

Krebsforschung mit Laserblitzen

Die Strahlentherapie zählt zu den wichtigsten Methoden der Krebsbehandlung.

■ Meist erfolgt sie durch Röntgenstrahlung am Elektronenlinearbeschleuniger. Alternativ dazu lassen sich auch Protonen verwenden, aus konventionellen Kreisbeschleuniger wie z.B. am Universitätsklinikum Dresden oder künftig durch neuartige Laserbeschleuniger. Über den Hintergrund dieser neuen Methode berichtet Priv.-Doz. Dr. Elke Beyreuther, Institut für Strahlenphysik am HZDR.

M&K: Bitte erklären Sie das Prinzip der Tumorbestrahlung mit Laser-Protonen. Worin unterscheidet es sich im Vergleich zur bekannten Bestrahlung mit Röntgenlicht?

Priv.-Doz. Dr. Elke Beyreuther: Die Tumorbestrahlung mit Laser-Protonen unterscheidet sich von der klassischen Bestrahlung mit Röntgenstrahlung in mehrfacher Hinsicht: Zum einen handelt es sich um Protonenstrahlung, die im Vergleich zur Röntgenstrahlung eine energieabhängige Reichweite mit der maximalen Energiedeposition im Bragg Peak am Ende ihrer Reichweite hat. Röntgenstrahlung hingegen ist durch ein Maximum der Dosisdeposition am Strahleintritt, d.h. kurz unter der Hautoberfläche, und eine kontinuierliche Abnahme der Dosisdeposition mit zunehmender Tiefe charakterisiert. Durch Ausnutzung der energieabhängigen Reichweite bieten Protonen den Vorteil, Tumoren auch in der Nähe von dahinter liegenden Risikoorganen zu bestrahlen, da der steile Dosisabfall hinter dem Bragg Peak hier eine deutliche Schonung ermöglicht. Laser-Protonen unterscheiden sich von konventionell im Zyklotron oder Synchrotron beschleunigten Protonen in der Strahlerzeugung und, damit verbunden, in einigen Strahleigenschaften.

Zur Erzeugung und Beschleunigung der Laser-Protonen wird intensives Laserlicht eines Hochleistungslasers, wie z.B. des Draco Lasers am Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, auf eine Plastikfolie von wenigen 100 Nanometern Dicke fokussiert. Durch die starken Lichtintensitäten im Fokusbereich wird ein intensiver Protonenpuls erzeugt und von der Folienrückseite weg beschleunigt. Der ganze Prozess findet auf wenigen μm Länge und in unter einer ns (10^{-9} s) statt. Aufgrund der Erzeugung mit hochintensiven Laserpulsen werden Laser-Protonen in ns-kurzen Protonenpulsen mit hoher Intensität, d.h. hoher Protonenzahl, appliziert. Im Unterschied zu klassischen



Priv.-Doz. Dr. Elke Beyreuther

Foto: HZDR

Linear- und Ringbeschleunigern, die Elektronen-, Röntgen- oder Protonenstrahlen nahezu kontinuierlich abstrahlen, werden Laser-Protonenpulse mit Pulsabständen von mehreren Sekunden erzeugt. Gründe hierfür sind u.a. die Wiederholrate des Hochleistungslasers und der darauf abgestimmten Strahlführung mit gepulsten Magneten. Letztere sind notwendig, da Laser-Protonen mit einer breiten Energieverteilung erzeugt werden. Die Magnete werden zur Auswahl geeigneter Energiefenster für die Bestrahlung bestimmter Volumina eingesetzt.

Zusammenfassend unterscheiden sich Laser-Protonen von den bekannten Röntgen- und Protonenstrahlen durch die Applikation in sehr kurzen, aber intensiven Strahlpulsen, d.h., Dosen von einigen Gray werden in wenigen ns appliziert. Die Bestrahlung ist weitgehend vergleichbar zu Bestrahlungen an konventionellen Strahlenquellen: Nach Auswahl der Energiefenster erfolgt der Transport der Strahlen zum eigentlichen Bestrahlungsort, wobei geeignete Systeme zur Strahlüberwachung und Kontrolle der Dosisapplikation eingesetzt werden. Neben den aus der Klinik bekannten Transmissions-Ionisationskammern kommen dabei u.a. Flugzeitspektrometer zur Kontrolle der Energie der Strahlpulse zum Einsatz. Der große Unterschied zur konventionellen Röntgen- und Protonenquelle besteht tatsächlich in

der gepulsten Applikation und damit Summation der Dosis mit Einzelpulsen gegenüber der kontinuierlichen Bestrahlung mit Röntgenstrahlung und konventionellen Protonen.

Welche technischen Herausforderungen stellt die neue Methode?

Beyreuther: Eine große Herausforderung ist die kontrollierbare, präzise Applikation einer definierten Dosis im Zielvolumen. Der Beschleunigungsmechanismus führt zu Fluktuationen in der Protonenzahl und -energie, die während der Bestrahlung bestimmt werden müssen, um die Pulszahl so anzupassen, dass die geplante Gesamtdosis möglichst genau erreicht wird. Die Herausforderung besteht hierbei in der Dosismessung während der Bestrahlung, da die kommerziell erhältlichen Messsysteme nicht für die sehr hohen Dosisleistungen geeignet sind. Ionisationskammern z.B., die standardmäßig für die klinische Dosimetrie eingesetzt werden, zeigen bei den Dosisleistungen der Laser-Protonen starke Sättigungseffekte, d.h., nicht jeder Energieeintrag wird in Dosis übersetzt. Es wird letztendlich weniger Dosis angezeigt, als auf die Kammer eingestrahlt wurde. Um diese Effekte auszugleichen, haben wir uns bei der Bestrahlung der Tumoren auf dem Mausohr mehrerer komplementärer Messsysteme bedient. Protonenenergie und -intensität

Zur Person

Nach ihrem Studium der „Angewandten Naturwissenschaften“ promovierte **Frau Dr. Elke Beyreuther** 2010 am Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf über „Strahlenbiologische Zellexperimente an unkonventionellen Strahlenquellen“. Seitdem fokussiert sich Frau Beyreuther auf strahlenbiologische Untersuchungen des Normalgewebes am klinischen Protonenstrahl sowie die Charakterisierung der Strahlenreaktion nach Bestrahlung mit sehr hohen Dosisleistungen.

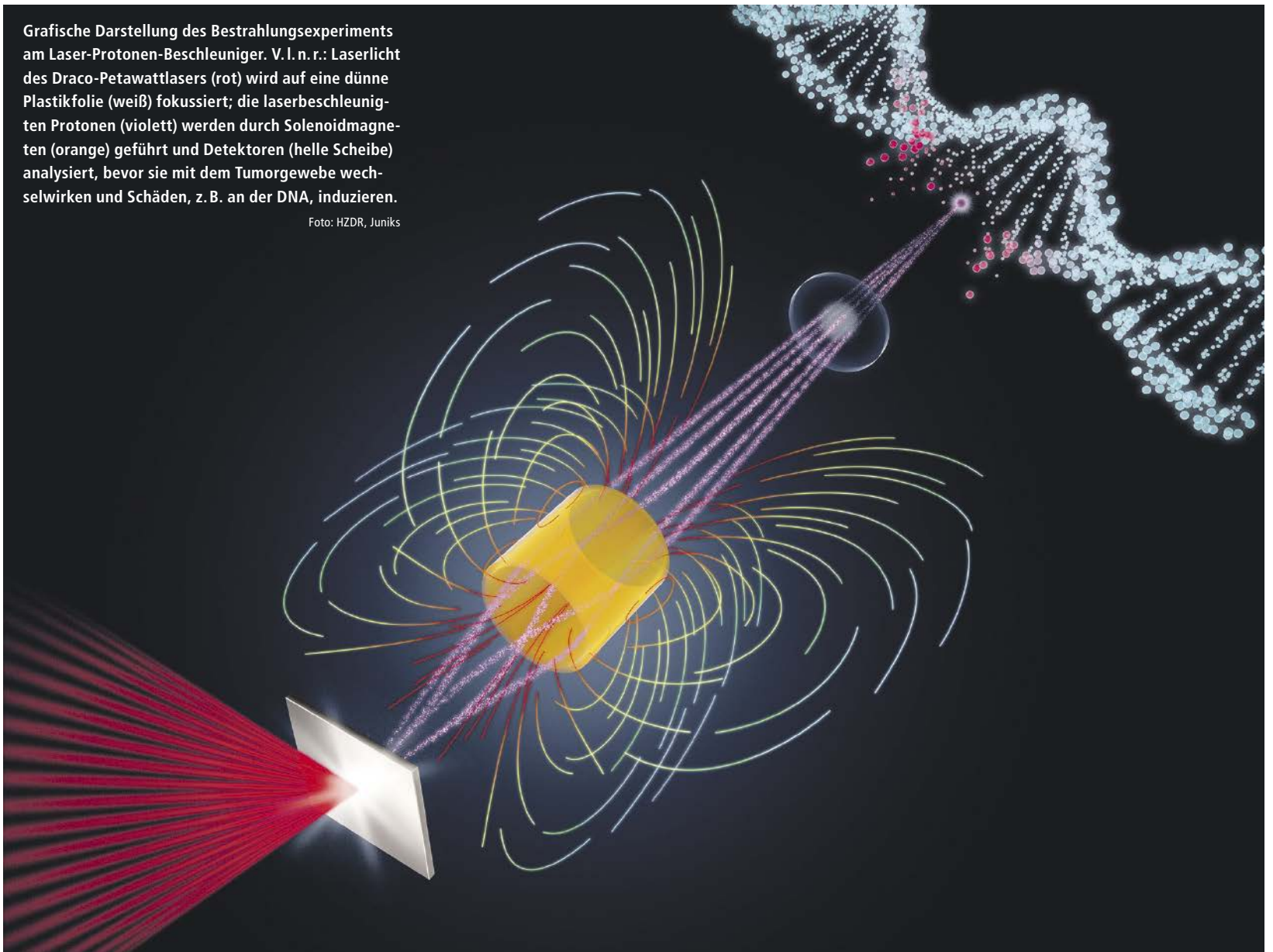
wurden während der Bestrahlung für jeden Schuss bestimmt, um so fortlaufend die noch notwendige Pulsanzahl abzuschätzen. Zusätzlich wurde die Tumordosis retro-spektiv mit kalibrierten radiochromischen Filmen ausgelesen.

Welche Vorteile bietet die Methode? Gibt es Tumorarten, die sich besonders für die Behandlung mit dieser Technik eignen?

Beyreuther: Die Protonen-Energien, die momentan für Laser-Protonen erreicht werden, ermöglichen die Anwendung dieser in der präklinischen Forschung z.B. zur Untersuchung der strahlenbiologischen Wirkung gepulster Protonen mit hoher Dosisleistung. Der Vorteil ist hier, dass mit Laser-Protonen Dosisleistungen erreicht werden können, die jene am konventionellen, klinischen Protonenbeschleuniger um mehrere Größenordnungen übersteigen. Die Verwendung von Strahlpulsen hoher Dosisleistung wird seit einigen Jahren intensiv für die präklinische Behandlung von Patienten diskutiert. Ausgangspunkt hierfür war die Beobachtung, dass Bestrahlungen mit Dosisleistungen im Bereich von 100 Gy/s reduzierte Nebenwirkungen im Normalgewebe zeigen bei gleichzeitig effektiver Behandlung von Tumoren. Zum Vergleich, in der konventionellen Strahlentherapie werden Dosisraten von wenigen Gy/min eingesetzt. Dieser Flash-Effekt, d.h. die Normalgewebeschonung durch hohe Dosisleistungen, und die dafür notwendigen Parameter werden seit einigen Jahren für alle klinisch eingesetzten Strahlenarten intensiv in präklinischen Studien untersucht. Für Protonen war man bisher auf den Parameterbereich der klinischen Beschleuniger beschränkt; mit den La-

Grafische Darstellung des Bestrahlungsexperiments am Laser-Protonen-Beschleuniger. V. l. n. r.: Laserlicht des Draco-Petawattlasers (rot) wird auf eine dünne Plastikfolie (weiß) fokussiert; die laserbeschleunigten Protonen (violett) werden durch Solenoidmagneten (orange) geführt und Detektoren (helle Scheibe) analysiert, bevor sie mit dem Tumorgewebe wechselwirken und Schäden, z.B. an der DNA, induzieren.

Foto: HZDR, Juniks



ser-Protonen kann man diesen Bereich deutlich erweitern und somit umfassend untersuchen. Welche Tumorarten besonders gut mit hohen Dosisleistungen bzw. Laser-Protonen behandelt werden können, lässt sich momentan nicht abschätzen. Für präklinische Experimente mit Laser-Protonen haben wir einen subkutanen Tumor auf dem Ohr verwendet, da dieser einfacher zu lokalisieren und positionieren ist als ein Tumor innerer Organe.

Welche Besonderheit weisen die laserbeschleunigten Protonenpulse auf? Wie wird sichergestellt, dass für die Tumorbehandlung die richtige Protonendosis verabreicht wird?

Beyreuther: Wie bereits diskutiert, sind laserbeschleunigte Protonenpulse zeitlich sehr kurz, bündeln aber eine sehr

hohe Zahl von Protonen. Daraus resultiert ihr enorme Intensität, die sie so geeignet für Bestrahlungsexperimente mit hoher Dosisleistung machen. Jeder so erzeugte Protonenpuls ist einzigartig und Schwankungen in Intensität und Energiespektrum sind nicht gänzlich auszuschließen. Die Pulse können derzeit mit einem zeitlichen Abstand im Bereich von Sekunden erzeugt und transportiert werden. Somit handelt es sich dabei nicht um einen kontinuierlichen Strahl, der bei der Verabreichung der Dosis zum richtigen Zeitpunkt gestoppt werden muss, sondern um diskrete Einzelpulse. Die Dosis, die von diesen Einzelpulsen übertragen wird, muss so klein gewählt werden, dass mit der schrittweisen Applikation der Pulse die Genauigkeit der vorgegebenen Dosis hinreichend gut erreicht wird. Dabei muss jeder Einzelpuls präzise

dosimetrisch vermessen werden, um den korrekten Zeitpunkt der Beendigung der Bestrahlung zu finden.

In welchem Entwicklungsstadium befindet sich die Methode in Bezug auf eine spätere klinische Anwendung, wo sehen Sie Untersuchungsschwerpunkte für die Weiterentwicklung der Methode?

Beyreuther: Wie schon oben beschrieben, werden Laser-Protonen momentan für präklinische Untersuchungen subkutaner Tumoren eingesetzt. Einen Untersuchungsschwerpunkt sehe ich momentan in der Strahlenwirkung von Protonenpulsen hoher Dosisleistung – sowohl strahlenbiologisch im Tiermodell als auch im Hinblick auf physikalische Messsysteme und radiochemische Prozesse. Die momentan

erreichbaren Protonenenergien sind hierfür ausreichend. Um jedoch näher an den klinischen Bereich zu kommen, müssten die Protonenenergien deutlich gesteigert werden – von momentan ca. 70–100 MeV auf 200 MeV und darüber. Für präklinische Untersuchungen und klinische Studien müssen diese Energien zudem über einen langen Zeitraum stabil bereitgestellt werden können. Hier sind technische Weiterentwicklungen vonseiten der Laser und der Strahlführung, aber auch physikalisches Verständnis der Beschleunigungsmechanismen und zugrunde liegenden Prozesse nötig. ■■

Autor:

Dr. Jutta Jessen,
Weinheim