

Beschleuniger zur Ionenstrahl-Therapie

im Rahmen der Vorlesung
„Höhere Experimentelle Atom- und Plasmaphysik“
der Universität Gießen

Claude Krantz

Marburger Ionenstrahl-Therapiezentrum

11. Juni 2018

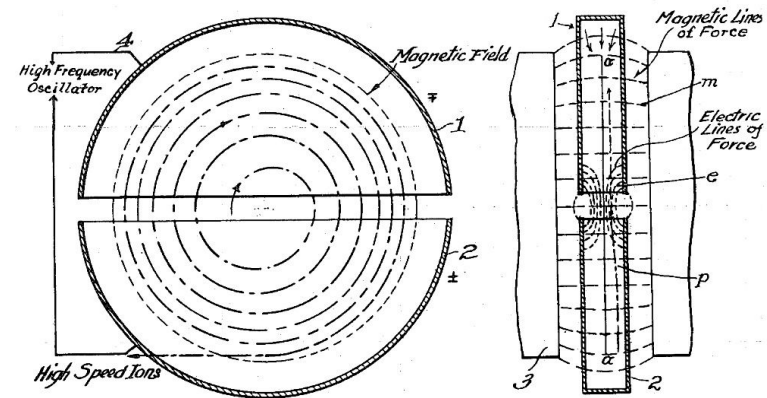
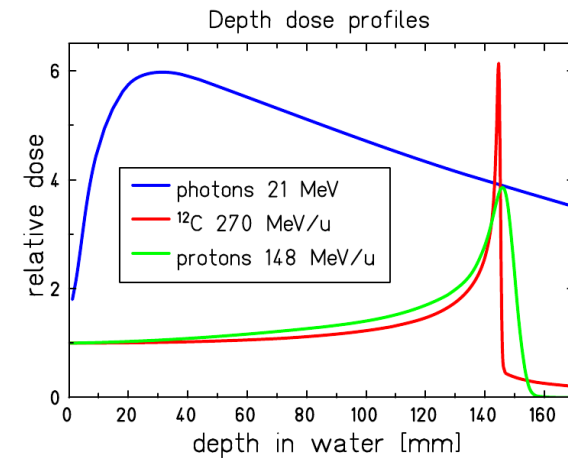
Übersicht

Geschichte der Strahlentherapie

Strahlentherapie mit Ionen

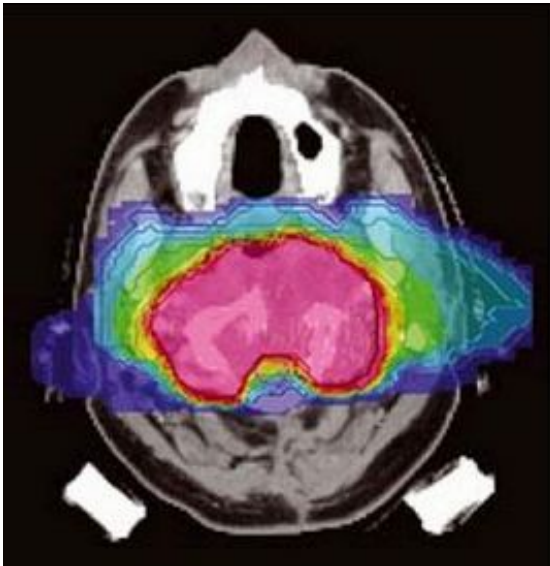
Ionenbeschleuniger

Ionen-Synchrotrons als therapeutische Strahlungsquellen

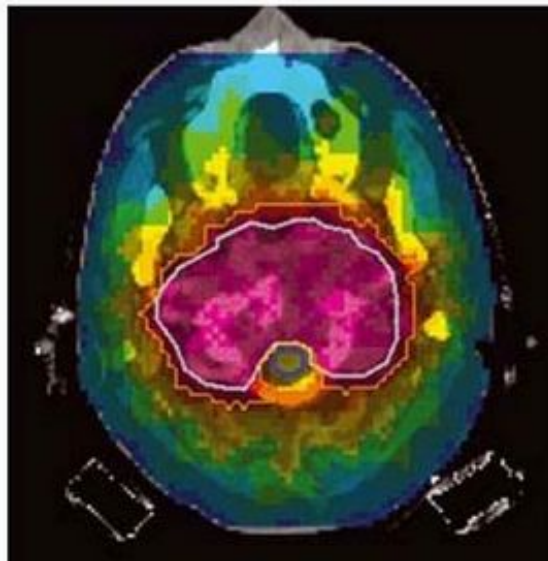


Geschichte der Strahlentherapie

Heavy-ion beam



High-energy X-rays



O. Jäkel, GSI

Grundgedanke

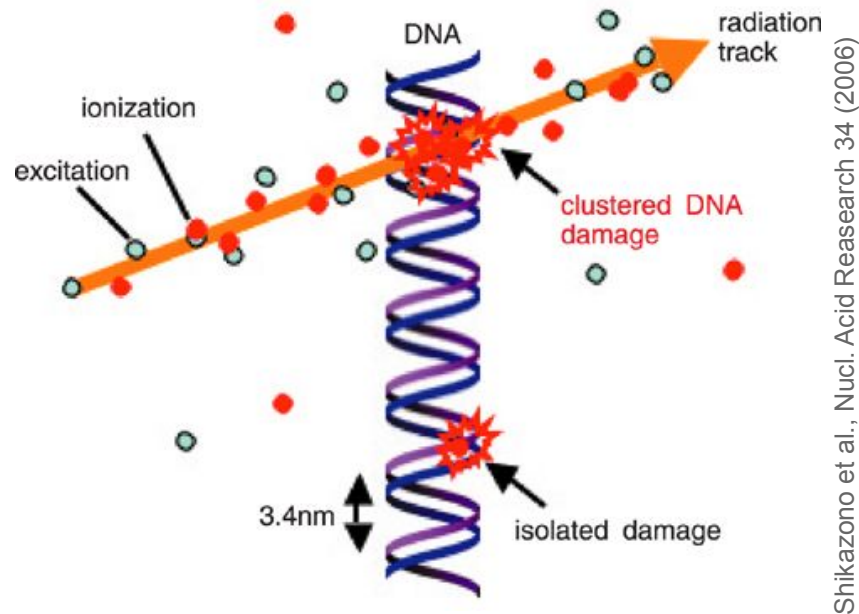
Ionisierende Strahlung hat eine schädigende Wirkung auf lebendes Gewebe.

Diesen Effekt soll genutzt werden um (möglichst gezielt) krankes Gewebe abzutöten.



Geschichte der Strahlentherapie

Ist eine Zelle ionisierender Strahlung ausgesetzt, kann eine Schädigung der Erbinformation durch Bindungsbrüche im DNS-(Makro-)Molekül eintreten.



→ Grundsätzlich 3 mögliche Ausgänge:

- (1) Zellmechanismen stellen das ursprüngliche Molekül wieder her → **Zelle überlebt.**
- (2) DNS wird nicht original getreu wieder hergestellt (kompliziertester Fall) → **Zelle kann überleben, möglicherweise Mutation.**
- (3) DNS-Reparatur kann nicht (rechtzeitig) abgeschlossen werden → **Zelle stirbt. ("Apoptose").**

Geschichte der Strahlentherapie

1895 W. C. Röntgen entdeckt die nach ihm benannte Strahlung (in Würzburg, Nobelpreis 1901).

1896 Demonstration der Verwendung von Röntgenstrahlen zur medizinischen Bildgebung.

Um 1900 Es wird klar, dass die Strahlung z.B. Hautrötung hervorrufen kann.
Viele Anwender ziehen sich bei der Handhabung ihrer Geräte schwere Strahlenschäden zu.

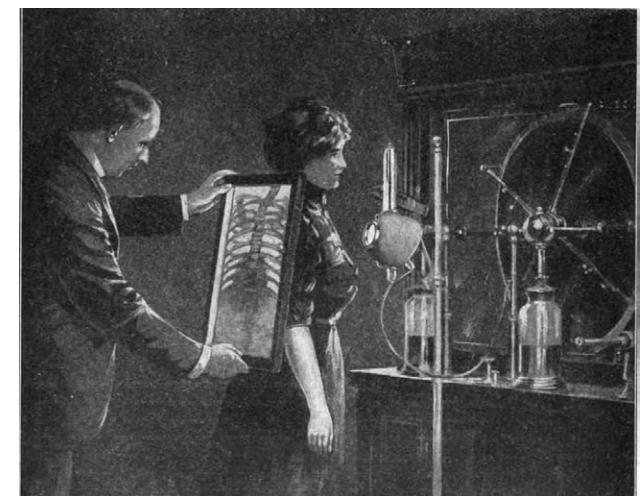
→ ***Erste Versuche, die Effekte therapeutisch zu nutzen***

1897 L. Freud (Wien): Behandlung eines Muttermals mit Röntgenstrahlung

1899 Erste Behandlung eines Karzinoms mit Röntgenstrahlen durch Stenbeck und Sjögren (Stockholm).



wikimedia.org



wikimedia.org

Geschichte der Strahlentherapie

Anfang 20. Jh. Bau von zunehmend hochenergetischen Röntgenröhren speziell zur Strahlentherapie.

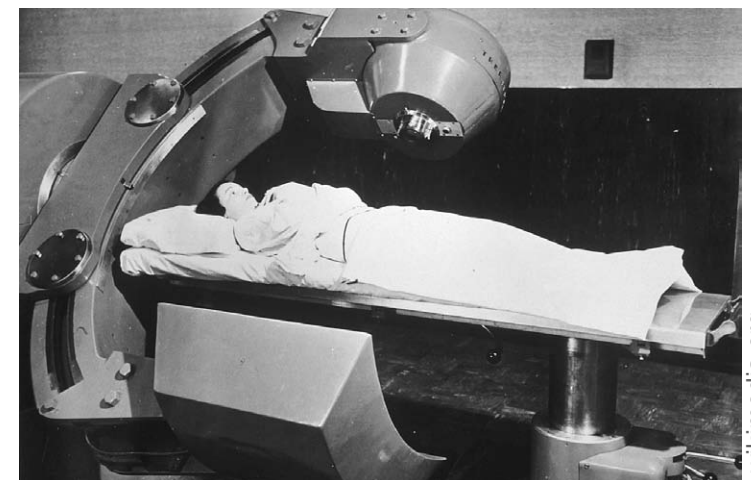
Rechts: Gerät der Reiniger-Gebbert & Schall AG (später: Siemens), Erlangen, 1922) mit 150 kV.

Man versteht, dass die zeitgleich u.A. durch die Curies erforschte **Radioaktivität** ähnliche Strahlung (mit höherer Eindringtiefe) erzeugt, und versucht, auch diese therapeutisch anzuwenden.



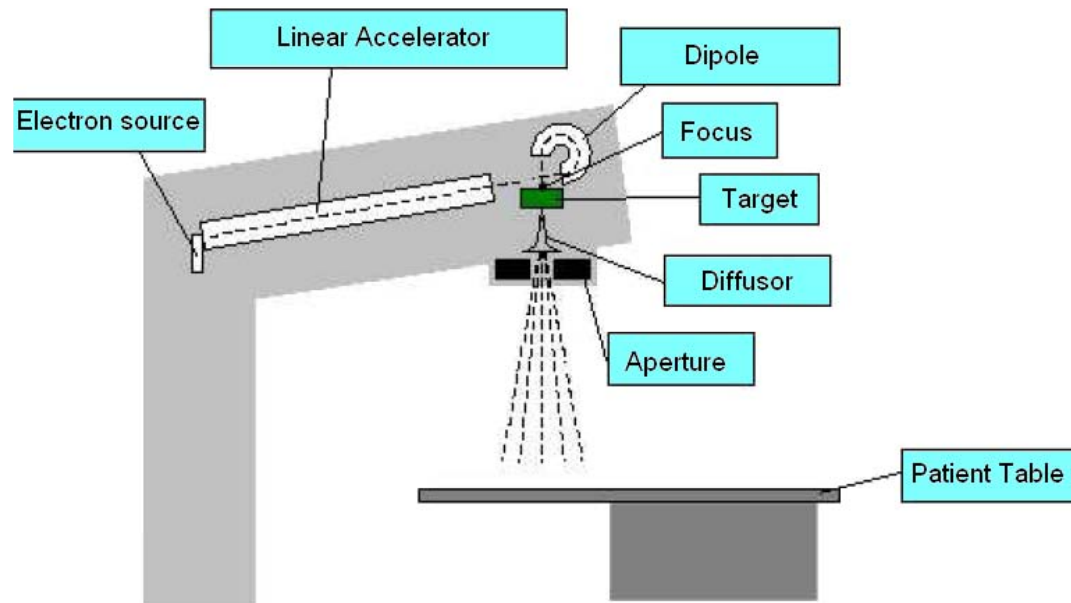
ca. 1945 – 1960 Zunächst werden therapeutische Röntgengeräte durch (höherenergetische) ^{60}Co - und ^{137}Cs -Strahlenquellen verdrängt, die nun in Kernreaktoren gewonnen werden können.

→ **Strahlenschutzproblem:**
Quelle ist nicht abschaltbar!



Geschichte der Strahlentherapie

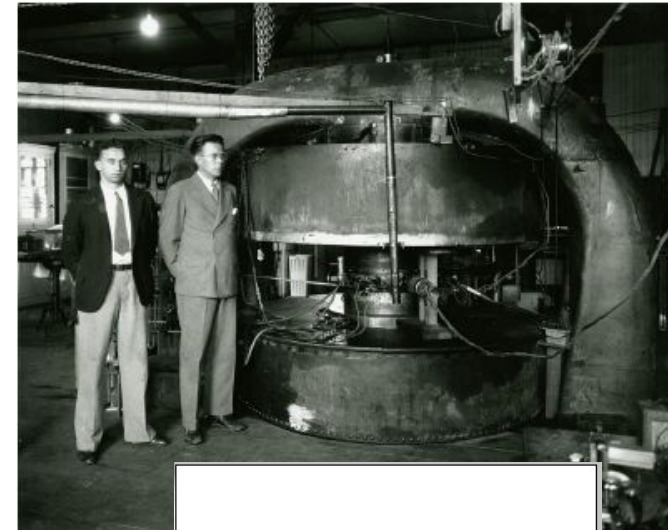
ab 1970er Einsatz von medizinischen Photonenquellen auf Grundlage von kompakten Elektronen-Linearbeschleunigern ("medizinische Linacs") mit Energien bis ca. 25 MeV.



↑ ONCOR System von Siemens

Geschichte der Strahlentherapie

- 1929** Erfindung des Zyklotrons (E. Lawrence).
- 1930er** Verwendung von durch Spallation erzeugten Neutronen zur Therapie.
- 1946** R. Wilson schlägt die direkte Bestrahlung mit hochenergetischen Protonen zur Therapie vor.
- 1950er** Erste Anwendung der Protonentherapie am 184-Zoll-Zyklotron des LBNL in Berkeley.
- 1975** Erste Anwendung von Schwerionen zur Therapie am Bevalac-Synchrotron in Berkeley.
- 1990** Erste dedizierte Klinik zur Protonentherapie in Loma Linda (Kalifornien)

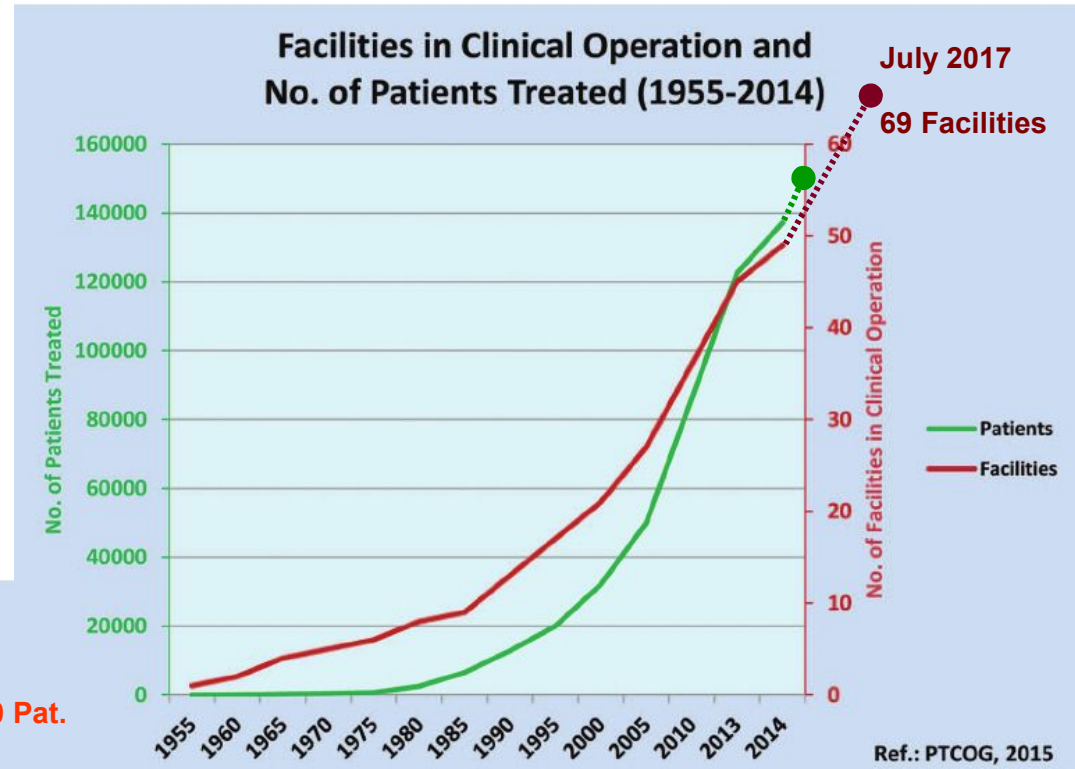
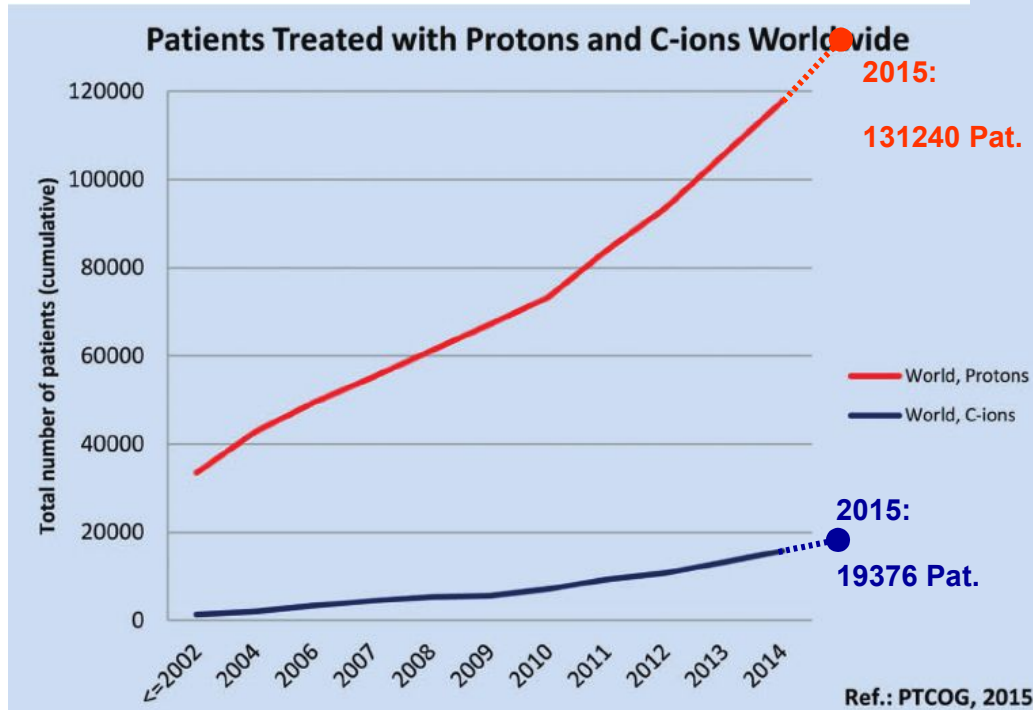


Robert Wilson (Harvard),
*Radiological use of fast
protons*, *Radiology* 47
(1946), 487

Geschichte der Strahlentherapie

letzte
~30 Jahre

Strahlentherapie mit Ionen
weltweit an immer mehr
Standorten verfügbar.

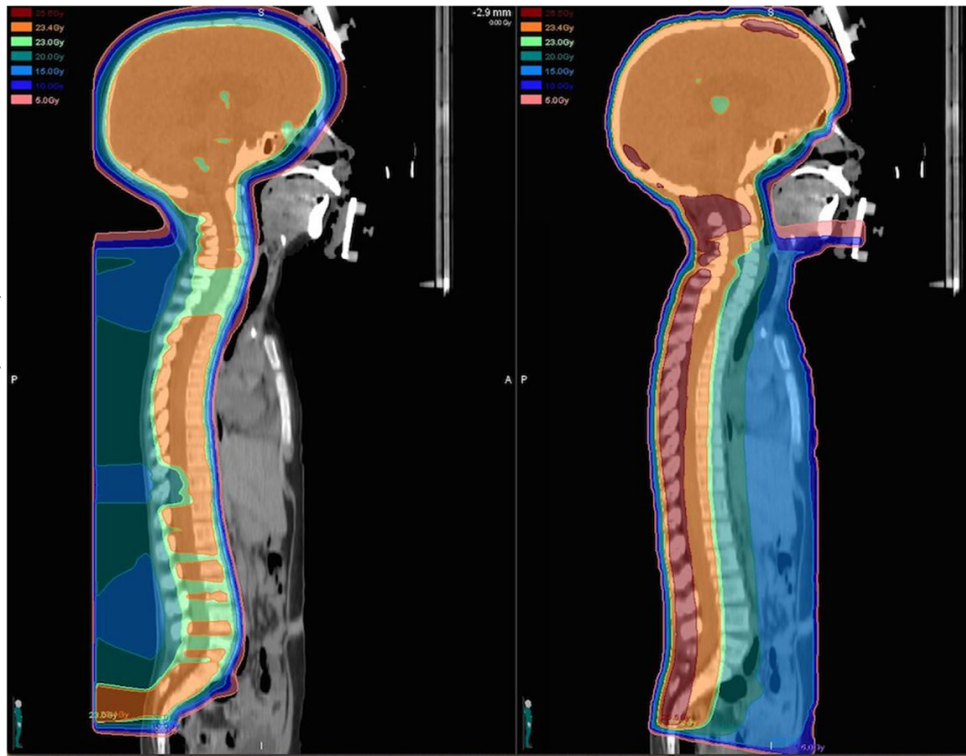


Jermann, Int. J. Particle Ther. 2 (2015) 50–54

Strahlentherapie mit Ionen

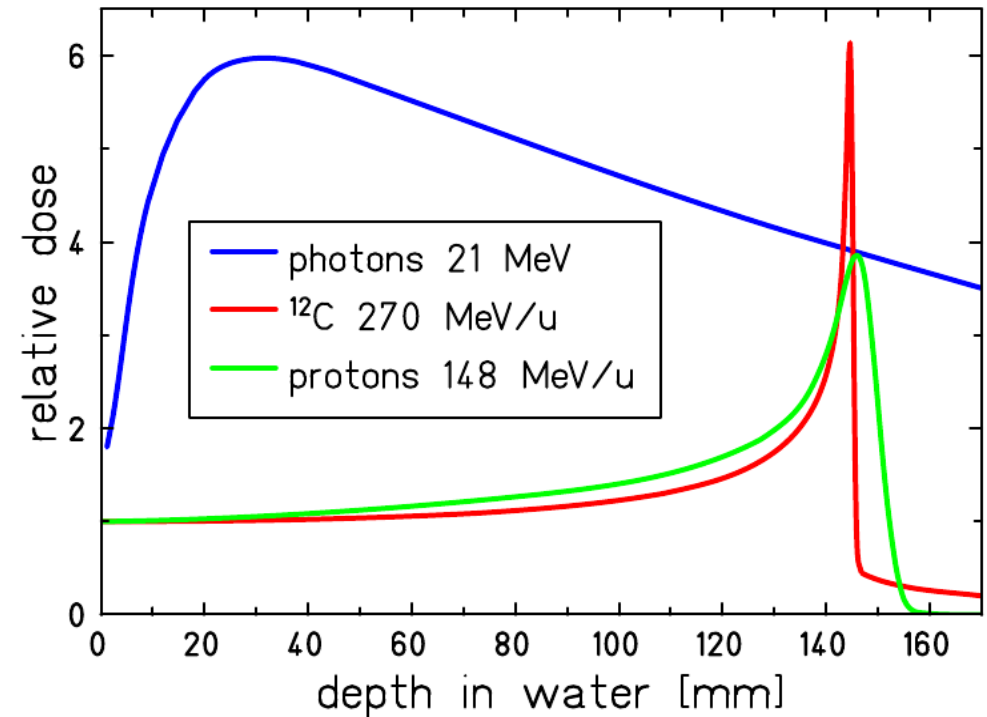
Ionen

Photonen



Eaton et al., Front. Oncol. 5 (2015) 261

Depth dose profiles



Krämer & Durante, Eur. Phys. J. D 60 (2010)

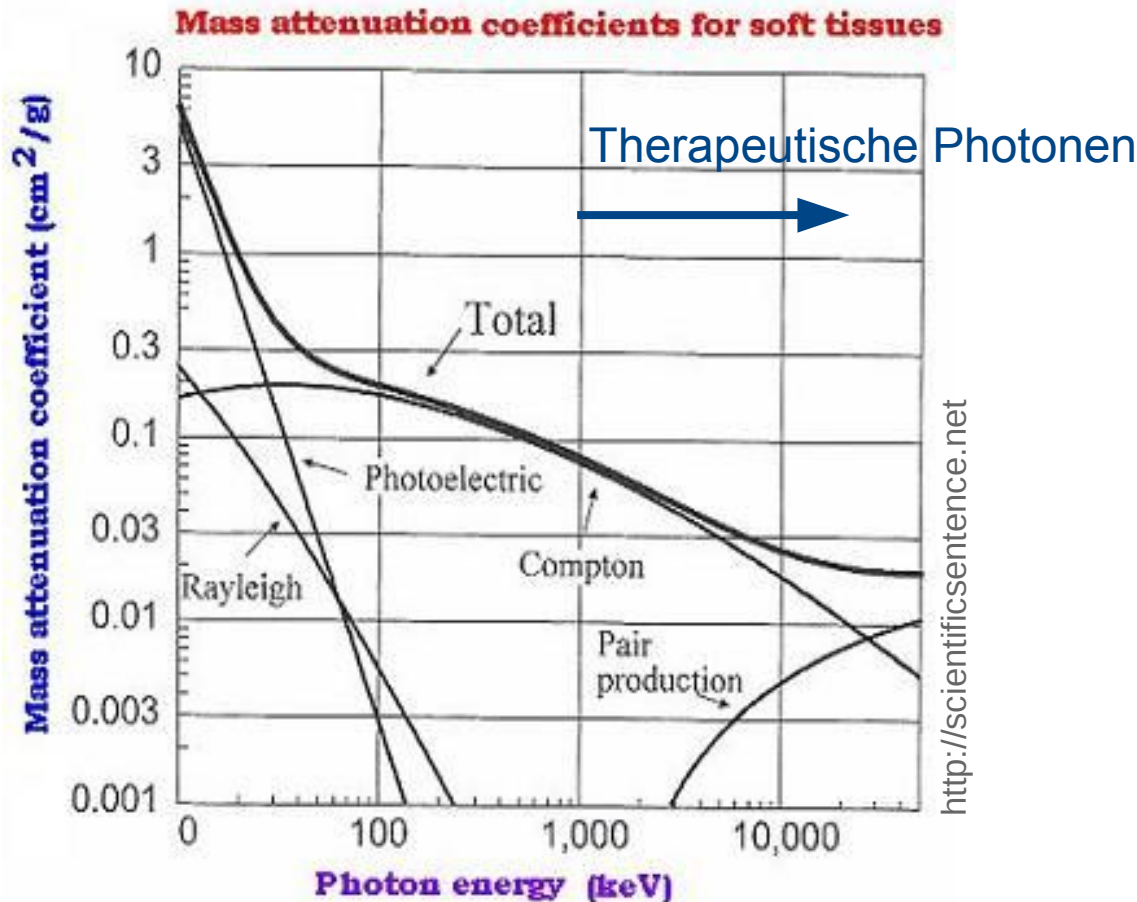
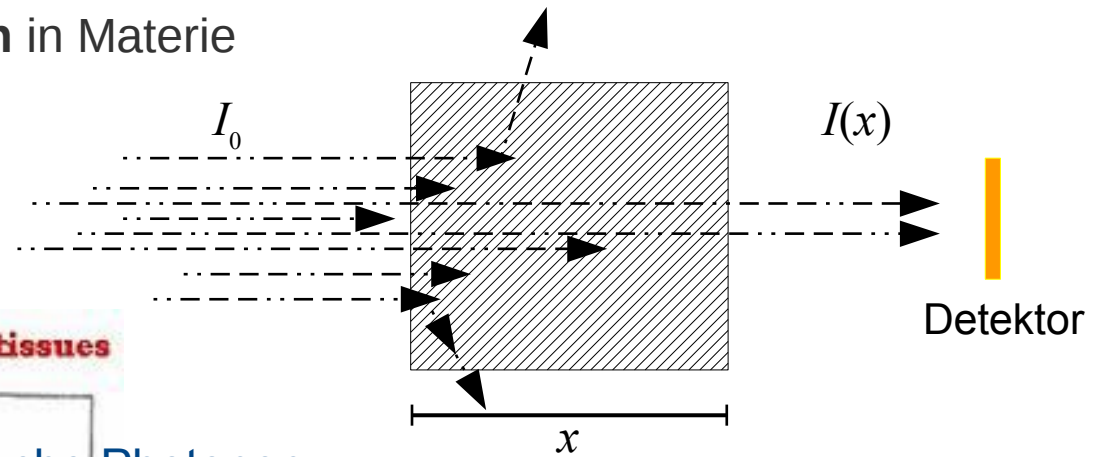
Hochenergetische Photonen: Energiedeposition charakterisiert durch exponentielle Abschwächung des Strahls.

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

Strahlentherapie mit Ionen Photonen

Abschwächungsgesetz für **Photonen** in Materie

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



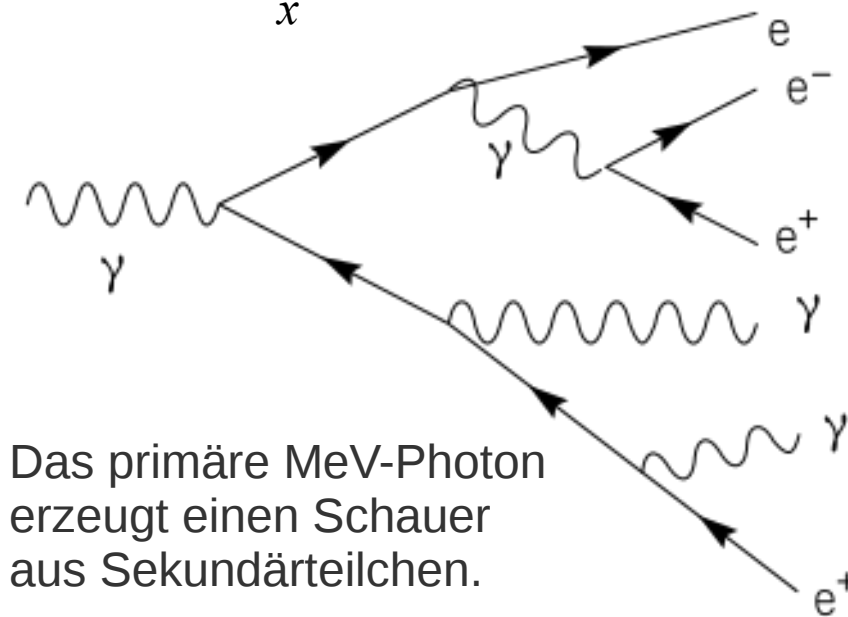
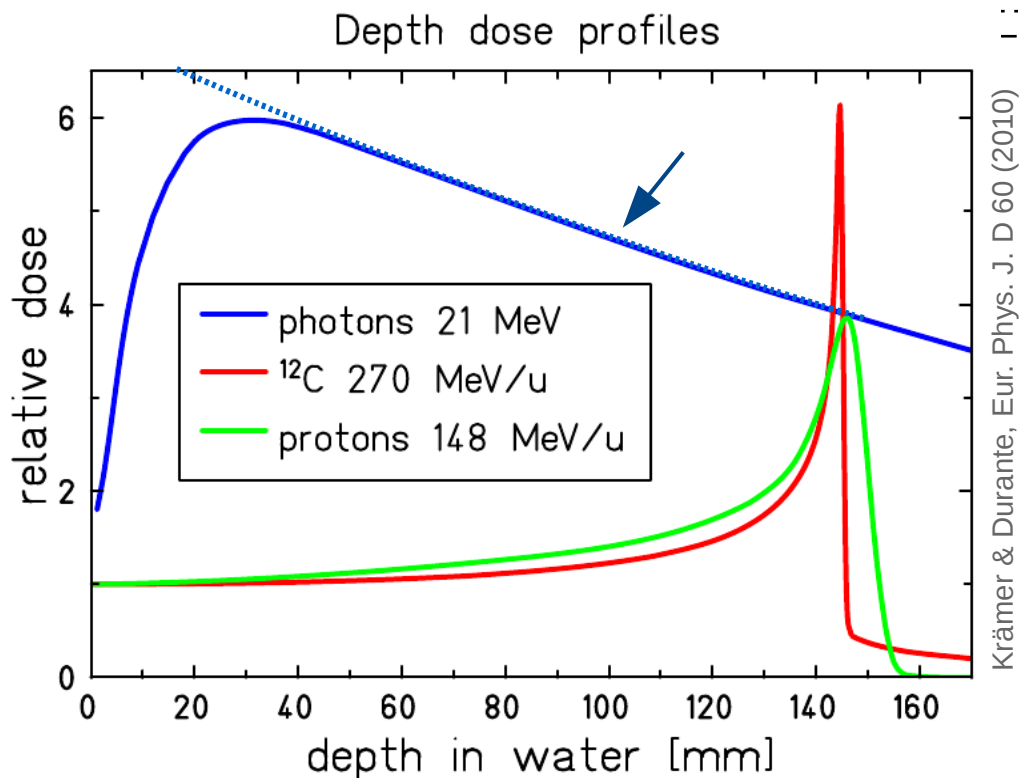
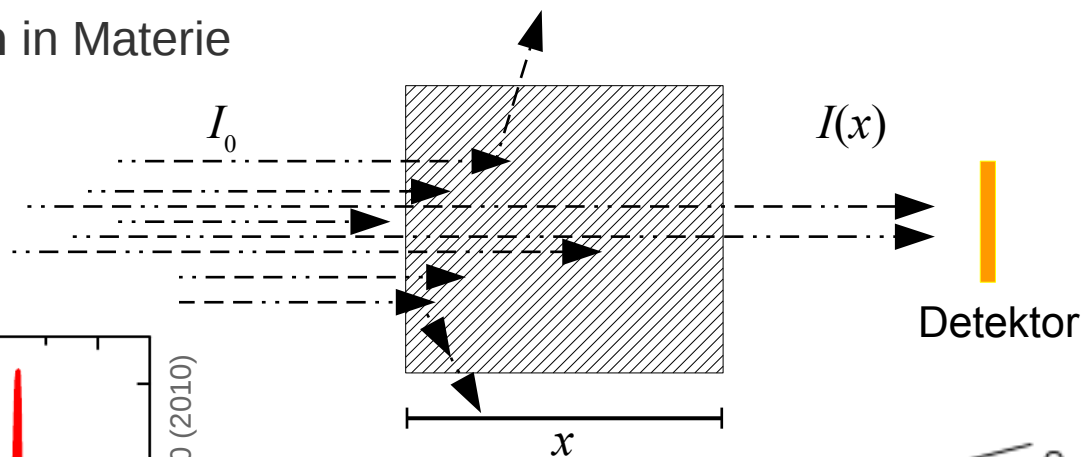
Der **Abschwächungs-Koeffizient μ** ergibt sich aus den (energie- und materialabhängigen) Wirkungsquerschnitten für

- Photoeffekt
- Compton-Streuung
- Paar-Erzeugung

Strahlentherapie mit Ionen Photonen

Abschwächungsgesetz für **Photonen** in Materie

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



Das primäre MeV-Photon erzeugt einen Schauer aus Sekundärteilchen.

Nahe der Körperoberfläche: Höchste Wahrscheinlichkeit, Sekundärteilchen zu verlieren.
 Faltung mit dem e^{-x} -Verlauf der Intensität des Primärstrahls → „Tiefendosis-Profil“

Strahlentherapie mit Ionen: Energiedeposition

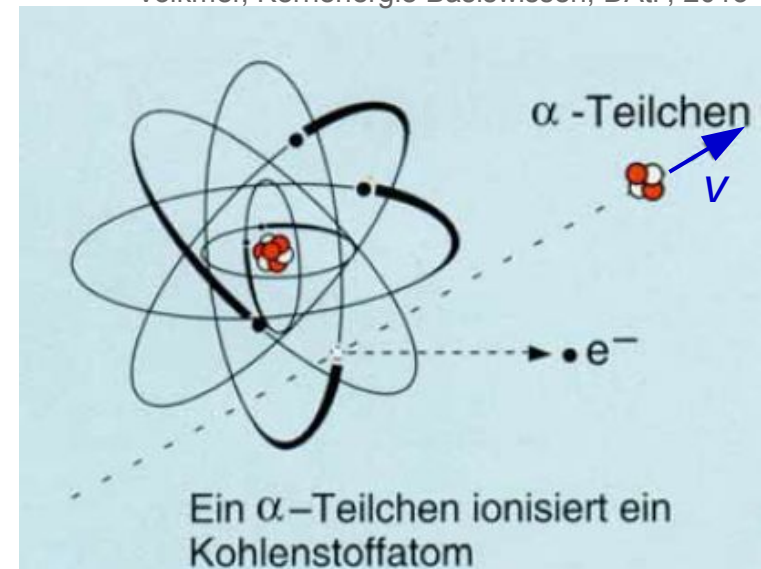
Der Durchgang hochenergetischer **Ionen** durch Materie ist (hauptsächlich) durch Vielfach-Ionisation von Target-Atomen charakterisiert.

Bei jeder elektronischen Wechselwirkung verliert das Ion einen Bruchteil seiner Energie.

Wie groß ist der **Enerieverlust pro Wegstrecke**

dE/dx („Stoppkraft“) ?

Volkmer, Kernenergie Basiswissen, DATF, 2013

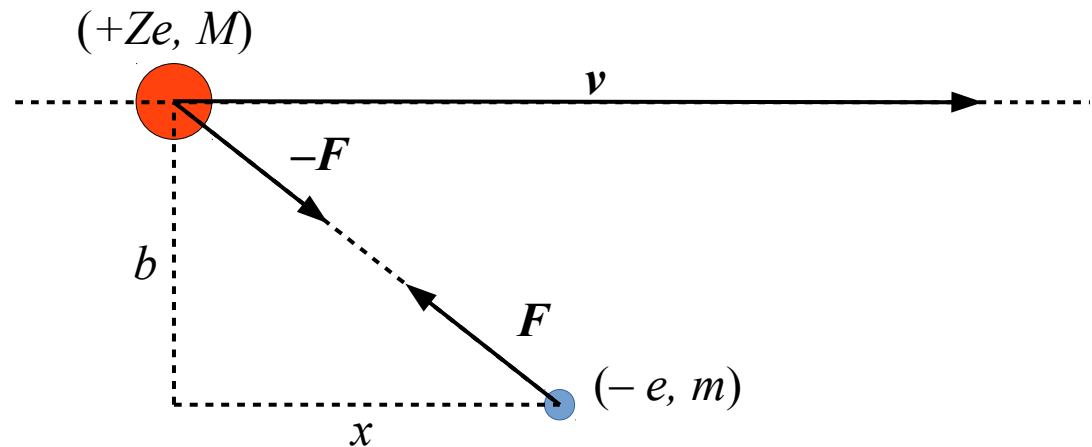


Strahlentherapie mit Ionen: Energiedeposition

Klassische Herleitung (N. Bohr):

Ein Ion fliege mit Geschwindigkeit v im Abstand b an einem ruhenden Elektron vorbei. Der Impulsübertrag ist

$$\Delta \vec{p} = \int_{-\infty}^{+\infty} \vec{F} dt$$



Da $M \gg m$, ändert sich die Flugrichtung des Ions nicht und nur der transversale Teil der elektrischen Kraft

$$F_{\perp} = \frac{Ze^2 b}{4\pi\epsilon_0 (x^2 + b^2)^{3/2}}$$

ist maßgeblich. Damit und mit der Substitution $dt = dx/v$ ist der Impulsübertrag

$$\Delta p = \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{b}{(x^2 + b^2)^{3/2}} \frac{dx}{v} = \frac{1}{2\pi\epsilon_0} \frac{Ze^2}{vb} \quad (1)$$

Der entsprechende Energieübertrag auf das Elektron ist

$$\Delta E_e = \frac{\Delta p^2}{2m} = \frac{Z^2 e^4}{8\pi^2 \epsilon_0^2 v^2 b^2 m} \quad (2)$$

Strahlentherapie mit Ionen: Energiedeposition

Beim Durchgang des Ions durch ein Medium mit Elektronendichte n_e ist die Summe der Energieüberträge (Gl. (3)) an alle Elektronen im infinitesimalen Ring mit Radius b :

$$dE = -\Delta E_e n_e 2\pi b db dx$$

Den Energieverlust pro Wegstrecke findet man durch Integration in der Ebene senkrecht zur Flugstrecke

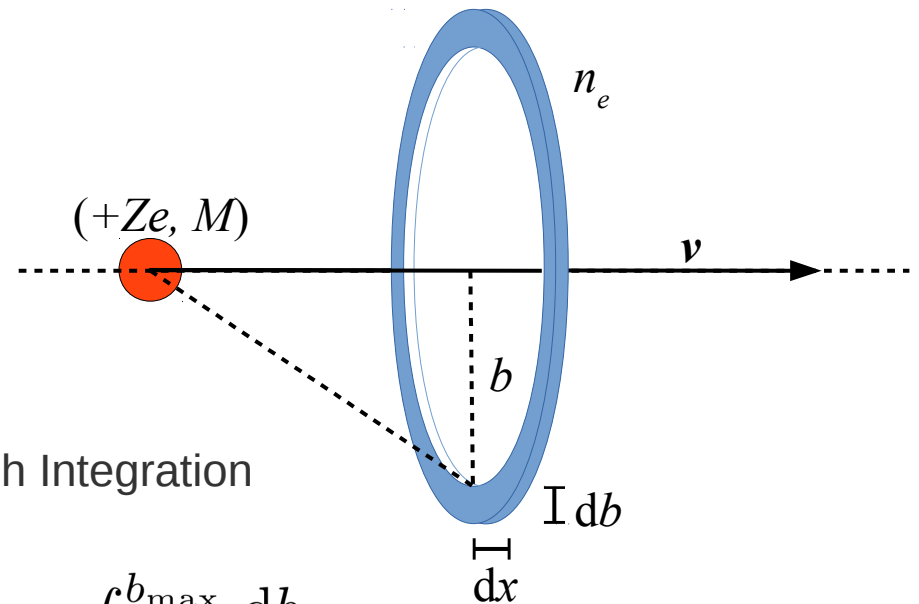
$$\frac{dE}{dx} = - \int \Delta E_e n_e 2\pi b db = - \frac{Z^2 e^4 n_e}{4\pi \epsilon_0^2 m v^2} \int_{b_{\min}}^{b_{\max}} \frac{db}{b}$$

Das Integral divergiert, wenn es über den ganzen Raum geführt wird. Daher ist es wichtig, physikalisch sinnvolle Integrationsgrenzen für den Stoßparameter einzusetzen:

$$\frac{dE}{dx} = - \frac{Z^2 e^4 n_e}{4\pi \epsilon_0^2 m v^2} \ln \left(\frac{b_{\max}}{b_{\min}} \right) \quad (3)$$

Setzt man den maximal möglichen Impulsübertrag $\Delta p_{\max} = m 2v$ in Gl. (1) ein, erhält man

$$b_{\min} = \frac{Ze^2}{4\pi \epsilon_0 m v^2} \quad (4)$$



Strahlentherapie mit Ionen: Energiedeposition

Die obere effektive Grenze des Stoßparameters ergibt sich aus der Forderung, dass der Energieübertrag auf ein Elektron größer sein muss als die minimal mögliche Anregungsenergie I :

$$\Delta E_{e,\min} \geq I$$

Mit Gl. (2) findet man

$$b_{\max} = \frac{Ze^2}{2\pi\epsilon_0 v \sqrt{2mI}} \quad (5)$$

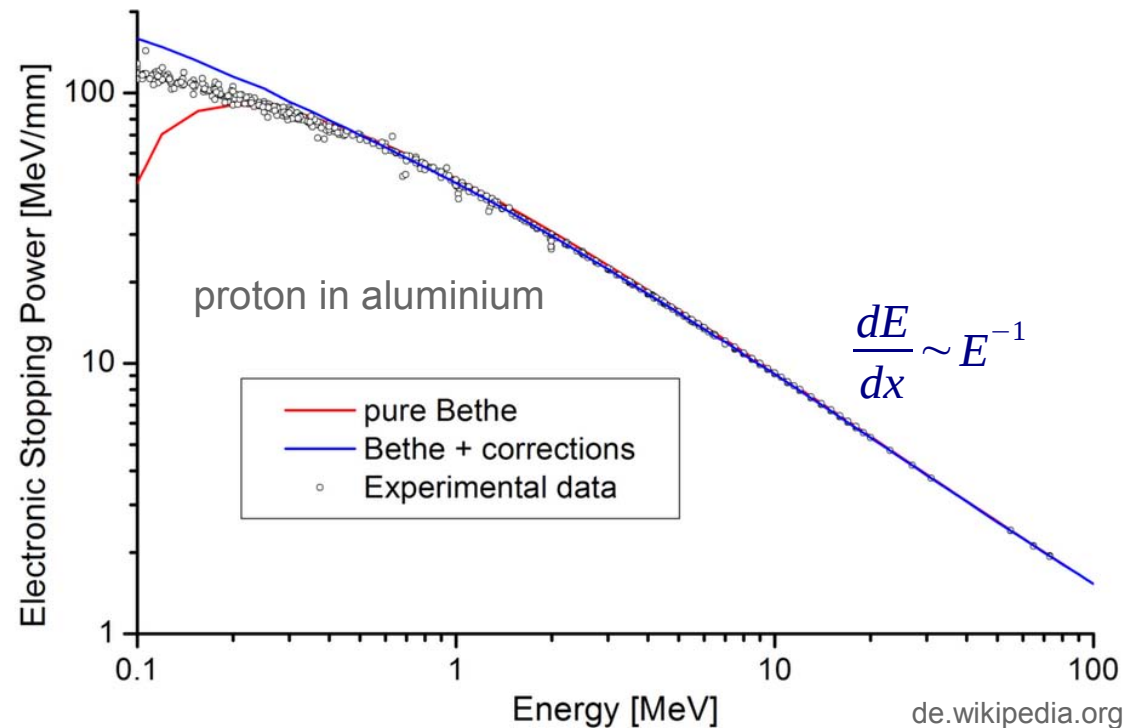
Einsetzen von (4) und (5) in (3) ergibt

$$\frac{dE}{dx} = -\frac{Z^2 e^4 n_e}{4\pi\epsilon_0 m v^2} \cdot \frac{1}{2} \ln \left(\frac{2mv^2}{I} \right) \quad (6)$$

Gl. (6) ist die **klassische Näherung der Bethe-Formel**. Letztere wird quantenmechanisch berechnet und berücksichtigt rel. Korrekturen.

Strahlentherapie mit Ionen: Energiedeposition

Abweichungen treten hauptsächlich in den niederenergetischen und hochrelativistischen Regimen auf. Im mittleren Energiebereich gilt $dE/dx \sim Z^2 n_e / v^2$ wie bereits Gl. (6) zeigt.

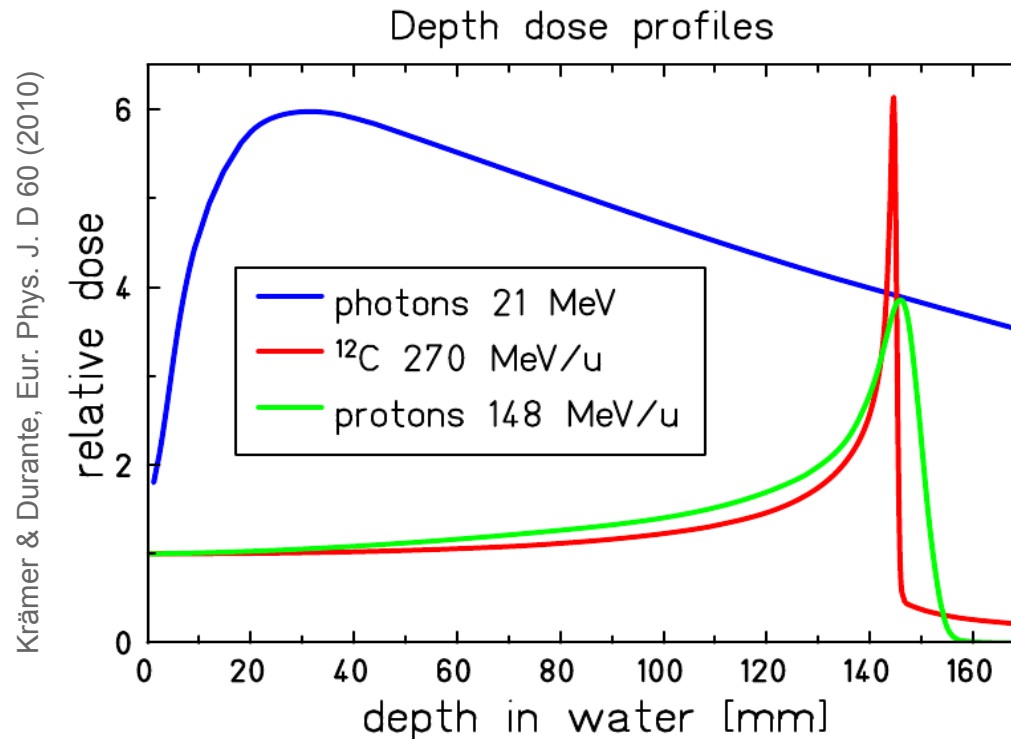


Aufgrund von n_e besteht eine starke Abhängigkeit von der **Dichte der durchstrahlten Materie**.

In Tabellen wird daher oft die **dichtenormierte Stoppkraft $dE/dx \rho^{-1}$** angegeben.

Strahlentherapie mit Ionen

dE/dx wächst mit abnehmender Geschwindigkeit des Teilchens → *Runaway-Effekt!*



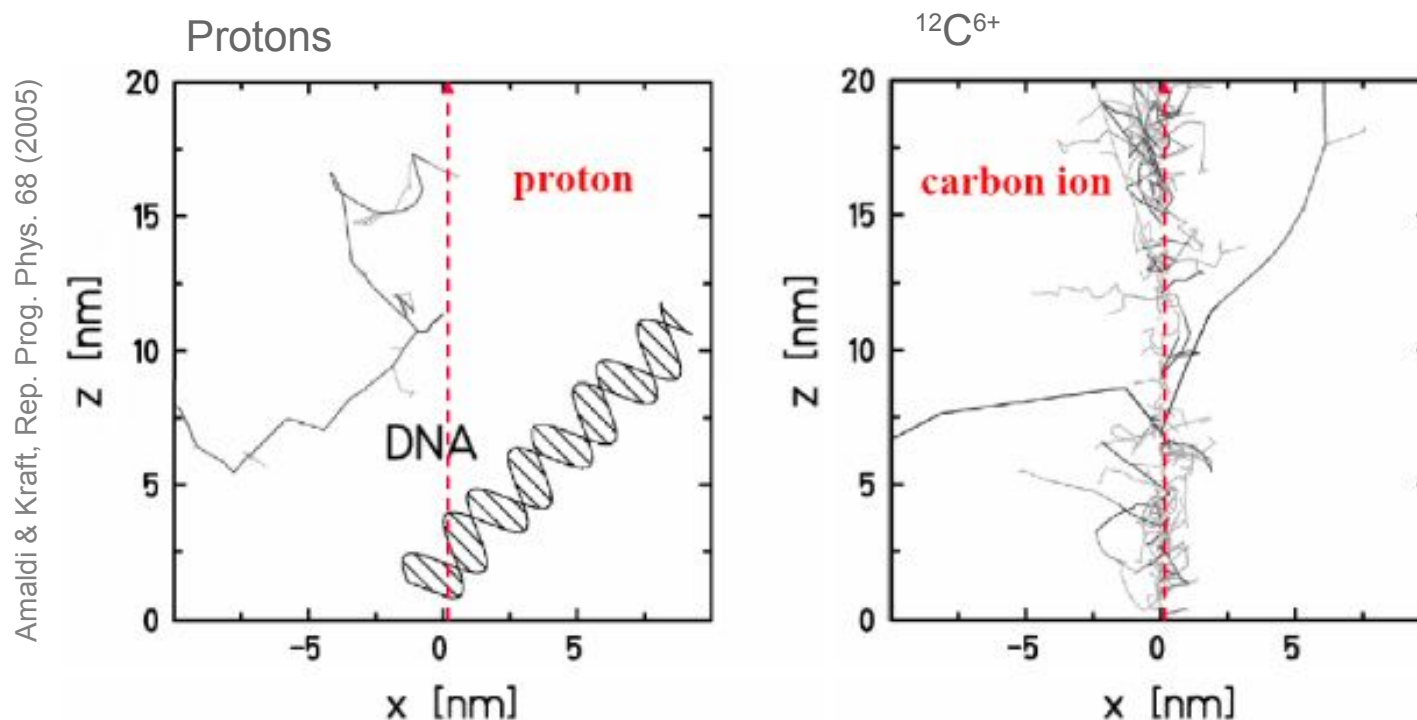
Die Strahlentherapie mit Ionen macht sich diese Eigenschaft zu nutze:

- 1) Reichweite ist durch die Anfangsenergie scharf definiert
→ Keine Dosisapplikation hinter dem Zielvolumen.
- 2) dE/dx ist am Ende der Flugstrecke am höchsten (“*Bragg peak*”).
→ Niedrigere Dosis im (gesunden) Gewebe des Eintrittskanals.

Strahlentherapie mit Ionen

Höheres dE/dx = höherer LET (Linearer Energie-Transfer).

Der LET ist ein Maß für die Dichte der entlang der Teilchenspur erzeugten Ionisationsereignisse.



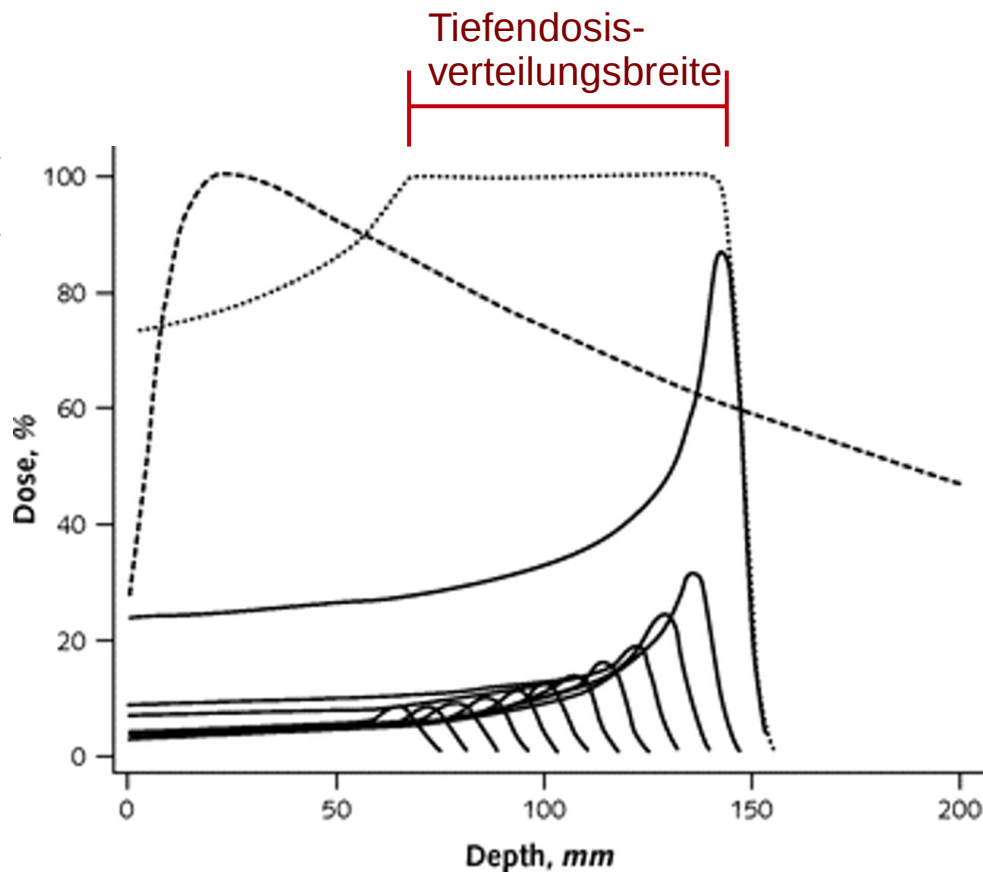
Insbesondere schwere Ionen ($^{12}\text{C}^{6+}$) erzeugen eine derart hohe Ionisationsdichte, dass sie beim Durchgang durch ein DNS-Molekül dieses irreparabel schädigen („Doppelstrangbruch“)

→ Höhere „Biologische Effektivität“ bei gleicher (Gesamt-) Energiedosis.

Strahlentherapie mit Ionen

Erzeugen der gewünschten Dosisverteilung

Terasawa et al., Ann Intern Med. 151 (2009)



Longitudinale Richtung

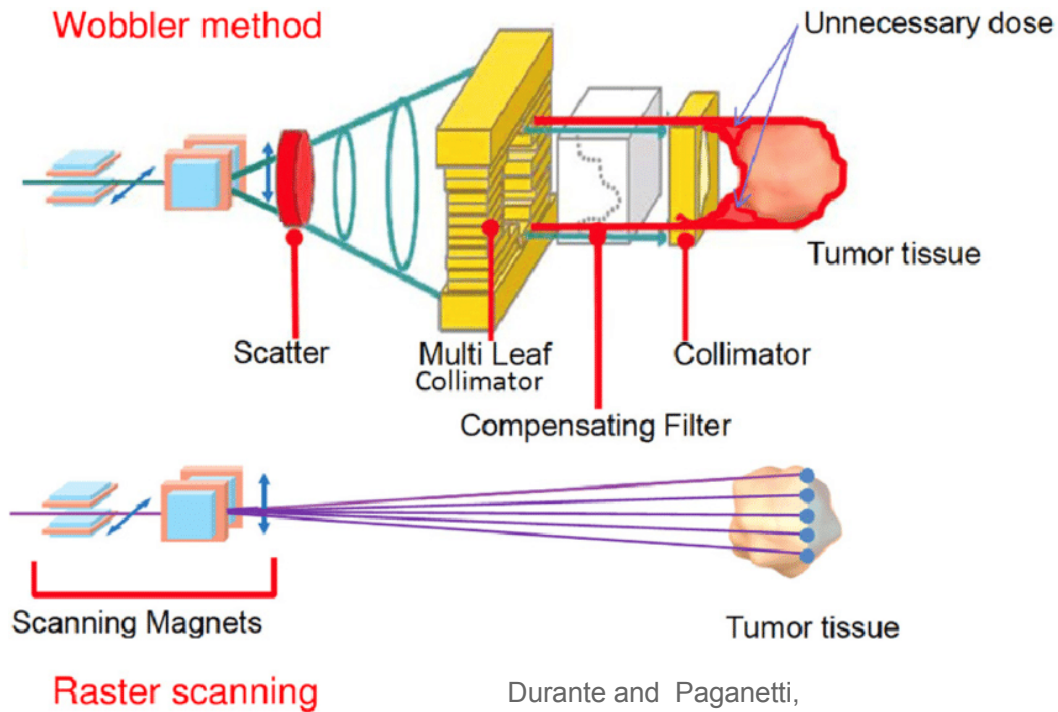
Das Zielvolumen (Tumorgewebe) hat im Allgemeinen eine größere Ausdehnung entlang der Strahlachse als die Breite des Bragg-Peaks (~ mm)

→ Erzeuge einen *“Spread-Out Bragg-Peak”* durch

- 1) **Aufsummieren** der Energiedeposition einer Sequenz von Strahlpulsen verschiedener Energie,
- 2) Passendes **Verbreitern** der Energieverteilung eines einzigen Strahls, oder
- 3) einer Kombination von 1 und 2.

Strahlentherapie mit Ionen

Erzeugen der gewünschten Dosisverteilung



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

Transversale Richtung

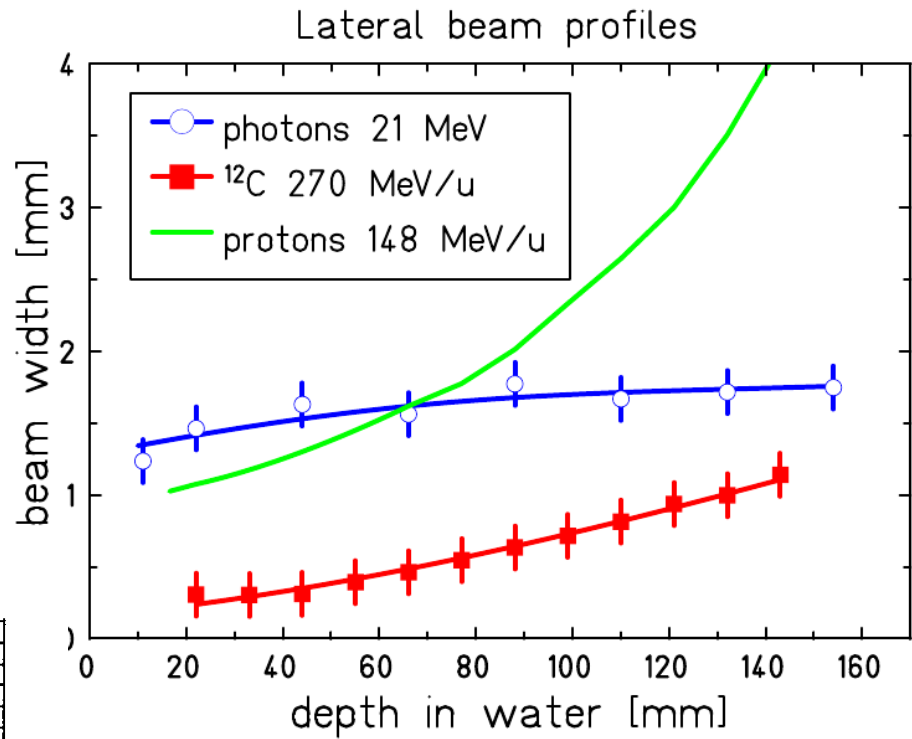
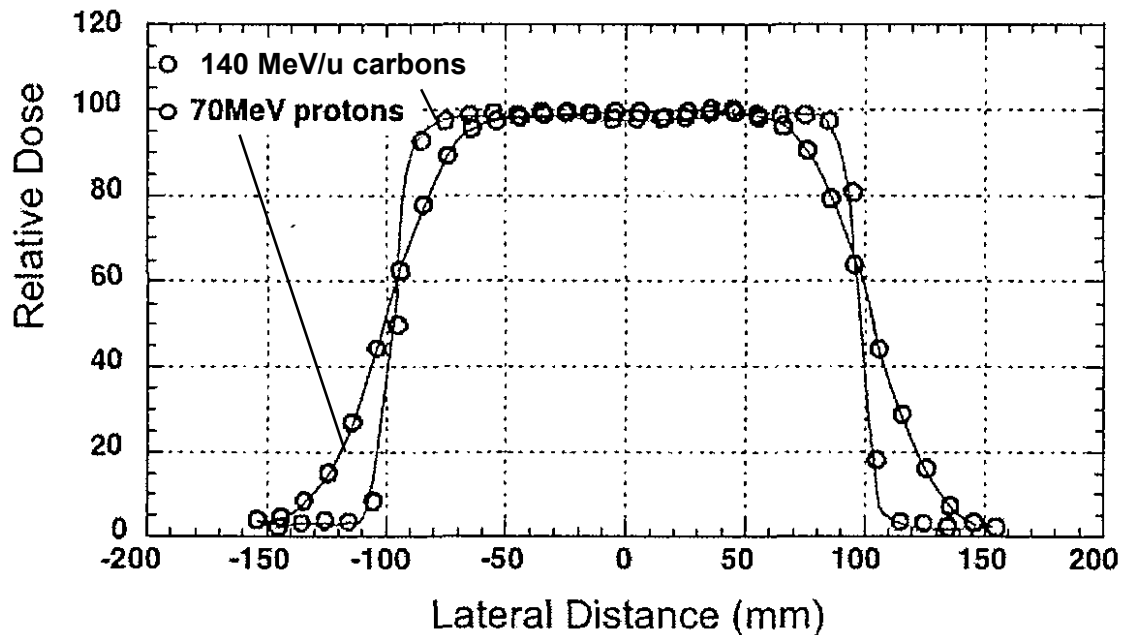
Erzeuge eine **lateral tumorkonforme** Form der Dosisverteilung durch

- 1) Aufstreuen des Ionenstrahls zu einem homogenen Strahlungsfeld, mit anschließender **Kollimation**.
(Älteres Verfahren, analog Photonen-Bestrahlung).
- 2) Aktives Abrastern der gewünschten Fläche mit einem dünnen Teilchenstrahl.
(Neuere Methode, „pencil-beam scanning“)

Strahlentherapie mit Ionen

Die Strahlaufweitung (Streuung) im Material verschmiert den Rand der idealen transversalen Dosisverteilung (*“Penumbra”*).

- Durchmesser eines Photonenstrahl ist praktisch unabhängig von der Eindringtiefe (Schattenwurf).
- Ionenstrahl **streut lateral auf**.



Effekt ist besonders stark für Protonen (am häufigsten eingesetztes Ion in der Strahlentherapie).

Krämer & Durante, Eur. Phys. J. D 60 (2010)

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie

Welche Kenndaten benötigt eine Beschleuniger-Anlage für Ionenstrahl-Therapie?

- 1) Ionensorte?
- 2) Teilchenenergie?
- 3) Strahlintensität?
- 4) Zeitstruktur des Strahls?

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie

2) Ionensorte

Protonen:

Relativ leicht zu erzeugen.

Seit > 60 Jahren für Ionenstrahltherapie verwendet
(erstmalig am 184" Zyklotron des LBNL).

Schwere Ionen:

1970er Jahre:

Medizinische Studien mit He, C, Ne, Si, Ar-Kernen.

Ab den 1990ern setzt sich $^{12}\text{C}^{6+}$ als „**Standard**“ durch.

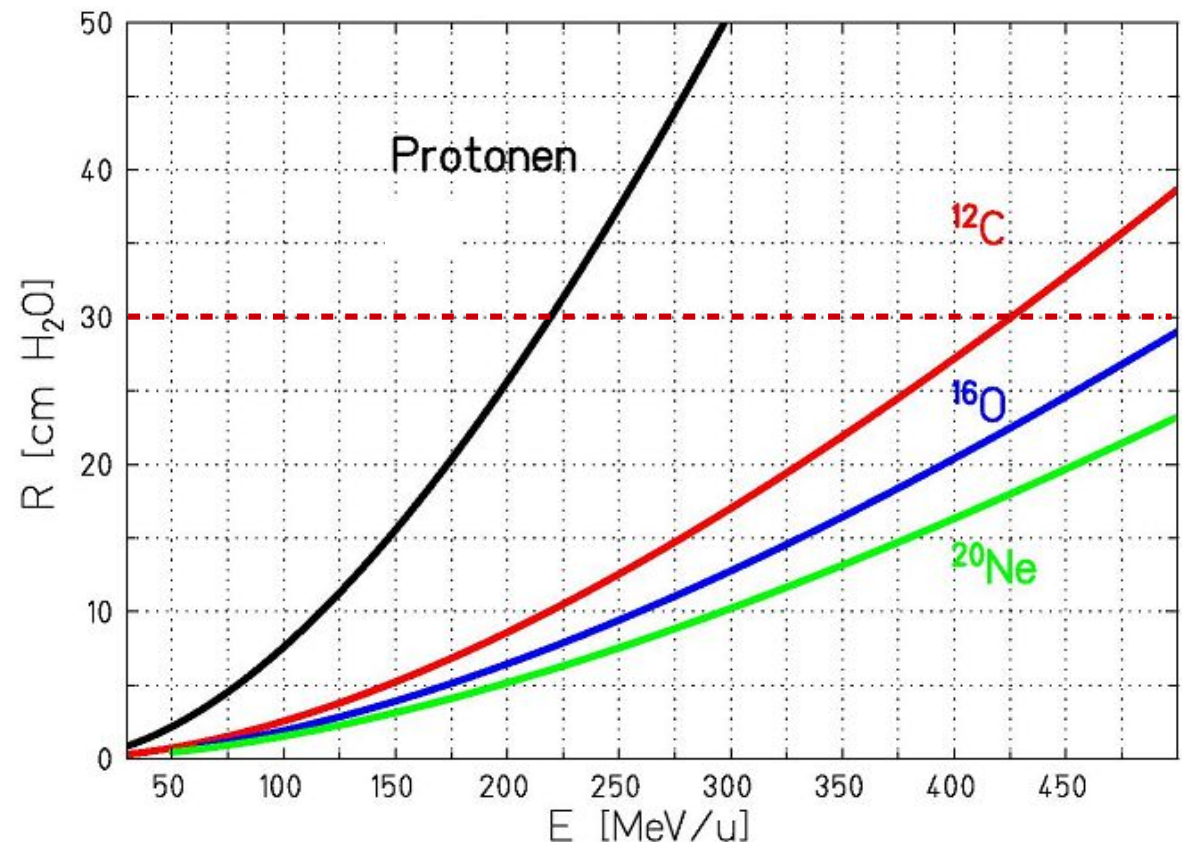
Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie

2) Teilchenenergie

Hängt von der Ionensorte und der gewünschten Reichweite im Gewebe ab.

30 cm haben sich als „Standard“ für die maximale Bestrahlungstiefe etabliert.

220 MeV	für p
430 MeV/u	für $^{12}\text{C}^{6+}$



Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie

3) Strahlintensität

$$D[\text{Gy}] \approx 0.1602 \times \varphi \left[\frac{10^9}{\text{cm}^2} \right] \times \frac{dE}{dx} \rho^{-1} \left[\frac{\text{MeV}}{\text{g/cm}^2} \right]$$

mit

D Strahlendosis in Gy = J/kg

φ Flächenbelegung in 10^9 Teilchen pro cm^2

$dE/dx \rho^{-1}$ Energieverlust im Bragg-Peak normiert auf die Targetdichte

Typische Therapiedosis: **~ 1 Gy pro Fraktion**

Typisches $dE/dx \rho^{-1}$ (für Protonen): **~ 5 MeV cm^2/g**

→ Brauche **~ 10^9 Protonen pro cm^2 Tumour-Querschnitt** (← vereinfachtes 2D-Bild!)

→ Eine (mittlere) Strahlintensität von einigen **10^9 Protonen/s (~ 1 nA)** scheint sinnvoll.

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie

3) Strahlintensität

$$D [Gy] \approx 0.1602 \times \varphi \left[\frac{10^9}{cm^2} \right] \times \frac{dE}{dx} \rho^{-1} \left[\frac{MeV}{g/cm^2} \right]$$

mit

D Strahlendosis in Gy = J/kg

φ Flächenbelegung in 10^9 Teilchen/cm²

$dE/dx \rho^{-1}$ Energieverlust im Bragg-F

Typische Therapiedosis: ~ 1 Gy pro Fraktion

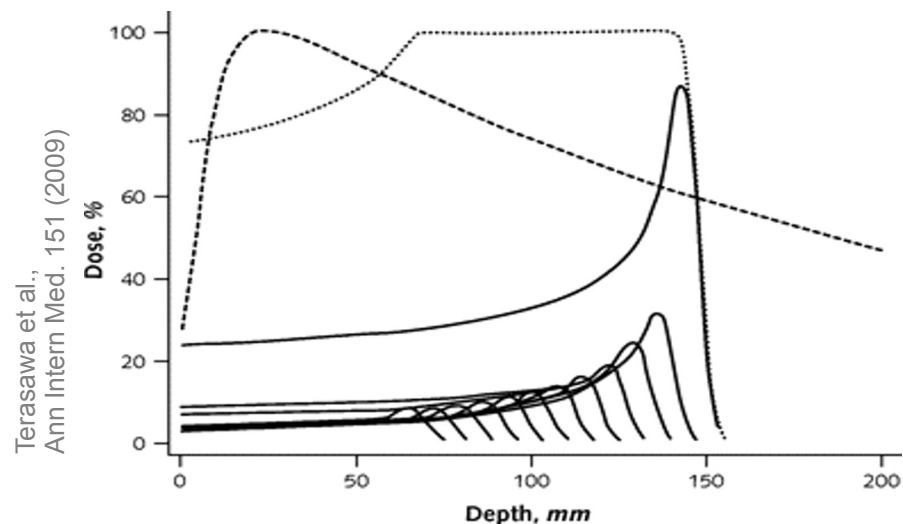
Typisches $dE/dx \rho^{-1}$ (für Protonen): ~ 5 MeV

→ Brauche ~ 10^9 Protonen pro cm² Tumour-

→ Eine (mittlere) Strahlintensität von einigen 10^8 Protonen/s (~ 1 nA) scheint sinnvoll.

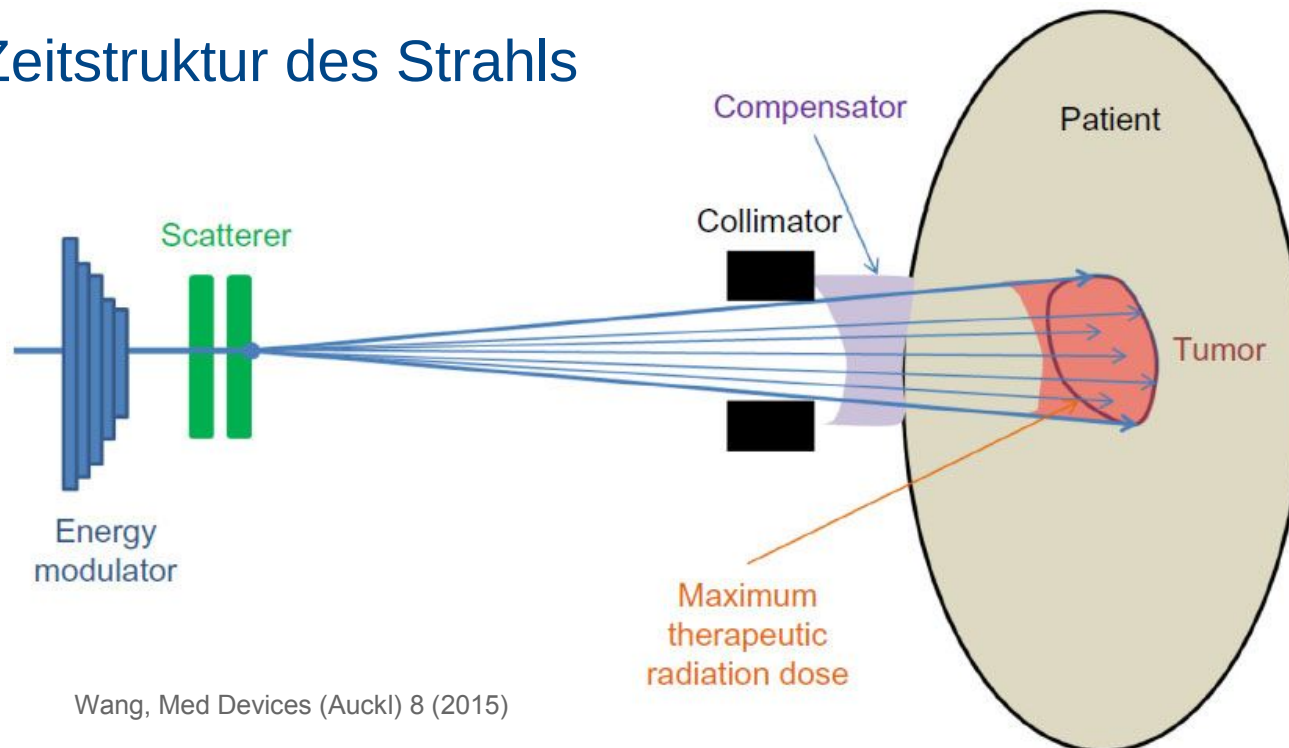
Bemerkungen

- (1) Wenn der Strahltransport zum Ziel verlustbehaftet ist (Degradier, Kollimatoren), muss die Intensität am Beschleuniger höher sein.
- (2) U.U. wird deutlich niedrigere Intensität für die vordersten Bragg-Peaks benötigt.



Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie

4) Ideale Zeitstruktur des Strahls



Die traditionelle “**passive**” Kollimationstechnik benötigt lediglich einen lateral zu einem homogenen Feld aufgeweiteten Strahl.

Tumor-Konformität wird durch durch patienten-spezifische Kollimatoren und Range-Shifter erzielt.

→ Keine prinzipielle Abhängigkeit von einer bestimmten Zeitstruktur.

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie

4) Ideale Zeitstruktur des Strahls

In den 1990ern etabliert sich

„aktives“ Raster-Scanning”

in Kombination mit

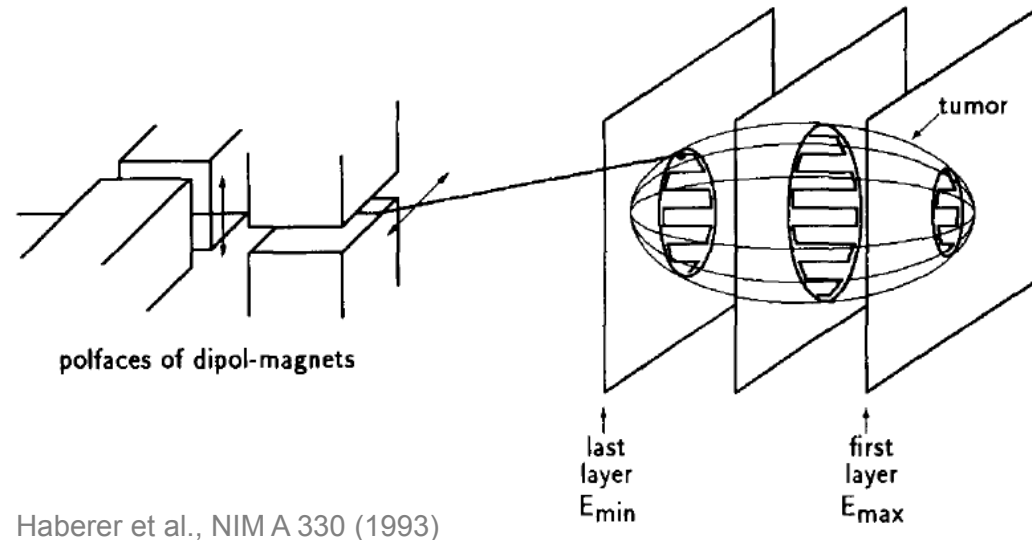
„aktivem“ Überlagern von schmalen Bragg-Peaks verschiedener Energie.

Vorteile:

- (1) Bessere 3-dimensionale Tumor-Konformität.
- (2) Weniger Strahlverlust in Kollimatorblenden und Degradern (→ *Sekundärstrahlung*).

Aber:

Benötigt einen „quasi-DC-Strahl“ um dessen Lage, Breite und Intensität zur Laufzeit steuern und überwachen zu können. (*Typische Pulsdauern: 1...10 s*).



Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie

Welche Kenndaten benötigt eine Beschleuniger-Anlage für Ionenstrahl-Therapie?

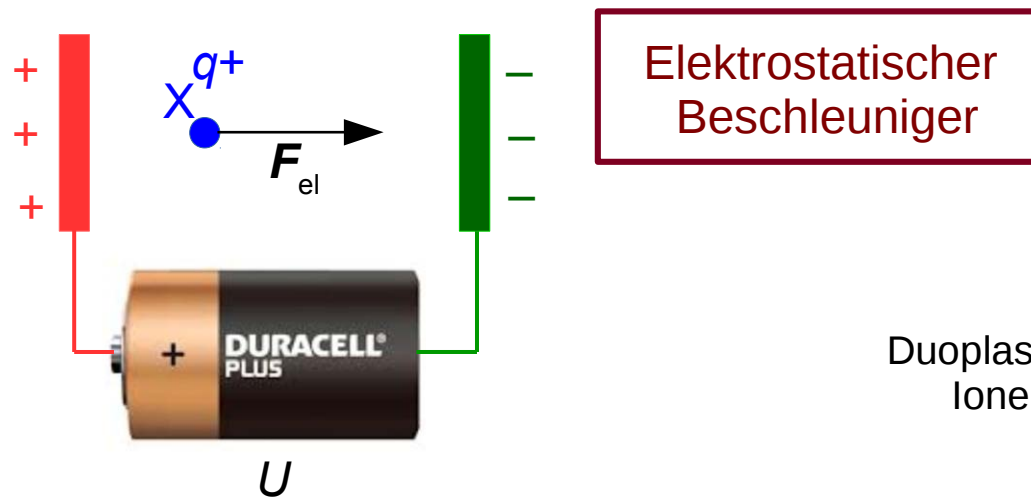
- | | |
|------------------------------|--|
| 1) Ionensorte? | Protonen und/oder $^{12}\text{C}^{6+}$ |
| 2) Teilchenenergie? | 220 MeV für p
430 MeV/u für $^{12}\text{C}^{6+}$ |
| 3) Strahlintensität? | $\sim 10^9$ Protonen / s
$\sim 10^8$ $^{12}\text{C}^{6+}$ / s |
| 4) Zeitstruktur des Strahls? | „Quasi-DC“ Strahl, Pulse von ~ 1 s
(für Raster-Scannen). |

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie

Teilchenbeschleunigung nutzt die elektrische Ladung qe der Ionen

Potentialdifferenz U → Beschleunigung auf kinetische Energie $E = qeU$

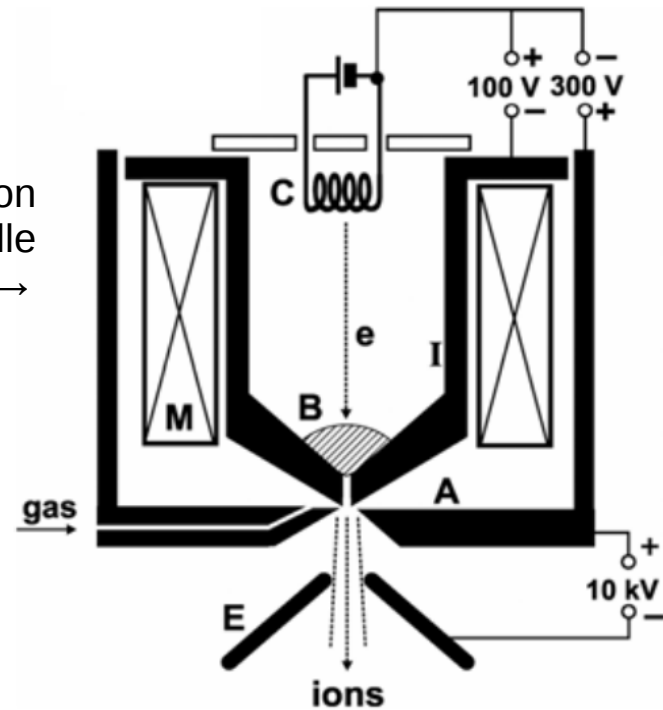
Einfachste Realisierung:



Wird in der *Ionenquelle* als erste Beschleunigungsstufe verwendet

→ *Ergibt die ersten ~ keV an kinetischer Energie.*

Duoplasmatron Ionenquelle →

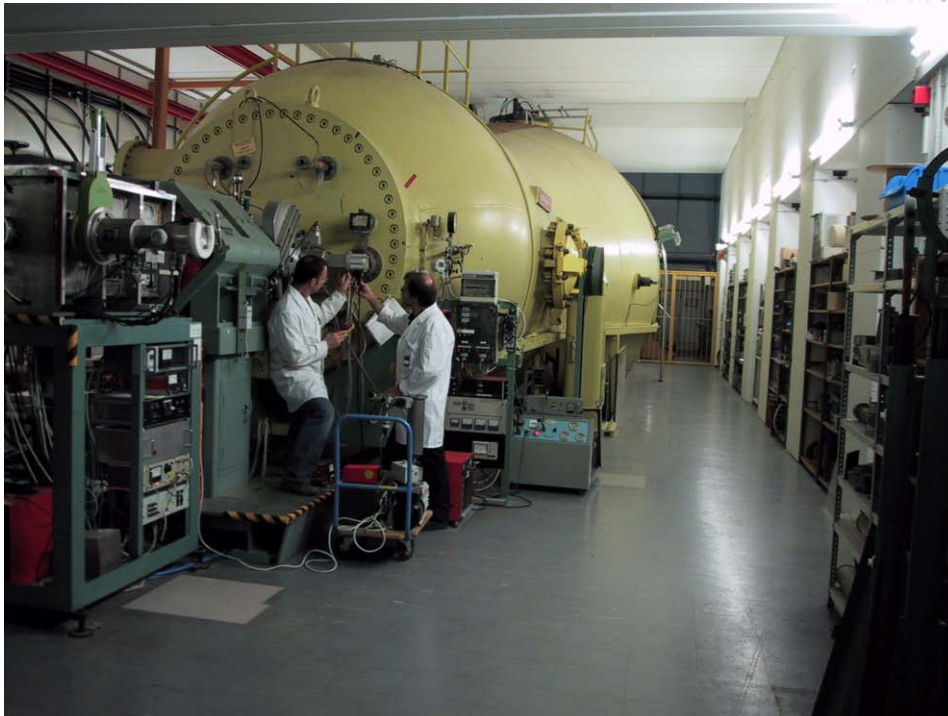


Loeb Plasma Phys. Control. Fusion 47 (2005) B565

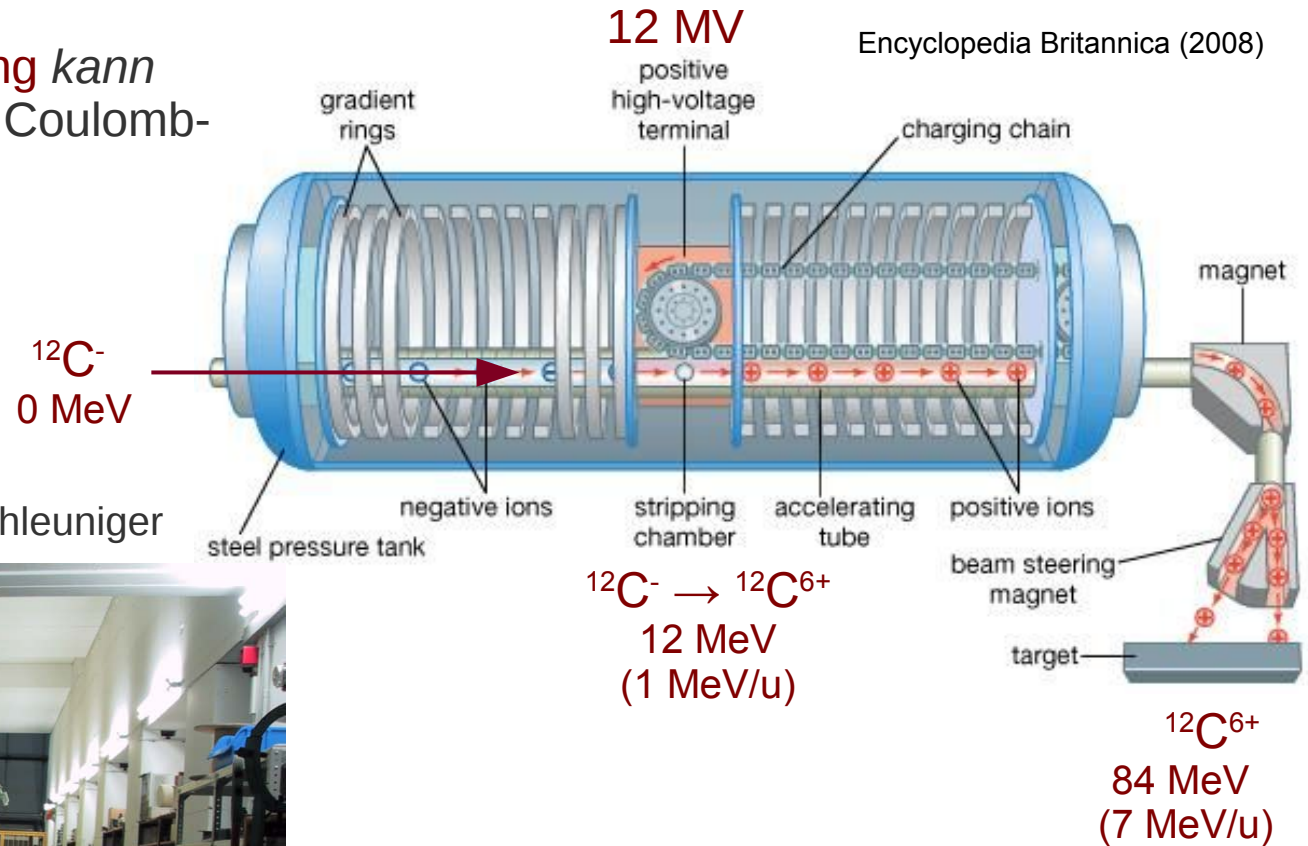
Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie

Elektrostatische Beschleunigung kann Teilchenenergien oberhalb der Coulomb-schwelle erzeugen ...

↓ 12 MV Tandem Van-de-Graaff Beschleuniger



www.mpi-hd.mpg.de



... aber auch die größten Maschinen sind auf ~ 10 MeV/u limitiert.

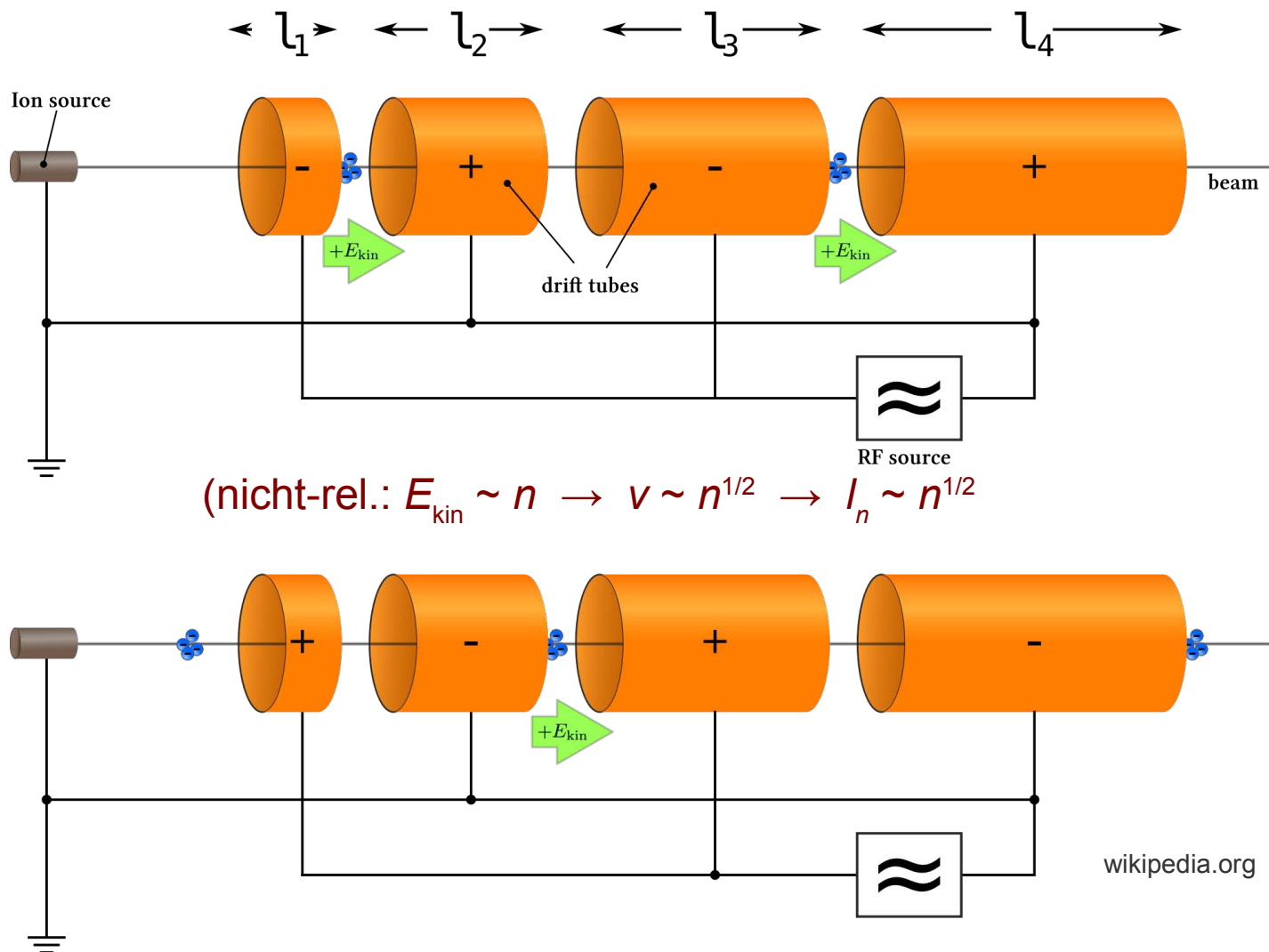
Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie

Radiofrequenz-Linac

Idee: Lasse Teilchen eine (rel. kleine) Potential-Differenz wiederholt durchlaufen.

(1) Erzeuge oszillierenden EM Feld in einer Drift-Röhren-Struktur.

(2) Teilchenbewegung synchron mit beschleunigender Phase der elektrischen Kraft



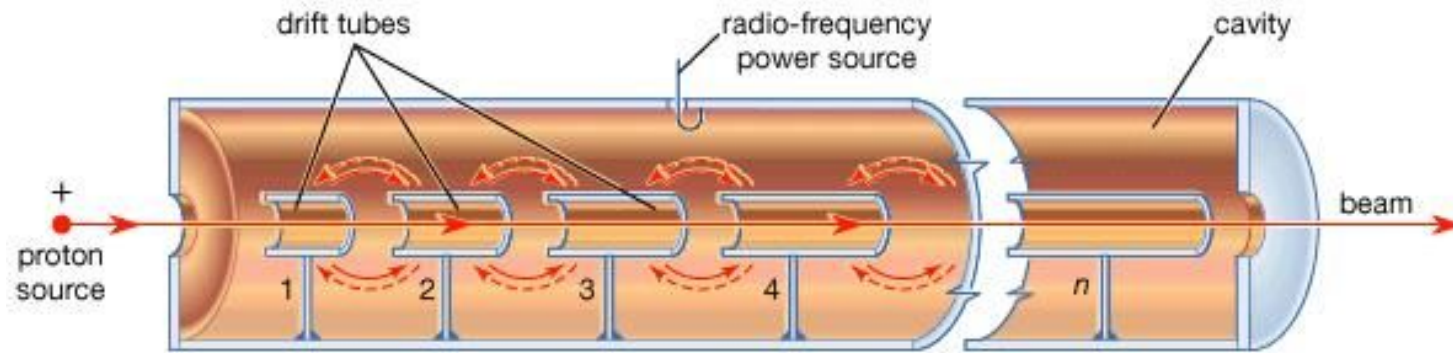
Ursprüngliche Realisierung: *Wideroe* Drift-Röhren-Linac (1928)
 Später wurde das Prinzip durch **resonante** Beschleunigerstrukturen verbessert (*Alvarez-Linac*, *IH-Linac*).

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie

Encyclopedia Britannica (2007)

Radiofrequenz-Linac

Idee: Lasse Teilchen eine (rel. kleine) Potential-Differenz wiederholt durchlaufen.



- (1) Erzeuge oszillieren- des EM Feld in einer Drift-Röhren-Struktur.
- (2) Teilchenbewegung synchron mit beschleunigender Phase der elektrischen Kraft

→ Alvarez-Struktur des UNILAC (GSI)



G. Otto, GSI

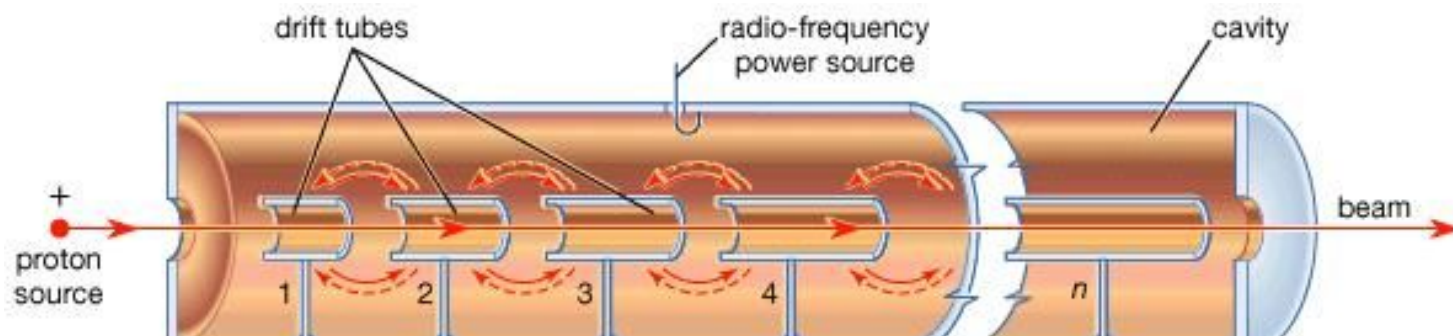
Ursprüngliche Realisierung: *Wideroe* Drift-Röhren-Linac (1928)
Später wurde das Prinzip durch **resonante** Beschleunigerstrukturen verbessert (*Alvarez-Linac*, *IH-Linac*).

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie

Encyclopedia Britannica (2007)

Radiofrequenz-Linac

Idee: Lasse Teilchen eine (rel. kleine) Potential-Differenz wieder



(1) RF-Linacs können im Prinzip die zur Strahlentherapie nötigen Ionenenergien erzeugen ...

p: 220 MeV; $^{12}\text{C}^{6+}$: 430 MeV/u

(2) ... die Beschleuniger sind aber bis dato zu lang um in einem Klinik-Gebäude Platz zu finden.

beschleunigender Phase der elektrischen Kraft

→ Alvarez Struktur des UNILAC (GSI)

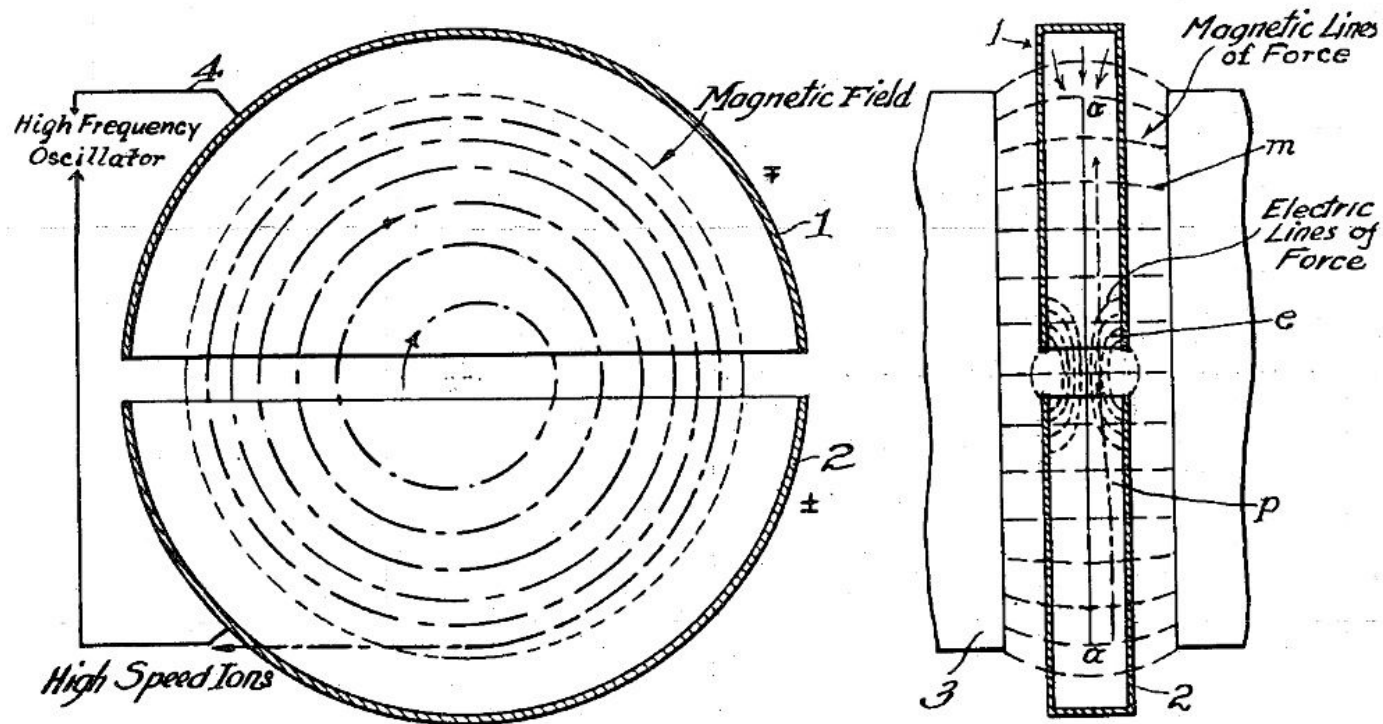


G. Otto, GSI

Ursprüngliche Realisierung: *Wideroe* Drift-Röhren-Linac (1928)
Später wurde das Prinzip durch **resonante** Beschleunigerstrukturen verbessert (*Alvarez-Linac*, *IH-Linac*).

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: Zyklotrons

Idee: Lasse ein Teilchen immer wieder denselben RF-Beschleunigungsspalt durchlaufen.



E. Lawrence's Originalzeichnung des Zyklotronkonzepts (Patent 1934)

D-förmige RF-Elektroden ("Dees") befinden sich in einer flachen Vakuumkammer. Eingebettet in ein (fast) homogenes statisches Magnetfeld.

→ **Energie** der Teilchen und **Radius** der Bahn **vergrößert sich mit jedem Spalt-Durchgang.**

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: Zyklotrons

Das klassische Zyklotron:

Aus der Lorentz-Kraft

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

folgt die Zyklotronfrequenz:

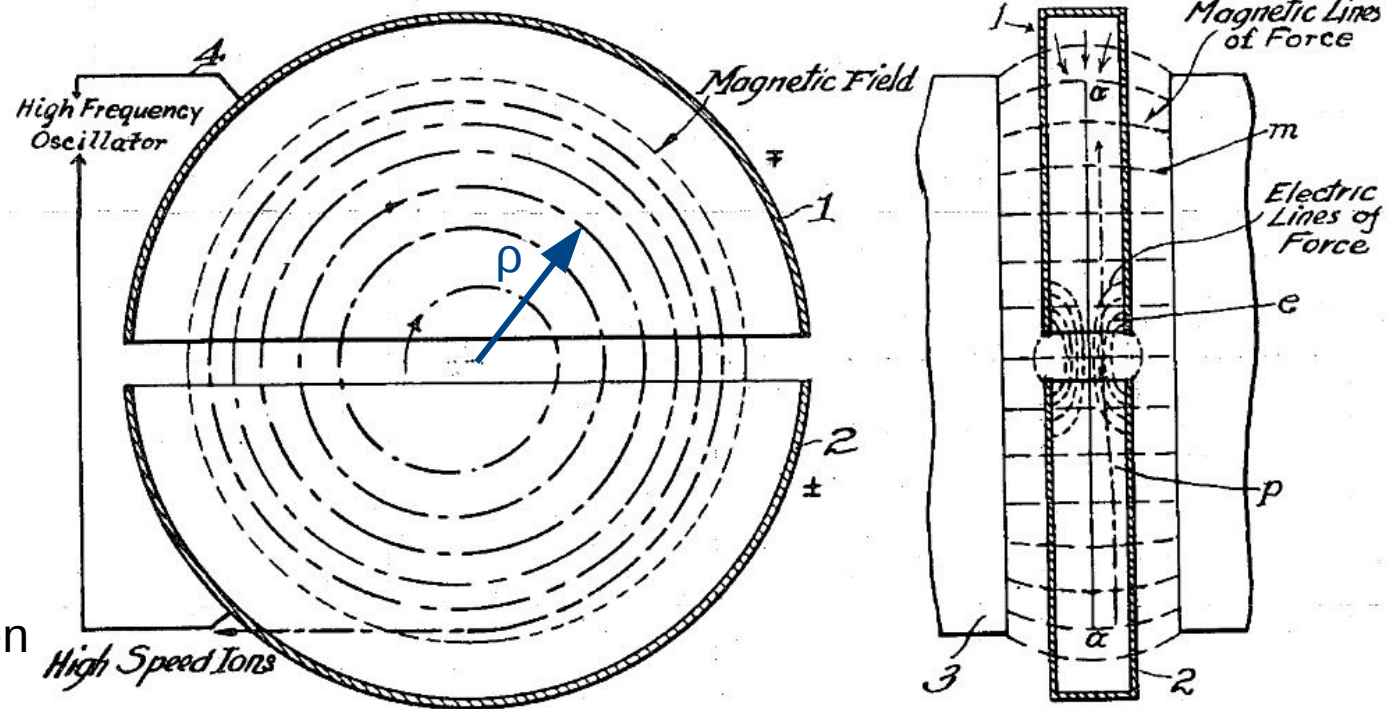
$$\omega_c = \frac{qB}{m}$$

Kin. Energie nach n Umläufen

$$E = 2 n q U_{RF}$$

Aus $E = m \omega_c^2 \rho^2 / 2$ folgt der Zyklotron-Radius nach n Umläufen

$$\rho(n) = \frac{\sqrt{2 E m}}{q B} = \frac{\sqrt{4 n q U_{RF} m}}{q B}$$



Maschinendurchmesser $\sim E^{1/2}$

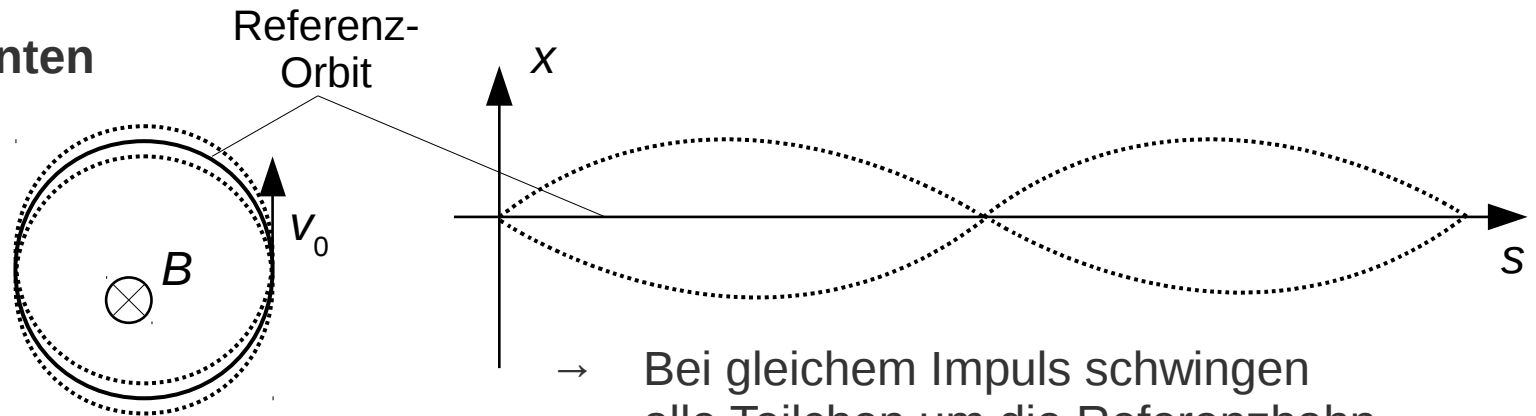
Lawrence's erste Geräte (Berkeley) hatten

- 1932: $\rho = 35 \text{ cm} \rightarrow p (4.8 \text{ MeV})$
- 1937: $\rho = 47 \text{ cm} \rightarrow p (8.0 \text{ MeV})$
- 1939: $\rho = 76 \text{ cm} \rightarrow p (16 \text{ MeV})$

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: Zyklotrons

Transversale Bahnstabilität: Fokussierung

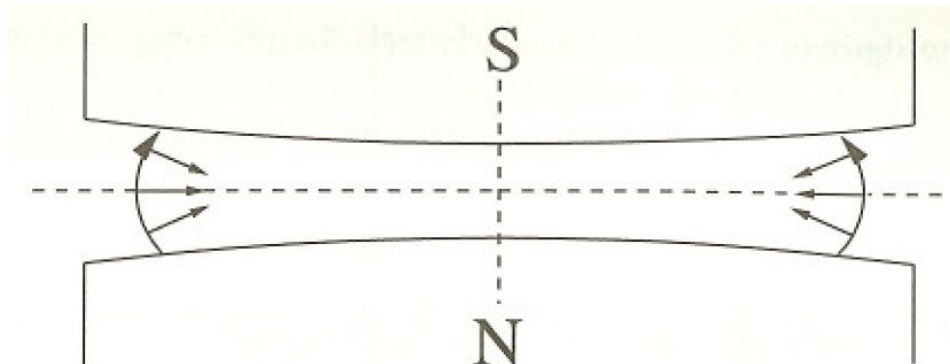
Radiale Komponenten
der Teilchen-
geschwindigkeit:



→ Bei gleichem Impuls schwingen alle Teilchen um die Referenzbahn („**Schwache Fokussierung**“).

Axiale Geschwindigkeitskomponenten

Im klassischen Zyklotron ist das Magnetfeld nicht perfekt homogen.
In der Mittelebene sinkt $|B|$ (langsam) zu größerem ρ :



→ **Lorentzkraft** hat eine Komponente zur Mittelebene hin.

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: Zyklotrons

Zur Strahlentherapie benötigt: 220 MeV p ($\gamma = 1.25$) oder 430 MeV/u $^{12}\text{C}^{6+}$ ($\gamma = 1.46$)

→ Relativistische Korrekturen sind nicht vernachlässigbar!

$$\omega_c = \frac{qB}{m} \rightarrow \omega_{c,rel} = \frac{\omega_c}{\gamma} = \frac{qB}{\gamma m}$$

Zykl.-Frequenz wird Geschwindigkeitsabhängig!

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: Zyklotrons

Zur Strahlentherapie benötigt: 220 MeV p ($\gamma = 1.25$) oder 430 MeV/u $^{12}\text{C}^{6+}$ ($\gamma = 1.46$)

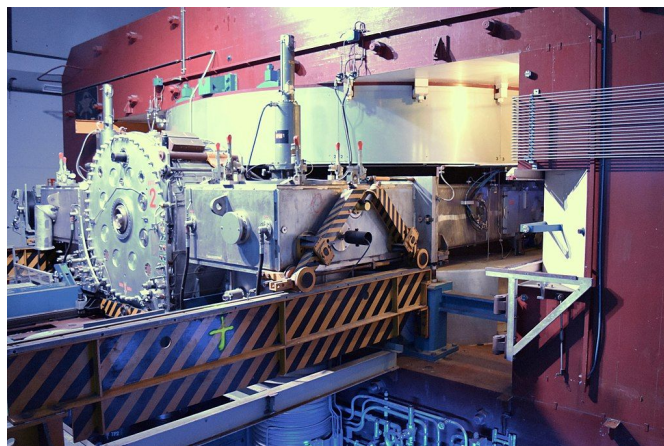
→ Relativistische Korrekturen sind nicht vernachlässigbar!

$$\omega_c = \frac{qB}{m} \rightarrow \omega_{c,rel} = \frac{\omega_c}{\gamma} = \frac{qB}{\gamma m}$$

Zykl.-Frequenz wird Geschwindigkeitsabhängig!

(1) Synchrozyklotron

Halte **|B|** konstant,
stimme RF durch.



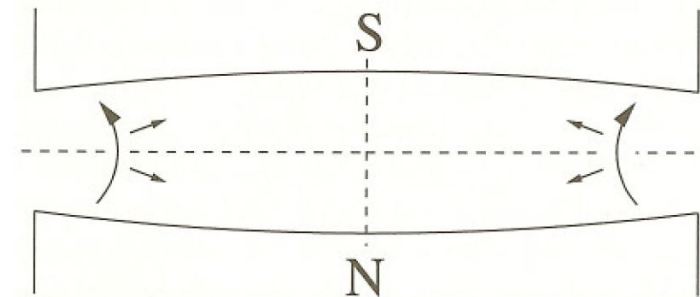
←
Das CERN
Synchro-
zyklotron:
600 MeV p
(1957)

Nachteil: Nur ein kurzer Strahlzug
ist Phasensynchron mit der RF-Rampe.

→ Nur Pulsbetrieb,
Im Mittel niedrigerer Ionen-Strom.

(2) Isochrones Zyclotron

Halte **RF** konstant,
Erhöhe **|B|** zu größeren ρ .

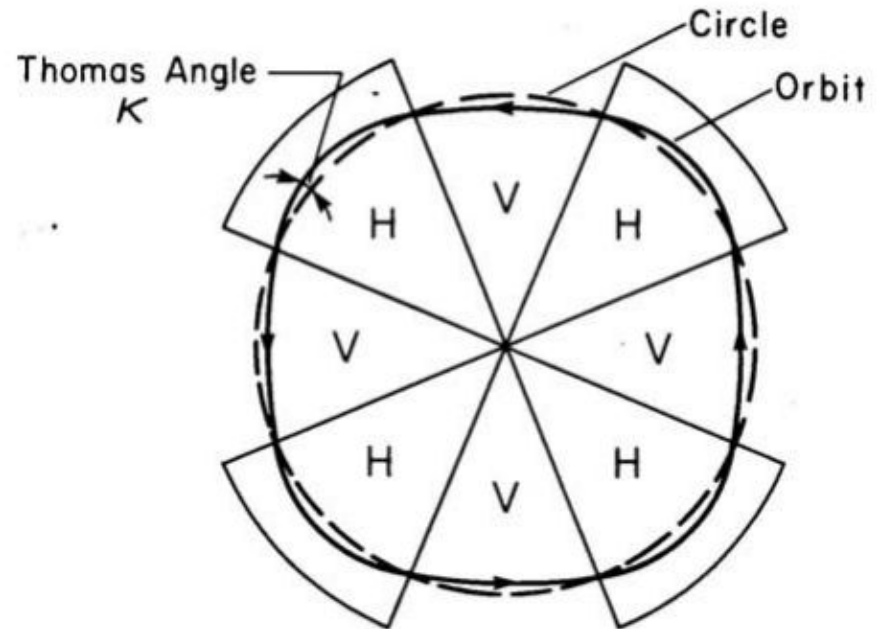
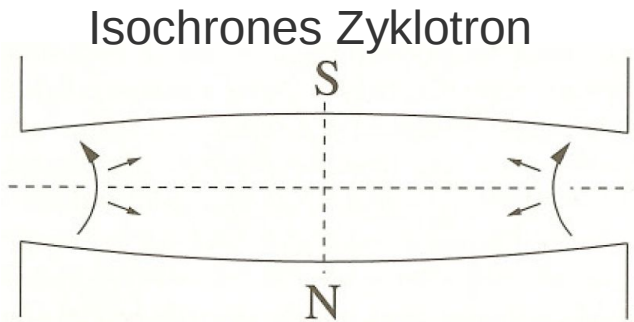


cw-Betrieb möglich. Die meisten
modernen Zyklotrons sind isochron.

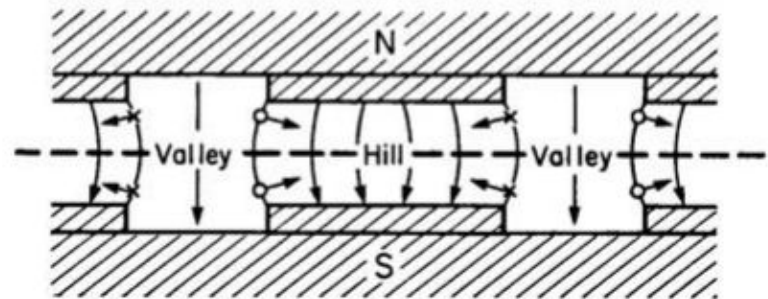
→ Fast alle Anlagen zur **Protonen-
Therapie** nutzen diesen
Beschleunigertyp.

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: Zyklotrons

Mit $d|B|/d\rho > 0$ gibt es keine axial fokussierende Komponente der Lorentzkraft mehr.



Unterteile die Polfläche in „Sektoren“ mit stärkerem und schwächerem Feld („Hills“ und „Valleys“).
 → **Axiale Kräfte** an den Sektorgrenzen.



Craddock, Rev. Accel. Sci. Technol. (2008)



Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: Zyklotrons

Isochrones Zyclotron C230 (IBA)

Entwickelt für Strahlentherapie mit Protonen.

16 Anlagen installiert.

Masse: 220 t

$E = 230 \text{ MeV}$

$I_{\text{max}} = 300 \text{ nA}$

$B_{\text{max}} = 2.2 \text{ T} \rightarrow \rho \sim 2 \text{ m}$



A. Peters, CERN Academic Training Lecture (2013)

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: Zyklotrons



www.psi.ch

Supraleitendes Zyklotron
„COMET“ zur Protonen-
Therapie

← Einsatz am PSI.

Entwickelt von ACCEL
(jetzt Varian Medical)

Masse: 80 t

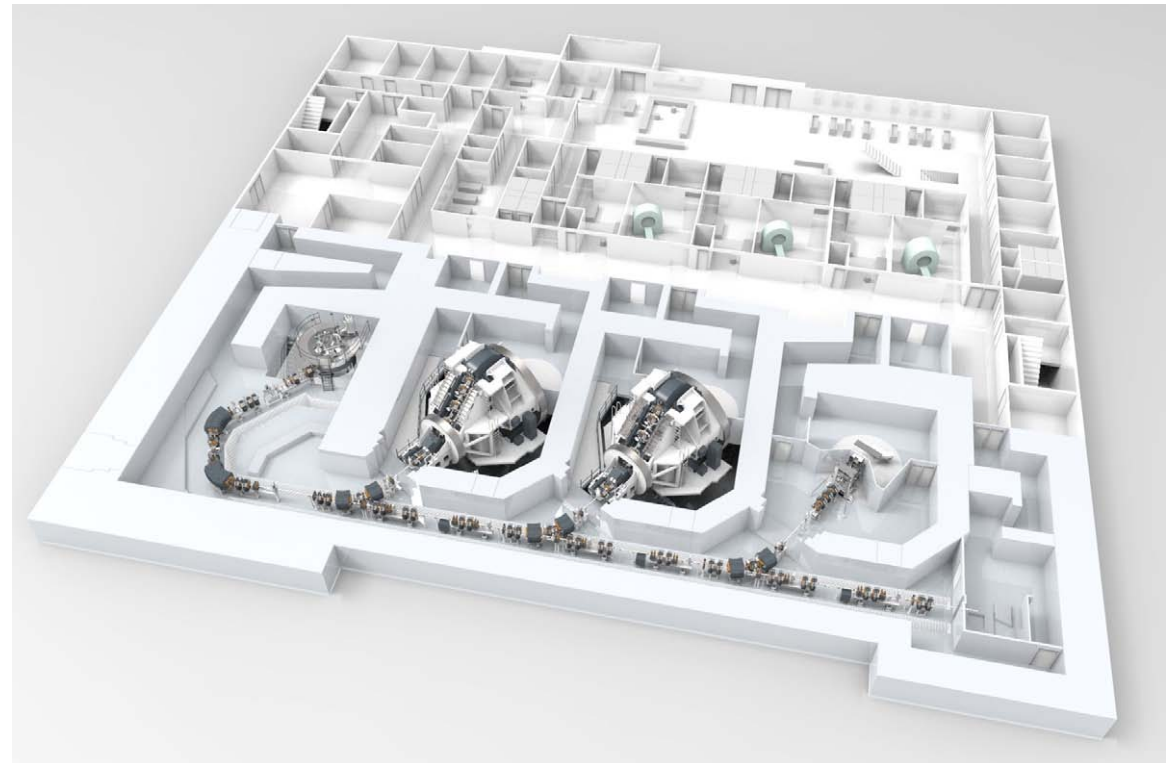
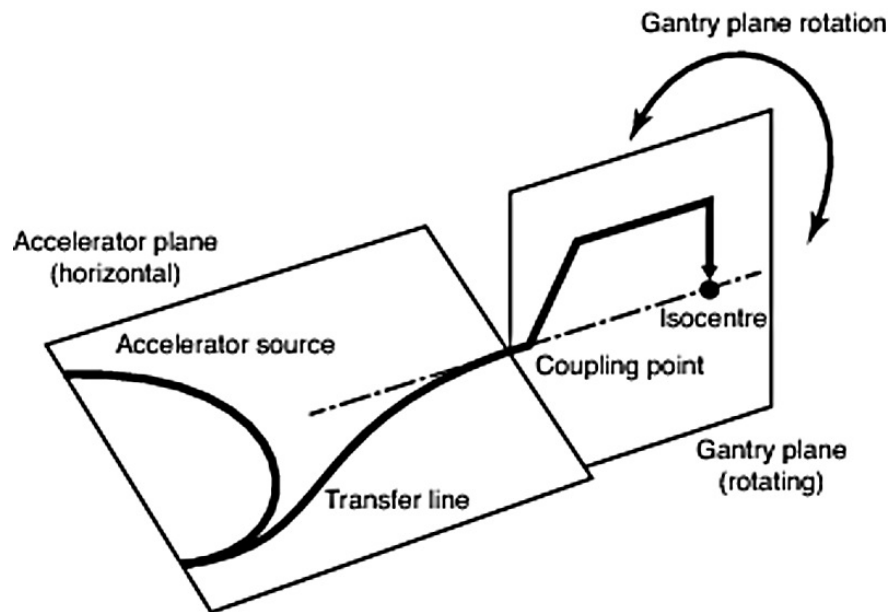
$E = 250 \text{ MeV}$

$I = 1 \dots 850 \text{ nA}$

$B_{\text{max}} = 3.0 \text{ T} \rightarrow \rho < 1 \text{ m}$

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: Zyklotrons

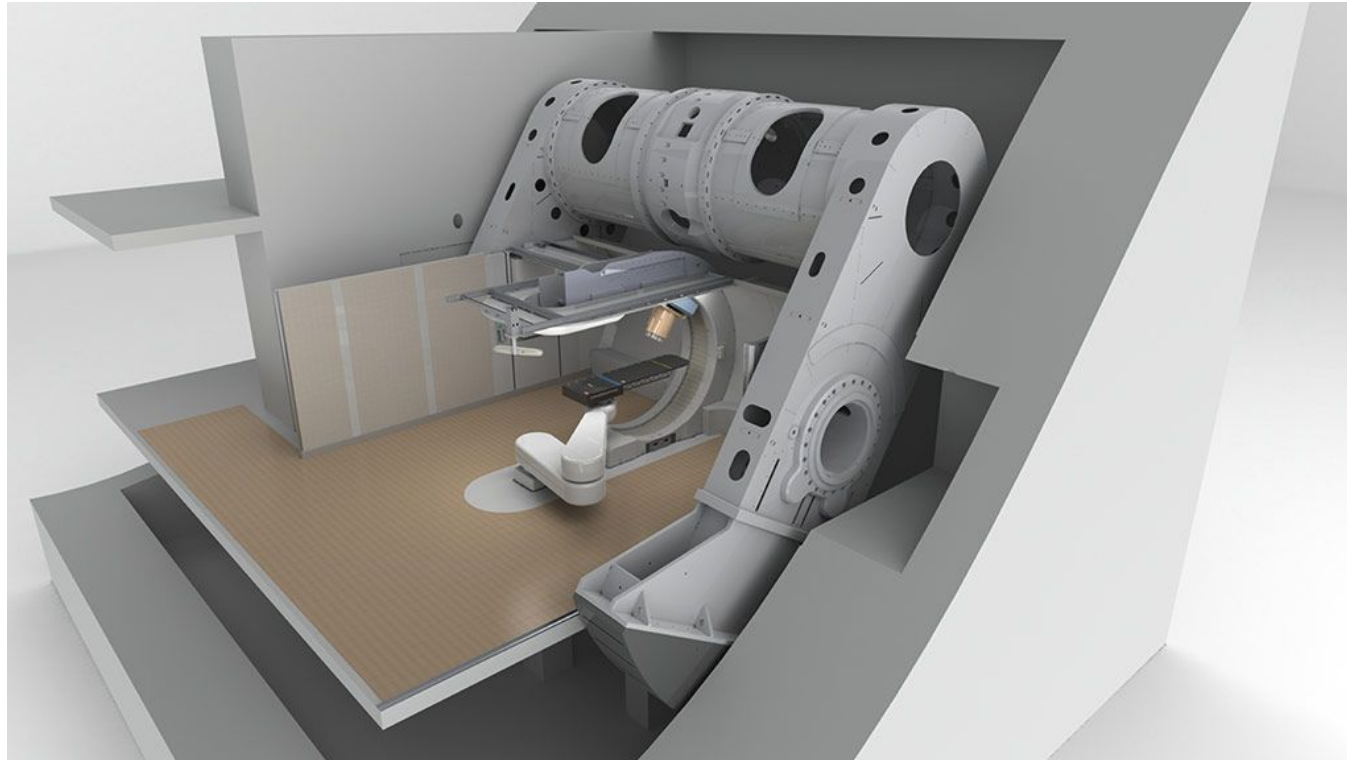
In Kombination mit **Gantries** erlauben Zyklotrons kompakte Beschleunigeranlagen zur Therapie mit **230-MeV Protonenstrahlen**, bei denen die Einstrahlrichtung frei wählbar ist.



← Anm.: Bei **Photonen** ist immer der ganze Beschleuniger drehbar!

Modell eines Zentrums für Protonen-Therapie mit einem kompakten Zyklotron, 2 Gantries und einer festen Strahlführung (Varian Medical)

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: Zyklotrons



S250 System (Mevion)
für Protonentherapie



Supraleitendes
Synchrozyklotron direkt
auf Gantry montiert.

6 installierte Anlagen
(2017).

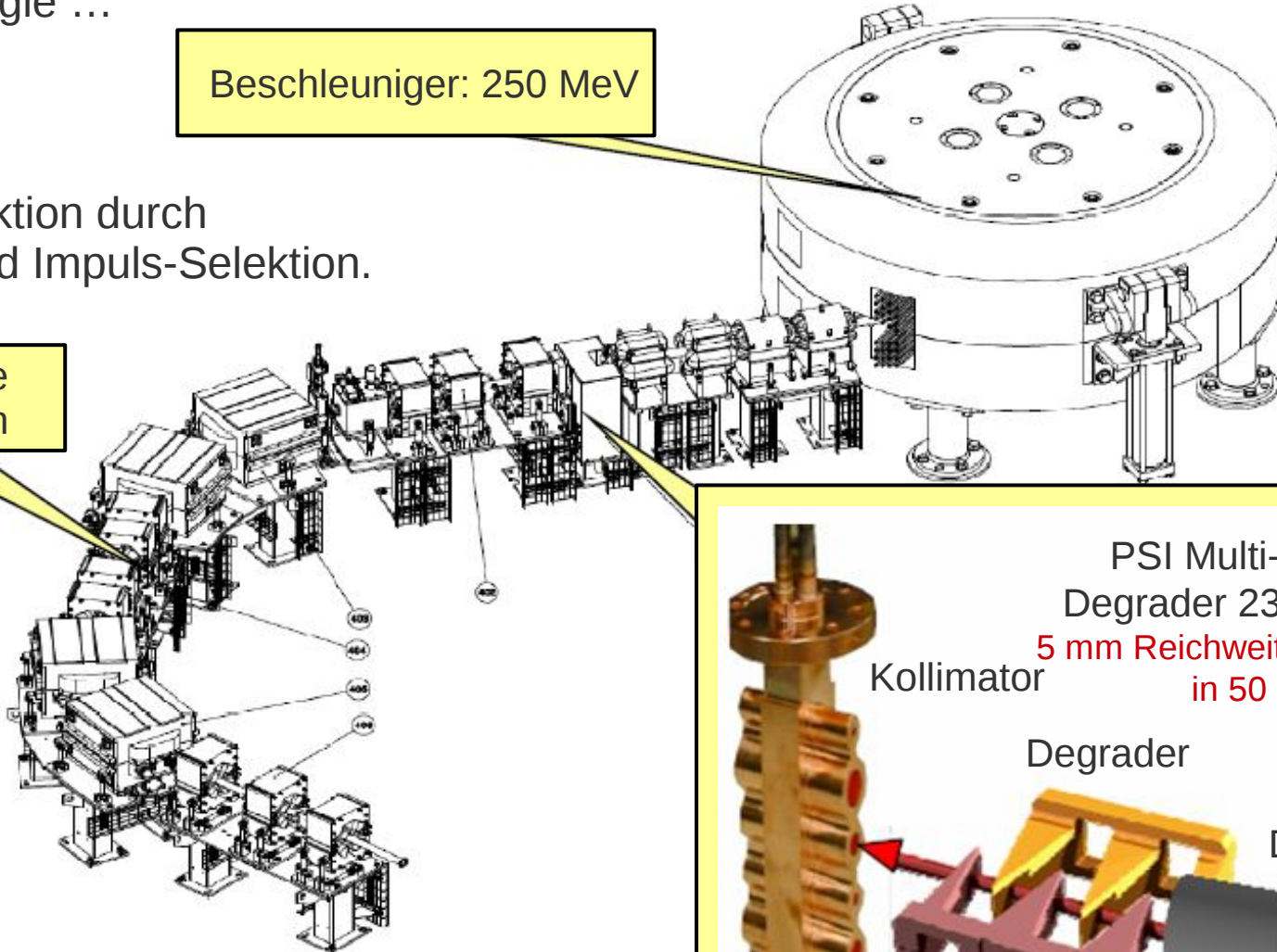
Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: Zyklotrons

Das Zyklotron liefert stets die gleiche Teilchenenergie ...

Beschleuniger: 250 MeV

Energiereduktion durch Degradier und Impuls-Selektion.

Energieselektive Blenden



Bei **niedrigen** E gehen $>99\%$ der Protonen verloren! \rightarrow Brauche $I_{\text{Beschl}} \sim 500 \text{ nA}$

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: $^{12}\text{C}^{6+}$?

Zyklotron-Frequenz: $\omega_c = \frac{qB}{\gamma m} \Leftrightarrow \frac{v}{\rho} \gamma m = qB \Leftrightarrow \boxed{\frac{p}{q} = B\rho}$

„Magnetische Steifigkeit“:

Teilchenimpuls / Ladung
entspricht dem Produkt von
Feld und Bahnkrümmung!

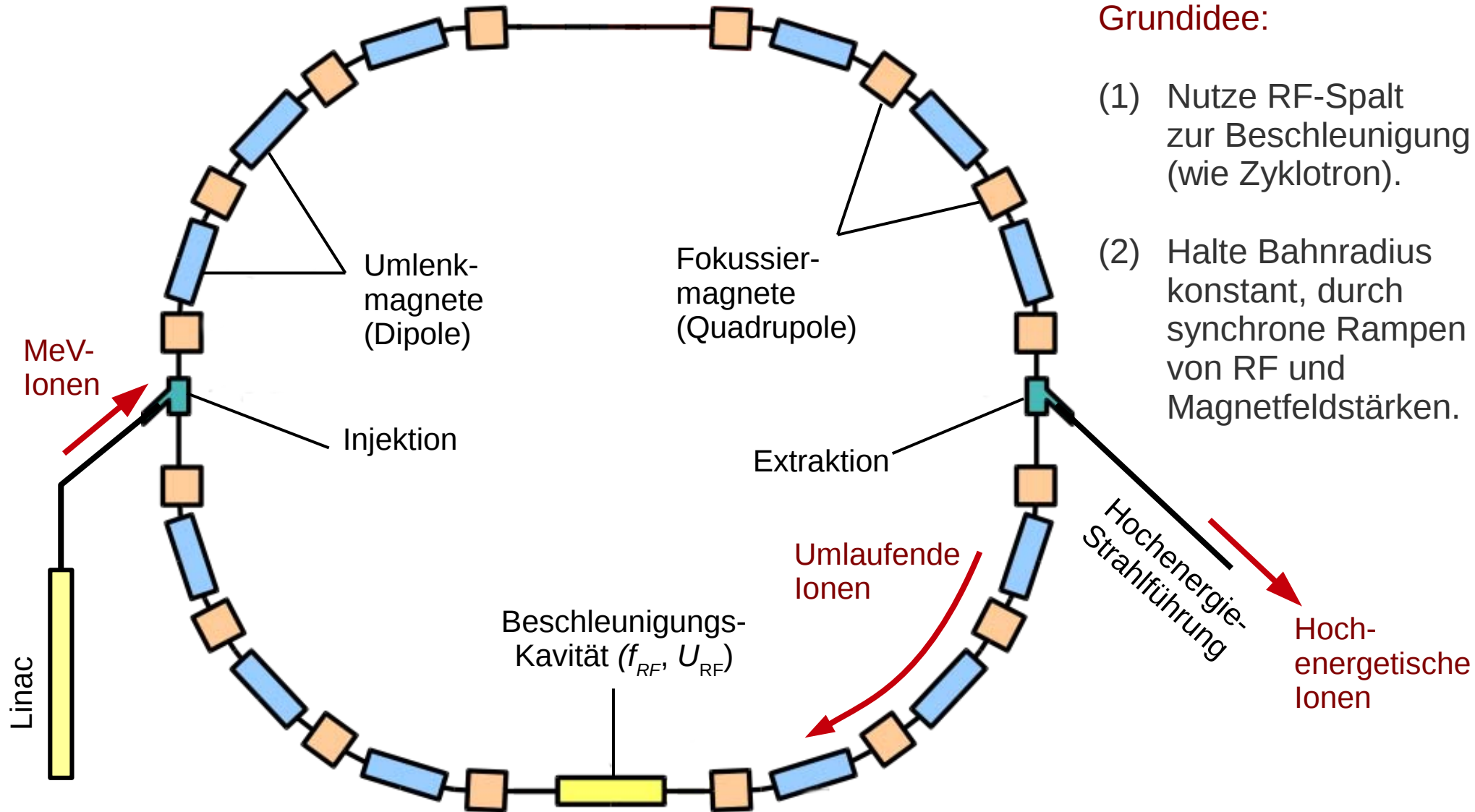
Protonen (230 MeV): $B\rho = 2.3 \text{ Tm}$

$^{12}\text{C}^{6+}$ (430 MeV/u): $B\rho = 6.6 \text{ Tm}$

D.h. beim Übergang von Protonen zu Kohlenstoff-Ionen muss entweder das **Magnetfeld** oder die **Größe** der Maschine um einen Faktor 3 wachsen.

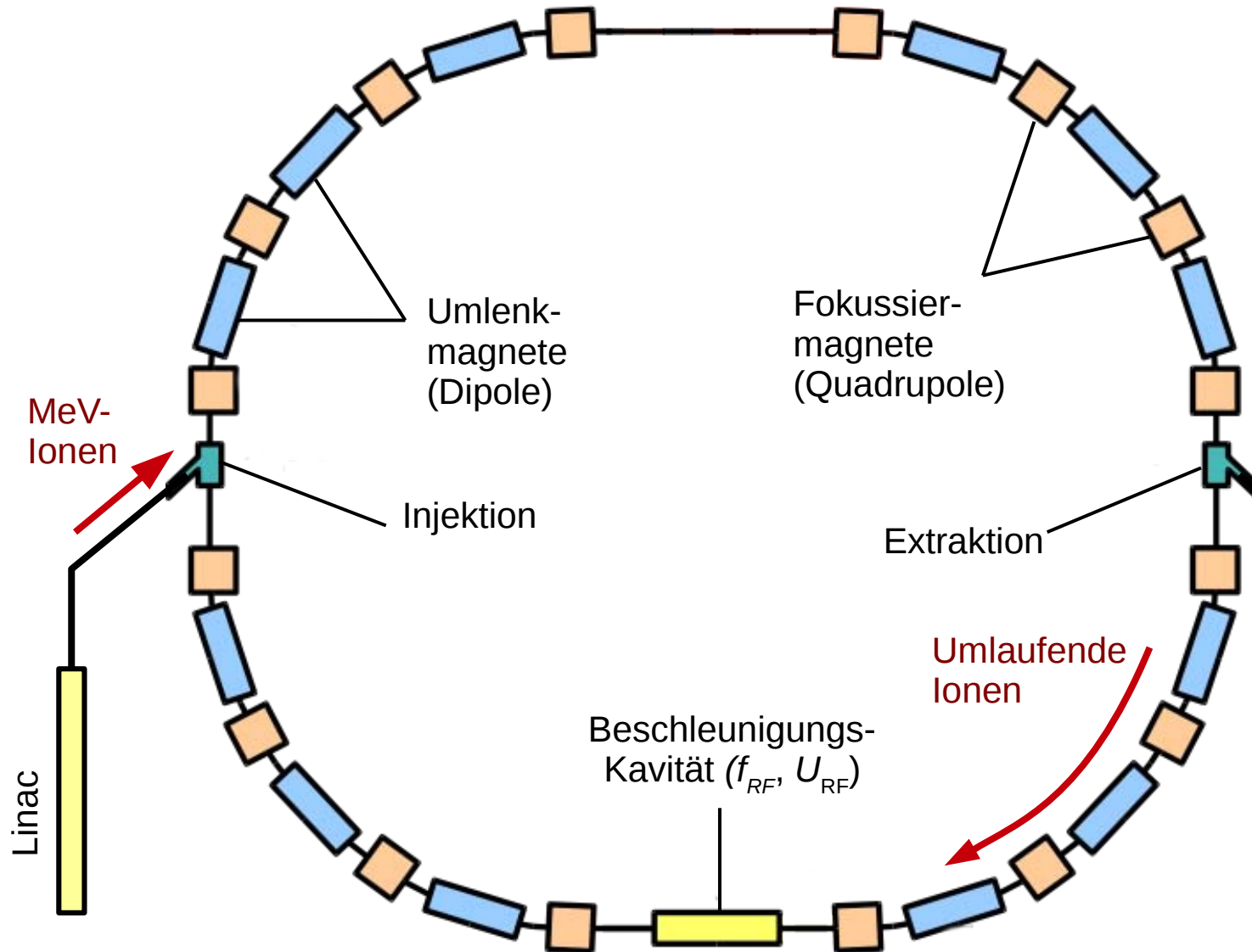
Obwohl sehr erfolgreich in der Strahlentherapie mit Protonen gibt es (noch) kein Zyklotron für Schwerionen-Therapie.

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: Synchrotrons



Alle heutigen Anlagen zur **Strahlentherapie mit Schwerionen (insbes. $^{12}\text{C}^{6+}$)** nutzen ein Ionen-Synchrotron als Haupt-Beschleuniger.

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: Synchrotrons



Vorteil:

Einzelne Elemente (Magnete, Vakuumkammern, ...) können recht klein sein ...

... aber die Maschine als Ganzes kann beliebig groß werden.

Typisch für ein p/C-Therapie-Synchrotron:

~ 20 m Durchmesser

Nachteil:

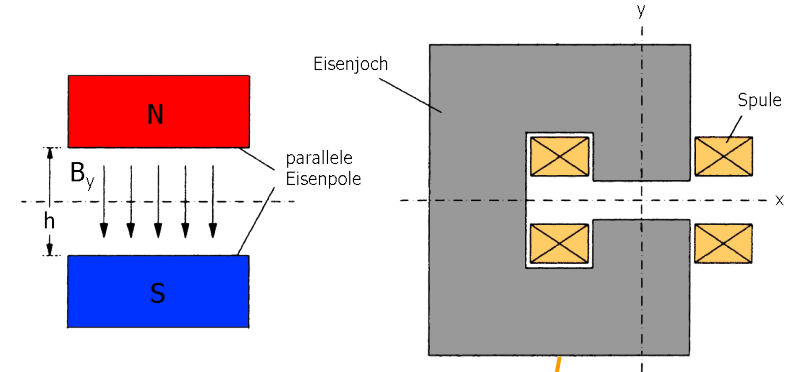
Die Teilchenbahn ist bereits vor der Beschleunigung sehr lang.
→ Benötigt einen Vorbeschleuniger, der ~ MeV Ionen injiziert.

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: Synchrotrons

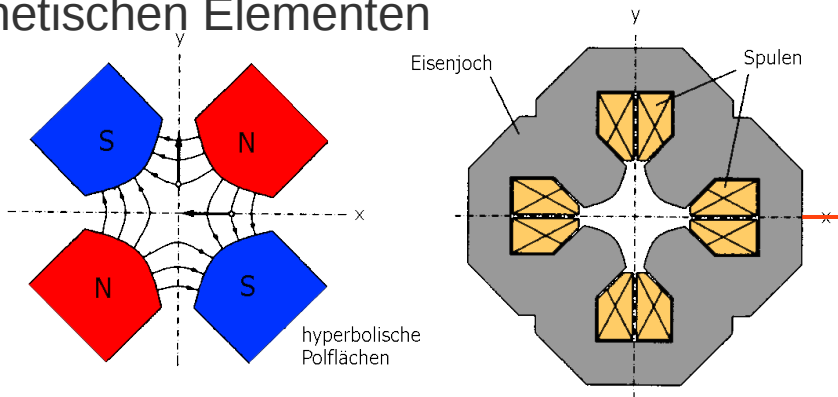
www.mpi-hd.mpg.de



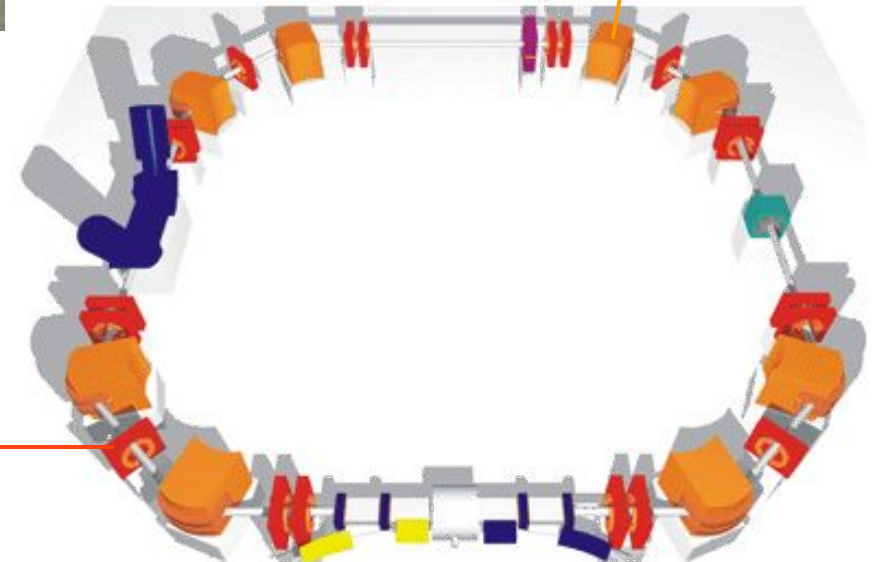
Dipolmagnet → Ablenkung



Fast alle heutigen Synchrotrons und Speicherringe sind „**separate function**“-Designs, mit spezialisierten magnetischen Elementen



Quadrupolmagnet → (De-)Fokussierung

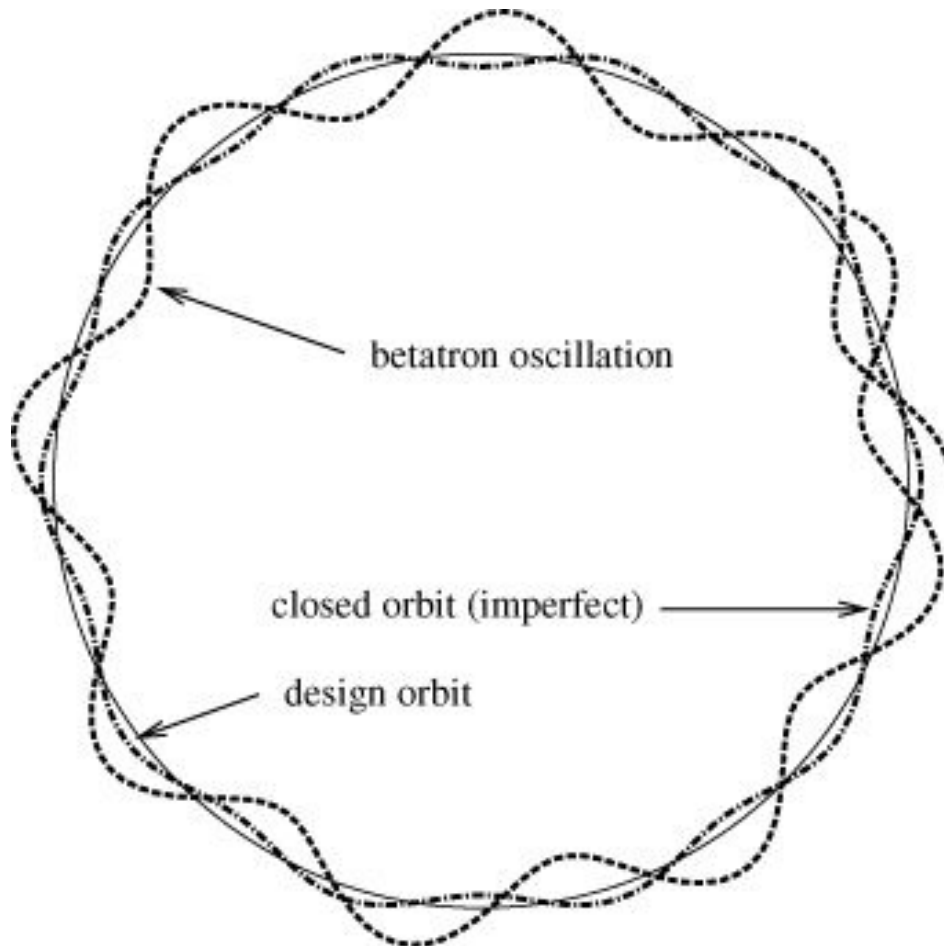


www.mpi-hd.mpg.de

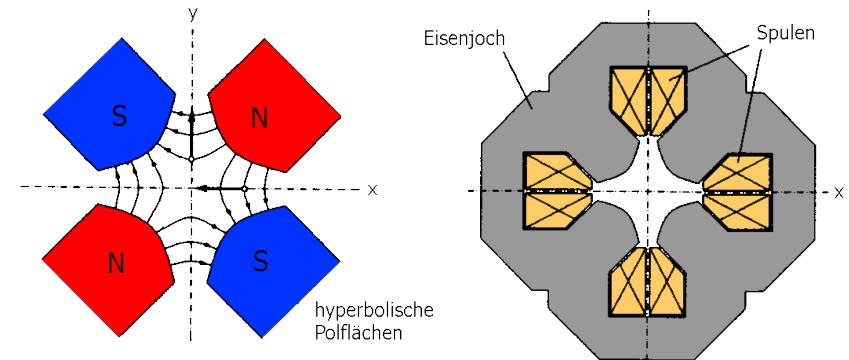
Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: Synchrotrons

Transversale Bahnstabilität

Mane et al., Rep. Prog. Phys. 68 (2005)



Lorentz-Kraft ~ Abweichung von Soll-Achse.



Radial fokussierend → Axial defokussierend
(und vice-versa)

Aber: Sequenz ... -D-O-F-O-D-O-F- ... hat einen **netto-fokussierenden Effekt**.

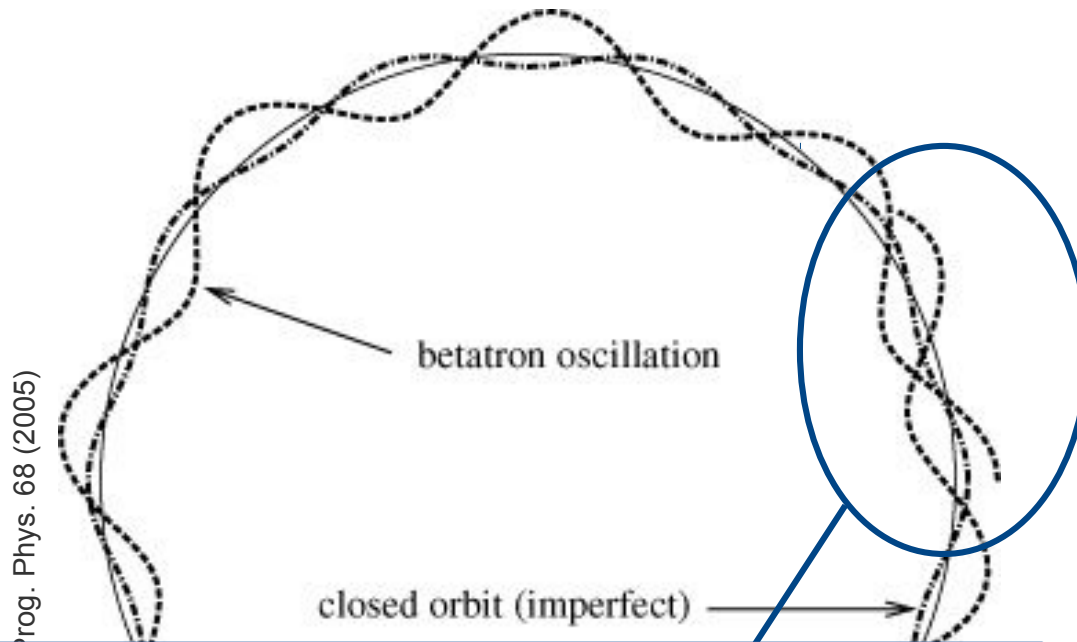
→ Mathematische Beschreibung durch Harmonischen-Oszillator-Formalismus

$$\frac{d^2}{ds^2} x + K(s)x = 0 \quad \text{mit } K \text{ periodisch in } s \text{ (Hillsche DGL)}$$

“Betatron Oszillation”

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: Synchrotrons

Transversale Bahnstabilität

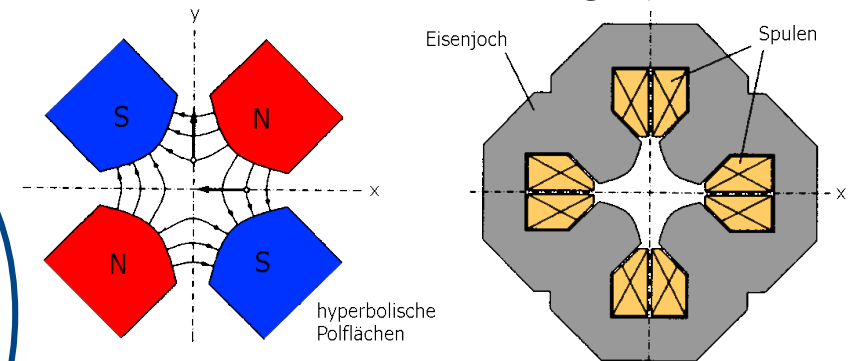


Betatron-Frequenz und Umlauffrequenz dürfen **kein** kleines gemeinsames Vielfaches haben

$$n f_{\text{Beta}} \neq m f_{\text{Rev}}$$

da sonst Feldfehler zu resonantem Wachstum der Schwingungsamplitude und zum Verlust der Teilchen führen.

Lorentz-Kraft ~ Abweichung von Soll-Achse.



Radial fokussierend → Axial defokussierend (und vice-versa)

Aber: Sequenz ... -D-O-F-O-D-O-F- ... hat einen **netto-fokussierenden Effekt**.

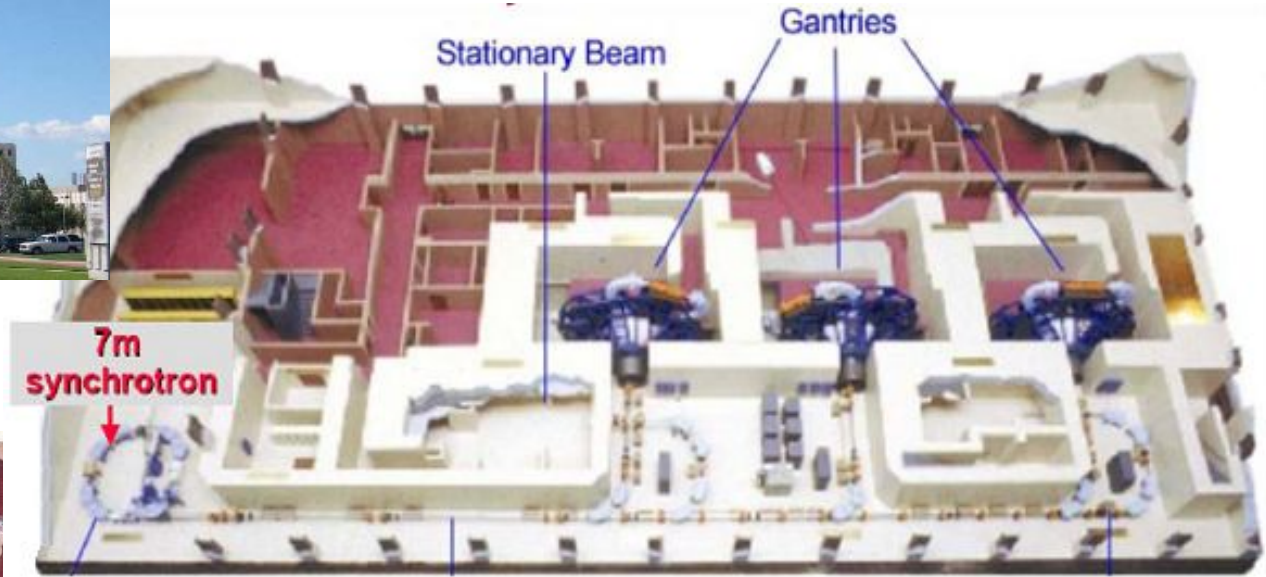
Mathematische Beschreibung durch Harmonischen-Oszillator-Formalismus

$$\frac{d^2}{ds^2} x + K(s)x = 0 \quad \text{mit } K \text{ periodisch in } s \text{ (Hillsche DGL)}$$

“Betatron Oszillation”

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: Synchrotrons

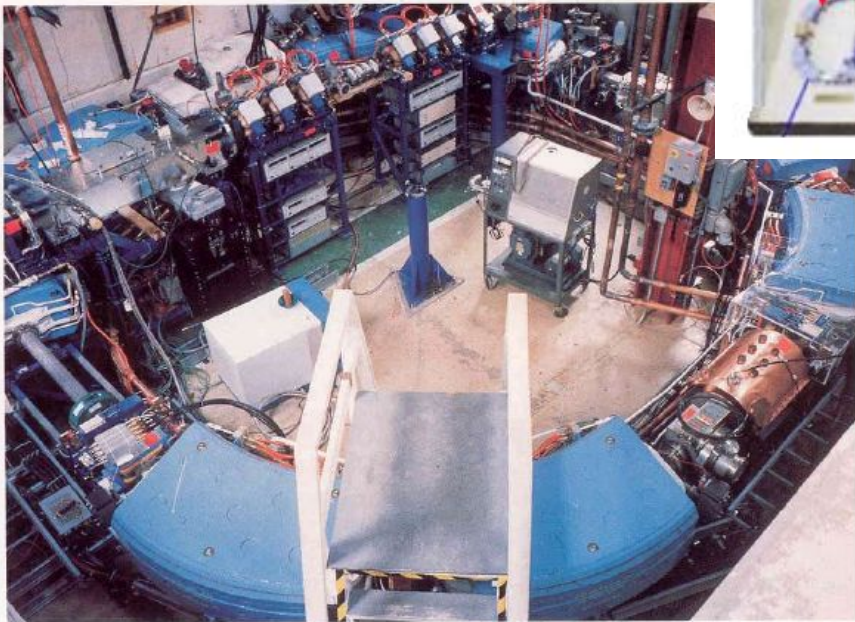
Loma Linda, USA



Erste Klinik für Protonen-Therapie (seit 1990)

Besonders kleines p-Synchrotron
(Entwurf: FNAL)

> 18000 Patienten (Stand 2015)



A. Peters, CERN Academic Training Lecture (2013)

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: Synchrotrons



cern.ch

- + 4 Zentren für $^{12}\text{C}^{6+}$ -Therapie in Japan.
- Spezialisierte, industriell gefertigte Linac-Synchrotron-Kombinationen.

Chiba, Japan:

HIMAC (Heavy-Ion Medical Accelerator in Chiba, NIRS, 1994)

Zwei 800 MeV/u Synchrotrons, für Schwerionen bis $^{40}\text{Ar}^{18+}$, hauptsächlich $^{12}\text{C}^{6+}$.

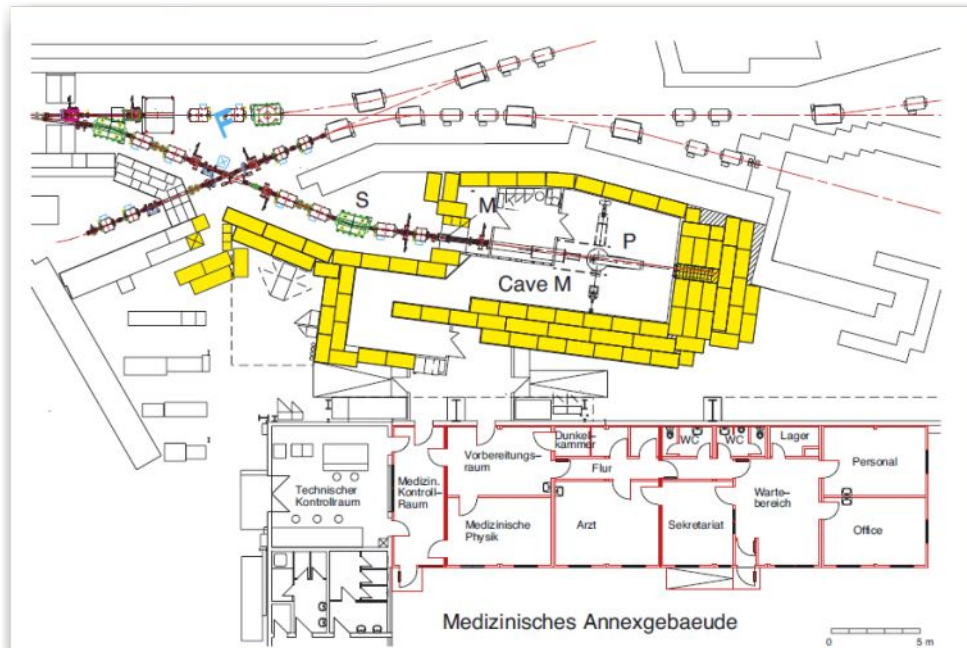
> 10000 Patienten mit $^{12}\text{C}^{6+}$ behandelt (2015)



Nature (2017) 548

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: Synchrotrons

Darmstadt



1997 – 2008

Experimentelles Programm zu Strahlentherapie mit $^{12}\text{C}^{6+}$.
Nutzte den **GSI Beschleunigerkomplex**.
Gesamt: 448 Patienten.

Hat die Raster-Scanning-Methode etabliert.



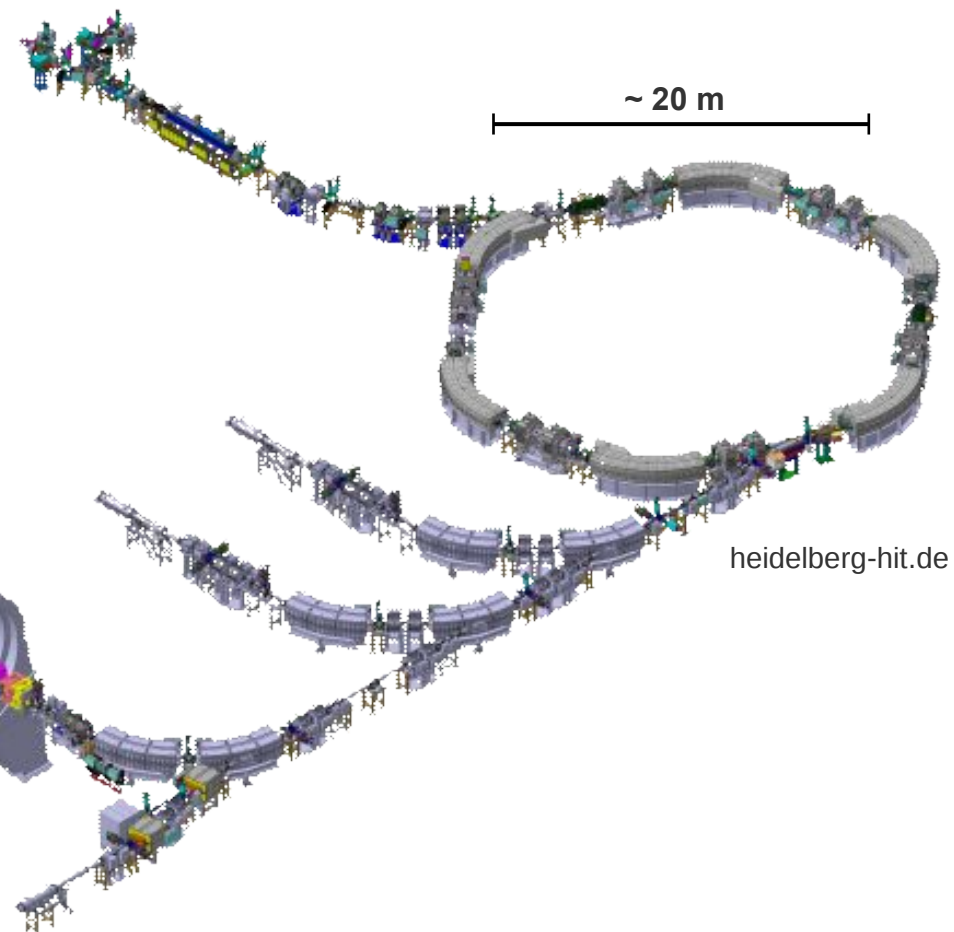
A. Peters, CERN Academic Training Lecture (2013)

Ionenbeschleuniger zur Strahlentherapie: Synchrotrons



Heidelberg

Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum,
Start 2009, basierend auf GSI-Studien.



Erstes p/C-Therapiezentrum in Europa.

> 3000 Patienten (2015)

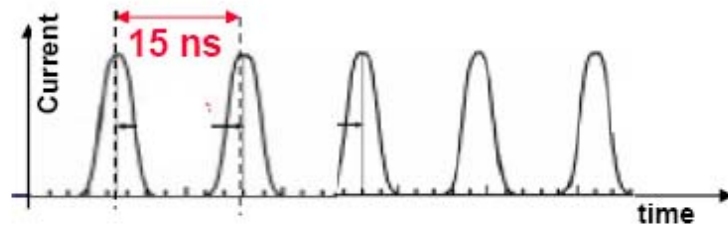
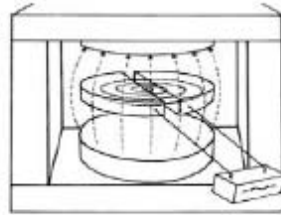
Erste Gantry für $^{12}\text{C}^{6+}$

Aktuell 3 weitere Zentren
in Europa:

CNAO (Pavia, Italien)
MIT (Marburg, Deutschland)
MedAustron (Wiener Neustadt,
Österreich)

Strahl-Extraktion aus einem Ionen-Synchrotron

Zyklotron



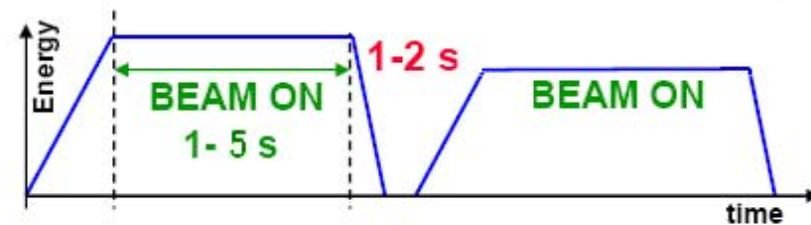
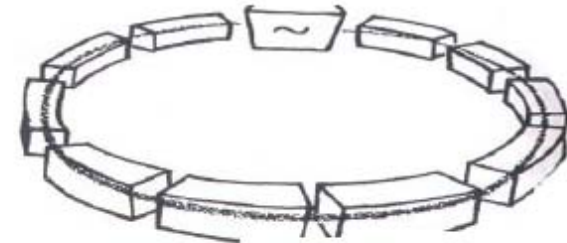
cw-Strahl:

Ein Zug sehr **kurzer Strahlpakete** steht kontinuierlich an.

Veränderung des (mittleren) **Stroms** direkt an der Ionenquelle möglich.

Feste Energie, Variation durch **Abbremsen des Strahls in Degradern**.

Synchrotron



Synchrotron-Zyklus:

Eine Anzahl ($10^8 \dots 10^{10}$) Ionen wird **injiziert**, zu einer **beliebigen Energie** beschleunigt, **gespeichert** (\sim s).

Während der Speicherzeit können Ionen bei der gewählten Energie **extrahiert** werden.

Ist der Ring leer, oder werden Ionen einer anderen Energie benötigt, folgt ein neuer Zyklus.

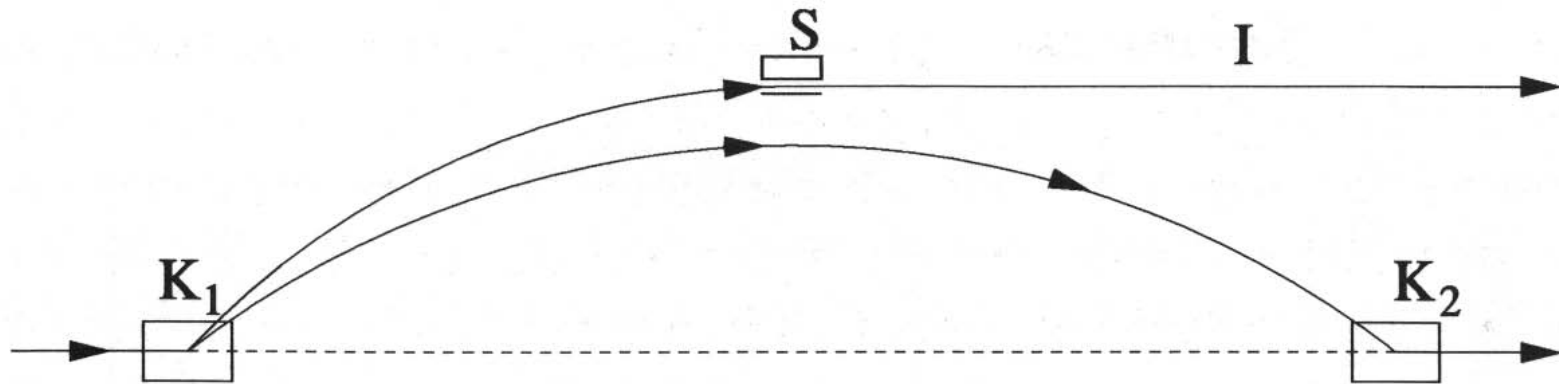
Strahl-Extraktion aus einem Ionen-Synchrotron

Ein Synchrotron ist im Grunde ein Speicherring, und damit so ausgelegt, dass es Teilchen auf stabilen Umlaufbahnen hält.

Insbesondere hochenergetische nackte Ionen können sehr lange (~Milliarden Umläufe, bzw. ~ Stunde) stabile Betatron-Oszillationen vollführen, bevor sie z.B. aufgrund von Stößen mit Restgas-Molekülen die Akzeptanz des Rings verlassen.

Wie **extrahieren wir einen gerichteten Strahl** aus der Maschine, dazu möglichst mit der gewünschten Teilchenrate?

Strahl-Extraktion aus einem Ionen-Synchrotron



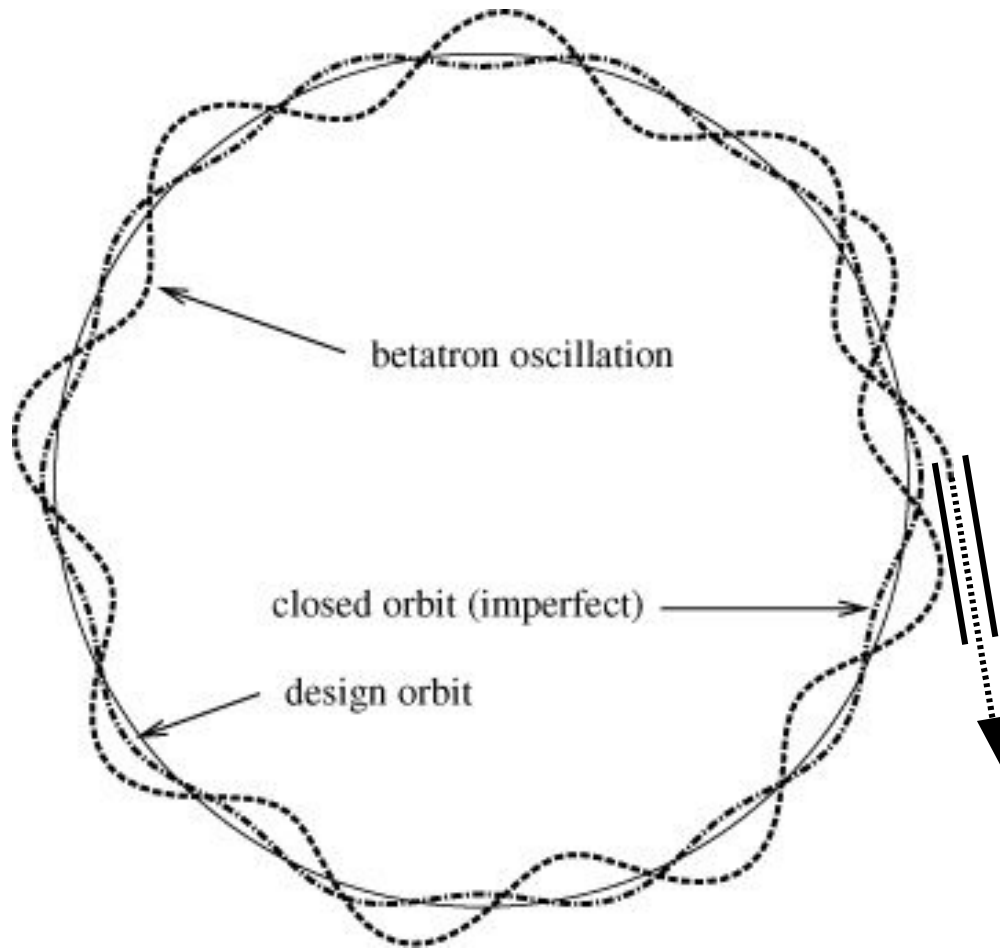
(1) Schnelle (Kicker-) Extraktion:

Nutze schnelle Umlenkelemente „Kickermagnete“ die innerhalb eines Umlaufs die Referenzbahn so verformen, dass der Strahl einen *Extraktionskanal* erreicht.

- Gesamter Strahl verlässt den Ring innerhalb eines Umlaufs ($\sim 1 \mu\text{s}$)
- **Für Ionenstrahl-Therapie nicht anwendbar!**

Strahl-Extraktion aus einem Ionen-Synchrotron

Mane et al., Rep. Prog. Phys. 68 (2005)



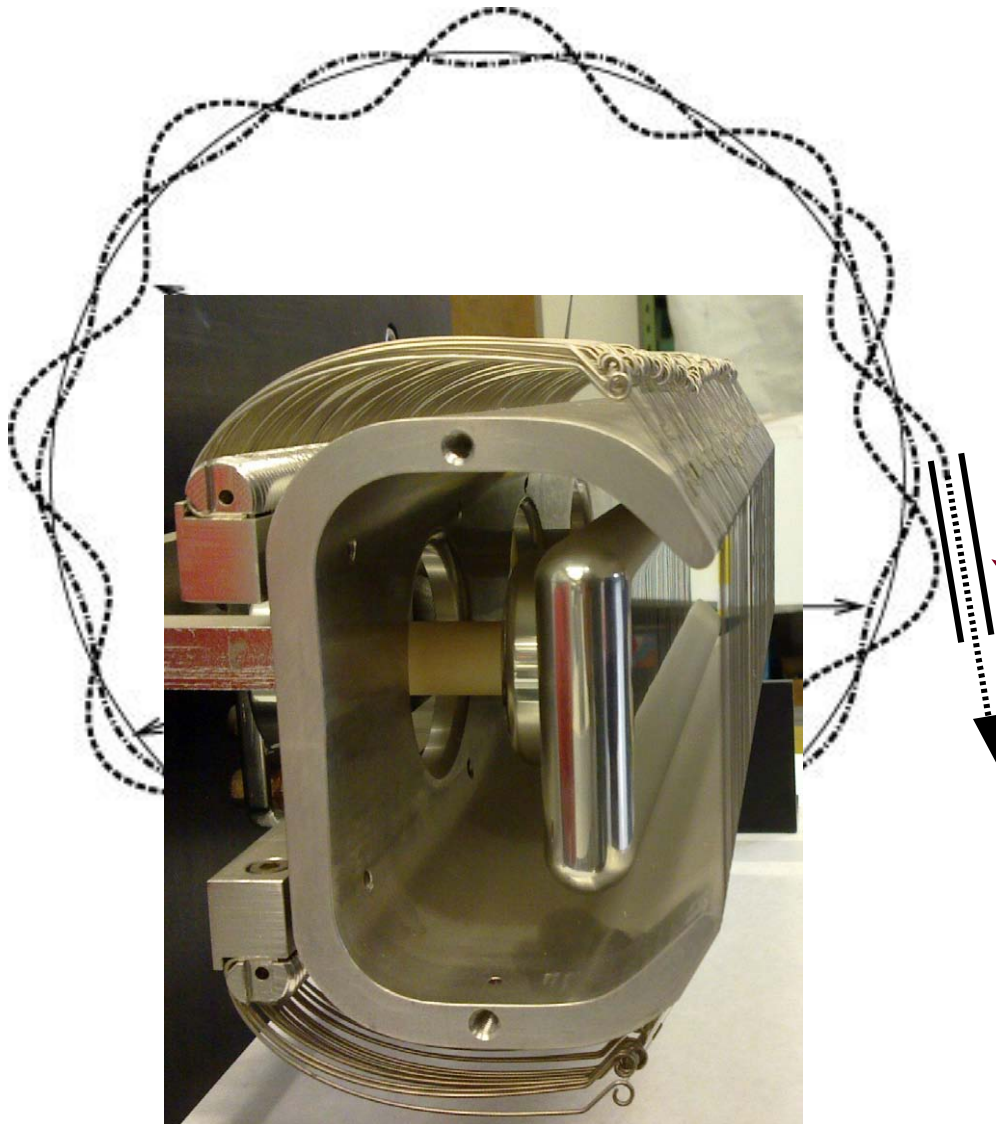
(2) Langsame Extraktion:

Vergrößere *langsam* die Amplitude der horizontalen Betatron-Schwingung, so dass die Teilchen „eines nach dem anderen“ in den Extraktionskanal gelangen.

→ Wird bei allen Therapie-Synchrotrons genutzt.

Strahl-Extraktion aus einem Ionen-Synchrotron

Mane et al., Rep. Prog. Phys. 68 (2005)



(2) Langsame Extraktion:

Vergrößere *langsam* die Amplitude der horizontalen Betatron-Schwingung, so dass die Teilchen „eines nach dem anderen“ in den Extraktionskanal gelangen.

→ Wird bei allen Therapie-Synchrotrons genutzt.

Extraktions-Septum:

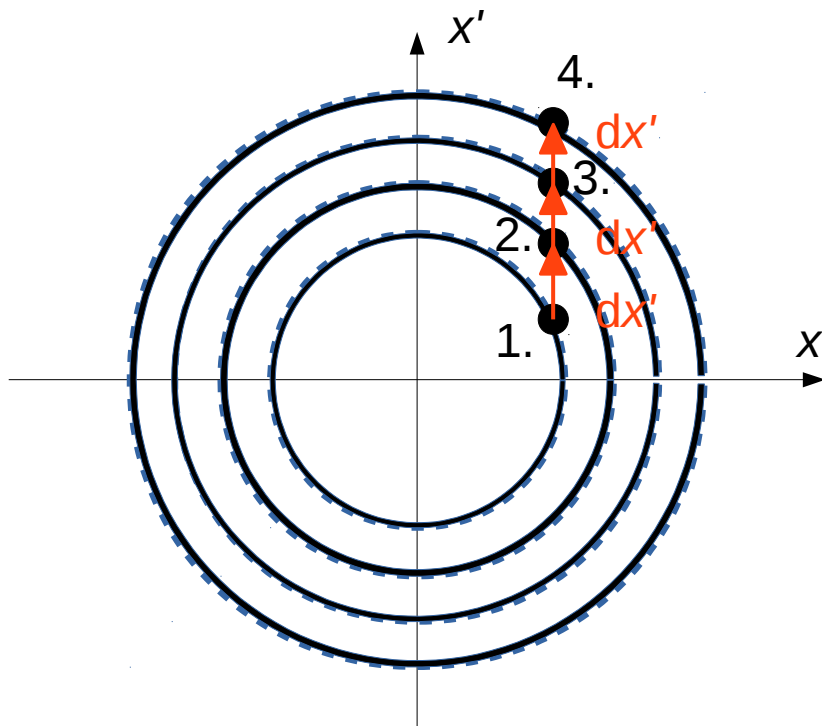
Sehr dünnwandiges Ablenkelement, das die Teilchen bei großer Amplitude ablenkt, den umlaufenden Strahl aber nicht beeinflusst.

Strahl-Extraktion aus einem Ionen-Synchrotron

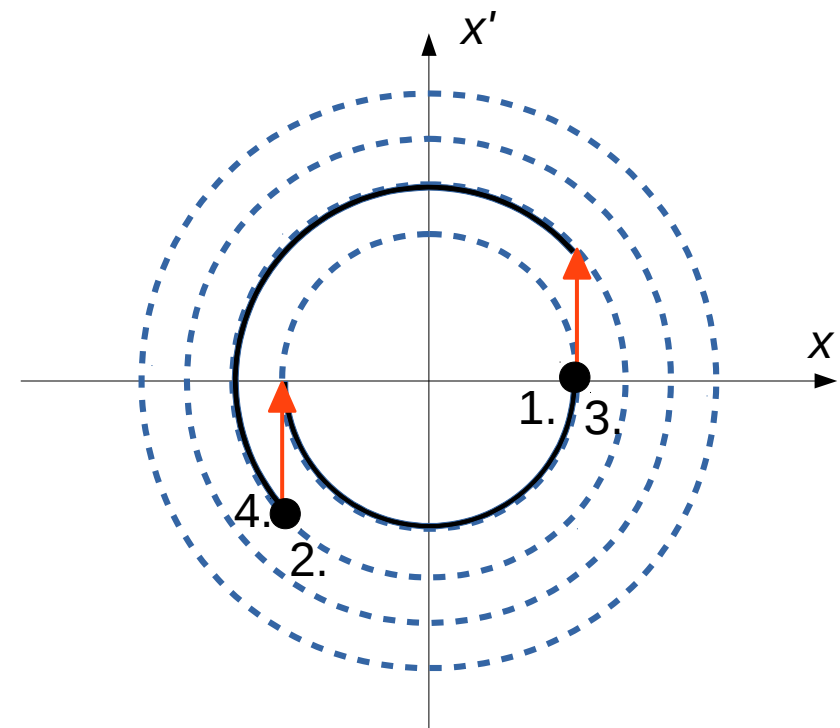
Bereits gesehen: **Betatron-Phasenvorschub** sollte nicht **ganzzahlig** sein.

Grund: Feldfehler (In Praxis immer vorhanden) der Umlenkmagnete summieren sich auf.

Dipol-Fehler: Teilchen erhält an einem Ort s entlang der Bahn einen **Winkelkick** dx'



Ganzzahliger Tune:
Dipol-Fehler schaukeln sich auf

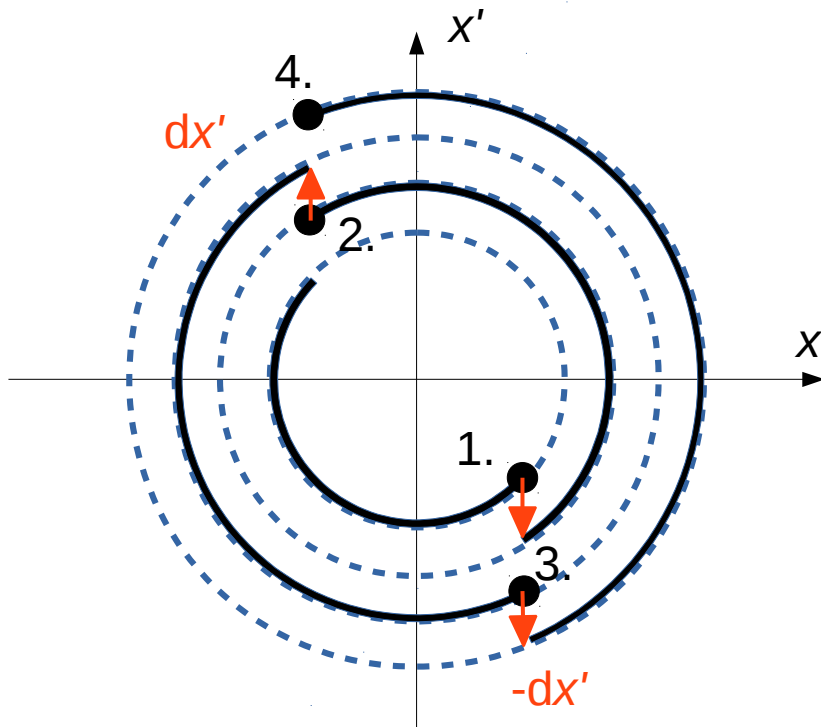


Halbzahliger Tune: Dipol-Fehler
alle 2 Runden kompensiert

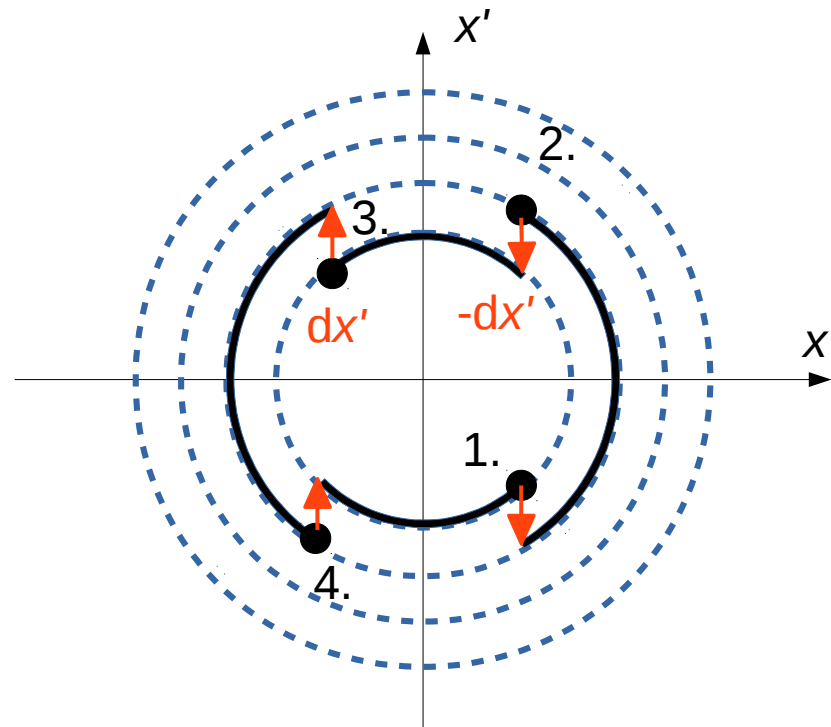
Strahl-Extraktion aus einem Ionen-Synchrotron

Ein Halbzahliger Phasenvorschub ist empfindlich gegen Quadrupolfehler.

Quadrupol-Fehler: Fehlkick dx' proportional zu x .

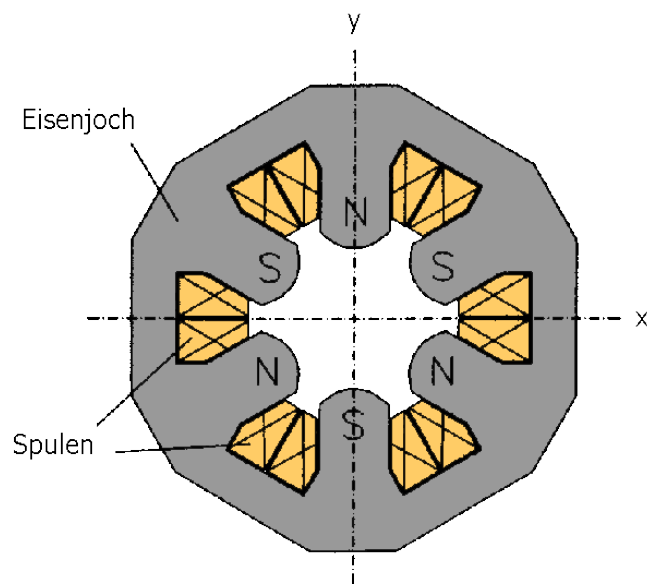


Halbzahliger Tune: Quadrupol-Fehler summieren sich auf.



Viertelzahliger Tune: Quadrupol-Fehler heben sich alle 4 Runden auf.

Strahl-Extraktion aus einem Ionen-Synchrotron



Ebenso kann man zeigen:

Drittelzahlige Phasenvorschube $q = 0.333\dots, 0.666\dots$ reagieren empfindlich auf **Sextupolfelder**.

x-Sextupolmagnete sind im Ring zur Chromatizitätskorrektur verbaut.

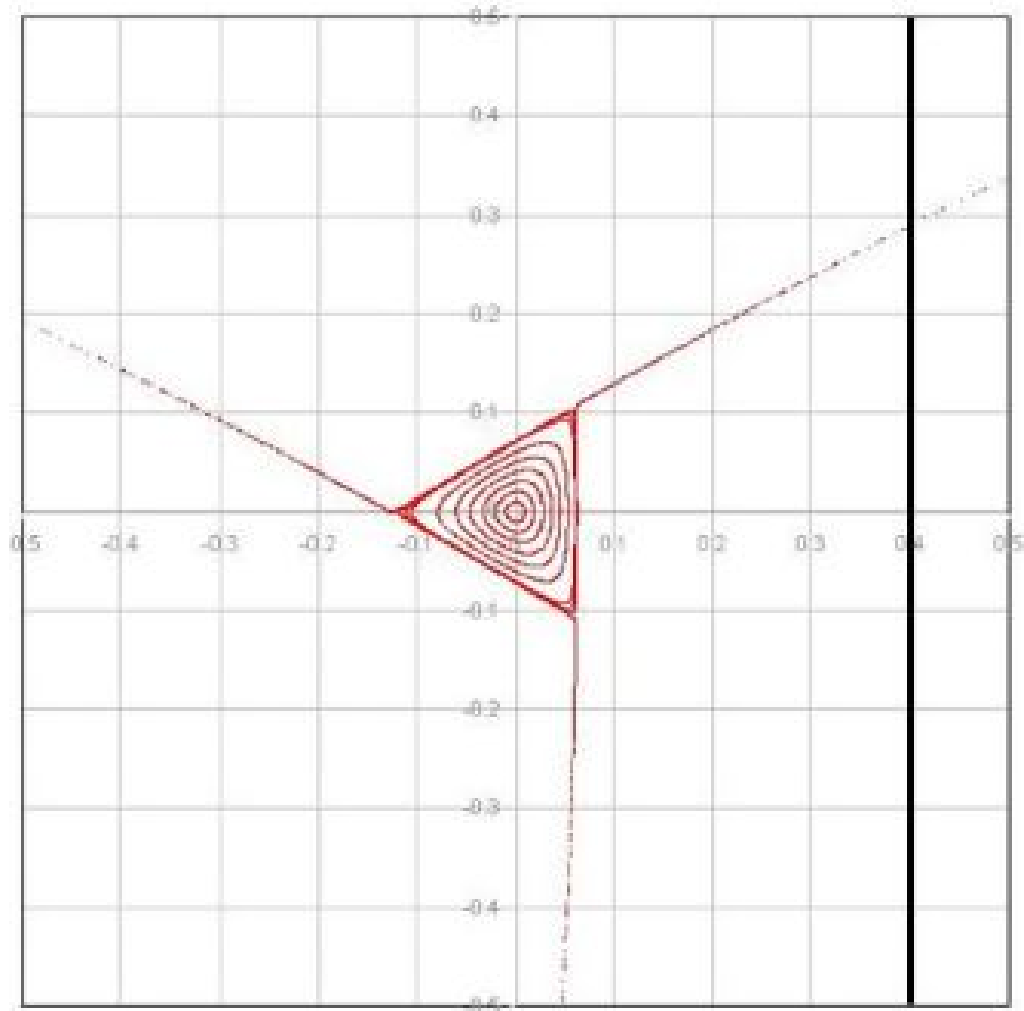
Rückstellende Kraft: $F \sim x^2$

- Anharmonische Elemente, **Betatron-Frequenz hängt von der Amplitude ab!**
- Stellt man die Optik geeignet ein, sind Schwingungen kleiner Amplitude stabil, aber solche mit großer Amplitude geraten in die **drittelzahlige Resonanz**.

Strahl-Extraktion aus einem Ionen-Synchrotron

Bei großen Amplituden werden die Phasenraumellipsen zunehmend „dreieckig“ verformt.

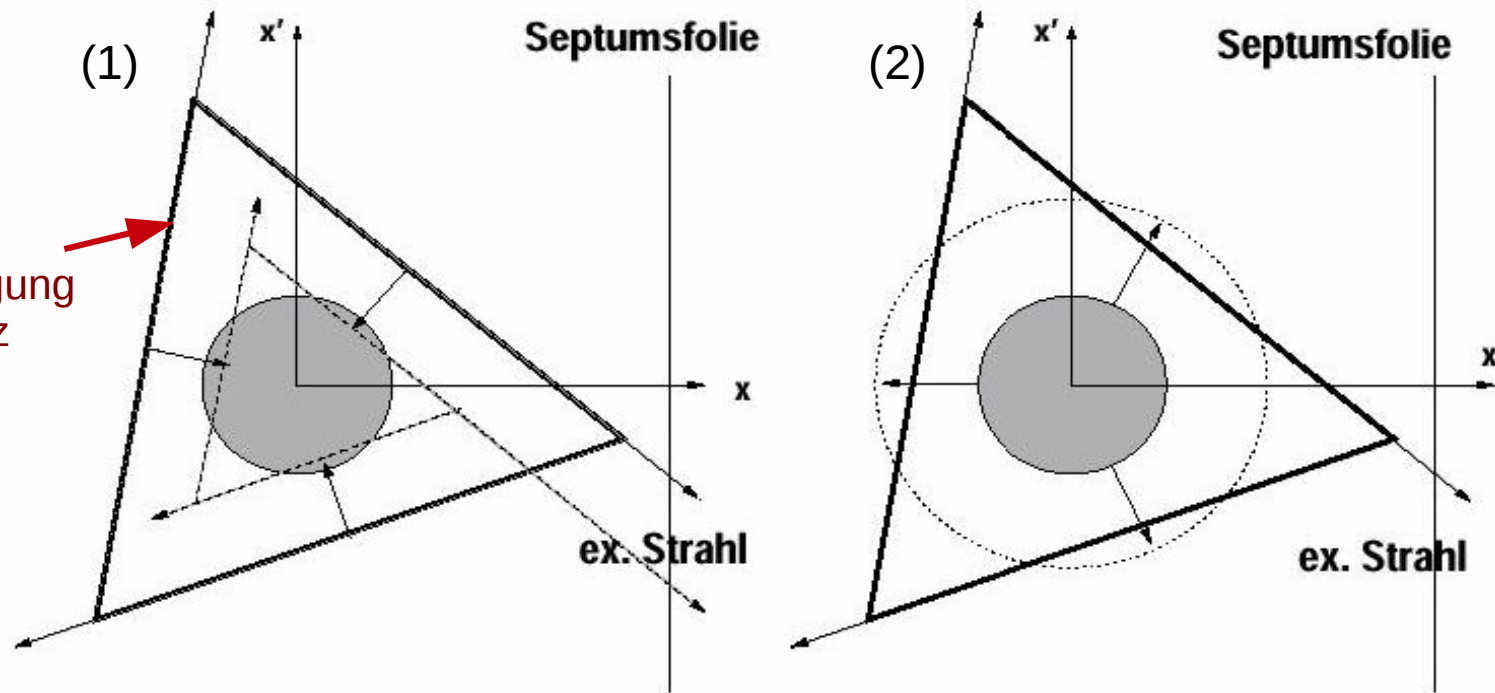
An der „**Separatrix**“ wird der horizontale Betatron-Tune drittelzahlig ($1/3, 2/3$) und die Amplitude wächst über alle Grenzen.



Strahl-Extraktion aus einem Ionen-Synchrotron

Es existieren zwei Methoden, die noch stabilen Teilchen in die Resonanz zu treiben:

“Separatrix”:
Betatron-Bewegung
in $n/3$ -Resonanz
mit Umlauf



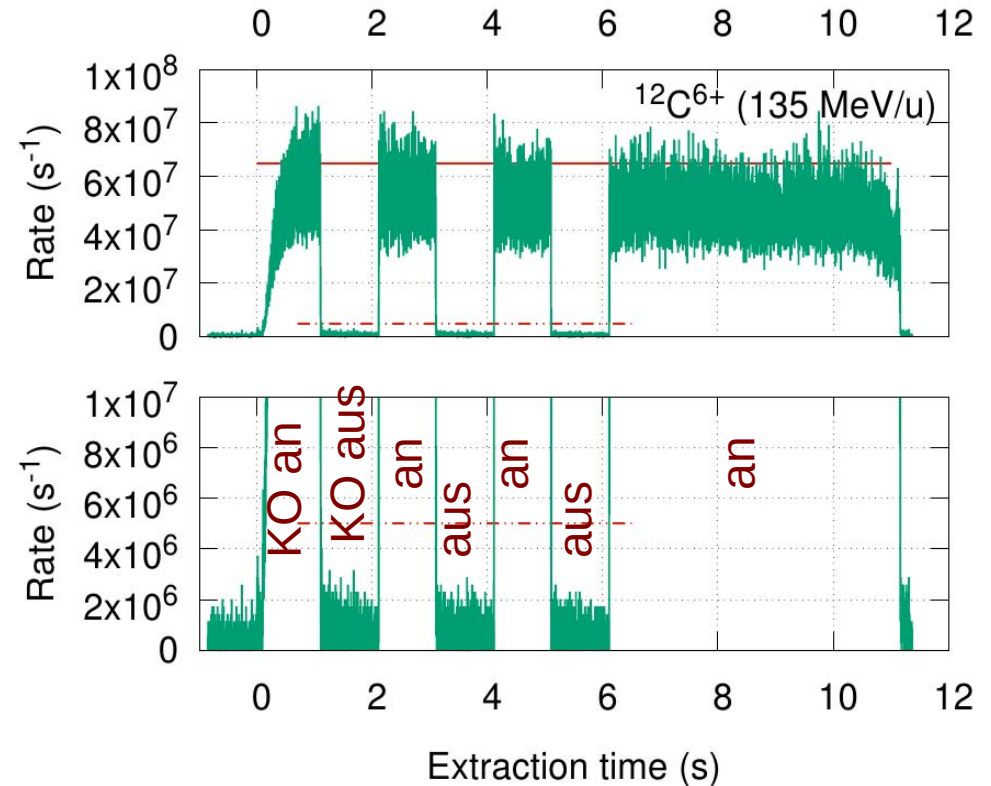
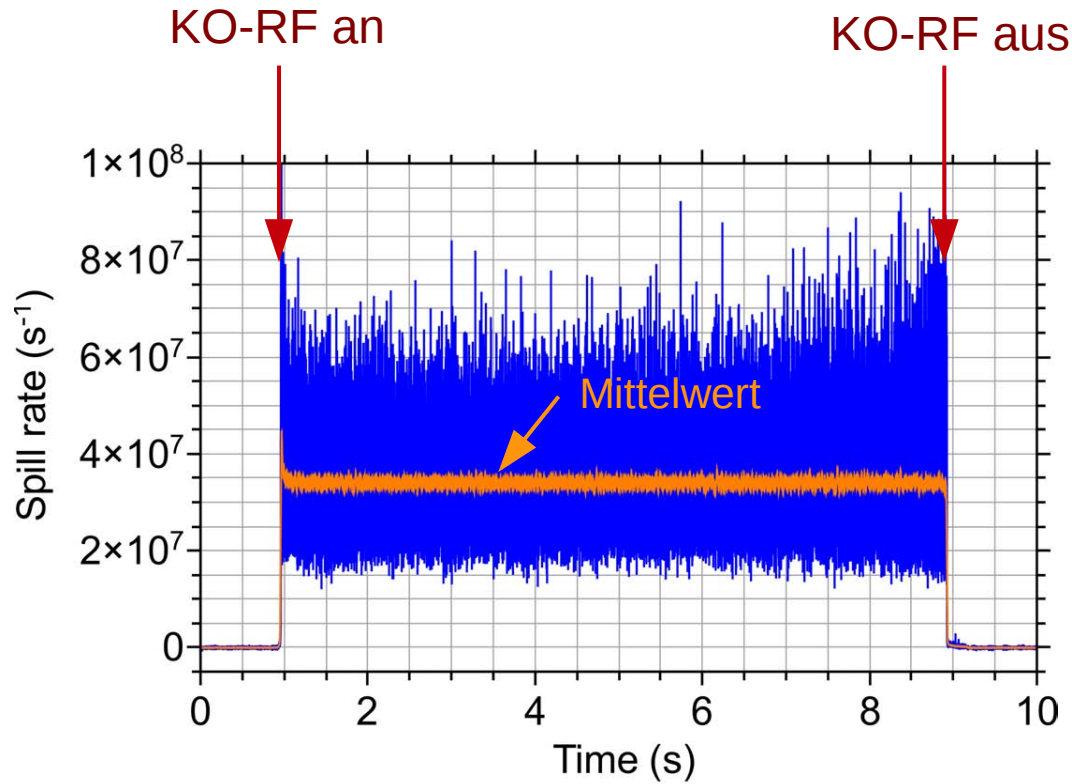
Albrecht, PhD, 1996

- (1) Ändern der **Betatron Frequenz** der noch stabilen Teilchen Richtung Resonanz.
→ **Separatrix schrumpft auf die Teilchenverteilung zu.**

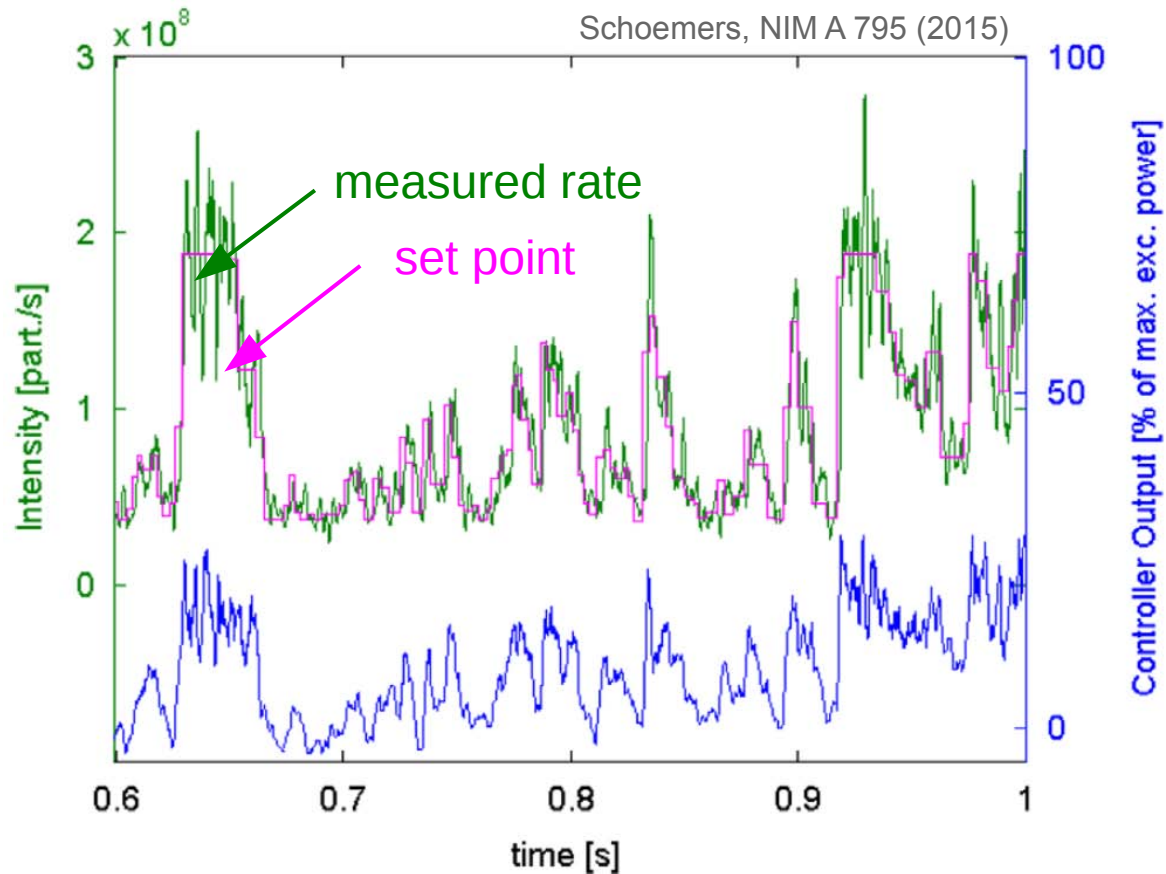
- (2) **Anregen der Betatronschwingung** der stabilen Teilchen durch einen horizontalen RF kicker.
→ Teilchenverteilung bläht sich auf. („RF-Knock-Out“)

Strahl-Extraktion aus einem Ionen-Synchrotron

Extrahierte Strahlströme („Spills“) des Marburger Therapie-Synchrotrons.

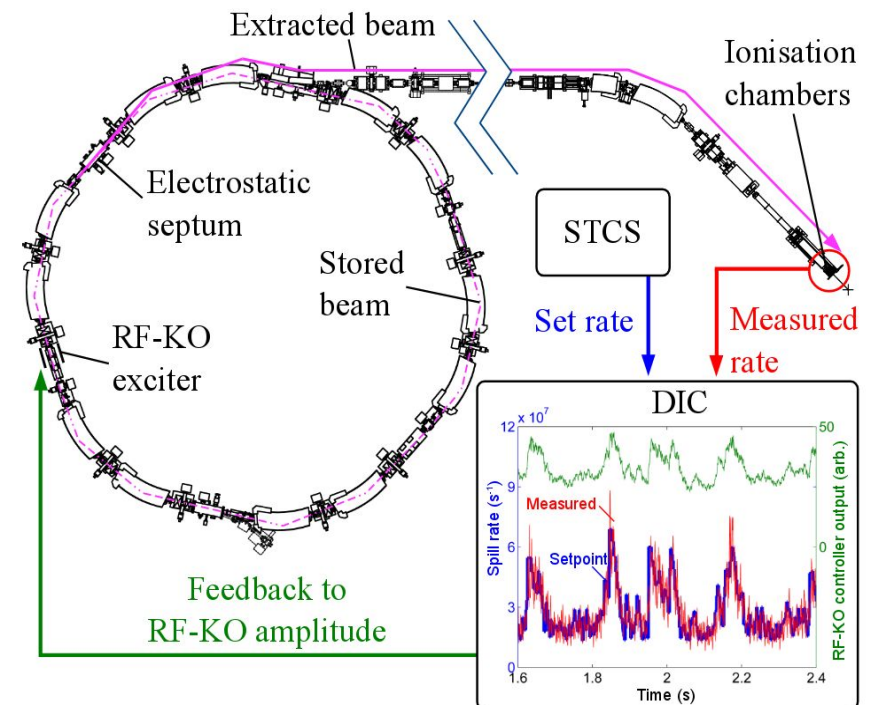


Strahl-Extraktion aus einem Ionen-Synchrotron

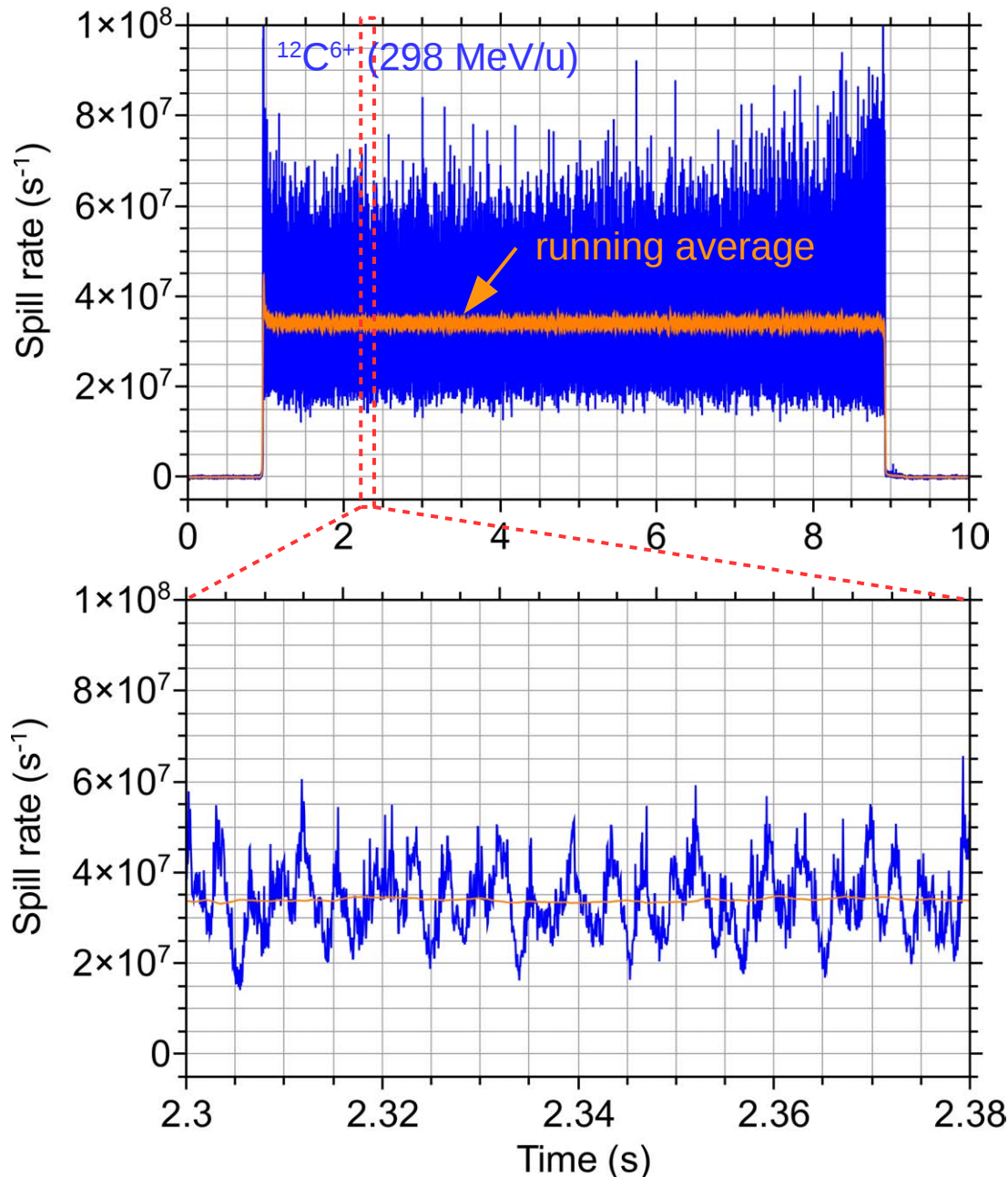


Regelschleife zwischen Strommessung des extrahierten und Anregung des gespeicherten Strahls.

- Stabilisiert Extraktionsrate.
- Schnelle Intensitäts-Änderungen des Strahls möglich (10 ms).



Strahl-Extraktion aus einem Ionen-Synchrotron



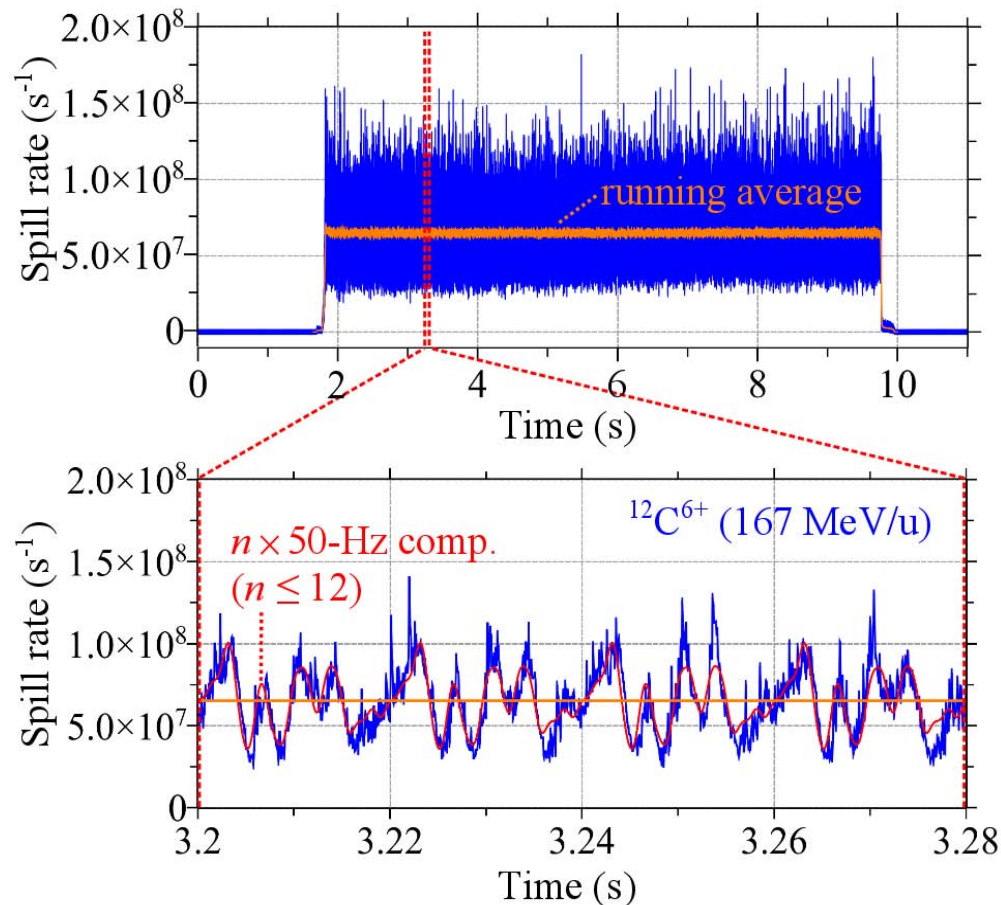
Obwohl über lange Zeiträume stabil, schwankt die Extraktionsrate auf Zeitskalen von \sim ms in einem recht breiten Band um den Sollwert.

Hauptgrund: Restwelligkeit der Magnet-Netzgeräte koppelt **zeitabhängige Störungen** auf die Betatron-Frequenz.

→ **Zeitabhängig** befinden sich mehr oder weniger Teilchen an der Resonanz.

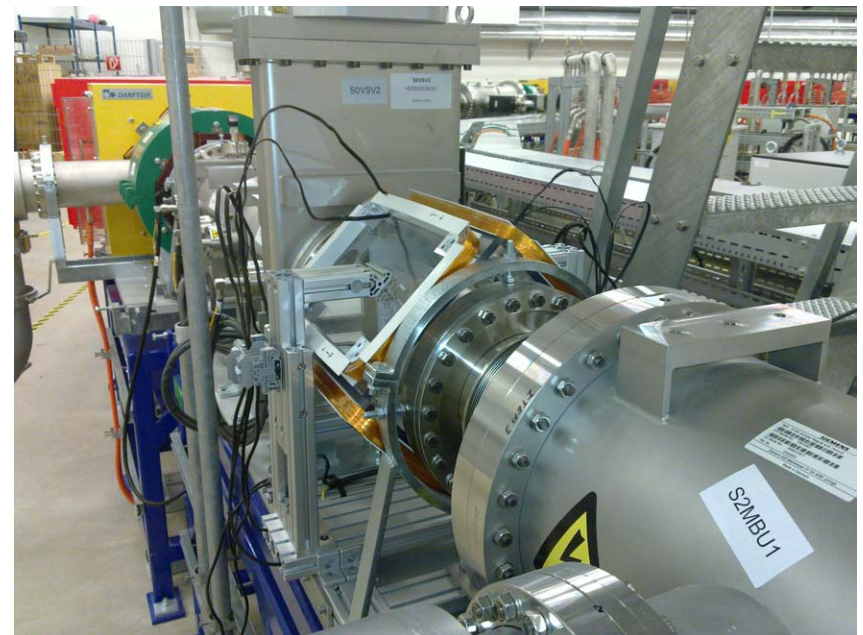
An fast allen Beschleunigern (Therapie- und Forschung) wird aktuell nach Lösungen gesucht, dieses Verhalten zu verbessern.

Strahl-Extraktion aus einem Ionen-Synchrotron



Beispiel MIT:

Schneller Korrektur-Quadrupol-Magnet zur Kompensation der unerwünschten Tune-Verschiebungen.



Master-Projekt zu vergeben!

Kontakt: C.Krantz, S. Schippers

Zusammenfassung

Die Ionenstrahl-Therapie macht sich die **Wechselwirkung** schwerer geladener Teilchen mit Materie zunutze, um eine gezieltere Dosisverteilung zu erreichen.

Eingesetzt werden **Protonen** bis ~ 220 MeV und **$^{12}\text{C}^{6+}$ -Ionen** bis 430 MeV/u.

Das **Zyklotron** hat sich als Beschleuniger für reine Protonentherapie durchgesetzt.

Kohlenstoffionen benötigen einen Beschleuniger, der eine fast 3x höhere magnetische Steifigkeit erlaubt. Dies ist aktuell nur mit **Ionen-Synchrotrons** möglich.

Um ausgedehnte Strahlpulse aus einem Synchrotron zu extrahieren, macht man sich die Stabilitätskriterien der **Betatronbewegung** zunutze.

Danke für Ihre Aufmerksamkeit.