleibt. Die Atome erhalten auf diese Weise neue Eigenschaften, die zum Bruch von Molekülbindungen in der Zelle und zu schweren Schäden in der DNA führen können – wodurch die Zellen absterben können. Damit das gesunde Gewebe sich besser erholen kann, verteilt man die gesamte Strahlendosis in kleine Portionen, so genannte Fraktionen, mit denen die Patienten in zahlreichen Einzelsitzungen bestrahlt werden. Im Idealfall verkleinert sich der Tumor stetig, bis er ganz abstirbt. Das Problem bleibt die Reaktion des gesunden Gewebes und die damit verbundenen Nebenwirkungen. Sie setzen der maximal zu verabreichenden Strahlendosis die Grenzen.

Hier kommt der Linearbeschleuniger zum Einsatz, ohne den die moderne Krebstherapie nicht denkbar wäre. Er be-

schleunigt Elektronen, bis sie hohe Energien aufbauen, und bremst sie dann schlagartig ab. Ein Teil der Bewegungsenergie verwandelt sich in hochenergetische Röntgenstrahlung, die dann auf den Patienten gerichtet wird. Damit möglichst wenig gesundes Gewebe zu Schaden kommt, passt ein am Linearbeschleuniger angebrachter Lamellenkollimator den Strahl an den Tumor an. Dieser nimmt den Tumor durch die Rotation des Bestrahlungsarms aus unterschiedlichen Richtungen regelrecht ins „Kreuzfeuer“.

In den letzten Jahren hat sich die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) in der Praxis durchgesetzt. Sie nutzt Lamellenkollimatoren nicht nur zum Ausblocken von Risikoorganen, sondern auch zur Veränderung der Bestrahlungsintensitäten. Die Lamellen bewegen sich dabei entweder kontinuierlich über den zu bestrahlenden Bereich, oder die Strahlen wirken aus mehreren Richtungen in verschiedensten Feldkonfigurationen darauf ein. In den neuesten Geräten rotieren der Bestrahlungsarm und die Lamellen dynamisch, so dass sich nahezu jede rotationssymmetrische Dosisverteilung im Körper realisieren lässt.

Die neuen Methoden haben die massiven Nebenwirkungen der Strahlentherapie deutlich reduziert, die noch vor zwanzig Jahren häufig auftraten. Dennoch bewegen sie sich immer noch am Limit dessen, was einem gesunden Gewebe zuzumuten ist. Jede noch so kleine Ungenauigkeit bei der Dosierung kann bei den Patienten völlig unterschiedliche Nebenwirkungen hervorrufen. Doch es war nur schwer möglich, die Dosisverteilung zu messen und zu überprüfen – weshalb viele Kliniken die intensitätsmodulierte Bestrahlung lange Zeit nicht anwendeten.

Die gemeinsam von der Universität Oldenburg und dem Pius-Hospital getragene Oldenburger Arbeitsgruppe „Medizinische Strahlenphysik“ beschäftigt sich damit, hochgenaue Messgeräte zu entwickeln, die die Dosisverteilung durch intensitätsmodulierte Strahlentherapie im Körper erfassen. Sie setzen dabei auf die Messung der Strahlendosis in körperähnlichen

Radiation therapy is always a balancing act. The high-energy ionizing radiation must be dosed in such a way that as much tumour tissue as possible is destroyed while leaving healthy tissue intact. This requires precise information about the tumour and its metabolism, gathered through complex mathematical calculations and various imaging techniques. In most cases medical

### The goal: to reduce the side effects of radiation therapy.

physicists put together an individualised radiation therapy plan, working closely with physicians. They have developed methods for calculating the distribution of each radiation dose in advance – using computed tomography to create a three-dimensional model of the body. This method has become standard in radiation therapy.

Any kind of radiation that is capable of penetrating the body and depositing part of its energy there through the ionization of atoms is suitable for this kind of therapy. Ionization describes a process in which an electron is expelled from an atom, leaving the atom in the form of a positively charged ion. In this way the atoms acquire new properties that can lead to the breakdown of molecular bonds in the cell and cause serious damage to their DNA – which can kill the cells. In order to improve the recovery chances of healthy tissue, the total radiation dose is divided into small portions, so-called fractions, which are administered to the patient in a series of therapy sessions. Ideally the tumour shrinks continuously, until it finally dies completely. The problem that remains is how the healthy tissue reacts and what side effects this entails. They set the limits for the maximum dose of radiation to be administered. This is where the linear accelerator comes in, a device without which modern cancer therapy would be unthinkable. It accelerates the electrons until they build up large amounts of energy, then abruptly decelerates them. Part of the kinetic energy created in the process is converted into high-energy x-rays, which are then aimed at the patient's body. To keep damage of healthy tissue to a minimum, a lamella collimator attached to the linear accelerator adjusts the beam to the contours of the tumour. The rotation of the beamline ensures that the lamella collimator attacks the tumour "from all sides", so to speak.

In recent years Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) has become the radiation therapy of choice. It uses lamella collimators not only to block off organs at risk, but also to modulate

the intensity of the radiation. During therapy the lamellae either move continuously above the area under treatment or the beams target the area from several different directions, in varying field configurations. In the newest machines, the beamline and the lamellae rotate dynamically so that almost any rotationally symmetric dose distribution is possible in the body.

The new methods have considerably reduced the massive side effects of radiation therapy which were common only twenty years ago. Yet they still teeter on the limits of what healthy tissue can cope with. Even the slightest imprecision in the dose can provoke a wide range of side effects in the patient. However in the past it was almost impossible to measure and check the dose distribution – which is why for a long time many clinics didn't use intensity-modulated radiation therapy. The "Medical Radiation Physics" research group, which is jointly run by the University of Oldenburg and the Pius Hospital, is working on developing high-precision devices for measuring dose distribution in intensity-modulated radiation therapy. To do this they measure radiation doses in body-like materials such as water or synthetics that have been fitted with detectors.

Before the development of intensity-modulated radiation therapy, the human body was treated mainly with simple flat and homogenous intensity profiles. Measurements were generally confined to the use of dot-shaped detectors. The standard measuring device for this is the ionization chamber – an air-filled chamber in which the voltage from two electrodes creates an electric field. The electrons produced by the radiation are attracted to the electrodes and create a signal there that indicates the radiation dose.

Advances in radiation methods have made it necessary to develop techniques for measuring more complex dose distributions. Initially no one knew whether the methods developed for relatively simple field forms could also be applied to the more complex and dynamic techniques of IMRT. Comparing the calculated dose distribution with the dose actually deposited in the body requires extremely precise, multidimensional measurements.

X-ray films were commonly deployed here. But the research of the Oldenburg scientists has shown that these no longer satisfy the higher requirements because they are not accurate enough in their depiction of the radiation deposition in the body. Furthermore, when x-ray technology was digitalised,

---

## Die Autoren The Authors

Prof. Dr. Björn Poppe hat seit 2004 eine Stiftungsprofessur des Pius-Hospitals Oldenburg für Strahlenphysik inne und leitet die Arbeitsgruppe „Medizinische Strahlenphysik“ an der Universität.

Prof. Dr. Björn Poppe has held an endowed professorship in radiation physics from the Pius-Hospital Oldenburg since 2004, and leads the University's "Medical Radiation Physics" research group.

Dr. Kay Christel Willborn ist seit 2004 Geschäftsführender Direktor der Klinik für Strahlentherapie und internistische Onkologie am Pius-Hospital Oldenburg.

Dr. Kay Christel Willborn has been managing director of the Clinic

for Radiation Therapy and Medical Oncology at the Pius-Hospital Oldenburg since 2004.

Dr. Hui Khee Looe ist seit 2007 wissenschaftlicher Mitarbeiter der Arbeitsgruppe „Medizinische Strahlenphysik“.

Dr. Hui Khee Looe has been a research fellow with the "Medical Radiation Physics" research group since 2007.

Dr. Ndimofofor Chofor, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Arbeitsgruppe „Medizinische Strahlenphysik“.

Dr. Hui Khee Looe has been a research fellow with the "Medical Radiation Physics" research group since 2007.

Materialien wie etwa Wasser oder Kunststoffe, in denen sie Detektoren platzieren.

Vor der intensitätsmodulierten Strahlentherapie hat man vor allem einfache flache und homogene Intensitätsprofile in den menschlichen Körper eingestrahlt. Bei der Messung beschränkte man sich in der Regel auf punktförmige Detektoren. Das Standardmessgerät dafür ist die Ionisationskammer – ein luftgefüllter Hohlraum, in dem die Spannung zweier Elektroden ein elektrisches Feld erzeugt. Die durch die Strahlung erzeugten Elektronen werden zu den Elektroden gezogen und erzeugen dort ein Signal, das Aufschluss über die Strahlendosis gibt.

Der Fortschritt bei den Bestrahlungstechniken macht Messtechniken erforderlich, die komplexere Dosisverteilungen erfassen können. Zunächst hatte man keine Erfahrung, ob sich die für relativ einfache Feldformen entwickelten mathematischen Methoden überhaupt auf die komplexen und dynamischen Techniken der IMRT übertragen ließen. Um die berechnete Dosisverteilung mit der tatsächlichen im Körper zu vergleichen, sind exakte, mehrdimensionale Messungen notwendig.

Gewöhnlich kamen dafür Röntgenfilme zum Einsatz. Doch die Forschungen auch der Oldenburger Arbeitsgruppe zeigten, dass sie den gestiegenen Ansprüchen nicht mehr genügen, weil sie die Strahlendeposition im Körper nur unzureichend abbilden. Hinzu kam die Digitalisierung der Röntgentechnik. Sie hat den herkömmlichen Röntgenfilm und die dazugehörigen Entwicklungsmaschinen verdrängt. Es galt also neue Detektoren zu entwickeln, die den Fortschritten in der Strahlenforschung Rechnung trugen. Die in der Radiologie zunächst eingesetzten digitalen Detektoren sind auch nur von begren-

## Zweidimensionale Detektoren auf Basis von Ionisationskammern entwickelt

tem Nutzen. so hoch, dass die meist auf CCD-Basis arbeitenden Geräte relativ schnell zerstört werden. Andererseits lassen die physikalischen Eigenschaften der Detektoren präzise Dosismessungen nur mit äußerst hohem Aufwand zu.

Als Alternative haben die Oldenburger Physiker gemeinsam mit Wissenschaftlern der Freiburger Physikalisch-Technischen Werkstätten (PTW) zweidimensionale Detektoren auf der Basis von Ionisationskammern entwickelt. Bei diesen Detektoren sind die Ionisationskammern in einer Ebene angeordnet – ähnlich wie Pixel bei einer Digitalkamera. Die Detektoren sind deutlich größer als die einzelnen Pixel beispielsweise eines CCD-Chips. Doch wie groß dürfen die Detektoren sein, und wie viele braucht man für einen präzisen Vergleich zwischen vorherberechneter und tatsächlicher Dosisverteilung? Die Antwort fanden die Physiker in der mehrdimensionalen Signalverarbeitung. Um dieses Verfahren praktisch umzusetzen, mussten sie zunächst die mathematische Beschreibung der Dosisdeposition anpassen und auf die Messverfahren anwenden. Nur so konnten sie die notwendige und optimale Anzahl der Kammern und deren Größe abschätzen. Für die Praxis realisierten sie zunächst einen Detektor mit etwa 1000 Messkammern. Er erlaubt es für die meisten klinischen

Anwendungen, die Dosisverteilung ausreichend genau zu überprüfen.

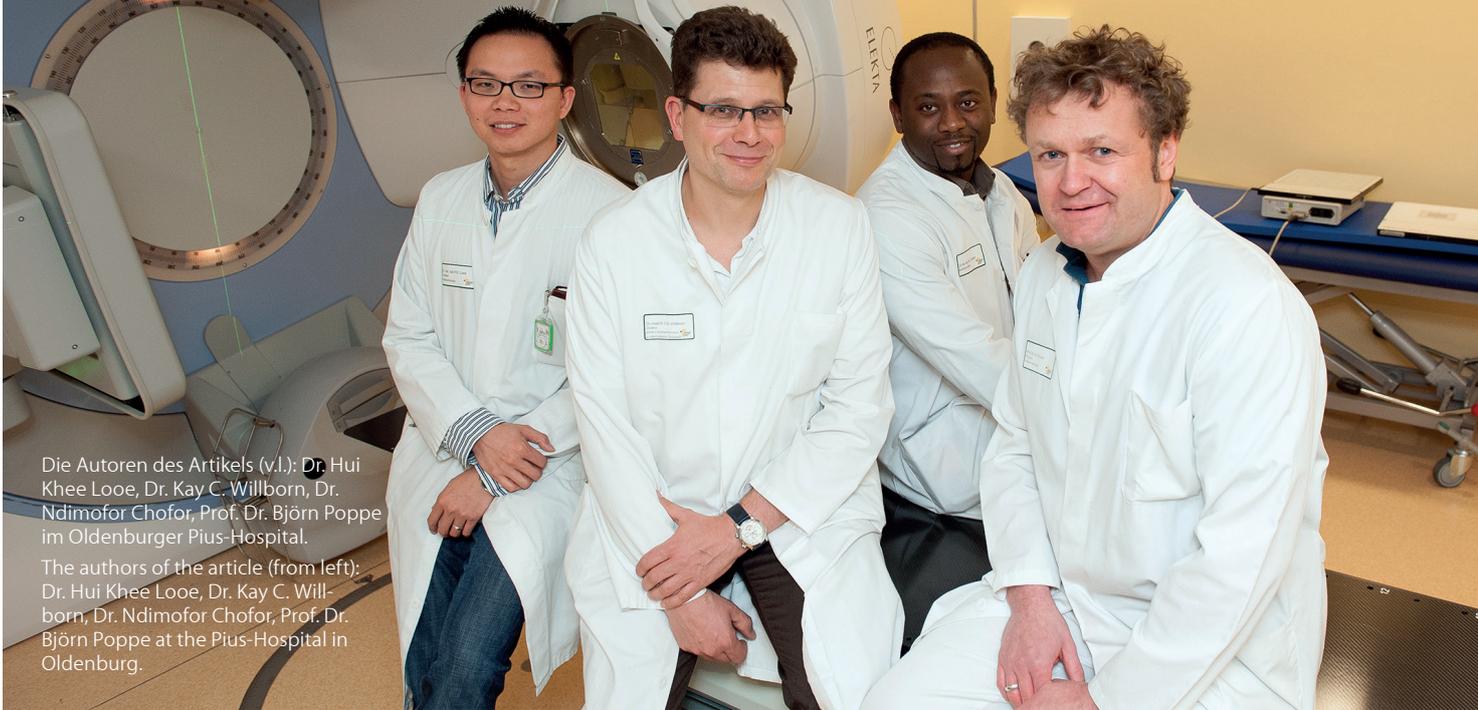
Nach anfänglicher Skepsis bei Physikern und Medizinerinnen hat sich die Bauform dieser Kammer-Arrays inzwischen weltweit durchgesetzt. In den vergangenen Jahren haben auch andere Arbeitsgruppen die Ergebnisse der Oldenburger und Freiburger Wissenschaftler bestätigt und Detektoren nach ihrem Prinzip entwickelt. Heute dürfte sich in jeder strahlentherapeutischen Einrichtung, die intensitätsmodulierten Techniken anbietet, ein solches Detektor-Array finden.

Doch das war erst der Anfang: Theoretische Analysen des Strahlungstransports im menschlichen Körper konnten nachweisen, dass es einen minimalen Wert für die Detektorgröße und den Abstand zum Patienten gibt. Dieser liegt im Bereich von jeweils zweieinhalb Millimetern. Darunter lässt sich wegen der Wechselwirkung zwischen Strahlung und Materie mit den üblicherweise verwendeten Photonenstrahlen – auch theoretisch – keine Verbesserung erreichen. In der Praxis erhöhen sich die Ungenauigkeiten und liegen im Bereich von etwa fünf Millimetern. Ionenstrahlen könnten eine noch präzisere Bestrahlung ermöglichen. Ihre Erforschung steckt aber noch in den Kinderschuhen und ist vom klinischen Routineeinsatz weit entfernt.

Die Oldenburger Wissenschaftler und ihre Partner konzentrieren sich deshalb auf einen Detektor-Array, der an der minimalen Auflösungsgrenze arbeitet. Luft kommt wegen des geringen Volumens der Kammern nicht mehr als Detektionsmedium in Betracht. An die Stelle treten elektrisch nicht leitende Flüssigkeiten, etwa Isooktan. Aufgrund der unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der Flüssigkeiten ergeben sich hier neue Herausforderungen an die Medizinische Physik. So muss die Anzahl der Kammern bei den Geräten der Zukunft auf deutlich über 1000 ansteigen – das wiederum erfordert eine signaltheoretische Optimierung der Anordnung auf dem Array.

Im Rahmen einer Kooperation mit Partnern der Ashland Inc. in Wayne, New Jersey (USA) forschen die Oldenburger Wissenschaftler außerdem an Monomeren. Diese Molekülarart könnte aufgrund ihrer chemischen Reaktion die ionisierende Strahlung für die Dosimetrie optimieren. Die Monomere bilden nach Absorption der Strahlung Polymere, die eine andere Lichtabsorption aufweisen. Werden diese Monomere auf eine dünne filmähnliche Basis gebracht, so ergibt sich durch die veränderte Lichtabsorption eine Art „Schwärzung“. Da die Größe dieser Monomere nur im Bereich einiger Mikrometer liegt, ist es prinzipiell möglich, die Auflösung der Messungen fast beliebig zu steigern. Die physikalischen Eigenschaften dieser Prozesse und deren dosimetrische Anwendbarkeit sind Thema verschiedenster weltweiter Untersuchungen mit Beteiligung der Oldenburger Medizin-Physik.

Alle diese Bemühungen haben dabei letztendlich das Ziel, die Übereinstimmung zwischen berechneter und applizierter Dosis zu optimieren, um hierdurch eine weitere Verbesserung der strahlentherapeutischen Techniken zu erreichen. Um dies zu gewährleisten, arbeiten in der Strahlentherapie PhysikerInnen und MedizinerInnen so eng zusammen wie wahrscheinlich in keinem anderen Bereich der modernen Medizin.



Die Autoren des Artikels (v.l.): Dr. Hui Khee Looe, Dr. Kay C. Willborn, Dr. Ndimofor Chofor, Prof. Dr. Björn Poppe im Oldenburger Pius-Hospital.

The authors of the article (from left): Dr. Hui Khee Looe, Dr. Kay C. Willborn, Dr. Ndimofor Chofor, Prof. Dr. Björn Poppe at the Pius-Hospital in Oldenburg.

conventional x-ray films and the machines used for developing them became obsolete. Consequently it became necessary to develop new detectors that reflected the advances in radiation research. The digital detectors initially used in radiology are also of limited use. On the one hand the level of radiation energy is so high that most devices working on a CCD basis are destroyed relatively quickly. On the other, the physical characteristics of these detectors mean that precise dose measurement is extremely complicated.

As an alternative, together with researchers at Physikalisch-Technischen Werkstätten (PTW) in Freiburg, the Oldenburg physicists have developed two-dimensional detectors on the basis of ionization chambers. The ionization chambers of these detectors are arranged in a single layer, similar to the pixels in a digital camera. These detectors are considerably larger than the individual pixels of a CCD chip, for example. But how large can the detectors be, and how many are needed for precise comparisons between the pre-calculated and actual dose distribution? The physicists found the answer in multidimensional signal-processing. To put this method into practice they first had to adjust the mathematical description of the dose deposition and apply it to the measuring procedure. This was the only way to estimate the necessary and optimal number of chambers and their size. For practical purposes they first built a detector with around 1000 measuring chambers. This configuration enables measurements of the dose distribution that are precise enough for most clinical applications.

After initial scepticism among both physicists and medical practitioners, this chamber array construction has now become the global standard. In recent years other work groups have confirmed the results of the Oldenburg and Freiburg scientists and developed detectors according to this principle. Today this type of detector array is likely to be found in all institutions providing radiation therapy.

But this was just the beginning. Theoretical analyses of radiation transport within the human body were able to prove that there is a minimum value for detector size and distance from the patient – approximately 2.5 millimetres. Below that value it is not possible, even in theory, to improve accuracy

owing to the interaction between radiation and matter that occurs with the photon beams typically used. In practice, the inaccuracies increase to somewhere in the range of five millimetres. Ionic beams could make it possible to target the radiation even more precisely, but the research in this field is at a very early stage, and it will be a long time before ionic beams are put into routine clinical use.

The Oldenburg scientists and their partners are therefore concentrating on a detector array that works on the minimum resolution limit. Owing to the low volume of the chambers, air is no longer a viable detection medium. It is replaced by non-conductive liquids, such as iso-octane. But the diverse physical properties of these liquids pose new challenges for medical physics. The devices of the future will have to comprise considerably more than 1000 chambers – and this in turn will require optimisation in terms of the signal processing on the array.

Under the auspices of their collaboration with partners from Ashland Inc., in Wayne, New Jersey (USA), the Oldenburg scientists are also researching monomers. Owing to its chemical reaction, this type of molecule could optimise the ionizing radiation for use in dosimetry. After absorbing radiation the monomers can bind to form polymers with different light absorption properties. When these monomers are applied to a thin film-like base, the altered

light absorption produces a kind of "blackening". Because these monomers are just a few micrometers in size, it would in principle be possible to increase the resolution of the measurements to an almost infinite degree. The physical properties of these processes and their application in dosimetry are currently the subject of a variety of studies worldwide, in which Oldenburg's medical physicists are also involved.

Ultimately, the goal of all these efforts is to optimise the concordance between the calculated dose and the administered dose to ensure further advances in radiation therapy techniques. In order to achieve this, physicists and physicians probably work together more closely in radiation therapy than in any other area of modern medicine.

### Two-dimensional detectors developed on the basis of ionization chambers.