

3-271

ОБЪЕДИНЕННЫЙ
ИНСТИТУТ
ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
ДУБНА



2438 / 2-78

5/vi-78

14 - 11330

Ю.В.Заневский, В.Д.Пешехонов, И.Н.Семенюшкин,
Г.В.Макарова, А.И.Рудерман

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
ТЯЖЕЛЫХ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ
ДЛЯ РАДИОГРАФИИ
/Обзор/

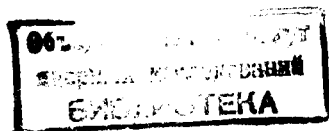
1978

14 - 11330

Ю.В.Заневский, В.Д.Пешехонов, И.Н.Семенюшкин,
Г.В.Макарова*, А.И.Рудерман*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
ТЯЖЕЛЫХ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ
ДЛЯ РАДИОГРАФИИ
/Обзор/

Направлено в журнал "Медицинская радиология"



*Онкологический научный центр АМН СССР.

Заневский Ю.В. и др.

14 - 11330

Использование тяжелых заряженных частиц для радиографии
(Обзор)

В настоящее время на многих современных ускорительных комплексах проводятся исследования по использованию ускоренных протонов и многозарядных ионов как для лучевой терапии, так и для целей радиографии.

В настоящем обзоре проведено систематизированное обобщение экспериментальных результатов по протонной и ионной радиографии.

Работа выполнена в Лаборатории высоких энергий ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна 1978

© 1978 Объединенный институт ядерных исследований Дубна

ВВЕДЕНИЕ

Открытие Рентгеном возможности получения фотографического изображения объектов с помощью рентгеновских лучей привело к зарождению лучевой диагностики. В дальнейшем появление искусственных изотопов, развитие средств регистрации ионизирующего излучения, а также электроники и вычислительной техники существенно расширили ее возможности. В настоящее время арсенал лучевой диагностики пополнился новыми методами радиографии* - протонографией и ионографией, основанными на применении корпускулярного излучения: протонов или многозарядных ионов /ядер/.

Идеальным для клинициста радиографическим изображением является изображение, соответствующее тому, что можно увидеть при вскрытии органов. При использовании рентгеновского излучения с увеличением энергии ухудшается возможность различать структуры, сходные по химическому составу. Использование мягкого рентгеновского излучения с большими значениями коэффициентов абсорбции в веществе приводит к значительному увеличению дозы. Возможности традиционных методов рентгенодиагностики, использующей конвенциональное

*Радиография - это метод исследования объектов, использующий воздействие ионизирующего излучения на различного вида позиционно-чувствительные детектирующие устройства. Информация об объекте может представляться фотографическим способом, с помощью цифропечатающих устройств, графопостроителей, а также выводиться на дисплей, экран телевизора.

излучение, существенным образом исчерпаны, и дальнейшее их практическое совершенствование определяется использованием новых методов регистрации, приема и обработки данных.

Поэтому стремление получить максимум информации об исследуемом объекте при минимальной дозе облучения, а также с минимальными субъективными ошибками клинициста выразилось в создании автоматизированных, работающих на линии с ЭВМ гамма-камер, сканирующих устройств, позитронных и, наконец, томографических установок /1-3/. Общим для большинства подобных устройств является сравнительно невысокое пространственное разрешение, обычно около 10 мм, однако пространственное разрешение ЕМI -скенера близко к 2 мм /34/.

Прогресс в лечении заболеваний, занимающих первые места в структуре смертности населения, и прежде всего злокачественных опухолей, связан с коренным улучшением ранней диагностики и более эффективной лучевой терапией. Впервые возможность использования ускоренных протонов для лучевой терапии была показана в 1946 году /4/. Исследования по использованию тяжелых ионов для целей радиологии были начаты в 1967 году /5/, и в 1968 году были получены первые результаты по протонной радиологии /6/. Сейчас принципиально показано, что применение ускоренных протонов и многозарядных ионов в целях лучевой диагностики позволяет получать /сравнительно с рентгеновским излучением/ существенно большую информацию, касающуюся тонкой анатомической структуры объекта исследования, особенно образований в мягких тканях. При этом контрастность деталей изображения достигает необычайно высокой степени, а локальные и интегральные дозы поглощенной энергии, т.е. лучевые нагрузки за процедуру, оказываются значительно меньшими.

В настоящее время во многих физических центрах на ускорительных комплексах проводятся исследования не только по терапии рака тяжелыми заряженными частицами, но и по диагностике различных патологических процессов: новообразований, заболеваний внутренних ор-

ганов, центральной нервной системы и некоторых других.

Поисковые работы с ускоренными заряженными частицами для медицинской диагностики ведутся в трех направлениях. Изучаются:

- высококонтрастная радиология, основанная на быстром изменении ионизации, соответствующем спаду кривой Брэгга;
- контурная радиология, использующая эффект многократного кулоновского рассеяния на границе объекта;
- ядерная рассеивающая радиология.

1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТЯЖЕЛЫХ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ С ВЕЩЕСТВОМ

Рассмотрим вкратце некоторые особенности взаимодействия тяжелых заряженных частиц с веществом, важные для понимания протонной и ионной радиологии.

В отличие от рентгеновского излучения, имеющего случайную зависимость взаимодействия с атомами вещества, взаимодействие заряженных частиц имеет непрерывный характер. При этом основным механизмом потери энергии является ионизационное торможение частиц на атомах вещества. Величина удельных ионизационных потерь, определяемая формулой Бете-Блоха, пропорциональна квадрату заряда частиц (z), концентрации электронов в веществе (n_e) и не зависит от массы частицы:

$$-\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx} \sim \frac{z^2 n_e}{\beta^2 c^2} \quad /1/$$

С уменьшением скорости (βc) величина ионизационных потерь возрастает, достигая максимального значения вблизи точки остановки /пик Брэгга/. Уменьшение энергии иона азота ${}^7\text{N}$, например, с первоначальной энергией 278 МэВ/нукл. по мере прохождения его через вещество

с плотностью $\rho = 1,2 \text{ г/см}^2$ показано на рис. 1^{/7/}. Кривая Брэгга для этих же ионов, проходящих через воду, по-

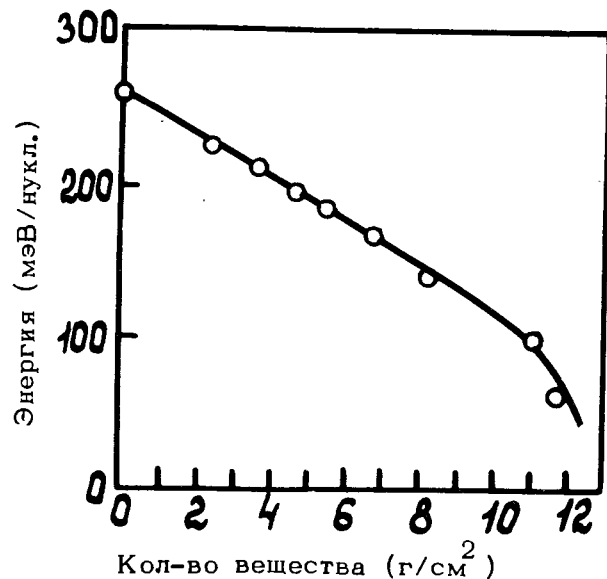


Рис. 1. Энергия ионов азота в зависимости от пройденного пути в поглотителе с плотностью $\rho = 1,2 \text{ г/см}^2$. Начальная энергия ионов 278 МэВ/а.е.м.

казана на рис. 2^{/8/}. Видно, что пик Брэгга имеет небольшую ширину, и соотношение величин ионизационных потерь в пике и на плато зависимости составляет около 6. Зависимость ширины пика Брэгга от атомного номера частиц быстро падает с возрастанием A до ~ 10 , при дальнейшем увеличении A она медленно возрастает^{/9/}.

Характер ослабления потока тяжелых моноэнергетических заряженных частиц при прохождении через ве-

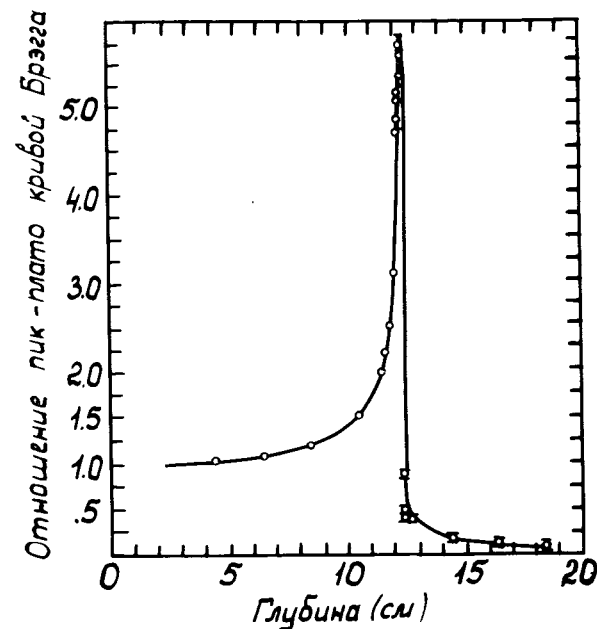


Рис. 2. Кривая Брэгга для ионов ${}^7\text{N}$ с начальной энергией 278 МэВ/нукл. в воде.

щество-поглотитель представлен на рис. 3. За счет ионизационного торможения в поглотителе происходит замедление частицы с резкой потерей энергии и последующей ее остановкой. Длина пробега R заряженной частицы в веществе однозначно характеризует величину кинетической энергии T частицы. Для протона величину R можно оценить по формуле^{/10/}:

$$R_p = \frac{Z^{0,26} T^{1,7}}{500} \text{ г/см}^2, \quad /2/$$

где Z - атомный номер вещества. Как следует из формулы Бете-Блоха, ионизационные потери равнозаряженных частиц с равными скоростями, проходящих через

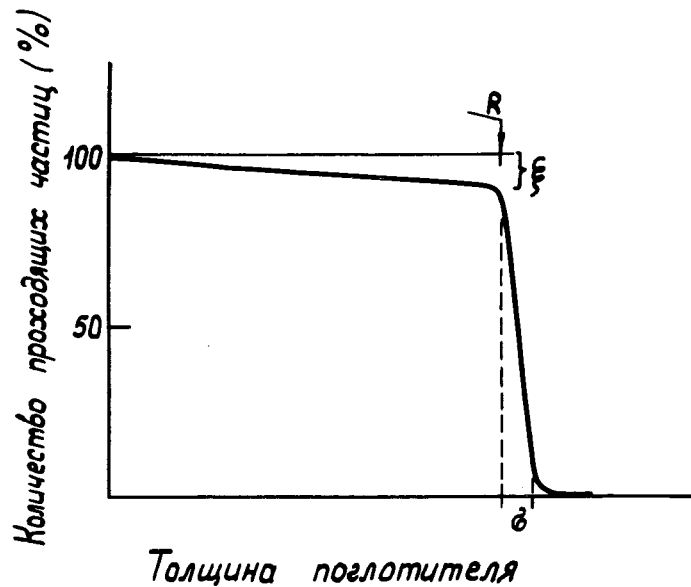


Рис. 3. Характер ослабления интенсивности потока заряженных частиц, проходящих через поглотитель. R - длина пробега; ξ - ослабление интенсивности, определяемое ядерными взаимодействиями; σ - величина стрегглинга.

одинаковое вещество, равны, тогда как кинетические энергии их относятся как массы частиц. Следовательно, величину ионизационных потерь i частицы можно выразить через величину ионизационных потерь j частицы выражением:

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_{T_i} = \frac{z_i^2}{z_j^2} \left(\frac{dE}{dx}\right)_{T_j}, \quad /3/$$

где

$$T_j = \frac{T_i M_j}{M_i}. \quad /4/$$

Связь между величинами пробегов i и j частиц с энергиями T_i и T_j , соответственно, в одном и том же поглотителе определяется выражением

$$R_i(T_i) = \frac{z_j^2 M_i}{z_i^2 M_j} R_j(T_j). \quad /5/$$

Величина T_j определяется формулой /4/.

С помощью приведенных выше выражений легко оценить величину ионизационных потерь, пробеги многозарядных ионов / i -частицы/ по имеющимся табличным значениям для протонов / j -частица/.

Статистический характер взаимодействия излучения с веществом приводит к флуктуациям величин пробегов R отдельных частиц монохроматического пучка, к так называемому стрегглингу. Если σ есть среднее квадратичное отклонение реальных пробегов от среднего значения, величина стрегглинга в процентах определяется выражением:

$$\epsilon = \frac{100\sigma}{R}. \quad /6/$$

Связь между величинами стрегглинга частиц i и j с кинетическими энергиями T_i и T_j , соответственно, задается формулой:

$$\epsilon_i(T_i) = \left(\frac{M_j}{M_i}\right)^{1/2} \epsilon_j(T_j), \quad /7/$$

где T_j - определяется выражением /4/. Величина стрегглинга заряженных частиц слабо зависит от вещества поглотителя и для протонов с энергиями /50÷500/ МэВ составляет /1,3÷1/‰ соответственно /35/.

Небольшое ослабление потока заряженных частиц ξ /рис. 3/ определяется неупругими ядерными взаимодействиями частиц в поглотителе. Сечение ядерных взаимодействий можно оценить по формуле /11/:

$$\sigma_T = \pi(\gamma_0 A_T^{1/3} + \gamma_0 A_i^{1/3} - 2\Delta R)^2, \quad /8/$$

где A_T и A_i - атомные веса вещества и налетающей частицы, γ_0 - ядерный радиус $\approx 1,45 \text{ Фм}$, ΔR - параметр перекрытия $\approx 0,85 \text{ Фм}$. С увеличением массы многозарядных ионов сокращается длина ядерных взаимодействий, однако для протонов и легких ионов количество неупругих ядерных взаимодействий в тканезквивалентном веществе невелико. Так, 15 см ткани составляет примерно 1 длину ядерного взаимодействия для ионов Ne и около 2 ядерных длин - для ионов Fe¹²⁺. Неупругие ядерные взаимодействия приводят к появлению легких компонент фрагментации ядер вещества с достаточно большими пробегами, а также к некоторой радиоактивизации вещества.

При прохождении заряженных частиц через вещество происходит отклонение частиц от первоначального направления за счет многократного кулоновского рассеяния. В качестве характеристики величины многократного кулоновского рассеяния удобно принимать среднеквадратичный радиус рассеяния δ тонкого пучка, диаметром которого на входе в вещество можно пренебречь. Величина среднеквадратичного радиуса рассеяния частицы массой M /в массах протона/ на глубине t определяется выражением

$$\delta = 0,03 \left(\frac{t}{R}\right)^{1,65} R M^{-0,45} z^{-0,1}, \quad /9/$$

где R - пробег частицы с зарядом z в веществе.

II. ВЫСОКОКОНТРАСТНАЯ РАДИОГРАФИЯ

2.1. Способы получения высококонтрастного изображения

Высококонтрастная, с хорошим глубинным разрешением протонная или ионная радиография существенно превосходит рентгенографию, обычно используемую для

обнаружения различий в плотностях мягких тканей. Принцип высококонтрастной радиографии основан на точном определении точки остановки тяжелых частиц, прошедших через исследуемый объект. На рис. 4 сравниваются

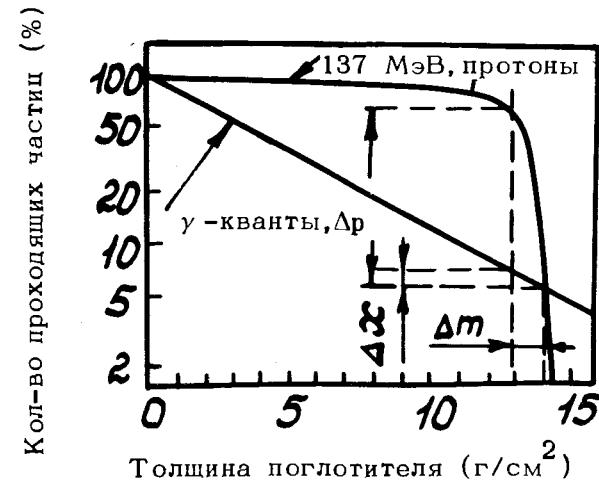


Рис. 4. Интенсивность пучка протонов и рентгеновских лучей в зависимости от пройденного пути в водном поглотителе. Энергия протонов - 137 МэВ. Значение пикового напряжения на рентгеновской трубке - 100 кВ.

возможности протоннографии и рентгенографии по контрастности^{/36/}. Показано ослабление потока протонов и рентгеновских лучей, проходящих через водный поглотитель. Разница в массе вещества на величину Δm вызывает изменение потока рентгеновских лучей на величину Δx , потока протонов - на величину Δr . Отношение этих величин характеризует относительные возможности двух методов по контрастности изображения.

На рис. 5 показаны некоторые принципиальные способы получения изображения объектов с помощью пучка тяжелых заряженных частиц. Частицы моноэнергети-

ческого параллельного пучка протонов или ионов, проходящие через объект, останавливаются в некоторой области Δx . На размещенной в этой области фотопленке получается изображение исследуемого объекта /рис. 5А/. Основным недостатком этого способа является то, что пленка позволяет перекрыть весьма малую часть области Δx . На рис. 5Б показана схема получения изображения с помощью тонкого пучка протонов или ионов, которые сканируют исследуемый объект и останавливаются в большом сцинтилляционном счетчике. Величины остаточных пробегов измеряются по амплитудам импульсов счетчика.

Схема получения изображения с помощью позиционно-чувствительного детектора /пропорциональной камеры/ и сцинтилляционного счетчика представлена на рис. 5В.

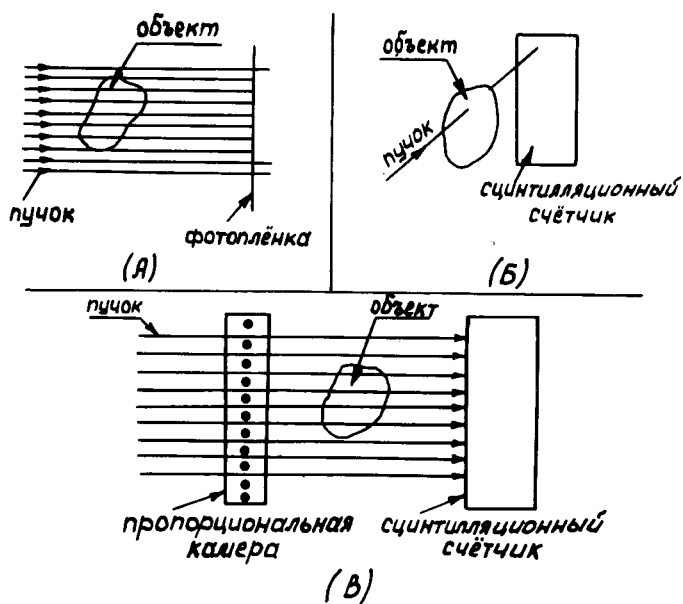


Рис. 5. Способы получения высококонтрастного радиографического изображения объектов. /А/ - Применение фотопленки для радиографии. /Б/ - Сканирование объекта тонким пучком. /В/ - Использование координатного детектора совместно со сцинтилляционным счетчиком.

Пропорциональная камера определяет пространственные координаты частиц, сцинтилляционный счетчик - величины остаточного пробега. Детекторы работают в режиме совпадений.

Блок-схема первой установки, на которой было получено изображение объектов, показана на рис. 6. Пучок протонов с энергией 160 МэВ диаметром 0,5 см падал на свинцовую или медную мишень. На расстоянии около 3 м от нее образовывался почти однородный в радиусе 10 см пучок протонов с энергией 137 МэВ. Протоны проходили через исследуемый образец и останавливались в некоторой области Δx , где размещалась фотопленка.

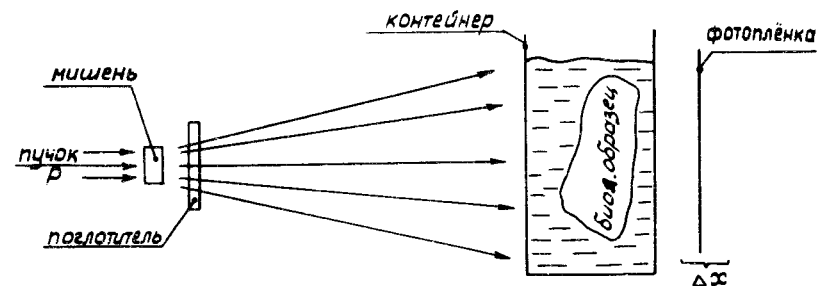


Рис. 6. Экспериментальная установка для получения высококонтрастного радиографического изображения объекта, облучаемого протонами.

Точка остановки каждой частицы однозначно связана с количеством вещества по пути протона. Для устранения геометрического эффекта исследуемый образец помещался в контейнер с параллельными стенками, заполненный тканезквивалентным веществом /водой/. Для обеспечения наилучшей контрастности в пучок вводился поглотитель $/\rho = 1 \text{ г/см}^2/$. Это было необходимо для совмещения области остановки частиц с положением пленки.

В работах /13,14/ авторы показывают преимущество протоннографии по сравнению с традиционными методами.

2.2. Томографическая установка

Схема установки для томографического исследования объектов моноэнергетическим параллельным пучком ионов гелия представлена на рис. 7/15-17/. Апертура коллиматора, формирующего плоский пучок, составляет

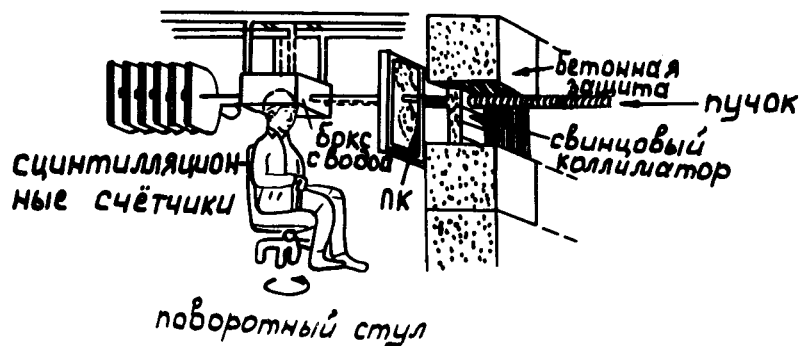


Рис. 7. Схема установка для томографического исследования биообъекта параллельным пучком ионов гелия.

$1,3 \times 24 \text{ см}^2$. Ионы гелия с энергией 910 МэВ проходят через позиционно-чувствительный детектор/ пропорциональную камеру/, исследуемый объект и останавливаются в блоке сцинтилляционных детекторов, который состоит из 6 счетчиков толщиной $1,2 \text{ мм}$ каждый. Для устранения геометрического эффекта образец помещен в воду. Измерения проводятся для 64 угловых позиций объекта /с шагом $2,8^\circ$ /. Количество событий за одно измерение - $\sim 5 \cdot 10^3$. Информация обрабатывается в ЭВМ. Полное время измерений - 10 мин . Установка позволяет легко определять локальное изменение плотности в объекте, равное 2% , при выделяемой дозе, меньшей чем 50 мрад . По сравнению с самым лучшим современным диагностическим аппаратом типа ЕМ-скенера на ионных томографических установках доза уменьшается в $10 \div 50$ раз при

проведении исследований объектов с равной чувствительностью измерений.

Модернизированная установка содержит 13 сцинтилляционных счетчиков и три пропорциональные камеры /ПК/, две из которых устанавливаются между объектом и блоком сцинтилляционных счетчиков для определения угла рассеяния частиц. Авторы указывают, что применение трех ПК повышает пространственное разрешение установки на фактор $2\sqrt{2}$.

Установка используется для двумерной реконструкции структуры мозга. Недостатком является большое /несколько секунд/ время набора статистики при фиксированном положении объекта. Возможные движения пациента в это время могут испортить качество томограммы. Увеличение быстродействия электроники, используемой для счетчиков, позволит уменьшить время измерений и, соответственно, время экспозиции. Следует отметить, что математический аппарат, созданный для рентгеновской томографии/18/, переносится в ион-гелиевую томографию/19/.

2.3. Радиография с помощью тяжелых ионов

Принципиальная схема ионной радиографии/20/ представлена на рис. 8. Параллельный пучок тяжелых ионов проходит через объект и останавливается в наборе пластиковых фольг - ядерных трековых детекторов. Распределение точек останова соответствует распределению остаточного пробега частиц, прошедших через вещество. Используемые пластиковые фольги из нитрата целлюлозы не чувствительны к частицам с малыми величинами линейной передачи энергии /ЛПЭ/. Ионы с атомными номерами $6 \div 10$, проходя через набор детекторов, вызывают повреждение пластиковых фольг. После экспозиции фольги проявляются в гидрате окиси натрия до образования в месте повреждений отверстий. Информация с каждой пластины переносится на фотопленки, которые сканируются денситометром. Данные передаются в ЭВМ для окончательной обработки. Набор пластиковых детекторов содержит $25 \div 50$ слоев. Авторы работы/20/ опробовали

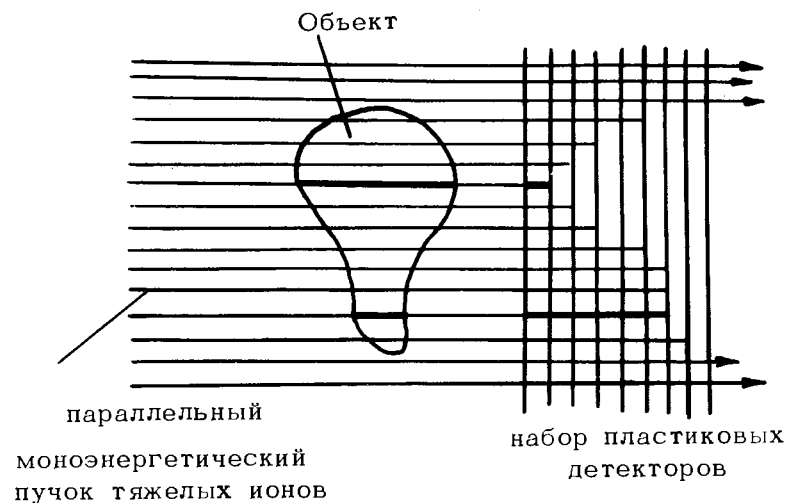


Рис. 8. Принципиальная схема установки для радиографии с помощью тяжелых ионов /углерода/.

эту методику на фантомах с пучком ионов углерода при энергии 250 МэВ/нукл. и летом 1976 года начали применять ее для обследований молочной железы.

2.4. Вид излучения и возможности высококонтрастной радиографии

Выбор оптимального вида излучения для радиографии с помощью тяжелых заряженных частиц необходимо проводить с учетом величин пробега, стрегглинга, поглощенной дозы, многократного рассеяния.

В сравнении с гамма-квантами тяжелые заряженные частицы более чувствительны к малым различиям электронной плотности объекта, которые могут быть визуализированы с высокой контрастностью при малых дозах. Разрешение метода можно разделить на глубинное и боковое. Глубинное разрешение, т.е. разрешение изме-

рения выделенной энергии, зависит от энергетического разброса частиц и величины стрегглинга. Боковое разрешение определяется величиной отклонения частиц из-за многократного рассеяния. На рис. 9А показаны величины среднеквадратичного отклонения реальных пробегов σ от среднего значения в зависимости от величины пробега в воде для различных частиц /данные из работы /20/. Величины радиусов отклонения пучков различных частиц на выходе из объекта в зависимости от толщины поглотителя представлены на рис. 9Б²⁰. Видно, что с увели-

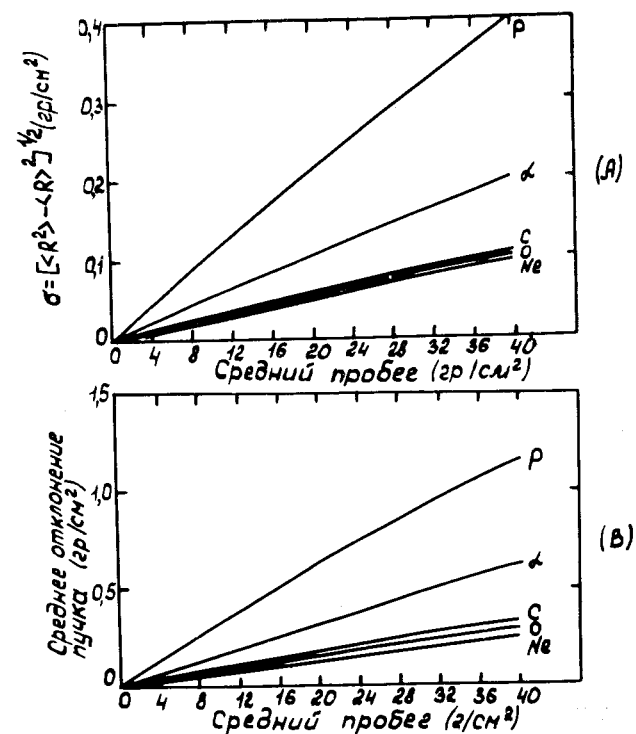


Рис. 9. Величина среднеквадратичного отклонения реальных пробегов от среднего значения пробега в воде для различных частиц /А/. Величина среднего радиуса отклонения пучка частиц в зависимости от величины среднего пробега /Б/.

чением массы частиц, используемых для радиографии, чувствительность метода возрастает.

Некоторые сравнительные характеристики тяжелых заряженных частиц с пробегом в CH_2 , равным примерно 24 г/см^2 ($\rho = 1,26 \text{ г/см}^3$), приведены в таблице 1.

Таблица 1

Вид излучения	Энергия, (МэВ/нукл.)	Стреглинг (%)	Радиус рассеяния в мм (23г/см ² вещества)
P	200	1,0	6,3
d	130	0,78	4,6
² He	200	0,5	3,2
⁶ C	390	0,28	1,7
⁷ N	425	0,26	1,6
⁸ O	465	0,24	1,5
¹⁰ Ne	525	0,21	1,3

Рассчитанные значения ионизационных потерь в зависимости от величины пробегов многозарядных ионов в воде показаны на рис. 10 [21].

Точность измерения неоднородностей по плотности в исследуемом объекте определяется величиной стреглинга. Для статистического увеличения чувствительности до величины $\pm \omega$ необходимо через единичную площадь объекта пропускать N частиц, где

$$\omega = \frac{\sigma}{\sqrt{N}} \quad /10/$$

Связь между требуемой чувствительностью и необходимым потоком рентгеновых лучей N_γ можно записать следующим образом:

$$\delta_x = \frac{1}{\mu} \cdot \frac{1}{\sqrt{N_\gamma e^{-\mu x}}}, \quad /11/$$

где δ_x - изменение толщины x объекта, которое должно быть обнаружено /чувствительность метода/, μ - коэффициент ослабления. Сравнительное количество тяжелых частиц N и рентгеновских лучей N_γ , обеспечивающих равную чувствительность измерений, можно получить, приравнявая величины ω и δ_x . По величинам энергетических потерь в веществе легко сравнить дозы. Оценки, выполненные Будингером, показали, что величина поглощенной дозы при использовании рентгеновских лучей с энергией 60 кэВ в 8,7 раза превышает величину дозы, получаемую при использовании ионов гелия с

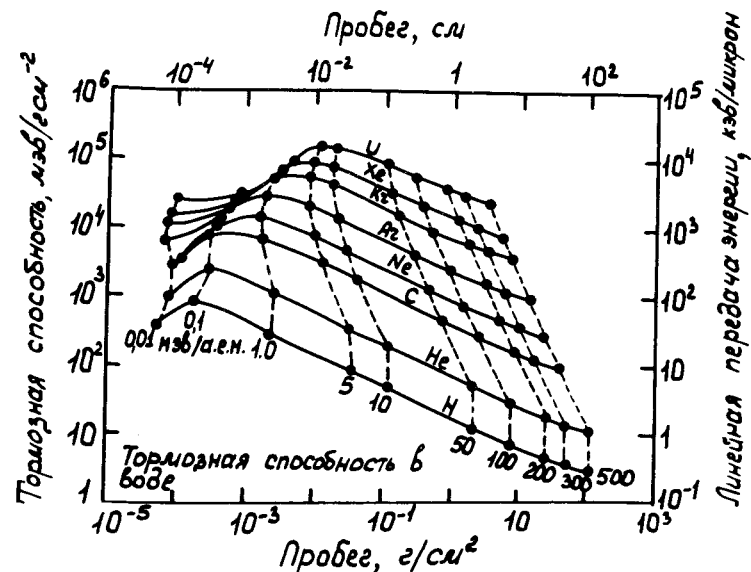


Рис. 10. Кривые тормозной способности различных ионов в зависимости от величины пробега в воде. Величины энергии ионов в единицах МэВ/а.е.м. указаны на кривых.

энергией 910 МэВ. Близкие значения отношений величин доз при использовании гамма-квантов и протонов приводятся также в работе /22/.

В случае протонографии объекта со средней плотностью $\rho = 1 \text{ г/см}^3$ величина поглощенной дозы $D/\text{рад}$ определяется выражением /26/

$$D = \frac{\pi r^2 RE}{CA(\Delta t)^2} \left(\frac{\sigma}{R}\right)^2, \quad /12/$$

где Δt /см/ - изменение толщины объекта, которое должно быть обнаружено; точность среднеквадратичного отклонения Δt составляет величину r ; R - пробег протонов в см, σ /см/ - среднеквадратичное отклонение пробегов протонов с энергией E /МэВ/, характеризующее величину стрегглинга; A /см²/ - площадь объекта, подвергаемого радиографическому обследованию, $C = 6,25 \cdot 10^7 \text{ МэВ/см}^3 \cdot \text{рад}$.

На рис. 11 показана величина дозы в относительных

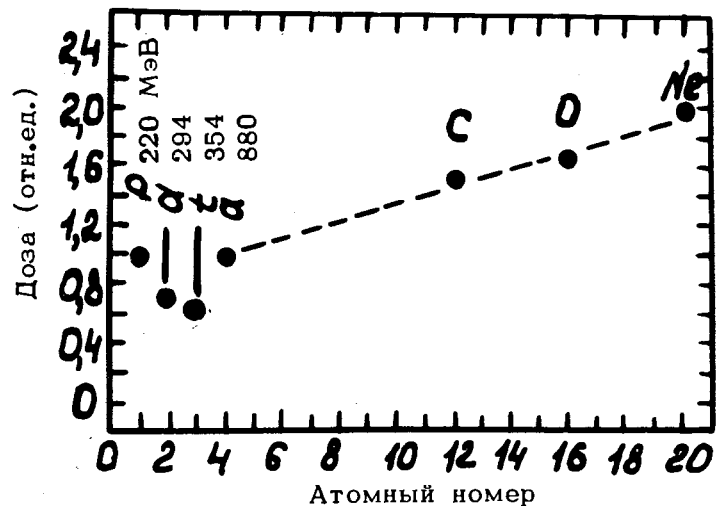


Рис. 11. Величина дозы в относительных единицах в зависимости от атомного номера заряженной частицы. Длина пробега ионов в веществе одинакова.

единицах в зависимости от атомного номера заряженных частиц /23/. Величины пробегов частиц равны. В случае применения тритонов для высококонтрастной нонографии величина дозы минимальна. При использовании более тяжелых частиц доза возрастает, так как увеличивается величина ЛПЭ /рис. 10/. Для тяжелых ионов будет наблюдаться дополнительное увеличение дозы из-за статистического выбывания некоторой части частиц в результате ядерных взаимодействий.

2.5. Перспективы развития

К настоящему времени выполнен ряд исследовательских работ по изучению возможностей радиографии с помощью протонов и многозарядных ионов /до ионов кислорода включительно/.

Так, в работе /24/ указывается, что для определения смещения точки остановки частиц, проходящих через биоткань с новообразованием диаметром 1 см и отличием по плотности на 5%, величина стрегглинга должна быть менее 0,5 мм. Использование пучка ионов ¹⁶O с энергией 250 МэВ/нукл. /величина пробега в ткани составляет 10 см/ легко позволяет обнаружить подобную аномалию.

Измерения, проведенные на фантомах и различных биологических объектах, показали, что изменение плотности на величину, меньшую чем 2 ± 3%, легко обнаруживается при малых дозах. Так как опухоли отличаются по плотности от нормальной ткани /в зависимости от локализации и типа/ примерно на 3% /25/, высококонтрастная низкодозная радиография является перспективным методом обнаружения новообразований в ранней стадии.

Пучки тяжелых заряженных частиц можно использовать как для проведения томографических обследований объекта по схеме, аналогичной приведенной на рис. 7, так и для сканирования объекта тонким пучком, отклонение которого задается магнитными элементами канала. Пространственное разрешение, ухудшаемое многократным кулоновским рассеянием пучковых частиц, при-

мерно соответствует в этом случае размеру пучка. Создание сканирующих протонных пучков размером $1 \div 2$ мм позволяет детектировать аномалии диаметром около 1 мм при компрессионной протонографии молочной железы и около 3 мм - при протонографии черепа^{/25/}. Авторы этой работы приводят параметры идеального сканирующего протонного пучка:

- стабильность номинального значения энергии лучше $1/200\%$;
- величина энергетического разброса менее $0,25\%$;
- размер пучка ≤ 1 мм;
- длительность сброса пучковых частиц ~ 1 с;
- интенсивность - 10^8 с⁻¹.

Тяжелые многозарядные ионы более удобны для формирования тонких пучков, т.к. при равных пробегах величины δ для частиц с массами M_i и M_j относятся как

$$\frac{\delta_i}{\delta_j} \approx \left(\frac{M_j}{M_i} \right)^{1/2} \quad /13/$$

Наиболее чувствительным является способ ионной томографии, он позволяет проводить высококачественную реконструкцию структуры объекта при сравнительно низких дозах. Использование ионов углерода с пробегом в ткани, равным 12 см, позволяет находить аномалии размером $0,1$ см^{/20/}. Однако время, необходимое на проведение томографического обследования, необходимо уменьшать. На *рис. 12* показана схема возможного в будущем ускорителя тяжелых ионов углерода. Ускоритель должен обеспечить 30 сбросов пучка в секунду, каждый из которых должен выводиться по своей выводной системе. Объект исследования фиксирован, детекторы вращаются синхронно с импульсами пучка^{/20/}.

В работе^{/23/} указывается на возможность использования протонно-ионной радиографии в целях ранней диагностики инфаркта миокарда. При этом процедуру получения радиографических изображений объекта /моменты вывода пучка на объект/ необходимо синхронизировать с импульсами электрокардиограммы.

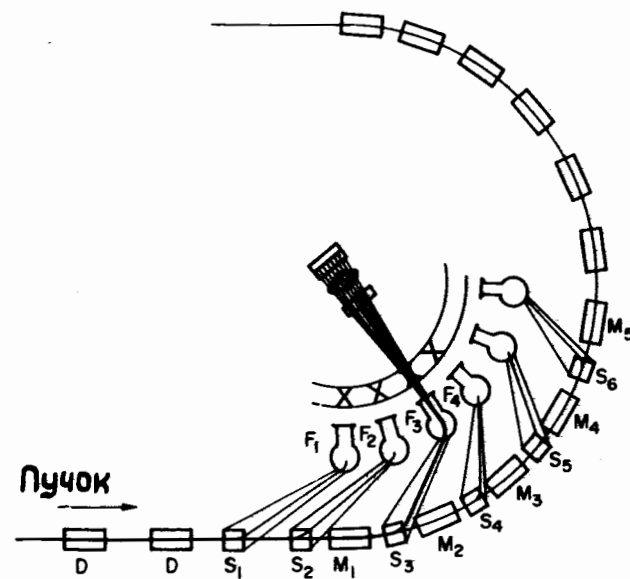


Рис. 12. Схема возможного в будущем ускорителя ионов углерода. Сбросы пучка на объект осуществляются последовательно через различные выводные системы. Объект фиксирован, детекторная часть вращается.

III. КОНТУРНАЯ РАДИОГРАФИЯ

Принцип, на котором основана так называемая контурная радиография^{/26,27/}, иллюстрируется на *рис. 13*. Частицы параллельного заряженного пучка проходят через некоторый объект и попадают на фотоэмульсию либо на координатный детектор с высоким пространственным разрешением /*рис. 13а*/. Точка остановки частиц находится далеко за детектором, установленным вблизи объекта. Протоны или многозарядные ионы, проходящие через объект, испытывают многократное кулоновское рассеяние на положительно заряженных ядрах. На *рис. 13б* показано распределение интенсивности параллельных частиц пучка, проходящих мимо объекта /не-

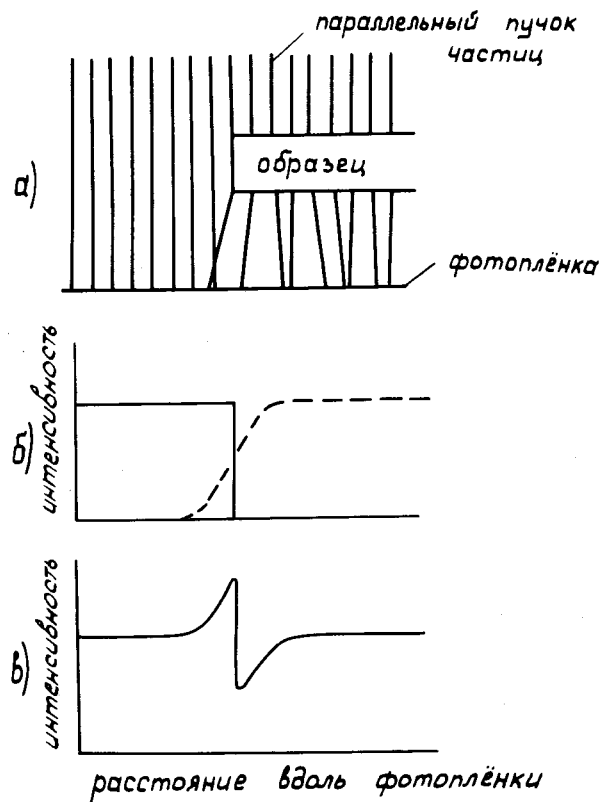


Рис. 13. Принцип радиографии объекта за счет многократного кулоновского рассеяния заряженных частиц на малые углы.

прерывная линия/, и частиц, испытавших кулоновское рассеяние в объекте /пунктирная линия/. Интегральное распределение интенсивности пучка в плоскости детектора имеет положительный и отрицательный выбросы, соответствующие границе объекта. Поэтому участки исследуемого объекта, имеющие одинаковую плотность, окантовываются на фотопленке двумя расположенными вплотную друг к другу линиями - светлой и темной. Ширина этих линий зависит от энергии частиц, плотности и толщины объекта, а также от расстояния между

объектом и детектором. Для протонов с энергией 160 МэВ хорошее изображение получается даже для таких объектов, как алюминий толщиной 16 мм и уран толщиной 5 мм. Для протонов с энергией 7 ГэВ - для алюминия /150 мм/ и урана /50 мм/. Метод позволяет регистрировать 1-2%-ную добавку к стали толщиной 6-75 мм^{/27/} и является, по-видимому, перспективным для целей дефектоскопии. В работе^{/27/} приведены радиограммы некоторых объектов, в том числе биологических, иллюстрирующие возможности метода.

IV. ЯДЕРНАЯ РАССЕИВАЮЩАЯ РАДИОГРАФИЯ

Ядерная рассеивающая радиография позволяет проводить трехмерную реконструкцию исследуемого объекта, облучаемого пучком заряженных частиц - пионов, протонов, дейтронов, ядер гелия, а также дает информацию об относительной концентрации некоторых элементов /например, водорода/ в объекте.

Основная часть частиц, проходящих через объект, испытывает электромагнитное взаимодействие с атомами вещества, что вызывает многократное кулоновское рассеяние частиц на малые углы. Некоторые частицы испытывают сильное ядерное взаимодействие и рассеиваются под большими углами Θ_N . Регистрация событий, соответствующих ядерному взаимодействию, локализация геометрической точки взаимодействия в исследуемом объекте, осуществляемые обычными в физике высоких энергий методами, позволяют получать информацию об объекте. Принцип метода показан на рис. 14. Пучок заряженных частиц проходит через координатные детекторы ПК1, ПК2 и попадает на объект. Рассеянные за счет ядерного взаимодействия частицы регистрируются координатными детекторами ПК3 и ПК4. Для отбора интересующих событий используются сцинтилляционные счетчики.

Информация с координатных детекторов /пропорциональных или дрейфовые камеры/ поступает в память ЭВМ, анализируется и служит для геометрического восстанов-

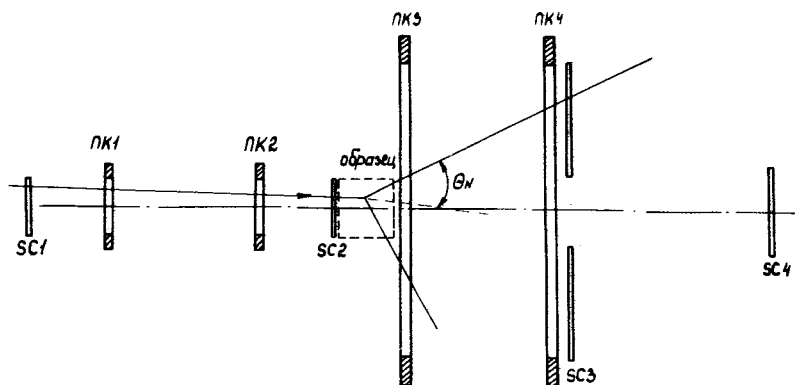


Рис. 14. Схема экспериментальной установки для изучения объектов методом ядерной рассеивающей радиографии.

ления траекторий падающей и рассеянной частиц, а также для определения геометрической точки взаимодействия.

Изучение возможностей ядерной рассеивающей протонографии предварительно начато в работах /28-32/. Ускоренные до энергии 500-1000 МэВ протоны испытывают упругое (p-p)-рассеяние на атомах водорода и квазиупругое рассеяние на протонах тяжелых ядер /таких как C, N, O и других/. На рис. 15 приведены дифференциальные сечения упругого (p-p)-рассеяния и квазиупругого рассеяния протонов на атомах C /29/.

Следует отметить, что величина сечения слабо меняется с изменением атомного номера вещества мишени. Если упругое (p-p)-рассеяние дает компланарные события, то квазиупругое рассеяние не является компланарным и может проходить по реакции (p, pn) или (p, pp).

При квазиупругом рассеянии аппаратура будет регистрировать одну заряженную частицу в первом случае и две заряженные частицы - во втором. Сечения квазиупругого рассеяния по этим реакциям примерно равны. Регистрирующая система, обладающая хорошим угловым разрешением, позволяет достаточно хорошо отделить случаи упругого рассеяния от квазиупругого (p, pp) -рассеяния по углу компланарности.

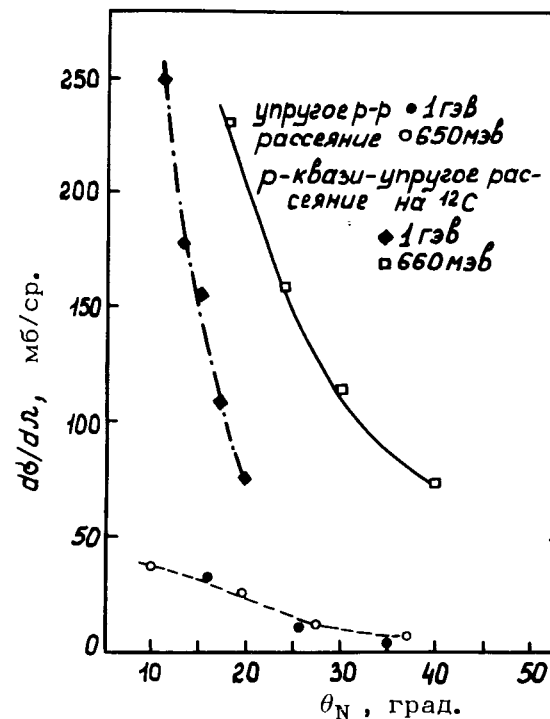


Рис. 15. Угловое распределение протонов при рассеянии на водороде и углероде.

Если пучок протонов интенсивностью N проходит через вещество вида $C_n O_m H_\ell$, то число рассеянных событий типа (p, pn) в элементарном объеме V будет

$$N_{S1} = 0,6 NVd \frac{n\sigma_{(p,pn)c} + m\sigma_{(p,pn)o}}{12n + 16m + \ell}, \quad /14/$$

а событий типа (p, 2p):

$$N_{S2} = 0,6 NVd \frac{\ell\sigma_{p-p} + n\sigma_{(p,pp)c} + m\sigma_{(p,pp)o}}{12n + 16m + \ell}, \quad /15/$$

где d - плотность вещества, $\sigma_{(p, pn)c}$ - сечение квазиупругого рассеяния типа (p, pn) на протонах углерода, $\sigma_{(p, pp)o}$ - сечение квазиупругого рассеяния типа (p, pp) на протонах кислорода, σ_{p-p} - сечение упругого рассеяния на водороде. Так как $\sigma_{(p, pp)c} \approx \sigma_{(p, pp)o}$; $\sigma_{p-p} \sim \frac{1}{4} \sigma_{(p, pn)c}$, а для обычной ткани $\ell \approx 2(m+n)$, легко видеть, что упругое рассеяние наблюдается в 1/3 случаев, квазиупругое рассеяние на тяжелых атомах - в 2/3 случаев.

Таким образом, видно, что N_{S1} зависит от плотности вещества и концентрации тяжелых атомов, N_{S2} - от плотности, концентрации тяжелых атомов и атомов водорода. Отношение N_{S1} / N_{S2} является независимым от плотности и зависит только от концентрации атомов составных элементов.

Если аппаратура позволяет отличить упругое рассеяние на водороде от квазиупругого рассеяния типа (p, pp), то количество упругих (p-p)-рассеяний составляет величину

$$N'_{S2} = 0,6 NVd \frac{\ell \sigma_{p-p}}{12n + 16m + \ell}, \quad /16/$$

а отношение

$$N'_{S2} / N_{S1} \approx \ell \sigma_{p-p} / n \sigma_{(p, pn)c} + m \sigma_{(p, pp)o} \quad /17/$$

определяется только концентрацией атомов водорода в веществе.

С помощью ядерной рассеивающей радиографии /энергия протонов 500-1000 МэВ/ получены трехмерные распределения плотности в фантомах из С, СН и Н₂О при объемном разрешении около 2 мм³. Авторами работ проведены также предварительные измерения на животных при объемном разрешении около 43 мм³.

Величины доз /в рад/ для различных точностей определения изменений плотности объекта и различных величин элементарного объема представлены в таблице 2 /29/.

Таблица 2

Размер элементарного объема (мм ²)	Точность		
	1%	5%	10%
1	50	2	0,5
10	5	0,2	0,05
100	0,5	0,02	0,005

В настоящее время создается установка для протонной рассеивающей радиографии с применением в качестве координатных детекторов пропорциональных камер^{/32/}. Информация с ~1500 координатных проволок камер через блоки быстрой электроники считывания передается в ЭВМ HP21 MXE, быстродействие достигает 10⁴ событий/сброс. Результаты обработки представляются с помощью цветного дисплея. Предельная доза облучения живой ткани позволяет набирать статистику до 500 событий/мм³.

Интерес к ядерной рассеивающей радиографии определяется следующими факторами:

1. Характер взаимодействия частиц с веществом не зависит от количества электронов в веществе и этим отличается от всех остальных методов.

2. Используются стандартные и предельно простые для физики высоких энергий экспериментальные установки.

3. Нет необходимости исключать влияние геометрического фактора путем размещения исследуемого объекта в специальном контейнере с тканезквивалентным веществом.

4. Отсутствие жестких ограничений на импульсный разброс пучка, а также слабые требования на фокусировку и интенсивность.

V. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОННОЙ И ИОННОЙ РАДИОГРАФИИ

Протоны и ионы, благодаря особенностям взаимодействия их со средой, рассмотренным выше, могут обеспечить существенное повышение качества диагностики и эффективности лучевого лечения. Причем, последнее может быть улучшено в значительной мере за счет прецизионности облучения, достигаемого с помощью высококачественных радиограмм.

Пионерами клинического применения протонной радиографии являются невропатолог Steward из Чикагского университета и физик Koehler из Гарвардского университета /13,14,33,39/. Преимущества протоннографии перед рентгенографией впервые были показаны при облучении алюминиевого поглотителя /6/. Минимальное изменение толщины поглотителя, которое обнаруживалось, составляло 0,01 г/см² или около 0,05% общей толщины. Радиограммы характеризовались высокой контрастностью при относительно бедном пространственном разрешении. Размытость краев изображения составляла примерно 1,5 мм.

Клиническому этапу исследований предшествовали работы на фантомах и животных, выполняемые, как правило, с помощью высококонтрастной радиографии.

Ряд экспериментов по изучению влияния гетерогенностей на качество протонограмм воздухоносных полостей легких у крыс выполнил Jung /университет в Уппсала, Швеция/ на пучке протонов с энергией 185 МэВ /37/. Использовались также гетерогенные тканезквивалентные фантомы из перспекса, воды. Для оценки информации применялась денситометрия полученного фотоизображения. Точность измерений цилиндрических полостей с радиусом, большим чем 0,5 см, заполненных воздухом и окруженных водой, была не хуже 0,02 см. В работе указывается на возможность использования протоннографии для определения деминерализации костей, так как отношение тормозной способности высокоэнергетичных протонов в костной ткани и воде составляет величину 0,90, а плотность кости $1,5 \pm 1,9$ г/см³ /38/.

С помощью пучка протонов с энергией 137 МэВ проводилось радиографическое исследование человеческого мозга, взятого на аутопсии от больных с мультиформной глиобластомой и с метастазами в мозг муцин-продуцирующей аденокарциномы поджелудочной железы /13/.

Глиобластома локализовалась в белом веществе правого полушария с набуханием последнего и дисторзией системы желудочков. Сравнение протонограмм и рентгенограмм показало, что первые содержат значительно больше информации о внутренней структуре мозга и строении опухолей. Оказались визуализированными даже базальные ганглии. Однако поглощенная доза составила 290 рад за 0,8 мин. Авторы указывают, что использование усиливающих экранов снизит дозу до 1 рад /за процедуру/.

Следующим шагом явились эксперименты с тканезквивалентными цилиндрами различного размера, которые помещались внутрь черепа /среднечерепную ямку, париетоокципитальную область и др./ . Использовался полистирен / $\rho = 1,04$ г/см³/ диаметром $0,5 \pm 0,75$ дюйма при длине 1,25 дюйма и люцит / $\rho = 1,2$ г/см³/ диаметром 0,75 дюйма. Как и в предыдущей серии исследований, для исключения влияния неправильной геометрической формы мозг помещали в сосуд с водой. Люцит особенно хорошо визуализировался. В других экспериментах в черепную коробку помещался фиксированный в формалине аутопсийный мозг. В одном случае границы опухоли с целью контроля метились свинцовыми маркерами.

Таким образом, установлена возможность визуализации плотностей типа некальцифицированных опухолей мозга в ситуациях, сходных с клинической. При этом доза за диагностическую процедуру не превышала 0,5 рад.

Изучались возможности диагностики опухолей молочной железы на операционном материале, полученном от двух больных, радикально оперированных по поводу инфильтрующей протоковой карциномы с метастазами в лимфоузлы средостения и подмышечной области /14/. Одна больная была подвергнута протоно- и рентгеномаммографии. Хорошая видимость тканевых гетерогенностей при протоннографии позволила выявить у этой больной

маленькую дочернюю опухоль на некотором расстоянии от первичной, не обнаруженную ранее при рентгеновском исследовании.

Удовлетворительного качества протономамограмм удавалось достичь при дозе ниже $0,1 \text{ рад}$ на операционном материале и $0,3 \text{ рад}$ - для живой пациентки. Важно отметить, что дозы при протонорадиографии были существенно ниже, чем при конвенциональных методах радиографии. Достаточно указать, что дозовая нагрузка при конвенциональной маммографии - $6 \div 15 \text{ рад}$, ксерорадиографии - 3 рад /^{39/}.

В последующем исследовании по диагностике опухолей молочной железы и патологических состояний мозга были продолжены в Аргоннской национальной лаборатории на сканирующем пучке протонов с энергией 200 МэВ /^{25,39/}. Была получена удовлетворительная визуализация свежих интрацеребральных кровотечений и корректное их лоцирование при дозовой нагрузке всего в $1,7 \text{ мрад}$. Сканирующее облучение препаратов молочных желез позволило снизить дозу до $3,4 \text{ мрад}$. В принципе показана возможность работы в области дозовых нагрузок порядка $1 \times 10^{-4} \text{ рад}$, хотя, разумеется, фактический уровень зависит от количества требуемой информации.

По сообщению Национального ракового института опухоли молочной железы диаметром 2 мм могут обнаруживаться с помощью сканирующего протонного пучка при облучении с дозой не более 100 мрад /^{40/}. Следует отметить, что так как относительная биологическая эффективность протонов равна 1 /^{41/} или менее /^{42/}, их клиническое применение более безопасно, чем рентгеновского излучения.

В Беркли широко исследовалась радиография с помощью ускоренных ядер гелия /^{16,17/}, углерода /^{20/}, кислорода /^{24/}, в том числе с применением метода компьютерной трансаксиальной реконструкции для прецизионного планирования лучевого лечения, а также для радиографии тканей с различной электронной плотностью в средах толщиной в несколько миллиметров. Большая серия исследований выполнена на фантомах при радиографии с помощью ядер углерода. Измерение тормозной способ-

ности некоторых образцов мозга относительно воды дало следующие результаты: для белого вещества - $1,0307 \pm 0,0019$, для серого вещества - $1,0290 \pm 0,0013$, для метастазирующей меланомы - $1,0451 \pm 0,0012$. С середины 1976 года ядра углерода используются для маммографии пациентов, исследовано 22 человека с ранее обнаруженными опухолями или предварительными биопсиями. Авторы указывают, что доза в 100 мрад обеспечивает высококачественную радиограмму /^{20/}. Использование ядер углерода для радиографии скелета позволит, как надеются авторы, видеть не только кости, но и мягкие ткани. Так, на радиограмме ноги человека, полученной таким образом, видны не только кости, кожа, но и некоторые сухожилия.

Важно отметить, что ионография позволяет обнаруживать не только локальные, но и диффузные изменения плотности, например силикоз легких /^{39/}.

С 1975 года на протонном синхротроне ЦЕРНа /Швейцария/, а затем и в Сакле /Франция/ ведется изучение ядерной рассеивающей радиографии. Предварительные исследования проводились на гетерогенных фантомах и на млекопитающих - кроликах и мышах. При радиографии головы кролика и кишечника крыс легко обнаруживаются опухоли диаметром $2,2 \text{ см}$. Информация представляется на цветной дисплей, получены цветные фотографические изображения в 16 цветах, соответствующих различным грациям по плотности объекта. Интересно, что число протонов, упруго рассеянных в опухоли мыши, примерно на 10% превышает количество протонов, упруго рассеянных окружающими нормальными тканями, что объясняется, как считают авторы, повышенной концентрацией атомов водорода в опухоли. Объемное разрешение метода - около 2 мм^3 . Это весьма обнадеживающий результат, несмотря на низкую скорость набора информации.

Таким образом, уже из краткого обзора состояния медицинской протонорадиографии и ионографии ясны причины, вызывающие интерес к этим работам, хотя предклинические исследования методов начались интенсивно после 1973 года. Создание медицинских пучков на современных

ускорительных комплексах, а в дальнейшем специализированных медицинских укорителей, несомненно приведет уже в ближайшее время к скачку в эффективности диагностики опухолевых и многих других заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальные исследования, проводимые в настоящее время многими исследовательскими группами физиков и медиков, по применению корпускулярного заряженного излучения в целях диагностики основываются на уверенности в возможности создания низкодозного высокочувствительного метода радиографии для медицинской практики.

Конверсионное рентгеновское изображение позволяет легко различать ткани, значительно отличающиеся по плотности, например: костную и мягкую ткань; ткань, обогащенную контрастным веществом, и нормальную. Для улучшения пространственного разрешения и повышения чувствительности по плотности созданы сканирующие устройства и разработана методика трехмерной реконструкции объекта. Однако доза облучения пациентов рентгеновским излучением даже на наиболее современных установках, таких как САТ или ЕМІ -сканирующих системах, составляет обычно $2-4 \text{ рад}/2'$. Величина дозы ограничивает широкое применение установок в профилактических целях. Характер взаимодействия рентгеновского излучения с веществом исключает также возможность исследования сложных для рентгенодиагностики областей, например позвоночного столба и спинного мозга. Особенность взаимодействия с веществом корпускулярного заряженного излучения не дает таких ограничений.

Так, если величина пробега заряженных частиц, после которой резко уменьшается интенсивность потока частиц, зависит от электронной плотности вещества, в ядерной рассеивающей радиографии зависимость от электронной плотности отсутствует. Использование пучков тяжелых заряженных частиц для высококонтрастной теневой радиографии уменьшает дозу облучения пациента

по сравнению с традиционными методами в несколько десятков раз.

Создание тонких сканирующих пучков размером менее 1 мм открывает возможность проведения тотального, с высоким разрешением, обследования пациента. Изменение плотности меньше чем на 2% в объеме около 1 мм уже может быть легко обнаружено. Проведение трехмерной реконструкции объекта при томографическом исследовании с помощью пучка заряженных частиц позволяет детектировать изменение плотности в несколько десятых процента ^{/16/}.

Ядерная рассеивающая радиография, основанная на другом механизме взаимодействия излучения с веществом, существенно дополняет возможность высококонтрастной теневой радиографии. Метод позволяет не только реконструировать исследуемый объект по плотности, но и дает информацию об относительной концентрации некоторых химических элементов вещества. Однако исследование этой методики на биологических объектах практически только начинается.

Интенсивное развитие различных методов радиографии с помощью тяжелых заряженных частиц определяется не только возможностью широкого применения их в медицине, биологии, технике, но и наличием научно-технического потенциала, обеспечивающего успешную реализацию этих исследований.

На синхротроне Объединенного института ядерных исследований /Дубна/ в 1970 году был впервые получен пучок дейтонов с энергией 5 ГэВ/нукл.^{43/} В настоящее время спектр ускоряемых ядер расширен до неона^{44/}. Интенсивность в импульсе выведенного пучка ядер гелия, имеющего энергетический разброс 10^{-3} , составляет $3 \cdot 10^{10}$ частиц. Наличие подобных пучков привело к развертыванию широкой программы работ по релятивистской ядерной физике, а также стимулировало создание условий для проведения медико-биологических исследований. В настоящее время проводятся работы по созданию пучков с энергиями до 200 МэВ/нукл.

Во многих странах мира совершенствуются имеющиеся ускорители и пучки ядер, разрабатываются проекты как универсальных ускорительных комплексов, так и специализированных ускорителей ^{/45-47/}.

ЛИТЕРАТУРА

1. Robinson A.L. *Science*, 1975, v.190, 4214, p.542.
2. Robinson A.L. *Science*, 1975, v.190, 4215, p.647.
3. Заневский Ю.В. и др. ОИЯИ, P14-10410, Дубна, 1977.
4. Wilson R.R. *Radiology*, 1946, 47, p.487.
5. Tobias C.A. e.a. *LBL Report No. UCRL-17357*, 1967.
6. Koehler A.M. *Science*, 1968, v.160, p.303.
7. Schimmerling W., Vosburgh K.G., Todd P.W. *Phys. Rev. B.*, 1973, v.7, 7, p.2895.
8. Tobias C.A. e.a. *Science*, 1971, v.174, p.1131.
9. Дзелепов В.Д. и др. Возможности использования пучков релятивистских ядер в медицине. В кн.: Нукло-трон и релятивистская ядерная физика. ОИЯИ, 8309, Дубна, 1974, с.171.
10. Galbraith W., Williams W.S. *RHEL, Chilton*, 1963.
11. Bradt H.L., Peters B. *Phys.Rev.*, 1950, 77, p.54.
12. Fowler P.H. *Proc.Phys.Soc.*, 1965, v.85, p.1051.
13. Steward V.M., Koehler A.M. *Science*, 1973, v.179, p.913.
14. Steward V.M., Koehler A.M. *Radiology*, 1974, 110, p.217.
15. Budinger T.F., Growe K., Kanstein, L.L. *LBL-2654, Lawrence Berkeley Lab.*, 1974.
16. Budinger T.F. e.a. *Trans.Am. Nucl.Soc.*, 1975, v.22, p.112.
17. Crowe K.M. e.a. *IEEE Trans. Nucl.Sci.*, 1975, NS-22, 3, p.1752.
18. Goitein M. *Nucl.Instr. and Meth.*, 1972, 101, p.509.
19. Budinger T.F., Gullberg G.T. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 1974, NS-21, p.2.
20. Tobias C.A., Benton B.V., Capp M.P. *Heavy-Ion Radiography. In: Biological and Medical Research with Accelerated Heavy Ions at the Bevalac 1974-1977. LBL-5610, Lawrence, Berkeley Lab.*, 1977.
21. *Biomedical Studies with Heavy-Ion Beams. Meeting of the Advisory Committee for Biology and Medicine Univ. of California, Berkeley, UCRL-17357*, 1967.
22. Hanson K.M.a) *J.CAT*, 1977, 1, p.264; b) *J.CAT*, 1977, 1, p.373.
23. Knopfle K.T., Wagner G.J. *Radiographie. In: Strahlentherapie und Diagnostik mit Ionen und π -Mesonen. Heidelberg*, 1977.
24. Benton E.V., Henke R.P., Tobias C.A. *Science*, 1973, v.182, p.474.
25. Moffett D.R. e.a. *IEEE Trans. Nucl.Sci.*, 1975, v. NS-22, 3, p.1479.
26. West D., Sherwood A.C. *Nature*, 1972, v.239, p.157.
27. *CERN COURIER*, 1975, No. 9, v.15. p.274.
28. Dubal L. e.a. *Proposal SIN, A-75-02.1* (1975).
29. Sardinis J. e.a. *Phys.Med.Biol.*, 1975, v.20, 6, p.890.
30. Charpak G. e.a. *IEEE Trans. on Nucl.Sci.*, 1976, NS-23, 1, p.590.
31. Charpak G. e.a. *Phys.Med.Biol.*, 1976, v.21, 6, p.941.
32. Charpak G. e.a. *CERN/PSC*, 1977, 77/9, PSC/P3.
33. Steward V.W., Koehler A.M. *Neurol.*, 1974, v.2, No. 4, p.283.
34. Swindell W., Barrett H.H. *Physics Today*, 1977, v.30, No. 12, pp.32-41.
35. Sternheimer R.M. *Phys.Rev.*, 1960, v.117, 2, pp. 485-488.
36. Steward V.W., Koehler A.M. *Nature*, 1973, v.245, p.38-40.
37. Jung B. *Rev. GWJ-R2/68, Uppsala, Sweden, Gustav Werner Inst.*, 1968, pp.1-5.
38. Koehler A.M., Dickinson J.G., Preston W.M. *Radiat. Res.*, 1965, v.26, No. 3, pp.334-342.
39. Steward V.W. *IEEE Trans. Nucl.Sci.*, 1976, v.NS-23, No. 1, pp.577-580.
40. *National Cancer Institute contract No. J-CB-43918, No. J-CG-3-2009, Progress Rep.*, 1975.
41. Использование в медицине пучков тяжелых заряженных частиц высоких энергий /под редакцией проф. А.И.Рудермана/. ВНИИМИ, М., 1969, с.41.
42. Ueno J., Grigoriev J.G. *Brit. J.Radiol.*, 1969, v.42, p.475.
43. Балдин А.М. и др. ОИЯИ, P9-5442, Дубна, 1970.
44. Вадеев В.П. и др. ОИЯИ, P7-10823, Дубна, 1977.
45. Grunder H.A. *The Bevalac, a High Energy Heavy Ion Facility-Status and Outlook. In: Report of the Workshop on BeV/nucleon Collisions of Heavy Ions - How and Why, Nat. Science. Foundation and Nevis Lab., Columbia University, BNL 50445, New York*, 1974, p.72.
46. Grunder H.A., Leemann C.W. *Design of Future Bio-medical Accelerators. In: Biological and Medical Research with Accelerated Heavy Ions at the Bevalac 1974-1977. LBL-5610*, 1977, p.219.
47. *Numatron High-Energy Heavy Ion Facility*, Edited by Y.Hirao. *INS-NUMA-5, University of Tokyo*, 1977.

Рукопись поступила в издательский отдел
5 апреля 1978 года.