

На правах рукописи

ШИРКОВ

Степан Григорьевич

**ФОРМИРОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ПУЧКА В ЦИКЛОТРОНЕ С235-V3
ДЛЯ НОВЫХ МЕТОДОВ ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ
И РОЛЬ ДЕЛЬТА – ЭЛЕКТРОНОВ ПРИ ЕЁ РЕАЛИЗАЦИИ**

Специальность 03.01.01 – радиобиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Москва – 2013

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем им. В. П. Джелепова
Объединенного института ядерных исследований.

Научные руководители: доктор физико-математических наук, профессор
Сыресин Евгений Михайлович

кандидат физико-математических наук
Костромин Сергей Александрович

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук, профессор
Гришин Владислав Константинович,
НИИЯФ МГУ им. М.В. Ломоносова

кандидат физико-математических наук,
Смирнов Александр Валентинович,
ЛФВЭ ОИЯИ

Ведущая организация: Государственный научный центр Российской
Федерации – Физико-энергетический институт
им. А. И. Лейпунского, г. Обнинск

Защита состоится « 06 » июня 2013г. в «15:00» часов на заседании диссертационного
совета Д501.001.65 при Московском государственном университете им. М.В.
Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, МГУ, д.1, стр. 12,
биологический факультет, ауд. 389.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке биологического факультета МГУ
им. М.В. Ломоносова.

Отзывы просим присылать по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, МГУ,
биологический факультет, Веселовой Татьяне Владимировне.

Автореферат разослан «29» апреля 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук

Т.В. Весело

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

В настоящее время лучевая терапия широко применяется для лечения онкологических заболеваний как совместно с другими методами (химиотерапия, хирургия), так и независимо от них. В некоторых случаях, применение ионизирующих излучений, является единственным способом лечения онкологических заболеваний.

На сегодняшний день существует несколько методов лучевой терапии, базирующихся на применении различных типов ускоренных заряженных частиц. Наиболее эффективной является радиотерапия с использованием протонных пучков и пучков ионов углерода [A.Smith et al, 1994].

История протонной терапии началась в 1946 г. с работы Р. Вильсона, где было указано на возможности и преимущества использования ускоренных протонов для лечения онкологических заболеваний. До 1990 г. исследования проходили на основе ускорительных центров, пока не был построен первый специализированный клинический центр протонной терапии имени Джеймса Слейтера в США. С этого момента началось быстрое развитие протонной терапии в мире.

По существующим оценкам, протонная терапия в России показана до 50 тысяч пациентам в год [Г.И. Кленов, В.С. Хорошков, 2005]. Поэтому разработка новых методов протонной терапии, реализация для неё специализированных ускорителей, а также исследования радиобиологических эффектов, лежащих в основе технологии протонной терапии, является актуальной задачей.

Один из таких эффектов, лежащих в основе лучевой терапии, связан с образованием низко энергитичных вторичных электронов (дельта-электронов) и их дальнейшим взаимодействием с биологическими структурами, в частности, с молекулами ДНК. Актуальными данными для технологии протонной и ионной терапии являются экспериментально измеренные энергетические зависимости сечений взаимодействия дельта-электронов с молекулами ДНК.

В настоящее время развитие методов протонной терапии обусловлено переходом к технологиям активного сканирования модулированными по интенсивности пучками, а также синхронизацией облучения опухоли с движением внутренних органов. Для успешного применения данных технологий возникает необходимость увеличения тока пучка, выведенного из медицинского ускорителя, т.е. необходимо повышение максимального импульсного тока, при сохранении его среднего значения. Это связано с тем, что время сеанса, отводимого на одну фракцию облучения, остается таким же, как и для пассивного метода облучения, когда опухоль облучается сразу целиком и без учета движения внутренних органов. При активном

сканировании и синхронизации облучения опухоли происходит её периодическое импульсное облучение в моменты времени, когда мишень находится в одном и том же положении, при этом необходимо сохранить требуемое значение дозы, которое должно быть передано опухоли.

Работа, проведенная автором совместно с сотрудниками Лаборатории ядерных проблем (ЛЯП) Объединенного института ядерных исследований (ОИЯИ) и бельгийской компании IBA (Ion Beam Application group S.A), направлена на получение требуемых характеристик протонного пучка, отвечающего современным требованиям протонной терапии в циклотроне C235-V3. По своим характеристикам этот ускоритель превосходит серийные медицинские циклотроны C235 компании IBA предыдущих модификаций. Основные усилия при создании и запуске циклотрона C235-V3 ориентированы на 2 - 3 кратный рост интенсивности выведенных протонных пучков по сравнению с серийным медицинским циклотроном IBA C235.

Цель работы

Формирование пучка протонов в терапевтическом циклотроне C235-V3 с характеристиками, отвечающими современным требованиям протонной терапии и измерение энергетической зависимости сечений взаимодействия дельта – электронов с молекулами ДНК, необходимых для компьютерной программы планирования в технологии протонной и ионной терапии.

Задачи:

1. Создание электронной мишени, разработка методик, направленных на измерение энергетической зависимости сечений взаимодействий дельта – электронов, образующихся в процессе протонной и ионной терапии, с молекулами ДНК.
2. Улучшение эффективности ускорения и вывода пучка в циклотроне C235-V3 по сравнению с серийным циклотроном C235 компании IBA, а так же экспериментальное изучение динамики пучка и эффектов медианной плоскости, при формировании магнитного поля.
3. Получение протонного пучка в протонном циклотроне C235-V3, отвечающего современным требованиям протонной терапии, связанных с синхронизацией облучения и движения органов, а также с применением активного сканирования, модулированным по интенсивности пучком.

Научная новизна:

1. Впервые измерены энергетические зависимости сечений взаимодействия электронов с энергиями до 30 эВ с ионами молекул ДНК в режиме сталкивающихся электрон-ионных пучков в электростатическом накопителе, проведено

моделирование взаимодействия дельта - электронов с биологическими структурами в процессе адронной терапии.

2. Впервые проведен численный анализ динамики пучка в протонном терапевтическом циклотроне С235-V3 с учетом влияния радиальной компоненты магнитного поля.

3. Экспериментально исследована динамика пучков в циклотроне С235-V3. Достигнута эффективность ускорения протонного пучка в циклотроне С235-V3 72%, что в 1,5 раза выше по сравнению с циклотроном С235 без применения в нём диафрагмы, ограничивающей его апертуру.

Практическая ценность работы

Данные измерений сечения взаимодействия низкоэнергетичных электронов с ионами молекул ДНК дают информацию о механизмах взаимодействия дельта - электронов с молекулами ДНК при протонной или ионной терапии. Проведенные пучковые испытания ускорителя С235-V3 позволили достичь эффективности ускорения пучка 72%, а эффективность вывода составила 62%, что позволяет формировать на выходе из циклотрона пучок протонов с током ~ 1 мкА и обеспечивает возможность реализации новых технологий протонной терапии, связанных с синхронизацией облучения и движения органов, а также с применением модулированных по интенсивности пучков.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработка электронной мишени и измерение энергетической зависимости сечений взаимодействий низкоэнергетичных электронов с ионами молекул ДНК.
2. Методика формирования пучка протонов в ускорителе С235-V3, отвечающего современным требованиям протонной терапии, таким как метод активного сканирования и синхронизации процесса облучения и движения внутренних органов пациента.

Апробация работы:

- Пятая международная летняя школа "Ядерные методы и ускорители в биологии и медицине" (6-15 июля 2009 г., Братислава, Словакия).
- III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии "Медицинская физика -2010", Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, 2010, Москва.

- II Международная конференция по ускорителям заряженных частиц, IPAC'11 (Сан-Себастьян, Испания, 2011 г.).
- Российская конференция по ускорителям заряженных частиц RuPAC 2010 г. и RuPAC 2012 г.
- 37 PAC по ядерной физике, Дубна, 2013.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 работ, приведенных в списке литературы, в том числе 4 в реферируемых журналах, таких как: «Письма в журнал "Физика элементарных частиц и атомного ядра"» (3 работы) и Журнал Техническая Физика.

Структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов и списка литературы. Работа изложена на 123 страницах, иллюстрирована 88 рисунками и 6 таблицами. Список цитируемой литературы насчитывает 70 источников.

ОПИСАНИЕ РАБОТЫ, ЕЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во введении сформулирована значимость и актуальность работы, обсуждаются новые методы протонной терапии, особенности создания госпитальных центров протонной терапии на базе циклотронов, а также первый в России госпитальный центр протонной терапии в г. Димитровград и разработанный для этого центра медицинский циклотрон С235-V3.

Системы протонной терапии последнего поколения реализуют методику облучения, обеспечивающую синхронизацию тока пучка и движения внутренних органов. Облучение с выведенным из ускорителя пучком в этом случае реализуется в цикле дыхания в течение короткого промежутка времени, когда скорость перемещения облучаемого органа минимальна. При этом фактическое облучение производится в строго определенные моменты времени дыхательного цикла, составляющие не более 25-30% от общего времени. Суммарное время облучения за цикл движения органа составляет $\sim (0.5-1.0)$ сек при длительности цикла (2-4) сек. Чтобы обеспечить стандартную дозу при облучении, синхронизованном с движением органов, ток пучка на опухоли должен возрасти в 2-3 раза в соответствии с отношением длительности цикла движения органа к времени его облучения в этом цикле. При активном сканировании мишени модулированным по интенсивности

пучком его ток многократно изменяется от нулевого до максимального значения. В результате средний уровень тока примерно в 2 раза меньше, чем максимальный. Одновременная реализация технологии активного сканирования с модулированными по интенсивности пучками и облучения, синхронизованного с движением органов, требует 5-8 кратного увеличения импульсного тока пучка, подведенного к опухоли, по сравнению с технологией пассивного облучения. Такое увеличение достигается за счет двух технических решений: повышения эффективности формирования пучка на мишени, увеличения выводимого из ускорителя тока.

В первой главе основное внимание уделено разработке электронной мишени в электростатическом накопителе, предназначенной для исследования взаимодействия низкоэнергетичных электронов с молекулярными ионами ДНК, а также измерениям сечений их взаимодействия. Данная техника позволяет экспериментально исследовать основные процессы при взаимодействии дельта - электронов с молекулами ДНК и другими биологическими структурами, что актуально, в том числе и при проведении адронной терапии. Кроме того здесь кратко описаны существующие в настоящее время методы протонной терапии и их реализация в ведущих центрах мира, России, а так же в ОИЯИ.

Принцип действия лучевой терапии основан на повреждении молекул ДНК, являющихся носителями генетической информации клеток [Е.А. Красавин, 1981]. Эти повреждения могут быть вызваны прямым или косвенным способом, путем ионизации, возбуждения или образования автоионизационного состояния атомов, входящих в цепочку ДНК.

При углеродной терапии взаимодействие ионов приводят к двунитевым разрывам молекул ДНК вдоль трека за счет прямой ионизации. Образующие при этом дельта - электроны ведут к радиационным повреждениям молекулярных связей молекул ДНК вдоль их траекторий, в результате чего они возникают в области трека с поперечными размерами несколько нм - порядка поперечных размеров молекулы ДНК. Однонитевые разрывы ДНК в основном репарируются клеткой, в то время как двунитевые разрывы приводят к ее гибели, хромосомным aberrациям и мутациям. Большинство дельта – электронов имеет энергию ниже 30 эВ, однако протоны, с энергией 1 МэВ, производят около 4×10^4 вторичных электронов.

Резонансные явления, приводящие к образованию промежуточных анионов молекул ДНК в автоионизационном состоянии, особенно важны для вторичных электронов с энергией менее 15 эВ [G.G. Gomes-Tejedor, 2012]. Как показано М

Хуэлсом [M.A. Huels et al, 2003], взаимодействие электронов с молекулами ДНК приводит преимущественно к возникновению однонитевых разрывов (Рис.1), появление двунитевых разрывов ДНК в несколько раз менее вероятно. Важная особенность, что количество однонитевых и двунитевых разрывов молекул ДНК при энергии электронов 4-12 эВ близко к их значениям для электронов с энергией 100 эВ (Рис.1).

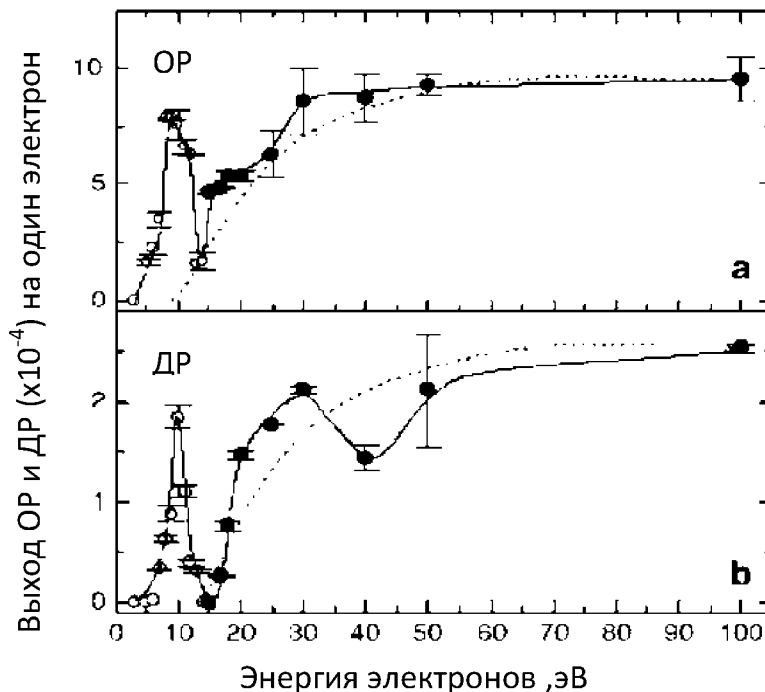


Рис.1 Выход однонитевых (а) и двунитевых (б) разрывов молекул ДНК при взаимодействии с вторичными электронами.

Пороговое значение энергии электронов для однонитевых разрывов составляет 4 эВ, для двунитевых разрывов оно равно 6 эВ. Максимумы выхода однонитевых разрывов молекул ДНК при низких энергиях электронов соответствуют 6-7 эВ, максимум выхода двунитевых разрывов соответствуют энергии электронов около 10 эВ. Возникновение повреждений молекул ДНК при низких энергиях электронов связано с захватом вторичного электрона в одну из субструктур молекулы ДНК, с образованием промежуточного аниона в автоионизационном состоянии. Сечение взаимодействия на один нуклеотид молекулы ДНК электрона с низкой энергией составляет $3 \times 10^{-18} \text{см}^2$ при образовании однонитевого разрыва. Возникновение двунитевых разрывов молекул ДНК при низких энергиях электронов 6-10 эВ связано с захватом вторичного электрона в возбужденное состояние субструктуры молекулы ДНК, например, в фосфатную группу, и образованием промежуточного аниона, при распаде которого происходит однонитевой разрыв С-О связи той нити ДНК, откуда вылетел электрон. Достигнув второй нити ДНК, этот электрон приводит в ней также к однонитевому разрыву чаще всего сахарно-фосфатных связей. В результате, двух

близко расположенных однонитевых разрывов возникает двунитевой разрыв ДНК, вероятность репарации которого мала, по сравнению с вероятностью репарации однонитевого разрыва.

При взаимодействии дельта-электронов с молекулами ДНК наиболее часто возникают повреждения фосфатной группы ДНК. Вероятность этого процесса в несколько раз больше, чем вероятность его резонансного захвата на других участках нуклеотида. Взаимодействие вторичных электронов с нуклеотидами связано с повреждением гликозидных связей. Электрон, захваченный в основание, приводит к возникновению аниона. После его распада эмитируемый электрон попадает в область фосфатной группы, в результате его захвата образуется новый анион в автоионизационном состоянии, при распаде которого происходит разрыв С-О связей.

С целью моделирования процессов взаимодействия дельта - электронов с молекулами ДНК в опухоли были проведены исследования в рамках сотрудничества ОИЯИ-NIRS (Национальный институт радиологических исследований, Чибо, Япония) на специализированном электростатическом накопителе. Электростатические накопительные кольца используются для накопления ионов при низких энергиях. В частности, в электростатических кольцах Aarhus и КЕК были впервые накоплены различные биомолекулярные ионы, в том числе ионы молекул ДНК с массой до 60000 а.м. Накопление ионов с такой массой невозможно в накопителях ионов с традиционной магнитной структурой.

Для исследования взаимодействия низкоэнергетичных электронов с биомолекулярными ионами и прежде всего ионами молекул ДНК в электростатических кольцах устанавливаются электронные мишени.

Для исследования взаимодействия биомолекулярных ионов с электронами в электростатическом накопителе КЕК в сотрудничестве с ОИЯИ, при непосредственном участии автора, была разработана специальная электронная мишень (Рис.2). Максимальная энергия электронов мишени составляет 100 эВ, максимальный ток электронов равен 2 мА, длина области электрон-ионного взаимодействия равна 200 мм.

Электронная мишень накопительного электростатического кольца КЕК имеет типичную структуру низковольтной системы электронного охлаждения с адиабатическим магнитным расширением электронного пучка. Электроны мишени формируются в электронной пушке, расположенной в сильном магнитном поле с напряженностью до 1 кГс. Электронный пучок, сформированный в пушке, адиабатически расширяется до диаметра 11 - 35 мм в слабом магнитном поле 10 - 100 Гс в области электрон-ионного взаимодействия.

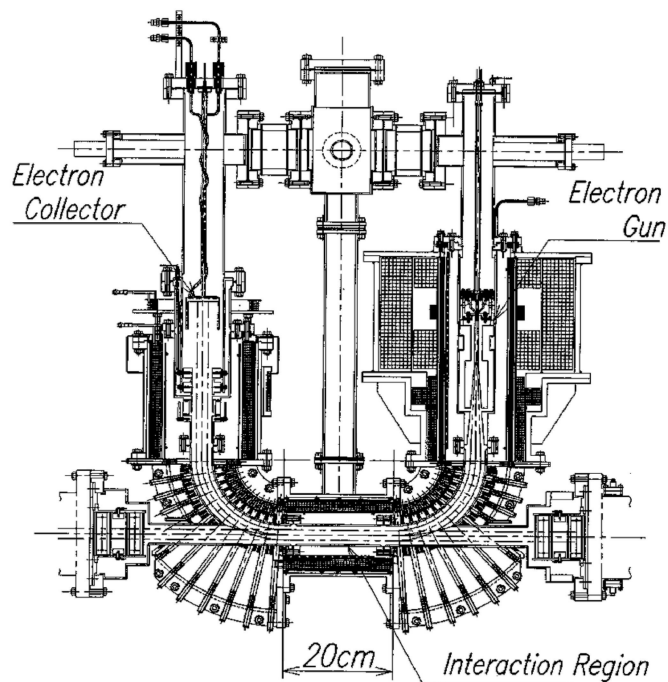


Рис. 2. Электронная мишень, разработанная в сотрудничестве ОИЯИ-NIRS.

Результаты экспериментальных исследований по изучению взаимодействия биомолекулярных ионов с электронами мишени представлены на Рис.3, где приведены выходы нейтральных радикалов, возникающих при взаимодействии электронов мишени с ионами молекул ДНК.

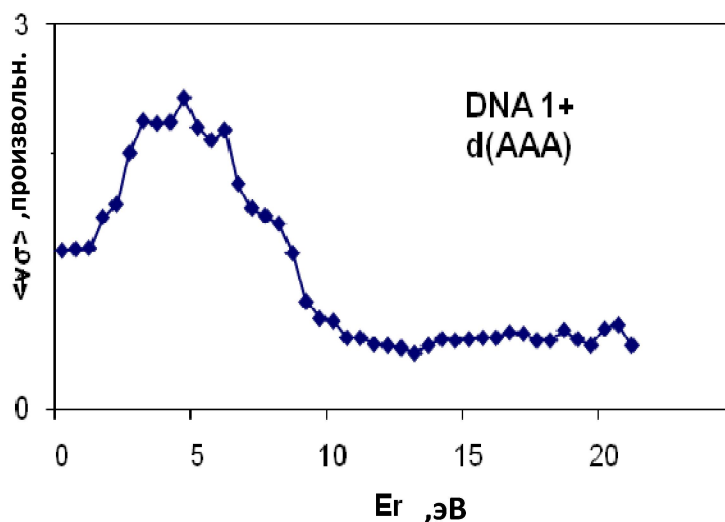


Рис. 3. Зависимость выхода нейтральных радикалов при взаимодействии электронов мишени с молекулярными ионами ДНК.

Выход нейтральных радикалов прямо пропорционален сечению взаимодействия электронов мишени с ионами молекул ДНК (олигонуклеотид – d(AAA)). При этом максимум сечения такого взаимодействия находится при энергии электронов 4,5 эВ. Сечение взаимодействия определяется из соотношения $\langle \sigma v \rangle = (N - N_B)v_i / N_i \rho_e L$,

где N - количество образованных радикалов с электронной мишенью, N_B - количество образованных радикалов без электронной мишени, N_i - количество приходящих ионов к мишени, v_i - скорость ионов, v - скорость электронов, ρ_e - плотность электронной мишени, L - длина электронной мишени. Возникновение пика в сечении при взаимодействии электронов с ионами ДНК обусловлено вкладом сахарно-фосфатных разрывов, а также диссоциативной рекомбинацией и электронно-захватной диссоциацией. Наличие максимума выхода радикалов при энергии 4-5 эВ соответствует энергии первого сегментного состояния возбуждения электроном основания нуклеиновой кислоты, соответствующее резонансу Фешбаха. Электрон передает свою энергию валентному электрону, тормозится и захватывается на одну из оболочек, образуя промежуточный анион, который позднее распадается, приводя к разрыву молекулярных связей нуклеотида.

Измеренное сечение взаимодействия низкоэнергетичных электронов с ионами молекул ДНК, дает информацию о механизмах взаимодействия дельта-электронов с молекулами ДНК при протонной или ионной терапии.

Во второй главе представлены основные параметры изохронного циклотрона С235-V3, разработанного совместно ОИЯИ - ИВА, а также описаны основные системы этого ускорителя. Представлены результаты численного моделирования ускорения пучка протонов в этом циклотроне с учетом радиальной компоненты магнитного поля B_r в средней плоскости циклотрона.

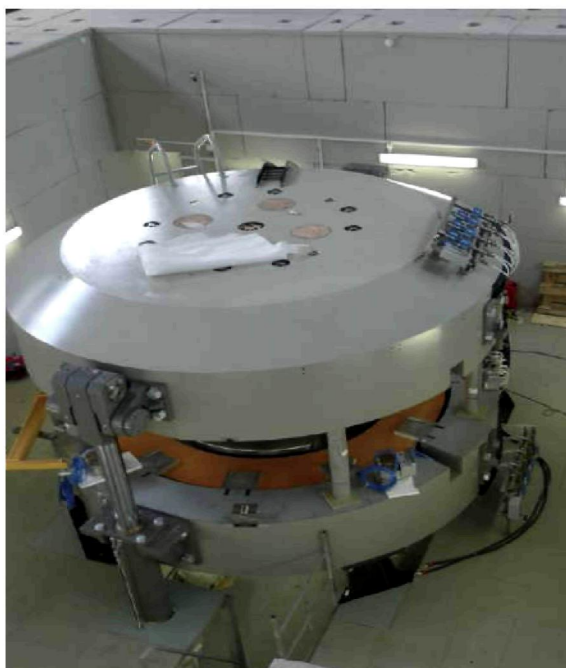


Рис. 4. Протонный циклотрон С235-V3 – внешний вид.

В 2010 году закончено изготовление медицинского циклотрона С235-V3. В 2011 года начаты его испытания в Дубне, в сентябре 2012 года циклотрон отправлен в Протонный центр строящегося комплекса медицинской радиологии в г. Димитровграде.

Общий вид циклотрона С235-V3 показан на Рис. 4, а его основные характеристики в Таблице 1. Это циклотрон с ярмом «броневое» типа, протоны ускоряются до энергии 232 МэВ. Он имеет профилированный по высоте эллиптический зазор в холмах, уменьшающийся от центра к радиусу вывода с 96 мм до 9 мм. Вертикальная апертура дуанта составляет 20 мм. Внутренний ионный источник расположен в центре и вводится в циклотрон вертикально.

Таблица 1. Параметры циклотрона С235-V3

Энергия ускоренных протонов, МэВ	232
Среднее магнитное поле, Тл ¹	
в центре	1.7
на радиусе вывода	2.15
Радиус вывода, м	1.08
Магнитное поле на радиусе вывода, Тл	
в холме	3.09
в долине	0.98
Зазор, мм	
в долине	600
в холме	96-9
Периодичность структуры магнитного поля	4
Ампер-витки обмотки, кА	525
Потребляемая мощность обмотки магнита, кВт	190
Вес магнита, т	210
Количество дуантов	2
Напряжение на дуантах, кВ	
в центре	55
на радиусе вывода	150
Частоты бетатронных колебаний Q_r/Q_z	1-1.37/0-0.28

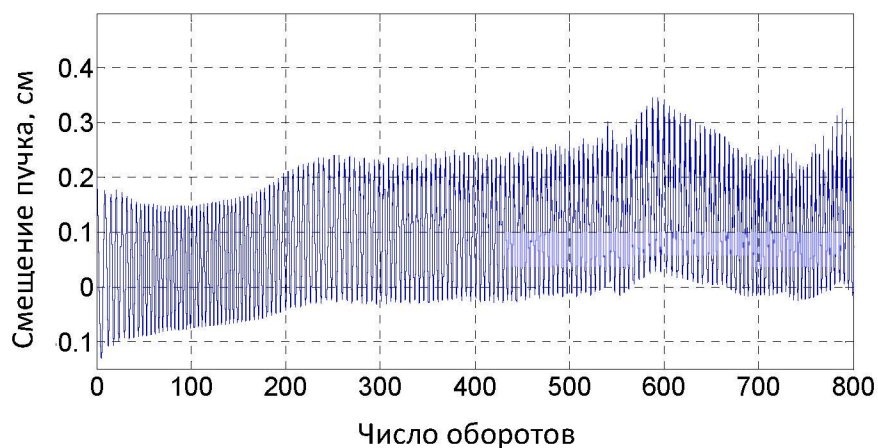
¹ Здесь и далее, для удобства, будем использовать единицу измерения Тл – Тесла, для обозначения величины магнитного поля основных магнитных систем. Для обозначения величины отклонения магнитного поля от изохронного, будем использовать единицу измерения Гс – Гаусс. 1 Тл = 10000 Гс.

Вопросы, связанные с эффектами медианной плоскости ускорителя (присутствием в ней возмущения, обусловленного радиальной компонентой магнитного поля) и амплитудой вертикального движения пучка, в процессе ускорения являются важными для циклотрона С235-V3. Это является следствием эллиптического по высоте профиля межсекторного зазора и достаточно малой величины вертикальной апертуры циклотрона на радиусе вывода – 9мм.

Для данного ускорителя существует достаточно жесткий допуск на величину радиальной компоненты магнитного поля B_r (которая появляется из-за неточностей изготовления и сборки циклотрона). Например, наличие средней по азимуту B_r порядка 3 Гс на конечных радиусах циклотрона – более $r \sim 1\text{м}$ (энергия протонов больше 200 МэВ), где среднее магнитное поле $B \sim 2$ Тесла, а $Q_z \sim 0.2$, приводит к когерентному смещению пучка $z \sim r(B_r/BQ_z^2)$ от медианной плоскости на $\sim 4\text{мм}$. При вертикальной апертуре – 9мм и амплитуде некогерентных вертикальных колебаний пучка 3-4 мм такое смещение становится критическим с точки зрения потерь.

В ходе пучковых испытаний циклотрона С235-V3 в ОИЯИ впервые для циклотронов типа С235 исследована роль эффектов медианной плоскости и бампа магнитного поля в центральной его части. Показано, что они могут приводить к заметному росту аксиального размера пучка в области минимума аксиальной бетатронной частоты.

Для исследования динамики пучка в циклотроне С235-V3 автором разработан пакет компьютерных программ. Для моделирования движения пучка применялось численное интегрирование уравнений движения. В расчетах использовалась усредненная по радиусу радиальная компонента магнитного поля в медианной плоскости B_r , а также карты электрического и магнитного поля. Радиальная компонента в расчетах принималась равной постоянной величине во всем диапазоне радиусов. На Рис. 5 показаны результаты расчета ускорения частиц при $B_r = 1$ Гс и $B_r = 3$ Гс, соответственно. Видно, что присутствие $B_r = 1$ Гс приводит к сдвигу частицы по вертикали на 1-2 мм, а среднее радиальное магнитное поле $B_r = 3$ Гс приводит к сдвигу 4-6 мм.



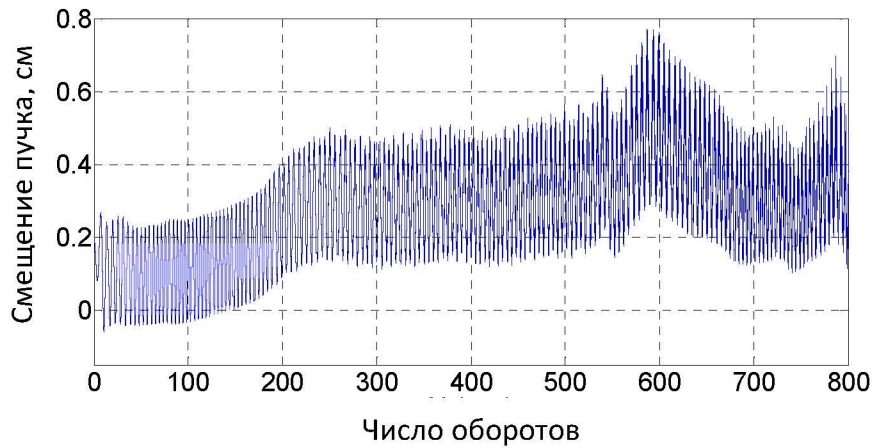


Рис. 5. Вертикальное движение частицы с учетом радиальной компоненты - $B_r = 1$ Гс (вверху) и $B_r = 3$ Гс (внизу).

Результаты проведенных расчетов подтверждают, что анализ вертикального положения пучка и знание радиальной компоненты магнитного поля становятся актуальными в процессе запуска и наладки циклотрона.

Так же были исследованы особенности динамики протонных пучков в центральной части циклотрона С235-V3, связанные с наличием бампа (пикообразное увеличение уровня среднего магнитного поля, используемое для вертикальной фокусировки пучка в центре ускорителя) магнитного поля и медианными эффектами. Поскольку при малых радиусах орбиты еще не работает секторная аксиальная фокусировка, для её обеспечения на первых оборотах протонного пучка специально создается бамп магнитного поля. Наличие бампа магнитного поля приводит к тому, что аксиальная бетатронная частота имеет минимум в области радиусов ~ 100 мм. В циклотронах ИВА серии С235 минимальное значение бетатронной частоты соответствует $Q_Z \sim 0,04-0.05$. Для циклотрона С235-V3 в ходе его тестовых испытаний проведены исследования с минимальным значением частоты от $Q_Z \sim 0.04$ до $Q_Z \sim 0.07$. При малых значениях бетатронной частоты $Q_Z \sim 0.04$ присутствие средней радиальной компоненты магнитного поля в области минимума аксиальной бетатронной частоты приводит наряду с когерентным смещением пучка к возникновению некогерентных колебаний, сохраняющихся после прохождения возмущения радиальной компоненты поля. В эксперименте, впервые выполненном в ОИЯИ, данные эффекты при изменении минимальной бетатронной частоты от $Q_Z \sim 0.04$ до $Q_Z \sim 0.06$ привели к снижению размера протонного пучка на радиусе 150 мм более чем в два раза с 17 мм до 7 мм. Такое поведение амплитуды аксиальных колебаний в центральной области циклотрона связано с их малой энергией около 2 МэВ и неадиабатичностью движения частиц в этой области, когда когерентное движение пучка переходит в некогерентные колебания.

В третьей главе описаны основные этапы формирования изохронного аксиального поля в ускорителе С235-V3, а также новые технологии, внедренные в ОИЯИ, при его формировании. Технологически элементы секторов магнитной системы изготавливаются на заводе с некоторым запасом, в результате разница между магнитным полем сразу после изготовления и требуемым изохронным полем в десятки раз превышает допустимую разницу между этими полями, когда может быть обеспечено эффективное ускорение протонов, поэтому для ускорителей данного типа огромное значение имеет измерение и формирование требуемого магнитного поля в процессе наладки и запуска.

Основной целью таких измерений, а затем и шиммирования (формирования и коррекции) магнитного поля при помощи доработки элементов электромагнита ускорителя является обеспечение условия изохронизма. Кроме этого, должны быть обеспечены необходимые фокусирующие свойства для всего диапазона энергий при ускорении. А также выявлены возможные нарушения симметрии структуры поля относительно периодичности магнитной системы циклотрона.

Результатом магнитных измерений являются данные о векторе магнитной индукции \vec{B} в окрестности средней плоскости $z=0$ электромагнита. Если не нарушена его симметрия верх-низ, то механическая геометрическая средняя плоскость $z=0$ совпадает с магнитной средней (медианной) плоскостью. В ней существует только перпендикулярная плоскости аксиальная компонента поля - B_z . Ее величина определяется в процессе измерений в узлах сетки (r, φ) , заданной в полярных координатах. Шаг по радиусу, как правило, варьируется в пределах 2-10 мм, по азимуту - $0.5-2.0^\circ$.

По отношению к процедуре шиммирования и измерения магнитного поля в циклотроне ОИЯИ - ИВА С235-V3 реализованы новые технологии, недоступные в ИВА и не используемые при производстве ускорителя серии С235:

- Использованы сверхточные металлообрабатывающие станки с базой в полтора раза меньше чем в ИВА благодаря специально разработанной платформе малого размера для установки наконечников секторов циклотрона.
- Применена 3-х мерная координатная установка с субмикронной точностью измерения поверхностей, что позволяет снизить время измерения и количество итераций механической обработки поверхностей.

Оба эти фактора важны при серийном производстве медицинских ускорителей, поскольку это уменьшает их стоимость, а так же снижает сроки изготовления. Отметим, что относительная точность механической обработки элементов магнитной системы составила 2×10^{-5} , а относительная точность измерений координат обрабатываемых поверхностей была равна 1.5×10^{-6} .

Проведено шиммирование магнитного поля для модифицированной геометрии ВЧ-резонаторов циклотрона, что автоматически привело к изменению карты магнитного циклотрона С235-V3 по сравнению с серийными циклотронами ИВА.

Создан дипольный магнит с магнитным полем 2.9 Тл, соответствующим максимальному полю в циклотроне С235-V3 (в ИВА использован дипольный магнит с полем 2.5 Тл) и обеспечивающим калибровку датчиков Холла для прецизионных измерений магнитного поля от центра циклотрона до области вывода пучка. В ОИЯИ впервые была проведена калибровка датчиков при определяющем участии автора Холла для всего диапазона магнитных полей.

Ключевой особенностью магнитных измерений является их точность. При уровне магнитного поля 2.9 Тл, оно шиммировано с абсолютной точностью 3×10^{-4} Тл, а измерено с абсолютной точностью 2×10^{-4} Тл. Данные результаты измерений были достигнуты при определяющем участии автора за счет термо-коррекции датчиков, магнитов ускорителя и автоматизации системы измерения.

На заключительном этапе шиммирование магнитного поля выполнено для новой геометрии ВЧ-резонаторов циклотрона С235-V3. После трехмерных расчетов с помощью компьютерного кода TOSCA впервые для медицинских протонных циклотронов этой серии были сделаны проточки на съемном элементе сектора типа 3.

На Рис.6. (верхний график) показана карта поля, которая была снята после сборки ускорителя С235-V3 непосредственно после его изготовления на заводе и, соответственно (нижний график), до начала шиммирования. Эти результаты показывают, насколько сильно отличается магнитное поле циклотрона от требуемого изохронного поля. В некоторых местах это отклонение достигает 180 Гс. В таком поле ускорение невозможно.

На Рис.6. изображена финальная карта магнитного поля после всех итераций с шиммированием. В конце процедуры шиммирования эта разница была уменьшена до 2-3 Гс, таким образом, ошибки магнитного поля при изготовлении циклотрона уменьшены более чем в 50 раз. Таким образом, очевидно, что наличие радиальной составляющей магнитного поля может серьезно сказываться на вертикальном движении пучка в процессе ускорения, вплоть до полной его потери.

Причины, по которым приходится заострять особое внимание на этом эффекте для ускорителя С235-V3, кроются главным образом в специфике его конструкции – небольшом размере вертикальной апертуры магнитной системы на конечных радиусах циклотрона. Это сделано с целью сохранения изохронного поля вплоть до области вывода пучка, поэтому здесь используется профилированная по высоте секторная структура.

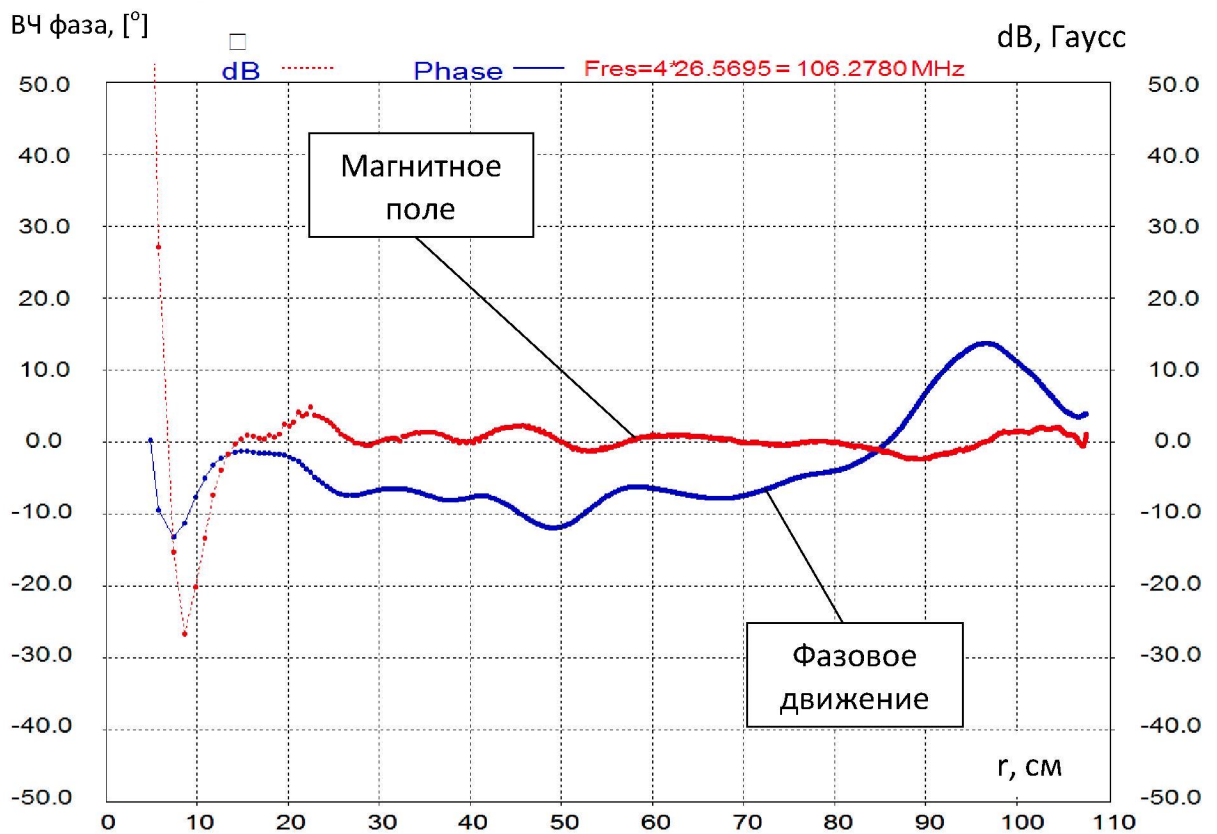
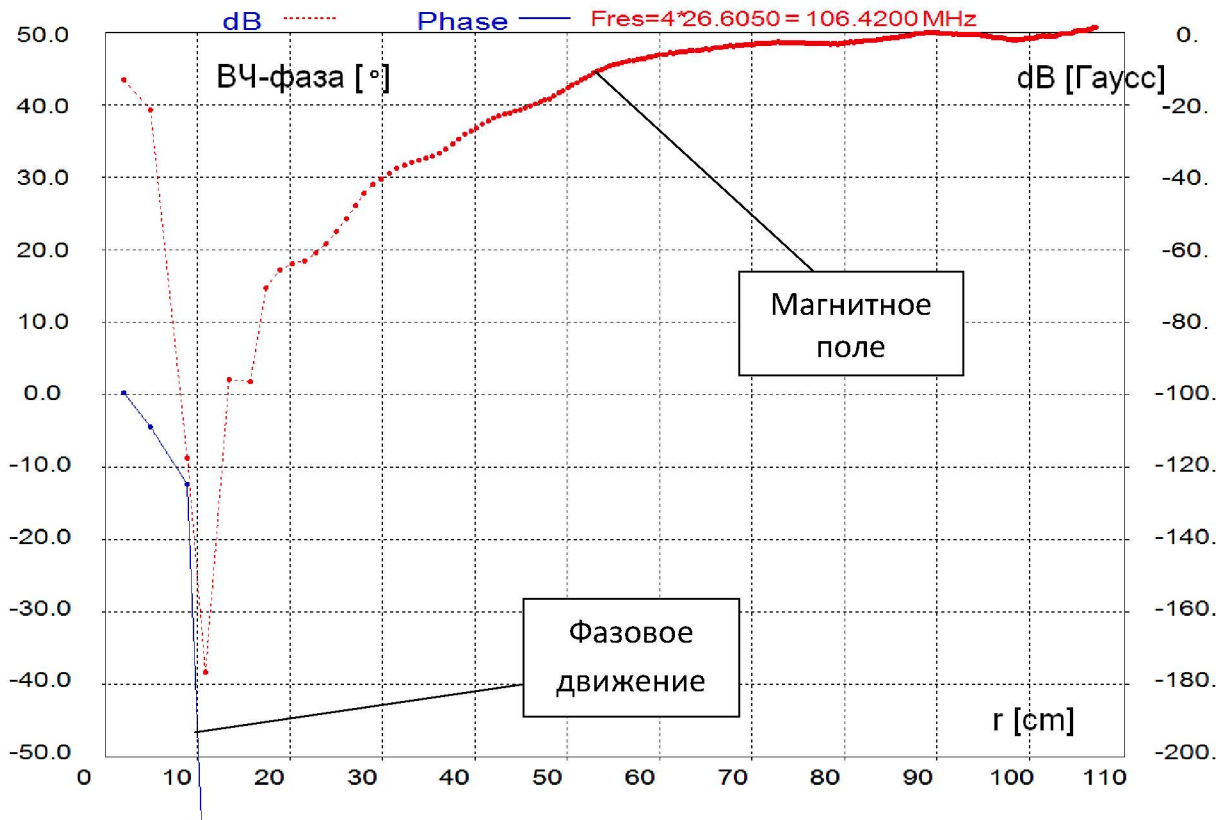


Рис.6. Разница между требуемым и измеренным перед началом шиммирования магнитного поля циклотрона С235-V3 (вверху) и после завершения шиммирования (внизу), а также фазовое движение в измеренном поле.

Так же на структуру магнитного поля, влияют неточности при изготовлении и сборке магнитной системы. Это является причиной возникновения возмущений магнитного поля в медианной плоскости ускорителя в виде радиальной компоненты, которая приводит к когерентному отклонению пучка от плоскости $z=0$, или в виде 1-й и более высоких гармоник B_r и B_z . Гармоники поля, в свою очередь, могут привести к искажению орбит и уменьшению эффективного аксептанса ускорителя, а также к увеличению поперечного размера пучка из-за возбуждения различных резонансов. Все эти эффекты могут вызвать потери пучка.

В ходе тестовых экспериментов на циклотроне С235-V3 реализована методика измерений средней радиальной компоненты магнитного поля с использованием подвижных катушек.

Каждая измерительная катушка некоторого фиксированного радиуса R с центром, совпадающим с геометрическим центром ускорителя, движется в вертикальном направлении от $-Az$ до $+Az$ от средней плоскости, покрывая цилиндрическую поверхность радиуса R и высоты $2Az$. Изменение потока радиальной компоненты через эту поверхность индуцирует ток в измерительной катушке, который затем измеряется.

На основании проведенных экспериментов и расчетов сформулирован допуск на точность перемещения контура всех измерительных катушек вдоль вертикали, который составляет 0.1 мм. Проведены тестовые измерения вклада в радиальную компоненту от несимметричного расположения центральных втулок ускорителя и различного уровня тока для верхней и нижней обмоток циклотрона.

Учитывая результаты проведенных экспериментов, изготовлена новая версия системы измерения средней радиальной компоненты \overline{B}_r для циклотрона С235 с диском увеличенной жесткости и радиусом 500 мм, приводимым в движение шаговым двигателем. Такая система позволяет увеличить амплитуду вертикального перемещения диска до нескольких десятков миллиметров, а также поднять точность измерений в ней до 0.2 - 0.3 Гс.

В четвертой главе описаны экспериментальные результаты по исследованию динамики пучков в циклотроне С235-V3. Первым этапом пучковых испытаний циклотрона С235-V3 в ОИЯИ, после формирования магнитного поля, была проверка изохронизма движения частиц, при помощи кривых Смита и Гаррена. Эти кривые представляют собой зависимость тока пучка на разных радиусах при небольшом изменении частоты ускоряющего поля около резонансного значения. В идеале максимальное значение тока должно приходиться на одно и то же значение частоты генератора, равное резонансному значению частоты обращения частицы.

Для корректировки вертикального движения пучка в центре ускорителя, а также для оптимизации уровня среднего магнитного поля на радиусах 200 - 300 мм проведена серия экспериментов с измененным положением по высоте относительно средней плоскости нижней и верхней центральных втулок магнитной системы циклотрона.

В окончательной конфигурации верхняя втулка смещена на 0.3мм ближе к плоскости $z=0$ относительно начального положения. Положение нижней втулки осталось неизменным. При этом верхняя втулка находится на 1.3мм ближе к средней плоскости, чем нижняя, что корректирует радиальную компоненту величиной $\sim 5-7$ Гс.

Так же в ходе пучковых испытаний, выполненных при непосредственном участии автора, в циклотроне С235-V3 было показано и экспериментально подтверждено, что наличие слабой вертикальной фокусировки в области радиусов протонной орбиты 100 мм при минимальном значении вертикального бетатронного числа $Q_z \sim 0.04 - 0.05$ приводит к двукратному росту вертикального размера пучка, по сравнению с $Q_z \sim 0.06 - 0.07$. Коррекция частоты вертикальных бетатронных колебаний Q_z выполнена, при помощи шиммирования магнитного поля восьмью стальными накладками, которые были размещены на секторах магнитной системы около центральных втулок. Это приводит к уменьшению градиента среднего магнитного поля на радиусах ~ 90 мм и увеличению уровня аксиального магнитного поля на радиусе ~ 100 мм. Зависимость Q_z от радиуса показана на Рис. 7.

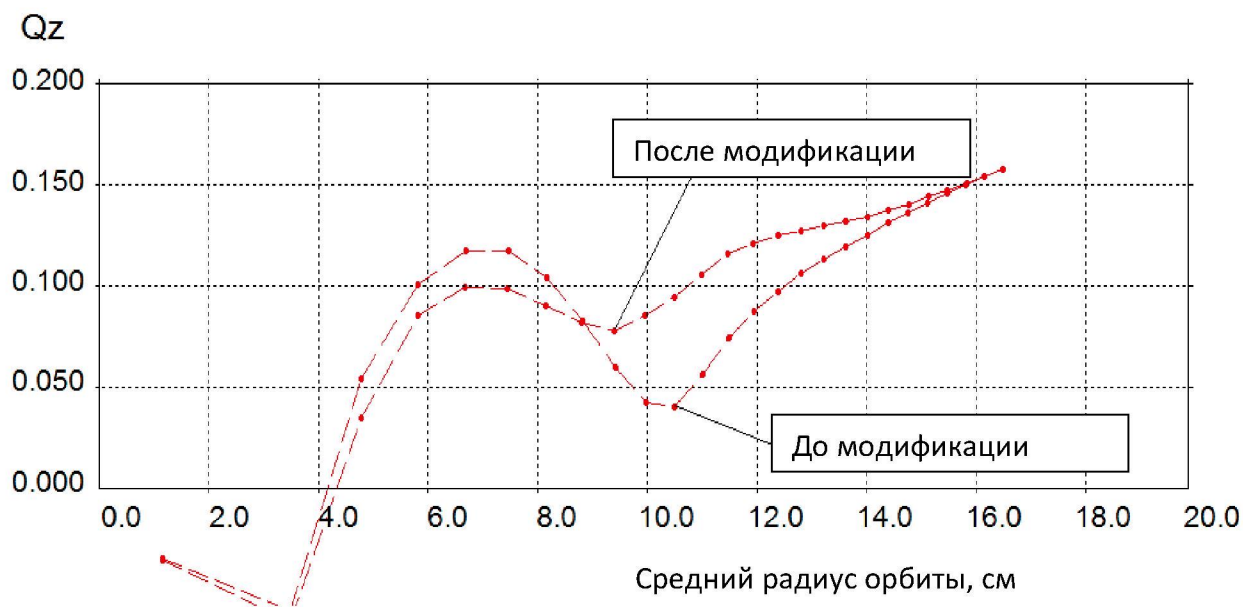


Рис. 7. Частота вертикальных бетатронных колебаний в центральной области циклотрона С235-V3 до и после модификации.

Параметры пучка до и после установки шимм в центре ускорителя показаны на Рис.8. Видно, что вертикальный размер пучка уменьшился, а движение

геометрического центра пучка относительно медианной плоскости, осталось практически неизменным.

Размер/Смещение, мм

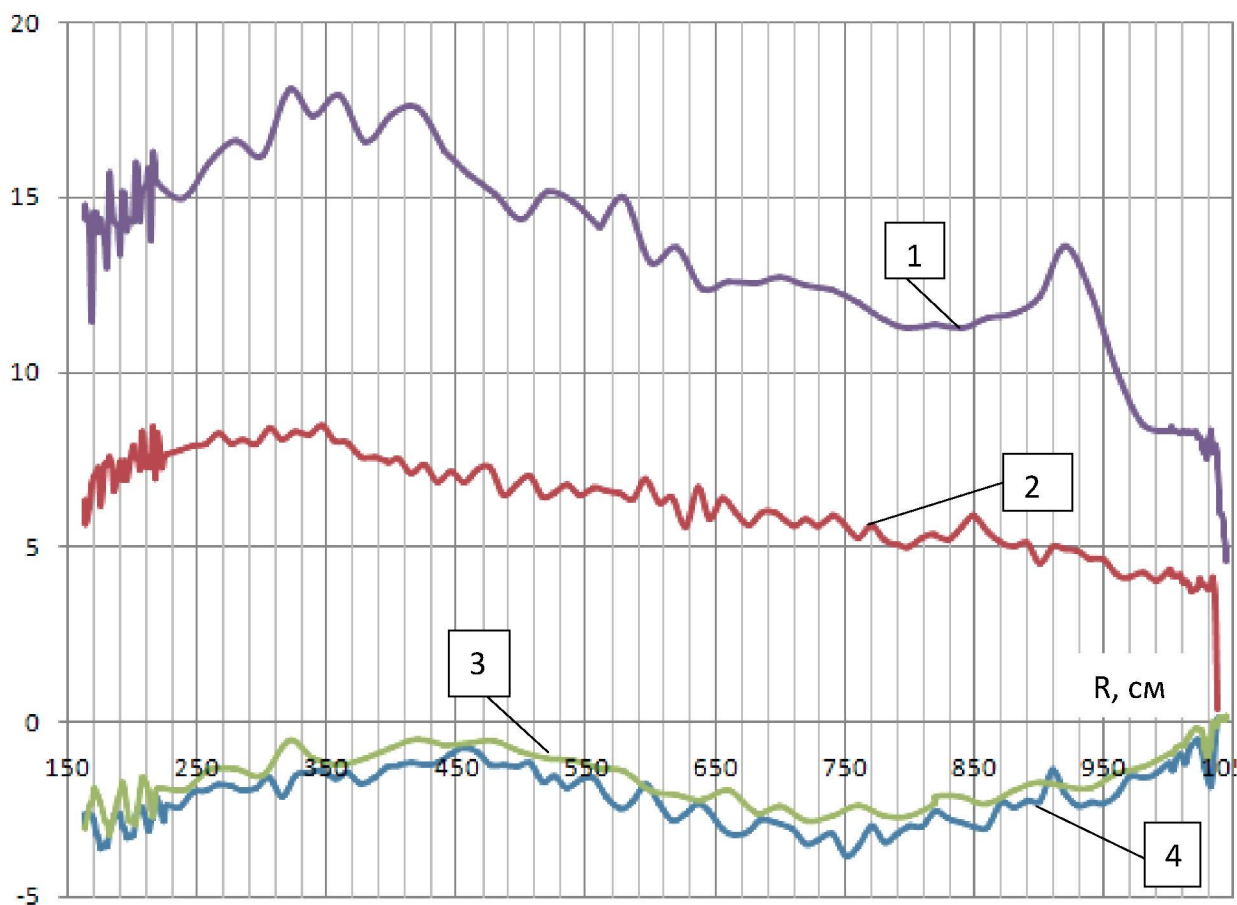


Рис. 8. Вертикальный размер пучка до (1) и после (2) установки стальных шимм в центре ускорителя, а также профиль вертикального движения центра пучка во время ускорения до (3) и после (4) установки шимм.

Данные о вертикальном движении пучка в процессе ускорения, полученные при помощи визуального пробника, позволили измерить значение средней по азимутам радиальной компоненты магнитного поля циклотрона $\langle B_r \rangle$.

Заключительным этапом пусконаладочных работ в Дубне, был монтаж электростатического дефлектора и вывод протонного пучка из камеры циклотрона. Эффективность вывода составила 62%. Таким образом, общая эффективность ускорения частиц в циклотроне С235-V3 составила 45%.

Предложенный и реализованный в ОИЯИ анализ влияния аксиальной фокусировки в области минимума бетатронного числа, при наличии радиальной компоненты магнитного поля, и его дальнейшая экспериментальная проверка, подтвердили существенное влияние данного эффекта на аксиальный размер пучка и эффективность ускорения протонного пучка. В серийных циклотронах С235 ИВА с

минимальным значением $Q_z \sim 0,04-0,05$ эффективность ускорения в отсутствие ограничивающей диафрагмы, составляет 50%. В циклотроне С235-V3 минимальное значение $Q_z \sim 0,06-0,07$ на радиусе орбиты 100 мм привело к двукратному снижению амплитуды некогерентных колебаний и эффективности ускорения 75%.

В циклотроне С235-V3 при эффективности ускорения 72%, эффективности вывода 62% и максимальном токе пучка на радиусе 150 мм 2.5 мкА могут быть получены выведенные протонные пучки с током около 1 мкА, что в 3 раза больше, чем указано в спецификации циклотрона С235. Кроме того, в циклотроне С235-V3, из-за уменьшения в 1.5 раза потерь пучка при ускорении и уменьшения потерь пучка при выводе из ускорителя, привели, к двукратному уменьшению радиационной нагрузки на системы циклотрона.

Сравнение характеристик С235 – V3 и С235 приведены в Таблице 2.

Таблица 2. Основные преимущества циклотрона С235-V3 перед серийными циклотронами ИВА С235.

Параметры	С235	С235-V3
Аксиальный размер пучка на радиусе 20 см, мм	17	8
Вертикальное когерентное смещение пучка, связанное с эффектами медианной плоскости, мм	4	2 - 3
Потери протонного пучка без установленной диафрагмы	50%	25%
Потери пучка при выводе	50%	25%
Максимальный ток выведенного пучка, мкА	0,3	1
Уменьшение радиационной нагрузки на элементы ускорителя		в 2-3 раза

Улучшенная эффективность ускорения и вывода пучка, а также внедрение новых технологий, используемых в ОИЯИ при формировании магнитного поля, позволили циклотрону С235-V3 иметь ряд преимуществ, по сравнению с серийными циклотронами фирмы ИВА:

- появилась возможность реализации новых технологий протонной терапии, ориентированных на увеличение импульсного тока протонного пучка при сохранении его среднего тока. Прежде всего, это касается технологии при синхронизации облучения и движения органов, а также при использовании технологии активного сканирования с модулированными по интенсивности тонкими пучками;

- возможность реализации пассивного облучения для опухолей большого объема, а также при использовании технологии с увеличенной дозой облучения за одну фракцию при сниженном количестве фракций облучения;

- двукратное уменьшение радиационной нагрузки на элементы магнитной и ускоряющей системы циклотрона С235-V3, при токе вывода до 0.5 мкА, соответствующем максимальному току серийного циклотрона ИВА. Это является важнейшим фактором для сервиса медицинского серийного ускорителя.

Таким образом:

- Разработана специализированная электронная мишень для электростатического накопителя биомолекулярных ионов, позволившая исследовать сечения взаимодействия низкоэнергетичных электронов с ионами ДНК. Экспериментально промоделированы процессы взаимодействия дельта-электронов с молекулами ДНК, протекающие при протонной и ионной терапии. В режиме сталкивающихся электрон-ионных пучков в электростатическом накопителе измерена зависимость сечения взаимодействия ионов молекул ДНК с электронами при их энергии до 30 эВ.

- Численно исследована динамика пучка в медицинском циклотроне С235-V3 с учетом влияния радиальной компоненты магнитного поля.

- Сформирована конфигурация вертикальной компоненты магнитного поля циклотрона С235-V3, обеспечивающая эффективное ускорение пучка от центра до радиусов вывода. При этом отклонения среднего магнитного поля от изохронного уменьшены со 180 Гс до 2-3 Гс:

- Магнитная система циклотрона С235-V3 адаптирована для использования нового ВЧ-резонатора с модифицированной геометрией. Выполнено шиммирование магнитного поля на радиусах вывода.

- За счет изменения магнитной системы в центре, оптимизированы параметры магнитного поля, позволившие в два раза снизить вертикальный профиль ускоряемого пучка.

- При формировании магнитного поля на циклотроне С235-V3 впервые использованы новые технологии, до этого не применявшиеся для ускорителей данного типа:

- Изготовлена новая компактная платформа для обработки боковой поверхности полюсных накладок ускорителя, позволяющая использовать станки с ЧПУ с размером стола ~1м;

- Выполнен контроль точности обработки профиля полюсных наконечников при помощи специальной системы «Eclipse», позволяющей проводить 3-х мерные измерения с точностью до 1.5 микрон;

- Для калибровки датчиков Холла, использован созданный в ОИЯИ дипольный калибровочный магнит с полем до 2.9Тл, что соответствует максимальному полю в циклотроне С235-V3;

- Используются проточки на поверхностях наконечников секторов, обращенных к средней плоскости ускорителя в центральной области для шиммирования узких по радиусу возмущений.

- Разработан и создан прототип системы измерения средней радиальной компоненты магнитного поля методом перемещающихся катушек. Проведены тестовые измерения, позволившие определить допуски на точность изготовления элементов системы.

- Проведены пучковые испытания ускорителя С235-V3. Впервые для данного типа циклотрона эффективность ускорения пучка составила 72% без применения диафрагмы, ограничивающей вертикальную апертуру. Эффективность вывода - 62%.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментально измеренные сечения взаимодействия дельта - электронов с молекулами ДНК, протекающие при протонной и ионной терапии, показали, что определяющий в него вносят электроны с энергией 4-7 эВ за счет разрывов сахарно-фосфатных связей, диссоциативной рекомбинации и электронно-захватной диссоциации.

2. В результате исследований динамики пучка в медицинском циклотроне С235-V3 получены следующие результаты:

- Основной причиной потерь пучка в процессе ускорения является радиальная составляющая магнитного поля в средней плоскости циклотрона.

- Оптимизация параметров магнитного поля в центральной области циклотрона, позволила в два раза снизить вертикальный размер ускоряемого пучка.

- Эффективность ускорения пучка составила 72% без применения диафрагмы, ограничивающей вертикальную апертуру. Эффективность вывода оказалась равной 62%.

3. Циклотрон С235-V3 по эффективности ускорения и вывода пучка превосходит серийные циклотроны С235 предыдущих поколений и может быть использован для реализации самых современных методик протонной терапии, связанных с синхронизацией облучения и движения внутренних органов, а также с применением активного сканирования модулированным по интенсивности пучком.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованные ВАК РФ

1. **С.Г. Ширков**, Е.М. Сыресин, С.А. Костромин, И. Енген, Г.А. Карамышева, Н.А. Морозов, Е.В. Самсонов, Г.Д. Ширков, Расчет вывода пучка из циклотрона С235 для протонной терапии, Письма в ЭЧАЯ, ISSN:1814-5957, ISSN:1814-5973, Изд: ОИЯИ, 2010, т. 7, № 7(163), с. 821-826.

2. **С.Г. Ширков**, Е.М. Сыресин, Формирование и взаимодействие низкоэнергетичных электронов и биомолекулярных ионов в электростатическом накопителе, Письма в ЭЧАЯ, 2011, т.8, №6(169), с.978.
3. **С.Г.Ширков**, Е.М.Сыресин, С.А.Костромин, Г.А.Карамышева, О.В.Карамышев, Н.А.Морозов, Е.В.Самсонов, Г.Д.Ширков, Динамика пучка в циклотроне C235-V3 для протонной терапии // Журнал Технической Физики. 2012. Т. 82 вып.1 с.107.
4. **С.Г. Ширков**, Е.М. Сыресин, В.А.Михайлов, А.В. Тузиков, Н.Н. Агапов, Е.Д. Донец, Е.Е. Донец, А.В.Елисеев, В.Н. Карпинский, А.Д. Коваленко, А.И.Малахов, И.Н Мешков, А.Г.Ольшевский, Г.В. Трубников, Г.Г. Ходжибагиян, Г.Д. Ширков, Проект сверхпроводящего медицинского синхротрона для адронной терапии Письма в ЭЧАЯ, т.9, №2 (172), с. 328-344, 2012.

Другие публикации

1. **S. Shirkov**, Y. Jongen, G. Karamysheva, “Simulation of Median Plane Effects in the Extraction Region of the C235 Cyclotron”, the American Institute of Physics (AIP) Conference Proceedings Series, pp. 191-192, 2009.
2. **С.Г. Ширков**, Е.М. Сыресин, Моделирование процессов адронной терапии при взаимодействии ускоренных биомолекулярных ионов с электронной мишенью. III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии “Медицинская физика - 2010”, т.2 , с.117-120.
3. **S.G. Shirkov**, M. Syresin, V.A. Mikhaylov, A.V. Tuzikov, N.N. Agapov, A.V. Eliseev, G.G. Khodzhbagiyani, V.N. Karpinsky, A.D. Kovalenko, A.I. Malakhov, I.N. Meshkov, A.G. Olshevsky, G. D. Shirkov, G.V. Trubnikov, Project of JINR superconducting synchrotron for hadron therapy, RUPAC 10, 2010, p.77-79.
4. **S.G. Shirkov**, E.M. Syresin, S.A. Kostromin, N.V. Anphimov, G.A. Chelkov, G.A. Karamysheva, M.Yu. Kazarinov, G.V. Mytzin, N.A. Morozov, A.G. Olshevsky, V.M. Romanov, G. D. Shirkov, Development of Accelerators And Detector Systems For Radiacian Medicine In DLNP JINR, RuPAC-2010, Protvino, Russia.
5. **Shirkov S.G.**, Syresin E.M., “Modeling of processes in the hadron therapy at study of interaction of the accelerated biomolecular ions with the electrons target in the electrostatic storage ring”, RUPAC, <http://www.jacow.org/r10/>, 2010.
6. **S. Shirkov**, E. Syresin, S. Kostromin, et al., Development Of The IBA-JINR Cyclotron C235-V3 For Dimitrovgrad Hospital Center Of The Proton Therapy, Proceedings of IPAC2011, San Sebastián, Spain.
7. **S. Shirkov**, S. Kostromin, L. Onischenko, A. Chesnov, Simulation of beam dynamics in the extraction system of the JINR phasotron, Proceedings of RUPAC2012, Saint-Petersburg, Russia.

8. **S. Shirkov**, E. Syresin, S. Kostromin, S. Gursky, G. Karamysheva, M. Kazarinov, S. Korovkin, S. Mokrenko, N. Morozov, A. Olshevsky, V. Romanov, E. Samsonov, N. Shakun, G. Shirkov, Development Of The IBA-JINR Cyclotron C235-V3 For Dimitrovgrad Hospital Center Of The Proton Therapy, Proceedings of RUPAC2012, Saint-Petersburg, Russia.