

Simon Michael Schalla

Dr. med.

## **Biologisch-physikalische Charakterisierung der Strahlenqualität schneller Neutronen bei isozentrischer Bewegungsbestrahlung**

Geboren am 24.05.1967 in Kiel

Reifeprüfung am 28.05.1986 in Altenholz-Stift

Studiengang der Fachrichtung Humanmedizin vom Sommersemester 1988 bis WS 1994/95

Physikum am 30.03.1990 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Boston/Harvard Medical School und Ludwigsburg, Universität Heidelberg

Staatsexamen am 08.05.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg

Betreuer: Prof. Dr. W.J. Lorenz

Die weltweit 21 Neutronentherapieanlagen unterscheiden sich hinsichtlich des Neutronenspektrums und damit auch in der Strahlenqualität und der Relativen Biologischen Wirksamkeit (RBW). Zusätzlich werden bei ein und derselben Anlage Variationen der RBW in Abhängigkeit von der Tiefe im Zentralstrahl sowie vom Abstand senkrecht dazu festgestellt. Für eine isozentrische Bewegungsbestrahlung ist daher nicht auszuschließen, daß bei gleicher applizierter Dosis unterschiedliche biologische Wirkungen an verschiedenen Punkten des Strahlungsfeldes auftreten können.

In der vorliegenden Arbeit wird daher erstmalig die Strahlenqualität schneller Neutronen bei isozentrischer Bewegungsbestrahlung charakterisiert. Ziel ist es festzustellen, ob am Heidelberger dT-Neutronengenerator KARIN (14,1 MeV-Neutronen) diese Strahlenqualitätsunterschiede nachweisbar und ihre klinische Relevanz für die Therapie durch Ermittlung der RBW quantifizierbar sind. Dazu werden unter identischen, therapienahen Bedingungen radiobiologische Experimente und mikrodosimetrische Messungen an verschiedenen Bohrlochpositionen eines Thorax-Plexiglasphantoms durchgeführt. Dosimetrie und Bestrahlungsplanung erfolgen mit den für Patientenbestrahlungen vorhandenen Einrichtungen.

Strahlenwirkungen auf biologische Systeme werden mittels Zellüberlebenskurven (V79-Hamsterlungenfibroblasten, menschliche HeLa-Zellen) nach der Methode des klonogenen Zellüberlebens (Colony Forming Assay) bei verschiedenen applizierten Energiedosen quantitativ gemessen. Anstelle der herkömmlichen Bestrahlung von Monolayerzellen in Brutflaschen wird als biologisches Testsystem mit hoher räumlicher Auflösung die Methode der

Zellsuspensionsbestrahlung in 1 ml-Kryoröhrchen entwickelt. Sie wird auf ihre Eignung geprüft und an die Gegebenheiten der Heidelberger Therapieanlage adaptiert.

Die Gleichwertigkeit beider Methoden auch hinsichtlich möglicher Umgebungseinflüsse wird mit Niedrig- und Hoch-LET-Strahlung ( $^{60}\text{Co}$ -Quelle sowie Linearbeschleuniger mit 15 MV-Photonen; dT-Neutronengenerator) bei Stehfeldern demonstriert. Die Standardfehler (SF) der Überlebensfraktionen von V79-Zellen sind für Suspensionsbestrahlungen stets kleiner als für herkömmliche Monolayerbestrahlungen, und zwar um den Faktor 0,8 bei  $^{60}\text{Co}$ -Gammastrahlung beziehungsweise 0,7 bei Neutronenstrahlung. Dieser Tatbestand demonstriert die genaue Definition der applizierten Dosis innerhalb des kleineren Bestrahlungsvolumens.

Die RBW für Stehfeldbestrahlungen von V79-Zellsuspensionen mit schnellen Neutronen an verschiedenen Bohrlochpositionen im Plexiglasphantom beträgt in einer Tiefe von 1 cm bei einer Dosis von 0,5 Gray  $3,30 \pm 0,28$  (1SF), für sehr kleine Dosen  $\text{RBW}_{D \rightarrow 0} = 3,59$ . In einer Tiefe von 8,8 cm beträgt die RBW entsprechend  $3,32 \pm 0,14$  mit  $\text{RBW}_{D \rightarrow 0} = 3,78$ . Signifikante Unterschiede zu Bestrahlungen in Luft ( $\text{RBW}_{D \rightarrow 0} = 4,43$ ) werden bei Dosiswerten kleiner 2 Gray festgestellt.

Einzeit-Rotationsbestrahlungen ( $\pm 90^\circ$  um das Isozentrum) von V79-Zellsuspensionen im Phantom ergeben für verschiedene Positionen der 50%-Isodose signifikante Unterschiede der Überlebensfraktionen. Die für diese Positionen berechneten RBW-Werte ergeben eine maximale Variation von 19%, wobei die RBW zur Oberfläche hin zunimmt. Bei willkürlicher Annahme eines Dosisfehlers von  $\pm 6\%$  beträgt der Unterschied noch 13%. Dies verdeutlicht die hohen Anforderungen an die Neutronendosimetrie bei radiobiologischen Experimenten.

Zusätzlich unter identischen Bedingungen an gleichen Bohrlochpositionen des Phantoms durchgeführte mikrodosimetrische Messungen des Neutronenspektrums dienen zur Charakterisierung des Strahlenfeldes: Zum einen zeigen oberflächennahe Positionen bereits unter Stehfeldbestrahlung mehr Anteile an langsamen Protonen mit höherem Linearem Energietransfer im Vergleich zu tieferliegenden Positionen. Zum anderen befinden sich tief im Phantom liegende Positionen während einer Rotationsbestrahlung länger im Strahlenfeld als oberflächennahe Positionen. Für letztere gilt daher, daß die Dosis hier einen größeren Beitrag durch gestreute Neutronen enthält. Entsprechend zeigen Dosisbeiträge durch Streuneutronen mit zunehmendem Abstand senkrecht zum Zentralstrahl durch den erhöhten Anteil an langsamen Protonen Verschiebungen des Protonenpeaks zu höheren linearen Energiedichten. Diese Effekte zusammen können die Variationen der RBW bei Bewegungsbestrahlung mit 14 MeV-Neutronen erklären.

Die Ortsabhängigkeit des Strahlenqualitätsparameters R, der auf Grundlage der mikrodosimetrischen Messungen unter Verwendung der rein empirischen Wichtungsfunktion  $r(y)$  berechnet wird, deutet ebenfalls auf örtliche Variationen der RBW hin. Allerdings beträgt die

größte für unsere Meßanordnung berechnete Änderung von R 5%; sie ist damit erheblich kleiner als die Variationen der RBW. Hieraus wird ersichtlich, daß die Mikrodosimetrie zwar eine mit geringem Zeitaufwand durchführbare, exakte physikalische Methode zur Charakterisierung eines Strahlenfeldes ist, jedoch die abgeleiteten empirischen Wichtungsfunktionen einen Nachweis der RBW mittels biologischer Systeme keinesfalls ersetzen können.

Durch zusätzliche Experimente an Neutronenquellen mit höherer Dosisleistung können vollständige Überlebenskurven unter Bewegungsbestrahlung bestimmt werden. Sollten sich dort erneut die festgestellten RBW-Unterschiede bestätigen, so ist zur Vermeidung systematischer Fehler in einer zukünftigen Bestrahlungsplanung für schnelle Neutronen die Abhängigkeit der RBW von der örtlichen Dosis zu berücksichtigen.