Seminar des

Instituts für Medizinische Physik und Strahlenschutz

Synchrotrons als Beschleuniger zur Ionenstrahl-Therapie

Claude Krantz

Marburger Ionenstrahl-Therapiezentrum

Gießen, 5. Dezember 2019



Übersicht

Ionenstrahl-Therapie

Depth dose profiles

6

photons 21 MeV

12C 270 MeV/u

protons 148 MeV/u

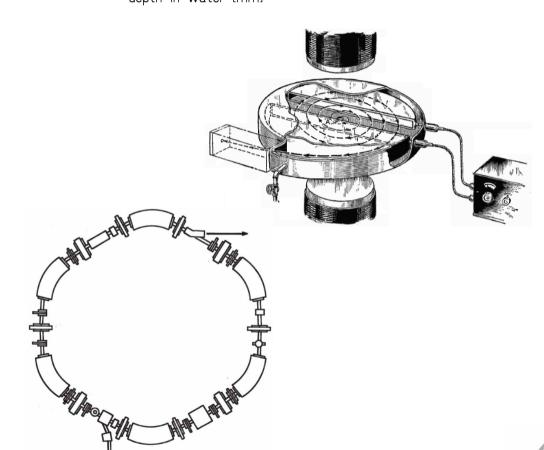
protons 148 MeV/u

depth in water [mm]

Synchrotron vs. Zyklotron

Strahlextraktion

Aktuelle Entwicklungen



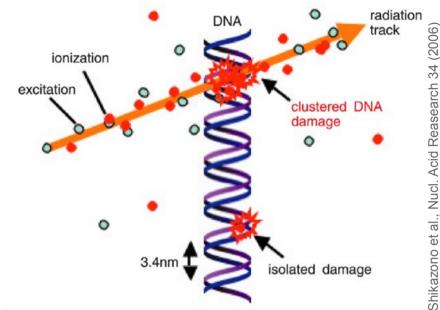
Marburger Ionenstrahl Therapiezentrum

Grundgedanke jeder Strahlentherapie:

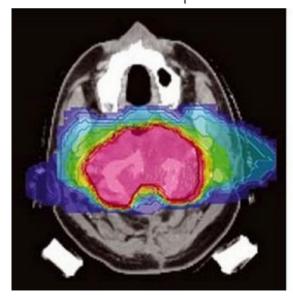
Abtöten bösartigen Gewebes (ohne Eröffnen des Körpers) mittels ionisierender Strahlung.

Aufbrechen von Bindungen in der DNS.

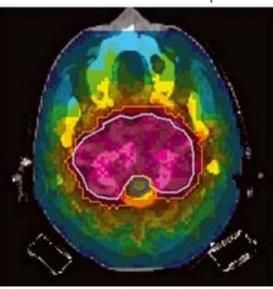
→ Programmierter Zelltod (Apoptose)



Ionenstrahl-Therapie



Photonenstrahl-Therapie



Ziel:

O. Jäkel, GSI

Maximale Schädigung des Tumors

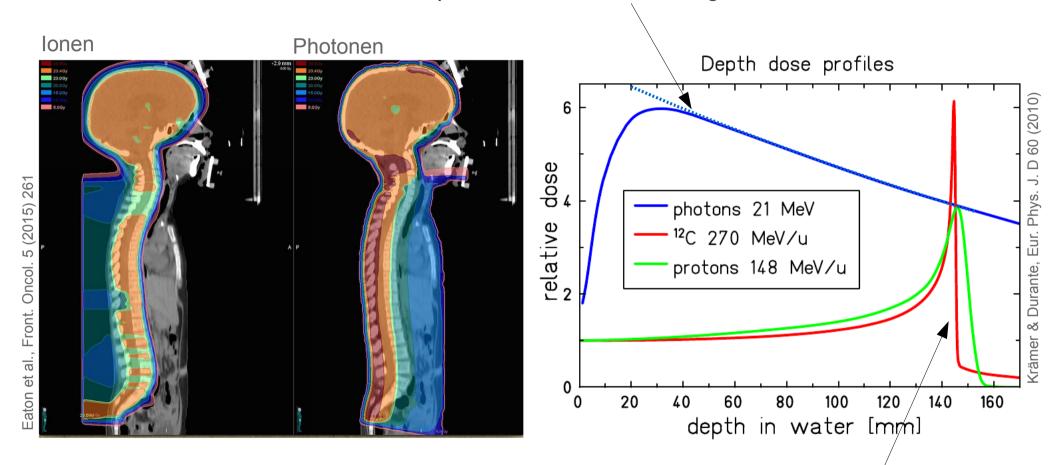
bei

minimaler Schädigung des gesunden Gewebes

(Strahlenphysik, Strahlenbiologie)

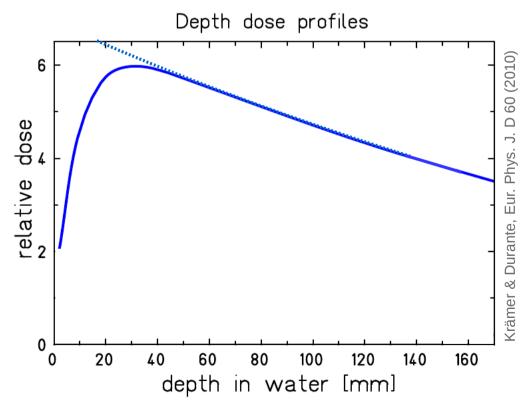


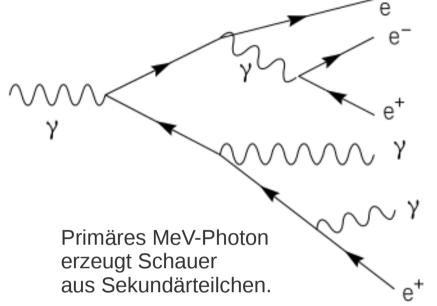
Hochenergetische Photonen: Energiedeposition charakterisiert durch exponentielle Abschwächung des Strahls.



Ionenstrahl: Wohldefinierte Reichweite Maximum der Energiedeposition am Ende der Flugstrecke ("*Bragg peak*").

IonenPhotonenstrahl-Therapie





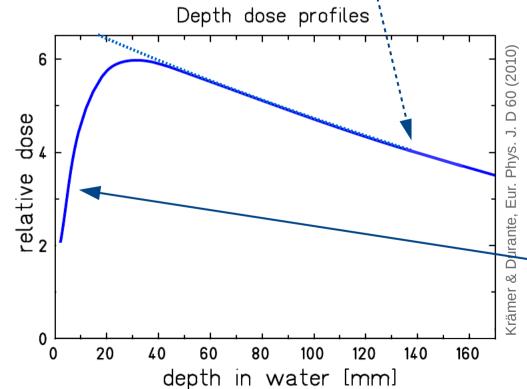


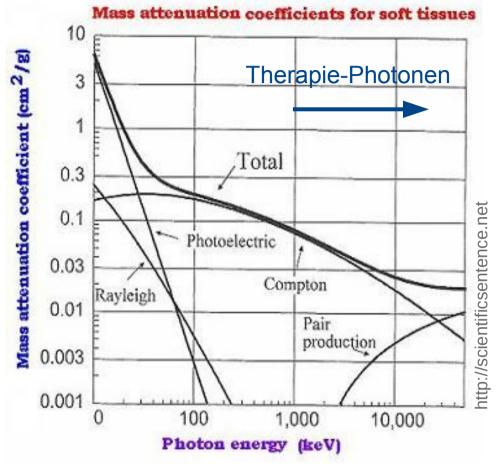
Ionen Photonenstrahl-Therapie

Abschwächungsgesetz

$$I(x) = I_0 \exp(-\mu x)$$

mit
$$\mu = \mu_{Photo} + \mu_{Compton} + \mu_{Paar}$$





Verlust von Sekundärteilchen nahe der Körperoberfläche

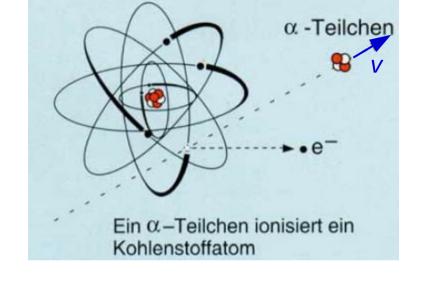


Wechselwirkung von (schnellen) Ionen mit Materie:

(hauptsächlich) Vielfachionisation.

Energieverlust d*E*/d*x* ("Stoppkraft"): Bethe-Formel

$$\frac{\mathrm{d}E}{\mathrm{d}x} = -\frac{Z^2 e^4 n_e}{4\pi\varepsilon_0 m v^2} \cdot \frac{1}{2} \ln\left(\frac{2mv^2}{I}\right)$$



Volkmer, Kernenergie Basiswissen, DAtF, 2013

Projektil: Ladung Ze, Masse m, Geschw. v

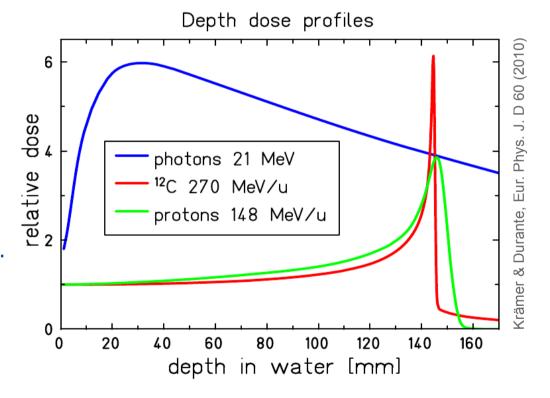
Target: Elektronendichte n_e , "Anregungspotential" I



$$\frac{\mathrm{d}E}{\mathrm{d}x} = -\frac{Z^2 e^4 n_e}{4\pi\varepsilon_0 m v^2} \cdot \frac{1}{2} \ln\left(\frac{2mv^2}{I}\right)$$

steigt mit abnehmender Geschwindigkeit des Ions ($dE/dx \sim 1/v^2$).

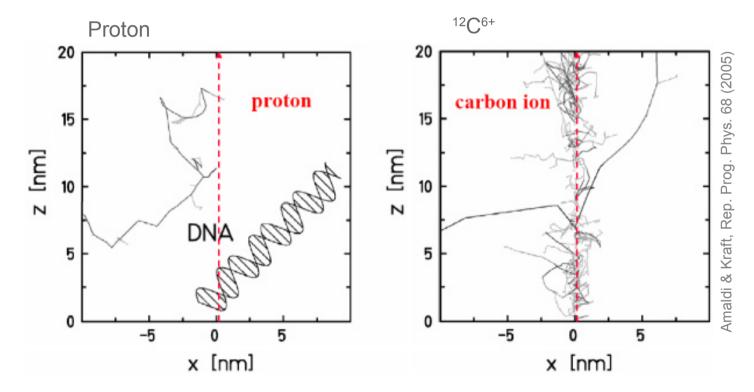
- (1) Höchstes d*E*/d*x* am Ende der Flugstrecke ("*Bragg peak*").
 - → Niedrigere Dosis im Eintrittskanal.
- (2) Reichweite durch Startenergie definiert.
 - Keine Dosisapplikation hinter dem Zielvolumen.





$$\frac{\mathrm{d}E}{\mathrm{d}x} = -\frac{Z^2 e^4 n_e}{4\pi\varepsilon_0 m v^2} \cdot \frac{1}{2} \ln\left(\frac{2mv^2}{I}\right) \quad \text{Stoppkraft } \mathrm{d}E/\mathrm{d}x \sim Z^2$$

- Schwereres Projektil → Höhere Ionisationsdichte
 - → Höhere biologische Wirksamkeit



"Standard-Teilchen" der Ionenstrahl-Therapie:

Proton p oder Kohlenstoffkern ¹²C⁶⁺



Benötigte Teilchenenergie

Maximale Einstrahltiefe: ~ 30 cm.

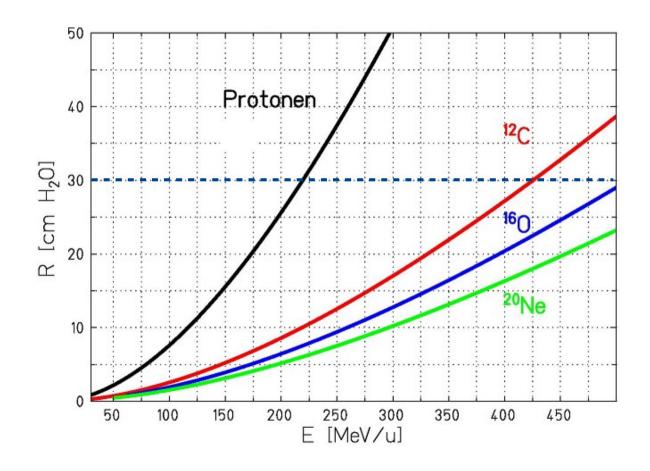
Wegen $dE/dx \sim Z^2$:

Nötige Teilchenenergie steigt mit Ordnungszahl *Z*:

ca. 220 MeV für p 5.16 GeV für $^{12}C^{6+}$

(oft normiert auf Masse:

 \rightarrow 430 MeV/u für $^{12}C^{6+}$)



Dosisverteilung (longitudinal)

Meistgenutztes Verfahren:

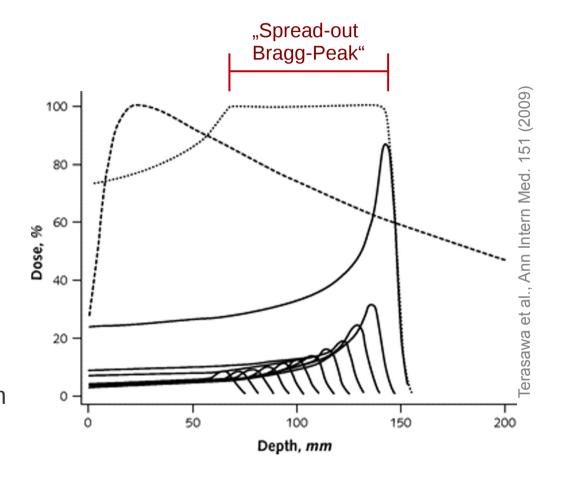
Überlagerung der Effekte einer Sequenz von Strahlen verschiedener Energie.

→ Energie des Ionen-Beschleunigers muss *variabel* sein!

Z.B.: für Dynamikbereich ~ 2 cm ... 32 cm

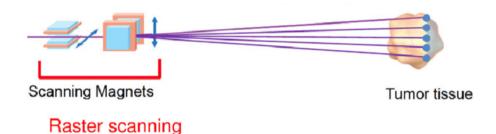
→ Protonen: 48 MeV ... 221 MeV

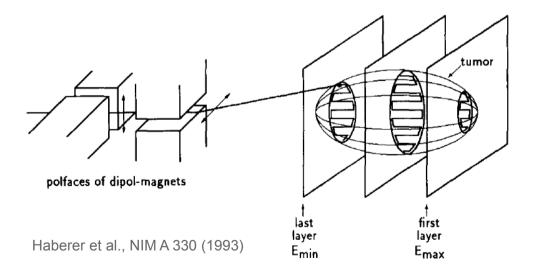
→ ¹²C⁶⁺: 1.0 GeV ... 5.2 GeV (86 MeV/u ... 430 MeV/u)





Durante and Paganetti, Rep. Prog. Phys. 79 (2016)





Dosisverteilung (lateral)

"State-of-the-art": Raster Scanning

- Sequenz feiner Strahlbündel definierter Reichweite.
- 2) "Ausmalen" jeder Iso-energetischen Schicht des Ziels mittels Scanner-Magneten.
- → Optimale "3D-Tumor-Konformität"

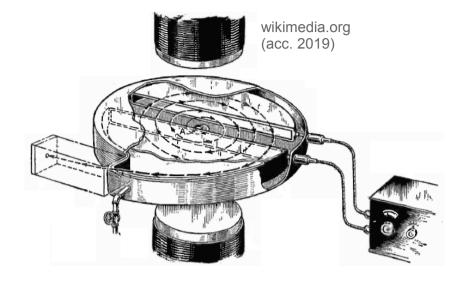
Benötigt: **Strahlpulse ~ 1 Sekunde**

Stabile Strahlquerschnitt ... Strahlintensität

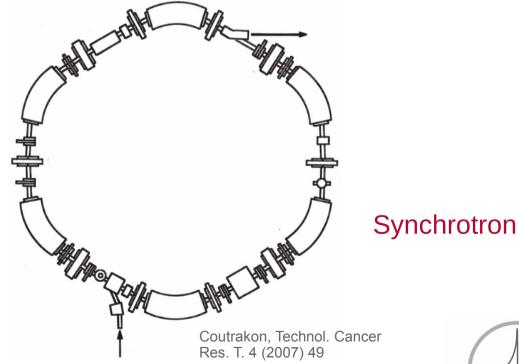


Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie

Zyklotron



VS.



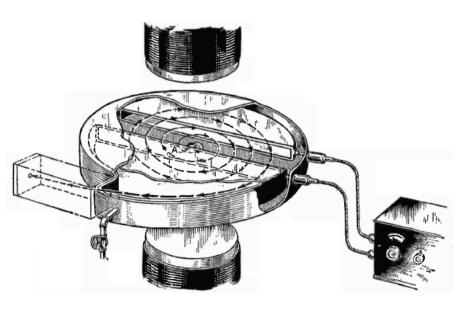
Marburger Ionenstrahl-Therapiezentrum

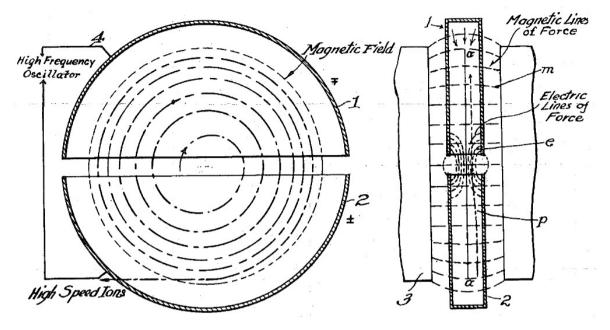
Zyklotron

Beschleunigung durch wiederholtes Durchlaufen eines RF-Spalts

(E. Lawrence, 1929)

Meistgenutzter Protonenbeschleuniger für medizinische Anwendungen.





Neutronentherapie:

$$p + {}^{9}\text{Be} \rightarrow {}^{9}\text{B} + n$$

 $d + {}^{9}\text{Be} \rightarrow {}^{10}\text{B} + n$

(Lawrence & Livingston ab 1936 am 8 MeV-Zyklotron in Berkeley)

Protonenstrahl-Therapie:

Vorschlag: R. Wilson (1946)

Erste Anwendung: 1954 in Berkely

(J. Lawrence & C. Tobias, am 184"-Zyklotron, Berkeley)

Isotopenfabriken für die Nuklearmedizin

C. Krantz

Zyklotron (klassisch)

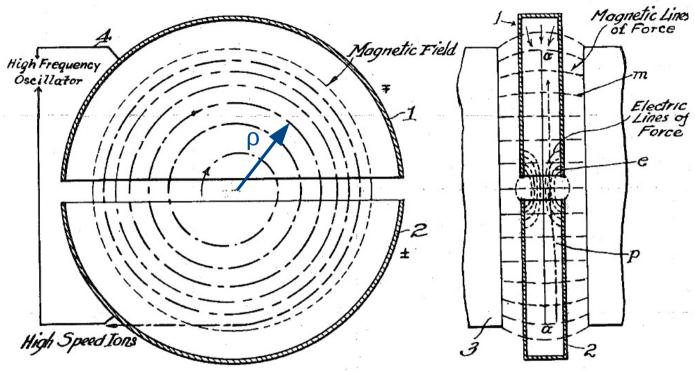
E. Laurence (1934):

Zentripetalbeschleunigung

$$\frac{F_{\perp}}{m} = \omega^2 \rho = \frac{q \omega \rho B}{m}$$

→ konstante (!)Zyklotronfrequenz:

$$\omega_c = \frac{qB}{m}$$



Kin. Energie nach *n* Umläufen

$$E=2 nq U_{RF}$$

Mit E = $m \omega_c^2 \rho^2 / 2 \rightarrow Zyklotron-Radius$

$$\rho(n) = \frac{\sqrt{2Em}}{qB} = \frac{\sqrt{4nqU_{RF}m}}{qB}$$

Maschinendurchmesser ~ $E^{1/2}$

Lawrence's erste Geräte (Berkeley) hatten

1932: $\rho = 35 \text{ cm} \rightarrow p (4.8 \text{ MeV})$

1937: $\rho = 47 \text{ cm} \rightarrow p (8.0 \text{ MeV})$

1939: $\rho = 76 \text{ cm} \rightarrow p \text{ (16 MeV)}$

ers, CERN Academic Training Lecture (2013)

Zyklotrons in der Srahlentherapie

Therapie-Zyklotron C230 (IBA)

Protonen @ 230 MeV

Normalleitende Spule: $B_{\text{max}} = 2.8 \text{ T}$ $\rightarrow \rho = 1.05 \text{ m } (D_{\text{Außen}} = 4.3 \text{ m})$





C. Krantz



← Supraleitendes Zyklotron "COMET" des PSI

Entwickelt von ACCEL (jetzt Varian Medical)

p @ 250 MeV

$$B_{\text{max}} = 3.1 \text{ T} \rightarrow \rho = 0.8 \text{ m} (D_{\text{Außen}} = 3.1 \text{ m})$$

A. Peters, CERN Academic Training Lecture (2013)

Zyklotron: Energievariation

Ein Zyklotron liefert stets die gleiche Teilchenenergie ... Beschleuniger: 250 MeV → Degrader + Impuls-Selektion. Energieselektive Blenden Multi-Wedge Degrader (PSI): 238 ... 70 MeV Kollimator Degrader Diagnose Bei niedrigen *E* gehen >99% p verloren! → Starke Aktivierung der Strahlführung.

17

Zyklotron: ¹²C⁶⁺?

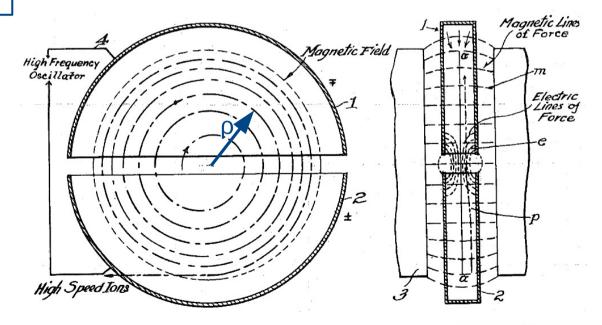
$$\omega_c = \frac{qB}{\gamma m} \Leftrightarrow \frac{v}{\rho} \gamma m = qB \Leftrightarrow \frac{p}{q} = B\rho$$

"Magnetische Steifigkeit":

Teilchenimpuls / Ladung entspricht dem Produkt von Feld und Bahnkrümmung!

Protonen (230 MeV): $B\rho = 2.3 \text{ Tm}$

 $^{12}C^{6+}$ (5.16 GeV): $B\rho = 6.6$ Tm



Zyklotron: ¹²C⁶⁺?

$$\omega_c = \frac{qB}{\gamma m} \Leftrightarrow \frac{v}{\rho} \gamma m = qB \Leftrightarrow \frac{p}{q} = B\rho$$

Protonen (230 MeV): $B\rho = 2.3 \text{ Tm}$

 $^{12}C^{6+}$ (5.16 GeV): $B\rho = 6.6 \text{ Tm}$

Protonen → ¹²C⁶⁺-lonen:

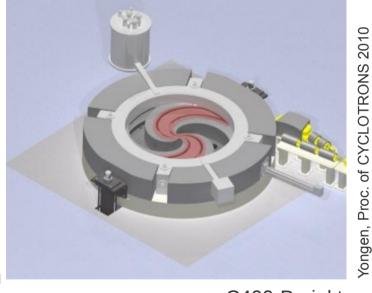
3 x stärkeres Magnetfeld und/oder 3 x größe Maschine!

Selbst unter Einsatz von supraleitenden Spulen wird ein Zyklotron-Magnet mit ~ 6 m Durchmesser benötigt.

Bis heute (noch) kein Zyklotron für ¹²C⁶⁺-Therapie.

"Magnetische Steifigkeit":

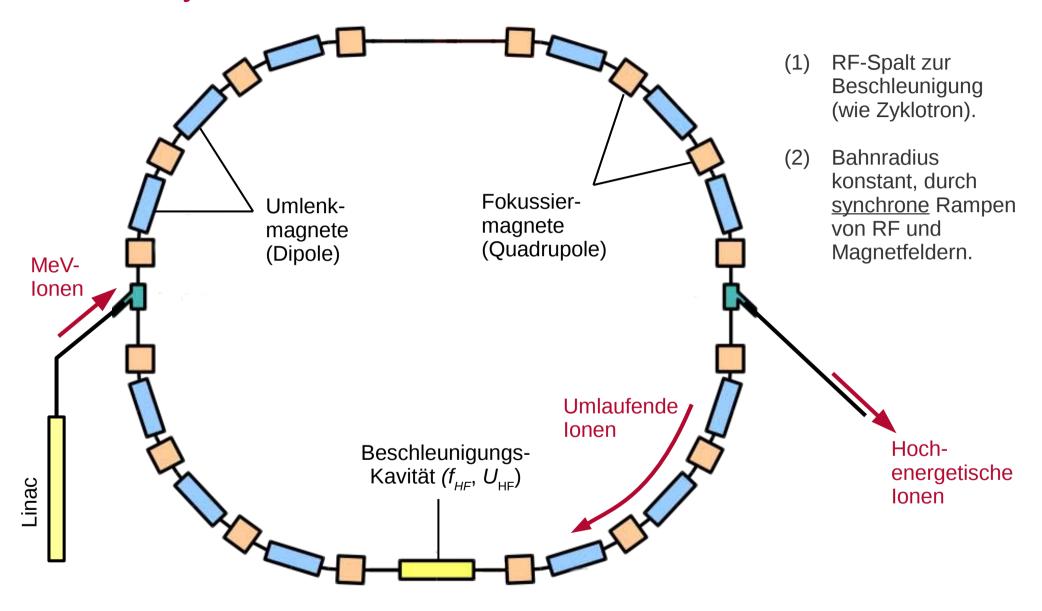
Teilchenimpuls / Ladung entspricht dem Produkt von Feld und Bahnkrümmung!



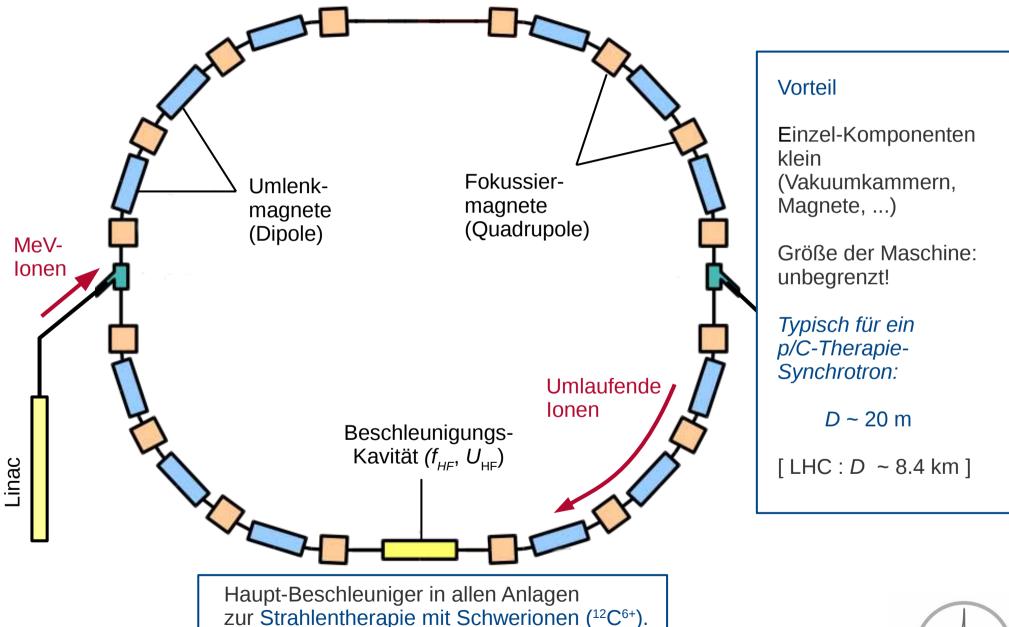
↑ C400-Projekt von IBA

Ionen-Synchrotron

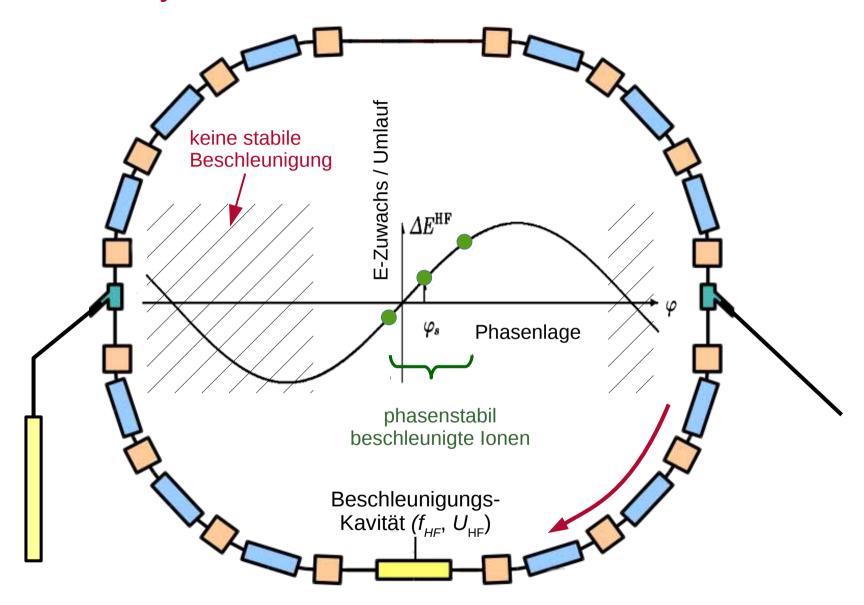
C. Krantz



Ionen-Synchrotron



Ionen-Synchrotron





Ionen-Synchrotron Teilchengeschwindigkeit $v \sim HF$ -Gapfrequenz f_{HF} : $B\rho = \frac{p}{q} = \frac{\gamma \, m \, v}{q}$ Synchrones Magnetfeld $B \rightarrow$ konstanter Bahnradius ρ : – frequency Magnetic Time Injection Acceleration Extraction Beschleunigungs-Kavität (f_{HF}, U_{HF}) Umlenkmagnete (B)



Ionen-Synchrotron Synchrotron-Zyklus: Injektion eines Strahlpulses $(\sim 10 \ \mu s)$ Beschleunigungs rampe von HF und Magnete Magneten (~ 1 s) (Dipole, Quadrupole) Extraktion (~ 1 s) MeV-Ionen Injektion Extraktion Umlaufende Ionen Hoch-Beschleunigungsenergetische Kavität (f_{HF}, U_{HF}) Ionen



Zyklotron vs. Synchrotron

Zyklotron

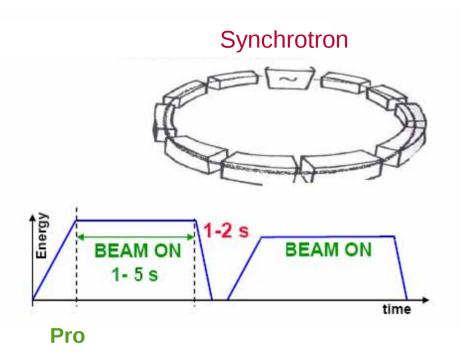


Pro

- <u>cw-Beschleuniger</u>: Kontinuierlicher Zug (sehr) kurzer Strahlpulse
- <u>Variable Strahl-Intensität</u> über Quellenstrom (nur einige 100 Umläufe bis volle Energie)

Contra

- <u>Feste Energie</u>: Reduktion in Degradern (*Teilchenverlust, ungewollte Aktivierung*).
- Für <u>Schwere Ionen</u> (12C6+) sehr große Magneten und Vakuumkammern.

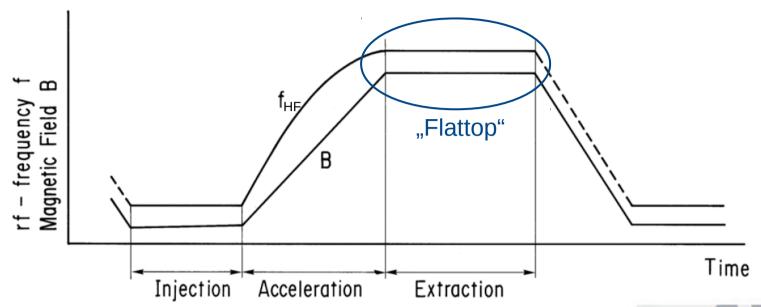


- Zu beliebigen Bp skalierbar, daher für Schwerionen geeignet.
- Beschleunigung nur bis zur <u>benötigten</u> <u>Energie</u>, wenig Teilchenverluste.

Contra

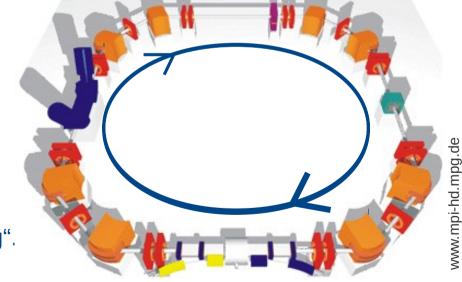
- <u>Gepulster Betrieb</u> (Strahlpausen zwischen Zyklen.)
- Kontrolle der <u>Strahlintensität schwierig</u> (Keine direkte Beziehung Quelle - Extraktion)

Ionen-Synchrotron: Strahl-Extraktion



Nach Ende der Beschleunigungsrampe:

- Konstante Magnetfelder
- Konstante Teilchengeschwindigkeit
- → Synchrotron funktioniert nun als "Speicherring".



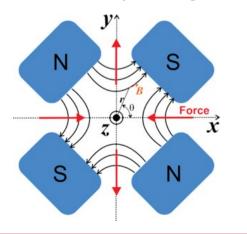
Ionen-Synchrotron: Strahl-Extraktion



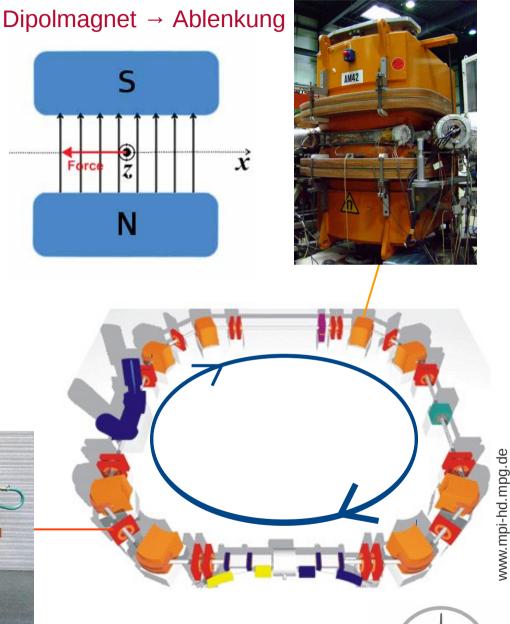
Magnetische Anordnung ermöglicht sehr viele (>109) Umläufe ohne Teilchenverlust.

Quadrupolmagnet → (De-)Fokussierung

triumf.ca



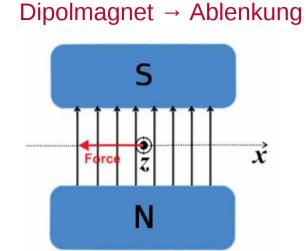




C. Krantz

Ionen-Synchrotron: Strahl-Extraktion



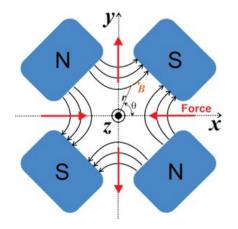


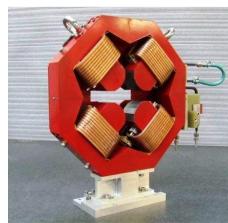


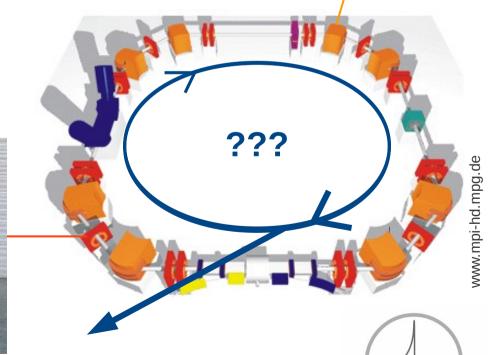
Wie **extrahiert** man einen (gerichteten) Strahl aus der Maschine?

Quadrupolmagnet → (De-)Fokussierung

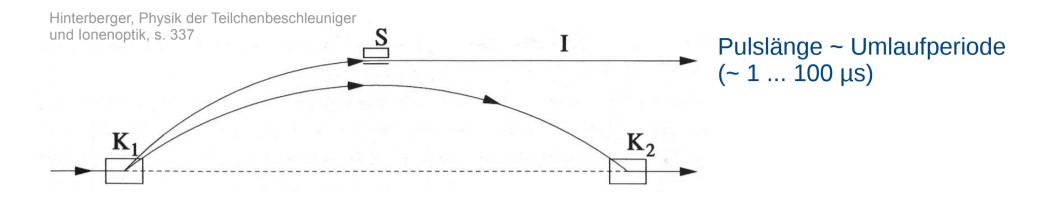
triumf.ca







C. Krantz

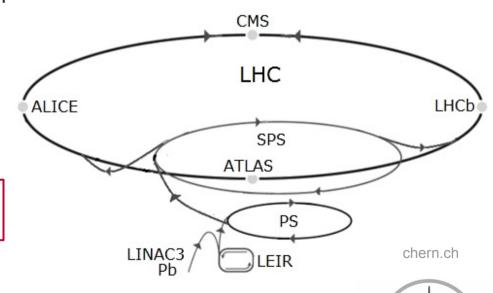


(1) Schnelle (Kicker-) Extraktion

Schnelle Umlenkmagnete verformen Sollbahn innerhalb eines Umlaufs.

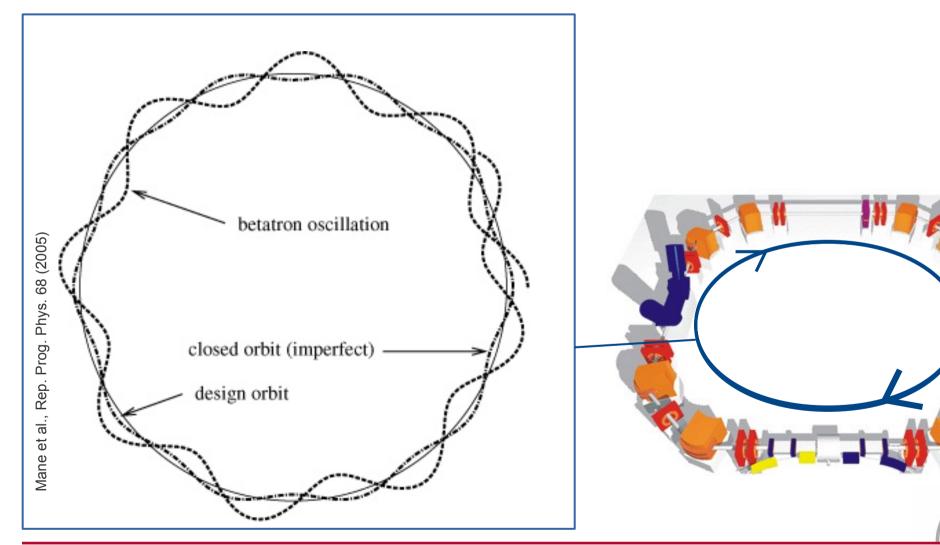
→ Strahlzug läuft in *Extraktionskanal*.

Für Ionenstrahl-Therapie nicht anwendbar!



(2) Langsame Extraktion

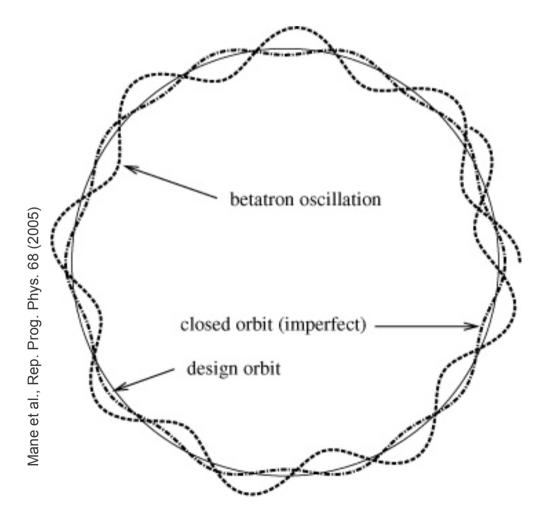
Gezielte Destabilisierung der Bewegung einzelner Teilchen im Speicherring.



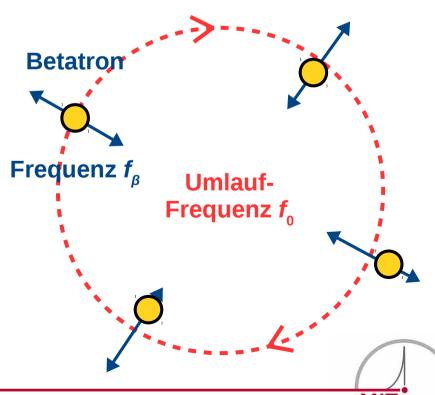
www.mpi-hd.mpg.de

Teilchenbewegung = Überlagerung von

- (1) Umlaufbewegung (Ablenkmagnete) und
- (2) Betatron-Schwingung (Fokussiermagnete)



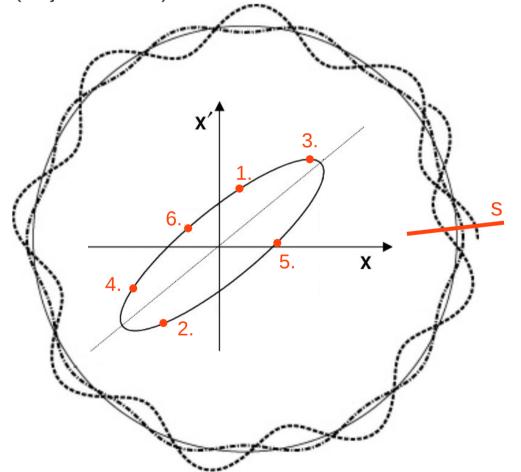




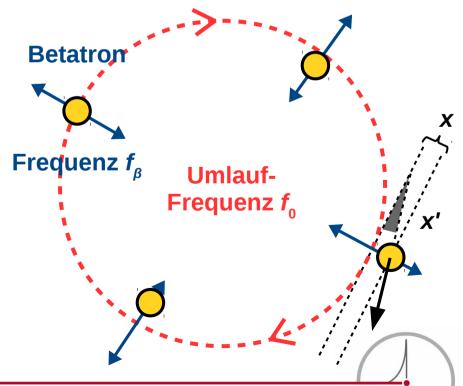
Stabile Betatronschwingung

 \rightarrow Verhältnis $Q = \frac{f_{\beta}}{f_{0}}$ ("Tune") irrational

Bahnabweichung x und -winkel $x' \in Ellipse$ (an jedem Ort s)



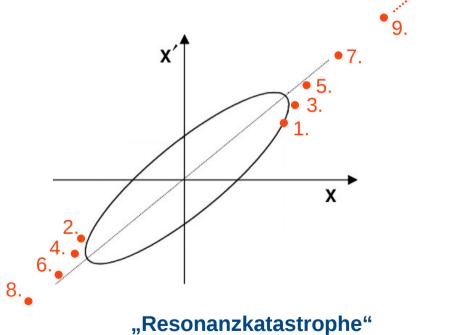




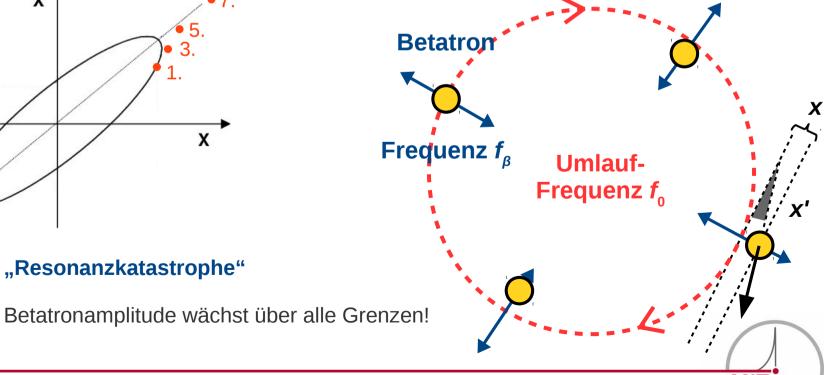
Umlauf- und Betatronfrequenz haben (kleine?) gemeinsame Harmonische:

$$n \cdot f_{\beta} = m \cdot f_0$$

Kopplung führt zu Energieübertrag Umlaufbewegung → Betatronschwingung





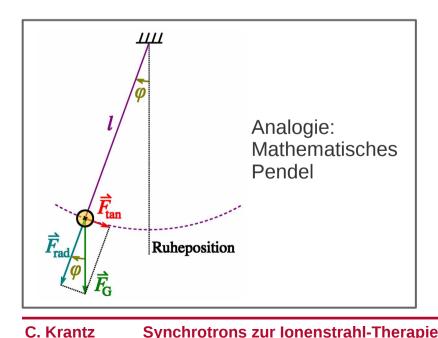


Kleine Betatron-Amplituden

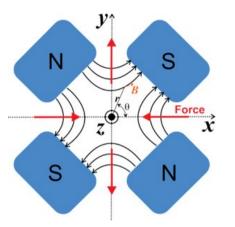
Betatron-Frequenz f_{β} nur von Stärke der Fokussiermagnete abhängig.

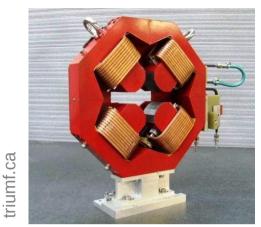
Große Betatron-Amplituden:

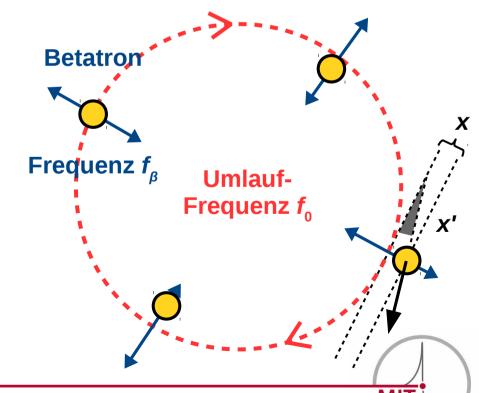
- Schwingung anharmonisch, f_{β} abhängig von Amplitude.
- "Tune" $Q = \frac{f_{\beta}}{f_{0}}$ für alle Teilchen verschieden!



Quadrupolmagnet → (De-)Fokussierung





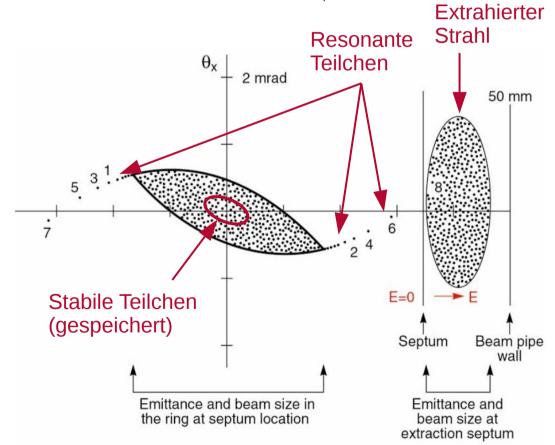


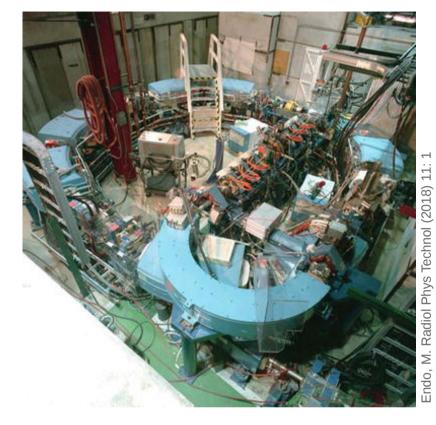
Loma Linda University Medical Center (USA)

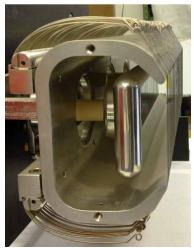
Erste dedizierte Anlage für Protonen-Therapie (seit 1990 > 20000 Patienten)

Kleines p-Synchrotron (bis 250 MeV)

Resonanz-Extraktion über $f_0 \approx 2 f_{\beta}$.

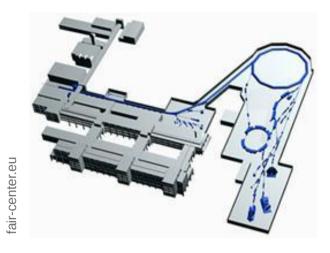








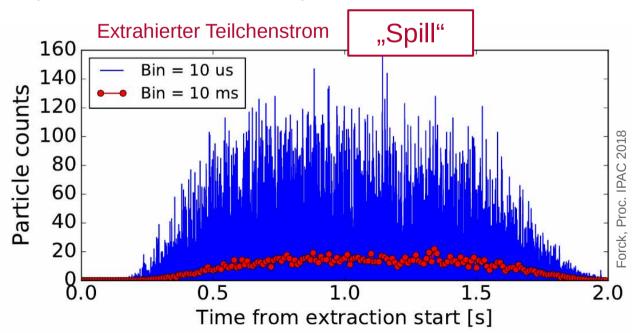
Resonanz-Extraktion

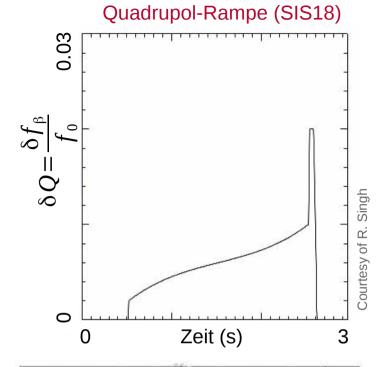


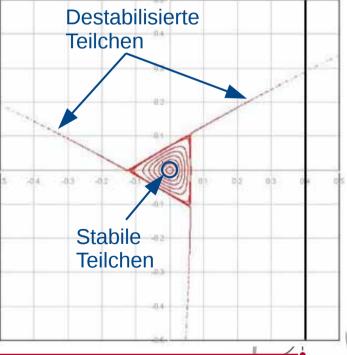


SIS18, GSI (Darmstadt)

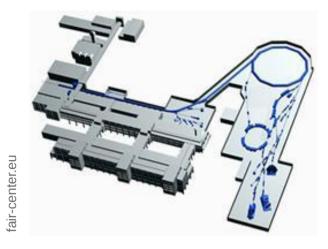
Experimentelles Programm zur Strahlentherapie mit ¹²C⁶⁺. (1997 – 2008, 440 Patienten)







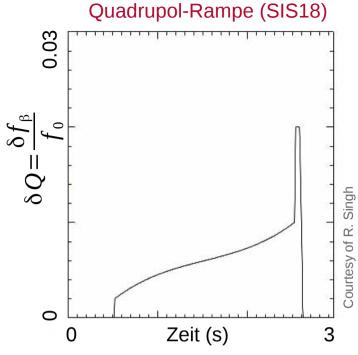
Resonanz-Extraktion

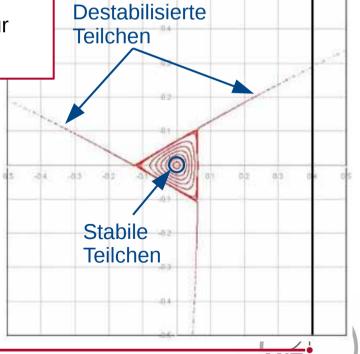




SIS18, GSI (Darmstadt) Experimentelles Programm zur Strahlentherapie mit ¹²C⁶⁺. (1997 - 2008, 440 Patienten) Nachteil: Teilchenrate lässt sich nur Extrahierter Teilchen indirekt und rel. langsam steuern. 160 Bin = 10 us140 Particle counts Bin = 10 ms120 100 Forck, Proc. IPAC 2018 80 60 40 20

0.5 1.0 1.5 Time from extraction start [s]



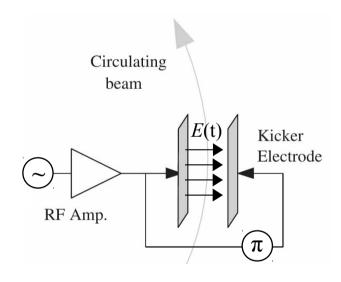


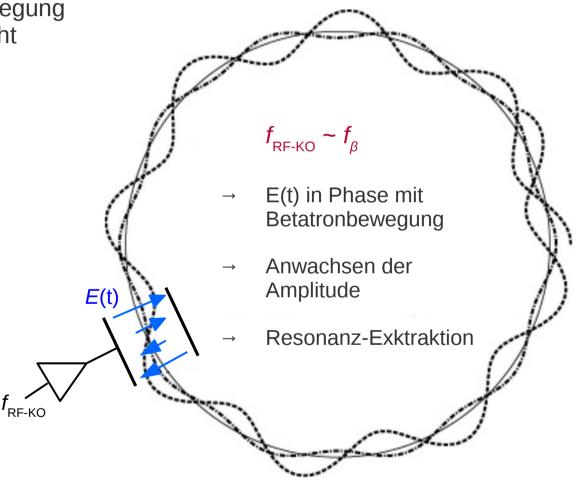
8.0

RF-KO-Extraktion

(Transverse) "RF-Knock-Out" Methode:

Direkte *Anregung* der Betatron-Bewegung durch elektrisches RF-Feld senkrecht zum Strahl.



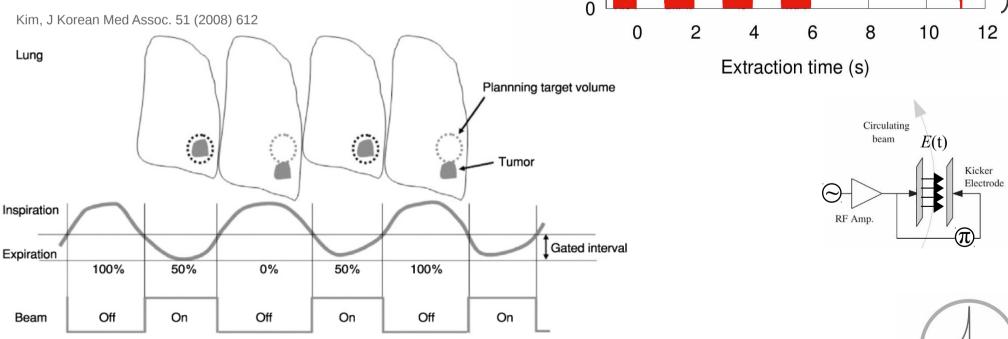


RF-KO-Extraktion

Vorteil: Sehr schnelle Änderungen der Extraktionssrate möglich.

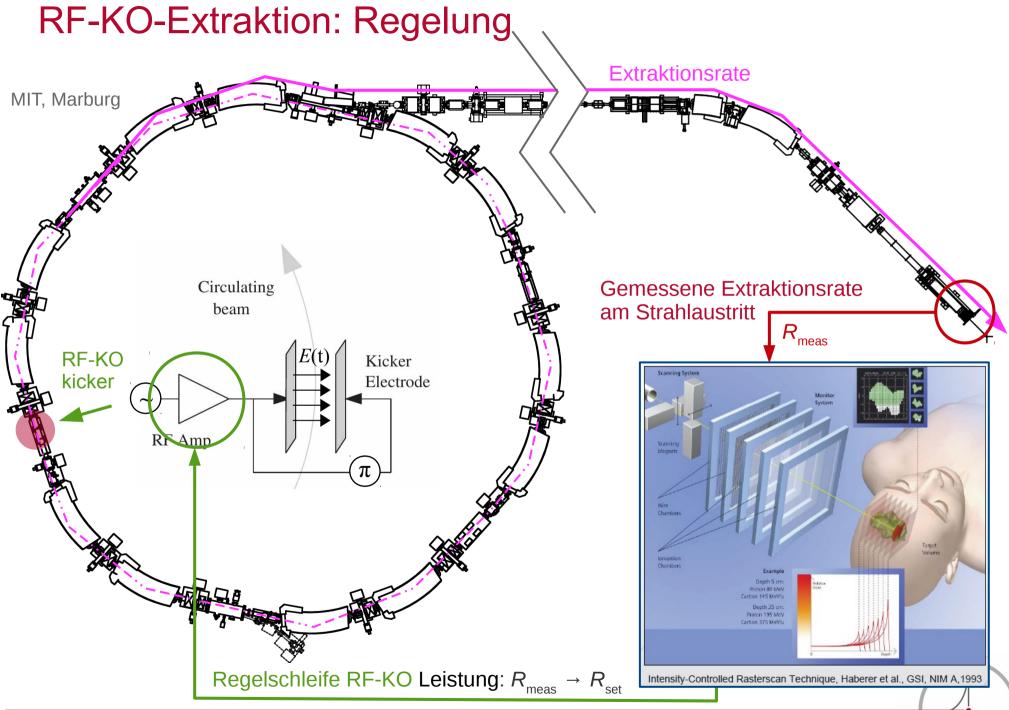
(keine Änderung der Magnetfelder!)

Anwendung: Z.B. Respiratory Gating



RF-KO Aus

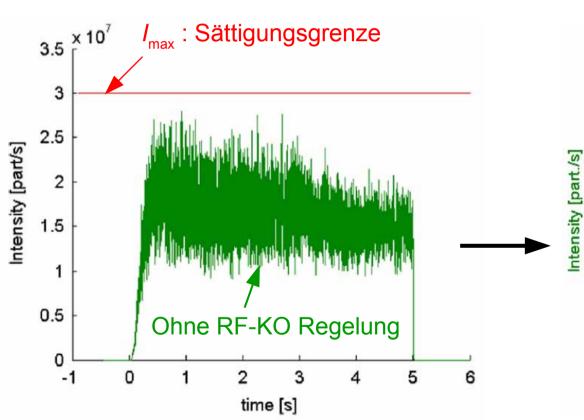
RF-KO An

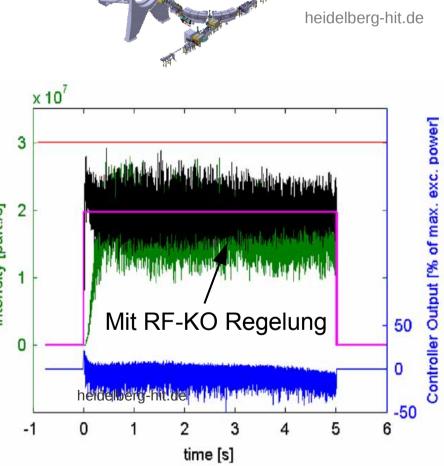


RF-KO-Extraktion: Regelung

Beispiel:

Heidelberger Ionenstrahl Therapiezentrum

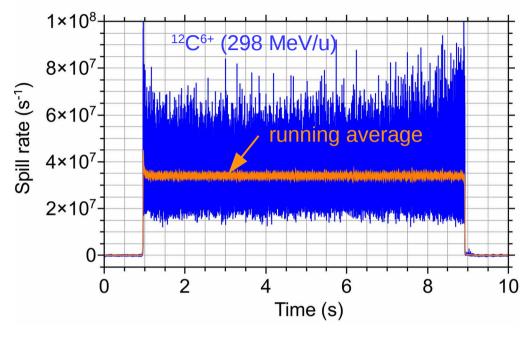




Schoemers, NIM A 795 (2015) 92-99



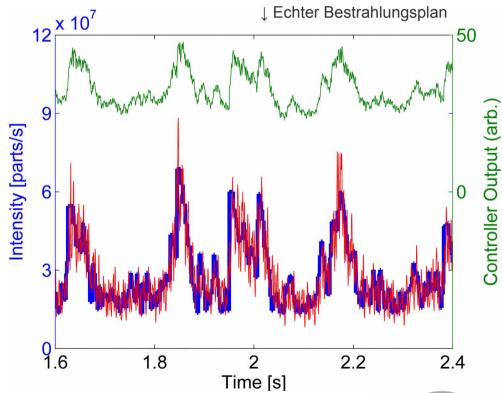
RF-KO-Extraktion: Regelung

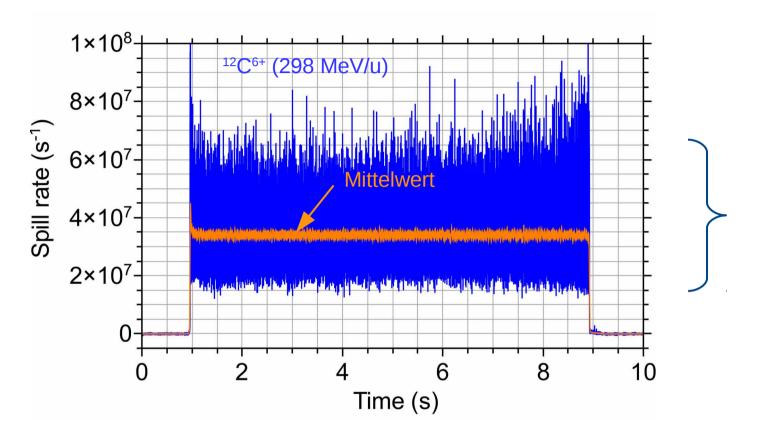


... modulierte Extraktion.

Bestrahlungssystem kann Extraktionsrate innerhalb ~ 10 ms variieren

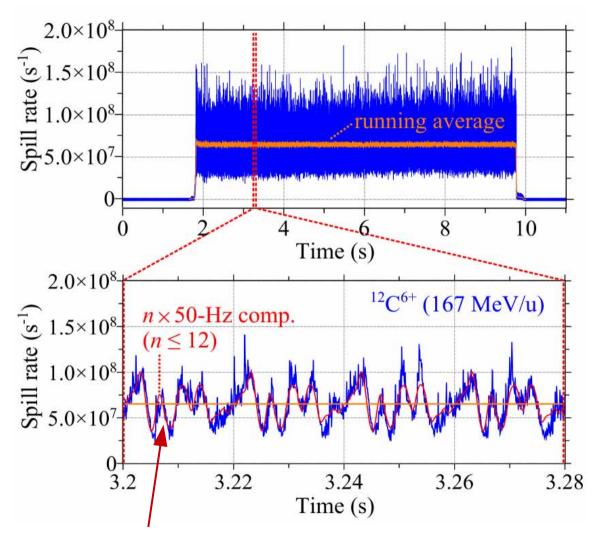
Konstante Extraktionsrate ...



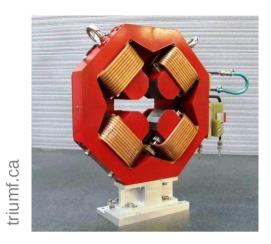


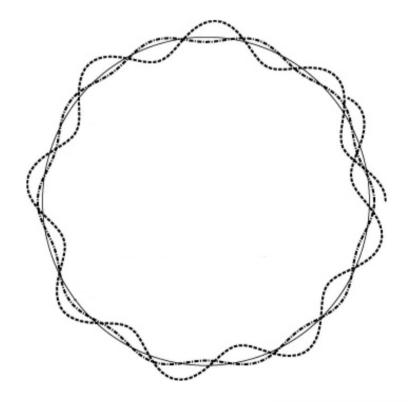
Spill-"Mikrostruktur":

Unerwünschte Schwankungen auf ms-Zeitskala.



Unerwünschte Modulation der Betatron-Frequenz durch Restwelligkeit der Magnet-Netzteile.







Kompensation durch z.B. Air-Core-Quadrupol (ACQ) Magneten.

→ Aktive Stabilisierung der Betatron Bewegung

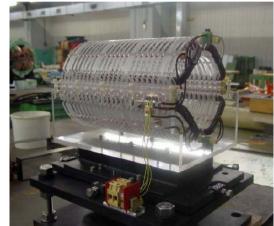
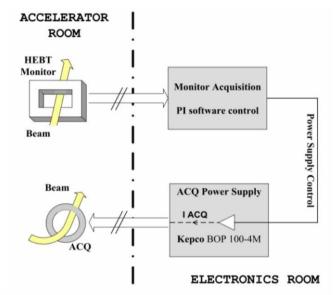


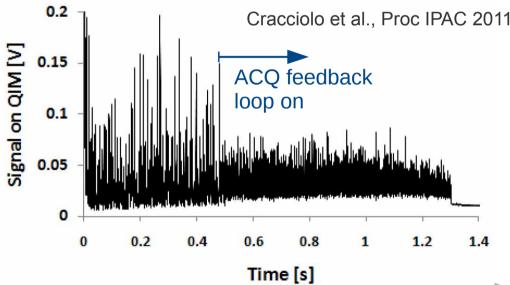
Image: courtesy of M. Pullia

Beispiel: CNAO-Synchrotron (Italien)



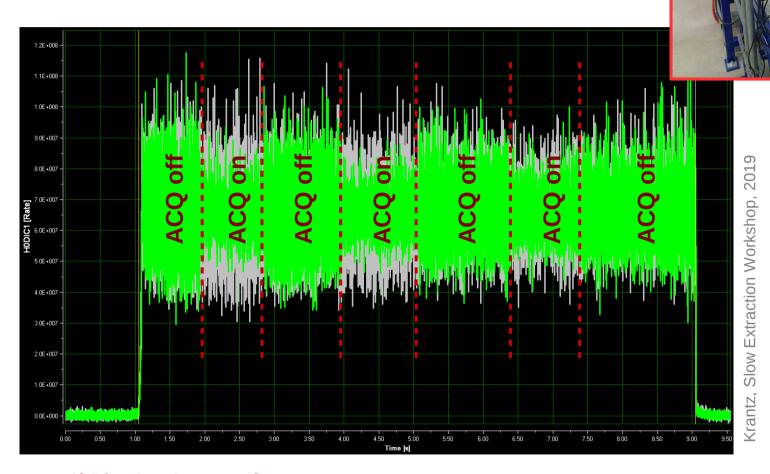
fondazionecnao.it





Marburger Ionenstrahl Therapiezentrum

Versuchsanordnung am MIT (Marburg)

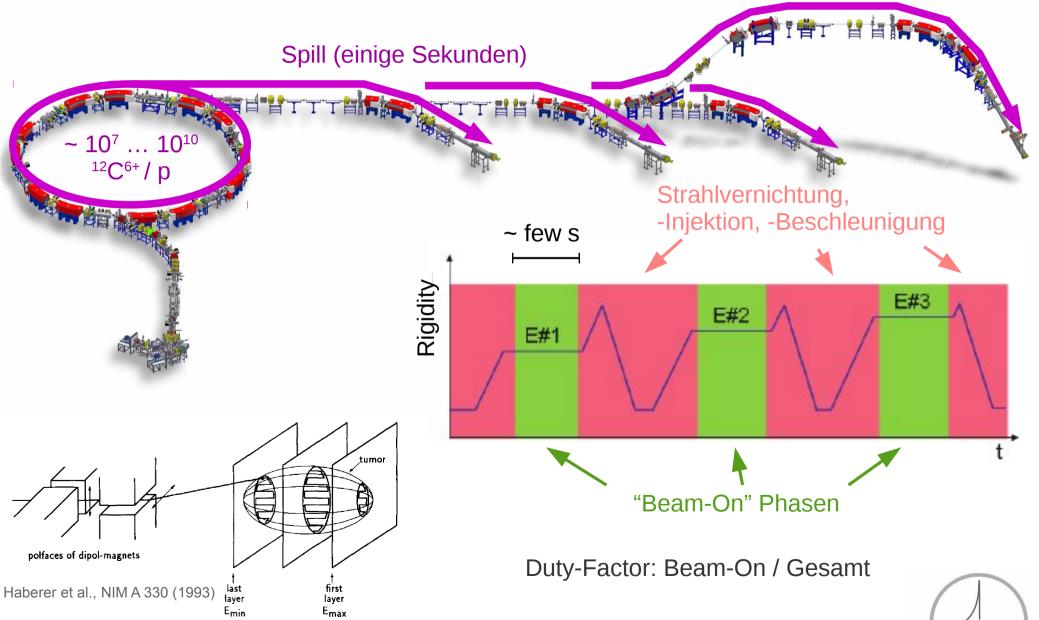




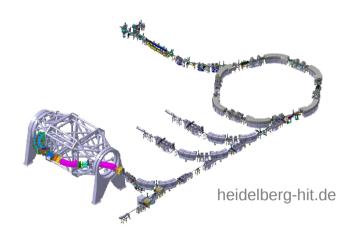
MIT: 12C6+ @ 167 MeV/u



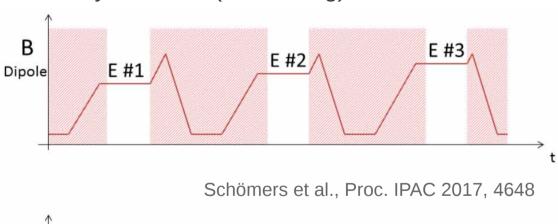
Ausblick: Multi-Flattop-Extraktion

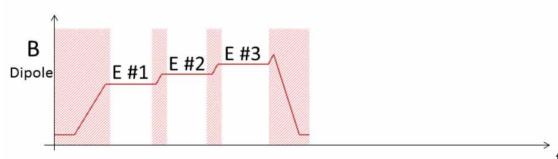


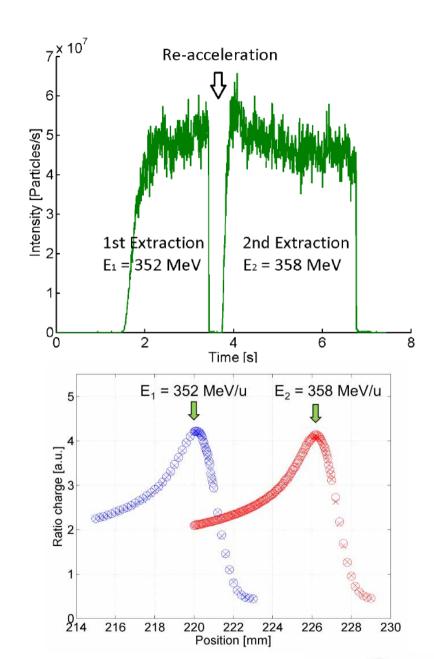
Ausblick: Multi-Flattop-Extraktion



Testbetrieb Mehrenergie-Extraktion ¹²C⁶⁺ am HIT Synchrotron (Heidelberg)





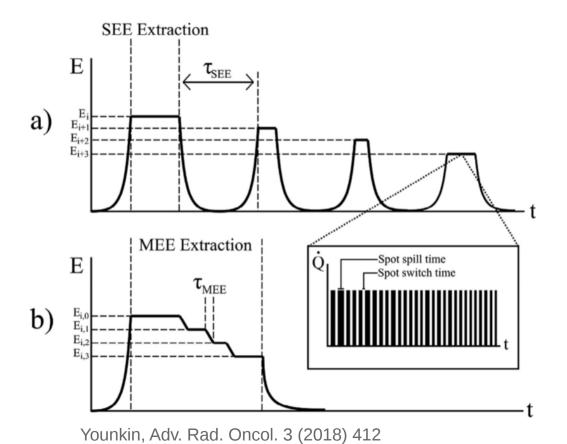




Ausblick: Multi-Flattop-Extraktion

Hitachi ProBeat V System

Kompaktes Protonen (250 MeV) Synchrotron mit RF-KO Extraktion und Mehrenergiebetrieb



Irradiation field shaping mechanism Treatment room Irradiation Injector linear accelerator Rotating gantry Synchrotron High-energy beam transport line

Umezava et al., Hitachi Rev. 64 (2015) 508



ca. 5 m

Zusammenfassung

Synchrotrons sind derzeit die einzigen Beschleuniger für Protonen <u>und</u> Kohlenstoffionen-Therapie.

Strahlenschutztechnisch einfacher einsetzbar als Zyklotrons da (fast) keine unerwünschten Teilchenverluste auftreten.

Nachteile bezüglich dynamischer Regelbarkeit der Strahlintensität und des geringeren Duty-Faktors werden durch aktuelle Entwicklungen nahezu ausgeglichen.



Danke für Ihre Aufmerksamkeit.

