

**Visuelle Sensationen während radioonkologischer
Therapie von hirneigenen Tumoren**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Barbara Myrthe Buchstab
aus Bonn-Duisdorf
2015

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Dipl. phys. Heinrich Schüller
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Herrlinger
3. Gutachter: Prof. Dr. Valentin Stein

Tag der Mündlichen Prüfung: 26.09.2015

Aus der Radiologischen Universitätsklinik
Direktor: Prof. Dr. med. Hans Heinz Schild

Widmung

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern, Monika und Dr. Günter Buchstab,
in Dankbarkeit für ihre Unterstützung und meinen Kindern Julian, Felicitas und David.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	10
1.1 Hintergrund und Fragestellung der Studie	10
1.2 Radiogene visuelle Sensationen	11
1.2.1 Tscherenkow Phänomen	12
1.3 Das optische System	13
1.3.1 Die Anatomie des Sehens: Sehbahn/ Visuelles System	13
1.3.2 Retina	14
1.3.3 Biochemie und Physiologie des Sehens	14
1.4 Hintergrund Strahlentherapie	16
1.4.1 Grundlage Strahlenwirkung	18
1.5 Hintergrund hirneigene Tumore	19
2. Material und Methoden	20
2.1 Patientenrekrutierung	20
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	20
2.1.2 Ethikvotum	21
2.2 Bestrahlungsplanung	21
2.2.1 Lokalisation und Patientenlagerung	21
2.2.2 Delineation/Zielvolumendefinition	22
2.3 Tomotherapie	23
2.4 Bestrahlungsberechnung	24
2.5 Durchführung der Bestrahlung	24
2.6 Datenerhebung	25

2.7	Auswertung	26
3.	Ergebnisse	28
3.1	Ereignis-Analyse mittels Eventrekorder-Aufzeichnung	28
3.1.1	Anatomische Korrelation mittels Maschinendaten	39
3.2.	Auswertung Gesichtsfeld	42
4.	Diskussion	45
4.1	Allgemein	45
4.2	Abhängigkeit von der Dunkeladaptation des Auges	45
4.3	Tscherenkow-Strahlung	46
4.4	Einfluß unterschiedlicher Strahlungsaktivitäten	48
4.4.1	Einfluß unterschiedlicher Bestrahlungstechniken	48
4.4.2	Low dose imaging vs. MV-Computertomographie	49
4.4.3	Streu- und Leckstrahlung	49
4.5	Physiologische Erklärungsansätze, die für eine Beteiligung höher gelegener Hirnzentren sprechen	50
4.5.1	Rückschlüsse aus der Lokalisation der Lichtsensationen im Gesichtsfeld	50
4.5.2	Elektrische Stimulation als Trigger neuronaler Aktivität	50
4.5.3	Beeinflussung des Ruhepotentials von Nervenzellen durch ionisierende Strahlung	52
4.5.4	Radiogen induzierte Freisetzung von freien Radikalen und TNF-alpha	52
4.6	Zufällige spontane visuelle Sensationen	52
4.7	Direkter Einfluss von Licht auf nervale Strukturen	53
4.8	Subjektive Beeinflussung des Studienergebnisses durch den Patienten	55

4.9	Abhängigkeit von der Lokalisation der Primärtumorregion bzw. des Resektionsareals	54
4.10	Beeinflussung des Auftretens durch antikonvulsive Begleitmedikation oder Chemotherapie	56
4.11	Ausblick	55
	5. Zusammenfassung	57
	6. Anhang	58
	7. Literaturverzeichnis	60
	8. Lebenslauf	66

Abkürzungsverzeichnis

μGy	micro Gray
μM	micro Mol
3D	Dreidimensional
AIO	All in one®
cGMP	cyklisches Guanosinmonophosphat
cGy	centi Gray
cm	Zentimeter
CTV	Klinisches Zielvolumen
DNA/DNS	Desoxyribonucleinsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
ERG	Elektroretinographie
FOV	Field of view
GDP	Guanosindiphosphat
GTP	Guanosintriphosphat
Gy	Gray (Dosisbezeichnung)
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurement
IGRT	Image guided Radiotherapy Bildgestützte Radiotherapie
IMRT	Intensity modulated Radiotherapy Intensitätsmodulierte Radiotherapie
keV	Kilo-Elektronen-Volt
KV-CT	Kilovolt-Computertomographie
LED	Light Emitting Diode
m/s	Meter pro Sekunde
MeV	Mega-Elektronen-Volt

MLC	Multi-Leaf-Collimator
mm	Millimeter
msec	Millisekunden
MV-CT	Megavolt-Computertomographie
NASA Administration	National Aeronautics and Space
nm	Nanometer
PIVS	Particle induced visual stimulus
PTV	Planungszielvolumen
SID	Source Isocenter Distance
TNF-alpha	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

1.1 Hintergrund und Fragestellung der Studie

Während der Durchführung der Strahlentherapie bei hirneigenen Tumoren kommt es bei Patienten zu Lichtsensationen, die sich in ihrer Beschreibung sehr ähneln. Die Patienten beschreiben sie als Blitzereignisse in unterschiedlicher Form und Farbe zu bestimmten Zeitpunkten der Bestrahlung.

Bereits kurz nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen wurden erstmals ähnliche Lichtsensationen beschrieben, die radiogen bedingt waren (Brandes und Dorn, 1897). In ersten Untersuchungen des frühen 20. Jahrhunderts konnten diese Lichtphänomene nicht aufgeklärt werden. In den sechziger und siebziger Jahren wurden ähnliche Empfindungen von heimkehrenden Astronauten der Missionen Apollo 11 bis 17 berichtet. Weiterführende Untersuchungen mittels Neutronenbeschleunigern führten am Menschen, insbesondere an Astronauten, damals zu der Interpretation, dass Kernstrahlung am dunkel adaptierten Auge für dieses Phänomen ursächlich war (Charman et al., 1971a, 1971b; Pinsky et al., 1974; Osborne und Hoffman, 1975). Diese Annahmen wurden in den folgenden Jahren weiter untersucht, und es gilt heute als wissenschaftlich anerkannt, dass die registrierten Lichtsensationen durch Strahlung verursacht werden, die als Tscherenkow-Strahlung bezeichnet wird.

Bislang liegen keine Studien vor, die dieses Phänomen bei der radioonkologischen Behandlung von Gehirntumor-Patienten beschreiben. Die wiederholte Äußerung einiger Patienten, dass während der Bestrahlung Lichtsensationen auftraten, führte zur Initiierung der Studie.

Interessant ist die Tatsache, dass das Auftreten dieser Blitzereignisse nicht bei allen Patienten zu registrieren ist und dass Lichtsensationen auch auftreten, wenn das Auge nicht direkt im Strahlengang liegt.

Fragestellungen dieser Dissertationsarbeit sind daher:

1. Sind die subjektiv empfundenen Lichtsensationen des Patienten während der Strahlenbehandlung des Kopfes alleinig durch Tscherenkow-Strahlung erklärbar?

2. Werden die Lichtsensationen durch direkte Interaktion ionisierender Strahlung mit den Nervenzellen der Retina ausgelöst?
3. Gibt es Hinweise darauf, dass die Lichtsensationen außerhalb des Auges ausgelöst werden, zum Beispiel durch die Erregung von Nervenzellen im Verlauf der Sehbahn oder des visuellen Kortex?

Der Schwerpunkt der Arbeit liegt hierbei in der genauen Beschreibung der Lichtsensationen, in ihrer Form, ihrer Farbe und Lokalisation im Gesichtsfeld sowie deren Auftretenshäufigkeit und dem Auftretenszeitpunkt während der Bestrahlung, um Rückschlüsse auf deren Genese zu erhalten.

1.2 Radiogene visuelle Sensationen

Seit der Anwendung von Röntgenstrahlen wurden viele radiogene Wirkungen und Effekte beschrieben. Bezogen auf das in dieser Dissertation beschriebene Teilgebiet der visuellen radiogenen Phänomene stehen derzeit unterschiedliche Quellen (Brandes und Dorn, 1897; Edison, 1896; Lipetz, 1955) zur Verfügung. Auf das Jahr 1897, als Brandes und Dorn visuelle Phänomene durch Röntgenstrahlen erstmals beschrieben, datieren erste Berichte in medizinischer Fachliteratur. Unter anderem wurde eine radiogene Kontraktion der Pupille beobachtet. Röntgen selbst stritt lange eine radiogene Auslösung visueller Sensationen ab, bestätigte diese Beobachtungen jedoch kurz nach den Beschreibungen von Edison ebenfalls im Jahr 1896. In den 1930er und 1940er Jahren wurde diese Thematik wieder aufgegriffen und über ähnliche Phänomene berichtet. In der Übersichtsarbeit von Lipetz et al. Aus dem Jahre 1955 werden über 100 Arbeiten zitiert. Bis zu den Veröffentlichungen in den 1960er und 1970er Jahren (Gangloff und Hug, 1965; Lipetz, 1955; Garcia et al., 1965; Schober, 1964; Tobias et al., 1970) befassten sich nur wenige Arbeiten mit dieser Thematik.

In den 1960er Jahren kam die Raumfahrt-Wissenschaft mehr und mehr in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Die Astronauten der Apollo-11-Mission beschrieben Lichtphänomene während ihres Aufenthalts im Weltall, die als Particle induced visual stimulus (PIVS), Partikel induzierte visuelle Stimulationen, bezeichnet wurden. Die Phänomene wurden als Blitze, Streifen und Wolken im Sehfeld der

Astronauten dokumentiert. Detaillierte Beobachtungen wurden während der Apollo12-17 und während der Skylab 4-Flüge gemacht. (Charman et al., 1971; Pinsky et al., 1974). Diese visuellen Phänomene wurden auf kosmische Kernstrahlung zurückgeführt, welche am, an Dunkelheit adaptierten Auge die Lichtsensationen auslösten. Großteilig wurden die Untersuchungen unter Verwendung eines Neutronen-Generators durchgeführt. (Tobias et al., 1970; Tobias et al., 1971; Budinger et al., 1971; Fremlin, 1970; Charman et al., 1971; Fazio et al., 1970).

Erste Patientenbeobachtungen an radioonkologisch therapierten Krebspatienten beschrieben Steidley et al. 1989. 10 Krebspatienten, deren Augen während der Bestrahlungstherapie 6-18 MeV Elektronen ausgesetzt waren, beschrieben visuelle Lichtsensationen. Neun von ihnen beschrieben ein blaues Licht, einer weißes. Kontrollpersonen gaben keine Lichtsensationen an. Die Autoren postulierten, dass der Hauptmechanismus bei den visuellen Sensationen die Tscherenkow-Strahlung sei (Steidley et al., 1989).

1.2.1 Tscherenkow-Phänomen

Namensgeber dieses Phänomens war Pawel Alexejewitsch Tscherenkow (1904-1990). Dieser beschrieb bläuliche Leuchterscheinungen, die beim Durchgang schneller Elektronen durch Wasser hervorgerufen werden. Die durch den Atomzerfall hervorgerufene Beta-Strahlung und die durch Stoßprozesse von Neutronen und Gammaquanten an Atomen hervorgerufene Sekundärelektronen verursachen dieses Phänomen. Physikalisch handelt es sich um Strahlung, die sich durch die Interaktion geladener Teilchen in Materie mit höherer Geschwindigkeit als der Phasengeschwindigkeit elektromagnetischer Wellen bewegt. Sind polarisierte Teilchen jedoch schneller als das umgebende Licht, werden die Wellen nicht neutralisiert, sondern führen zum Tscherenkow-Licht.

Die minimale Energie, die zur Emission von Tscherenkow-Strahlung durch Elektronen in Wasser nötig ist, beträgt 263 keV. (Meschede und Gerthsen, 2006; Musiol et al., 1995)

1.3 Das optische System

1.3.1 Die Anatomie des Sehens: Sehbahn und visuelles System

Ausgehend von der Retina werden Lichtreize über die Sehbahn zum 1. und 2. Neuron übermittelt. Die langen Axone beider Neurone münden im 4,5 cm langen N. opticus, in dem die Nervenfasern aus der oberen Retinahälfte oben, die aus der unteren Hälfte unten und die aus der nasalen medial zu liegen kommen. Die Fasern, die der Macula lutea (papillomakuläres Bündel) entstammen, werden von temporal nach zentral positioniert. Im Chiasma opticum kreuzen die aus der nasalen Retinahälfte stammenden Fasern, die temporalen Fasern kreuzen nicht. Einige Axone bzw. Kollaterale verlassen hier die Sehbahn und ziehen in den Hypothalamus, wo sie im Nucleus suprachiasmaticus (Kontrollzentrum für den zirkadianen Rhythmus) münden.

An das Chiasma opticum schließt sich nun der Tractus opticus bis zum Corpus geniculatum laterale an. Hier erfolgt die Übertragung der Information auf das 3. Neuron, dessen Axone in der primären Sehrinde münden. Die Fasern aus dem Corpus geniculatum laterale werden durch den retrolentikulären Teil der Capsula interna und dann über die Radiatio optica in den Okzipitallappen geführt. Ein kleiner Anteil der Fasern (ca. 10 %) zieht direkt zu den Nuclei praetectales (Fokussierungsreflexe), den Colliculi superiores (schnelle Richtungsbewegungen der Augen) und zum Thalamus, von dem die Fasern zu den umliegenden Basalkernen (Auslösung von Verhaltensbewegungen bei Lichtsignalen) gelangen.

Der Großteil der Fasern mündet in die Region um den Sulcus calcarinus (primäre Sehrinde, Area striata, Sehfeld V1, Area 17 nach Brodmann), ein kleiner Anteil gelangt in die umliegenden Gebiete (sekundäre Sehrinde, Area 18 und 19, Sehfelder V2-V5).

Die Unterteilung der primären Sehrinde ist retinotop, was bedeutet, dass Signale aus dem rechten und dem linken Auge, aber nur aus jeweils einem Gesichtsfeldteil weitergeleitet werden. Signale des oberen Gesichtsfeldes werden über Rezeptoren der unteren Retinahälfte und die des unteren Gesichtsfeldes über Rezeptoren der oberen Retinahälfte übermittelt. Somit projiziert sich das obere Gesichtsfeld unterhalb des Sulcus calcarinus, das untere Gesichtsfeld über dem Sulcus calcarinus. Das Gebiet des schärfsten Sehens (Macula lutea) liegt unmittelbar am Okzipitalpol.

Die unterschiedlichen Anteile der primären Sehrinde sind für die Farbinformationsverarbeitung, die Augenkoordination (räumliches Sehen) und die Orientierung einer Kontur im Raum verantwortlich.

In der sekundären Sehrinde werden schließlich die visuellen Reize bzgl. Farben, Bewegungsrichtung, Orientierung, Kontur und Form weiter verarbeitet. Als visuelles Erinnerungsfeld werden die sekundären visuellen Rindengebiete genannt (Schiebler et al., 1999).

1.3.2 Retina

Als Retina wird die innere Augenhaut, Tunica interna bulbi bezeichnet. Sie lässt sich in die Pars optica retinae mit Sinnes- und Nervenzellen und die Pars caeca retinae ohne diese Zellen (blinder Teil) unterteilen, wobei die Grenze zwischen beiden Ora serrata genannt wird.

In der Retina befinden sich ca. 120 Millionen Stäbchen- und ca. 6-7 Millionen Zapfenzellen. Die Stäbchenzellen dienen insbesondere dem Schwarz-Weiß-Sehen bei schwacher Beleuchtung (skotopisches Sehen), wohin gegen die Zapfenzellen für das trichromatische, das Tagessehen (photopisches Sehen) verantwortlich sind.

In der Stelle des schärfsten Sehens, der Fovea centralis lassen sich nur Zapfenzellen identifizieren.

Im Discus nervi optici, dem Anfang des Sehnervens, dem sog. Blinden Fleck gibt es keine Sinnes- und Nervenzellen. Hier können daher keine Lichtreize weitergeleitet werden. Der N. opticus selbst ist beim Menschen im Mittel 4,5 cm lang. Sein Aufbau gleicht dem des Zentralnervensystems und nicht dem eines peripheren Nerven (Schiebler et al., 1999).

1.3.3 Biochemie und Physiologie des Sehens

Das Außensegment des Stäbchens beinhaltet das Rhodopsin, ein lichtempfindliches Chromoprotein, das im sichtbaren Bereich eine Lichtabsorption von 500 nm aufweist. Das Rhodopsin besitzt 7 alpha-Helices und ist ein signal-übertragendes Rezeptor-Molekül. Das 11-cis-Retinal ist am Proteinanteil Opsin gebunden und wird in einem photochemischen Prozess zu all-trans-Retinal umgewandelt. Durch diese

Umwandlung wird innerhalb von 10 ms das Rhodopsin aktiviert, welches dann in der Lage ist, benachbarte G-Proteine zu stimulieren. Konsekutiv kommt es beim Stäbchen zu einer verminderten Ausschüttung von Neurotransmittern und daher bei der Übermittlung von Lichtreizen zu einem veränderten, weitergeleiteten Signal an das Gehirn.

Durch die Bindung von aktiviertem Rhodopsin an das Transducin, wird G-Protein gekoppelt eine aktivierte Form des Transducin produziert. Diese zerfällt in zwei Anteile, die alpha- und eine beta/gamma-Untereinheit, wobei die alpha-Untereinheit unter Aktivierung einer cGMP-Phosphodiesterase das Signal weiterleitet.

cGMP, ein cyclisches Nucleotid, liegt im unbelichteten Stäbchen mit hoher Konzentration von 70 μM vor. Es steuert die Kationen-Kanalproteine und ermöglicht so die Diffusion von Natrium- und Calcium-Ionen durch die Zellmembran, wodurch eine regelmäßige Ausschüttung von Neurotransmittern an die Synapse erfolgt. Bei einer Belichtung des Rhodopsins bedingt die Aktivierung der Phosphodiesterase eine Senkung des cGMP-Spiegels und damit eine Schließung der Ionenkanäle. Durch die Hyperpolarisation der Zelle wird die Neurotrasmitter-Ausschüttung unterbrochen. Durch das erniedrigte intrazelluläre Calcium wird die Guanylat-Cyclase wiederum aktiviert, was zu einer cGMP vermittelten Öffnung der Ionenkanäle führt.

Durch eine enzymatische Hydrolyse des GTPs zu GDP kommt es zu einer selbst-induzierten Inaktivierung der alpha-Untereinheit des Transducins und zusammen mit der beta/gamma-Untereinheit wieder zur Rückführung in den initialen Zustand. Das aktivierte Rhodopsin wiederum wird in seine Bestandteile all-trans-Retinal und Opsin zerlegt. Sobald das all-trans-Retinal mittels enzymatischem Prozess zu 11-cis-Retinal umgewandelt wird, liegt letzteres verbunden mit Opsin wieder als inaktiviertes Rhodopsin vor (Koolmann und Röhme, 1994).

1.4 Hintergrund Strahlentherapie

Historisch ist der Beginn von Diagnostik und Therapie mit Röntgenstrahlen in deren Entdeckung durch W.C. Röntgen am 8.11.1895 zu sehen. Bereits ein Jahr darauf wurde die erste „Strahlentherapie“ an einem Mädchen mit einem Tierzellnävus in Wien durchgeführt, die auf der Entdeckung von strahlenbedingter Alopezie basierte (Streitman, 1973).

Durch die Experimente von Marie Curie und ihrem Mann wurden radiogene Wirkungen auf den menschlichen Körper (Haarausfall, Verbrennungen) durch ionisierende Strahlen nachgewiesen. Im Jahre 1900 wurde ein erster Erfolg bei der Behandlung von Hautkrebs durch Sjögren und Steinbeck dokumentiert. Die Technik der Strahlenanwendung und der Einsatz von Strahlen zur Therapie bösartiger Erkrankungen bestimmen die Aufzeichnungen aus den ersten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts. Das Jahr 1910 gilt als das Jahr der Begründung der Telecuriebehandlung durch den Forscher R. Werner. Die Ergebnisse zur strahlenbiologischen Wirksamkeit und Tiefenwirkung der Radiumstrahlung führten zu einer Vielzahl von Experimenten mit unterschiedlichen Apparaturen und Applikatoren, um zielgerichtet Strahlen zu verabreichen.

Im Jahr 1928 wurde der erste Elektronenkreisbeschleuniger durch den Physiker Wideroe präsentiert. Er ist es auch, der nur zwei Jahre später den ersten Hochfrequenzlinearbeschleuniger entwickelte. Das erste Zyklotron wurde durch E. Lawrence im Jahr 1931 konstruiert. Es dauerte noch weitere 17 Jahre, bis das erste Betatron in Göttingen zur klinischen Anwendung kam. Bis dahin wurden vor allem maligne Schilddrüsenerkrankungen mit radioaktiven Isotopen behandelt. 1951 wurde die erste Telekobalttherapie in Kanada begründet, die Einheit der Strahlendosis in „Rad“ festgelegt und die stereotaktische Hochdosiskonvergenzbestrahlung eingeführt. Fünf Jahre darauf wurde auch in Deutschland die Telekobalttherapie initialisiert.

Die Folgejahre standen im Zeichen der Geräteweiterentwicklung und Verbesserung der Therapieverfahren. Intraoperative Elektronentherapie, Afterloading und die Installation des ersten Gamma-Knife (Stockholm, 1968) waren Schwerpunkte der 1960er Jahre.

Durch die Fortschritte in der Entwicklung der Linearbeschleuniger und Planungssysteme sowie der diagnostischen Verfahren wurde seit 1990 eine 3D-Bestrahlung möglich. Zur Feldformung wurden Wolfram Absorber entwickelt, die über eine Vielzahl von Entwicklungsschritten die Einführung von Multileaf-Kollimatoren (1992) in die moderne Bestrahlungstechnik und somit eine Begrenzung der Strahlenwirkung auf ein vordefiniertes Zielgebiet durch das angesteuerte Einfahren von kleinen Absorbern in das Bestrahlungsfeld ermöglichte. Diese Technik findet in weiterentwickelter Form noch heute in den Linearbeschleunigern Anwendung. Die Einführung der IMRT (Intensitätsmodulierte Bestrahlung) in die moderne Strahlentherapie ermöglicht eine zielorientierte Behandlung tumorkranken Gewebes mit hohen Strahlendosen bei gleichzeitig dem Erkrankungsrisiko angrenzender Gewebe angepasster Dosisapplikation. Wesentlicher Fortschritt ist hierbei die Reduzierung von Nebenwirkungen in gesunden und Dosisescalation in unmittelbar benachbarten malignen Geweben.



Abb. 2: TomoTherapy HiART II der Firma Accuray am Standort Radiologische Universitätsklinik Bonn

1.4.1 Grundlage der Strahlenwirkung

Faszinierend ist seit jeher die Interaktion von Strahlung und auftreffendem Gewebe. Radiobiologische Erkenntnisse zeigen, dass die therapeutische Anwendung hochenergetischer Röntgenstrahlung (Photonen) bei der Krebstherapie zu Veränderungen an der DNA im Zellkern führt. So gilt es als erwiesen, dass bereits 1 Gy Strahlendosis etwa 4000 DNS Brüche herbeiführt. Die subletalen Schädigungen werden großteilig über unterschiedliche Mechanismen, je nach Ausprägung der Schädigung repariert. Durch den Fraktionierungseffekt werden Zellen letal geschädigt und durch Nekrose und Apoptose abgebaut. Auf diesen Effekten basiert die Tumorstrahlentherapie. Eine Vermeidung von Schädigung in umgebenden Normalgeweben lässt sich jedoch auch trotz modernster Verfahren nicht erreichen. So werden teilweise auch nachhaltige und für den Patienten belastende

Langzeitwirkungen beobachtet, wie z.B. Mundtrockenheit (Xerostomie) bei radiogener Schädigung der Mundspeicheldrüsenfunktion.

1.5 Hintergrund hirneigene Tumore

Die Behandlung neuroonkologischer Erkrankungen, im Speziellen die Therapie hochgradiger hirneigener Tumore, stellt einen Schwerpunkt der Radioonkologie am Universitätsklinikum Bonn dar. Die Behandlungskonzepte erstrecken sich sowohl über die adjuvante Therapie nach Tumorentfernung als auch die primäre Therapie bei fehlender operativer Option. Tumore des Zentralnervensystems stellen etwa 2 % der menschlichen Tumore dar. Sie treten in allen Altersstufen auf und können alle Teile des ZNS betreffen. Die häufigste Entität ist die Gruppe der Gliome. Nach WHO (World Health Organisation) werden vier Stadien hirneigener Tumore unterschieden (Tabelle 1) und entsprechend ihrer Dignität eingeteilt. Die Inzidenz liegt bei 7-10 Neuerkrankungen auf 100 000/Jahr in Europa mit einer Häufung im männlichen Geschlecht (1,3:1). Bei der Behandlung hirneigener Tumorerkrankungen im Stadium WHO III-IV stellt die Radioonkologie neben der Tumorchirurgie und Chemotherapie eine wichtige Säule der Behandlung dar. Meist erfolgt nach operativer Entfernung des Tumorgewebes eine adjuvante Radiochemotherapie. Hierbei wird die ehemalige Tumorregion mit einem Sicherheitssaum von 2 cm mit einer Dosis von 60 Gy behandelt. Bei Inoperabilität aufgrund ungünstiger Tumorlokalisation wird eine primäre Radiochemotherapie in gleicher Gesamtdosis verabreicht. Wegen der oft engen Beziehung zu Nachbarorganen und Risikostrukturen erfordert die Behandlung dieser Tumorentitäten eine hohe planerische und technische Bestrahlungspräzision, um Neben- und Begleitwirkungen zu reduzieren. Daher erfolgt an Universitätsklinik Bonn die Strahlentherapie mittels bildgestützter IMRT an der TomoTherapy HiARTII.

Tab. 1: WHO Klassifikation hirneigener Tumore entsprechend ihres Malignitätsgrades

WHO Grad	Dignität
I	Gutartig
II	Niedriger Malignitätsgrad
III	Hoher Malignitätsgrad
IV	Hoher Malignitätsgrad

2. Material und Methoden

2.1 Patientenrekrutierung

Im Zeitraum Oktober 2011 bis Juli 2012 erhielten in der Radiologischen Universitätsklinik Bonn, Funktionseinheit Strahlentherapie 30 Patienten mit hirneigenem Tumor (Gliomen, Stadium WHO IV) im Rahmen der Tumorthherapie eine Bestrahlung des Kopfes, wovon 10 Patienten während der Therapie über visuelle Sensationen berichteten und daher in die Studie eingeschlossen wurden. Die Patientenauswahl erfolgte nicht randomisiert. Neun Patienten von ihnen befanden sich in einem adjuvanten, ein Patient in einem primären Behandlungskonzept. Bei sechs Patienten war der Tumor rechts-, bei vier Patienten linkshemisphärisch lokalisiert. Die Patienten waren zwischen 41 und 71 Jahren alt; die Geschlechterverteilung betrug männlich/weiblich 8:2.

Der Tumorlokalisierung, der histopathologischen Tumorklassifikation und der Graduierung entsprechend wurde die Therapie festgelegt.

Die Teilnahme an der Untersuchung war freiwillig. Die Bestrahlungsbehandlung erfolgte bei allen Patienten in kurativer Intention.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Aufnahme von Patienten in die Studie mussten die folgenden Einschlusskriterien erfüllt sein:

- klinische Indikation zur adjuvanten oder definitiven Strahlentherapie bei hirneigenen Tumoren
- eigene, unbeeinflusste Schilderung des Phänomens
- Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie (Einverständniserklärung)
- Alter mindestens 18 Jahre
- physisch und psychische Fähigkeit zur Studienteilnahme

Ausschlusskriterien

- kognitive Einschränkung und auffällige psychische Verfassung des Patienten
- fehlende Geschäftsfähigkeit

2.1.2 Ethikvotum

Das Ethikvotum unter der Nr. 206/12 der Ethikkommission der Rheinischen Friedrich Wilhelms Universität Bonn lag vor.

2.2 Bestrahlungsplanung

2.2.1 Lokalisation und Patientenlagerung

Alle Patienten wurden in stabiler, reproduzierbarer Rückenlage auf dem Therapiesimulator Siemens NT (Siemens) lokalisiert. Zur Patientenfixierung und zur Verbesserung der Lagerungsstabilität wurden unterschiedliche Lagerungsmaterialien (z.B. AIO- Lagerungsboard der Firma Orfit, Kniefixierung) eingesetzt. Zur Kopffixierung auf einer Kopfschale wurde eine thermoplastische 3 Punkt-Gesichtsmaske der Firma Orfit individuell angefertigt. Hierzu wurde das perforierte Masken-Material bei 65°C erhitzt und hierdurch modellierbar. Das Material wurde dem Patienten aufgelegt und der Gesichtsform angepasst. Bis zur vollständigen Erkaltung und Aushärtung der Maske wurde der Kopf durch MTRA und Arzt lagestabil kontrolliert. Die Festlegung des Referenzpunktes erfolgte unter Durchleuchtung auf das Dorsum sella turcica in Patientenmitte. Der Referenzpunkt ist der wichtigste Bezugspunkt zur Übertragung des berechneten Bestrahlungsplanes auf den Patienten. Hierbei wird anhand von berechneten Verschiebevektoren, ausgehend vom Referenzpunkt, die exakte Position des Bestrahlungsfeldes bestimmt. Bei Einstellung des Patienten vor der Bestrahlung werden die Laser zur korrekten Positionierung auf die Referenzpunkt-Markierung auf der Maske eingestellt. Zur Dokumentation wurden Lokalisationsaufnahmen in 0 und 90 Grad Gantrystellung angefertigt. Die weitere Planung wurde anhand einer Computertomographie in 3 mm Schichtführung angefertigt. Die physikalische Planung bzw. die Berechnung der Strahlabschwächung beruht auf der Gewebedichte der unterschiedlichen durchstrahlten Strukturen.

2.2.2 Delineation/Zielvolumendefinition

Die Einzeichnung des Zielvolumens wurde mit Hilfe des präoperativen Magnetresonanztomogramms am Bestrahlungsplanungssystem Masterplan (Oncentra, Version 3.3.SP3) durchgeführt. Hierbei wurde die T1 gewichtete

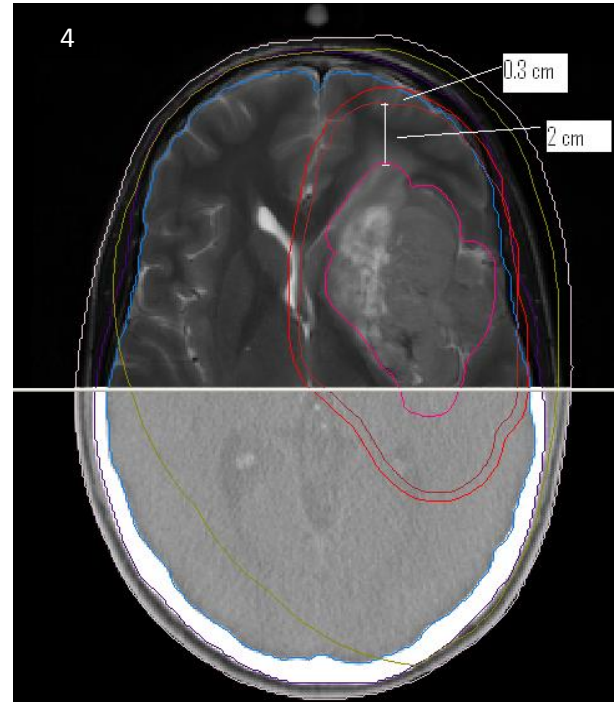
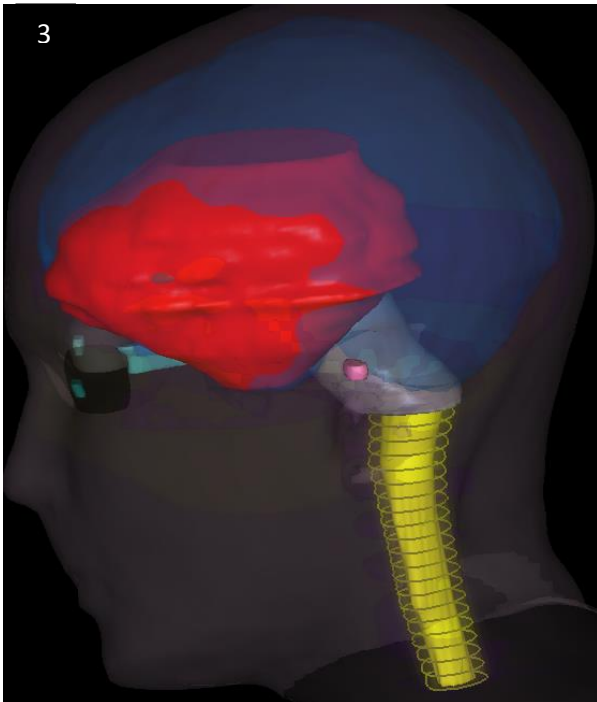


Abb.3: Beispiel zur Veranschaulichung der Einzeichnung im Planungs-CT. Links: 3D Darstellung der Einzeichnung von Planungszielvolumen (rot) und der diverser Risikoorgane

Abb. 4: Überlagerung von Planungs-CT und T1 gewichteter MRT-Sequenz. Definition von ehemaliger Tumorregion (magenta), CTV (bordeaux-rot) und PTV (rot)

Kontrastmittel-MRT-Sequenz mit dem Planungs-CT fusioniert und das ehemalige Tumorgebiet eingezeichnet. Hierum wurde das klinische Zielvolumen (CTV) mit einem Abstand von 2 cm definiert. Der nicht korrigierbare Einstellfehler wurde im Planungszielvolumen (PTV) mit weiteren 3 mm Sicherheitsabstand berücksichtigt (Abb. 3 und 4). Als Risikoorgane wurden die in (Tabelle 2) aufgeführten Organe definiert.

Tab. 2: Bei der Planung berücksichtigte Risikostrukturen

Auge ipsilateral	Augenlinse ipsilateral
Auge kontralateral	Augenlinse kontralateral
Chiasma	Nervus opticus ipsilateral
Cochlea ipsilateral	Nervus opticus kontralateral
Cochlea kontralateral	Hypophyse
Hirnstamm	Hirnstamm + 6 mm
Hirnstamm + 4 mm	Hirnstamm +8 mm

2.3 Tomotherapie

Die Therapie erfolgte in helikaler, intensitätsmodulierter, bildgestützter Technik (IMRT/IGRT) am TomoTherapy HIART II Linearbeschleuniger. Die Intensitätsmodulation erfolgt mittels binärem Multi-Leaf-Kollimator MLC. Durch die Primärkollimation stehen drei Strahlbreiten im Isozentrum, nämlich 50 mm, 25 mm und 10mm zur Verfügung. Durch diese Hauptblenden wird die initiale Form des Bestrahlungsstrahls bestimmt, bevor der Sekundärkollimator im Anschluss den Strahl moduliert. Die Beambreite wird bestimmt durch die Breite jedes einzelnen der 64 Wolfram-Leafs (Stärke 10 cm), die pneumatisch gesteuert werden. Die Projektion der Leafs im Isozentrum beträgt 6,25 mm. Die Schließ- und Öffnungszeit der Lamellen bzw. Leaves beträgt ungefähr 20 ms. Das so genannte Field of View (FOV; Durchmesser des Bestrahlungsfeldes) von 40 cm wird insbesondere durch die Einstellung der Kollimatoren ermöglicht. Mittels 64 Leaves und 51 Winkelpositionen während einer kompletten Umdrehung der Gantry sind insgesamt 3264 Strahlen möglich. Die Source Isocenter Distance (SID) misst bei der TomoTherapy 85cm. Zudem wird bei der Bestrahlungsberechnung der sogenannte Pitch festgelegt, der definiert ist als Tischbewegung während einer kompletten Gantryrotation relativ zur axialen Feldbreite in der Bestrahlungssachse. Bei kontinuierlichem Tischvorschub wird Schicht für Schicht in kraniokaudaler Richtung individuell kollimiert und bestrahlt. Hierbei hat die Gantry eine konstante, für jede Patientenbestrahlung individuell

berechnete Rotationszeit, in der die 51 Einstrahlwinkel genutzt werden. Im Isozentrum beträgt die maximale Dosisleistung während der Bestrahlung über 8,8 Gy/min.

Die Integration einer CT-Bildgebung direkt vor der Bestrahlung ermöglicht einen direkten Abgleich und eine Korrektur der täglichen Lagevarianz. Der Linearbeschleuniger bei der TomoTherapy HIART II dient hierbei als Strahlenquelle und kann zugleich als Megavolt-Röntgenquelle und Megavolt-Linearbeschleuniger eingesetzt werden. Für die Bestrahlung und CT-Bildgebung wird die Photonenstrahlung im Linearbeschleuniger erzeugt. Mittels Frequenzkonverter wird eine Pulsationsfrequenz zwischen 80 (MVCT) und 300 Hz (Therapie) moduliert, so dass statt einer Grenzenergie von 6 MV Strahlung nur noch 3,8 MV mit einer Dosisleistung von 0,2 Gy/min möglich ist.

2.4 Bestrahlungsberechnung

Die Bestrahlungsplanung und Planoptimierung wurde an der Tomotherapy Planungsstation (Version 3.1.2., Firma Accuray) durchgeführt. Die Beambreite wurde auf 2,5 cm (n=9) bzw. 1 cm (n=1) festgelegt. Der Pitch betrug 0,430 (entsprechend 43 % der Feldbreite). Die iterative Berechnung des Bestrahlungsplanes sah in der Optimierung eine Konformität gemäß ICRU zwischen 95-107 % im Planungszielvolumen vor. Bei der Schonung der Risikoorgane wurden die Ergebnisse der Quantec Studie 2010 zugrunde gelegt (Quantec Studie, 2010).

2.5 Durchführung der Bestrahlung

Nach Positionierung des Patienten in identischer Lagerung zur Planungs-CT erfolgt in einem ersten Schritt die MV-CT-Bildgebung über das Bestrahlungsgebiet.

Die so erzeugte Computertomographie-Bilderserie wird mit dem Planungs-CT überlagert und somit die Lage des Patienten und des zu bestrahlenden Gebietes abgeglichen. Lageunterschiede werden durch Korrektur der Tischposition gemäß den ermittelten Verschiebevektoren ausgeglichen, wobei die Tischhöhe und Tischposition in Patientenlängsachse automatisch und die laterale Lagekorrektur manuell korrigiert werden. Erst nach Abschluss dieser Korrekturphase wird die Bestrahlung durchgeführt.

2.6 Datenerhebung

Im ersten Schritt wurden die Patienten nach der ersten Bestrahlung befragt, ob während der Behandlung Besonderheiten aufgetreten seien. Wurden Lichtsensationen spontan beschrieben, waren die Patienten für die Studie geeignet

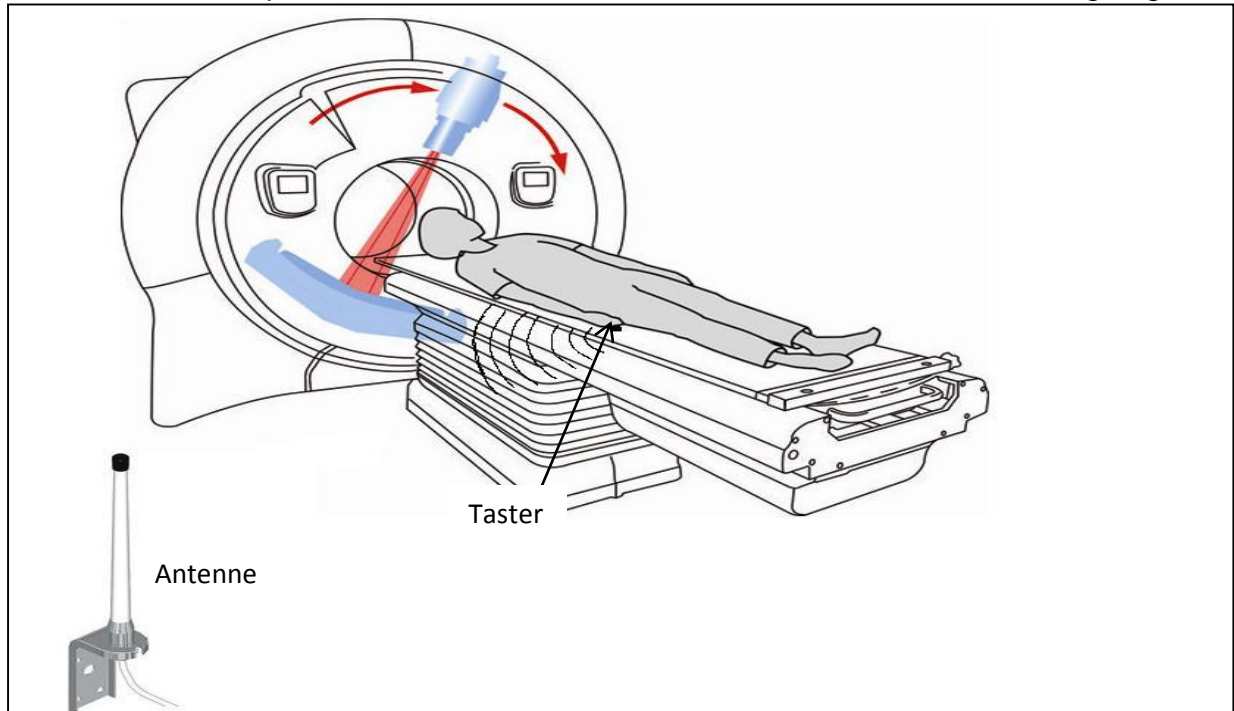


Abb. 5: Schematisierte Darstellung der Behandlung und Datenerfassung. Der Patient liegt in Rückenlage auf dem Bestrahlungstisch. Der Eventrecorder befindet sich in der rechten Hand des Patienten (Taster). Die Übertragung des Signals erfolgt an Audacity Audio Editor

und wurden in die Studie eingeschlossen und über den weiteren Prüfungsablauf informiert. Die Teilnahme wurde mittels Einverständniserklärung dokumentiert. Die Studie sah vor, dass ab der zweiten Bestrahlung und bei jeder weiteren Fraktion die elektronische Registrierung der Lichtsensationen mit einem durch den Patienten bei jedem subjektiv empfundenen Lichtereignis zu betätigenden Eventrecorder (Abb. 6), welchen der Patient in seiner rechten Hand hielt, erfolgte. Die komplette Fraktion einschließlich MV-CT wurde aufgezeichnet. Zur digitalen Aufzeichnung des Eventrecorders wurde Audacity Audio Editor Version 2.0 verwendet. Die Messung ermöglichte eine zeitliche Auflösung von 1 Sekunde.



Abb. 6: Eventrecorder

Es wurde ein Fragebogen (Anlage 1) zur Erfassung der patientenspezifischen Daten angelegt, den der Patient im Anschluss an die Bestrahlung täglich ausfüllen musste. Hier beschrieb er Aussehen, Intensität, Form und Bewegung des Lichtereignisses. Zusätzlich wurde in einem schematisierten Gesichtsfeld (siehe Abbildung 7) der Ort mit einem Kreuz gekennzeichnet. Der Patient durfte pro Bestrahlungssitzung (Fraktion) mehrere Kreuze in diesem Schema setzen, da sich die Lichtereignisse teilweise innerhalb des Sehfeldes bewegten oder ihre Position änderten.

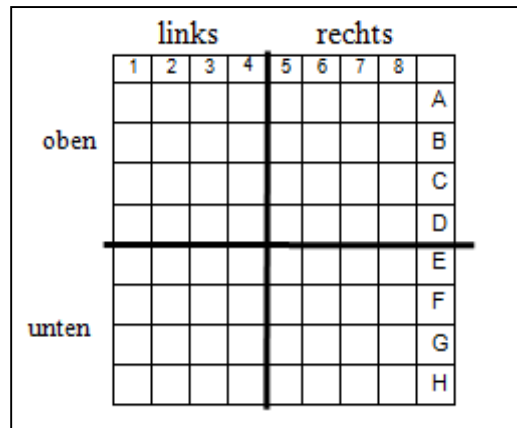


Abb. 7: Schematisiertes Gesichtsfeld

2.7 Auswertung

Ausgewertet wurden die Aufzeichnungsergebnisse von insgesamt 175 von 290 Fraktionen. Die Ergebnis-Darstellung gliedert sich im Folgenden in drei Teile:

1. Analyse der Aufzeichnungen durch den Eventrekorder
2. Anatomische Korrelation der Beobachtungen mit mittels Maschinendaten
3. Analyse der schematischen Aufzeichnung des Gesichtsfeldes

Zu 1.: Die Aufzeichnung und Registrierung der durch den Patienten empfundenen Lichtereignisse wurden mittels Audacity aufgezeichnet. Hierbei war eine zeitliche Auflösung von 1 Sekunde definiert. Mehrfachregistrierungen während einer Sekunde wurden als ein Ereignis gewertet. Zudem erfolgte eine digitale Video-Aufzeichnung der Zeit und Tischposition während der MV-CT und Bestrahlungsfraction. Diese diente der exakten Zuweisung von Zeit und Tischposition in Kombination mit den analog erhobenen Daten. Die Rekonstruktion erfolgte mittels der Audacity-Daten, der Videoaufzeichnung und der Maschinendaten. Anschließend erfolgte die graphische Darstellung der Ereignisse über die Fraktionsdauer und die Gesamtbestrahlungszeit, wobei die Event-Registrierungen der Einzelfractionen summiert wurden. Die Analyse

bestand darin, für jeden Patienten eine zeitkorrelierte Auftragung der Messergebnisse zu ermöglichen unter Zugrundelegung der Gesamtzeit der Bestrahlungsfraction, die bei jedem Patienten unterschiedlich war. Es erfolgte die Auftragung der relativen Häufigkeit der visuellen Ereignisse gegen den Zeitpunkt der Registrierung ab Bestrahlungsbeginn. Der dazugehörige Nullpunkt der Tischverfahrstrecke wurde geeignet festgelegt.

Zu 2.: Das Auslesen der Maschinendaten ermöglichte eine präzise Angabe zum Einstrahlwinkel und zur Tischposition während jedes Zeitpunktes der Bestrahlung. Jeder gewählte Einstrahlwinkel ist zu jedem Zeitpunkt der Bestrahlung definiert, so dass auch die exakte Angabe der damit verbundenen Tischverfahrstrecke aus den Maschinendaten extrahierbar war. Zur besseren Veranschaulichung der anatomischen Verhältnisse zum Zeitpunkt des Auftretens der visuellen Sensationen wurde die Orbitaoberkante mittels MV-CT und des RTP-Files als Grenzstruktur definiert. Bezogen auf die Zentralstrahlebene konnten somit die Lichtereignisse in supraorbital und nicht supraorbital gelegene unterteilt werden. Die Berechnung erlaubte zudem die Unterscheidung zwischen Ereignissen, die eindeutig weiter als die Hälfte der Beambreite von 5 mm (10 mm Beambreite) bzw. 12,5 mm (25 mm Beambreite) oberhalb der Orbitaoberkante lagen und somit keinerlei Kontakt zur Retina haben konnten.

Zu 3.: Erhoben und ausgewertet wurden pro Patient jeweils 10 Gesichtsfeldbeschreibungen und quantitativ analysiert. Hierbei wurde die Summenhäufigkeit jedes Einzelkästchens sowie jedes Quadranten ermittelt. Eine weitere Unterteilung erfolgte entsprechend der Lokalisation des Primärtumors in rechts- und linkshemisphärisch. Die quantitative Analyse erfolgte mittels Excel (Microsoft Office, 2010). Die Aufzeichnungen der durch den Patienten empfundenen und markierten Lichtereignisse wurden über die 10 Fraktionen ausgewertet, und es erfolgte eine Häufigkeitsanalyse pro Quadrant.

3. Ergebnisse

3.1 Ereignis-Analyse mittels Eventrekorder-Aufzeichnung

Insgesamt wurden 175 von möglichen 290 Fraktionen (60 %) aufgezeichnet und ausgewertet. Aus unterschiedlichen technischen Gründen (Kabelbruch, Fehlaufzeichnungen des Eventrekorders etc.) konnten 115 Fraktionen nicht ausgewertet werden. Die Aufzeichnung der Lichtsensationen wurde durch alle Patienten mittels Druckknopf registriert. Bei 30 Bestrahlungstagen pro Patient lag die auswertbare Anzahl an Fraktionen im Mittel bei 17,5 Fraktionen (7-26 Fraktionen). Die Tabelle 3 fasst die patientenspezifischen Parameter zusammen: Rotationszeit [sec], Gesamtzahl der Rotationen, Gesamtzahl der möglichen Beams pro Fraktion sowie die registrierten Lichtereignisse im Patientenkollektiv. Insgesamt wurden 97285 Beams ausgewertet und 5959 Lichtereignisse (6,1 %) registriert.

Tab. 3: Patientenspezifische Darstellung von Rotation, Rotationszeit, Anzahl möglicher Beams aufgrund von 51 Einstrahlpositionen sowie die Gesamtzahl der registrierten Lichtsensationen pro Patient und Fraktion mit Maximum (Max), Minimum (Min), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (Stabw)

Patient	Fraktionen	Rotation		Beams	Lichtsensationen				
		Dauer [s]	Anzahl		Summe	pro Fraktion			
						Max	Min	MW	Stabw
1	17	23	10	472	74	14	2	8	3,3
2	20	22	12,9	637	343	187	20	119	45,0
3	7	24	11,7	820	530	92	53	69	14,3
4	16	24	8,9	574	99	17	1	8	4,8
5	13	32	9,3	435	113	13	1	6	3,4
6	17	16	17,8	458	1481	157	1	66	55,4
7	22	24	9,8	877	950	60	14	42	10,7
8	26	31	7,8	688	1132	43	27	34	4,3
9	15	23	7,5	478	478	91	26	47	14,7
10	22	24	7,6	359	759	60	10	32	23,6
Gesamt					5959				

Während des MV-CTs kam es bei keinem der Patienten zu Lichtereignissen. Die Lichtsensationen traten ausnahmslos während der Bestrahlungsbehandlung auf. Die Auswertung ergab ein patientenspezifisches Eventmuster mit multiplen Peaks (Ereignismaxima) und eventfreien Perioden. Die Auftragung in den folgenden Abbildungen (Patientenanalyse Patient 1-10) zeigt zum einen die Auftragung der relativen Häufigkeit zum Zeitpunkt x (Nullpunkt= Zeitpunkt des ersten registrierten

Ereignisses), während der Bestrahlungsfraction und zudem die Strecke der Tischbewegung in mm.

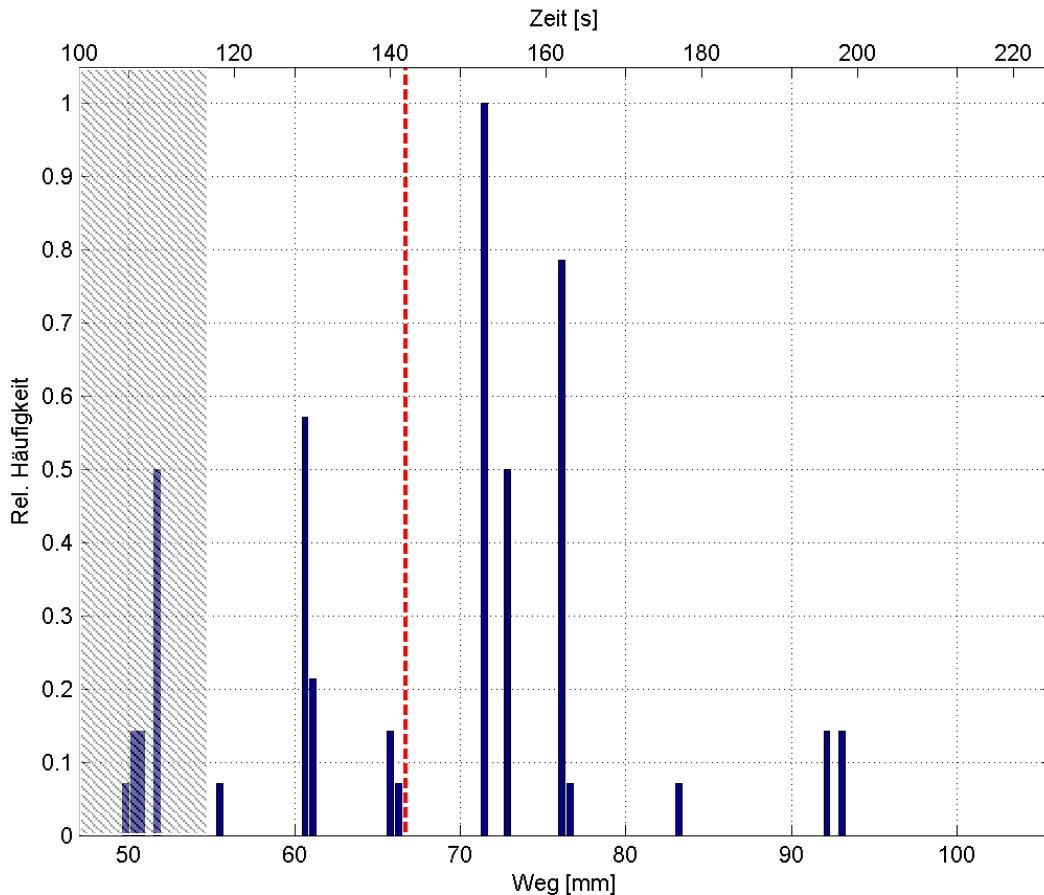


Abb. 8: Patient 01 graphische Darstellung der relativen Häufigkeit der Lichtsensationen bezogen auf die Fraktionsdauer [sec] und die Tischverfahrstrecke [mm]. Schraffiert: Region, in der der Primärstrahl oberhalb der Orbitahöhle verläuft (entspricht der Entfernung der Zentralstrahlmitte zum Orbitarand größer als die halbe Strahlbreite). Orbitaoberkante abzüglich der halben Beambreite (12,5 mm, Linie orange)

Patient 01: Glioblastoma multiforme links parieto-occipital WHO IV. Kombinierte adjuvante Radiochemotherapie mit Temozolomid. Die Blitzereignisse traten zwischen Sekunde 106 und Sekunde 198 des Bestrahlungszeitraumes auf und wurden auf einer Strecke von 43,24 mm mit einem 100%igen Auftreten (Auftreten eines Lichtereignisses in allen Fraktionen zum identischen Zeitpunkt und in identischer Tischposition) über alle ausgewerteten Fraktionen bei 71,44 mm und bei Sekunde 152 registriert.

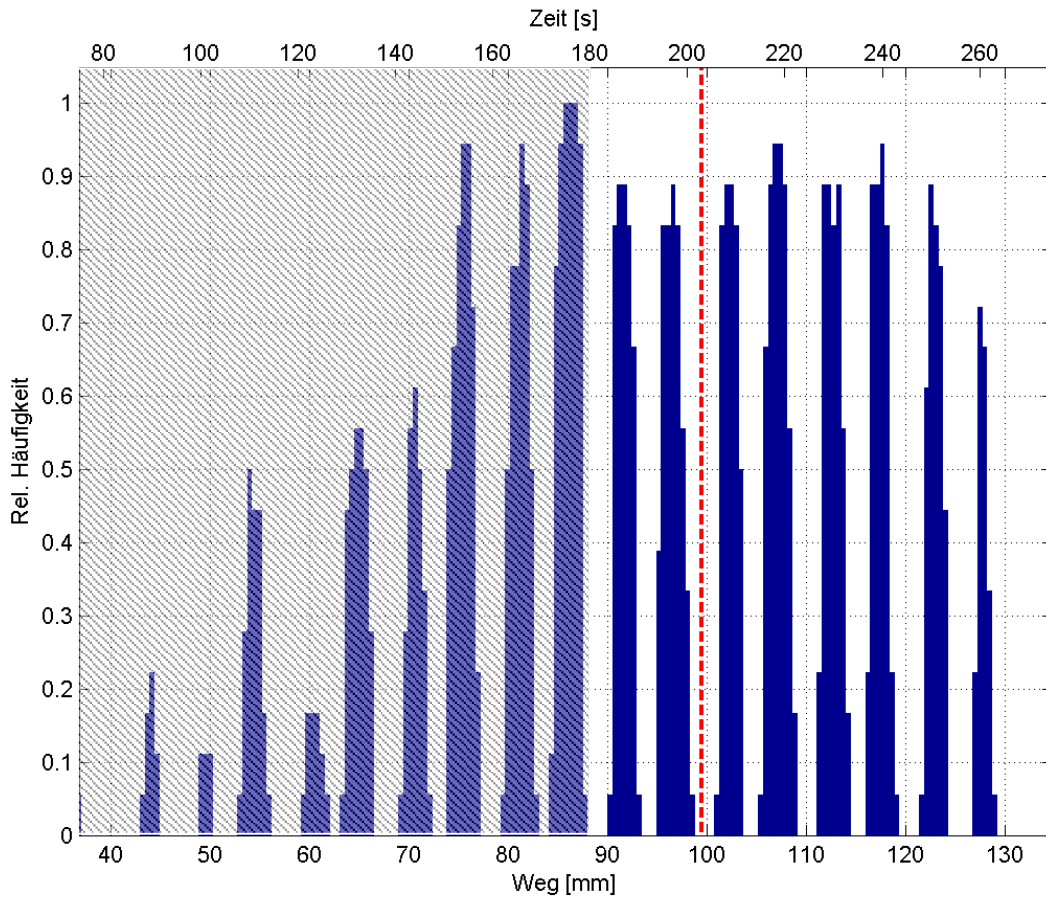


Abb. 9: Patient 02 graphische Darstellung der relativen Häufigkeit der Lichtsensationen bezogen auf die Fraktionsdauer [sec] und die Tischverfahrstrecke [mm]. Schraffiert: Region oberhalb der Orbitaoberkante (Linie orange), abzüglich der halben Beambreite (12,5 mm)

Patient 02: Glioblastoma multiforme links parietal WHO IV. Kombinierte adjuvante Radiochemotherapie mit Bevacizumab. Die Blitzereignisse traten zwischen Sekunde 75 und Sekunde 263 des gesamten Bestrahlungszeitraumes auf und wurden auf einer Strecke von 92,12 mm registriert. Zwischen Sekunde 153 und 251 zeigten sich 10 Peaks auf einer Strecke von 51,49 mm, die eine relative Häufigkeit > 80 % über alle Fraktionen aufwies. Ca. 50 % der Lichtereignisse traten oberhalb des Orbitadachs auf. Auffallend war die Unterbrechung über mehrere Sekunden, in denen über alle Fraktionen gesehen keine Blitzereignisse empfunden wurden.

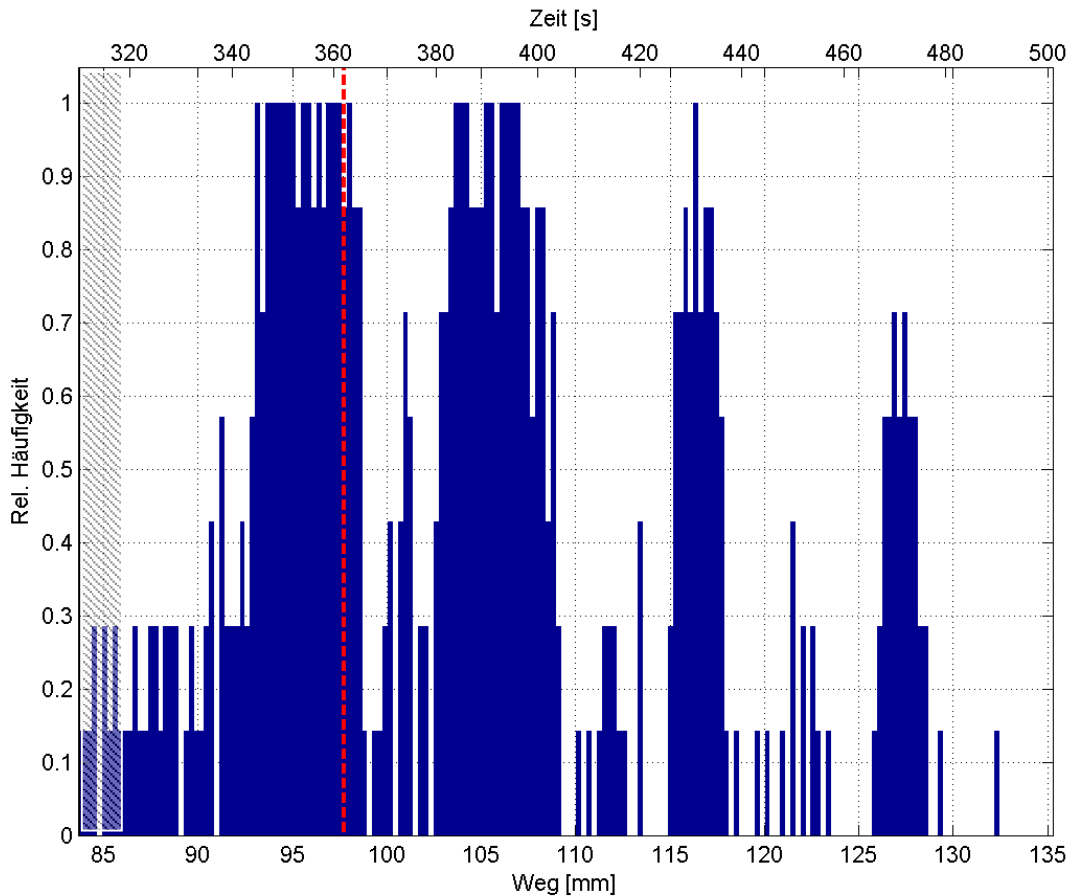


Abb. 10: Patient 03 graphische Darstellung der relativen Häufigkeit der Lichtsensationen bezogen auf die Fraktionsdauer [sec] und die Tischverfahrstrecke [mm]. Schraffiert: Region oberhalb der Orbitaoberkante (Linie orange), abzüglich der halben Beambreite (12,5 mm)

Patient 03: Glioblastoma multiforme rechts temporo-parieto-occipital WHO IV. Kombinierte adjuvante Radiochemotherapie mit Temozolomid. Die Blitzereignisse traten zwischen Sekunde 313 und Sekunde 490 des Bestrahlungszeitraumes auf und wurden auf einer Strecke von 48,6 mm registriert. Auch hier zeigten sich Häufungsgipfel > 80 % über alle Fraktionen. Der erste erstreckte sich über eine Gesamtlänge von 5,4mm von Sekunde 345-365. Ein zweiter erstreckte sich über eine Länge von 4,05 mm zwischen Sekunde 383-398. Ein weiteres Maximum lag zwischen Sekunde 429-431 mit einer Länge von 0,54 mm. Ein letzter Gipfel, bei dem bei 50 % der Fraktionen Blitzereignisse auftraten, lag zwischen Sekunde 468 und 474 mit einer Strecke von 1,62 mm.

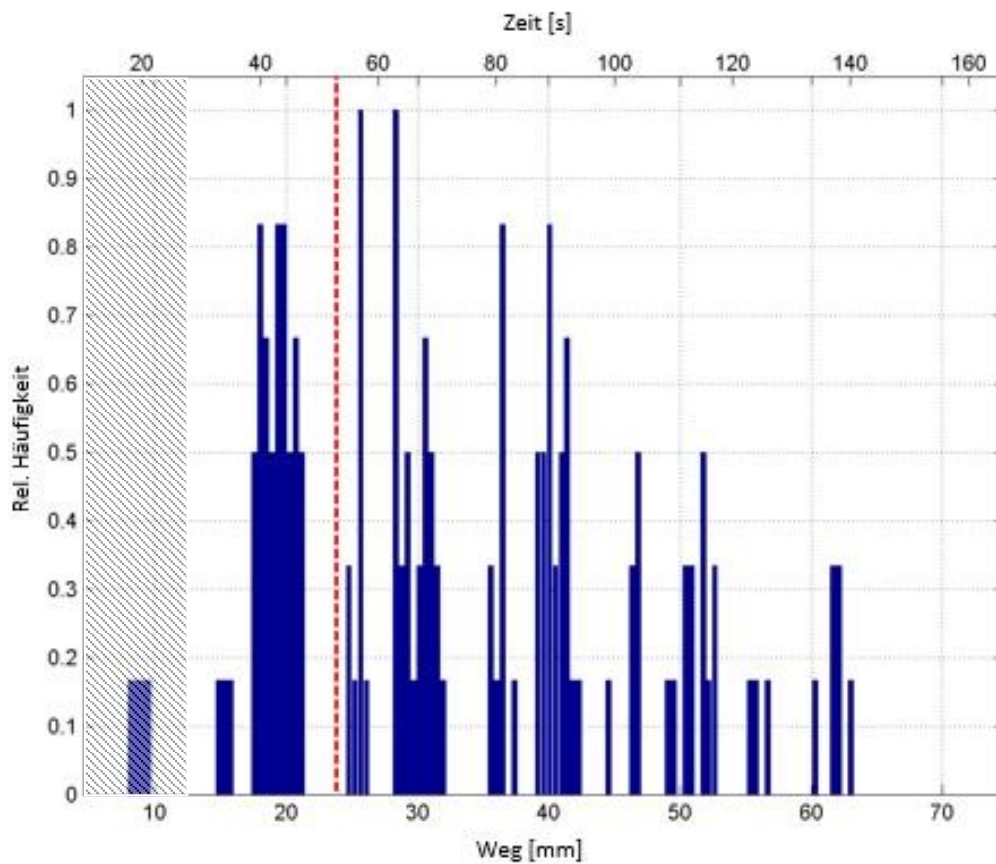


Abb. 11: Patient 04 graphische Darstellung der relativen Häufigkeit der Lichtsensationen bezogen auf die Fraktionsdauer [sec] und die Tischverfahrstrecke [mm]. Schraffiert: Region oberhalb der Orbitaoberkante (Linie orange), abzüglich der halben Beambreite (12,5 mm)

Patient 04: Glioblastoma multiforme rechts fronto-temporal WHO IV. Kombinierte adjuvante Radiochemotherapie mit Temozolomid.

Die Blitzereignisse traten zwischen Sekunde 18 und Sekunde 140 des Bestrahlungszeitraumes auf und wurden auf einer Strecke von 54,9 mm registriert. Das Maximum mit einer 100%igen Häufung über alle Fraktionen lag bei 25,65 mm bei Sekunde 57.

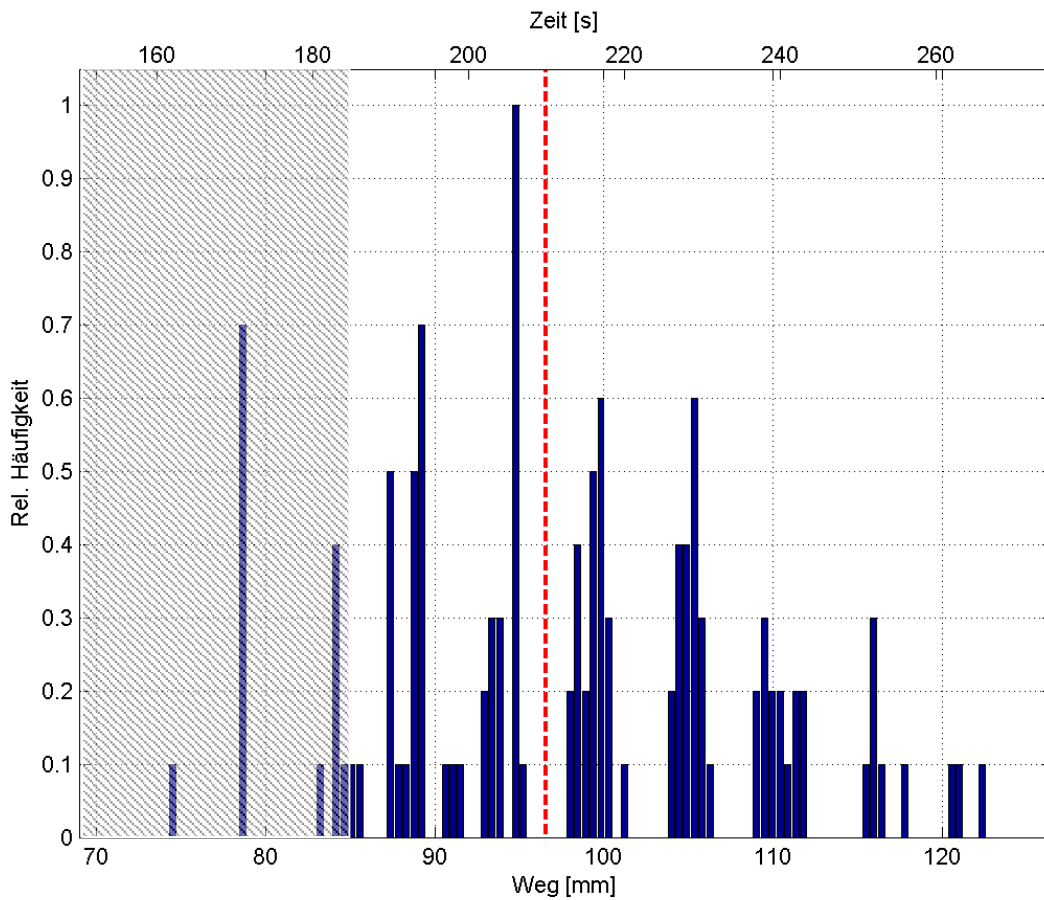


Abb. 12: Patient 05 graphische Darstellung der relativen Häufigkeit der Lichtsensationen bezogen auf die Fraktionsdauer [sec] und die Tischverfahrstrecke [mm]. Schraffiert: Region oberhalb der Orbitaoberkante (Linie orange), abzüglich der halben Beambreite (12,5 mm)

Patient 05: Glioblastoma multiforme rechts temporo-parieto-occipital WHO IV. Kombinierte adjuvante Radiochemotherapie mit Temozolomid.

Die Blitzereignisse wurden zwischen Sekunde 162 und Sekunde 266 des Bestrahlungszeitraumes auf einer Strecke von 47,84 mm mit einer 100%igen Häufung über alle Fraktionen bei 206 Sekunden nach einer Strecke von 94,76 mm registriert.

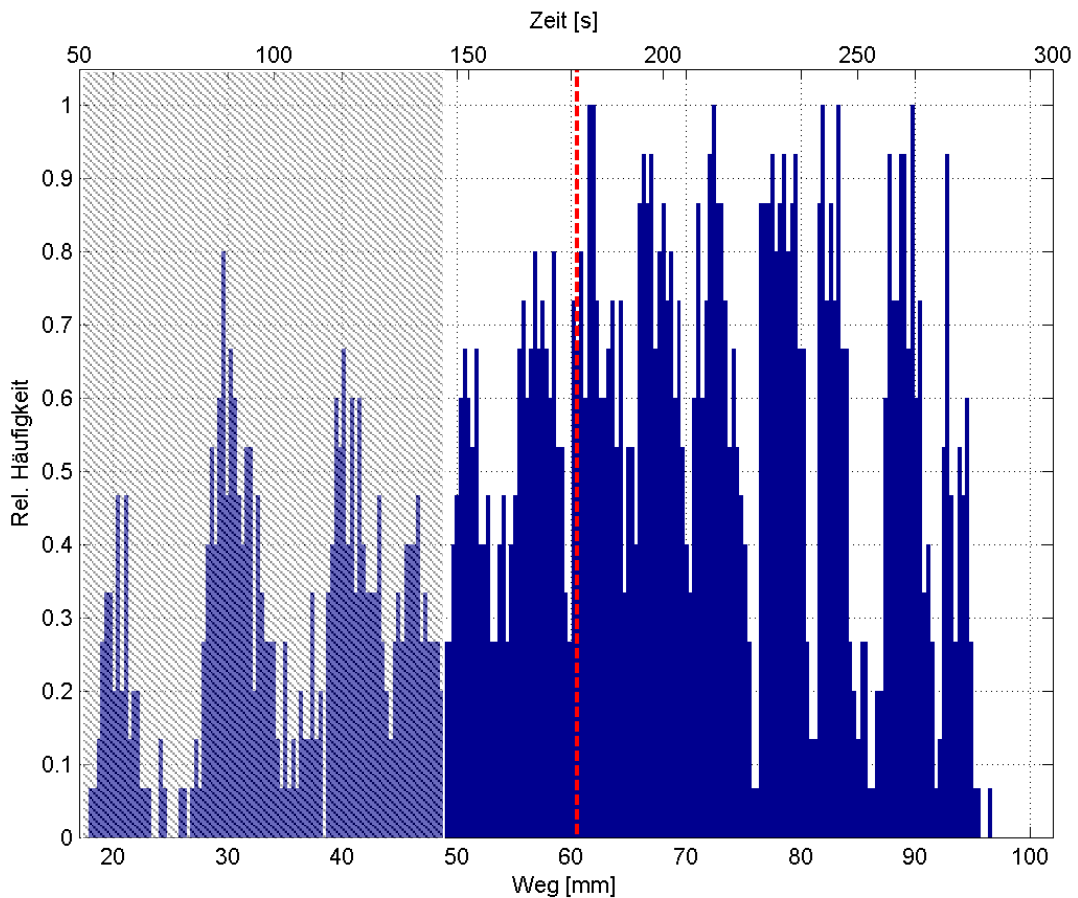


Abb. 13: Patient 06 graphische Darstellung der relativen Häufigkeit der Lichtsensationen bezogen auf die Fraktionsdauer [sec] und die Tischverfahrstrecke [mm]. Schraffiert: Region oberhalb der Orbitaoberkante (Linie orange), abzüglich der halben Beambreite (12,5 mm)

Patient 06: Glioblastoma multiforme rechts parietal WHO IV. Kombinierte adjuvante Radiochemotherapie mit Temozolomid.

Die Blitzereignisse wurden zwischen Sekunde 50 und Sekunde 284 des Bestrahlungszeitraumes auf einer Strecke von 78,54 mm registriert. In diesem Bereich zeigten sich wiederkehrende Peaks zwischen Sekunde 181-264 entsprechend einem 100%igen Auftreten von Blitzereignissen über alle ausgewerteten Fraktionen an identischer Position.

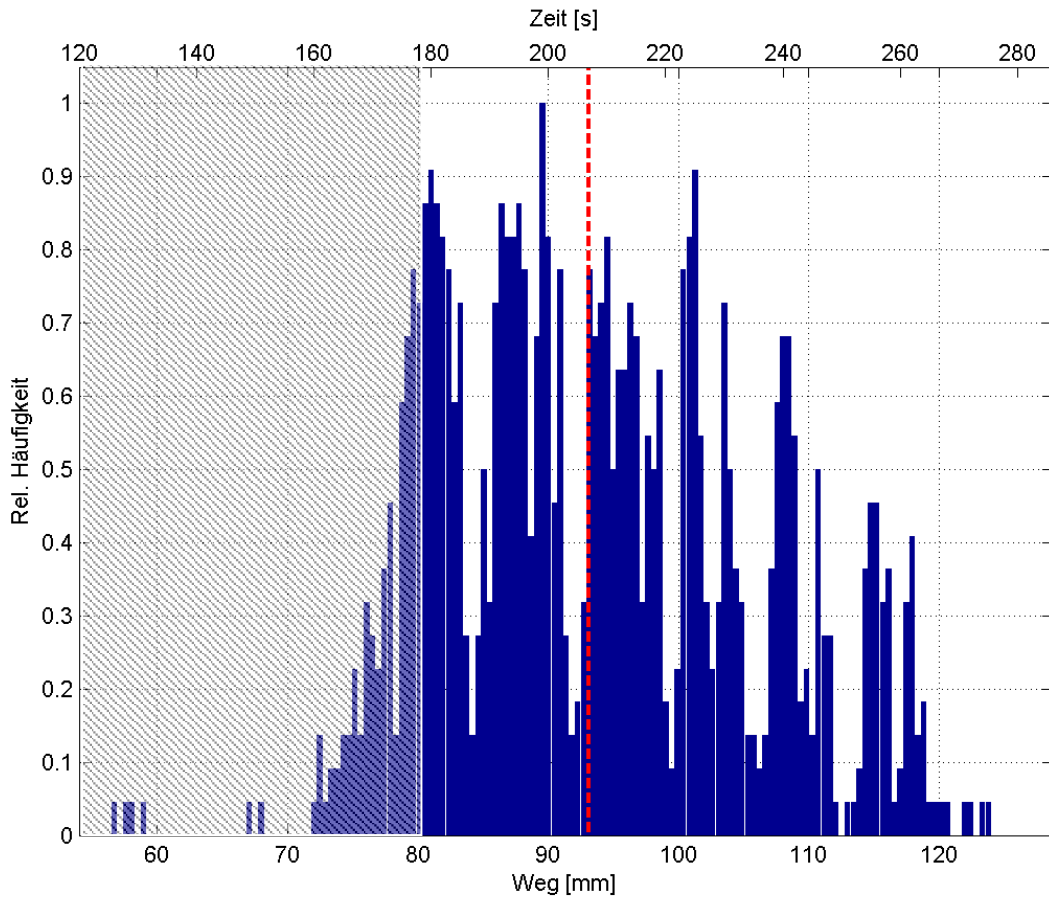


Abb. 14: Patient 07 graphische Darstellung der relativen Häufigkeit der Lichtsensationen bezogen auf die Fraktionsdauer [sec] und die Tischverfahrstrecke [mm]. Schraffiert: Region oberhalb der Orbitaoberkante (Linie orange), abzüglich der halben Beambreite (12,5 mm)

Patient 07: Glioblastoma multiforme links frontoinsulär WHO IV. Primäre Radiochemotherapie nach stereotaktischer Biopsie mit Temozolomid.

Die Blitzereignisse traten zwischen Sekunde 126 und Sekunde 275 des Bestrahlungszeitraumes auf einer Gesamtstrecke von 67,05 mm registriert. Auch hier zeigt sich ein mehrgipfliges Bild der Lichtsensationen während des Bestrahlungszeitraumes mit einer 100%igen Auftretenshäufigkeit über alle Fraktionen in Sekunde 199 (Tischposition 89,55 mm).

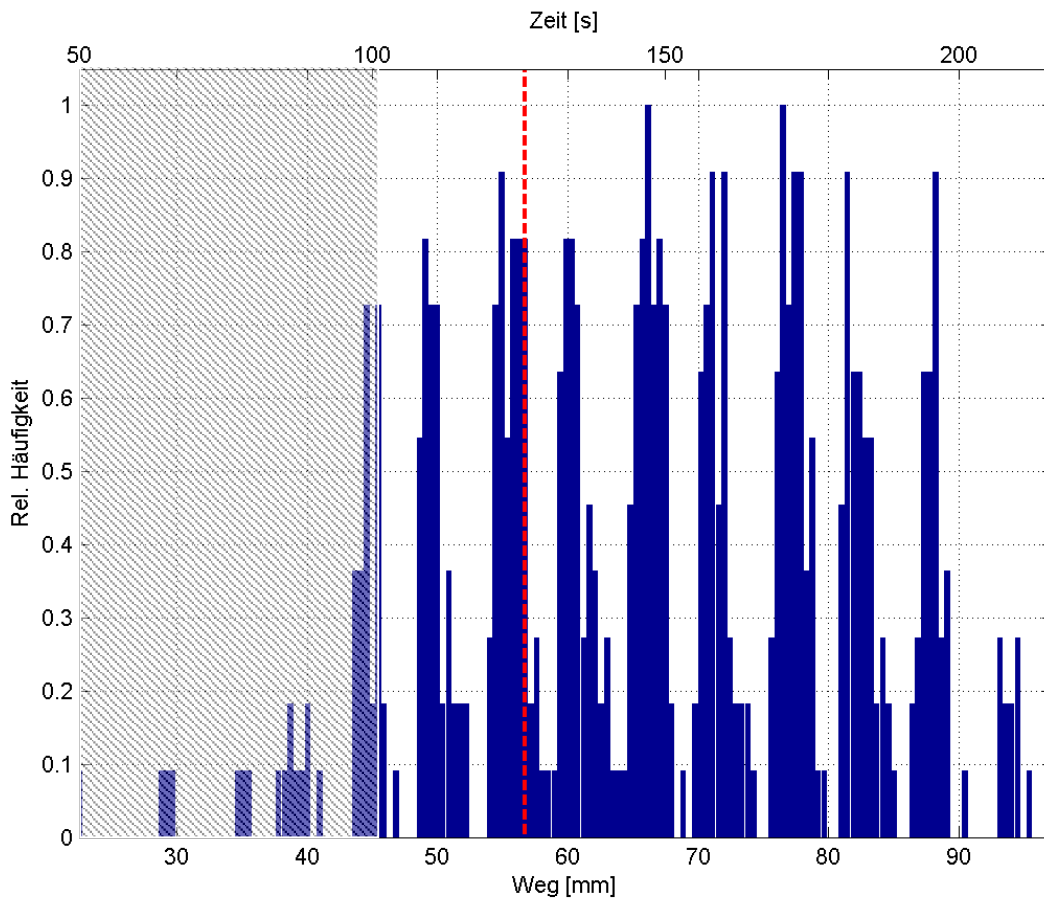


Abb. 15: Patient 08 graphische Darstellung der relativen Häufigkeit der Lichtsensationen bezogen auf die Fraktionsdauer [sec] und die Tischverfahrstrecke [mm]. Schraffiert: Region oberhalb der Orbitaoberkante (Linie orange), abzüglich der halben Beambreite (12,5 mm)

Patient 8: Glioblastoma multiforme links temporal. Kombinierte adjuvante Radiochemotherapie mit Temozolomid. Die Blitzereignisse wurden zwischen Sekunde 50 und Sekunde 212 des Bestrahlungszeitraumes auf einer Strecke von 72,9 mm registriert. Auch hier war das mehrgipflige Muster auffallend, bei dem ab Sekunde 109 und einer Tischfahrstrecke von 49,05 mm bis zur Sekunde 196 bei Tischposition 88,2 mm regelmäßig Auftretenshäufigkeiten >80 % über alle Fraktionen auftraten. Unterbrochen wurden diese Gipfel durch mehrere Sekunden dauernde Strecken, teilweise mit geringer Häufung bzw. ohne Lichtempfindungen.

Die Maxima zeigten sich bei Sekunde 147 und 170 nach 66,15 mm bzw. 76,95 mm Tischvorschub.

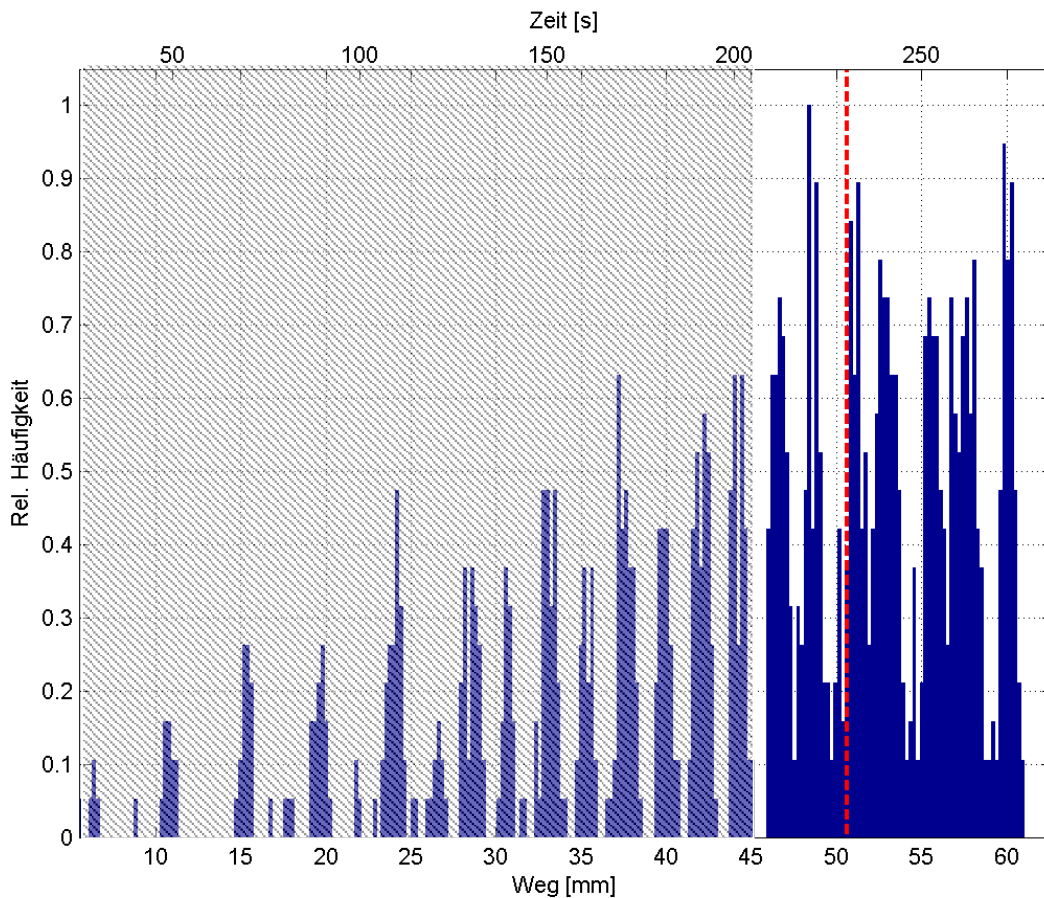


Abb. 16: Patient 09 graphische Darstellung der relativen Häufigkeit der Lichtsensationen bezogen auf die Fraktionsdauer [sec] und die Tischverfahrstrecke [mm]. Schraffiert: Region oberhalb der Orbitaoberkante (Linie orange), abzüglich der halben Beambreite (5 mm)

Patient 09: Glioblastoma multiforme rechts parietal WHO IV. Kombinierte adjuvante Radiochemotherapie mit Temozolomid.

Die Blitzereignisse wurden zwischen Sekunde 25 und 277 des Bestrahlungszeitraumes auf einer Strecke von 55,44 mm registriert. Auch dieses Diagramm zeigt eine Mehrgipfligkeit der Maxima, die sich vor allem im letzten Abschnitt der Bestrahlung befinden. Der zwischenzeitige Abfall zwischen den Maxima ist nur kurz. Bei Position 48,4 mm und Sekunde 220 nach Bestrahlungsbeginn empfand der Patient bei 100 % der Fraktionen eine Lichtsensation und drückte.

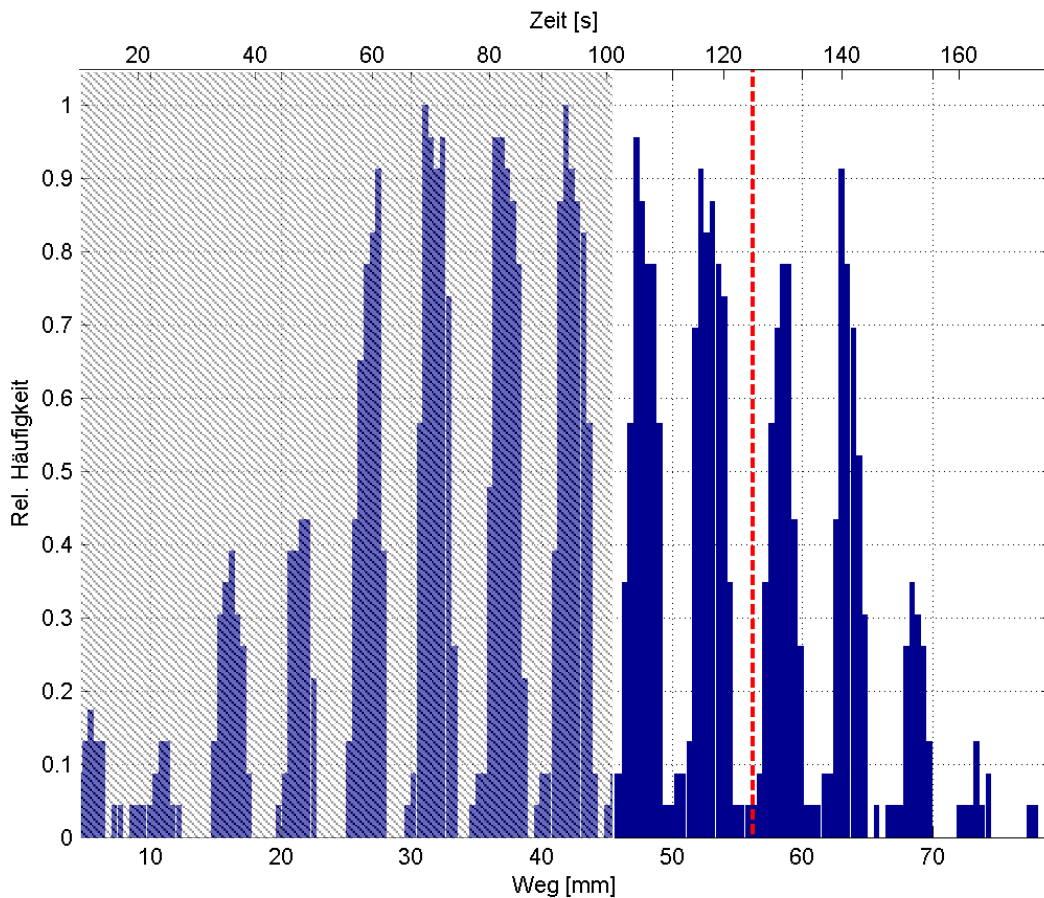


Abb. 17: Patient 10 graphische Darstellung der relativen Häufigkeit der Lichtsensationen bezogen auf die Fraktionsdauer [sec] und die Tischverfahrstrecke [mm]. Schraffiert: Region oberhalb der Orbitaoberkante (Linie orange), abzüglich der halben Beambreite (12,5 mm)

Patient 10: Glioblastoma multiforme rechts temporo-occipital WHO IV. Kombinierte adjuvante Radiochemotherapie mit Temozolomid. Bekannte Epilepsie seit 1980 mit Levetiracetam therapiert.

Die Blitzereignisse wurden zwischen Sekunde 10 und 174 des Bestrahlungszeitraumes auf einer Strecke von 73,35 mm registriert. Auch dieses Diagramm zeigt ein Ansteigen der Ereignisse bis zu einem Maximum bei Sekunde 69 und 93 bei Tischposition 30,05 mm bzw. 41,85 mm (100 % der Fraktionen zeigen Ereignis). Die zyklisch auftretenden Maxima > 80 % lagen zwischen Sekunde 60 und 142.

Zusammengefasst zeigt sich in der Datenanalyse, dass alle Patienten über mehrere Sekunden Blitzereignisse registrierten. Die Analyse der Tischverfahrstrecke in longitudinaler Achse zeigt zwischen dem ersten und letzten registrierten Lichtereignis eine Länge von 63,4 mm (Maximum 92,1mm) (Tabelle 4+5).

Tab. 4: Wegstrecke [mm] während welcher Lichtereignisse aufgetreten sind. Im Median traten über ein Strecke von 60 mm Lichtereignisse auf

Tab. 5: Zeiten [sec] während derer Lichtereignisse auftraten. Im Median wurden während nahezu 3 Minuten Lichtsensationen wahrgenommen

Tischverschiebung [mm] während des Auftretens von Lichtsensationen				Zeit [in sec] während des Auftretens von Lichtsensationen			
Patient	Beginn	Ende	Wegstrecke	Patient	Beginn	Ende	Sekunden
1	49,82	93,06	43,24	1	106	198	92
2	36,75	128,87	92,12	2	75	263	188
3	83,7	132,3	48,6	3	313	490	177
4	8,1	63	54,9	4	18	140	122
5	74,52	122,36	47,84	5	162	266	104
6	18,02	96,56	78,54	6	50	284	234
7	56,7	123,75	67,05	7	126	275	149
8	22,5	95,4	72,9	8	50	212	162
9	5,5	60,94	55,44	9	25	277	252
10	4,5	77,85	73,35	10	10	174	164
		Maximum	92,1			Maximum	252
		Minimum	43,24			Minimum	92
		Median	61,24			Median	163
		Mittelwert	63,4			Mittelwert	164,4

3.1.1 Anatomische Korrelation mittels Maschinendaten

Die sekundengenaue Information über das Auftreten der Lichtereignisse und die Kombination mit der MV-CT-Bildgebung ermöglichte eine graphische Darstellung in Bezug auf die anatomische Grenzstruktur (Orbitadach).

Neben der Gesamtstrecke, in welcher bei den Patienten Lichtsensationen ausgelöst wurden, dient die Distanz zwischen dem ersten supraorbital ausgelösten Lichtereignis und dem Orbitadach zur Bewertung eines möglichen extraretinalen Ursprungs. Unter Einbeziehung des angenommenen Augendurchmessers von 24 mm und der jeweiligen Beambreite (25 mm: n=9; 10 mm: n=1) zeigt sich in allen Patienten keine direkte Interaktion zwischen Strahl und Retina beim ersten supraorbital ausgelösten Lichtereignis. Tabelle 6 zeigt die entsprechende räumliche [mm] und zeitliche [sec]

Distanz zwischen Erstereignis und Orbitadach im Patientenkollektiv. Im Mittel lag diese bei 29,7 (15 - 56,1) mm und 80,5 (33,4 – 201,2)

sec.

Tab. 6: Räumliche [mm] und zeitliche [s] Position der anatomischen Grenzstruktur Orbitadach und des ersten Lichtereignisses bezogen auf den Beginn der Bestrahlung mit Berechnung der räumlichen und zeitlichen Distanz zueinander bei Patient 1-10. Im Maximum beginnen die Lichtsignale 56,1 mm oberhalb des Orbitadaches

Pat. Nr.	Tischgeschwindigkeit	Position Orbitadach		Position 1. Lichtsensation		Distanz Erstereignis zu Orbitadach	
	[cm/s]	Zeit [s]	Weg [mm]	Zeit [s]	Weg [mm]	Zeit [s]	Weg [mm]
1	0,047	141,70	66,6	107	50,3	34,7	16,3
2	0,049	202,96	99,45	88,5	43,4	114,5	56,1
3	0,027	362,41	97,85	301	81,3	61,4	16,6
4	0,046	209,78	96,5	171	78,7	38,8	17,8
5	0,045	52,89	23,8	19,5	8,8	33,4	15,0
6	0,034	178,24	60,6	55,5	18,9	122,7	41,7
7	0,045	207,29	93,28	128,5	57,8	78,8	35,5
8	0,045	126,18	56,78	65	29,3	61,2	27,5
9	0,022	230,23	50,65	29	6,4	201,2	44,3
10	0,045	69,89	31,45	12	5,4	57,9	26,1
					Max	201,2	56,1
					Min	33,4	15,0
					Mittelwert	80,5	29,7
					Median	61,3	26,8
					Stabw	52,52	14,19

Die Auftragung der Lichtsensationen gemessen an der Referenzstruktur Orbitadach, zeigte, dass bei 74460 supraorbital gelegenen Beams 2970 Lichtereignisse ausgelöst wurden. Von diesen lag bei 1583 Beams der Zentralstrahl mehr als die halbe Beambreite vom Orbitadach entfernt, so dass eine direkte Interaktion mit dem Auge ausgeschlossen werden kann. Unterhalb des Orbitadaches gelegene Beams verursachten 2983 Lichtsensationen (Tabelle 7).

Tab. 7: Häufigkeiten der Lichtsensationen bezogen auf die Referenzstruktur Orbitadach. Mehr als 1500 Lichtsensationen liegen supraorbital ohne Kontakt zur Retina zu haben

Patient	Lichtsensationen oberhalb des Orbitadachs	Lichtsensationen unterhalb des Orbitadachs	supraorbitale Lichtsensationen ohne Beteiligung der Retina
1	29	45	12
2	198	145	163
3	232	298	1
4	54	45	10
5	1	112	0
6	592	889	338
7	514	436	210
8	622	510	416
9	143	335	20
10	585	174	413
Summe	2970	2989	1583

3.2. Auswertung Gesichtsfeld

Die Patienten gaben durchweg Lichtereignisse an, die zu einem reproduzierbaren Zeitpunkt während der Bestrahlungsfraction täglich wiederkehrten. Die Auswertung des Befragungsbogens zeigte, dass diese Lichtereignisse unabhängig vom Status der Augenöffnung beobachtet wurden. Bei geschlossenen Augen wurden die Lichtsensationen jedoch intensiver empfunden als bei geöffneten Augen. Da die Patienten jedoch keine Vorgabe hatten, während der Behandlung die Augen geschlossen oder offen zu halten, ist eine weitere Aussage nicht möglich. Die Aussagen der Patienten deckten sich in Bezug auf die Beschreibung des Verlaufs der Lichtempfindung während einer Fraktion. So begannen die Lichterscheinungen schleichend, steigerten sich zu einer maximalen Häufigkeit und Helligkeit und fielen dann individuell unterschiedlich schnell oder langsam wieder ab. Bei acht von zehn Patienten wurde ein Wandern der Lichtereignisse von einer Seite zur anderen beschrieben teilweise mit wellenförmigem Charakter.

Die Lichtempfindungen wurden als hell und gleißend beschrieben. Die Farbe variierte von hellblau bis weiß. Zwei Patienten beschrieben die Ereignisse als hellblaue Fäden, die sich von einem Punkt wegbewegten oder flammenförmige Kontur hatten. Hauptsächlich wurden sehr helle punktförmige Lichter oder kurze Blitze an umschriebenen Orten beschrieben, die immer wiederkehrten.

Die Auswertung der subjektiv empfundenen und in den schematisierten Gesichtsfeldern dokumentierten Lokalisationen der Lichtereignisse zeigt kein einheitliches Bild. Analysiert wurden insgesamt 100 Aufzeichnungen der schematisch dargestellten Gesichtsfelder (Abb. 18).

1

1	2	3	4	5	6	7	8	L
	4	3	6	3	6	4	2	A
		2	3	2	2	1		B
			2	1	1			C
								D
								E
								F
								G
								H

2

1	2	3	4	5	6	7	8	L
3	4	5	3	1	1	4	3	A
		1			2	4	7	B
		3				1	3	C
							1	D
				1	1		4	E
		2	2	4	2	2	1	F
						2	3	G
				1				H

3

1	2	3	4	5	6	7	8	R
								A
	2	2	1	1				B
1	2	4	7	5	4	3	1	C
1	2	4	2	5	3	1	1	D
1	2	3	3	4	4	1	1	E
	2	2	3	2	1			F
	2			1				G
								H

4

1	2	3	4	5	6	7	8	R
								A
		3	3	2	6	3	1	B
	1			3	2	3	1	C
								D
								E
								F
								G
								H

5

1	2	3	4	5	6	7	8	R
								A
			1					B
		2	6	6	3			C
	1	5	9	8	6	1		D
			4	4	1			E
		1	3	3				F
								G
								H

6

1	2	3	4	5	6	7	8	R
	1	1						A
	9	1						B
	2							C
								D
								E
								F
		1						G
								H

7

1	2	3	4	5	6	7	8	L
						1	1	A
					2	2	6	B
				1			1	C
						1		D
								E
								F
								G
								H

8

1	2	3	4	5	6	7	8	L
				1	4	1	4	A
		1	1	3	5	7	3	B
					2	1		C
								D
								E
								F
								G
								H

9

1	2	3	4	5	6	7	8	R
								A
1							2	B
3		1	2	2	1		2	C
4		1	1	2			4	D
6							2	E
2							3	F
								G
								H

10

1	2	3	4	5	6	7	8	R
3	8	10	6	7	8	9	10	A
8							10	B
2								C
								D
								E
								F
								G
								H

Abb. 18: Summation von Anzahl und Lokalisation der subjektiv empfundenen visuellen Empfindung im schematisierten Gesichtsfeld über jeweils 10 Fraktionen pro Patient 1-10 mit Seitenangabe des Primärtumorsitzes R= rechts, L= links.

Insgesamt zeigt sich ein uneinheitliches Muster der visuellen Empfindung im Gesichtsfeld ohne eindeutige Beziehung zur Tumorlokalisierung

a	1	2	3	4	5	6	7	8	G
	6	17	19	15	12	19	19	20	A
	9	18	10	9	8	17	23	29	B
	7	7	10	17	17	14	10	8	C
	5	3	10	12	15	9	3	6	D
	7	2	3	7	9	6	1	7	E
	2	2	5	8	9	3	2	4	F
	0	2	1	0	1	0	2	3	G
	0	0	0	0	1	0	0	0	H

b	1	2	3	4	5	6	7	8	R
	3	9	11	6	7	8	9	10	A
	9	11	6	5	3	6	3	13	B
	6	5	7	15	15	10	6	4	C
	5	3	10	12	15	9	2	5	D
	7	2	3	7	8	5	1	3	E
	2	2	3	6	5	1	0	3	F
	0	2	1	0	1	0	0	0	G
	0	0	0	0	0	0	0	0	H

c	1	2	3	4	5	6	7	8	L
	3	8	8	9	5	11	10	10	A
	0	0	4	4	5	11	14	16	B
	0	0	3	2	1	4	2	4	C
	0	0	0	0	0	0	1	1	D
	0	0	0	0	1	1	0	4	E
	0	0	2	2	4	2	2	1	F
	0	0	0	0	0	0	2	3	G
	0	0	0	0	0	1	0	0	H

Gesamt (n= 10)
Rechtseitig (n=6)
Linksseitig (n=4)

Abb. 19: 8x8 Matrix mit der Auswertung der Gesichtsfeldschemata aller 10 Patienten auf die unterschiedlichen vier Quadranten (a). Gesamtverteilung der Lichtereignisse bezogen auf die Lokalisation des Primärtumors (b,c). Gemittelt über alle Patienten zeigt sich eine Präferenz im zentralen und oberen Gesichtsfeld

Die Summation der empfundenen Lichtsensationen im schematisierten Gesichtsfeld bezogen auf den rechts- bzw. linkshemisphärisch gelegenen Tumorsitz ist in Abbildung 19 a-c dargestellt. Während in der Summation bei den rechtshemisphärisch gelegenen Tumoren ein Auftreten im zentralen Gesichtsfeld und in den oberen Quadranten zu finden ist, zeigt sich bei den linkshemisphärischen Tumoren eine eindeutige Häufung im oberen rechten Quadranten. Sowohl bei den rechtshemisphärisch gelegenen Tumoren als auch bei den linkshemisphärischen lässt sich jedoch nachvollziehen, dass die oberen Partien des Gesichtsfeldes in unserem Patientengut gegenüber den unteren Partien dominieren. Eine Beziehung zwischen Tumorsitz und hieraus resultierender Präferenz der Lichtempfindung im Gesichtsfeld der Patienten kann aufgrund dieser Untersuchung nicht hergestellt werden.

4. Diskussion

4.1 Allgemein

Die subjektive Wahrnehmung von visuellen Sensationen bedingt durch Strahlung ist seit mehr als einem Jahrhundert bekannt. Lichtphänomene, beschrieben durch Astronauten während NASA-Missionen, unter Versuchsbedingungen im Labor oder auch während Bestrahlungen des Auges sind bis heute nicht eindeutig verstanden. Sicher ist jedoch, dass sich die Beschreibungen der Lichterscheinungen in Form und Farbe ähneln. Allgemein ist wissenschaftlich anerkannt, dass derartige Lichtsensationen durch Tscherenkow-Strahlung induziert werden. Warum derartige Lichtphänomene bislang bei der Behandlung an der Tomotherapie nicht beschrieben oder untersucht wurden, liegt wahrscheinlich darin begründet, dass die Behandlung von Hirntumorpatienten am Universitätsklinikum Bonn einen Schwerpunkt in der Strahlentherapie mittels Tomotherapie darstellt. Andere Institute nutzen die Tomotherapie-Bestrahlungstechnik nicht regelhaft bei der Behandlung von Hirntumoren. Ein Grund, weshalb nicht alle Patienten bei der Bestrahlung von Hirntumoren mittels Tomotherapie diese Phänomene beschreiben, kann zum einen an der unterschiedlichen Lokalisation des Bestrahlungsareals liegen, zum anderen auch an einer möglichen interindividuell unterschiedlichen Empfindung.

4.2 Abhängigkeit von der Dunkeladaptation des Auges

In den Untersuchungen an Apollo-Astronauten haben in den 1960er und 1970er Jahren die wissenschaftlichen Ergebnisse zu der Aussage geführt, dass während des Weltraumfluges bei dunkeladaptierten Augen eine direkte Interaktion von Partikelstrahlung mit der Retina zu diesen visuellen Sensationen führte. Die Verstärkung der Lichtsensationen bei dunkeladaptiertem Auge wurde ebenfalls bei der Untersuchung von Budinger 1972 beschrieben. Demnach beschrieb ein Untersuchungsproband bei Lichtadaptation eine geringere Intensität und ein zeitlich verzögertes Auftreten von Lichtphänomenen. Auch die Erregungsschwelle nach Lichtadaptation schien verlängert, da erst verzögert Lichtsensationen bei Dunkeladaptation bemerkt wurden. Insbesondere die Veränderung der empfundenen Intensität der Sensationen stimmt mit den Ergebnissen der Budinger-Studie überein.

In der aktuellen Studie empfanden die Patienten, unabhängig von Augenöffnung oder –schluss, die visuelle Sensation.

Sicherlich ist hier ein Streustrahlen-Effekt nicht auszuschließen, jedoch liegt die Streustrahlung der Tomotherapie mit <3 % deutlich niedriger als bei üblichen Linearbeschleunigern.

4.3 Tscherenkow-Strahlung

Die direkte Beteiligung der Netzhaut an dieser visuellen Sensation ist sehr wahrscheinlich. Tscherenkow-Strahlung ist als Ursache von Lichtsensationen insbesondere bei direktem Strahlenverlauf ionisierender Strahlung durch die Augen allgemein anerkannt. Die typische Farbgebung der Tscherenkow-Lichter, so wie in der Literatur beschrieben, wird gemeinhin als blaues helles Licht beschrieben. Hier gibt es eine deutliche Übereinstimmung zu den, durch unsere Patienten beschriebenen Lichtsensationen. Die Beschreibungen reichen von einem hellen Blau bis zu einem gleißenden Weiß. Zum einen wurden Blitze und punktförmige Erscheinungen beschrieben, zum anderen adernförmige, wellenförmige Verläufe, die sich über das gesamte Gesichtsfeld erstreckten, die auch Budinger et al. (1972) beschrieb, der Tscherenkow-Effekte als Ursache vermutete.

In einer weiteren Studie, bei der die Bestrahlung des Auges an einem Schädelphantom simuliert wurde, traten während des Low dose portal imaging Lichteffekte auf, deren Genese dem Tscherenkow-Effekt zugeschrieben wurde (Newman et al., 2008), wobei der Versuchsaufbau der Untersuchung kaum nachzuvollziehen ist. Die Arbeit von Steidley et al. (1989) favorisiert ebenfalls die direkte Interaktion zwischen Elektronen und Retina. Hier wurden Elektronen zur Behandlung von Erkrankungen nahe des Auges eingesetzt. Fünf Patienten mit dunkel adaptierten Augen erhielten eine augennahe Bestrahlung. Die Distanz zwischen Feldgrenze und Auge war 2, 3, 4, 4,3 und 5 cm. Keiner der behandelten Patienten gab Lichtsensationen an, so dass die Schlußfolgerung eine direkte Interaktion von Tscherenkow Strahlung mit der Retina war. In der vorliegenden Studie empfanden die Patienten jedoch Lichtsensationen, bei Strahlen, die über 5 cm vom Orbitadach entfernt lagen, also deutlich weiter entfernt als bei der Untersuchung von Steidley. Bei 1583 supraorbital ausgelösten

Lichtsensationen lag die kaudale Strahlkante (untere Begrenzung eines Beams) entfernt von der Retina. Diese reproduzierbar induzierten Lichtsensationen sind also durch eine direkte Interaktion mit der Retina nicht zu erklären. Außerdem wurden im Gegensatz zu einer direkten Bestrahlung des Auges, wie in den vorgenannten Studien, bei unseren Patienten bewusst Strahlwinkel gewählt, die vorrangig die Augen aussparten, um diese und auch die Linsen zu schonen. Neuere Untersuchungen an 34 Patienten, die an augennahen Tumoren der Schädelbasis mit hochenergetischen Kohlenstoffionen am GSI in Darmstadt bestrahlt wurden, zeigten reproduzierbare Lichtsensationen verteilt über das gesamte Gesichtsfeld unter Bestrahlung (Schardt et al., 2012). Die beschriebene Form entspricht den durch unsere Patienten beschriebenen Formen. Der Tscherenkow-Effekt war aufgrund der Unterschreitung der typischen Tscherenkow-Schwelle (480 MeV/n) bei den Darmstädter Patienten unwahrscheinlich. Die

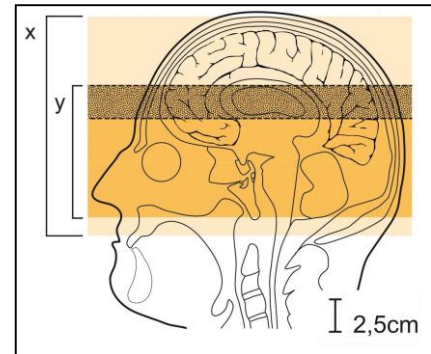


Abb. 20: Patient 2: Sagittale Darstellung von (x) maximale Ausdehnung des Bestrahlungsbereiches und (y) Bereich der Sensationsempfindung. Der schraffierte Bereich stellt die erste Feldbreite (2,5 cm) da, die zu einer Lichtsensation führte.

Rekonstruktion der Beamposition bei dem Lichtereignis zeigte eine enge anatomische Beziehung zur Retina selbst oder zu den Augen nahen Orbitaanteilen. Als hauptsächlicher Mechanismus in der Entstehung der Lichtsensationen wurde die Deposition von geladenen Teilchen in der Retina vermutet. Bei zwei Patienten zeigten sich jedoch auch Lichtsensationen bei Beams, die fern des Auges lagen, wobei eine Distanz nicht angegeben wurde. Diese Beobachtungen sind jedoch gerade in Zusammenschau mit unseren Ergebnissen von Bedeutung, da hierdurch extraretinale neuronale Zentren bei der Entstehung dieser visuellen Sensationen beteiligt sein könnten. Die Ergebnisse unseres Patientenkollektives zeigen, dass bei der Bestrahlung von Tumoren, die weit oberhalb der Augenebene lagen, reproduzierbare Lichtsensationen auftraten (Abbildung 20). Hier ist sicherlich nicht eine direkte Interaktion mit der Retina ursächlich, vielmehr muss die Möglichkeit einer Interaktion mit intrazerebralen, höher gelegenen Zentren angenommen werden, die bei Bestrahlung zu einer Reizübermittlung führen. Unterstützt wird diese Vermutung durch

die Ergebnisse unserer Studie und die Bezugnahme auf die festgelegte Grenzstruktur, das Orbitadach. Auch unter Berücksichtigung der maximalen Beambreite von 1-2,5 cm, lagen die Ereignisse deutlich oberhalb der Orbita, so dass eine retinale Beeinflussung durch die Strahlung unwahrscheinlich ist. Durch die Rekonstruktion der zu diesem Zeitpunkt auftreffenden Beamwinkel und unter Berücksichtigung des Tischvorschubs, konnte bei sekundengenauer Auftragung der Lichtereignisse die zu diesem Zeitpunkt getroffene anatomische Struktur dargestellt werden.

4.4 Einfluss unterschiedlicher Strahlungsaktivitäten

4.4.1 Einfluss von unterschiedlichen Bestrahlungstechniken

Bei der TomoTherapie dreht sich der Beschleuniger (helikale Bestrahlung) um den Patienten. Hierbei wird sequentiell bestrahlt. Das heißt, die Bestrahlung beginnt in den kranialen Anteilen des Zielvolumens. Nur hierdurch wird eine zeitliche und örtliche Differenzierung der möglichen Auslöseorte der Lichtereignisse ermöglicht, wodurch sich der Abstand zwischen der 1. Lichtempfindung und den Augen ermitteln lässt. Das Orbitadach wurde als anatomische Grenzstruktur gewählt, da diese sich auf dem MV- und KVCT einfach erkennen lässt. Die mediane Distanz zwischen Erstereignis und Orbitadach beträgt 26,8 mm (Tabelle 6). Berücksichtigt man die mediane Beambreite von 25 mm ergibt sich für das Erstereignis, dass bei 50 % der Patienten die Orbita nicht im Strahlengang liegen kann.

Während einer Rotation sind insgesamt 3264 Modifikationen des Strahlenfeldes möglich. Der Kollimator verfügt über 64 Einzel-Leafs. Die Steuerung der Einzel-leafs erfolgt 51x pro Rotation. Nach jeweils 7° sind alle Leafs geschlossen. Die am weitesten verbreitete Technik der Bestrahlung ist zum Einen, dass das gesamte Zielvolumen vom Strahl erfasst wird, zum anderen, dass ein kontinuierlicher Strahl entsprechend des Zielvolumens kollimiert wird. Die technischen Unterschiede der Bestrahlungstechniken können eine Erklärung dafür sein, dass Lichterscheinungen bei konventionellen Beschleunigern nur sehr selten berichtet worden sind (Newman et al., 2008).

4.4.2 Low dose imaging vs. MV-Computertomographie

Die Lagekontrolle mittels integriertem MV-CT bei der hier verwendeten Tomotherapy HiART II Maschine erhöht die Lagestabilität des Patienten. Keiner unserer Patienten berichtete hierbei von Lichtereignissen. Publikationen, wie bereits oben beschrieben, die bei der Anfertigung von Low dose-Aufnahmen über das Auftreten von visuellen Sensationen berichteten (Newman et al., 2008), hatten vermuten lassen, dass auch während der MV-CT-Bildgebung Lichtsensationen auftreten.

Es bleibt die Frage offen, ob möglicherweise die unterschiedliche Dosisrate, Dosisleistung und Energien von portal imaging und MV-CT für das Auftreten bzw. Fehlen der Lichtsensationen verantwortlich sind. Zumindest in der Diskussion über die auslösenden anatomischen Strukturen ist ein weiteres Argument für höher gelegene intrazerebrale Zentren, die für die Perzeption von visuellen Sensationen verantwortlich sind, das Fehlen von visuellen Sensationen während der der Bestrahlung vorgeschalteten MV-CT-Bildgebung, bei der die Augen im Scanbereich lagen. Die angegebene Dosisleistung bei kontinuierlicher Strahlung ist gegenüber der bei der MVCT verwendeten Dosisleistung um den Faktor 5 höher als bei der Publikation von Newman. Sicher ist jedoch, dass die Dosisleistung von $< 0,2$ Gy/min während der MV-CT nicht ausreicht, um die beobachteten Effekte auszulösen.

4.4.3 Streu- und Leckstrahlung

Unter Leckstrahlung versteht man Strahlung, die durch das Gehäuse eines Bestrahlungsgerätes während des Strahlungsvorganges emittiert wird. Gegenüber konventionellen Bestrahlungsgeräten, die bis zu 6 % Leckstrahlung aufweisen, liegt diese bei der Tomotherapie nur bei etwa 3 %. Ursächlich hierfür ist das Fehlen eines Ausgleichsfilters, der in konventionellen Bestrahlungsgeräten benötigt wird, um eine Homogenisierung des Strahls im Randbereich zu erreichen. Die Leckstrahlung der Tomotherapie liegt weit unter der Dosis, die während der MV-CT-Bildgebung angewendet wird. Da es während der MV-CT-Bildgebung (0,2 Gy) zu keiner visuellen Sensation gekommen ist, ist eine Streustrahlung induzierte visuelle Sensation als sehr unwahrscheinlich anzusehen. Dass es im Rahmen der hier angewendeten IMRT-Technik zu einer Erhöhung der Integraldosis und damit zu einer, gegenüber eines

konventionellen Planes, erhöhten Strahlenexposition im Normalgewebe kommen kann, ist Gegenstand häufig kontrovers geführter Diskussionen. Sicher scheint jedoch, dass eine Dosisreduktion in Risikoorganen durch erreichbare steile Dosisgradienten möglich ist. Streustrahleneffekte sind auch mit dieser Arbeit nicht auszuschließen, doch liegt sie auf eine Strecke von 1 cm vom Zielvolumen entfernt bei <3 %. Bei einer Distanz zwischen dem erstmals ausgelösten Ereignis und von >6 cm ist eine Erklärung mittels Streustrahlung unwahrscheinlich.

4.5 Physiologische Erklärungsansätze, die für eine Beteiligung höher gelegener Hirnzentren sprechen

4.5.1 Rückschlüsse aus der Lokalisation der Lichtsensationen im Gesichtsfeld

Die Patienten beschrieben vornehmlich ein Auftreten der Lichtsensationen in den beiden oberen Quadranten des Gesichtsfeldes. Lichtreize, die im oberen Gesichtsfeld empfunden werden, sind durch eine retinale Reizung in den kaudalen Abschnitten der Retina bedingt. Anhand der vorliegenden Daten sind 74460 Strahlen von insgesamt 97285 applizierten Strahlen oberhalb des Orbitadachs lokalisiert. Somit wäre zu erwarten, dass die Patienten Lichtereignisse in den unteren Quadranten des Gesichtsfeldes empfinden müssten. Dies ist jedoch nicht der Fall und lässt den Rückschluss zu, dass nervale Strukturen gereizt werden, die bei der Verarbeitung von Informationen der kaudalen Retinabereiche beteiligt sind, die retroorbital liegen.

4.5.2 Elektrische Stimulation als Trigger neuronaler Aktivität

Budinger begründete 1972 die Entstehung von Lichtphänomenen mit dem Abprallen von Protonen, Alpha-Teilchen bei Bestrahlung und deren Interaktion mit retinalen Nervenstrukturen. Interessanterweise beschrieben Hecht et al. (1942), dass eine Anzahl von mindestens vier Stäbchen in unmittelbarer Nachbarschaft in kurzer Zeit erregt werden müssen, damit es zu einem Lichtereignis kommt. Eine Beteiligung anderer Regionen des Sehapparates hielt Budinger hingegen für unmöglich, da zellexperimentell keine Aktionspotentiale in Säugetier-Nervengewebe gemessen werden konnten.

Aufgrund der Beobachtungen, dass sogar erblindete Patienten Lichtreize durch eine elektrische Reizung des Sehapparates empfinden können, wurden unterschiedliche Versuche unternommen, diesen Patienten mittels Retina-Prothesen, Nervus opticus-Stimulation oder kortikalen Implantaten ein Sehen zu ermöglichen (Margalit et al., 2002). Foerster berichtete bereits 1929 über Lichtphänomene, die durch die elektrische Stimulation des visuellen Kortex hervorgerufen wurden. Im Laufe der seither vergangenen Jahrzehnte folgten ähnliche Untersuchungen entlang des kompletten Sehapparates (Brindley und Lewin, 1968; Button und Putnam 1962; Dobbelle und Mladejovsky, 1974; Humayun et al., 1999; Rizzo und Wyatt, 1997; Schmidt et al., 1996; Veraart et al., 1998) mit ähnlichen elektrischen Stimulationen. Fernandez et al. fasste in seiner Übersichtsarbeit 2004 die bisherigen Erkenntnisse über Neuroprothesen des optischen Systems und deren Möglichkeiten, Sehen bei blinden Patienten zu ermöglichen, zusammen. Elektrische Stimulation entlang des kompletten optischen Systems von der Retina bis zum okzipitalen Cortex führte in unterschiedlichen Studien zur Empfindung von Lichtreizen, sogenannten Phosphenen (Fernández et al., 2004). Diese Möglichkeiten durch direkte elektrische Stimulationen, beispielsweise im visuellen Kortex, können in der Zukunft neue Behandlungsmethoden für erblindete Patienten eröffnen. Zrenner et al. gelang beispielsweise erstmals 2010 die subretinale Implantation einer Retinaprothese, bestehend aus 1500 Microphotodioden, die einem bislang blinden Patienten ein schemenhaftes Sehen von Personen und Buchstaben ermöglichte (Zrenner et al., 2011).

Wichtig und interessant sind all diese Erkenntnisse auch in Bezug auf die vorliegenden Ergebnisse dieser Dissertationsarbeit, die das Auftreten von Lichtsensationen durch ionisierende Strahlung auf extraretinales Nervengewebe postuliert. So ist es durchaus denkbar, dass die Interaktion ionisierender Strahlung mit neuronalen Zellen entlang der menschlichen Sehbahn zu den durch die bestrahlten Patienten beschriebenen Lichtsensationen führt.

4.5.3 Beeinflussung des Ruhepotentials von Nervenzellen durch ionisierende Strahlung

Andere Arbeiten schließen eine Beteiligung höherer Zentren nicht aus und machen Depolarisationsprozesse mit einer Verschiebung des Membranpotentials zugunsten eines Einstroms von Na⁺ in die Zelle für Akutreaktionen unter Bestrahlung verantwortlich (Clatworthy et al., 1999; Bókkon, 2008). Diese führen zu Aktivierungsprozessen innerhalb der Nervenzellen des visuellen Systems und somit zur Reizleitung und -übermittlung. Jenrow et al. berichteten 2001, dass ionisierende Strahlung im tierexperimentellen Epilepsiemodell zu einer erhöhten Erregbarkeit von Nervenzellen in der Amygdala von Ratten führte (Jenrow et al. 2001). Diese Einflüsse sind in Bezug auf die Fragestellung dieser Arbeit zur Ursache visueller Sensationen unter ionisierender Strahlung bisher nicht ausreichend untersucht.

Die oben genannten Untersuchungsergebnisse stützen die Hypothese möglicher intrazerebraler Reizempfindungen durch unsere Patienten.

4.5.4 Radiogen induzierte Freisetzung von freien Radikalen und TNF-alpha

Bekanntermaßen führt die Strahlenbehandlung zur Produktion von freien Radikalen, die für die Strahlenwirkung von entscheidender Bedeutung sind. Diese Radikale sind in der Lage, in neuronalem Gewebe reversible Membrandepolarisationen hervorzurufen. Gleiches gilt für die strahlungsinduzierte Produktion von TNF-alpha durch mikrogliales Gewebe und Astrozyten, welches zu einer vielfältigen Beeinflussung unterschiedlicher nervaler Gewebe führt. (Chiang und McBright, 1991). Die vorliegende Studie kann diesbezüglich ebenfalls keine Aussage machen, jedoch erscheint eine spontane Mehrproduktion dieser Substanzen zu definierten Zeitpunkten während der Bestrahlungssitzung unwahrscheinlich und ist als Erklärung unzureichend.

4.6 Zufällige spontane visuelle Sensationen

Gerade nach operativen Eingriffen oder nach zerebralen Ischämien zeigen sich Nervenstrukturen im unmittelbaren Operationsumfeld oder in Regionen mit verminderter Durchblutung vulnerabel und sind teilweise leichter erregbar

(Spontandepolarisation). Sie neigen zu spontanem Auftreten von sogenannten Phosphenen (Baier et al., 2010). 90% unserer Patienten erfuhren eine Tumorresektion und eine adjuvante Bestrahlung. Postoperative Ödembildung, Granulation und Narbenbildung verändern die Durchblutungssituation im umgebenden Gewebe. Spontandepolarisationen wären daher denkbar. Unter der Annahme, dass eine Bestrahlung zu einer akuten Veränderung der Durchblutung im Bestrahlungsgebiet führt, wäre ein solcher Erklärungsansatz ebenfalls plausibel, jedoch fehlen hierfür Daten. Eindrucksvoll war das wiederkehrende Auftreten von visuellen Sensationen zu täglich reproduzierbaren Zeitpunkten, exakter Tischverfahrstrecke und Beamwinkel in unserer Untersuchungsgruppe. Die Rotation des Beschleunigers um den Kopf des Patienten ermöglicht eine Hochpräzisionsbestrahlung eines Areals aus definierten Einstrahlwinkeln. Dies kann das Bild des zyklischen Auftretens der Lichtsensationen erklären, die regelmäßig unterbrochen werden von Phasen, in denen keine Lichtsensationen auftreten, da hier der Beam das für die Sensationen verantwortliche Hirnareal zu treffen scheint. Da die Behandlung täglich identisch abläuft, kommt es zu den wiederkehrenden Ereignissen und auch zu den hieraus entstehenden zyklischen patientenspezifischen Mustern der Lichtsensations-Aufzeichnung. Ein zufälliges, spontanes Entstehen von visuellen Sensationen in einem Bestrahlungszeitraum von 6 Wochen zu exakt gleichen Zeitpunkten in der Bestrahlungsfraction scheint als Ursache sehr unwahrscheinlich.

4.7 Direkter Einfluss von Licht auf nervale Strukturen

Der Einfluss von Licht auf die Membranoberfläche wurde durch Fork et al. bereits in den frühen 1970er Jahren untersucht. Ihm gelang mittels hochenergetischem Laser die Depolarisation abdomineller Ganglionzellen des Molusken *Aplysia* und damit verbunden die Freisetzung von aktivierenden Neurotransmittern (Fork, 1971) nachzuweisen. Diese frühe Arbeit diente den folgenden Untersuchungen zur Photosensibilisierung neuronaler Zellen durch exogenes Licht als Grundlage. Callaway und Yuste beschrieben in ihrer Übersichtsarbeit 2002 die Ergebnisse unterschiedlicher Untersuchungsverfahren, bei denen optische Stimulationsverfahren an Nervenzellen durchgeführt wurden. Beim Verfahren der Photostimulation im Zellexperiment nutzt man beispielsweise die durch eine chemische Schutzgruppe

inaktive Form des Glutamats (caged-glutamate) und erreicht durch die Bestrahlung mit Licht eine Photolyse der photolabilen Schutzgruppe. Hierdurch wird die inaktive in die aktive Form umgewandelt, welche zur Aktivierung und zur Depolarisation von Nervenzellen eingesetzt werden kann. (Callaway und Yuste, 2002). Nagel et al. entdeckten 2003 einen neuen Ionenkanal in der Grünalge, *Chlamydomonas reinhardtii*, der durch Licht aktiviert werden kann, den ChannelRhodopsin-2-Kanal (ChR2). Es ist der erste durch Licht aktivierbare Kanal, der Natrium und Calcium transportieren und somit zu einer Aktivierung von Neuronen führen kann (Nagel et al., 2003). Grossman et al. griffen diese Untersuchungen auf und konnten in weiteren zellexperimentellen Untersuchungen zeigen, dass Lichtimpulse, die mittels micro-LED-Array direkt auf das Soma von ChR2 Neuronen appliziert wurden, zu Aktionspotentialen führten. Folgt man dieser Annahme, könnten diese Ergebnisse zu Fortschritten in der Entwicklung von Retina-Implantaten führen (Grossman et al., 2008).

Bezogen auf die hier vorliegende Studie könnte man eine direkte Beeinflussung neuronaler Strukturen durch die durch Bestrahlung auf das Hirngewebe applizierten Photonen annehmen, wobei der Wirkmechanismus des zellexperimentellen Ansatzes nicht übertragbar ist. Eine ebensolche Auslösung eines Aktionspotentials ist jedoch denkbar und ein möglicher Erklärungsansatz für die durch die Patienten empfundenen Lichtsensationen.

4.8 Subjektive Beeinflussung des Studienergebnisses durch den Patienten

Die Patienten beschrieben die Lichtereignisse unbeeinflusst nach der ersten Fraktion. Eine Absprache unter den Patienten ist nicht sicher auszuschließen, fand jedoch, soweit nachvollziehbar, nicht statt. Auch die Beschreibung der Patienten, dass eine Registrierung der Sensationen unabhängig der Augenöffnung stattfand, war spontan und wurde unsererseits nicht beeinflusst.

Eindrücklich ist die Reproduzierbarkeit der Druckereignisse in unserer Studie. Die Peak-Regionen wurden von mehreren, sekundendauernden Phasen ohne visuelle Ereignisse unterbrochen. Sicherlich ist auch hier zu diskutieren, ob der Patient sich die Abfolge der Gantryrotation anhand von Gerätegeräuschen merken konnte und

dementsprechend drückte. Aufgrund der Messungen über mindestens 18 Fraktionen ist die Möglichkeit, dass Patienten sich eine sekundengenaue Abfolge merken können, jedoch eher unwahrscheinlich. Auch der patientenspezifische Beginn der Sensationen ist ein Indiz, dass eine subjektive Beeinflussung eigentlich nicht möglich ist.

4.9 Abhängigkeit von der Lokalisation der Primärtumorregion bzw. des Resektionsareals

Die subjektiv empfundenen Lichtsensationen projizierten sich vornehmlich in den oberen rechten und linken Quadranten sowie in die zentralen Anteile des Gesichtsfeldes. Die unteren Quadranten waren kaum betroffen. Eine eindeutige Abhängigkeit von der Lage der Primärtumorregion und der empfundenen Lichtereignisse im Gesichtsfeld wurde nicht gesehen. Hier ist anzumerken, dass die Untersuchungsgruppe sehr klein war und rechtsseitige Tumorlokalisationen mehr als doppelt so häufig im Patientenkollektiv vorhanden waren. Zur Erstellung einer Abhängigkeit ist bei Folgeuntersuchungen eine größere Untersuchungsgruppe anzustreben.

4.10 Beeinflussung des Auftretens durch antikonvulsive Begleitmedikation oder Chemotherapie

Die vorliegenden Daten zeigen keine Abhängigkeit von einer begleitenden antikonvulsiven Therapie oder Chemotherapie. Levetiracetam (Keppra) dient der Unterdrückung epileptischer Anfälle und wurde 50 % der Patienten unter Therapie verabreicht. Die Substanz wirkt über die Freisetzung von GABA, einem Transmitterstoff, welches den Chloridioneneinstrom im postsynaptischen Axon inhibiert. Die übrigen 50 % unseres Patientengutes erhielten keine antikonvulsive Begleittherapie, empfanden aber ebenso Lichtphänomene, so dass ein Effekt durch Levetiracetam unwahrscheinlich ist.

Chemotherapeutisch wurde bei den Patienten in der adjuvanten wie in der primären Therapie Temozolamid eingesetzt, welches antineoplastisch über die Blockade der DNA-Replikation in den Tumorzellen sorgt. Temodal scheidet als Triggersubstanz aus, da auch Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, die Sensationen reproduzierbar boten.

Zusammenfassend erscheint eine medikamentöse Beeinflussung durch Chemotherapie und/oder antikonvulsive Therapie unwahrscheinlich.

4.11 Ausblick

Unstrittige allgemeine wissenschaftliche Akzeptanz besteht bei der Auslösung visueller Sensationen durch Tscherenkow-Strahlung. Die durch uns erhobenen Daten zeigen jedoch eine Reizauslösung in Retina-distanten Hirnarealen, deren anatomische Zuweisung Inhalt nachfolgender Studien sein muss. Die anatomische Korrelation der Bestrahlungsdaten mit den vermuteten Hirnregionen ist derzeit Gegenstand weiterer Untersuchungen. Die Unterscheidung welche zentralen Strukturen an der Reizübermittlung bzw. Reizauslösung beteiligt ist, lässt sich derzeit nicht aus den Ergebnissen dieser Arbeit folgern. Weiterführende Patientenuntersuchungen sind erforderlich. Ein retinaler Ursprung ließe sich anhand von Elektroretinographischen (ERG) Untersuchungen zeigen. Hierbei können Massenantworten der Netzhaut auf visuelle Reize gemessen werden. Die Beteiligung kortikaler Zentren ist mittels Elektroenzephalogramm (EEG) denkbar, wobei Störungen aufgrund der gepulsten Strahlung durch das Gerät zu Artefakten führen können und eine Bestimmung von Potentialen beeinflussen könnten. Mittels Retinotopie und funktioneller MRT-Bildgebung ist eine Kartierung beteiligter Hirnabschnitte heutzutage ein mögliches, jedoch sehr aufwendiges Verfahren.

5. Zusammenfassung

Diese Arbeit beschreibt visuelle Sensationen während der Tomotherapie-Behandlung hirneigener Tumore. Bei insgesamt 10 Patienten erfolgte die Registrierung dieser Lichtsensationen während 175 Bestrahlungsfraktionen. Insgesamt wurden 5959 Lichtereignisse ausgewertet, welche nur bei der Bestrahlung und nicht bei dem vorangehenden Megavolt-CT auftraten.

Interessanterweise zeigte die Untersuchung, dass bei 50 % der Patienten Lichtsignale auftreten ohne Kontakt des Strahlenfeldes mit den lichtsensiblen Strukturen der Retina.

Die Empfindung der Lichtsignale war interindividuell unterschiedlich und trat unabhängig von einer Hell- oder Dunkeladaptation des Auges unter Raumlicht-Bedingungen auf. Es gelang zum einen die Beschreibung der Ereignisse bezüglich Farbe, Form und subjektiv empfundener Lokalisation im schematisierten Gesichtsfeld. Zum anderen konnten die Lichtereignisse mittels Eventrecorder aufgezeichnet und ein patientenspezifisches Muster entwickelt werden, welches die Auftretenshäufigkeit über alle Fraktionen widerspiegelt. Aufgrund dieser Daten war eine grobe Eingrenzung der verantwortlichen anatomischen Bezirke möglich, welche eine Beteiligung extraorbitaler Hirnareale wahrscheinlich erscheinen lässt.

Aufgrund dieser Ergebnisse sind die Erklärungsversuche vorheriger Studien, die großteilig eine alleinige Verantwortung seitens der Retina beschrieben, zu hinterfragen. Die genauen Mechanismen, die diesen visuellen Sensationen zugrunde liegen, bleiben weiterhin unbekannt. Wahrscheinlich ist jedoch zum einen die direkte Wechselwirkung ionisierender Strahlung mit der Netzhaut des Auges, zum anderen eine radiogene Beeinflussung neuronaler Zentren, wie Sehbahn oder Sehrinde.

Folgestudien mit dem Ziel einer genaueren anatomischen Zuordnung verantwortlicher Hirnstrukturen und Klärung des auslösenden Mechanismus wurden bereits initiiert und geben hoffentlich Aufschluss über die Entstehung dieses Phänomens.

6. Anhang: Patienten-Befragungsbogen

Radiologische Universitätsklinik Bonn

Abteilung für Strahlentherapie

Direktor: Prof. Dr. H. H. Schild

Name:

Vorname:

Geburtstag:

Erreichte Dosis am Untersuchungstag: _____ Gy

Ereignis: Nein Ja

Beschreibung des Ereignisses:

Gesichtsfeld:

Datum: _____

	links				rechts				
	1	2	3	4	5	6	7	8	
oben									A
									B
									C
									D
									E
unten									F
									G
									H

Beginn: _____ sec

Datum: _____

	links				rechts				
	1	2	3	4	5	6	7	8	
oben									A
									B
									C
									D
									E
unten									F
									G
									H

Beginn: _____ sec

Datum: _____

	links				rechts				
	1	2	3	4	5	6	7	8	
oben									A
									B
									C
									D
									E
unten									F
									G
									H

Beginn: _____ sec

Datum: _____

	links				rechts				
	1	2	3	4	5	6	7	8	
oben									A
									B
									C
									D
									E
unten									F
									G
									H

Beginn: _____ sec

Datum: _____

	links				rechts				
	1	2	3	4	5	6	7	8	
oben									A
									B
									C
									D
									E
unten									F
									G
									H

Beginn: _____ sec

Datum: _____

	links				rechts				
	1	2	3	4	5	6	7	8	
oben									A
									B
									C
									D
									E
unten									F
									G
									H

Beginn: _____ sec

Radiologische Universitätsklinik Bonn

Abteilung für Strahlentherapie

Direktor: Prof. Dr. H. H. Schild

Name: _____ Beruf: _____
Geburtstag: _____ Wohnort: _____
PLZ: _____
Telefon: _____
Beginn der Bestrahlung: _____ Ende der Bestrahlung: _____

Patientenbogen

Diagnose: _____ Datum ED: _____
Stadium: _____

Lateralität: rechts links

Histologie: _____ ICD-O: _____

Operationen: _____ Datum: _____

Vorerkrankungen:

Sehstörungen/Gesichtsfeldeinschränkungen: Nein Ja

Sonstiges:

System. Therapie: Nein Ja
Welche?

Verordnete Gesamtdosis: _____ Gy Einzeldosis: _____ Gy
Behandlungszeit: _____ sec

Zusätzliche Medikation:

Antiepileptische Therapie
Keppra Nein Ja

Sonstige:

7. Literaturverzeichnis

Bachofer CS, Wittry SE. Immediate retinal response to x-rays at milliroentgen levels. *Radiat Res* 1963; 18: 246-254

Baier B, de Haan B, Mueller N, Thoemke F, Birklein F, Dieterich M, Karnath HO. Anatomical correlate of positive spontaneous visual phenomena. A voxelwise lesion study. *Neurology* 2010; 74: 218-222

Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 1-163

Bókkon I. Phosphene phenomenon: A new concept. *BioSystems* 2008; 92: 168-174

Böcker W, Denk H, Heitz PU. *Pathologie*. München: Urban und Schwarzenberg, 1997

Brindley GS, Lewin WS. The visual sensations produced by electrical stimulation of the medial occipital cortex. *J Physiol* 1968; 194: 54-55

Brandes G, Dorn E. Über die Sichtbarkeit der Röntgenstrahlen. *Wiedemann's Annal d Physik u Chemie* 1897; 60: 478-490

Buchner H, North J. *Evozierte Poetntiale, neurovegetative Diagnostik, Okulographie*. Stuttgart: Thieme, 2005

Budinger TF, Bichsel H, Tobias CA. Visual phenomena noted by human subjects on exposure to neutrons of energies less than 25 million electron volts. *Science* 1971; 172: 868-870

Budinger TF, Lyman JT, Tobias CA. Visual perception of accelerated nitrogen nuclei interacting with the human retina. *Nature* 1972; 239: 209-211

Button J, Putnam T. Visual responses to cortical stimulation in the blind. *J Iowa St Med Soc* 1962; 52: 17-20

Callaway EM, Yuste R. Stimulating neurons with light. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12: 587-592

Chapman P, Pinsky L, Benson R, Budinger T. in *Proc. Nat Symp. Natural and Manmade Radiation in Space*. NASA TN X-2440 1972; 1102

Charman WN, Dennis JA, Fazio GG, Jelley J V. Visual Sensations produced by Single Fast Particles. *Nature* 1971; 230: 522-524

Charman WN, Rowlands CM. Visual Sensations Produced by Cosmic Ray Muons. *Nature* 1971; 232: 574-575

Chiang CS, McBright WH. Radiation enhances tumor necrosis factor alpha production by murine brain cells. *Brain Res* 1991; 566: 256-269

Cherenkov P. Radiation of particles moving at a velocity exceeding that of light, and some of the possibilities for their use in experimental physics. *Nobel Lectures, Physics 1942–1962*. Elsevier Publishing Co 1964; 3: 426-440

Clatworthy AL, Noel F, Grose E, Cui M, Tofilon PJ. Ionizing radiation-induced alterations in the electrophysiological properties of *Aplysia* sensory neurons. *Neurosci Lett* 1999; 268: 45-48

D´Arcy FJ, Porter NA. Detection of cosmic ray Mesons by the human eye. *Nature* 1962; 196: 1013-1014

De Vries KD, van den Berg A M, Scholten O, Werner K. Coherent Cherenkov Radiation from Cosmic-Ray-Induced Air Showers. *Phys Rev Lett* 2011; 061101-1-061101-5

Dobelle WH, Mladejovsky MG. Phosphenes produced by electrical stimulation of human occipital cortex, and their application to the development of a prosthesis for the blind. *J Physiol* 1974; 243: 553-576

Edison TA. Recent roentgen ray observations. *Electrical engineer* 1896; 22:520

Fernández E, Pelayo F, Ahnelt P, Ammermüller J, Normann RA. Cortical visual neuroprostheses for the blind. *Restor Neurol Neurosci* 2004; 1-31

Fremlin JH. Causality and tachyons. *Nature* 1970; 226: 194-195

Fazzio GG, Jelly JV, Charman WN. Generation of Cherenkov light flashes by cosmic radiation within the eyes of Apollo Astronauts. *Nature* 1970; 228: 260-264

Fork RL. Laser stimulation of nerve cells in *Aplysia*. *Science* 1971; 171: 907-908

Fuglesang C, Narici L, Picozza P, Sannita WG. Phosphenes in Low Earth Orbit: Survey Responses from 59 Astronauts. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 2006; 77: 449-452

Gangloff H, Hug O. The effects of ionizing radiation on the nervous system. *Adv Biol Med Phys* 1965; 10: 1-90

Garcia J, Kimeldorf DJ, Hunt EL. Spatial avoidance in the rat as a result of exposure to ionizing radiation. *Br J Radiol* 1957; 354: 318-321

Glaser AK, Zhang R, Davis SC, Gladstone DJ, Pogue BW. Time-gated Cherenkov emission spectroscopy from linear accelerator irradiation of tissue phantoms. *Opt Lett* 2012; 37: 7

Grossman N, Nikolic K, Degenaar P. The neurophotonic interface: stimulating neurons with light. *The neuromorphic engineer* 2008; 1-3

Hecht S, Shlaer S, Pirenne M. *J. Gen Physiol* 1942; 25: 819

Humayun MS, de Juan E Jr, Weiland JD. Pattern electrical stimulation of the human retina. *Vision Res* 1999; 39: 2569-2576

Jenrow KA, Ratkewicz AE, Elisevich KV. Enhanced excitability induced by ionizing radiation in kindled rat. *Exp Neurol* 2001; 16: 96-104

Kanai R, Chaieb L, Antal A, Walsh V, Paulus W. Frequency-Dependent Electrical Stimulation of the Visual Cortex. *Current Biology* 2008; 18: 1839-1843

Kerneck SP, Kimeldorf DJ. X-ray induced behavioural reactions and detection Mechanism in the shrimp. *Physiol Behav* 1975; 15: 1-5

Koolmann J, Röhm KH. *Taschenatlas der Biochemie des Menschen*. Stuttgart: Thieme, 2009

Leshchinskaya IA, Douka TI, Chernaya VI. Behavioral reactions of rats and the contents of neurospecific proteins in their brain after single x-ray irradiation. *Neurophysiology* 2000; 32: 22-28

Lipetz J. The next X-ray and radium phosphenes. *Br J Ophthalmol* 1955; 39: 577-598

Margalit E, Maia M, Weiland JD. Retinal prosthesis for the blind. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 335-356

McNulty PJ, Pease VP, Pinsky LS, Bond VP, Schimmerling W, Vosburgh KG. Visual sensations induced by relativistic nitrogen nuclei. *Science* 1972; 178: 160-162

Meschede D, Gerthsen C. *Gerthsen Physik*. Berlin – Heidelberg - New York: Springer, 2006

Musiol G, Ranft J, Reif R. *Kern- und Elementarteilchenphysik*. Frankfurt am Main: Deutsch, 1995

Nagel G, Szellas T, Huhn W, Kateriya S, Adeishvili N, Berthold P, Ollig D, Hegemann P, Bamberg E. Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 13940-13945

Newman F, Asadi-Zeydabadi M, Durairaj VD, Ding M, Stuhr K, Kavanagh B. Visual sensations during megavoltage radiotherapy to the orbit attributable to Cherenkov radiation. *Med Phys* 2008; 35: 77-80

Pinsky LS, Osborne WZ, Bailey JV, Benson RE, Thompson LF. Light Flashes Observed by Astronauts on Apollo 11 through Apollo 17. *Science* 1974; 183: 957-959

Ran C, Zhang Z, Hooker J, Moore A. In Vivo Photoactivation Without "Light": Use of Cherenkov Radiation to Overcome the Penetration Limit of Light. *Mol Imaging Biol* 2012; 14: 156-162

Rizzo JF, Wyatt J. Prospects for a visual prosthesis. *Neuroscientist* 1997; 3: 251-262

Sannita WG, Narici L, Picozza P. Positive visual phenomena in space: A scientific case and a safety issue in space travel. *Vision Res* 2006; 46: 2159-2165

Schardt D, Krämer M. Particle induced visual sensations in heavy-ion tumor therapy. *GSI Biophysics*, 2012

Schardt D, Kavatsyuk O, Krämer M, Durante M. Light flashes in cancer patients treated with heavy ions. *Brain Stimul* 2012; 6: 416-417

Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K. *Anatomie*. Berlin – Heidelberg – New York: Springer, 1999

Schmidt EM1, Bak MJ, Hambrecht FT, Kufta CV, O'Rourke DK, Vallabhanath P. Feasibility of a visual prosthesis for the blind based on intracortical microstimulation of the visual cortex. *Brain* 1996; 119: 507–522

Schober H. Direct perception of x-rays by the human eye. *Vision Res* 1964; 4: 251-269

Sherbondy AJ, Dougherty RF, Napel S, Wandell BA. Identifying the human optic radiation using diffusion imaging and fiber tractography. *J Vis* 2008; 8: 121-131

Steidley KD, Eastman RM, Stabile RJ. Observations of visual sensation produced by Cerenkov radiation from high-energy electrons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 685-690

Steidley KD. The radiation phosphene. *Vision Res* 1990; 30: 1139-1143

Streitmann B. Radiotherapy of tumors in childhood. Report on the 1st x-ray therapy case in Vienna (Leopold Freund, 1896)]. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1973; 0:163.

Tobias CA, Budinger TF, Lyman JT. Observations By Human Subjects On Radiation Induced Light Flashes In Fast Neutron, X-ray And Positive Pion Beams. *LBL Berkley* 1970: 16

Tobias CA, Budinger TF, Lyman JT. Radiation-induced Light Flashes observed by Human Subjects in Fast Neutron, X-ray and Positive Pion Beams. *Nature* 1971; 230: 596-598

Veraart C, Raftopoulos C, Mortimer JT, Delbeke J, Pins D, Michaux G, Vanlierde A, Parrini S, Wanet-Defalque MC. Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted selfsizing spiral cuff electrode. *Brain Res* 1998; 813: 181–186

Zheltikov A, Anokhin K, Fiber-probe detection for positron-emission-assisted Cherenkov-radiation brain mapping. *Physical review* 2011; 84: 06190-1-061902-5

Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Benav H, Besch D, Bruckmann A, Gabel VP, Gekeler F, Greppmaier U, Harscher A, Kibbel S, Koch J, Kusnyerik A, Peters T, Stingl K, Sachs H, Stett A, Szurman P, Wilhelm B, Wilke R. Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. *Proc Biol Sci* 2011; 278: 1489-1497

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Privatdozent Dr. med. Dipl. phys. Heinrich Schüller für die Überlassung dieses Themas und die engagierte Unterstützung während der Studie.

Herrn Dr. rer.nat. Thomas Müdder und Herrn Alois Martin Sprinkart danke ich im Besonderen für die Unterstützung bei der Datenanalyse.

Dem gesamten Team der Strahlentherapie der Universitätsklinik Bonn gilt mein Dank für die tatkräftige Unterstützung meiner Dissertation.

Für die unzähligen aufmunternden Worte bedanke ich mich bei meinen Eltern und meinem Ehemann Timo.